



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(51) Int. Cl.³: C 07 C 61/15
C 07 C 69/757
C 07 C 103/19
C 07 C 121/46



Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

(12) PATENTSCHRIFT A5

636 073

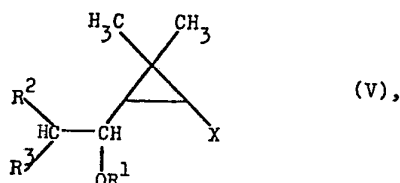
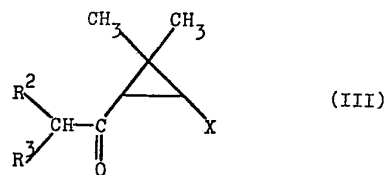
(21) Gesuchsnummer:	252/82	(73) Inhaber:	The Wellcome Foundation Limited, London NW1 (GB)
(62) Teilgesuch von:	11246/76	(72) Erfinder:	Grahame Roy Lee, Strood/Kent (GB)
(22) Anmeldungsdatum:	03.09.1976	(74) Vertreter:	Brühwiler & Co., Zürich
(30) Priorität(en):	05.09.1975 GB 36688/75		
(24) Patent erteilt:	13.05.1983		
(45) Patentschrift veröffentlicht:	13.05.1983		

(54) Verfahren zur Herstellung von substituierten Cyclopropancarboxylatestern.

(57) Die Verbindungen der Formel V werden hergestellt, indem man ein Keton der Formel III mit Hilfe eines selektiven Reduktionsmittels zum entsprechenden Alkohol reduziert und mit einer starken Säure der Formel R¹OH umsetzt.

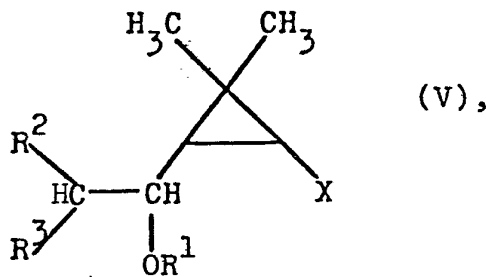
Die Substituenten in den Formeln haben die im Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen.

Die Verbindungen der Formel V sind Zwischenprodukte für die Herstellung von Insektiziden.



PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel V

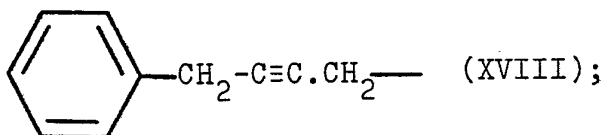
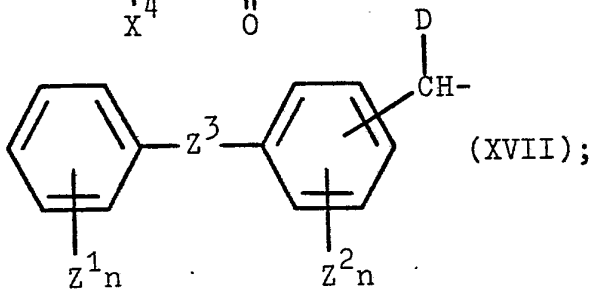
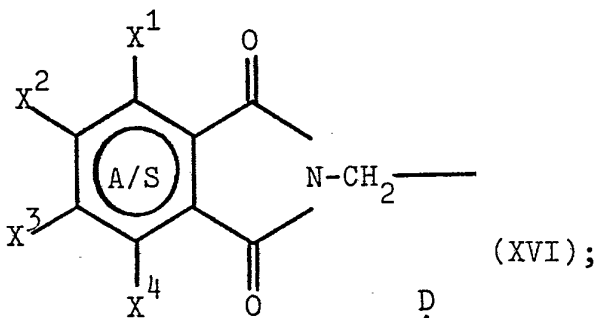
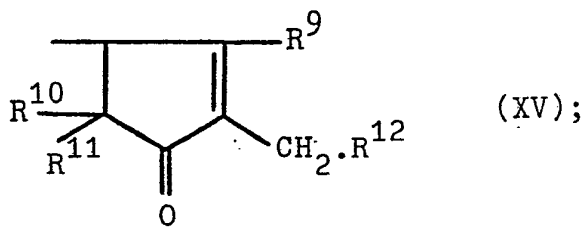
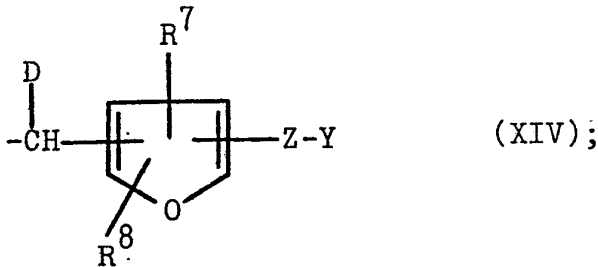


worin

R¹ einen von einer starken Säure R¹OH abgeleiteten Rest darstellt;

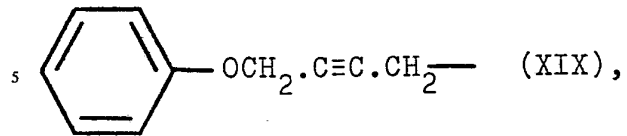
R² und R³, die gleich oder verschieden sind, Chlor oder Brom; und

X eine Nitril-, Carboxyl-, Carbonylhalogenid- oder eine gegebenenfalls durch ein oder zwei Niederalkylgruppen substituierte Carbonamidgruppe oder eine Gruppe der Formel -COOM, wobei M Niederalkyl, Aralkyl, Aryl oder eine Gruppe B darstellt, bedeuten, wobei B einer der Gruppen der Formeln XIV bis XIX



2

oder



worin

Z > O, > S, > CH₂ oder > CO;

Y Wasserstoff, Alkyl, Alkenyl, Alkynyl oder unsubstituiertes oder im Ring ein- oder mehrfach durch Alkyl, Alkenyl, Alkoxy oder Halogen substituiertes Aryl oder Furyl; R⁷ und R⁸, die gleich oder verschieden sind, Wasserstoff, Alkyl oder Alkenyl;

R⁹ Wasserstoff oder Methyl;

R¹⁰ und R¹¹, die gleich oder verschieden sind, Wasserstoff oder Alkyl;

R¹² einen organischen Rest, der in α-Stellung zu der CH₂-Gruppe, an die R¹² gebunden ist, eine ungesättigte Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung aufweist;

(A/S) einen Phenylenrest oder ein Dihydro- oder Tetra-

hydroanalog davon;

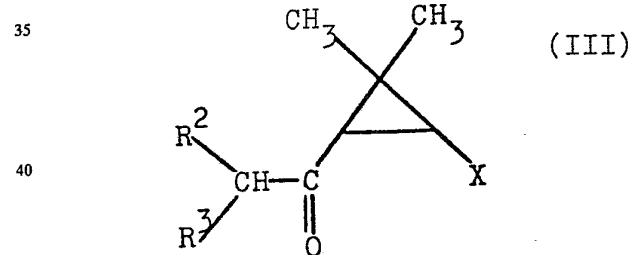
X¹, X², X³ und X⁴, die gleich oder verschieden sind, Wasserstoff, Chlor oder Methyl;

D Wasserstoff, -CN oder -C≡CH;

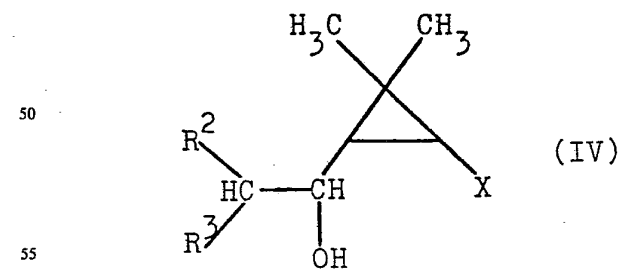
Z¹ und Z², die gleich oder verschieden sind, Chlor oder Methyl;

Z³ > CH₂, > O, > S oder > CO; und

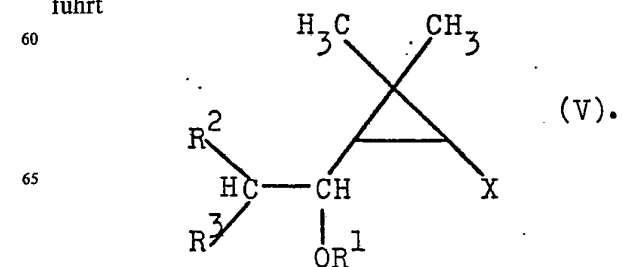
n Null, 1 oder 2 ist, darstellen, entspricht, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Keton der Formel III



mit Hilfe eines selektiven Reduktionsmittels reduziert, den erhaltenen Alkohol der Formel IV



mit einer starken Säure der Formel R¹OH, oder einem reaktiven Derivat davon, in die Verbindung der Formel V überführt



2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Reduktion durch katalytische Hydrierung oder mit Hilfe von Natrium in Äthanol oder Wasser, Aluminiumamalgam in Wasser, einem Aluminiumalkoxyd in Gegenwart eines Alkohols oder unter Verwendung eines Hydrids vornimmt.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass X eine Carboxyl-, Niederalkyloxycarbonyl- oder Aralkyloxycarbonylgruppe bedeutet.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass X eine Äthoxycarbonyl- oder Benzylloxycarbonylgruppe bedeutet.

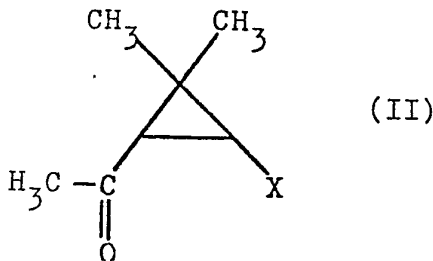
5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass B eine m-Phenoxybenzylgruppe bedeutet.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindungen der Formeln III, IV oder V in trans-Konfiguration vorliegen.

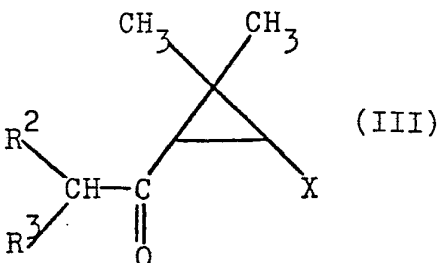
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass man als Verbindung der Formel IV (\pm)trans-Äthyl-3-(β,β -dichlor- α -hydroxyäthyl)-2,2-dimethylcyclopropan-1-carboxylat; (\pm)trans-Benzyl-3-(β,β -dichlor- α -hydroxyäthyl)-2,2-dimethylcyclopropan-1-carboxylat; (\pm)trans-m-Phenoxybenzyl-3-(β,β -dichlor- α -hydroxyäthyl)-2,2-dimethylcyclopropan-1-carboxylat; oder (\pm)trans-Äthyl-3-(β,β -dibrom- α -hydroxyäthyl)-2,2-dimethylcyclopropan-1-carboxylat herstellt.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass man (\pm)trans-Äthyl-3-dichloracetyl-2,2-dimethylcyclopropan-1-carboxylat; (\pm)trans-Benzyl-3-dichloracetyl-2,2-dimethylcyclopropan-1-carboxylat; (\pm)trans-m-Phenoxybenzyl-3-dichloracetyl-2,2-dimethylcyclopropan-1-carboxylat; oder (\pm)trans-Äthyl-3-dibromacetyl-2,2-dimethylcyclopropan-1-carboxylat als Ausgangsstoff einsetzt.

9. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel V, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel II



chloriert oder bromiert und das erhaltene Keton der Formel III



nach dem Verfahren des Anspruchs 1 in die Verbindung der Formel V überführt.

10. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel II chloriert, wobei man als Chlorierungsmittel Sulfurylchlorid oder molekulares Chlor verwendet.

11. Verfahren nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet,

net, dass man die Verbindung der Formel II bromiert, wobei man als Bromierungsmittel flüssiges Brom verwendet.

12. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 und 11, dadurch gekennzeichnet, dass X eine Carboxyl-, Niederalkyloxycarbonyl- oder Aralkyloxycarbonylgruppe bedeutet.

13. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 und 12, dadurch gekennzeichnet, dass X eine Äthoxycarbonyl- oder Benzylloxycarbonylgruppe bedeutet.

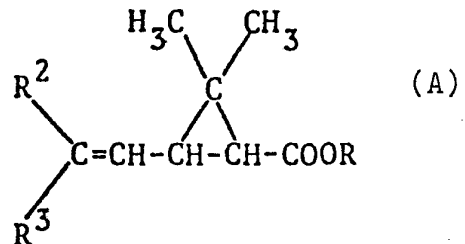
14. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 und 13, dadurch gekennzeichnet, dass B eine m-Phenoxybenzylgruppe bedeutet.

15. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 und 14, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindungen der Formeln II, III, IV oder V in trans-Konfiguration vorliegen.

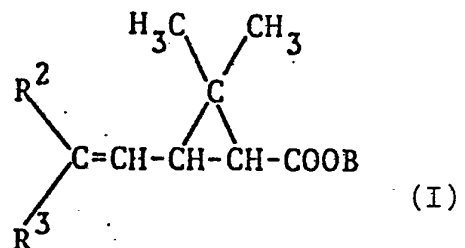
16. Verfahren nach einem der Ansprüche 9 und 15, dadurch gekennzeichnet, dass man (\pm)trans-Benzyl-3-acetyl-2,2-dimethylcyclopropan-1-carboxylat oder (\pm)trans-m-Phenoxybenzyl-3-acetyl-2,2-dimethylcyclopropan-1-carboxylat als Ausgangsstoff einsetzt.

Die Erfindung betrifft ein neuartiges Verfahren, das in den Ansprüchen 1 und 9 definiert ist, zur Herstellung von bekannten substituierten Cyclopropan-carboxylatestern. Die Cyclopropan-carboxylatester können durch Abspalten der im Patentanspruch 1 beschriebenen Säure in Vinylcyclopropan-carboxylatester übergeführt werden.

In der GB-PS 1 413 491 werden Verbindungen der Formel A



sowie deren Salze oder Säurehalogenide beschrieben. In Formel A bedeuten R^2 und R^3 unter anderem Halogen und R Alkyl oder Wasserstoff. Diese Verbindungen werden als geeignete Vorstufen zur Synthese von insektizid wirksamen Estern der Formel I

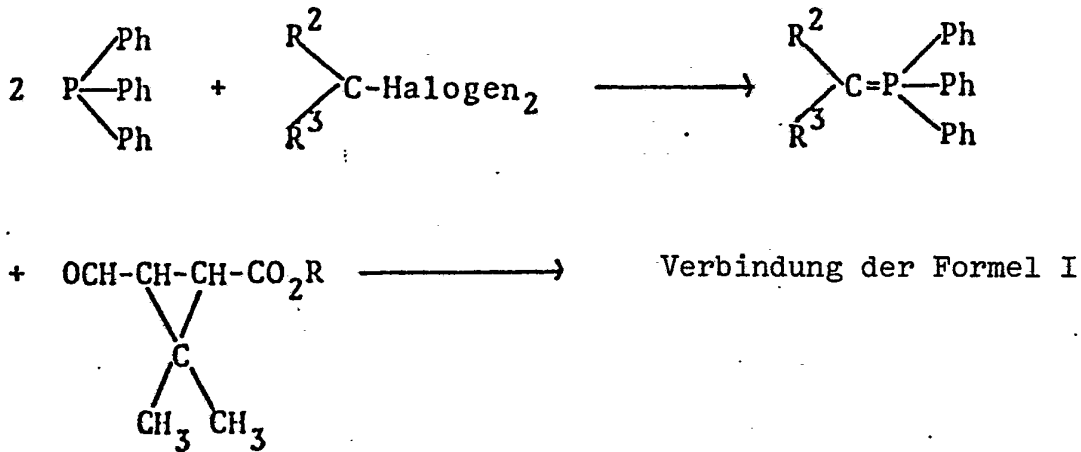


beschrieben. In Formel I bedeuten R^2 und R^3 beide Halogen, wobei in diesem Zusammenhang Chlor oder Brom gemeint sind, und B einen cyclischen Rest, wie er im Oberbegriff des Anspruchs 1 näher beschrieben ist. Diese insektizid wirksamen Ester zeigen eine vielversprechende Aktivität gegenüber einer Vielzahl von schädlichen Arthropoden.

Eine Methode zur Herstellung dieser Verbindungen schliesst die Reaktion eines 1,1-Dihalogen-4-methyl-1,3-pentadiens mit einem Alkyldiazoacetat ein. Diese Synthese ist

jedoch im Hinblick auf die Toxizität und den explosiven Charakter der Diazoacetate gefährlich.

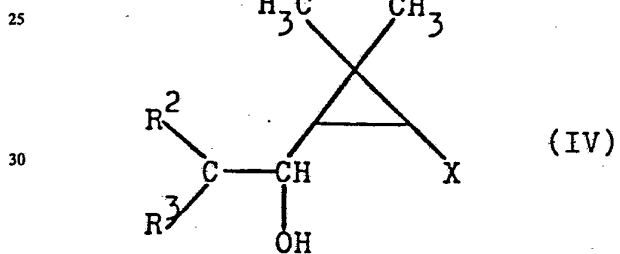
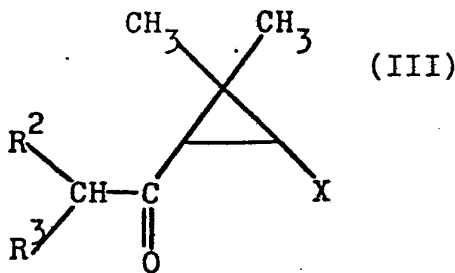
Eine weitere Synthese-Methode schliesst eine Wittig-Synthese entsprechend der folgenden Gleichung ein:



In diesem Formelschema besitzen R, R² und R³ die gleiche Bedeutung wie in Formel A. Diese Methode führt jedoch unglücklicherweise zu der Bildung einer unerwünschten Verunreinigung und zu einer Ringöffnung (J. Chem. Soc. 2470, 1974, und Supplement Publication No. SUP 2113, Seite 9).

Es wurde nun gefunden, dass man die Verbindungen der im Oberbegriff des Anspruchs 1 definierten Formel V in bequemer Weise herstellen kann, indem man ein Keton der Formel III

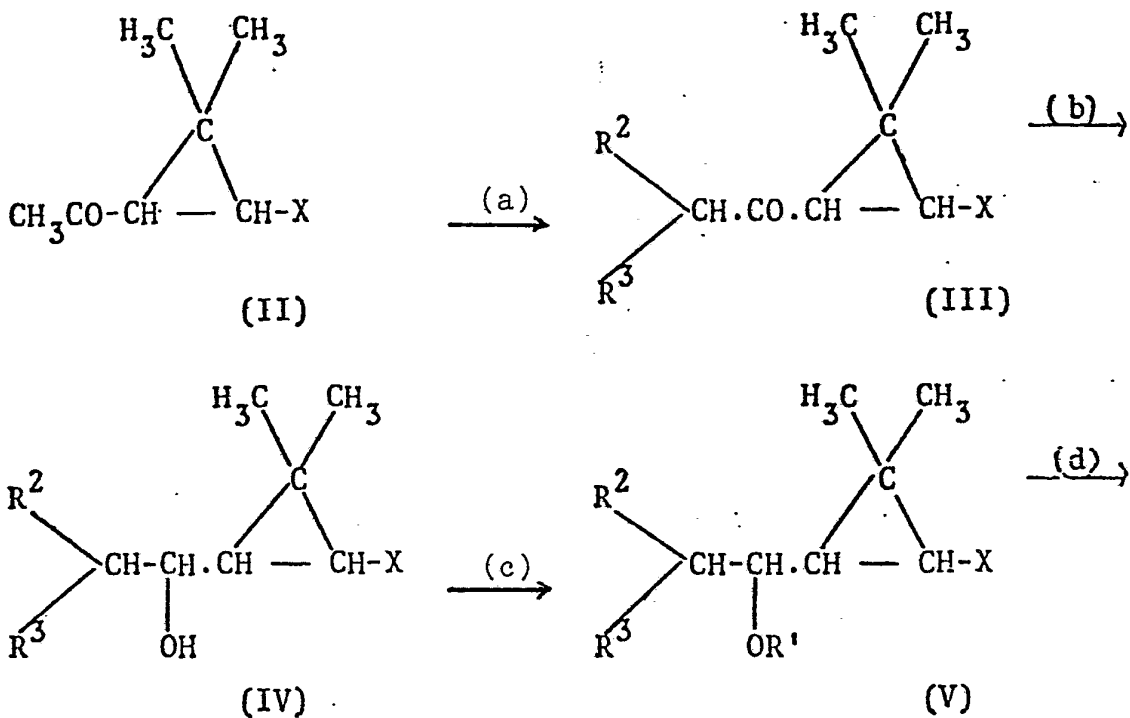
mit Hilfe eines selektiven Reduktionsmittels reduziert, den erhaltenen Alkohol der Formel IV

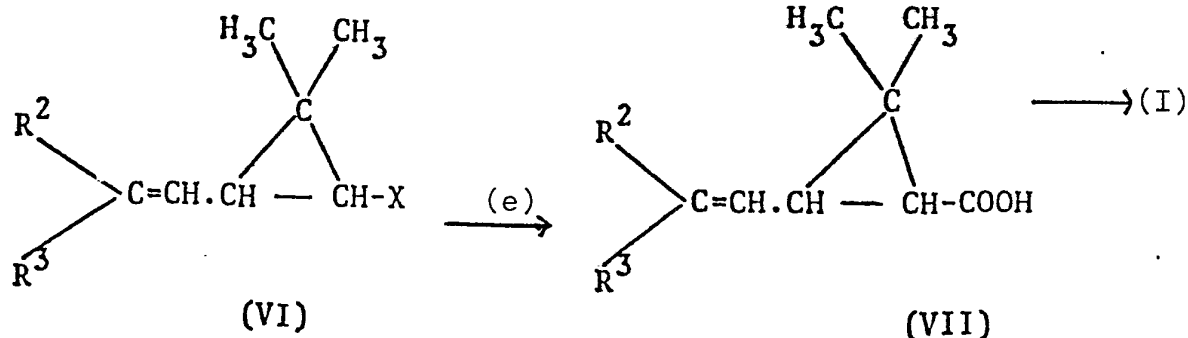


mit einer starken Säure der Formel R¹OH, oder einem funktionellen Derivat davon, in die Verbindung der Formel V überführt.

Die Verbindungen der Formel V können durch Abspalten der Säure R¹OH in die entsprechenden Vinylcyclopropancarboxylatester übergeführt werden.

Schema A





Dieser Syntheseweg umfasst die Bildung von Verbindungen der Formeln II bis VII. In diesen Formeln bedeuten R^2 und R^3 , die gleich oder verschieden sind, Chlor oder Brom und X eine Nitril-, Carboxyl-, Carbonylhalogenid- oder Estergruppe oder eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Niederalkylgruppen substituierte Carbonamidgruppe. Geeignete Estergruppen sind solche der Formel COOM, worin M Niederalkyl wie Äthyl, Aralkyl wie Benzyl oder Aryl wie Gruppen der Formel B, im Oberbegriff des Anspruchs 1 näher definiert, bedeutet.

Bei der Durchführung des dargestellten Verfahrens wurde überraschenderweise gefunden, dass die Dihalogenverbindungen der Formel III leicht durch Halogenierung der Acetylverbindungen der Formel II hergestellt werden können, ohne dass es dabei zu einer Verunreinigung durch die Monohalogenverbindungen oder die Bildung der entsprechenden Trihalogenverbindungen kommt. Darüber hinaus wurde gefunden, dass die sekundären Alkohole der Formel IV leicht in die Vinylverbindungen der Formel VI übergeführt werden können, indem man zuerst einen Ester der Formel V, worin R^1O eine abspaltbare Gruppe bedeutet, herstellt und in Stufe (d) aus diesem Ester die Säure R^1OH , welche anschliessend zur Bildung weiteren Esters der Formel V wiederverwendet werden kann, abspaltet, ohne dass es zu einer Öffnung des Cyclopropanrings kommt.

Die Chlorierung der Acetylverbindungen der Formel II wird bevorzugt unter Verwendung von Sulfurylchlorid durchgeführt. Die Reaktion kann bei niedrigen Temperaturen, z. B. von 0 bis 50 °C durchgeführt werden, obwohl auch höhere Temperaturen bis zur Rückflusstemperatur des Reaktionsgemisches angewendet werden können. Das Sulfurylchlorid sollte möglichst in einem molaren Überschuss eingesetzt werden. Die Menge des Sulfurylchlorids kann beispielsweise 2 bis 4 oder sogar 10 Mol-Äquivalent, bezogen auf die Acetylverbindung der Formel II betragen. Die Umsetzung wird vorzugsweise in Abwesenheit eines Lösungsmittels durchgeführt, obwohl gewünschtenfalls auch ein Lösungsmittel, z. B. Tetrachlorkohlenstoff, verwendet werden kann.

Die Chlorierung kann ausserdem unter Verwendung von molekularem Chlor in Gegenwart eines Katalysators wie einem Peroxyd, z. B. Benzoylperoxyd, oder unter Einwirkung katalytisch wirkender Strahlung, insbesondere von ultraviolettem Licht, bewirkt werden. Führt man die Chlorierung mit molekularem Chlor in Tetrachlorkohlenstoff durch, so ist die Verwendung eines Katalysators nicht notwendig; diese Reaktion kann bei Raumtemperatur durchgeführt werden.

Die Bromierung von Acetylverbindungen der Formel II kann unter Verwendung von flüssigem Brom in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels wie Äther bewirkt werden; die Reaktion verläuft rasch bei Raumtemperatur.

Die Reduktion der Dihalogenverbindungen der Formel III zu den Hydroxyverbindungen der Formel IV entsprechend Verfahrensstufe (b) kann nach irgendeiner der für die

15 Reduktion von Ketonen zu sekundären Alkoholen bekannter Methoden durchgeführt werden. Geeignete Methoden sind beispielsweise die Reduktion mit Natrium in Äthanol oder mit Natrium oder Alumoniumamalgam in Wasser, die katalytische Hydrierung, z. B. mit einem Nickelkatalysator wie Raney-Nickel sowie die Methode nach Ponndorf unter Verwendung von einem Aluminiumalkoxyd und einem Alkohol, z. B. Aluminiumpropoxyd und Isopropanol.

20 Bevorzugt wird die Reduktion mit Hilfe eines Hydrids, z. B. Natriumborhydrid, vorzugsweise in Gegenwart eines Lösungsmittels, durchgeführt. Geeignete Lösungsmittel sind Alkanole, Äther wie Dioxan oder deren wässrige Lösungen.

25 In Verfahrensstufe (c) wird ein Alkohol der Formel IV durch Umsetzung mit einer Säure R^1OH oder einem reaktiven Derivat davon, z. B. einem Säurechlorid, -bromid oder -anhydrid, in einen Ester der Formel V übergeführt werden. Die Säure der Formel R^1OH ist eine starke Säure, vorzugsweise eine starke organische Säure, insbesondere eine Alkyl-, Aralkyl- oder Arylsulfonsäure, z. B. p-Toluolsulfonsäure, Trifluormethansulfonsäure, Methansulfonsäure, p-Brombenzolsulfonsäure oder eine Halogenalkansäure wie beispielsweise Trichloressigsäure oder Trifluoressigsäure.

30 Die Reaktion verläuft rasch bei Raumtemperatur und wird zweckmässigerweise unter Verwendung eines Lösungsmittels wie Pyridin durchgeführt. Das Olefin der Formel VI kann dann aus dem Ester der Formel V durch Abspaltung der Säure R^1OH in Gegenwart einer Base erhalten werden. Um die gleichzeitig verlaufende Substitutionsreaktion auf ein Minimum zurückzudrängen, ist es zweckmässig, die Reaktionsbedingungen so zu wählen, dass die Abspaltung der Säure mit Hilfe einer starken Base begünstigt wird. Als Beispiele für geeignete Reaktionsteilnehmer sind zu nennen: Alkalimetallalkoxyde, z. B. Natriummethoxyd oder -äthoxyd oder Kalium-tert.-butoxyd in dem entsprechenden Alkanol, Alkalimetallhydroxyde wie Natriumhydroxyd in einem Alkanol sowie Kalium-tert.-butoxyd in einem nichtpolaren Lösungsmittel wie Benzol, Toluol oder einem halogenierten Kohlenwasserstoff, wie beispielsweise Tetrachlorkohlenstoff, Dichlormethan oder Dichloräthan. Die Umsetzung kann bei Raumtemperatur oder unter Erhitzen auf die Rückflusstemperatur des Reaktionsgemisches durchgeführt werden.

35 Schlägt man den im Formelschema A beschriebenen Syntheseweg ein, so kann selbstverständlich die Bedeutung der Gruppe X innerhalb der angegebenen Definition variiert werden. So kann es beispielsweise günstig sein, die Verfahrensstufe (a) unter Verwendung eines Alkylesters durchzuführen, danach jedoch die Verbindung der Formel III in einen Ester eines Alkohols der Formel BOH überzuführen, bevor die Synthese weitergeführt wird. In ähnlicher Weise ist es wichtig, dass in den einzelnen Reaktionsstufen die Gruppe X mit den eingesetzten Reaktionspartnern verträglich ist.

40 Bedeutet in der Verbindung der Formel VI X einen Ester eines Alkohols der Formel BOH, worin B die im Oberbegriff

Die Sulfoniumverbindung der Formel XI wird bevorzugt durch Umsetzung von Dimethylsulfid mit einer Verbindung der Formel X in einem polaren oder nichtpolaren Lösungsmittel bei Raumtemperatur hergestellt. Die resultierende Sulfoniumverbindung der Formel XI kann dann mit Hilfe einer Base, z. B. einem Alkalimetallhydroxyd, -alkoxyd oder -hydrid in einem Alkanol, dehydrohalogeniert werden. Bevorzugt verwendet man eine Alkalimetallcarbonatlösung und Chloroform, um die Zersetzung des Ylids der Formel XII auf ein Minium zu beschränken.

Diejenigen Acetylverbindungen der Formel II, die Ester eines Alkohols der Formel BOH darstellen, werden üblicherweise mit Hilfe bekannter Methoden aus anderen entsprechenden Acetylverbindungen hergestellt. Dies kann beispielsweise durch Umesterung eines Alkylesters oder durch Hydrolyse und anschließende Veresterung analog zur Umwandlung eines Olefins der Formel VI in eine Verbindung der Formel I geschehen.

Als besonders wirksam haben sich Ester der Formel I erwiesen, welche sich vom 5-Benzyl-3-furylmethylalkohol (in Formel XIV bedeuten Z-Y 5-Benzyl, D = R⁷ = R⁸ Wasserstoff) und m-Phenoxybenzyl (in Formel XVII bedeuten Z³ Sauerstoff, D Wasserstoff und n Null) ableiten. Andere spezifische Ester, die zu der obengenannten Verbindungsklasse zählen, sind im Detail in der GB-PS 1 413 491 beschrieben.

Erfolgt die Synthese der Acetylverbindungen der Formel II mit Hilfe der im Reaktionsschema B dargestellten Umsetzungen, so erhält man gezielt die reinen trans-Isomere (geometrische Isomere); während der anschließenden Reaktionsfolge zur Überführung in die Vinylester der Formel VI wird die trans-Konfiguration beibehalten. Nichtsdestoweniger ist es gewünschtenfalls möglich, eine trans-Verbindung der Formeln II bis VII in das entsprechende cis-Isomer oder ein cis/trans-Isomerengemisch zu überführen, um das entsprechende cis-Isomer oder ein cis/trans-Isomerengemisch der insektiziden Verbindungen der Formel I zu erhalten.

So kann beispielsweise ein cis/trans-Gemisch in bequemer Weise erhalten werden, indem man eine Verbindung der Formel II, III, V oder VI in ihr Säurechlorid überführt und das Säurechlorid auf eine Temperatur oberhalb 100 °C, z. B. auf 110 bis 150 °C, erhitzt. Das Erhitzen des Säurechlorids der Säure der Formel VII führt zur Einstellung eines Gleichgewichts, wobei ein Gemisch erhalten wird, indem das cis/trans-Verhältnis 20 bis 25:80 bis 75 beträgt. Alternativ kann die Umwandlung in ein cis/trans-Gemisch durch Einwirkung von ultravioletter Strahlung bewirkt werden. Derartige Gemische können nach üblichen Methoden aufgetrennt werden, z. B. durch Destillation eines Esters oder durch fraktionierte Kristallisation der entsprechenden Säuren.

Die Verbindungen der Formeln II bis VII sowie die insektiziden Ester der Formel I können sowohl optische als auch geometrische Isomerie zeigen.

Die Bildung des Cyclopropanringes in einem frühen Stadium des Syntheseweges von VI zu VII erlaubt, sofern notwendig, die Aufspaltung der optischen Isomere der als Racemat vorliegenden Ausverbindungen der Formel II, wobei die stärker insektizid wirksamen (+)-Isomere der Verbindungen der Formel I auf dem Wege über die (+)-Isomere der Verbindungen der Formeln II bis V erhalten werden.

Die Racemate all dieser Verbindungen können in die (+)- und (-)-Isomere aufgetrennt werden, um die entsprechenden (+)- oder (-)-Isomere der insektiziden Ester zu erhalten; andererseits können die Racemate selbst zur Herstellung racemischer Gemische der insektiziden Ester der Formel I verwendet werden.

Die Racemate von Verbindungen der Formeln II bis VI

können nach bekannten Methoden aufgetrennt werden, was bevorzugt durch Umsetzung der entsprechenden (\pm)-Säure mit einer optisch aktiven Base, wie beispielsweise einem Alkaloid, z. B. Chinin, α -Phenyläthylamin oder threo-1-p-Nitrophenyl-2-(N,N-dimethylamino)-propan-1,3-diol, geschehen kann.

Die nachfolgenden Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung.

Beispiel 1

A: Carbäthoxymethyl-dimethylsulfoniumbromid

Eine Lösung von 530 g (3,17 Mol) Äthylbromacetat und 228 g (3,67 Mol) Dimethylsulfid in 1,0 Liter Aceton wurde drei Tage bei Zimmertemperatur gerührt. Nach Filtrieren des Gemisches erhielt man das Sulfoniumbromid als einen weissen, kristallinen Feststoff, Schmelzpunkt 78° bis 79 °C.

B: Äthyl-(dimethylsulfuranyliden)-acetat

Eine Lösung von 85,7 g (0,37 Mol) Sulfoniumbromid in 280 ml Chloroform wurde bei 5 bis 10 °C kräftig gerührt und in einer Portion mit einem Gemisch aus 212 ml gesättigter Kaliumcarbonatlösung und 29,5 ml 12,5n-Natriumhydroxydlösung behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 15 bis 20 °C erwärmt und 15 Minuten bei dieser Temperatur gehalten. Nach Entfernung des Salzes durch Filtrieren wurde das Filtrat abgetrennt und die obere Chloroformschicht 2 Stunden über wasserfreiem Kaliumcarbonat getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum bei 25 °C/1 mm Hg erhielt man das Ylid als ein hellgelbes Öl.

C: (\pm) trans-Äthyl-3-acetyl-2,2-dimethylcyclopropan-1-carboxylat

Eine Lösung von 49,3 g (0,33 Mol) des Ylids und 146 g (149 Mol) Mesityloxyd in 750 ml trockenem Benzol wurde 18 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Entfernung des Lösungsmittels und überschüssigen Reagens durch Destillation ergab sich ein Rückstand. Diese Flüssigkeit wurde fraktioniert destilliert und das bei 45 °C/1 mm Hg siedende Produkt gesammelt. Das gewünschte Cyclopropan fiel als eine farblose Flüssigkeit an.

Beispiel 2

(\pm) trans-Äthyl-3-dichloracetyl-2,2-dimethylcyclopropan-1-carboxylat

59,4 g (0,44 Mol) Sulfurylchlorid wurden tropfenweise zu 20,4 g (0,11 Mol) Äthyl-3-acetyl-2,2-dimethylcyclopropan-1-carboxylat unter Eiskühlung zugesetzt. Die Lösung wurde 16 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Überschüssiges Reagens wurde unter Vakuum entfernt und der Rückstand in 50 ml Äther gelöst. Der Ätherextrakt wurde mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, in Vakuum eingedampft und ergab eine hellgelbe Flüssigkeit vom Siedepunkt 85 °C/0,05 mm Hg.

Beispiel 3

(\pm) trans-Äthyl-3-(β,β -dichlor- α -hydroxyäthyl)-2,2-dimethylcyclopropan-1-carboxylat

2,4 g (0,063 Mol) festes Natriumborhydrid wurden portionenweise zu einer gekühlten Lösung von 16,0 g (0,063 Mol) (\pm) trans-Äthyl-3-dichloracetyl-2,2-dimethylcyclopropan-1-carboxylat in 160 ml Methanol zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 3 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Der grösste Teil des Methanols wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand in 150 ml Eis/Wasser gegossen. Er wurde dreimal mit je 100 ml Äther extrahiert, die Ätherextrakte vereinigt, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man erhielt die Hydroxyverbindung als eine hellgelbe Flüssigkeit vom Siedepunkt 110 °C/0,07 mm Hg.

Beispiel 4

(±) trans-Äthyl-3-(β,β-dichlor-α-hydroxyäthyl)-2,2-dimethylcyclopropan-1-carboxylat

0,97 g (0,005 Mol) Aluminiumisopropoxyd und 1,0 g (0,004 Mol) (±) trans-Äthyl-3-dichloracetyl-2,2-dimethylcyclopropan-1-carboxylat wurden 16 Stunden in 6,0 ml Isopropanol unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Gemisch in 50 ml 2n-Salzsäure gegossen und dreimal mit je 30 ml Äther extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden zweimal mit je 50 ml Wasser extrahiert, getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man erhielt ein farbloses Öl. Dieses Produkt war gemäss NMR- und IR-Spektren sowie Gaschromatographie mit der aus der in Beispiel 3 beschriebenen Natriumborhydridreduktion erhaltenen Titelverbindung identisch.

Beispiel 5

(±) trans-Äthyl-3-(β,β-dichlor-α-tosyloxyäthyl)-2,2-dimethylcyclopropan-1-carboxylat

Eine Lösung von 28,0 g (0,11 Mol) (±) trans-Äthyl-3-(β,β-dichlor-α-hydroxyäthyl)-2,2-dimethylcyclopropan-1-carboxylat in 168 ml Pyridin wurde tropfenweise zu einer Lösung von 44,2 g (0,23 Mol) Tosylchlorid in 224 ml Pyridin zugesetzt und bei 40 °C gehalten. Nach der Zugabe wurde das Gemisch drei Tage bei 4 °C gelagert. Der grösste Teil des Pyridins wurde unter Vakuum bei 40 °C entfernt und der Rückstand in 200 ml Eis/Wasser gegossen. Nach Ansäuerung mit konzentrierter Salzsäure wurde dieses Gemisch dreimal mit je 100 ml Äther extrahiert, die Ätherschichten vereinigt, getrocknet und zu einem hellgelben Öl eingedampft, das nach Stehenlassen kristallisierte. Das Tosylat wurde aus Cyclohexan umkristallisiert, Schmelzpunkt 71 °C.

Beispiel 6

A: (±) trans-Äthyl-3-(β,β-dichlor-α-brosyloxyäthyl)-2-dimethylcyclopropan-1-carboxylat

Eine Lösung von 5,0 g (0,020 Mol) (±) trans-Äthyl-3-(β,β-dichlor-α-hydroxyäthyl)-2,2-dimethylcyclopropan-1-carboxylat in 30 ml Pyridin wurde tropfenweise zu einer Lösung von 10, 18 g (0,040 Mol) Brosylchlorid in 30 ml Pyridin zugegeben und bei 40 °C gehalten. Nach der Zugabe wurde das Gemisch 3 Tage bei Zimmertemperatur gerührt und dann in 200 ml Wasser gegossen, mit konzentrierter Salzsäure angesäuert, dreimal mit je 80 ml Äther extrahiert, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zu einem weissen Feststoff eingedampft. Dieser hatte nach Umkristallisation aus Cyclohexan einen Schmelzpunkt von 83 °C.

B: Durch eine ähnliche Reaktion, in welcher das Brosylchlorid durch Mesylchlorid ersetzt wurde, stellte man (±) trans-Äthyl-3-(β,β-dichlor-α-mesyloxyäthyl)-2,2-dimethylcyclopropan-1-carboxylat her, das eine hellgelbe Flüssigkeit war.

$\delta(\text{CDCl}_3)$ 1,12–1,39 (9H, m), 1,62–2,15 (2H, m), 3,18 (3H, s), 4,18 (2H, q, J 7Hz), 4,70 (1H, d von d, J 3&9 Hz), 6,03 (1H, d, J 3Hz).

Beispiel 7

(±) trans-Äthyl-3-(β,β-dichlor-α-trifluoracetoxyäthyl)-2,2-dimethylcyclopropan-1-carboxylat

1,0 g (0,004 Mol) (±) trans-Äthyl-3-(β,β-dichlor-α-hydroxyäthyl)-2,2-dimethylcyclopropan-1-carboxylat wurde mit 5,0 g (0,024 Mol) Trifluoressigsäureanhydrid behandelt und das Gemisch 16 Stunden bei Zimmertemperatur in feuchtigkeitsfreier Atmosphäre gerührt. Überschüssiges Reagens wurde im Vakuum entfernt, und es blieb das Trifluoracetat als eine hellgelbe Flüssigkeit zurück. Diese wurde unter Ausschluss von Feuchtigkeit gelagert und ohne weitere Reinigung verwendet.

$\delta(\text{CDCl}_3)$ 1,08–1,41 (9Hz, m), 1,57–2,07 (2H, m), 4,18 (2H, q, J 7Hz), 5,06 (1H, d von d, J 5 & 9 Hz), 5,92 (1H, d, J 5Hz).

Beispiel 8

(±) trans-3-Acetyl-2,2-dimethylcyclopropan-1-carbonsäure 36,0 g (0,2 Mol) Äthyl-2-acetyl-2,2-dimethylcyclopropan-1-carboxylat und 391 ml n-Kaliumhydroxyd in 391 ml Äthanol wurden zwei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Überschüssiger Alkohol wurde im Vakuum entfernt und die erhaltene Lösung mit 40 ml konzentrierter Salzsäure angesäuert. Sie fiel als ein Feststoff aus, der dreimal mit je 200 ml Äther extrahiert, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zu einem cremigen Feststoff vom Schmelzpunkt 111 °C eingedampft wurde.

Beispiel 9

(±) trans-3-Acetyl-2,2-dimethylcyclopropan-1-carboxamid 45,7 g (0,40 Mol) Thionylchlorid wurden tropfenweise zu einer Lösung von 30,0 g (0,20 Mol) 3-Acetyl-2,2-dimethylcyclopropan-1-carbonsäure in 300 ml Benzol zugesetzt und das Gemisch zwei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Überschüssiges Lösungsmittel und Reagens wurden im Vakuum entfernt und der Rückstand in 320 ml Dimethoxyäthan gelöst. Diese Lösung wurde zu 1600 ml Dimethoxyäthan zugegeben, die mit Ammoniakgas gesättigt waren, und das Gemisch 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach Entfernung von einigen anorganischen Salzen durch Filtrieren wurde das Filtrat im Vakuum eingedampft und ergab einen weissen Feststoff, der als das verlangte Amid identifiziert wurde.

Beispiel 10

(±) trans-3-Acetyl-1-cyano-2,2-dimethylcyclopropan 202,4 g (1,32 Mol) Phosphoroxchlorid wurden tropfenweise zu einer Lösung von 34,6 g (0,22 Mol) 3-Acetyl-2,2-dimethylcyclopropan-1-carboxamid in 140 ml Benzol zugegeben und das erhaltene Gemisch 3 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Überschüssige Reagentien wurden im Vakuum entfernt und der Rückstand in 100 ml Äther gelöst. Dann wurde dreimal mit je 60 ml Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man erhielt ein dunkles Öl vom Siedepunkt 72 bis 75 °C/1,0 mm Hg.

Beispiel 11

(±) trans-Benzyl-3-acetyl-2,2-dimethylcyclopropan-1-carboxylat

25,5 g (0,21 Mol) Thionylchlorid wurden tropfenweise zu einer Lösung von 16,7 g (0,11 Mol) 3-Acetyl-2,2-dimethylcyclopropan-1-carbonsäure in 250 ml trockenem Benzol zugegeben und dann 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Gemisch wurde im Vakuum eingedampft, der Rückstand in 100 ml Benzol aufgenommen und nochmals eingedampft. Dieser Rückstand wurde in 150 ml Benzol gelöst und 13,1 g (0,12 Mol) Benzylalkohol zugesetzt. Nach Kühlen des Gemisches in Eis wurden 11,3 g (0,12 Mol) Pyridin tropfenweise zugegeben und das Gemisch 16 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Diese organische Phase wurde zweimal mit je 80 ml 2-Natriumhydroxydlösung, zweimal mit je 80 ml Wasser, zweimal mit je 80 ml n-Salzsäure, zweimal mit je 80 ml Wasser und einmal mit 80 ml Natriumchloridlösung extrahiert, dann über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zu einem hellgelben Öl eingedampft. Die Reinigung erfolgte durch Herabfliessen in einer Aluminiumoxydsäure (75 g) unter Verwendung von 40/60 Petroläther als Eluierungsmittel. Dies ergab ein klares viskoses Öl.

Beispiel 12

(±) trans-Benzyl-3-dichloracetyl-2,2-dimethylcyclopropan-1-carboxylat

39,5 g (0,29 Mol) Sulfurylchlorid wurden tropfenweise zu 18,0 g (0,07 Mol) Benzyl-3-acetyl-2,2-dimethylcyclopropan-1-carboxylat unter Eiskühlung zugesetzt. Diese Lösung wurde 16 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Überschüssiges Reagens wurde unter Vakuum entfernt und der Rückstand in 100 ml Äther gelöst. Man wusch zweimal mit je 50 ml Wasser, trocknete über wasserfreiem Magnesiumsulfat und dampfte im Vakuum ein. Es fiel ein viskoses Öl an.

$\delta(\text{CDCl}_3)$ 1,38 (3H, s), 1,58 (3H, s), 2,74 (1H, d, J 6 Hz), 3,17 (1H, d, J 6 Hz), 5,41 (2H, s), 6,11 (1H, s), 7,69 (5H, s).

Beispiel 13

(±) trans-Benzyl-3-(β,β -dichlor- α -hydroxyäthyl)-2,2-dimethylcyclopropan-1-carboxylat

2,56 g (0,068 Mol) festes Natriumborhydrid wurden portionenweise zu einer gekühlten Lösung von 21,3 g (0,068 Mol) des Produkts von Beispiel 12 in 200 ml Methanol zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 3 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt und dann der grösste Teil des Methanols unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde in 200 ml Eis/Wasser gegossen und dreimal mit je 100 ml Äther extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten wurden über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und unter Vakuum zu einem gelben Öl eingedampft. Die Reinigung erfolgte durch Herabfliessen in einer Aluminiumoxydsäule Grad III (100 g) unter Verwendung von 40/60 Petroläther als Eluierungsmittel, um das schnellfliessende Nebenprodukt zu entfernen. Die weitere Eluierung mit Toluol ergab den gewünschten Dichloralkohol.

$\delta(\text{CDCl}_3)$ 1,32 (6H, s), 1,52–1,91 (2H, m), 2,62 (1H, breit s, mit D_2O austauschbar), 3,51–3,79 (1H, m), 5,79 (1H, d, J 4 Hz), 7,44 (5H, s).

ν max. (Film) 3457, 1730, 1165, 1117, 791, 733, 698 cm^{-1} .

Beispiel 14

(±) trans-Benzyl-3-(β,β -dichlor- α -tosyloxyäthyl)-2,2-dimethylcyclopropan-1-carboxylat

5,0 g (0,016 Mol) einer Lösung des Produkts von Beispiel 13 in 30 ml Pyridin wurden tropfenweise zu einer Lösung von 6,0 g (0,032 Mol) Tosylchlorid in 30 ml Pyridin zugesetzt und das Gemisch 3 Tage bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Der grösste Teil des Pyridins wurde unter Vakuum entfernt und der Rückstand in 200 ml Eis/Wasser gegossen. Dieser wurde mit konzentrierter Salzsäure angesäuert und dreimal mit je 100 ml Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherphasen wurden über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zu einem dicken Öl eingedampft. Dieses wurde mit 40/60 Petroläther verrieben und ergab das Tosylat als schmutzigweissen Feststoff. Die Umkristallisation erfolgte aus 60/80 Petroläther, Schmelzpunkt 98 °C.

$\delta(\text{CDCl}_3)$ 1,21 (3H, s), 1,24 (3H, s), 1,76–2,22 (2H, m), 2,52 (3H, s), 4,72 (1H, d von d, J 3 & 9 Hz), 5,22 (2H, s), 5,99 (1H, d, J 3 Hz), 7,26–7,95 (9H, m).

ν max. (Mull) 1726, 1217, 1177, 920, 840 cm^{-1}

Beispiel 15

m-Phenoxybenzyl (dimethylsulfuranyliden)-acetat

Eine Lösung von 50,0 g (0,13 Mol) Carbo-(m-phenoxybenzoy)methylidimethylsulfoniumbromid in 103 ml Chloroform wurde kräftig bei 5° bis 10 °C gerührt und in einer Portion mit einem Gemisch von 78 ml gesättigter Kaliumcarbonatlösung und 10,3 ml 12,5n-Natriumhydroxydlösung behandelt. Das Reaktionsgemisch wurde auf 15 bis 20 °C erwärmt und bei dieser Temperatur 15 Minuten gehalten.

Nach Entfernung des Salzes durch Filtrieren wurde das Filtrat abgetrennt und die untere Chloroformschicht über wasserfreiem Kaliumcarbonat 2 Stunden getrocknet. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum bei 25 °C/1 mm Hg erhielt man das Ylid als hellgelbes Öl.

Beispiel 16

(±) trans-m-Phenoxybenzyl-3-acetyl-2,2-dimethylcyclopropan-1-carboxylat

a) Eine Lösung von 34,6 g (0,11 Mol) des Produkts von Beispiel 15 und 44,7 g (0,46 Mol) Mesityloxyd in 330 ml Äthanol wurde 16 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach Entfernung des Lösungsmittels und überschüssigen Reagens im Vakuum erhielt man einen Rückstand von 37,5 g. Dieser wurde durch Hinabfliessen in einer Aluminiumoxydsäule Grad III (120 g) unter Verwendung von 60/80 Petroläther, der 10% Toluol enthielt, als Eluierungsmittel gereinigt. Dies ergab die gewünschte Verbindung als ein hellgelbes Öl.

b) Eine Lösung von 33,3 g (0,21 Mol) (±) trans-3-Acetyl-2,2-dimethylcyclopropan-1-carbonsäure in 500 ml trockenem Benzol wurde mit 50,8 g (0,42 Mol) Thionylchlorid behandelt und 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Sie wurde im Vakuum eingedampft, um alle überschüssigen Reagentien zu entfernen, und der Rückstand in 300 ml trockenem Benzol gelöst. 38,3 g (0,21 Mol) m-Phenoxybenzylalkohol und anschliessend tropfenweise 16,8 g (0,21 Mol) Pyridin wurden zu der gekühlten Lösung zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 16 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Nach dem Filtrieren wurde die Lösung zweimal mit je 100 ml 2n-Natriumhydroxydlösung, zweimal mit je 100 ml Wasser, zweimal mit je 100 ml n-Salzsäure, zweimal mit je 100 ml Wasser und einmal mit 100 ml gesättigter Natriumchloridlösung extrahiert, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und schliesslich im Vakuum zum Ester eingedampft. Dieses Produkt war bezüglich IR- und NMR-Spektren, Dünnschicht- und Gaschromatographie mit dem über das Schwefelylid wie oben hergestellten identisch.

Beispiel 17

(±) trans-m-Phenoxybenzyl-3-dichloracetyl-2,2-dimethylcyclopropan-1-carboxylat

a) 2,1 g (0,03 Mol) Chlorgas wurden in 50 ml eisgekühltem Tetrachlorkohlenstoff gelöst und zu dieser Lösung wurden 1,3 g (0,004 Mol) m-Phenoxybenzyl-3-acetyl-2,2-dimethylcyclopropan-1-carboxylat zugesetzt. Das Reaktionsgefäss wurde mit einem Stopfen verschlossen und 16 Stunden bei Zimmertemperatur stehengelassen. Nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum verblieb ein hellgelbes Öl. Dieses Material wurde durch Chromatographie an einer Aluminiumoxydsäule Grad III (8 g) unter Verwendung von 40/60 Petroläther als Eluierungsmittel gereinigt und die am langsamsten laufende Verbindung wurde gesammelt. Die spektroskopische Identifikation dieser Verbindung zeigte, dass es die gewünschte Verbindung war.

$\delta(\text{CDCl}_3)$ 1,29 (3H, s), 1,48 (3H, s), 2,59 (1H, d, J 5 Hz), 3,02 (1H, d, J 5 Hz), 4,73 (2H, s), 5,22 (1H, s), 5,22 (1H, s), 6,96–7,61 (9H, m).

b) Eine Lösung von 1,0 g (0,004 Mol) 3-Dichloracetyl-2,2-dimethylcyclopropan-1-carbonsäure in 25 ml trockenem Benzol wurden mit 1,2 g (0,008 Mol) Thionylchlorid behandelt und 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt. Sie wurde im Vakuum eingedampft, um alle überschüssigen Reagentien zu entfernen, und der Rückstand in 25 ml trockenem Benzol gelöst. 0,8 g (0,004 Mol) m-Phenoxybenzylalkohol wurden zugegeben, das Gemisch in Eis gekühlt und 0,4 g (0,005 Mol) Pyridin tropfenweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 16 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Nach dem Filtrieren wurde die Lösung zweimal mit je 20 ml 2n-

Natriumhydroxyd, zweimal mit je 20 ml Wasser, zweimal mit je 20 ml n-Salzsäure, zweimal mit je 20 ml Wasser und einmal mit 20 ml gesättigter Natriumchloridlösung extrahiert, dann über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und schliesslich im Vakuum zum Ester eingedampft. Dieses Produkt, ein hellgelbes Öl, war bezüglich IR- und NMR-Spektren, Dünnschicht- und Gaschromatographie mit dem wie oben hergestellten Material identisch.

Beispiel 18

(±) trans-m-Phenoxybenzyl-3-(β,β-dichlor-α-hydroxyäthyl)-2,2-dimethylcyclopropan-1-carboxylat

3,17 g (0,084 Mol) Natriumborhydrid wurden portionenweise zu einer gekühlten Lösung von 34,0 g (0,084 Mol) des Produkts von Beispiel 17 in 300 ml Methanol zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 3 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt und dann der grösste Teil des Methanols im Vakuum entfernt, bevor der Rückstand in 300 ml Eis/Wasser gegossen wurde. Dieser wurde dreimal mit je 150 ml Äther extrahiert, die vereinigten Ätherschichten über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und der Äther schliesslich abgedampft, worauf man ein viskoses Öl erhielt. Die Reinigung erfolgte durch Hinabfließen durch eine Aluminiumoxydsäule Grad III (150 g) unter Verwendung von 60/80 Petroläther als Eluierungsmittel, um ein schnellaufendes Nebenprodukt zu entfernen. Die weitere Eluierung mit 60/80 Petroläther, der 10% Toluol enthielt, ergab den verlangten Dichloralkohol.

δ (CDCl₃) 1,39 (6H, s), 1,69–1,94 (2H, m), 2,63 (1H, s, austauschbar mit D₂O), 3,54–3,83 (1H, m), 5,20 (2H, s), 5,81 (1H, d, J 5 Hz), 6,99–7,56 (9H, m).

ν max. (Film) 3462, 1732, 1589, 1490, 1258, 1216, 1165, 692 cm⁻¹.

Beispiel 19

(±) trans-m-Phenoxybenzyl-3-(β,β-dichlor-α-tosyloxyäthyl)-2,2-dimethylcyclopropan-1-carboxylat

Eine Lösung von 12,5 g (0,03 Mol) des Produkts von Beispiel 18 in 50 ml Pyridin wurden tropfenweise zu einer Lösung von 12,1 g (0,063 Mol) Tosylchlorid in 50 ml Pyridin zugegeben und das Gemisch 3 Tage bei Zimmertemperatur stehengelassen. Der grösste Teil des Pyridins wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand in 300 ml Eis/Wasser gegossen. Dieser wurde mit konzentrierter Salzsäure angesäuert und dreimal mit je 150 ml Äther extrahiert. Die vereinigten Ätherphasen wurden über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zu einem viskosen Öl eingedampft. Dieses Öl wurde durch Eluierung mittels einer Aluminiumoxydsäule Grad III (50 g) unter Verwendung von 40/60 Petroläther gereinigt.

δ (CDCl₃) 0,94 (3H, s), 1,08 (3H, s), 1,38–1,90 (2H, m), 2,23 (3H, s), 4,49 (1H, d von d, J 3 & 9 Hz), 4,96 (2H, s), 5,92 (1H, d, J 3 Hz), 6,75–7,81 (13H, m).

ν max. (Film) 1732, 1590, 1491, 1258, 1216, 1178, 692 cm⁻¹.

Beispiel 20

(±) trans-Äthyl-3-dibromacetyl-2,2-dimethylcyclopropan-1-carboxylat

26,0 g (0,160 Mol) Brom wurden tropfenweise zu 12,0 g (0,065 Mol) Äthyl-3-acetyl-2,2-dimethylcyclopropan-1-carboxylat in 600 ml Äther zugesetzt. Die Lösung wurde dreimal mit je 200 ml 10%iger Natriumbicarbonatlösung, zweimal mit je 200 ml Wasser extrahiert, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zu einer hellgelben Flüssigkeit eingedampft. Eine weitere Reinigung dieser Verbindung wurde nicht versucht.

Beispiel 21

(±) trans-Äthyl-3-(β,β-dibrom-α-hydroxyäthyl)-2,2-dimethylcyclopropan-1-carboxylat

2,38 g (0,063 Mol) festes Natriumborhydrid wurden portionenweise zu einer gekühlten Lösung von 21,6 g (0,063 Mol) des Dibromketonprodukts von Beispiel 20 in 300 ml Methanol zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 3 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Der grösste Teil des Methanols wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand in 200 ml Eis/Wasser gegossen. Dieser wurde dreimal mit je 100 ml Äther extrahiert, die Ätherphasen vereinigt, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Man erhielt die Hydroxyverbindung als ein hellgelbes Öl vom Siedepunkt 130 °C/0,1 mm Hg.

Beispiel 22

(±) trans-Äthyl-3-(β,β-dibrom-α-tosyloxyäthyl)-2,2-dimethylcyclopropan-1-carboxylat

Eine Lösung von 11,0 g (0,032 Mol) des Produkts von Beispiel 21 in 63 ml Pyridin wurden tropfenweise zu einer Lösung von 12,7 g (0,067 Mol) Tosylchlorid in 92 ml Pyridin zugegeben und das Gemisch drei Tage bei Zimmertemperatur stehengelassen. Der Hauptteil des Pyridins wurde unter Vakuum entfernt und der Rückstand in 100 ml Eis/Wasser gegossen. Nach Ansäuerung mit konzentrierter Salzsäure wurde das Gemisch dreimal mit je 50 ml Äther extrahiert, die Ätherphasen vereinigt, dreimal mit je 50 ml Wasser, dann einmal mit 100 ml Natriumchloridlösung extrahiert, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zu einem hellgelben Öl (15,1 g) eingedampft. Dieses Öl wurde in 600 ml Petroläther aufgenommen und nach Stehenlassen und kristallisierte das Tolysat als weisse Prismen aus. Die Umkristallisation wurde mit 40/60 Petroläther vorgenommen, Schmelzpunkt 84 °C.

Beispiel 23 – Auflösung

trans-3-Acetyl-2,2-dimethylcyclopropan-1-carbonsäure

4,0 g (0,026 Mol) trans-3-Acetyl-2,2-dimethylcyclopropan-1-carbonsäure wurden in einem Gemisch von 170 ml Diisopropyläther und 30 ml Methanol gelöst. Diese Lösung wurde auf 60 °C erwärmt und 3,1 g (0,026 Mol) (+) α-Methylbenzylamin zugegeben. Das Gemisch wurde 30 Minuten unter Rückfluss erhitzt und dann gekühlt. Die erhaltenen Kristalle wurden durch Filtrieren entfernt und zweimal aus einem Gemisch von Diisopropyläther und Methanol (80:10) umkristallisiert. Man erhielt 2,3 g Feststoff mit konstanter spezifischer Rotation von +10,12°. Die Hydrolyse dieses Salzes mit 30 ml 2n-Salzsäure, zweimalige Extraktion in 20 ml Äther, Trocknen der Ätherschichten über wasserfreiem Magnesiumsulfat und anschliessendes Eindampfen unter Vakuum ergaben 1,1 g der (+) Säure (Ausbeute 54% d. Th.). Die Umkristallisation erfolgte aus Äthanol. Die NMR-Analyse des Produktes unter Verwendung von Eu(hfc)₃ zeigte, dass die optische Reinheit 62% (+) und 38% (-) war.

Beispiel 24

(±) trans-3-Dichloracetyl-2,2-dimethylcyclopropan-1-carbonsäure

69,1 g (0,51 Mol) Sulfurylchlorid wurden tropfenweise zu 10,0 g (0,064 Mol) (±) trans-3-Acetyl-2,2-dimethylcyclopropan-1-carbonsäure in 100 ml Äther unter Eiskühlung zugesetzt. Die Lösung wurde 16 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt. Überschüssiges Reagens und Lösungsmittel wurden im Vakuum entfernt und der Rückstand in 100 ml Äther gelöst. Der Äther wurde mit Wasser gewaschen, über

wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zu einer hellgelben Flüssigkeit eingedampft, Siedepunkt 130 °C/0,7 mm Hg.

Beispiel 25

Isomerisierung von (\pm) trans-3-Acetyl-2,2-dimethylcyclopropan-1-carbonsäure

2,0 g (0,013 Mol) (\pm) trans-3-Acetyl-2,2-dimethylcyclopropan-1-carbonsäure und 3,28 g (0,026 Mol) Thionylchlorid in 10 ml Toluol wurden eine Stunde unter Rückfluss erhitzt. Überschüssiges Reagens und Lösungsmittel wurden

im Vakuum entfernt und das zurückbleibende Säurechlorid 7 Stunden bei 144 °C erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde das Gemisch mit 2n-Natriumhydroxydlösung neutralisiert und dann mit konzentrierter Salzsäure angesäuert. Es wurde dreimal mit je 30 ml Äther extrahiert, die Ätherphase über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum zu 1,9 g weissem Feststoff eingedampft. Ausbeute 95% d. Th. Die HPL-Chromatographie an einer O.D.S. Säule zeigte die Gegenwart des cis-Isomeren (etwaiges Verhältnis von trans zu cis 70:30) und das NMR-Spektrum des Produkts war mit demjenigen des trans-Isomeren identisch.