



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

51) Int. Cl.³: C 07 C 49/185
C 07 C 49/175
C 07 C 69/14
C 07 C 59/225



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

12) PATENTSCHRIFT A5

11)

639 059

21) Gesuchsnummer: 1975/79

73) Inhaber:
Shell Internationale Research Maatschappij B.V.,
Den Haag (NL)

22) Anmeldungsdatum: 28.02.1979

30) Priorität(en): 02.03.1978 GB 8326/78

72) Erfinder:
Pieter Adriaan Verbrugge, Amsterdam (NL)
Petrus Anthonius Kramer, Amsterdam (NL)

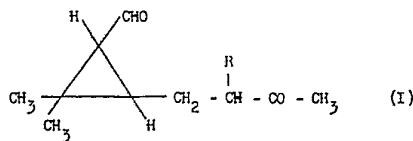
24) Patent erteilt: 31.10.1983

45) Patentschrift
veröffentlicht: 31.10.1983

74) Vertreter:
Kirker & Cie SA, Genève

54) Verfahren zur Herstellung von substituierten Cyclopropancarbaldehyden.

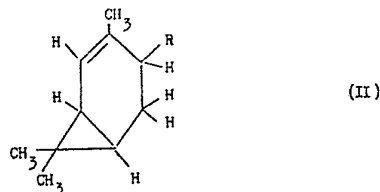
57) Zur Herstellung von Cyclopropancarbaldehyden der allgemeinen Formel



Um die Bildung von unerwünschten Carbonsäuren und Umlagerungsprodukten zu vermeiden findet die Einwirkung des Gemisches aus Ozon und Sauerstoff in Gegenwart eines Anti-oxidanzes statt.

Cyclopropancarbaldehyde sind wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung von Pyrethroid-Insektiziden.

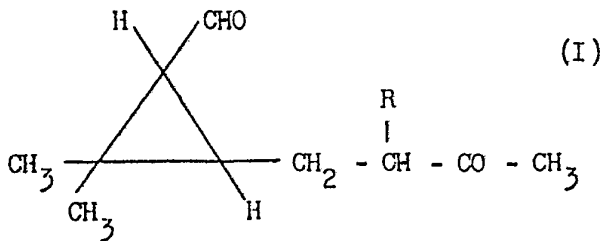
in der R eine Alkyl-, Alkanoyl-, Hydroxy-, Acetoxymethyl-, Hydroxymethyl- oder Carboxygruppe oder ein Halogenatom bedeutet, wird ein in 4-Stellung substituiertes 2-Caren der allgemeinen Formel



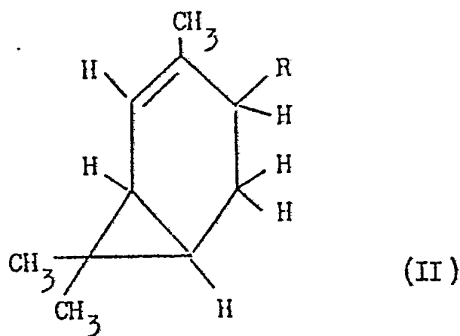
in der R die oben angegebene Bedeutung hat, mit einem Gemisch aus Ozon und Sauerstoff umgesetzt und das entstehende Ozonid der reduktiven Spaltung zur Bildung des Cyclopropancarbaldehyds unterworfen.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung von substituierten Cyclopropancarbaldehyden der allgemeinen Formel



in der R eine Alkyl-, Alkanoyl-, Hydroxy-, Acetoxymethyl-, Hydroxymethyl- oder Carboxygruppe oder ein Halogenatom bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man ein in 4-Stellung substituiertes 2-Caren der allgemeinen Formel



in der R die oben angegebene Bedeutung hat, mit einem Gemisch aus Ozon und Sauerstoff in Gegenwart eines Anti-oxidans umsetzt und das entstehende Ozonid der reduktiven Spaltung durch Einwirkung eines Reduktionsmittels unter Bildung des Cyclopropancarbaldehyds unterwirft.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als Anti-oxidans ein sterisch gehindertes Phenol verwendet.

3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man als sterisch gehindertes Phenol ein mehrkerniges Phenol verwendet.

4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass man als mehrkerniges Phenol 2,2-Di(3,5-di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)propan verwendet.

5. Verfahren nach Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass man das Anti-oxidans in einer Menge von 0,001 bis 10 Mol-%, bezogen auf die Menge des in 4-Stellung substituierten 2-Carens verwendet.

6. Verfahren nach Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass man die Reaktion in Gegenwart eines Alkohols als Lösungsmittel durchführt.

7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass man als Alkohol Methanol verwendet.

8. Verfahren nach Anspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, dass man die Reaktion in Gegenwart einer Verbindung durchführt, die die Acetalbildung verhindert.

9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass man als Verbindung, die die Acetalbildung verhindert, ein Alkalicarbonat verwendet.

10. Verfahren nach Ansprüchen 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass man die Reaktion bei einer Temperatur von -20 bis $+20$ °C durchführt.

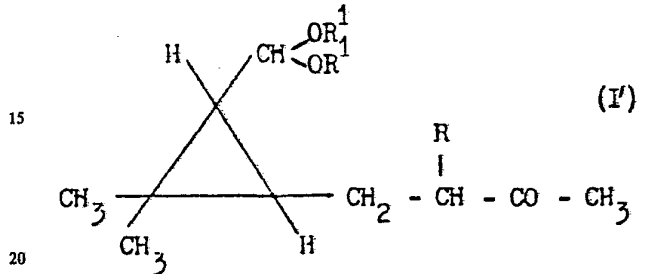
11. Verfahren nach Ansprüchen 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass man als Reduktionsmittel Dimethylsulfid, Kaliumjodid, Zinn-II-chlorid, Formaldehyd oder Natriumbisulfit verwendet.

12. Verfahren nach Ansprüchen 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass man als Reduktionsmittel Wasserstoff in Gegenwart eines Reduktionskatalysators verwendet.

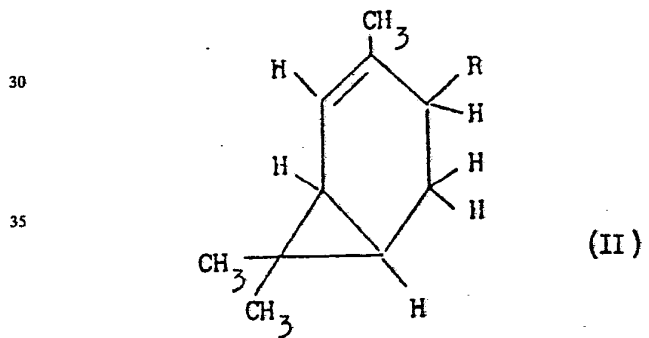
13. Verfahren nach Ansprüchen 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, dass man von einer Verbindung ausgeht, bei der R eine Alkanoylgruppe ist.

14. Verfahren nach Ansprüchen 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, dass man von (+)-4-Acetyl-2-carenen ausgeht.

15. Verfahren zur Herstellung von substituierten Cyclopropancarbaldehyd-acetalen der allgemeinen Formel



in der R eine Alkyl-, Alkanoyl-, Hydroxy-, Acetoxymethyl-, Hydroxymethyl- oder Carboxygruppe oder ein Halogenatom und R¹ eine Alkylgruppe bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man ein in 4-Stellung substituiertes 2-Caren der allgemeinen Formel



in der R die oben angegebene Bedeutung hat, mit einem Gemisch aus Ozon und Sauerstoff in Gegenwart eines Anti-oxidans umsetzt und das entstehende Ozonid der reduktiven Spaltung durch Einwirkung eines Reduktionsmittels und eines Alkanols der Formel R¹OH unter Bildung des Cyclopropancarbaldehyd-acetals unterwirft.

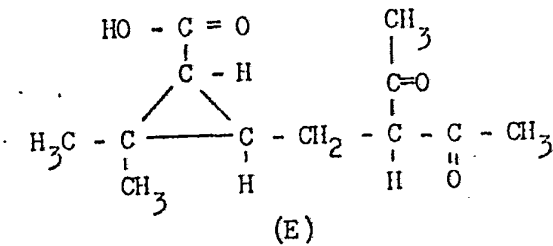
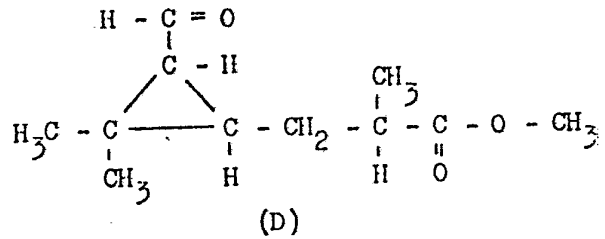
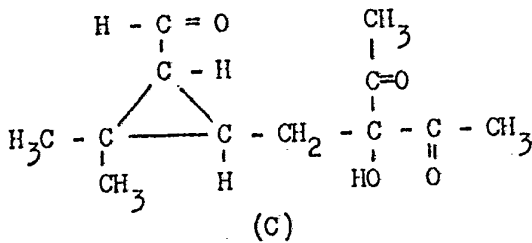
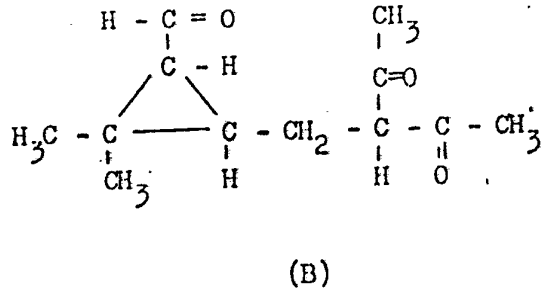
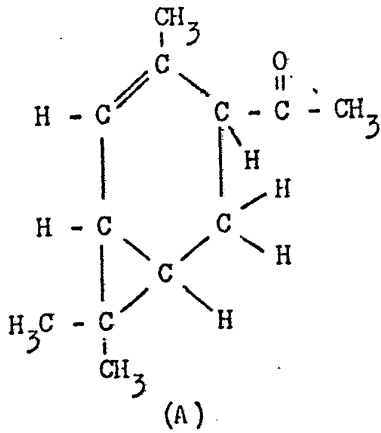
Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von substituierten Cyclopropancarbaldehyden, die wertvolle Zwischenprodukte zur Herstellung von Pyrethroid-Insektiziden sind.

Es ist bekannt, dass Aldehyde hergestellt werden können durch Ozonolyse einer äthylenisch ungesättigten Verbindung, umfassend die Reaktion mit Ozon und anschließende reduktive Spaltung des entstehenden Produktes (Ozonid). Bei einem solchen Verfahren entstehen jedoch häufig beachtliche Mengen an Carbonsäuren und Umlagerungsprodukten. Zum Beispiel wird wie in der US-PS 3 708 528 beschrieben, 4-Acetyl-2-carenen (im folgenden als «Verbindung A» bezeichnet) mit einem gasförmigen Gemisch, enthaltend Ozon und Sauerstoff, umgesetzt und das dabei entstehende Produkt einer reduktiven Spaltung unter Bildung von 2-(2-Acetyl-3-oxobutyl)-3,3-dimethylcyclopropancarbaldehyd (im

folgenden als «Verbindung B» bezeichnet) unterworfen. Die Analyse des durch die reduktive Spaltung entstehenden Reduktionsgemisches hat jedoch gezeigt, dass die Verbindung B nur in geringen Mengen entsteht und das Gemisch auch beachtliche Mengen an 2-(2-Acetyl-2-hydroxy-3-oxobutyl)-3,3-dimethylcyclopropanaldehyd («Verbin-

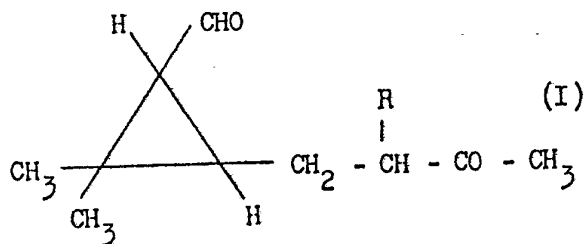
dung C»), 2-(2-Methoxycarbonylpropyl)-3,3-dimethylcyclopropanaldehyd («Verbindung D») und 2-(2-Acetyl-3-oxobutyl)-3,3-dimethylcyclopropancarbonsäure («Verbindung E») enthält.

5 Die Strukturformeln der Verbindungen A, B, C, D und E sind:



Es ist Aufgabe der vorliegenden Erfindung, ein Verfahren zur Herstellung von substituierten Cyclopropanaldehyden zu entwickeln, bei dem die gewünschten Verbindungen in hohen Ausbeuten erhalten werden und keine unerwünschten Carbonsäuren und Umlagerungsprodukte entstehen.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines substituierten Cyclopropanaldehyds der Formel



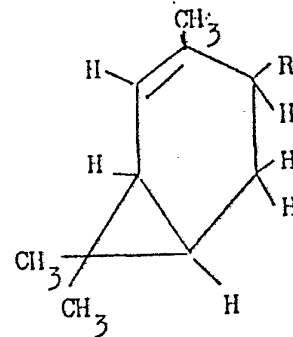
in der R ein Alkyl-, Alkanoyl-, Hydroxy-, Acetoxymethyl-, Hydroxymethyl oder Carboxylgruppe oder ein Halogen-

atom bedeutet, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man ein in 4-Stellung substituiertes 2-Caren der allgemeinen Formel

50

55

60



in der R die oben angegebene Bedeutung hat, umgesetzt mit einem Gemisch von Ozon und Sauerstoff in Gegenwart eines Anti-oxidans und das entstehende Ozonid der reduktiven Spaltung durch Einwirkung eines Reduktionsmittels unter Bildung des Cyclopropanaldehyds unterwirft.

65

Der Substituent in den allgemeinen Formeln I und II bedeutet vorzugsweise eine Alkanoylgruppe mit weniger als 5 Kohlenstoffatomen, besonders eine Acetylgruppe. Die Ausgangssubstanz der allgemeinen Formel II, in der R eine Acetylgruppe ist, d. h. die Verbindung A, kann leicht aus dem natürlich vorkommenden Terpen (+)-3-Caren erhalten werden durch Acetylierung. Die Verbindung A liegt dann ebenfalls in der (+)-Form vor. Das nach dem erfindungsgemässen Verfahren hergestellte Cyclopropancarbaldehyd, das aus (+)-4-Acetyl-2-carenen erhalten worden ist, besitzt ebenfalls die (+)-Konfiguration. Das ist das bevorzugte nach dem erfindungsgemässen Verfahren herstellbare Produkt, da dieses Zwischenprodukt zu besonders wirksamen Pyrethroid-Insektiziden führt.

Das Anti-oxidans kann ein sterisch gehindertes Phenol, d. h. ein Phenol sein, das als o-Substituenten ein oder zwei sekundäre und/oder tertiäre Kohlenstoffwasserstoffreste besitzt. Beispiele für derartige Gruppen sind die Isopropyl-, tert.-Butyl-, tert.-Pentyl-, Cyclohexyl-, Norbornyl- und Isobornyl-Gruppe.

Die sterisch gehinderten Phenole können ein- oder mehrkernig sein. Beispiele für einkernige Phenole sind 2,6-Di-tert.-butylphenol, 2,6-Di-tert.-butyl-4-methylphenol, 2,4-Di-tert.-butyl-6-methylphenol, 2,6-Diisopropyl-4-methoxyphenol; 2,6-Di-tert.-butyl-4-hydroxymethylphenol, 2,4-Dimethyl-6-tert.-butylphenol, 2,4,6-Tri-tert.-butylphenol, 2,6-Dicyclohexyl-4-methylphenol, 2,6-Dimethyl-4-cyclohexylphenol; 4-Methyl-2,6-dioctadecylphenol, 6-(1,1-Dimethylhexyl)-2,4-dimethylphenol und 2,6-Di-tert.-butyl-4-methoxymethylphenol. Beispiele für mehrkernige Phenole sind Biphenole wie 3,3',5,5'-Tetra-tert.-butyl-4,4'-dihydroxybiphenyl und 3,3',5,5'-Tetraisopropyl-4,4'-dihydroxybiphenyl und Biphenole wie Bis(3,5-di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)methan, Bis(3-tert.-butyl-2-hydroxy-5-methylphenyl)methan und 2,2-Di-(3,5-di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)propan. Andere mehrkernige phenolische Verbindungen, die für das erfindungsgemässe Verfahren angewandt werden können, sind unter anderem 4,4'-Di(3,5-dialkyl-4-hydroxybenzyl)-2,2',3,3',5,5',6,6'-octamethylbiphenyle, wie 4,4'-Di(3,5-di-tert.-butyl-4-hydroxybenzyl)2,2',3,3',5,5',6,6'-octamethylbiphenyl, polyphenolische Phenole wie 1,3,5-Trimethyl-2,4,6-tri-(3,5-di-tert.-butyl-4-hydroxybenzyl)benzol, 2,4,6-Tri(3,5-di-tert.-amyl-4-hydroxybenzyl)phenol und 1,1,3-Tri(5-tert.-butyl-4-hydroxy-3-methylphenyl)butan, und Di-(3,5-dialkyl-4-hydroxybenzyl), mehrkernige Aromaten, wie 9,10-Di(3,5-di-tert.-butyl-4-hydroxybenzyl)anthracen und 1,4-Di(3,5-diisopropyl-4-hydroxybenzyl)naphthalin.

Das bei dem erfindungsgemässen Verfahren angewandte Anti-oxidans kann auch ein Derivat eines aromatischen Amins sein, wie 1,4-Di(sek.-butylamino)benzol, N-(4-Isopropylaminophenyl)anilin, 1,4-Dianilinobenzol, 1-Anilino-naphthalin und 2-Anilino-naphthalin.

Das Anti-oxidans kann auch eine heterocyclische Verbindung sein, wie 6-Äthoxy-2,2,4-trimethyl-1,2-dihydrochinolin, 10,10-Di-methyl-9,10-dihydroacridin, Benzimidazol, 2-Mercaptobenzimidazol und Phenothiazin.

Die erforderliche Menge an Anti-oxidans beträgt üblicherweise 0,001 bis 10 Mol-%, bezogen auf die Ausgangsmenge an 4-substituierten 2-Caren der allgemeinen Formel II. Es können jedoch auch grössere oder kleinere Mengen angewandt werden.

Sehr gute Ausbeuten an Verbindungen der Formel I werden üblicherweise erhalten, wenn die Reaktion in Gegenwart eines Alkanols als Lösungsmittel durchgeführt wird. Die Anwendung eines Alkanols ergibt die Möglichkeit, ein Dialkyl-acetal der Verbindung der Formel I als Endprodukt zu erhalten, was ebenfalls unter die Erfindung fällt. Wenn der Aldehyd als Endprodukt erwünscht wird und ein Alkanol

als Lösungsmittel angewandt wird, wird günstigerweise eine Verbindung angewandt, die die Acetalbildung verhindert. Beispiele für solche Verbindungen, die eine Acetalbildung verhindern, sind basische Verbindungen, wie Alkali-carbonate, Alkalialkoholate und Amine, z. B. Kaliumcarbonat, Natriummethylat und Pyridin. Beispiele für Alkohol-Lösungsmittel sind Methanol, Äthanol, Propanol und 2-Propanol. Sehr gute Ergebnisse wurden bei Verwendung von Methanol erhalten.

Beispiele für andere Lösungsmittel, in denen das erfindungsgemässe Verfahren durchgeführt werden kann, sind Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform, Dichlormethan, Methylchlorid, Äthylchlorid, Äthylacetat, Tetrahydrofuran, Nitromethan, Alkane mit 5 bis 10 Kohlenstoffatomen im Molekül, Aceton und Diäthyläther.

Die Umsetzung mit Ozon kann nach der Erfindung bei einer Temperatur unter -50°C durchgeführt werden, obwohl derartig extrem niedrige Temperaturen nicht erforderlich sind. Temperaturen im Bereich von -20 bis $+20^{\circ}\text{C}$ und besonders von 0 bis 15°C sind sehr günstig. Das gasförmige Gemisch, das Ozon und Sauerstoff enthält, wird günstigerweise mit einem inerten Gas, z. B. Stickstoff oder Argon verdünnt.

Die Reduktion des Ozonolyse-Produktes zu der Verbindung der allgemeinen Formel II kann mit einem oder mehreren der vielen bekannten Reduktionsmittel durchgeführt werden. Diese Reduktion kann z. B. katalytisch durchgeführt werden mit Wasserstoff in Gegenwart eines Reduktionskatalysators. Beispiele für Reduktionskatalysatoren sind Edelmetalle der Gruppe VIII des Periodensystems auf einem Träger, wie Platin auf Kohle. Andere Beispiele für Reduktionsmittel sind Dimethyl-sulfid, Kaliumjodid, Zinn-II-chlorid und Formaldehyd. Natriumbisulfid ist ein sehr geeignetes Reduktionsmittel, wenn der entstehende Aldehyd isoliert werden soll.

Verbindungen der allgemeinen Formel I sind Vorstufen für die insektizid wirksamen Verbindungen vom Pyrethroid-Typ. Da diese insektizid wirksamen Verbindungen ausserordentlich gute insektizide Eigenschaft mit einer sehr geringen Säugetiertoxizität verbinden, sind sie in der Agro-Chemie von besonderem Interesse. Die bevorzugte Ausgangsverbindung ist die Verbindung A. Sie kann hergestellt werden durch Umsetzung von 3-Caren mit Essigsäure-anhydrid in Gegenwart von Zinkchlorid. Das 3-Caren kann gegebenenfalls aktiviert sein und in (+)- oder (-)-Konfiguration vorliegen. (+)-3-Caren ist ein billiges, leicht verfügbares, natürlich vorkommendes Terpen, das sich in zahlreichen Pinien findet und leicht durch fraktionierte Destillation gereinigt werden kann.

Die Erfindung wird durch das folgende Beispiel näher erläutert:

Beispiel

In einem 100-ml-Dreihals-Kolben, der mit Magnetrührer, Thermometer, Calciumchlorid-Rohr und einem Einlassrohr für Ozon versehen war, wurden 92 mMol (+)-4-Acetyl-2-carenen, 60 ml wasserfreies Methanol, 0,72 mMol Kaliumcarbonat-Pulver und 0,11 mMol des Anti-oxidans 2,2-Di-(3,5-di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)propan gegeben und die Temperatur zwischen 3 und 6°C gehalten. Dann wurde ein Gemisch aus Ozon und Sauerstoff mit einer Geschwindigkeit von 40 l/h entsprechend 60 mMol Ozon pro h durch die Flüssigkeit in den Kolben geleitet. Nach 1,75 h war das gesamte (+)-4-Acetyl-2-carenen umgewandelt.

Dann wurden 0,5 g eines Hydrierungs-Katalysators, bestehend aus 10 Gew.-% Palladium auf Kohle zu dem Reaktionsprodukt gegeben und der Kolben auf einer Temperatur von 20°C gehalten und 2 h Wasserstoff mit einer Geschwin-

digkeit von 2 l/h durch die Flüssigkeit geleitet. Am Ende dieser Zeit wurde der Katalysator abfiltriert und mit 100 ml Di-
äthyläther gewaschen. Das Filtrat und die Waschflüssig-
keiten wurden zusammengegeben und mit 3×100 ml Was-
ser gewaschen. Die gewaschene Flüssigkeit wurde über was-
serfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel
abgedampft. Man erhielt 18,3 g eines Öls. Die Destilla-
tion dieses Öls bei einem Druck von 32,5 Pa und einer Tem-
peratur von 125 °C ergab (+)-2-(2-Acetyl-3-oxobutyl)-3,3-
dimethylcyclopropancarbaldehyd (Verbindung B) in einer

Ausbeute von 66%. Die Verbindungen C und D waren nicht
entstanden und es war nur eine Spur der Verbindung E vor-
handen.

Vergleichsbeispiel

5 Der in dem Beispiel beschriebene Versuch wurde in Ab-
wesenheit von 2,2-Di(3,5-di-tert.-butyl-4-hydroxyphenyl)-
propan wiederholt. Man erhielt (+)-2-(2-Acetyl-3-oxo-
butyl)-3,3-dimethylcyclopropancarbaldehyd (Verbindung B)
in einer Ausbeute von weniger als 27% und es waren beacht-
10 liche Mengen an Verbindungen C, D und E entstanden.