

Octrooiraad



⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **7905554**

Nederland

⑲ NL

- ⑤4 **Nieuwe tussenprodukten bij de bereiding van esters van cyclopropaan-carbonzuren en werkwijze ter bereiding van de tussenprodukten.**
- ⑤1 Int.Cl³: C07C47/24, C07C45/00.
- ⑦1 Aanvrager: Shell Internationale Research Maatschappij B.V. te 's-Gravenhage.
- ⑦4 Gem.: Drs. A. Keuzenkamp c.s.
Postbus 302
2501 CH 's-Gravenhage.

- ②1 Aanvraag Nr. 7905554.
- ②2 Ingediend 17 juli 1979.
- ③2 Voorrang vanaf 19 juli 1978.
- ③3 Land van voorrang: Groot-Brittannië (GB).
- ③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: 30372/78 .
- ②3 --
- ⑥1 --
- ⑥2 --

- ④3 Ter inzage gelegd 22 januari 1980.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

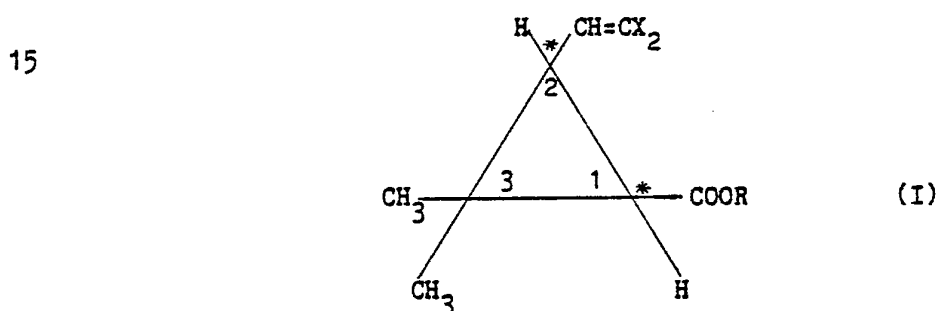
Aanvrager: Shell Internationale Research Maatschappij B.V.,
Carel van Bylandtlaan 30, 's-Gravenhage

Korte aanduiding: Nieuwe tussenprodukten bij de bereiding van
esters van cyclopropaancarbonsuren en werkwijze
ter bereiding van de tussenprodukten

De onderhavige uitvinding heeft betrekking op verbindingen die
bruikbare tussenprodukten zijn bij de bereiding van esters van cyclo-
propaancarbonsuren. De uitvinding heeft eveneens betrekking op een werk-
wijze ter bereiding van deze tussenprodukten.

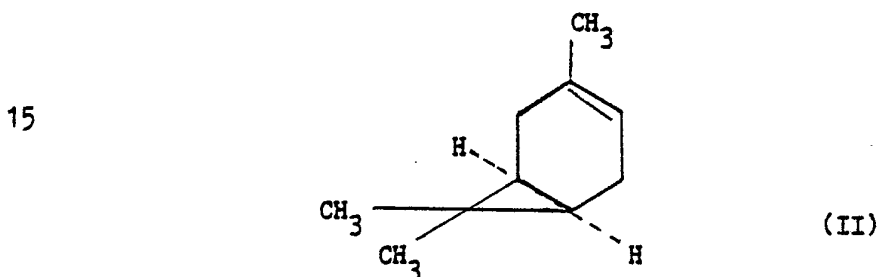
5 De esters van cyclopropaancarbonsuren zijn verbindingen met insek-
ticide werkzaamheid die "pyrethroïden" worden genoemd. Daar hun buiten-
gewoon goede insecticide eigenschappen met een zeer geringe giftigheid
voor zoogdieren gepaard gaan, zijn zij van groot belang voor de agro-
chemische industrie en men heeft dan ook uitgebreide pogingen gedaan om
10 genoemde esters en de voornaamste tussenprodukten ervan op economische
manier te bereiden.

Een bepaalde groep van deze pyrethroïde verbindingen kan worden
weergegeven met de algemene formule



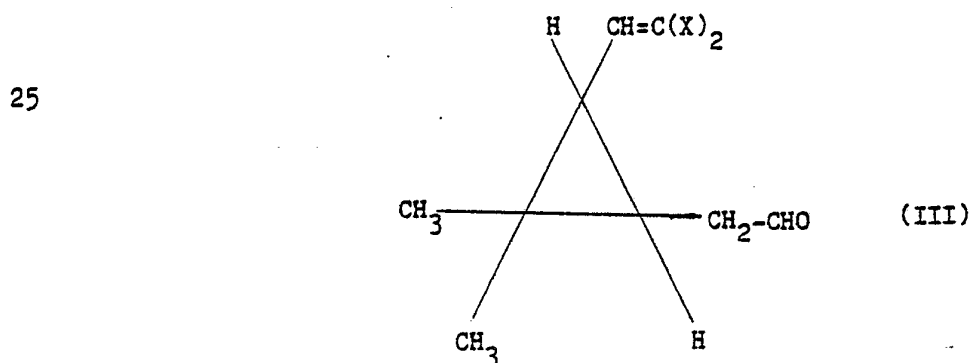
20 waarin de asymmetrische koolstofatomen elk met een * zijn aangegeven
elke X een halogeenatoom is; en R een lid van een groep radicalen is
waarvan bekend is dat zij aan het molecule insecticide werkzaamheid
verlenen, bijvoorbeeld 3-fenoxybenzyl of alfa-cyaan-3-fenoxybenzyl. Het
is bekend dat de stereoisomere vorm van het zure bestanddeel van de
25 ester met formule I voor een maximale insecticide werkzaamheid de
(1R,cis)-vorm moet hebben, i.e. de absolute configuratie bij koolstof-
atoom 1 is R en de beide waterstofatomen aan de koolstofatomen 1 en 2

zijn cis-standig. De definitie van deze nomenclatuur die bekend staat als de Elliott-nomenclatuur is vermeld in een artikel van M. Elliott, A.W. Farnham, N.F. James, P.H. Needham en D.A. Pullman, in Nature, 1974, 248, 710. Indien men deze stereoïsomere esters met formule I wenst te bereiden, is derhalve ofwel een stereospecifieke chemische bereidingswijze vereist, of het gewenste stereoïsomeer moet door middel van fysieke scheidingstechnieken uit een racemische vorm worden bereid. De laatstgenoemde methode is duur en omslachtig en kan niet gemakkelijk op industriële schaal worden toegepast. Aanvraagster heeft een stereospecifieke bereidingswijze gevonden waarbij als uitgangsmateriaal de in de natuur voorkomende stof (+)-3-careen wordt gebruikt, waarvan de formule als volgt is:



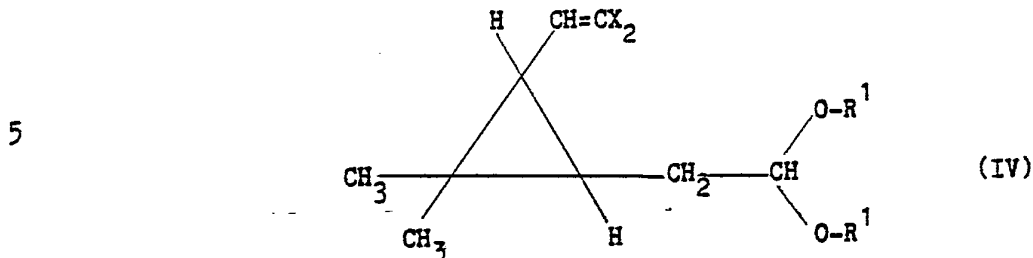
(+)-3-Careen is een goedkoop, gemakkelijk verkrijgbaar natuurlijk terpeen en de onderhavige aanvraag heeft betrekking op tussenprodukten bij de bereiding van het (1R,cis)-zure bestanddeel van de pyrethroïde ester met formule I, waarbij van dit terpeen wordt uitgegaan.

De onderhavige uitvinding heeft betrekking op verbindingen met de algemene formule:



30 waarin X een halogeenatoom is, bij voorkeur chloor of broom. Deze verbinding kan 2-(2,2-dihalogeenvinyl-3,3-dimethylcyclopropyl)ethanal worden genoemd. De verbinding met formule III heeft ten aanzien van de cyclopropanring bij voorkeur dezelfde stereoïsomere vorm als (+)-3-careen.

De onderhavige uitvinding heeft voorts betrekking op een werkwijze ter bereiding van een 2-(2,2-dihalogeenvinyl-3,3-dimethylcyclopropyl)-ethanal met formule III, waarbij een verbinding met formule IV:



waarin R^1 een methylgroep of een acetylgroep is en X een halogeenatoom is, wordt gehydrolyseerd. Het uitgangsmateriaal kan derhalve zijn 2-
 10 [2-(2,2-dihalogeenvinyl)-3,3-dimethylcyclopropyl]-ethanaldimethylacetal of 2-[2-(2,2-dihalogeenvinyl-3,3-dimethylcyclopropyl)]ethylideendiace-
 taat. De hydrolyse wordt bij voorkeur uitgevoerd bij aanwezigheid van een zuur, bijvoorbeeld een zwak organisch zuur zoals azijnzuur; kleine hoeveelheden mineraalzuur, bijvoorbeeld zwavelzuur of zoutzuur zijn bij
 15 voorkeur eveneens aanwezig. Verdere voorbeelden van geschikte hydrolyse-milieus worden genoemd in "Methoden der organischen Chemie" (Houben-Weyl), Boek VII, Deel 1 (1954) 423-428 en 442-445.

De uitgangsmaterialen kunnen volgens op zichzelf bekende methoden worden bereid, bijvoorbeeld volgens die welke worden genoemd in het
 20 Britse octrooischrift 1.413.491. Hierin wordt de bereiding beschreven van dihalogeenvinylcyclopropylverbindingen door 2-formyl-3,3-dimethylcyclopropylverbindingen in reactie te brengen met een dihalogeenvinyl-
 leenfosforaan (dat kan worden bereid door een triorganofosfine, gewoonlijk trifenylfosfine, in reactie te brengen met een koolstoftetrahalo-
 25 genide).

Het uitgangsmateriaal is bij voorkeur afkomstig uit in de natuur voorkomend (+)-3-careen, daar hierdoor met de werkwijze volgens de uit-
 vinding een nieuw tussenprodukt met formule III in een stereoisomere vorm wordt bereid die, na omzetting in een pyrethroïde insecticide, tot
 30 de hoogste pyrethroïde insecticide-werkzaamheid leidt.

De verbinding en werkwijze volgens de uitvinding zijn van belang voor een meerstapswerkwijze ter bereiding van pyrethroïde insecticiden, bijvoorbeeld esters gebaseerd op (1R,cis)-2-(2,2-dichloorvinyl)-3,3-

dimethylcyclopropaancarbonsuur, of (1R,cis)-2-(2,2-dibroomvinyl)-3,3-dimethylcyclopropaancarbonsuur.

De uitvinding wordt in de volgende voorbeelden nader toegelicht.

VOORBEELD 1 - De bereiding van 2-(2,2-dichloorvinyl)-3,3-dimethylcyclopropyl)ethanal (verbinding III)

Eerst werd (1R,cis)-2-[2-(2,2-dichloorvinyl)-3,3-dimethylcyclopropyl]ethanaldimethylacetal met behulp van de volgende methode bereid:

Tri-(dimethylamino)fosfine (168,3 mmol) werd over een periode van 12 minuten toegevoegd aan een geroerde oplossing van tetrachloorkoolstof (167,4 mmol) in pentaan (369 ml) die onder stikstof in een kolf met inhoud van 1 l op een temperatuur van 0°C werd gehouden. Vervolgens werd het mengsel in de kolf gedurende 30 minuten bij 0°C geroerd. Hiermee was de eerste stap voltooid.

(1R,cis)-2-(2,2dimethoxyethyl)-3,3-dimethylcyclopropaancarbaldehyde (66,4 mmol) werd gedurende 9 minuten bij 0°C druppelsgewijs aan de suspensie in de kolf toegevoegd. De temperatuur werd gedurende 15 minuten geleidelijk tot 12°C verhoogd, waarna nog 15 minuten bij deze temperatuur werd geroerd. Hiermee was de tweede stap voltooid. Vervolgens werd water (75 ml) bij 12°C toegevoegd en na verwijdering van de waterige fase werd de organische fase met twee porties elk van 35 ml water gewassen. De gewassen organische fase werd over watervrij magnesiumsulfaat gedroogd en het oplosmiddel werd uit de gedroogde oplossing afgedampt, waardoor een residu (17,4 g) werd verkregen dat het dimethylacetal (100% (1R,cis), zuiverheid 88%, opbrengst 91,1%) bevatte.

Het magnetische kernspinresonantiespectrum van het dimethylacetal vertoonde de volgende absorpties:

$\delta = 1,00$ dpm singulet $\text{H}_3\text{C}-\text{C}-\underline{\text{CH}_3}$ $\delta = 1,13$ dpm singulet $\underline{\text{H}_3\text{C}}-\text{C}-\text{CH}_3$
 $\delta = 3,33$ dpm singulet $\text{C}-(\text{O}-\underline{\text{CH}_3})_2$ $\delta = 4,33$ dpm triplet $(\text{H}_3\text{C}-\text{O})_2-\underline{\text{CH}}$ -
 $\delta = 5,59$ dpm doublet $\text{C}=\underline{\text{CH}}$

multiplets voor de 2 aan de ring gebonden H-atomen en voor $\text{HC}-\underline{\text{CH}_2}-\text{CH}$.

In een kolf met een inhoud van 250 ml werden gebracht bovengenoemd residu (17,4 g), dat 60,5 mmol van het (1R,cis)-dimethylacetal bevatte, en een mengsel (90 ml) van azijnzuur en water (v/v-verhouding 2/1) waaraan geconcentreerd waterig zoutzuur (0,02 ml, SG 1,19) was toegevoegd.

Het mengsel in de kolf werd 2 uur bij 60°C onder stikstof verhit en daarbij geroerd. Vervolgens werd het grootste deel van het azijnzuur

en water uit het reactiemengsel afgedestilleerd (60°C/1,3 kPa), werd het verkregen residu in diëthylether (100 ml) opgenomen, werd water (25 ml) aan de etherische oplossing toegevoegd en werd de pH van de vloeistof door toevoeging van zuurnatriumcarbonaat tot 7 verhoogd. De geneutraliseerde vloeistof werd met twee porties van elk 20 ml water gewassen, de gewassen vloeistof werd over watervrij magnesiumsulfaat gedroogd en de diëthylether werd uit de gedroogde vloeistof afgedestilleerd, waardoor een residu (13,8 g) werd verkregen dat verbinding III bevatte (100% 1R,cis, zuiverheid 82,1%, opbrengst 90,4%). Het magnetische kernspinresonantiespectrum van verbinding III vertoonde de volgende absorpties:

$\delta = 1,02$ dpm singulet $\text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{CH}_3$ $\delta = 1,21$ dpm singulet $\text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{CH}_3$
 $\delta = 2,43$ dpm dubbel dubbel $\text{H}_2\text{C}-\text{C}(\text{O})\text{H}$ $\delta = 5,57$ dpm dubbel $\text{Cl}_2\text{C}=\text{CH}$
 $\delta = 9,81$ dpm triplet $-\text{C}(\text{O})\text{H}$

Multiplets voor de 2 aan de ring gebonden H-atomen.

15 VOORBEELD 2 - De bereiding van 2-(2,2-dichloorvinyl-3,3-dimethylcyclopropyl)ethanal (verbinding III)

Eerst werd (1R,cis)-2-(2,2-dichloorvinyl)-3,3-dimethylcyclopropylethylideendiacaat met behulp van de volgende methode bereid:

De inhoud van een kolf van 50 ml, welke bevatte 1[2-(2,2-dichloorvinyl)-3,3-dimethylcyclopropyl]-3-oxo-2-butylacetaat (11,9 mmol, 100% 1R,cis, waarbij beide ruimtelijke configuraties om $\text{C}-\text{C}(\text{O})\text{CH}_3$ aanwezig waren), chloroform (10 ml) en 3-chloorperbenzoëzuur (26 mmol) werd gedurende 5 uur bij 20°C magnetisch geroerd. Vervolgens werd een verdere hoeveelheid 3-chloorperbenzoëzuur (6 mmol) toegevoegd en werd nog 16 uur geroerd. Het verkregen reactiemengsel werd gemengd met dimethylsulfide (2 ml), de temperatuur werd op 20°C gehouden, er werd nog 15 minuten geroerd, dichloormethaan (30 ml) werd toegevoegd, het gesuspenderde materiaal werd afgefiltreerd, het filtraat werd gewassen met twee porties van elk 20 ml van een verzadigde waterige oplossing van zuurnatriumcarbonaat en twee porties van elk 20 ml van een 10 gew.-%-ige waterige oplossing van natriumchloride. De gewassen organische fase werd over watervrij magnesiumsulfaat gedroogd en het oplosmiddel werd uit de gedroogde vloeistof afgedampt (2 kPa), waardoor een residu (2,3 g) werd verkregen dat de ethylideendiacaatverbinding bevatte (100% 1R,cis, opbrengst 63%). Het magnetische kernspinresonantiespectrum van de

verbinding vertoonde de volgende absorpties (onder toepassing van een oplossing van de verbinding in deuteriochloroform en met betrekking tot een tetramethylsilaanstandaard):

$\delta = 1,05$ dpm singulet $\text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{CH}_3$

5 $\delta = 1,15$ dpm singulet $\text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{CH}_3$

$\delta = 2,12$ dpm singulet beide $\text{H}_3\text{C}-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$

$\delta = 5,62$ dpm doublet $\text{HC}=\text{CCl}_2$

$\delta = 6,86$ triplet $\text{H}-\text{C}-\text{O}-$

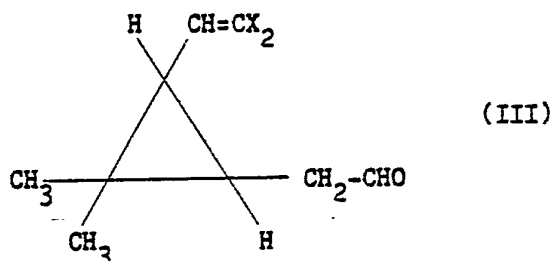
multiplets voor elk aan de ring gebonden H-atoom en voor $\text{HC}-\underline{\text{CH}_2}\text{CH}$.

- 10 De inhoud van een kolf van 25 ml, bestaande uit bovengenoemd residu (0,85 g), bevattende 2,8 mmol van de (1R,cis)-ethylideendiacetaat-verbinding, azijnzuur (4 ml), water (4 ml) en geconcentreerd zwavelzuur (SG 1,84, bevattende 1 mmol H_2SO_4) werd 8 uur bij 70°C magnetisch geroerd. Na koeling tot 20°C werd water (10 ml) toegevoegd, werd het ver-
- 15 kregen mengsel twee maal geëxtraheerd met dichloormethaan (15 ml), werden de gecombineerde extracten gewassen met twee porties van elk 20 ml van een verzadigde waterige oplossing van zuurnatriumcarbonaat en met een waterige oplossing (20 ml) van 10 gew.% natriumchloride. De gewassen oplossing werd gedroogd over watervrij magnesiumsulfaat en het oplos-
- 20 middel werd bij 1,3 kPa uit de gedroogde oplossing afgedampt, waardoor een residu (0,40 g) werd verkregen dat verbinding III bevatte (100% 1R,cis, opbrengst 70%).

CONCLUSIES

1. Cyclopropaanverbinding met de formule

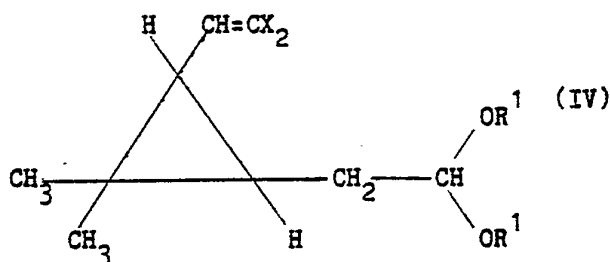
5



waarin X een halogeenatoom is.

2. Verbinding volgens conclusie 1 met het kenmerk, dat de cyclopropaanring dezelfde stereoisomere vorm heeft als de cyclopropaanring in (+)-3-careen.
3. Werkwijze ter bereiding van een 2-(2,2-dihalogeenvinyl-3,3-dimethylcyclopropyl)ethanal met formule III, met het kenmerk, dat een verbinding met formule IV

15



- 20 waarin R¹ een acetylgroep of een methylgroep is en X een halogeenatoom is, wordt gehydrolyseerd.

4. Werkwijze volgens conclusie 3, met het kenmerk, dat de hydrolyse bij aanwezigheid van een zuur wordt uitgevoerd.
5. Werkwijze volgens conclusie 4, met het kenmerk, dat het zuur een zwak organisch zuur is.
- 25 6. Werkwijze volgens conclusie 4 of 5, met het kenmerk, dat tevens een mineraal zuur aanwezig is.
7. Werkwijze volgens een der conclusies 3-6, met het kenmerk, dat het uitgangsmateriaal met formule IV uit in de natuur voorkomend (+)-3-careen wordt bereid.
- 30 8. 2-(2,2-dihalogeenvinyl-3,3-dimethylcyclopropyl)ethanal, bereid met behulp van een werkwijze volgens een der conclusies 3-7.