

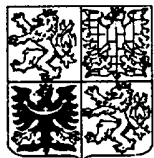
PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

285 678

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **3108-95**

(22) Přihlášeno: **25. 05. 94**

(30) Právo přednosti:
28. 05. 93 GB 93/9311142

(40) Zveřejněno: **13. 03. 96**
(Věstník č. 3/96)

(47) Uděleno: **12. 08. 99**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **13. 10. 99**
(Věstník č. 10/99)

(86) PCT číslo: **PCT/GB94/01140**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 94/27942**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 C 29/38

C 07 C 29/64

C 07 C 33/42

(73) Majitel patentu:

ZENECA LIMITED, London, GB;

(72) Původce vynálezu:

Bowden Martin Charles, Brighouse, GB;

Turnbull Michael Drysdale, Reading, GB;

(74) Zástupce:

**Traplová Jarmila JUDr., Přístavní 24, Praha
7, 17000;**

(54) Název vynálezu:

Způsob výroby halogenovaných alkoholů



(I)

(57) Anotace:

Způsob výroby halogenovaného alkoholu obecného vzorce I, kde X představuje brom nebo chlor zahrnuje reakci sloučeniny obecného vzorce (II) s 3-methylbut-2-en-1-olem za přítomnosti silné báze a inertního rozpouštědla. Jako silné báze mohou být použity alkoxidy nebo disilylazidy alkalických kovů, jako inertní rozpouštědla jsou vhodné amidy, cyklické ethery, glykolethery, sulfoxidy nebo areny. Reakce se provádí při teplotách v rozmezí od -80 °C do 0 °C. Produkty jsou užitečné jako meziprodukty při výrobě insekticidů.



(II)

CZ 285 678 B6

Způsob výroby halogenovaných alkoholůOblast techniky

5

Vynález se týká nového způsobu výroby určitých halogenovaných alkoholů, užitečných při syntéze cenných pesticidových meziproduktů.

10 Dosavadní stav techniky

Estery 3-(2-chlor-3,3,3-trifluorprop-1-en-1-yl)-2,2-dimethylcyklopropan-karboxylové kyseliny s například 3-fenoxybenzylalkoholem, alfa-kyan-3-fenoxybenzylalkoholem a 2-methyl-3-fenylbenzylalkoholem jsou důležitými insekticidními a akaricidními prostředky a jednoduché alkylestery této kyseliny jsou důležitými meziprodukty ve výrobě těchto produktů. Proto je žádoucí nalézt nové způsoby výroby meziproduktů, aby stoupla výrobní flexibilita v odpovědi na fluktuaci cen a dostupnosti surovin.

20 Podstata vynálezu

Vynález se týká nového způsobu výroby určitých halogenovaných alkoholů, který může být použit v novém syntetickém postupu pro získání výše zmíněné kyseliny a jejích esterů.

25 Vynález popisuje způsob výroby sloučeniny obecného vzorce I



kde

30

X představuje chlor nebo brom, který zahrnuje reakci sloučeniny obecného vzorce II



35 s 3-methylbut-2-en-1-alem za přítomnosti silné báze a inertního rozpouštědla.

Jestliže sloučeninu obecného vzorce I představuje 5,5-dichlor-4-hydroxy-2-methyl-6,6,6-trifluorhex-2-en, pak sloučeninu obecného vzorce II představuje 1,1-dichlor-2,2,2-trifluorethan.

40

Jestliže sloučeninu obecného vzorce I představuje 5-brom-5-chlor-4-hydroxy-2-methyl-6,6,6-trifluorhex-2-en, pak sloučeninu obecného vzorce II představuje 1-brom-1-chlor-2,2,2-trifluorethan.

45 Postup se provádí za přítomnosti silné báze, o které se má za to, že způsobuje tvorbu perhalogenalkylového iontu, který pak reaguje s aldehydem. Mezi vhodné silné báze patří nižší alkoxidy alkalických kovů, jako jsou izopropoxidy nebo terc. butoxidy sodné nebo draselné, ale mohou být použity také další báze, jako jsou disilylazidy alkalických kovů.

50 Výroba se výhodně provádí za nižších teplot, aby se předešlo vzniku nežádoucích vedlejších produktů. Výhodná teplota je v rozmezí -80 °C až 0 °C, zvláště tam, kde je použito polárního aprotického rozpouštědla. Výroba může být prováděna dávkovacím nebo průběžným způsobem. Jestliže se provádí průběžným způsobem, reaktanty jsou přiváděny za kontroly do chladného

roztoku nebo suspenze báze v rozpouštědle. Reakce je velmi rychlá zvláště při teplotách v rozmezí -40 °C až 0 °C.

5 Konkrétními příklady polárních aprotických rozpouštědel, které mohou být užitečné ve výrobě, jsou amidy, jako je dimethylformamid, dimethylacetamid a di-n-butylacetamid, cyklické ethery, jako je tetrahydrofuran, tetrahydropyran a dioxan, glykolethery, jako je ethylenglykol-dimethylether a ethylenglykoldiethylether a sulfoxidy, jako je dimethylsulfoxid. Ale mohou být použita i jiná inertní rozpouštědla, jako jsou aromatické uhlovodíky, například toluen. Tetrahydrofuran je zvláště účinný, zejména když je báze použita ve formě roztoku alkoxidu 10 alkalického kovu, jako je terc. butoxid sodný v dimethylformamidu.

Výroba je užitečná pro vznik sloučenin obecného vzorce I s dobrým výtěžkem a čistotou a umožňuje snadnou izolaci žádaného produktu. Jakékoliv nezreagované nebo nadbytečně sloučeniny obecného vzorce II mohou být snadno znovu získány a recyklovány.

15 Sloučeniny obecného vzorce I mohou být použity v syntéze 3-(2-chlor-3,3,3-trifluorprop-1-en-1-yl)-2,2-dimethylcyklopropan-karboxylové kyseliny nebo jejího esteru s nižším alkanolem, jako je methyl nebo ethylester, která zahrnuje tyto kroky:

20 (a) reakci sloučeniny obecného vzorce I s tri(nižším)alkylorthoacetátem, obsahujícím až čtyři atomy uhlíku v každé alkylové skupině, za přítomnosti nejméně katalytického množství kyseliny k získání sloučeniny obecného vzorce III



25 R představuje alkylovou skupinu, obsahující až čtyři atomy uhlíku,

(b) působení na uvedenou sloučeninu obecného vzorce III nejméně jedním molárním ekvivalentem báze k získání nižšího alkylesteru 3-(2-chlor-3,3,3-trifluorprop-1-en-1-yl)-2,2-dimethylcyklopropan-karboxylové kyseliny, a poté

30 (c) pokud je žádoucí, podrobení tohoto nižšího alkylesteru hydrolýze k získání této karboxylové kyseliny.

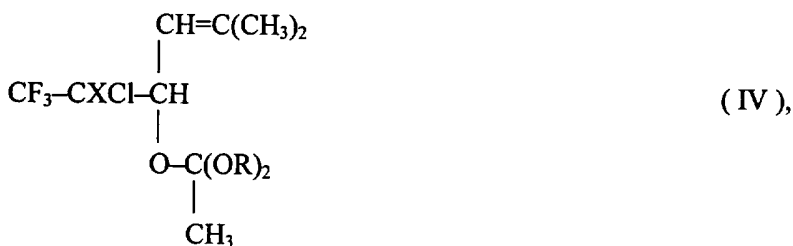
35 Výhodně je tri(nižší)alkylorthoacetát vybrán z trimethylorthoacetátu a triethylorthoacetátu.

Použitá kyselina v kroku (a) je výhodně jednoduchá karboxylová kyselina, jako je kyselina propionová nebo kyselina máselná, například kyselina izomáselná nebo alkan- nebo arensulfonová kyselina, například p-toluensulfonová kyselina. Výroba se uskutečňuje při 40 zvýšené teplotě, výhodně při teplotě varu pod zpětným chladičem za podmínek, při kterých tímto způsobem vznikající alkohol může být odstraněn z reakční zóny.

Použitá báze v kroku (b) je výhodně alkoxid alkalického kovu a výroba se může uskutečnit ve vhodném rozpouštědle nebo ředidle, jako je například polární aprotické rozpouštědlo, jako je 45 dimethylformamid nebo nadbytek alkoholu, odpovídající alkoxidu alkalického kovu. Mezi výhodné báze patří terc. butoxid sodný nebo draselný a reakce se výhodně uskutečňuje v dimethylformamidu.

Další podrobnosti, týkající se způsobu, jak mohou být sloučeniny obecného vzorce I získány 50 a použity při syntéze esterů 3-(2-chlor-3,3,3-trifluorprop-1-en-1-yl)-2,2-dimethylcyklopropan-karboxylové kyseliny, jsou popsány níže v příkladech.

V kroku (a) výše zmíněné výroby se má za to, že reakce sloučeniny obecného vzorce I s trialkylorthoacetátem nejprve vede ke vzniku sloučeniny obecného vzorce IV



10

kde

X představuje chlor nebo brom, a

15

R představuje alkylovou skupinu, obsahující až čtyři atomy uhlíku.

Má se za to, že tyto sloučeniny nebyly dříve popsány a zejména následující specifické sloučeniny jsou považovány za nové:

20

5-brom-5-chlor-5-(1,1-diethoxyethoxy)-2-methyl-6,6,6-trifluorhex-2-en,
 5,5-dichlor-4-(1,1-diethoxyethoxy)-2-methyl-6,6,6-trifluorhex-2-en,
 5-brom-5-chlor-4-(1,1-dimethoxyethoxy)-2-methyl-6,6,6-trifluorhex-2-en, a
 5,5-dichlor-4-(1,1-dimethoxyethoxy)-2-methyl-6,6,6-trifluorhex-2-en.

25

Za výrobních podmínek se sloučeniny obecného vzorce IV podrobí přesmyku, který vede ke sloučeninám obecného vzorce III. Sloučeniny obecného vzorce III nejsou také považovány za dříve popsány a zejména následující specifické sloučeniny jsou považovány za nové:

30

ethyl-6-brom-6-chlor-3,3-dimethyl-7,7,7-trifluorhept-4-enoát,
 methyl-6-brom-6-chlor-3,3-dimethyl-7,7,7-trifluorhept-4-enoát,
 ethyl-6,6-dichlor-3,3-dimethyl-7,7,7-trifluorhept-4-enoát a
 methyl-6,6-dichlor-3,3-dimethyl-7,7,7-trifluorhept-4-enoát.

Způsob výroby podle vynálezu je ilustrován následujícími příklady.

35

Příklady provedení vynálezu

40

Příklad 1

Tento příklad ilustruje přípravu 5,5-dichlor-4-hydroxy-2-methyl-6,6,6-trifluorhex-2-enu.

45

2,4 ml 42 % roztoku terc. butoxidu sodného v suchém dimethylformamidu se přidá po kapkách v průběhu 20 minut k míchané směsi 1,38 g 1,1-dichlor-2,2,2-trifluorethanu, 0,636 g 3-methylbut-2-en-1-olu a 30 ml suchého tetrahydrofuranu, udržované při teplotě -65 °C za vnějšího chlazení v atmosféře dusíku a míchaná směs se udržuje při této teplotě po dobu dalších 30 minut po ukončení přidávání. Odstraní se vnější chlazení a reakce se ukončí přidáním po kapkách nasyceného vodného roztoku chloridu amonného do doby, než stoupne teplota na -20 °C. Směs se dále míchá do doby, než dosáhne teploty okolí (asi 20 °C).

50

Oddělí se vodná a organická fáze a vodná fáze se extrahuje dichlormethanem (2x20 ml) a extrakty se kombinují s organickou fází a vysuší se nad bezvodým sulfátem sodným. Po

odstranění rozpouštědel odpařením za sníženého tlaku se zbytek rozpustí v 20 ml hexanu a roztok se promyje roztokem chloridu sodného (3x5 ml) a vysuší se nad bezvodým sulfátem sodným, a zkoncentruje se odstraněním rozpouštědla za sníženého tlaku. Zbytek se rozpustí ve 20 ml směsi ethylacetátu a petroletheru (o teplotě varu 40-60 °C) v objemovém poměru 1:6 a vyčistí se nanesením na krátký sloupec silikagelu (3,75 cm) a vymytím 400 ml stejné směsi. 3 postupné frakce se chromatograficky zkoumají, aby se stanovilo, že požadovaný produkt byl přítomen v prvních dvou frakcích. Eluát se zkoncentruje odpařením rozpouštědel za sníženého tlaku a 1,33 g zbytku se určí pomocí nukleární magnetické rezonance a kombinace plynové chromatografie a hmotové spektrometrie jako 5,5-dichlor-4-hydroxy-2-methyl-6,6,6-trifluorhex-2-en.

Příklad 2

Tento příklad ilustruje přípravu 5-brom-5-chlor-4-hydroxy-2-methyl-6,6,6-trifluorhex-2-enu.

1,39 g 42 % roztoku terc. butoxidu sodného v suchém dimethylformamidu se přidá po kapkách v průběhu 5 minut do míchané směsi 0,535 ml 1-brom-1-chlor-2,2,2-trifluorethanu, 0,538 ml 3-methylbut-1-en-1-olu a 10 ml suchého tetrahydrofuranu, udržované při teplotě -78 °C pomocí vnějšího chlazení v atmosféře dusíku. Směs se poté míchá po dobu dalších 40 minut při této teplotě, poté se odstraní vnější chlazení a reakce se ukončí přidáním po kapkách nasyceného vodného roztoku chloridu amonného. Směs se roztřepe mezi vodu a diizopropylether a oddělí se vodná fáze, promyje se diizopropyletherem (3x25 ml) a kapaliny z promyvu se smíchají s organickou fází. Organická fáze se promyje roztokem chloridu sodného a vysuší se nad bezvodým sulfátem sodným a zkoncentruje odpařením za sníženého tlaku. Po purifikaci postupem podobným k postupu, který byl popsán v předešlém příkladě, se získá 1,39 g 5-brom-5-chlor-4-hydroxy-2-methyl-6,6,6-trifluorhex-2-enu, který se určí pomocí nukleární magnetické rezonance a spektroskopie v oblasti infračerveného záření.

Příklad 3

Tento příklad ilustruje přípravu 5-brom-5-chlor-4-hydroxy-2-methyl-6,6,6-trifluorhex-2-enu.

230 ml tetrahydrofuranu a 57,6 g 40 % roztoku (hmotnost/objem) terc. butoxidu sodného v dimethylformamidu se vloží do reakční baňky a mícháním se ochladí na teplotu -60 °C. V průběhu 25 minut se současně vloží 47,6 g 1-brom-1-chlor-2,2,2-trifluorethanu a 20,9 g senecialdehydu, pak se směs míchá při teplotě -60 °C po dobu dalších 30 minut. Na závěr se reakce ukončí kontrolovaným přidáním 120 ml nasyceného roztoku chloridu amonného. Do směsi se přidá 500 ml hexanu, pak se oddělí vodná fáze a extrahuje se dalším hexanem (2x500 ml). Smíchané organické látky se promyjí roztokem chloridu sodného (2x100 ml) a poté vodou (3x20 ml). Po vysušení sulfátem sodným a koncentrací ve vakuu vzniká 50,1 g 5-brom-5-chlor-4-hydroxy-2-methyl-6,6,6-trifluorhex-2-enu ve formě dobře tekoucího žlutého oleje s 70 % výtěžkem.

¹H NMR: 1,30 (3H,s,:CMe₂); 1,35 (3H,s,:CMe); 1,85 (1H,br,OH); 4,20 a 4,30 (1H,d,CHOH diastereomery); 4,90 (1H,d,:CH).

Hmotová spektrometrie: 195 (CF₃CClBr⁺), 85 (M⁺-CF₃CClBr).

Infračervená spektroskopie: 3400 cm⁻¹.

Příklad 4

Tento příklad ilustruje přípravu 5-brom-5-chlor-4-hydroxy-(1,1-dimethoxyethoxy)-2-methyl-6,6,6-trifluorhex-2-enu.

5

10,0 g 5-brom-5-chlor-4-hydroxy-2-methyl-6,6,6-trifluorhex-2-enu, 48,0 g trimethylorthoacetátu a 0,29 g kyseliny izomáselné se vloží do baňky s kulatým dnem, opatřené zařízením pro probublávání dusíkem, teploměrem a Dean-Starkovou aparaturou s molekulovým sítem 5×10^{-10} m. Směs se zahřeje za míchání k varu pod zpětným chladičem a destiláty se izolují až do
10 doby, než teplota reakční směsi stoupne na 111 °C (asi 1 hod). Jakmile se reakce ukončí, zbytek trimethylorthoacetátu se odstraní destilací ve vakuu (asi 50 °C a 6665 Pa) za vzniku 10,9 g 5-brom-5-chlor-4-hydroxy-(1,1-dimethoxyethoxy)-2-methyl-6,6,6-trifluorhex-2-enu ve formě oranžového oleje s 85 % výtěžkem.

15 ^1H NMR: 1,45 (3H,s;MeCOMe); 1,75 (3H,s;CMe₂); 1,85 (3H,s;CMe₂); 3,28 (3H,s,OMe); 3,30 (3H,s,OMe); 4,98 a 5,02 (1H,d,CHOR-diastereomery); 5,35 (1H,d,:CH).

Hmotová spektrometrie: 89 (MeC(COMe)₂+).

20

Příklad 5

Tento příklad ilustruje přípravu methyl-6-brom-6-chlor-3,3-dimethyl-7,7,7-trifluorhept-4-enoátu.

25

10,0 g 5-brom-5-chlor-4-hydroxy-2-methyl-6,6,6-trifluorhex-2-enu, 16,0 g trimethylorthoacetátu a 0,5 g Montmorillonitu KSF se vloží do baňky s kulatým dnem, opatřené zařízením pro probublávání dusíkem, termometrem a destilační hlavou. Směs se zahřívá za míchání a methanol-trimethylorthoacetátové destiláty se izolují do doby, než reakční teplota se zvýší na
30 111 °C (asi 1 hod). Reakční směs se pak zahřeje na 135 °C a udržuje se po dobu další 1 hodiny. Znovu se vloží methanol-trimethylorthoacetátové destiláty a destilační postup se opakuje dvakrát. Reakce se ukončí a montmorillonit se odstraní filtrací. Zbytek trimethylorthoacetátu se odstraní destilací ve vakuu (asi 50 °C při 13,33 kPa) a vzniká 7,8 g 6-brom-6-chlor-3,3-dimethyl-7,7,7-trifluorhept-4-enoátu ve formě hnědého oleje s 59 % výtěžkem.

35

^1H NMR: 1,20 (6H,s,CMe₂); 2,40 (2H,s,CH₂CO₂Me); 3,65 (3H,s,OMe); 5,75 (1H,d,CH); 6,45 (1H,d,CH).

Hmotová spektrometrie: 305 (M⁺-OMe) ; 257 (M⁺-Br).

40

Infračervená spektroskopie: 1750 cm⁻¹.

Příklad 6

45 Tento příklad ilustruje přípravu ethyl-6,6-dichlor-3,3-dimethyl-7,7,7-trifluorhept-4-enoátu.

Směs 25 ml triethylorthoacetátu, 3,5 g 5,5-dichlor-4-hydroxy-2-methyl-6,6,6-trifluorhex-2-enu a 0,11 g kyseliny izomáselné se zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Látky prchavé při varu pod zpětným chladičem se kondenzují a izolují v Dean-Starkově aparatuře, obsahující
50 molekulová síta (4×10^{-10} m), aby se izoloval vedlejší produkt ethanol a oddělil se od orthoacetátu, který se vrací zpět do směsi. Po 30 minutách se více prchavé složky odstraní odpařením za sníženého tlaku a izoluje se 3,8 g zbytkového oleje (skládajícího se hlavně z 5,5-dichlor-4-(1,1-diethoxyethoxy)-2-methyl-6,6,6-trifluorhex-2-enu). Tento olej se zahřívá s 10 mikrolitry kyseliny izomáselné k varu pod zpětným chladičem po dobu 16 hodin pod chladičem,

- obsahujícím molekulová síta ($4 \times 10^{-10} \text{ m}$), čímž se odstraní ethanol z kondenzátu. Zbytkový olej se podrobí purifikaci pomocí sloupcové chromatografie za použití směsi hexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 15:1 jako elučního činidla a sloupce silikagelu (230-400 mesh, $60 \times 10^{-10} \text{ m}$), čímž se získá ethyl-6,6-dichlor-3,3-dimethyl-7,7,7-trifluorhept-4-enoát, který se určí pomocí nukleární magnetické rezonance a kombinace plynové chromatografie a hmotové spektroskopie.

Příklad 7

- Tento příklad ilustruje přípravu methyl-6,6-dichlor-3,3-dimethyl-7,7,7-trifluorhept-4-enoátu.

- Použije se podobný postup k popsanému postupu v příkladě 6 k získání produktu ze směsi 70 ml trimethylorthoacetátu, 10 g 5,5-dichlor-4-hydroxy-2-methyl-6,6,6-trifluorhex-2-enu a 0,37 g kyseliny máselné.

Příklad 8

- Tento příklad ilustruje přípravu ethyl-3-(2-chlor-3,3,3-trifluorprop-1-en-1-yl)-2,2-dimethylcyklopropan-karboxylátu.

- Míchaný roztok 0,1 g ethyl-6,6-dichlor-3,3-dimethyl-7,7,7-trichlorhept-4-enoátu v 10 ml dimethylformamidu se ochladí na teplotu -25°C v atmosféře dusíku a přidá se po kapkách 0,1 ml 42 % roztoku terc. butoxidu sodného v dimethylformamidu. Po 30 minutách se přidá dalších pět kapek roztoku terc. butoxidu sodného a směs se míchá po dobu dalších 15 minut a reakce se ukončí 2 ml nasyceného roztoku chloridu amonného v průběhu 10 minut. Přidá se 40 ml vody a směs se extrahuje hexanem ($3 \times 40 \text{ ml}$), smíchané extrakty se promyjí 20 ml roztoku chloridu sodného a vysuší se nad bezvodým sulfátem sodným. Vysušený roztok se zfiltruje a zkoncentruje odpařením za sníženého tlaku za vzniku ethyl-3-(2-chlor-3,3,3-trifluorprop-1-en-1-yl)-2,2-dimethylcyklopropan-karboxylátu ve formě směsi izomerů.

Příklad 9

- Tento příklad ilustruje přípravu methyl-3-(2-chlor-3,3,3-trifluorprop-1-en-1-yl)-2,2-dimethylcyklopropankarboxylátu.

- Za použití podobného postupu k popsanému v předešlém příkladě se požadovaný produkt získá působením na 0,217 g roztoku methyl-6,6-dichlor-3,3-dimethyl-7,7,7-trifluorhept-4-enoátu v 10 ml suchého dimethylformamidu při teplotě 0°C v atmosféře dusíku 0,2 ml 42 % roztoku terc. butoxidu sodného v dimethylformamidu. Identifikace produktu se potvrdí kombinací plynové chromatografie a hmotové spektrometrie jako převážně obsahující methyl-cis-3-(Z-2-chlor-3,3,3-trifluorprop-1-en-1-yl)-2,2-dimethylcyklopropan-karboxylát.

PATENTOVÉ NÁROKY

5

1. Způsob výroby halogenovaného alkoholu obecného vzorce:



10 kde

X představuje brom nebo chlor,

vyznačující se tím, že se podrobí reakci sloučenina obecného vzorce

15



s 3-methylbut-2-en-1-alem za přítomnosti silné báze a inertního rozpouštědla.

20

2. Způsob výroby halogenovaného alkoholu podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že silnou bází je alkoxid alkalického kovu.

3. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že inertním rozpouštědlem je polární aprotické rozpouštědlo.

25

4. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se provádí při teplotě v rozmezí -80 °C až 0 °C.

30

5. Způsob výroby 5,5-dichlor-4-hydroxy-2-methyl-6,6,6-trifluorhex-2-enu, **vyznačující se tím**, že se podrobí reakci 1,1-dichlor-2,2,2-trifluorethan s 3-methylbut-2-en-1-alem za přítomnosti silné báze a polárního aprotického rozpouštědla.

6. Způsob podle nároku 5, **vyznačující se tím**, že silnou bází je alkoxid alkalického kovu.

35

7. Způsob podle nároku 6, **vyznačující se tím**, že alkoxidem alkalického kovu je terc. butoxid sodný nebo draselný.

40

Konec dokumentu
