



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 02.06.76 (P. 190045)

Pierwszeństwo _____

Zgłoszenie ogłoszono: 02.01.78

Opis patentowy opublikowano: 29.09.1979

Int. Cl.² C07C 61/04
C07C 103/19
C07C 121/46
C07C 143/20

Twórcy wynalazku: Mieczysław Mąkosza, Andrzej Jończyk

Uprawniony z patentu: Politechnika Warszawska, Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania podstawionych cyklopropanów

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania podstawionych pochodnych cyklopropanu, takich jak nityle, estry i amidy kwasów cyklopropanokarboksylowych, acylo- i sulfonylocyklopropanów, zawierających w pierścieniu cyklopropanowym co najmniej dwie z wymienionych wyżej grup funkcyjnych. Pochodne te są ważnymi półproduktami w przemyśle środków farmaceutycznych, związków zapachowych i środków ochrony roślin.

Pochodne takie otrzymuje się znanym sposobem na drodze kondensacji α -chlorowców związków z elektrofilowymi związkami olefinowymi jak akrylonitryl, krotonian etylu, sulfon fenylowinylowy itp. Kondensacje te przeprowadza się wobec silnych zasad jak wodoroki, amidki lub alkohole metali alkalicznych, użytych w stosunku stechiometrycznym w stosunku do α -chlorowcopodobnej, w ściśle bezwodnych rozpuszczalnikach, takich jak eter etylowy, benzen, dwumetyloformamid i dwumetylosulfotlenek. Jednakże sposób ten wiąże się z szeregiem niedogodności, szczególnie w przypadku większej skali produkcyjnej.

Stosowane zasady rozkładają się często w sposób niekontrolowany w wyniku kontaktu z wilgocią powietrza, co stwarza dodatkowe trudności manipulacyjne i wymaga zastosowania dokładnie osuszonych rozpuszczalników. Większość tych rozpuszczalników jest łatwopalna, stwarzając zagrożenie pożarowe i wybuchowe.

Według wynalazku, podstawione cyklopropany o wzorze ogólnym 1, gdzie R^1 , R^2 , R^3 i R^4 oznaczają atomy wodoru lub grupy alkilowe nasycone lub nienasycone lub grupy aryłowe lub aralkilowe lub grupy nitylowe, karbalkoksylowe, amidowe, acylowe lub sulfonowe, lub też R^1 razem

2

z R^2 lub R^1 razem z R^3 oznaczają części pierścienia izocyklicznego lub heterocyklicznego a Z i Y oznaczają grupy nitylowe, karbalkoksylowe, amidowe, acylowe lub sulfonylowe, otrzymuje się w reakcji między elektrofilowymi olefinami o ogólnym wzorze 2, gdzie R^1 , R^2 , R^3 i Y mają podane wyżej znaczenie a pochodnymi kwasów α -chlorowcoalkanowych lub α -chlorowcokatonami lub α -chlorowcosulfonami o wzorze ogólnym 3, gdzie R^4 i Z mają podane wyżej znaczenie a X oznacza atom chloru lub bromu, prowadzonej wobec wodorotlenków metali alkalicznych i czwartorzędowych soli amoniowych spełniających rolę katalizatorów.

Wodorotlenki metali alkalicznych stosuje się w postaci sproszkowanej, jako zawiesiny w rozpuszczalnikach organicznych, lub jako stężone roztwory wodne. Jako katalizatory stosuje się dowolne sole amoniowe, korzystnie takie, których łańcuchy węglowe zawierają co najmniej dziesięć atomów węgla. Stosuje się je w ilości poniżej 0,1 mola na 1 mol α -chlorowcopodobnej.

Reakcje kondensacji prowadzi się zazwyczaj w temperaturze $-10 \div +70^\circ\text{C}$. Ze względu na różnicę we własnościach fizycznych produktów reakcji i substratów, podstawione cyklopropany wydziela się łatwo z mieszanin reakcyjnych przez destylację lub krystalizację.

Następujące przykłady objaśniają bliżej sposób według wynalazku nie ograniczając jednak zakresu stosowania wynalazku.

Przykład I. Do 20 ml 50% wodnego roztworu NaOH i 0,4 chloru trójetylobenzylamoniowego wkrapla się podczas mieszania 15,1 g (0,10 mola) chloroocetanu

3

t-butylu i 6,4 g (0,12 mola) akrylonitrylu, utrzymując temperaturę 10°C. Mieszanie kontynuuje się przez 0,5 godziny w temperaturze 30°C. Całość rozcieńcza się wodą, ekstrahuje dwukrotnie benzenem, organiczne ekstrakty przemycza wodą i suszy i destyluje. Otrzymuje się 13,5 g mieszaniny Z i E izomerów 1-cyano-2-karbo-t-butoksycyklopropanu o temperaturze wrzenia 105—130°C/10 mm Hg, co stanowi 81% wydajności teoretycznej.

Przykład II. 33,6 g (0,2 mola) sulfonu femylowinyowego 18,0 g (0,2 mola) *a*-chloropropionitrylu, 40 ml 50% wodnego roztworu NaOH, 0,8 g bromku czterobutyloamoniowego, 40 ml benzenu miesza się w temperaturze 60°C w ciągu 4 godzin. Mieszaninę rozcieńcza się wodą, dodaje 30 ml benzenu, oddziela fazę organiczną, fazę wodną ekstrahuje powtórnie benzenem, połączone ekstrakty organiczne suszy i odpędza rozpuszczalnik. Pozostałość przekrystalizowuje się z metanolu, otrzymując mieszaninę Z i R izomerów 1-metylo-1-cyano-2-fenylsulfonocyklopropanu o temperaturze topnienia 75—85°C, w ilości 30 g, co stanowi 68% wydajności teoretycznej.

Przykład III. W trakcie mieszania 40 ml 60% wodnego roztworu KOH i 0,5 g wodorotlenku benzylotróbutyloamoniowego, wkrapla się roztwór 15,4 g (0,1 mola) akrylanu cykloheksyli i 19,9 g (0,1 mola) sulfonu (*a*-bromo) allilometylowego w 20 ml dwumetoksyetanu utrzymując temperaturę 25°C. Mieszanie kontynuuje się przez 2 godziny w tej samej temperaturze dodaje wody, organiczne produkty ekstrahuje toluenem, ekstrakty przemycza wodą, suszy i destyluje. Otrzymuje się 23,7 g 1-winylo-1-metylosulfonylo-2-karbocykloheksyloksycyklopropanu o temperaturze wrzenia 143—148°C/0,1 mm Hg będącego mieszaniną izomerów geometrycznych. Uzyskuje się wydajność 87%.

Przykład IV. 40 g sproszkowanego NaOH, 2,0 g chlorku trójkaprylometyloamoniowego zawieszają się w 150 ml benzenu i w trakcie mieszania wkrapla roztwór 46,3 g (0,3 mola) chlorku fenacylu w 32,1 g (0,3 mola) 1-cyano-cykloheksenu utrzymując temperaturę 10°C. Reakcję prowadzi się w tej temperaturze w ciągu 1 godziny, dodając wody, oddziela fazę organiczną przemycza wodą, suszy i przedestylowuje. Otrzymuje się 43,2 g 1-cyano-7-benzoilu norkarnu (mieszanina izomerów egzo- i endo-) o temperaturze wrzenia 103—105°C/0,3 mm Hg, co stanowi 64% wydajności teoretycznej.

Przykład V. 19,8 g (0,1 mola) dwumetyloamidu kwasu *a*-chlorofenyllooctowego i 12,1 g (0,1 mola) 1,1-czterometyleno-2-cyano-1-propanu w 10 ml eteru dwumetylowego glikolu dwuetylenowego dodaje się podczas mieszania do 30 ml 50% wodnego roztworu NaOH i 0,5 kwaśnego siarczynu czterobutyloamoniowego w temperaturze 60°C. Po dodaniu reakcję prowadzi się przez 0,5 godziny w temperaturze 45°C, rozcieńcza wodą i odstawia na 24 godziny. Stały produkt odsącza się, przemycza wodą i krystalizuje z etanolu. Otrzymuje się 16,9 g 1-fenilo-1-dwumetylokarbamilo-2-metylo -2- cyanospiro-(2,4)heptanu o temperaturze topnienia 101—103°C, co stanowi 60% wydajności teoretycznej.

Przykład VI. 35,3 g (0,2 mola) N-metylo-etyloamidu kwasu *a*-chlorocyano-octowego oraz 33,6 g (0,21 mola) ketonu fenilo - (*a*-etylo)winyloвого rozprowadza się w minimalnej ilości benzenu i wkrapla podczas mieszania do 40 ml 50% wodnego roztworu NaOH i 1,0 g bromku piperidylodwuhexyloamoniowego w temperaturze 15°C. Reakcję prowadzi się w tej samej temperaturze w ciągu

4

1 godziny, dodaje wody a produkty organiczne ekstrahuje benzenem. Ekstrakty przemycza się wodą, suszy i pozostałość po odpędzeniu rozpuszczalnika krystalizuje z chloroformu. Otrzymuje się 44,9 g -1-etylo-1-benzoiło-2-cyano-3- (N-metylo-N-etylo) karbametylocyklopropanu o temperaturze topnienia 152—154°C, co stanowi 75% wydajności teoretycznej.

Przykład VII. Do 30,5 g (0,1 mola) estru t-amylowego kwasu *a*-chloro-*a*-fenylsulfonooctowego, 24,2 g (0,1 mola) 1,1-dwukarbo-t-butoksy-1-propanu 0,4 chlorku dwubutyloamoniowego i 200 ml toluenu, dodaje się w trakcie mieszania, 20 g sproszkowanego NaOH utrzymując temperaturę 10°C. Całość miesza się przez 0,5 godziny w temperaturze 15°C, rozcieńcza wodą, oddziela fazę organiczną, suszy i odpędza rozpuszczalnik. Stałą pozostałość przekrystalizowuje się z ligroiny, otrzymując 38,8 g 1-karbo-t-amylksy-1-fenylsulfonylo-2,2-dwukarbo-t-butoksy-3-metylocyklopropanu o temperaturze topnienia 80—84°C (mieszanina izomerów E- i Z-), co stanowi 76% wydajności teoretycznej.

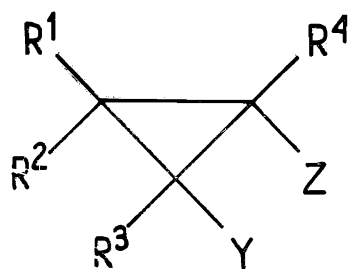
Przykład VIII. 15,6 g (0,2 mola) dwunitrylu kwasu fumarowego i 51,2 g (0,2 mola) nitrylu kwasu 2-bromo-5-(*m*-fluoro) fenylowalerianowego wkrapla się podczas mieszania do 60 ml 50% wodnego roztworu NaOH i 1,0 g bromku (*p*-metylo) benzylodwumetylobutyloamoniowego, utrzymując temperaturę 25°C. Mieszanie kontynuuje się przez 0,5 godziny, dodaje 100 ml wody, 60 ml etanolu i całość ogrzewa do wrzenia do zaprzestania wydzielania amoniaku. Alkohol odpędza się pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość oczyszcza z węglem aktywnym, zakwasza 5% kwasem solnym, stały produkt odsącza i przekrystalizowuje z mieszaniny etanol-woda. Otrzymuje się 46 g 1,2,3-trójkarboksylo-1- (3-*m*-fluorofenilo) propylocyklopropanu stapiającego się w temperaturze 130—135°C z utworzeniem bezwodnika, co stanowi 91% wydajności teoretycznej.

Zastrzeżenia patentowe

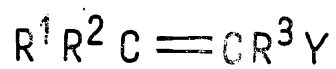
1. Sposób wytwarzania podstawionych cyklopropanów przedstawionych ogólnym wzorem I, gdzie R¹, R², R³ i R⁴ oznaczają atomy wodoru, lub grupy alkilowe nasycone lub nienasycone, lub grupy aryłowe lub aralkilowe, lub grupy nitrylowe, karbalkoksyłowe, amidowe, acylowe lub sulfonyłowe, lub też R¹ razem z R², lub R¹ razem z R³ oznaczają części pierścienia izocyklicznego lub heterocyklicznego a Z i Y oznaczają grupy nitrylowe lub karbalkoksyłowe lub amidowe, lub acylowe lub sulfonyłowe w reakcji między elektrofilowymi olefinami ogólnym wzorze 2, gdzie R¹, R², R³ i Y mają podane wyżej znaczenie a pochodnymi kwasów *a*-chlorowcoalkanowych, lub *a*-chlorowcoketonami, lub *a*-chlorowcosulfonami o wzorze ogólnym 3, gdzie R⁴ i Z mają podane wyżej znaczenie a X oznacza atom chloru lub bromu, **znamienny tym**, że reakcję tą prowadzi się wobec wodorotlenków metali alkalicznych i czwartorzędowych związków amoniowych.

2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że wodorotlenki metali alkalicznych stosuje się w postaci stężonych roztworów wodnych lub w postaci sproszkowanej jako zawiesiny w rozpuszczalnikach organicznych.

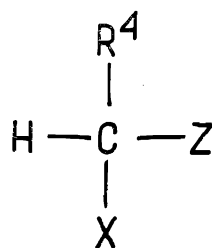
3. Sposób według zastrz. 1 i 2, **znamienny tym**, że czwartorzędowe związki amoniowe stosuje się w ilości mniejszej niż 0,1 mola na 1 mol *a*-chlorowcopochodnej.



Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3