
Octrooiraad



⑩ A Terinzagelegging ⑪ 8102596

Nederland

⑲ NL

- ⑤④ **Trihaloogenmethylhydroxylactonen en werkwijze ter bereiding daarvan.**
- ⑤① Int.Cl.³: C07D 307/30, C07C 59/21, C07C 69/743.
- 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. 8102596.
- ②② Ingediend 27 mei 1981.
- ③② Voorrang vanaf 30 mei 1980.
- ③③ Land van voorrang: Groot-Brittannië (GB).
- ③① Nummer van de voorrangsaanvraag: 8017698 .
- ⑥② --

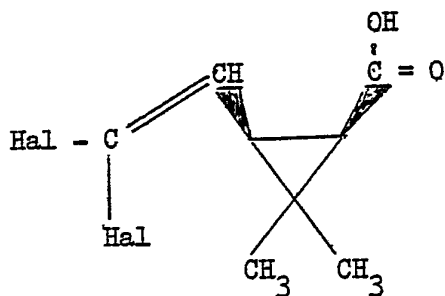
-
- ④③ Ter inzage gelegd 16 december 1981.

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

TRIHALOGEENMETHYLHYDROXYLACTONEN EN WERKWIJZE TER
BEREIDING DAARVAN

De onderhavige uitvinding heeft betrekking op trihalogeen - methylhydroxylactonen en op een werkwijze ter bereiding daarvan. Deze verbindingen kunnen als tussenprodukt worden gebruikt bij de bereiding van insecticiden die als pyrethroïden bekend zijn.

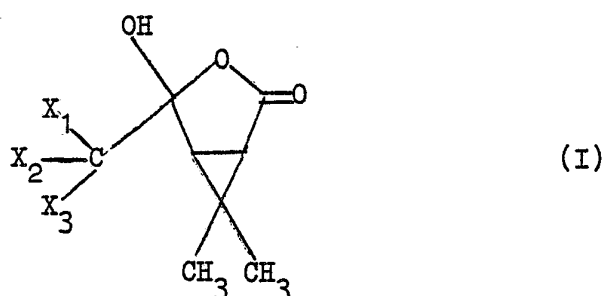
- 5 Deze pyrethroïden vertonen een opvallende werkzaamheid tegen verschillende insekten en voorts een zeer lage giftigheid voor zoogdieren; door deze combinatie van eigenschappen zijn zij geschikt als pesticiden ter bescherming van gewassen. Tot één van de nuttigste groepen pyrethroïden behoren esters van 2-(2,2-dihalogeenvinyl)-3,3-dimethylcyclopropaancarbonsuur en het is ge-
10 bleken dat esters gebaseerd op de cis-vorm van dit zuur een nog betere insecticide-werkzaamheid bezitten. Dit cis-dihalogeenvinylzuur kan als volgt worden voorgesteld:



(A)

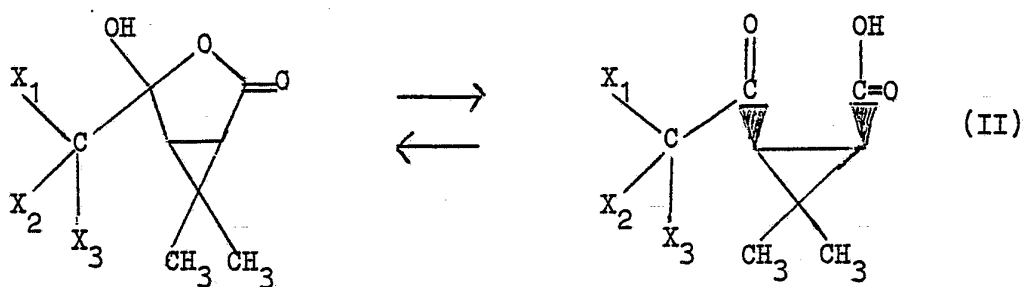
- waarin Hal een halogeenatoom voorstelt. Een dergelijke grote werkzaamheid is een aansporing voor het onderzoek naar nieuwe en economische methoden voor de bereiding van cis-dichloorvinyl-
 5 tussenprodukten die bij de bereiding ervan kunnen worden gebruikt.

De onderhavige uitvinding heeft betrekking op trihalogeen-methylhydroxylactonen met de volgende algemene formule:



- en de cis-tautomere ketozuren, esters en zouten daarvan, waarin
 X₁, X₂, X₃ al dan niet dezelfde betekenis kunnen hebben en elk
 10 afzonderlijk een fluor-, chloor- of broomatoom voorstellen;
 X₁, X₂ en X₃ stellen bij voorkeur chlooratomen voor.

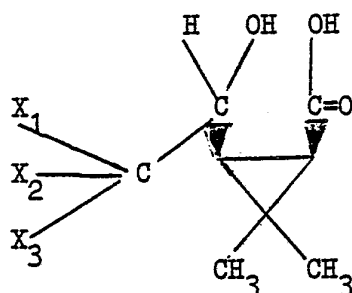
De trihalogeenmethylhydroxylactonen volgens de uitvinding kunnen in cis-tautomere ketozure vorm voorkomen, waarbij het tautomerisme door de volgende vergelijking wordt voorgesteld:



- 15 Het cis-ketozuur met de algemene formule II kan volgens gebruikelijke technieken gemakkelijk worden veresterd of in zouten worden omgezet en kan als nuttig tussenprodukt worden gebruikt bij de bereiding van pyrethroiden; deze zouten en esters worden derhalve

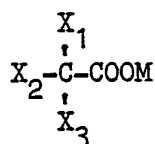
ook door de onderhavige uitvinding omvat. Speciale voorbeelden van esters en zouten zijn alkylesters, in het bijzonder C_{1-10} -esters en alkalimetaal-, aardalkalimetaal-, ammonium- en gesubstitueerde ammoniumzouten.

- 5 De lactonen, cis-ketozen en derivaten daarvan volgens de uitvinding kunnen, bijvoorbeeld met behulp van natriumboriumhydride in een waterig medium, worden omgezet in een verbinding met de volgende structuur:



- die weer kan worden omgezet in het overeenkomstige cis-dihalogeen-
 10 vinylzuur (A), zoals vermeld in de Nederlandse octrooiaanvraag 7806915, waarbij het cis-dihalogeenvinylzuur (A) het belangrijkste tussenprodukt is bij de bereiding van het pyrethroïde insecticide. Het is vastgesteld dat pyrethroïde-insecticiden die op dit cis-dihalogeenvinylzuur zijn gebaseerd, een veel grotere insecticide-
 15 werkzaamheid bezitten dan de trans-dihalogeenvinylzuren en dienvolgtengevolge zijn de verbindingen volgens de uitvinding, die alle kunnen worden gebruikt voor de bereiding van cis-dihalogeenvinylzuren, van aanzienlijke economische en agronomische betekenis.

- De verbindingen volgens de uitvinding kunnen worden bereid
 20 volgens bekende methoden, zoals die beschreven in Journal of Organic Chemistry, deel 32 (1967), blz. 2166-2171. Volgens een bij voorkeur toegepaste bereidingswijze wordt cis-caronzuuranhydride onder watervrije of nagenoeg watervrije omstandigheden in reactie gebracht met een trihalogeenacetaat met de algemene formule:



waarin X_1 , X_2 en X_3 al dan niet dezelfde betekenis kunnen hebben, en elk een fluor-, chloor- of broomatoom kunnen voorstellen en M een alkalimetaalatom, bijvoorbeeld natrium of kalium, voorstelt en wordt het cis-ketozuur eventueel omgezet in de/het overeen-

5 komstige ester of zout, bij voorkeur $X_1 = X_2 = X_3 =$ chloor en M = Na. De werkwijze kan bij omgevingstemperatuur worden uitgevoerd, doch in het algemeen kan een temperatuur van -60 tot 60°C worden toegepast.

Inerte oplosmiddelen, zoals dimethoxyethaan, kunnen worden

10 gebruikt, doch de reactie wordt bij voorkeur uitgevoerd in een hoog polair aprotisch inert oplosmiddel. Voorbeelden van een dergelijk oplosmiddel zijn N,N-dimethylformamide, N,N-dimethylacetamide, N-methyl-2-pyrrolidon en acetonitril, waarvan acetonitril de voorkeur heeft. De hierin gebruikte uitdrukking "hoog

15 polair" geeft de aanwezigheid aan van een diëlektrische constante van ten minste 25, gemeten bij 25°C . De hierin gebruikte uitdrukking "aprotisch" geeft een oplosmiddel aan dat geen waterstofatomen bevat die waterstofbindingen met anionen kunnen vormen. Deze definities zijn in overeenstemming met "Physical Chemistry of

20 Organic Solvent Systems", van A.K. Corrington en T. Dickinson, Plenum Press (1973), blz. 332 en 333.

Cis-caronzuuranhydride kan worden bereid volgens elke geschikte methode, bijvoorbeeld door isomerisatie en dehydratatie van

trans-caronzuur of een alkalimetaalzout daarvan. Deze isomerisatie

25 kan bijvoorbeeld worden uitgevoerd door ten minste één van de carboxylgroepen om te zetten in een acylhalogenidegroep of in een anhydride, en vervolgens isomersatie thermisch te induceren, bijvoorbeeld door het functionele derivaat te verhitten tot een temperatuur van ten minste 130°C , bij voorkeur ten minste 160°C ,

30 bij aanwezigheid van een hoogkokend oplosmiddel, bijvoorbeeld N-methylpyrrolidon.

Trans-caronzuur kan derhalve bijvoorbeeld worden behandeld met azijnzuuranhydride of acetylchloride en het verkregen gemengde anhydride kan bij aanwezigheid van een geschikt oplosmiddel aan

een terugvloeikoeler worden gekookt, waardoor cis-caronzuur-anhydride wordt verkregen. Dit anhydride kan volgens bekende methoden uit het reactiemengsel worden afgescheiden of het kan insitu in reactie worden gebracht met een alkalimetaaltrihalo-
 5 acetaat, waardoor de gewenste verbinding met de algemene formule I wordt verkregen.

De onderhavige uitvinding heeft eveneens betrekking op alle isomere vormen van de trihaloogenmethylhydroxylactonen en hun tautomere-cis-ketozuren, esters en zouten met inbegrip van hun
 10 individuele optische en geometrische isomeren, en, eventueel, isomeercombinaties.

De uitvinding zal thans nader worden beschreven aan de hand van de volgende Voorbeelden.

VOORBEELD I - De bereiding van 4-hydroxy-4-trichloormethyl-6,6-dimethyl-2-oxo-3-oxabicyclo[3.1.0]hexaan en het
 15 tautomere cis-ketozuur

Een oplossing van 0,5 g caronzuuranhydride (3,6 mmol.) en 0,67 g CCl_3COONa (3,6 mmol.) in 10,8 ml dimethoxyethaan werd 24 uur bij 20°C geroerd. Na aanzuring met geconcentreerd zoutzuur werd 75 ml water toegevoegd en werd de waterige laag geëxtraheerd
 20 met CH_2Cl_2 (3 x 20 ml). De verkregen CH_2Cl_2 -extracten werden gewassen met water (10 ml), gedroogd over MgSO_4 , gefiltreerd en het oplosmiddel werd onder verminderde druk verwijderd, waarna 0,8 g van een olie overbleef.

Uit NMR analyse bleek: omzetting 66%; selectiviteit: cis-
 25 caronzuur: 50%;
 4-hydroxy-4-trichloormethyl-6,6-dimethyl-2-oxo-3-oxabicyclo[3.1.0]-hexaan: 6% (hydroxylacton),
cis-2,2-dimethyl-3-(trichlooracetyl)-cyclopropaancarbonzuur: 27% cis-ketozuur.

30 VOORBEELD II - De bereiding van 4-hydroxy-4-trichloormethyl-6,6-dimethyl-2-oxo-3-oxabicyclo[3.1.0]hexaan en het tautomere cis-ketozuur

Een oplossing van 0,5 g caronzuuranhydride (3,6 mmol.) en 0,67 g CCl_3COONa (3,6 mmol.) in 10,8 ml dimethoxyethaan werd

- 3 uur bij 80°C geroerd. Nadat het reactiemengsel tot 20°C was gekoeld en met geconcentreerd zoutzuur was aangezuurd, werd het verdund met 50 ml water en geëxtraheerd met CH₂Cl₂ (3 x 15 ml). De verkregen CH₂Cl₂-extracten werden gewassen met water (3 x 10 ml),
- 5 gedroogd over MgSO₄, gefiltreerd en het oplosmiddel werd onder verminderde druk verwijderd, waarna 0,57 g van een kleurloze olie overbleef.

Uit NMR analyse bleek:

- omzetting: 75%;
- 10 selectiviteit: cis-caronzuur: 28%;
- 4-hydroxy-4-trichloormethyl-6,6-dimethyl-2-oxo-3-oxabicyclo[3.1.0]-hexaan: 7% (hydroxylacton);
- cis-2,2-dimethyl-3-(trichlooracetyl)cyclopropaancarbonzuur: 21% (cis-ketozuur).
- 15 VOORBEELD III - De bereiding van 4-hydroxy-4-trichloormethyl-6,6-dimethyl-2-oxo-3-oxabicyclo[3.1.0]hexaan en het tautomere cis-ketozuur

- Dit Voorbeeld demonstreert de toepassing van dimethylformamide (DMF) als het reactiemilieu en het effect ervan ten aanzien van hogere selectiviteit ten opzichte van het hydroxylacton en het cis-
- 20 ketozuur en de afwezigheid van ongewenst caronzuur. Een oplossing van 0,5 g caronzuuranhydride (3,6 mmol.) en 0,67 g CCl₃COONa (3,6 mmol.) in 10,8 ml DMF werd 3 uur bij 0°C geroerd, waarna het reactiemengsel werd aangezuurd met geconcentreerd HCl, verdund met 75 ml water en geëxtraheerd met CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). De
- 25 verkregen CH₂Cl₂-extracten werden gewassen met water (3 x 10 ml), gedroogd over MgSO₄, gefiltreerd en het oplosmiddel werd onder verminderde druk verwijderd, waarna 0,9 g van een olie overbleef.

Uit NMR analyse bleek:

- omzetting: 59%;
- 30 selectiviteit: 4-hydroxy-4-trichloormethyl-6,6-dimethyl-2-oxo-3-oxabicyclo[3.1.0]hexaan: 14% (hydroxylacton);
- cis-2,2-dimethyl-3-(trichlooracetyl)cyclopropaancarbonzuur: 54% (cis-ketozuur).

VOORBEELD IV - De bereiding van 4-hydroxy-4-trichloormethyl-6,6-dimethyl-2-oxo-3-oxabicyclo[3.1.0]hexaan en het tautomere cis-ketozuur

Dit Voorbeeld demonstreert de toepassing van acetonitril als reactiemilieu en de hogere opbrengsten aan hydroxylacton en cis-ketozuur die ermee worden verkregen.

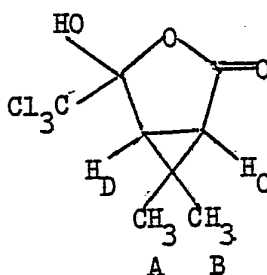
Een suspensie van 0,74 g CCl_3COONa (4,0 mmol.) in 10 ml acetonitril en 0,5 g caronzuuranhydride werd 20 uur bij kamertemperatuur geroerd, waarna het reactiemengsel werd aangezuurd met 0,5 ml geconcentreerd HCl, verdund met 70 ml water en ge-
 10 extraheerd met CH_2Cl_2 (3 x 10 ml). De gecombineerde CH_2Cl_2 -extracten werden gewassen met water (3 x 10 ml), gedroogd over MgSO_4 , gefiltreerd en het oplosmiddel werd onder verminderde druk verwijderd, waarna een witte vaste stof (0,8 g) overbleef.

Uit NMR analyse bleek:

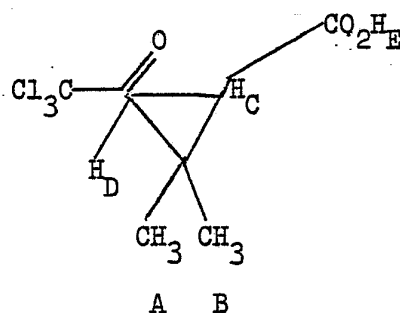
15 omzetting: 95%;
 selectiviteit: cis-2,2-dimethyl-3-(trichlooracetyl)cyclopropaan-carbonzuur: 54%;
 4-hydroxy-4-trichloormethyl-6,6-dimethyl-2-oxo-3-oxabicyclo[3.1.0]-hexaan: 33%.

20 NMR: Varian EM-390 90 MHz NMR spectrometer;
 oplosmiddel: CDCl_3 ;
 temperatuur: -30°C .

^1H NMR



	<u>waterstof</u>	<u>dpm van TMS</u>
25	A en B	1,30 (s, 3H) en 1,53 (s, 3H)
	C	2,41 (d, 1H) $J_{\text{CD}} = 6,0 \text{ Hz}$
	D	2,55 (d, 1H) $J_{\text{DC}} = 6,0 \text{ Hz}$
	E	7,88 (tr, s)



A en B	1,40 (s, 3H) en 1,42 (s, 3H)
C	2,43 (d, 1H) $J_{CD} = 9,0$ Hz
D	2,78 (d, 1H) $J_{DC} = 9,0$ Hz
E	7,78 (tr, s)

VOORBEELD V - De bereiding van 4-hydroxy-4-trichloormethyl-6,6-dimethyl-2-oxo-3-oxabicyclo[3.1.0]hexaan en het tautomere cis-ketozuur

Een mengsel van 3,3 mmol. caronzuuranhydride, 4,4 mmol. natriumtrichlooracetaat en 0,1 mmol. methyltricaprylammoniumchloride in 10 ml acetonitril (gedroogd over moleculaire zeven) werd 6 uur bij 18-21°C geroerd. Na aanzuring met 0,4 ml geconcentreerd HCl werd het neergeslagen NaCl afgefiltreerd en met aceton gewassen. De CH₃CN-oplossing en het met aceton gewassen materiaal werden opgevangen en het oplosmiddel werd onder verminderde druk verwijderd, waarna 1,05 g van een mengsel van caronzuuranhydride, caronzuur en het gewenste cis-ketozuur-hydroxylactommengsel overbleven. De grootste hoeveelheid van het ontstane caronzuur kon worden verwijderd door toevoeging van 25 ml toluene (waarin het dizuur slecht oplost) en filtratie. Nadat toluene onder verminderde druk was verwijderd, werd 0,8 g van een witte vaste stof verkregen. Uit NMR-analyse bleek dat het verkregen produkt 90 gew.% zuiver cis-ketozuur + hydroxylacton was.

VOORBEELD VI - De bereiding van het natriumzout van cis-2,2-dimethyl-3-(trichlooracetyl)cyclopropaancarbonsuur

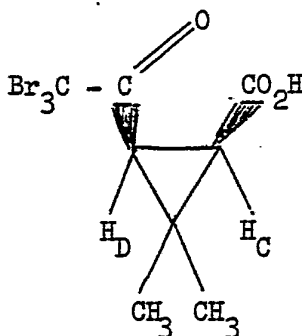
Het volgens Voorbeeld V bereide cis-ketozuur/hydroxylactonmengsel werd opgelost in een geringe molaire overmaat natriumbicarbonaat, waardoor het natriumzout van het cis-ketozuur werd verkregen, waarvan de structuur door middel van NMR-analyse werd bevestigd.

VOORBEELD VII - De bereiding van de methylester van cis-2,2-dimethyl-3-(trichlooracetyl)cyclopropaan-carbonzuur

Een mengsel van 3,0 g (21,6 mmol.) caronzuuranhydride en 4,5 g natriumtrichlooracetaat (24 mmol.) werd 24 uur bij 20°C geroerd. Vervolgens werd 24 mmol. dimethylsulfaat toegevoegd en nadat 65 uur bij 20°C was geroerd, werd het oplosmiddel onder verminderde druk verwijderd. Het residu werd met water verdund en geëxtraheerd met dichloormethaan. De organische fase werd gewassen met een waterige NaHCO₃-oplossing, gedroogd over MgSO₄, gefiltreerd en het oplosmiddel werd onder verminderde druk verwijderd, waardoor 3,6 g 50% zuiver cis-ketozuurmethylester werd verkregen waarvan de structuur door NMR-analyse werd bevestigd.

VOORBEELD VIII - De bereiding van cis-2,2-dimethyl-3-(tribroomacetyl)cyclopropaan-carbonzuur

Deze verbinding werd bereid volgens de in Voorbeeld IV beschreven methode, doch thans werd natriumtribroomacetaat gebruikt in plaats van natriumtrichlooracetaat. Uit NMR bleek dat het produkt opgelost in CDCl₃, voornamelijk de vorm van cis-ketozuur had.



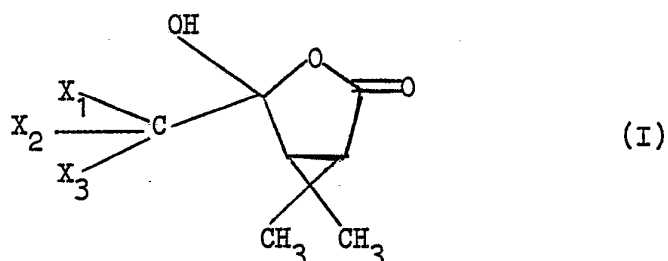
NMR

(A) (B)

20	A en B	1,30 (s, 3H) en 1,33 (z, 3H)
	C	2,33 (d, 1H) $J_{CD} = 8 \text{ Hz}$
	D	2,98 (d, 1H)

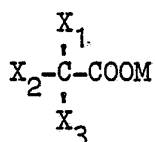
C o n c l u s i e s

1. Trihalogeenmethylhydroxylactonen met de algemene formule:



en de cis-tautomere ketozuren, esters en zouten daarvan, waarin X_1 , X_2 en X_3 al dan niet dezelfde betekenis kunnen hebben en elk afzonderlijk een fluor-, chloor- of broomatoom voorstellen.

- 5 2. Verbindingen volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat X_1 , X_2 en X_3 chlooratomen voorstellen.
3. Werkwijze ter bereiding van een trihalogeenmethylhydroxylacton en/of zijn cis-tautomeer ketozuur volgens conclusie 1 of 2, met het kenmerk, dat cis-caronzuuranhydride onder watervrije of
- 10 nagenoeg watervrije omstandigheden in reactie wordt gebracht met een trihalogeenacetaat met de algemene formule:



- waarin X_1 , X_2 en X_3 al dan niet dezelfde betekenis kunnen hebben en ieder afzonderlijk een fluor-, chloor- of broomatoom voorstellen en M een alkalimetaalatoom voorstelt, en het cis-ketozuur
- 15 eventueel wordt omgezet in de/het overeenkomstige ester of zout.
4. Werkwijze volgens conclusie 3, met het kenmerk, dat de reactie wordt uitgevoerd in een hoog-polair aprotisch inert oplosmiddel.
5. Werkwijze volgens conclusie 4, met het kenmerk, dat het op-
- 20 losmiddel acetonitril is.