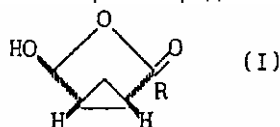
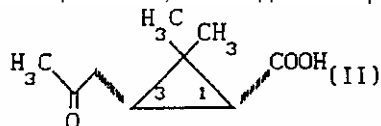


Изобретение относится к способам получения лактона 1R-цис-2,2-диметил-3-формилциклопропан-1-карбоновой кислоты и галогенсодержащих промежуточных продуктов.

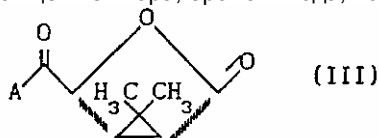
Таким образом предметом изобретения является способ получения соединения формулы (1)



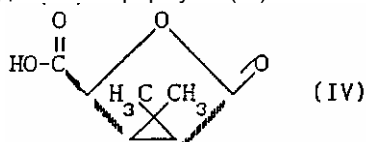
отличающийся тем, что соединение формулы (II)



конфигурации 1R, цис подвергают обработке минимум двумя эквивалентами галогена, выбранного в группе, состоящей из хлора, брома и иода, получением соединения формулы (III)



где А – означает CH_2X , CHX_2 или CX_3 , где X представляет собой галоген, как указан выше возможно в смеси с соединением формулы (IV)



с последующим при необходимости галогенированием соединения (III), где А означает CH_2 или CHX_2 путем воздействия избытка галогена для получения соединения формулы (III), где А означает CX_3 с последующей его обработкой возможно в виде смеси с соединением (IV), основным агентом для получения соединения формулы (IV), которое присутствует в этом случае в реакционной среде в виде соответствующей соли, при необходимости с подкислением реакционной среды для получения кислоты, после чего указанная кислота и указанная соль подвергаются воздействию окислителя для получения соединения формулы (I).

Предметом изобретения является, в частности, вышеописанный способ, отличающийся тем, что обработке подвергается соединение формулы (II) конфигурации 1R, цис минимум четырьмя эквивалентными галогенами для получения соединения формулы (III), где А означает CX_3 , в связи с соединением формулы (IV) с последующей обработкой указанной смеси, как указано выше, для получения соединения формулы (I).

Предметом изобретения в первую очередь является вышеописанный способ, отличающийся тем, что используемый галоген выбран в группе, состоящей из хлора и брома.

В предпочтительных условиях осуществления изобретения производится галогенирование при комнатной температуре в органическом галогенсодержащем растворителе, которым может быть, например, метилхлорид, хлороформ, тетрахлорметан, дихлорэтан или смесь указанных растворителей или же в органическом сложном эфире, такое как этилацетат; сырой реакционный продукт, полученный в результате галогенирования, подвергают обработке основным агентом, например гидроокисью, щелочным или щелочноземельным карбонатом с последующим выделением галогенсодержащего соединения; основным агентом, с помощью которого производится обработка соединения формулы (III), где А означает CX_3 , выбирается в группе, состоящей из гидроокисей, щелочных, щелочноземельных карбонатов и карбоната магния с последующей обработкой в присутствии воды.

Кислотой, которая используется в случае необходимости для выделения кислоты, может быть обычная органическая или неорганическая кислота. В качестве примера можно назвать хлористоводородную или серную кислоту.

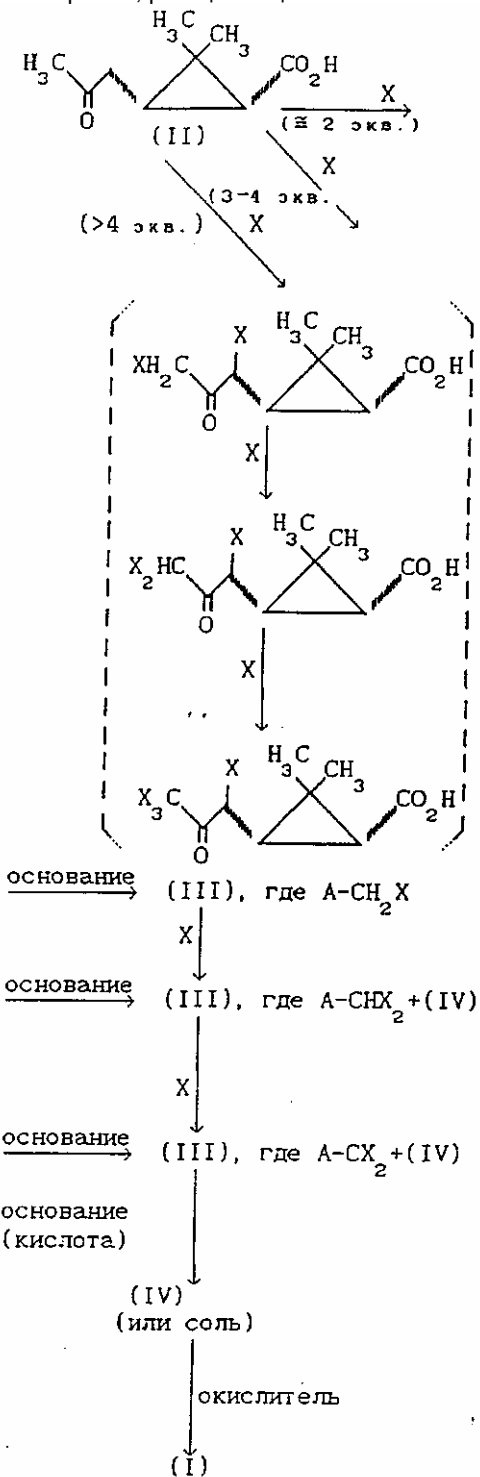
Окислитель, используемый для обработки кислоты или ее соли, может быть выбран, в частности, в группе, состоящей из гипогалогеновых кислот, щелочных, щелочноземельных гипогалогенитов, гипогалогенита магния, перманганата калия, хромовой кислоты, йодной кислоты и щелочных висмутов. Он может также являться, например, двуокисью марганца или перборатом. Предпочтение отдается в первую очередь гипогалогеновой кислоте, в частности хлорноватистой кислоте.

В предпочтительных условиях осуществления способа гипогалогеновую кислоту, используемую в качестве окислителя, получают на месте из щелочного, щелочноземельного гипогалогенита или галогенита магния, помещенного в кислую среду. Таким образом хлорноватистую кислоту получают на месте из гипохлорита натрия.

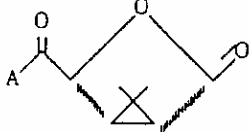
Кислоту, используемую для выделения хлорноватистой кислоты, выбирают в первую очередь в группе, состоящей из низших алканойных кислот, таким как уксусная или пропионовая, а также растворов фосфатов, боратов и ацетатов соответствующего pH.

Соединение формулы (II), используемое на первом этапе способа известно, например, по статье, опубликованной в журнале Agr. Biol. Chem., том 29, № 8, стр. 784 (1965 г.). Для информации можно уточнить, что воздействие галогена на соединение формулы (II) приводит к промежуточному образованию открытой формы лактона формулы (III), из которой получают закрытый лактон воздействием основного агента в водной среде. Следует отметить, что некоторое количество кислоты-лактона формулы (IV) может также образоваться вместе с лактоном, в первую очередь с лактоном (III), где А означает CH_3 или CX_3 .

Таким образом, реакцию в целом можно схематически изобразить следующим образом:



Изобретение относится также к новым промежуточным продуктам, необходимым для осуществления предложенного способа, в частности к галогенпроизводным 6,6-диметил-3-оксацикло-[3.1.0]гексана-2-общей формулы



где А – CXH_3 , CX_2H или CX_3 , Х – хлор, бром или иод.

Соединение формулы (1) описано во французском патенте BF 1 580 474. Речь идет о важном промежуточном продукте в синтезе хорошо известных сложных эфиров, обладающих, в частности, инсектицидным действием, как следует из французского патента BF 2 396 006.

Приводимые далее примеры иллюстрируют изобретение, вместе с тем не ограничивая его.

Пример 1: (1R-(1 альфа, 4 бета, 5 альфа))-6,6-димитил-4-(трибромацетил)-3-о ксабицикло[3.1.0]гексанон-2 и (1S-(1 альфа, 2 бета, 5 альфа))-6,6-диметил-4-оксо-3-окса-бицикло[3.1.0]гексан-2-карбоновая кислота.

В среде инертного газа смешивают 0,51г 1R, цис-2,2-диметил-3-(2-оксопропил)циклопропан-1-карбоновой кислоты, 10см³ хлороформа и 10см³ тетрахлорметана, после чего охлаждают до 5°C и медленно добавляют 0,7см³ (т.е. 4,5 эквивалента брома). Затем взбалтывают в течение 18ч при комнатной температуре вводят 15см³ ледяной воды, взбалтывают в течение 1ч, добавляют 2,12г карбоната калия и вновь взбалтывают в течение 1ч. После этого смесь вливают в 15см³ воды, экстрагируют с помощью метиленхлорида, высушивают органическую фазу и выпаривают досуха. Затем сырой продукт подвергают рекристаллизации в смеси метиленхлорид – простой изопропиловый эфир и получают 0,222г искомого трибромпроизводного. Т. пл. = 188-190°C. Тонкослойная хроматография реакционной среды позволила выявить присутствие наряду с трибромпроизводным соответствующего дибромпроизводного.

Затем водную фазу подкисляют до pH 1 путем добавления 2н. хлористоводородной кислоты и экстрагируют с использованием смеси этилацетат - метанол (9:1). После этого органическую фазу высушивают растворитель. Остаток подвергают хроматографии на двуокиси кремния (элюант: этилацетат-метанол (75:25)), в результате чего получают 0,2г лактона 2,2-диметил-3-гидроксикарбоксиметилциклопропан-1-карбоновой кислоты (или 1S(1 альфа,2 бета,5 альфа)-6,6-диметил-4-оксо-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоновой кислоты).

Спектр ЯМР трибромпроизводного (CDCl₃ - 250МГц) 1,24 и 1,30: CH₃ спарен., 2,17 (d, J = 6) и 2,31 (d, J = 6): H₁ и H₃, 5,56 (s): -O-CH-CO-

Пример 2: (1R-(1 альфа, 4 бета, 5 альфа)-6,6-диметил-4 (дибромацетил)-3-оксабицикло[3.1.0]гексанон-2 и (1S-(1 альфа,2 бета,5 альфа)-6,6-диметил-4-оксо-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоновая кислота В среде инертного газа смешивают 0,54г 1R, цис-2,2-диметил-3-(2-оксопропил) циклопропан-1-карбоновой кислоты, 6см³ хлороформа и 6см³ тетрахлорметана, после чего охлаждают до 5°C и медленно добавляют 0,4см³ (т.е. 4 эквивалента) брома. Затем взбалтывают в течение 6ч при 5°C и в течение 16ч при комнатной температуре.

После этого охлаждают до 5°C, добавляют 10см³ ледяной воды, взбалтывают в течение 1ч, добавляют 1,5г карбоната калия и вновь взбалтывают в течение 1ч. Затем смесь вливают в 15см³ воды и экстрагируют с помощью метиленхлорида, высушивают органическую фазу и выпаривают растворитель. Таким образом получают 0,22г искомого продукта, включающего следы соответствующего трибромпроизводного.

Затем водную фазу подкисляют до pH 1 путем добавления 2н. хлористоводородной кислоты и экстрагируют с использованием этилацетата. После этого органическую фазу высушивают и выпаривают досуха. Остаток подвергают хроматографии на двуокиси кремния (элюант: метиленхлорид-уксусная (9:1)), в результате чего получают 0,1г лактона 2,2-диметил 3-гидроксикарбоксиметилциклопропан-1-карбоновой кислоты (или 1S (1 альфа,2 бета,5 альфа,-6,6-диметил-4-оксо-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоновой кислоты).

Спектор ЯМР дибромпроизводного (CDCl₃ - 250МГц) 1,24 и 1,25: CH спарен., 2,07 (d, J = 6) и 2,41 (d, J = 6) % H₁ и H₃ 4,90 (s): -CO-CJ-O-, 6,38 (s): =C-CHX₂ Пример 3: (1R-(1-альфа,4 бета,5 альфа)-4-(бром-ацетил)-6,6-диметил-3-оксабицикло [3.1.0] гексанон-2.

В среде инертного газа смешивают 0,54г 1R, цис-2,2-диметил-3-(2-оксопропил)циклопропан-1-карбоновой кислоты, 5см³ тетрахлорметана и 10см³ метиленхлорида. Затем охлаждают до +2, +5°C и медленно добавляют 0,32см³ (т.е. 2 эквивалента) брома.

Затем взбалтывают при комнатной температуре в течение 1ч 30мин, добавляют 10см³ воды и продолжают взбалтывать в течение 15мин. После этого охлаждают температуру до +5°C, добавляют 1,32г карбоната калия и продолжают взбалтывать в течение 1ч при 5°C. Смесь вливают в 20см³ воды и экстрагируют с использованием метиленхлорида. После этого органическую фазу высушивают, выпаривают растворитель и остаток подвергают хроматографии на двуокиси кремния (элюант: этилацетат-циклогексан (7:3)). В результате получают 0,51г целевого продукта.

Спектр ЯМР (CDCl₃ - 250МГц) 1,23 (s): CH₃ спарен., 2,05 (d, J = 6) и 2,34 (d, J = 6): H₁ и H₃/циклопропил цис, 4,09 (d, J_{AB} = 12,5) и 4,23 (d, J_{AB} = 12,65): -CO-CH₂X, 4,68 (s): -CO-CH-O-CO-

Пример 4: (1R-(1 альфа,4 бета,5 альфа)-4-(дибромацетил)-6,6-диметил-3-оксабицикло[3.1.0]гексанон-2.

В среде инертного газа смешивают 0,125г (1R-(1 альфа,4 бета,5 альфа)-4-(бромацетил)-6,6-диметил-3-оксабицикло[3.1.0]гексанона-2, полученного по методу, описанному в примере 3, 1см³ метиленхлорида и 1см³ хлороформа. Затем медленно добавляют при 25-30°C 50мкл брома и взбалтывают в течение 48ч при комнатной температуре. После этого добавляют воду, отстаивают, экстрагируют с помощью метиленхлорида и высушивают органическую фазу. Затем растворитель выпаривают при пониженном давлении, в результате чего получают 0,199г целевого сырого продукта в виде вязкой жидкости.

Спектр ЯМР (CDCl₃ - 250МГц) 1,24(s): CH₃ спарен., 2,08(d) и 2,41 (d): H₁ и H₃, 4,90 (s): -CO-CH-O-, 6,38 (s): -CO-CHX₂

Пример 5: Лактон 1R, цис 2,2-диметил-3-гидроксикарбоксиметилциклопропан-1-карбоковой кислоты или (1S (1 альфа,2 бета,5 альфа)-6,6-диметил-4-оксо-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоновая кислота.

В среде инертного газа растворяют 0,5г трибромистого продукта, полученного по методу, описанному в примере 1, в примерно 5см³ метиленхлорида и добавляют 20см³ воды, а затем 3,4г карбоната калия. Раствор взбалтывают при комнатной температуре в течение 18ч, а затем подкисляют до pH 1 путем добавления 2н. хлористоводородной кислоты. Затем экстрагируют с помощью смеси этилацетат-метанол (9:1), высушивают органическую фазу и выпаривают растворитель. Таким образом получают 0,2г сырого целевого продукта промывают холодным этилацетатом. Т. пл. 177°C, альфа = 100°C (с = 1% ДМФ).

Спектр ЯМР (CDCl₃ - 250МГц) 1,20 (s) и 1,26 (s): CH спарен., 2,09 (d, J = 6) и 2,38 (m): H₁ и H₃/циклопропилы цисБ 5,12 (d, J = 6): -CH-O-

Пример 6: Лактон 1R, цис-2,2-диметил-3-формилциклопропан-1-карбоновой кислоты или (1S (1 альфа,2 бета,5 альфа)-6,6-ди-метил-4-оксо-3-оксабицикло[3.1.0]гексано-2. 0,8г кислоты, полученной по методу, описанному в примере 5, смешивают с 16см³ воды и 6,3см³ 2н. едкого натра. Затем при комнатной температуре добавляют 2,4см³ водного раствора гипохлорита натрия и несколько капель уксусной кислоты и взбалтывают в течение 1ч. После этого добавляют водный раствор тиосульфата натрия до исчезновения

окисляющей способности, а затем концентрированную хлористоводородную кислоту до получения pH примерно 2,5 и, наконец, 10г сульфата аммония. Затем экстрагируют с использованием метиленхлорида, высушивают органическую фазу и выпаривают досуха. Остаток подвергают кристаллизации в толуоле, в результате чего получают 0,2г целевого продукта. Т. пл. 114,5°C, альфа $D^{20} = -101^\circ\text{C}$ (с=1% ДМФ).