

## 288. Synthesen von (1*R*)-*cis*-3-(2',2'-Dihalovinyl)-2,2-dimethylcyclopropan-carbonsäuren via *Favorskii*-Umlagerung von optisch aktiven Cyclobutanonen<sup>1)</sup>

von Hans Greuter, John Dingwall, Pierre Martin und Daniel Belluš

Zentrale Forschungslaboratorien der *Ciba-Geigy AG*, CH-4002 Basel

(6.X.81)

---

Syntheses of (1*R*)-*cis*-3-(2',2'-Dihalovinyl)-2,2-dimethylcyclopropane Carboxylic Acids via *Favorskii*-rearrangement of Optically Active Cyclobutanones

### Summary

The *cis*-cyclobutanones **7** are resolved by means of optically active amine salts of their sodium hydrogen sulfite adducts. The desired (1*R*)-*cis*-carboxylic acids **9** are obtained from the (+)-*cis*-cyclobutanones **7** via *Favorskii*-rearrangement and HX-elimination. The recycling of undesired (–)-*cis*-cyclobutanones **7** is carried out in good yield by their racemization, thus rendering the total synthesis **1** + **2** → **9** chirally economic.

---

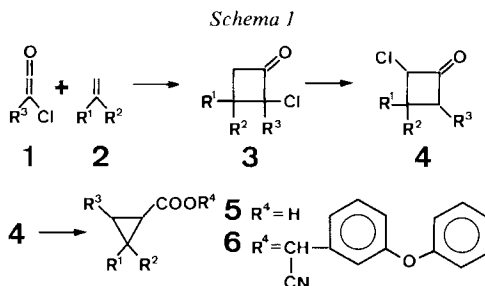
**1. Einleitung und Problemstellung.** – Cyclopropancarbonsäureester des Typs **6** sind hochwirksame Insektizide, sog. Pyrethroide [2]. Zwei der wirkungsvollsten bis anhin bekannten Vertreter sind jene, in denen  $R^1 = R^2 = CH_3$  und  $R^3 = 2',2'$ -Dichlorvinyl bzw. 2',2'-Dibromvinyl darstellen [2] [3]. Von den je 8 möglichen Isomeren sind jene mit (1*R*)-*cis*-(*aS*)-Konfiguration die weitaus aktivsten Verbindungen überhaupt [2 a] [4]<sup>2)</sup>.

Um die im Pflanzenschutz verwendeten Aktivsubstanzen in möglichst geringen Aufwandmengen einsetzen zu können, ist es vorteilhaft, nur das aktivste Isomere (bzw. das aktivste Isomere stark angereichert) einzusetzen. Voraussetzung dafür ist eine stereoselektive Synthese von (1*R*)-*cis*-3-(2',2'-Dibromvinyl)- bzw. (2',2'-Dichlorvinyl)-2,2-dimethylcyclopropancarbonsäure, die auf einfache Weise in den entsprechenden (*aS*)-*a*-Cyano-3-phenoxybenzylester<sup>3)</sup> übergeführt werden kann.

<sup>1)</sup> 17. Mitt. über Synthese und Reaktivität von Vierringverbindungen. 16. Mitt.: [1].

<sup>2)</sup> Zum Vergleich seien die relativen Toxizitäten (an der Stubenfliege) von diversen Insektiziden angegeben [2b]: *Pyrethrin I* (Hauptkomponente des natürlich vorkommenden *Pyrethrum* [5]): 2–5; *DDT*: 9; *Parathion* (*O, O*-Diäthyl-*O*-(*p*-nitrophenyl)-thionophosphorsäureester, eines der bedeutendsten Insektizide mit grosser Wirkungsbreite aus der Reihe der Phosphorsäureester): 37–88; (1*R, aS*)-*cis*-**6** ( $R^1 = R^2 = Me$ ,  $R^3 = CH = CCl_2$  oder  $CH = CBr_2$ ): 2400–2800 (als racemisches *cis/trans*-Isomergemisch: 240). Der relative Wert von 2800 entspricht einem absoluten LD<sub>50</sub>-Wert von 0,03 mg/kg Fliegen.

<sup>3)</sup> Die optisch aktive Säure (1*R*)-*cis*-**5** ( $R^1 = R^2 = Me$ ,  $R^3 = CH = CCl_2$  und  $CH = CBr_2$ ) wird mit (*RS*)-*a*-Cyano-3-phenoxybenzylalkohol verestert und das erhaltene Diastereoisomerenpaar anschliessend im basischen Milieu in *a*-Stellung zur Cyanogruppe epimerisiert. Dabei wird das Reaktionsmedium derart gewählt, dass das gewünschte (1*R, aS*)-*cis*-Isomere schwerer löslich ist [6]. Durch die Gleichgewichtsverschiebung wird das ganze Material als ein Diastereoisomer abgefangen (asymmetrische Umlagerung zweiter Art [7]).



Wir berichten in dieser Mitteilung über die chirale Synthese der Säurekomponente. Die von uns kürzlich [8] entwickelte Synthese von *cis*-3-substituierten Cyclopropan-carbonsäuren **5** durch [2+2]-Cycloaddition der polyhalogenierten Ketene **1** [9] an endständige Olefine **2** als ringbildenden Schritt mit nachfolgender *cine*-Umlagerung<sup>4)</sup> der so erhaltenen Cyclobutanone **3** [10] in die *cis*-Cyclobutanone **4** [1] und Ringverengung nach *Favorskii* zu den *cis*-ständigen Cyclopropancarbonsäuren **5** ist für eine derartige Problemstellung bestens geeignet.

Die Auftrennung der *cis*-Säure **5** (mit  $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{CH}_3$ ,  $\text{R}^3 = \text{CH}(\text{Cl})_2$ ) in beide Enantiomere mittels optisch aktiver Basen ist beschrieben [11]. Das eigentliche Problem liegt jedoch bei der Racemisierung des nicht benötigten (*1S*)-*cis*-Enantiomeren, die eine Voraussetzung jeder ökonomischen chiralen Synthese ist. Bei der Racemisierung (d. h. Epimerisierung sowohl an C(1) wie an C(3)) geht die ursprüngliche *cis*-Konfiguration weitgehend verloren, da das thermodynamische Gleichgewicht auf der Seite der *trans*-Säure liegt (*cis/trans* ca. 25:75) [12]. Das Problem einer chiral ökonomischen Synthese könnte dann gelöst werden, wenn es gelänge, ein Zwischenprodukt zu finden, das den folgenden Bedingungen genügt: a) Möglichkeit der Racematspaltung (Vorhandensein von geeigneten funktionellen Gruppen); b) Selektive Folgereaktion unter Erhaltung der optischen Aktivität; c) Verlustfreie Racemisierbarkeit des unerwünschten optischen Isomeren. Im Folgenden werden wir zeigen, dass die durch die *cine*-Umlagerung **3**  $\rightarrow$  **4** [1] erhaltenen *cis*-2-Chlor-3,3-dimethyl-4-(2',2',2'-trihaloäthyl)cyclobutanone **7** (Halo = Br, Cl) diese Bedingungen erfüllen.

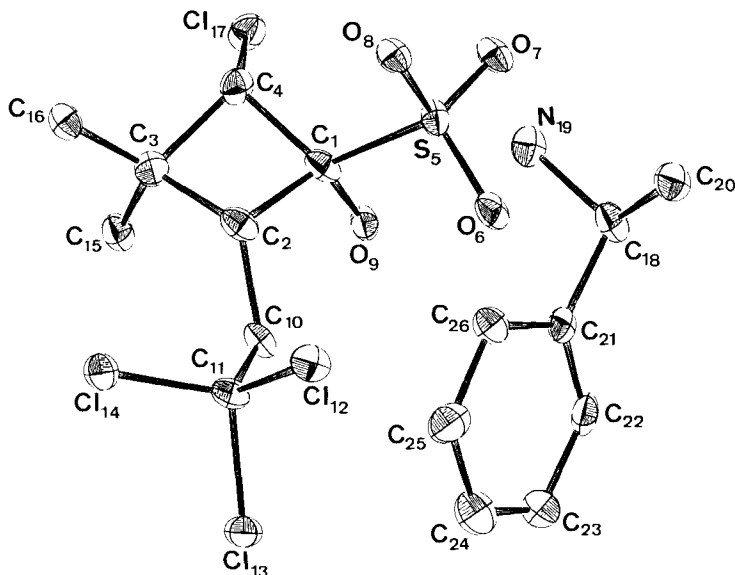
**2. Racematspaltung der *cis*-Cyclobutanone **7a** und **7b**.** - Bisher wurde noch keine Methode für die Auftrennung von racemischen Cyclobutanonen in ihre optischen Antipoden beschrieben<sup>5)</sup>. Bei den für Ketone üblichen Reagenzien zur Racematspaltung besteht bei der Freisetzung der Ketone häufig Racemisierungsgefahr, vor allem, wenn benachbart zur Carbonylgruppe ein Asymmetriezentrum mit beweglichem, enolisierbarem H-Atom steht<sup>6)</sup>.

4) Zum Begriff «*cine*-Umlagerung» vgl. [1], Fussnote 3).

**Anmerkung der Redaktion.** Die Redaktion ist der Meinung, dass die Verwendung des Ausdrucks «*cine*» - wenn überhaupt - auf Substitutionen zu beschränken ist. Dieser Ausdruck darf nicht auch auf Umlagerungen übertragen werden, da diese Bezeichnung im Begriff «Umlagerung» enthalten ist.

5) Zur Synthese von optisch aktiven Cyclobutanonen aus chiralen Vorläufern vgl. [13] [14].

6) Die Geschwindigkeit der basenkatalysierten Enolisierung von Cycloalkanonen nimmt in der Reihenfolge 7- < 6- < 5- < 4-Ring zu, während die säurekatalysierte Enolisierung beim 4-Ring nach [15] deutlich langsamer als beim 6-Ring erfolgt. Über die Enolisierung von  $\alpha$ -Halogenocyclobutanonen ist nichts bekannt.



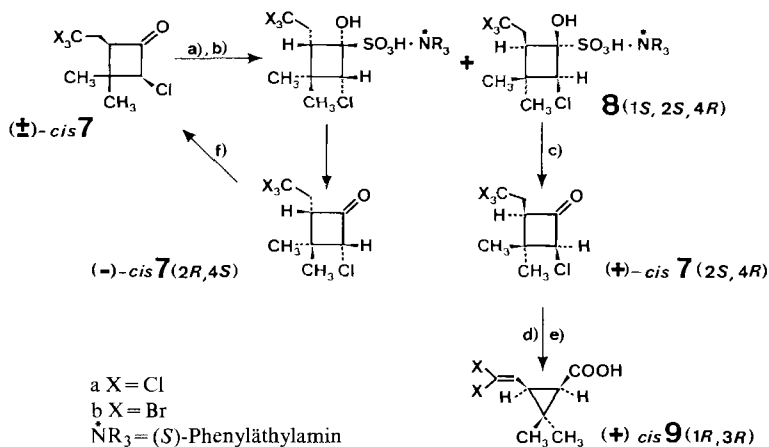
Figur. ORTEP-Plot der Struktur **8a**

Im Laufe der Untersuchungen an Cyclobutanonen stellten wir fest, dass gewisse Cyclobutanone kristalline Hydrogensulfit-Addukte bilden, die leicht wieder spaltbar sind. Die Auftrennung der Hydrogensulfit-Addukten von Ketonen und Aldehyden mittels ihrer Salze mit optisch aktiven Aminen nach *Adams & Garber* [16] stellt somit eine mögliche Methode zur Enantiomerentrennung von *cis-7* dar.

Die Umsetzung von  $(\pm)$ -*cis-7a* bzw.  $(\pm)$ -*cis-7b* mit (*S*)-Phenyläthylamin und  $\text{SO}_2$  in Wasser/Acetonitril (*Schema 2*) und drei- bis fünfmaliges Umkristallisieren des Rohproduktes aus Äthanol/Wasser 1:1 lieferte die reinen Salze **8a** und **8b** mit der absoluten Konfiguration 1*S*, 2*S*, 4*R* im Cyclobutanring. Da die absolute Konfiguration der eingesetzten optisch aktiven Base bekannt ist, konnte die absolute Konfiguration des Cyclobutananteils anhand des Röntgenspektrums von **8a** festgelegt werden (vgl. *Figur*). Ferner liefert das Röntgenspektrum folgendes: Der Aromat ist innerhalb der Messgenauigkeit planar, der Cyclobutanring gefaltet. Der Faltungswinkel zwischen den Ebenen durch die Atome C(4), C(3), C(2) und durch C(4), C(1), C(2) beträgt  $31,6^\circ$ . Die Substituenten OH, Cl,  $\text{CH}_2\text{CCl}_3$  und eine  $\text{CH}_3$ -Gruppe stehen *cis* zueinander. Die Bindungswinkel, Bindungslängen- und Torsionswinkel entsprechen den erwarteten Werten.

Die Messung der Drehwerte von **8a** und **8b** in Äthanol führte zu nicht reproduzierbaren Ergebnissen. So schwankten die  $[\alpha]_D^{20}$ -Werte der drei- bis fünfmal umkristallisierten Salze zwischen  $-13$  und  $-18^\circ$  bzw. zwischen  $-16$  und  $-19^\circ$ . Dies gilt auch für Lösungen, die nach einigen Stunden Stehenlassen erneut vermessen wurden. Wie die  $^1\text{H-NMR}$ -Spektroskopie zeigt, liegen die Salze der Hydrogensulfit-Addukte in polaren Lösungsmitteln im Gleichgewicht mit den entsprechenden Cyclobutanonen **7** vor. Dieses Gleichgewicht ist konzentrationsabhängig und kann sich zusätzlich durch allfälligen  $\text{SO}_2$ -Verlust auch zeitlich ver-

Schema 2



a)  $\text{SO}_2/\text{H}_2\text{O}/\text{Acetonitril}/\text{RT}$ . b)  $\dot{\text{N}}\text{R}_3/\text{H}_2\text{O}/\text{Acetonitril}/\text{RT}$ ; ( $\dot{\text{N}}\text{R}_3 = (\text{S})\text{-Phenyläthylamin}$ ).

c)  $\text{NaHCO}_3/\text{H}_2\text{O}/\text{RT}$ . oder  $\text{HCl}/\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}/60^\circ$ . d)  $\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{RT}$ . e)  $\text{NaOH}/\text{H}_2\text{O}/100^\circ$ .

f)  $\text{NBu}_4\text{Cl}/120^\circ$  oder  $\text{AcOH}/\text{HBr}/\text{RT}$ .

schieben. Für eine reproduzierbare Überprüfung der optischen Reinheit der einzelnen Kristallisate musste daher jeweils eine Probe in das entsprechende Cyclobutanon gespalten werden.

Die Freisetzung der optisch aktiven Cyclobutanone aus ihren Salzen erfolgte ohne Racemisierung entweder mit 6 N HCl in Äthanol bei  $60^\circ$  oder in schwach alkalischem Milieu mit wässriger Natriumcarbonat-Lösung. Die auf diese Weise aus den reinen Salzen **8** erhaltenen Cyclobutanone (+)-*cis*-**7a** bzw. (+)-*cis*-**7b** besaßen einen Drehwert von  $[\alpha]_{365}^{20} = +104$  bzw.  $+72^\circ$ . Noch weiteres Umkristallisieren der Hydrogensulfitsalze **8** verbesserte diese Werte nicht mehr<sup>7)</sup>. Aufgrund der Drehwerte der Folgeprodukte (+)-*cis*-**9a** bzw. (+)-*cis*-**9b**, die mit denjenigen auf unabhängigem Wege dargestellten optisch reinen (+)-*cis*-**9a** [11] und (+)-*cis*-**9b** [11] [17] übereinstimmten, dürfen die Cyclobutanone mit obigen Drehwerten auch als optisch rein angesehen werden<sup>8)</sup>.

**3. Favorskii-Reaktion der optisch aktiven Cyclobutanone **7a** und **7b**.** – Die Ringverengung der Cyclobutanone (+)-*cis*-**7a** und (+)-*cis*-**7b** durch Behandlung mit wässriger NaOH-Lösung bei  $0^\circ$  und die direkt anschliessende HX-Eliminierung aus der Seitenkette durch Erhitzen des Reaktionsgemisches auf  $100^\circ$  führt in 86 bzw. 91% Ausbeute zu den dihalovinylsubstituierten Cyclopropanecarbonsäuren **9a** bzw. **9b**, welche als *cis/trans*-Gemische (83:17 bzw. 90:10) vorliegen. Chromatographie

<sup>7)</sup> Die Signale von 360-MHz- $^1\text{H-NMR}$ -Spektren von ( $\pm$ )-*cis*-**7a** bzw. ( $\pm$ )-*cis*-**7b** zeigen in Gegenwart von chiralem Shift-Reagenz (z. B. Eu-(III)-tris-(3-Trifluoromethyl-hydroxymethylen)-d-Campher) keine Verschiebung gegenüber ihren Enantiomeren. Die Qualität der Racematspaltung lässt sich mit dieser Methode somit nicht verfolgen.

<sup>8)</sup> Eine zusätzliche Kontrolle lieferten die entsprechenden Antipoden (–)-*cis*-**7a** und **7b**, welche in analoger Weise mittels (*R*)-Phenyläthylamins erhalten wurden und  $[\alpha]_{365}^{20}$ -Werte von  $-106$  bzw.  $-73^\circ$  besaßen.

an Kieselgel (Hexan/Äther 1:1) liefert die reinen Säuren (+)-*cis*-**9a** bzw. (+)-*cis*-**9b** mit Drehwerten  $[\alpha]_D^{20}$  von +29 bzw. +18° als Hauptprodukte<sup>9)</sup>.

In [11] wird die absolute Konfiguration aller vier isomeren 3-(2',2'-Dichlorvinyl)-2,2-dimethylcyclopropancarbonsäuren durch Verknüpfung mit der natürlich vorkommenden Chrysanthemumsäure festgelegt. Die (+)-*cis*-Säure **9a** besitzt die (1*R*,3*R*)-*cis*-Konfiguration. Nach [17] besitzt die (+)-*cis*-Säure **9b** ebenfalls die (1*R*)-*cis*-Konfiguration.

Das bei der Reaktion (+)-*cis*-**7a** → **9a** chromatographisch isolierte Nebenprodukt zeigt einen Drehwert von  $[\alpha]_D^{20} = -33^\circ$ ; nach [11] handelt es sich dabei um das (1*S*)-*trans*-Isomere **9a**.

Zur präparativen Herstellung der (+)-*cis*-Säuren **9** wird das anfallende *cis/trans*-Gemisch aus Äther/Hexan umkristallisiert. Die ersten Fraktionen liefern die (+)-*cis*-Säuren **9**, die maximal mit 5% der (–)-*trans*-Säuren **9** verunreinigt sind.

Der Befund, wonach bei der *Favorskii*-Reaktion von (+)-*cis*-**7a** nur die Säuren (+)-*cis*-**9a** und (–)-*trans*-**9a** gebildet werden, lässt erkennen, dass bei dieser Reaktion die Konfiguration des die Seitenkette tragenden chiralen C(4)-Atoms des Cyclobutanonderivates in der Cyclopropancarbonsäure erhalten bleibt. Die Bildung von (+)-*cis*-**9a** erfolgt erwartungsgemäss [13] [14] unter Inversion des die Weggangsgruppe tragenden Zentrums. Nimmt man eine stereospezifische Bildung auch für (–)-*trans*-**9a** an, so muss der *Favorskii*-Reaktion eine Isomerisierung *cis*-**7a** → *trans*-**7a** vorgelagert sein. Bei dieser Isomerisierung tritt anscheinend nur an C(2), nicht aber an C(4) Inversion ein<sup>10)</sup>.

**4. Racemisierung der optisch aktiven Cyclobutanon-Derivate 7.** – Für die Racemisierung der optisch aktiven *cis*-Cyclobutanone **7** zu racemischen *cis*-Cyclobutanonen **7** sind Inversionen an beiden asymmetrischen C-Atomen erforderlich, wobei dies *via* Keto-Enol-Tautomerie oder *via* doppelte *cine*-Umlagerung [1]<sup>11)</sup> erfolgen kann. Für eine verlustfreie Racemisierung ist es notwendig, dass die *cis*-Cyclobutanone **7** thermodynamisch stabiler als die *trans*-Cyclobutanone **7** sind. Aus Literaturdaten über die Konfiguration von 1,3-disubstituierten Cyclobutan-Derivaten geht hervor, dass die *cis*-Form etwas stabiler als die *trans*-Form ist (0,3–0,6 kcal/mol)<sup>12)</sup>. Entsprechende Literaturdaten über die Thermodynamik von 2,4-disubstituierten Cyclobutanonen fehlen. Es galt deshalb als erstes zu überprüfen, wo das *cis/trans*-Gleichgewicht der Cyclobutanone **7** liegt.

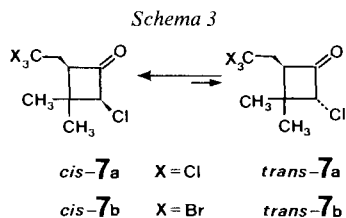
Das bei der *cine*-Umlagerung **3** → **4** [1] erhaltene Rohgemisch von *cis*-**7a** enthält Spuren (4–7%) der *trans*-Verbindung (*Schema 3*). Die ersten Kristallisate des Roh-

<sup>9)</sup> Die Drehung für (+)-*cis*-**9a** ist mit  $[\alpha]_D^{20} = 27,2^\circ$  beschrieben [11], diejenige für (+)-*cis*-**9b** mit  $[\alpha]_D^{20} = 12,2^\circ$  [17].

<sup>10)</sup> Eine nachträgliche *cis/trans*-Isomerisierung von **9** ist – wie Blindversuche zeigten – unter den Reaktionsbedingungen auszuschliessen.

<sup>11)</sup> Wie wir gezeigt haben [1], ist an  $\alpha$ -Halogenocyclobutanonen die Halogenwanderung von C(2) zu C(4) und diejenige von C(4) zu C(2) eine Gleichgewichtsreaktion, wobei die Gleichgewichtslage von den übrigen  $\alpha$ -Substituenten  $R^3$  (*Schema 1*) abhängig ist. Bei den isomeren Cyclobutanonen **3** und **4** mit  $R^3 = \text{CH}_2\text{CCl}_3$  bzw.  $\text{CH}_2\text{CBr}_3$  und  $R^1 = R^2 = \text{CH}_3$  liegt das Gleichgewicht vollständig auf der Seite von **4**.

<sup>12)</sup> So schwankt der *cis*-Konfigurationsanteil im thermodynamischen Gleichgewichtszustand zwischen 60 und 70% [18].



gemisches liefern ausschliesslich das Isomere *cis-7a*. Aus den destillierten Mutterlaugen mehrerer grösserer Ansätze gelang es, durch fraktionierte Kristallisation das Isomere *trans-7a* bis auf einen Gehalt von 48% anzureichern (neben 52% *cis-7a*). Neutrale Lösungen dieses Isomerengemisches sind bei 0° über einige Tage stabil; während 5 Wochen bei Raumtemperatur erfolgt nahezu vollständige Isomerisierung zu *cis-7a*. In Gegenwart von Säuren oder Basen tritt eine rasche Isomerisierung ein. Sowohl die Lösung von *cis-7a* in Perdeuteriobenzol als auch jene von *cis/trans*-Isomerengemischen von **7a** isomerisieren sich bei Zusatz von Spuren von Trialkylamin innerhalb 1 Std. zum Gleichgewichtszustand *cis-7a/trans-7a* 95:5<sup>13</sup>).

Damit ist gezeigt, dass das *cis*-substituierte Cyclobutanonderivat **7a** das thermodynamisch deutlich stabilere Isomere ist, d. h., dass optisch reines *cis*-Cyclobutanonderivat der Struktur **7a** bei einer Racemisierung ( $\pm$ )-*cis*- (ohne wesentlichen Anteil an ( $\pm$ )-*trans*-Cyclobutanonderivat) ergeben sollte. Für das Bromanalogue *cis-7b* ist dasselbe zu erwarten<sup>14</sup>).

Erhitzt man die optisch aktiven *cis*-Cyclobutanone **7a** bzw. **7b** in Gegenwart von HBr, Tetrabutylammoniumchlorid oder Triäthylamin, wird Racemisierung beobachtet. Präparativ am besten geeignet ist die Tetrabutylammonium-Methode. Beide optisch aktiven *cis*-Cyclobutanone **7a** und **7b** racemisieren sich beim Erwärmen auf 120° in Gegenwart von 5–18% Tetrabutylammoniumchlorid in der Schmelze innerhalb von 3 Std. vollständig (isolierte Ausbeute 89 bzw. 84%). Das dabei auftretende *cis/trans*-Gemisch entspricht erwartungsgemäss dem Gleichgewichtsgemisch (Anteil *trans*-Isomere bei **7a** ca. 5–7% im Rohprodukt, bei **7b** unterhalb der mittels <sup>1</sup>H-NMR.-Spektroskopie bestimmbaren Grenzen).

Auf diese Weise ist es möglich, die für die weitere Synthese unerwünschten (–)-*cis*-Cyclobutanone **7** wieder in den Kreislauf (zur nächsten Racematspaltung) zurückzuführen.

**5. Bedeutung der Befunde.** – Durch die erstmals durchgeführte Racematspaltung von Cyclobutanonderivaten *via* ihre diastereomeren Hydrogensulfit-Addukte hat sich das einfach zugängliche *cis*-Cyclobutanon **7a** [1] als Schlüsselverbindung für die chiral-ökonomische Synthese von (1*R*)-*cis*-3-(2',2'-Dichlorvinyl)-2,2-dimethylcyclopancarbonsäure (**9a**) erwiesen.

<sup>13</sup>) Die Halbwertszeit beträgt ca. 10 Min. bei Raumtemperatur. Die Isomerisierung lässt sich mittels <sup>1</sup>H-NMR.-Spektroskopie an den gut getrennten Dubletten bei 4,76 ppm (für H–C(2) von *cis-7a*) und bei 4,37 ppm (für H–C(2) von *trans-7a*) verfolgen.

<sup>14</sup>) Die Herstellung von *cis-7b* durch eine *cine*-Umlagerung des entsprechenden Cyclobutanons **3** erfolgte in Äthanol, das mit HCl gesättigt war [1]. Dabei konnte die Bildung von *trans-7b* nie beobachtet werden.

Weitere einleitend gestellte Bedingungen, nämlich die Racemisierung des unerwünschten Enantiomeren, die stereoselektive, ohne Racemisierung verlaufende Folgestufe zum thermodynamisch weniger stabilen Endprodukt und die Wiedergewinnung der optischen aktiven Hilfsbase, sind erfüllt. Durch die Einfachheit der auszuführenden Reaktionen und durch deren gute Ausbeute führt das hier vorgestellte Konzept zu einer besonders wirtschaftlichen Totalsynthese von (1*R*)-*cis*-3-(2', 2'-Dichlorvinyl)-2, 2-dimethylcyclopropancarbonsäure im industriellen Massstab [19].

Wir danken Frau G. Rihs für die Aufnahme und Interpretation des Röntgenspektrums von optisch aktivem **8a** und Herrn Dr. T. Winkler für die Interpretation der <sup>1</sup>H- und <sup>13</sup>C-NMR.-Spektr. Zahlreichen Kollegen aus der Agrardivision, insbesondere den Herren Drs. P. Ackermann, P. Baumann, S. Farroq, L. Gsell, J. Perchais und H. Suess danken wir für ihr grosses Interesse an dieser Arbeit.

### Experimenteller Teil

*Allgemeines.* S. [20]. Auf die Wiedergabe der spektralen Daten der optisch aktiven Verbindungen **7** wird verzichtet, da diese bereits bei der Synthese der entsprechenden Racemate beschrieben wurden [1].

*Allgemeine Vorschrift für die Salzbildung von 1-Hydroxycyclobutan-1-sulfonsäuren mit optisch aktivem 1-Phenyläthylamin.* In eine Lösung von 0,4 mol racemischem *cis*-2-Chlor-4-(2', 2', 2'-trihaloäthyl)-3,3-dimethylcyclobutanon (**7**) und 48,5 g (0,4 mol) (-) oder (+)-1-Phenyläthylamin in 2 l Acetonitril und 40 ml Wasser wird während 90 Min. bei RT. unter Rühren SO<sub>2</sub> eingeleitet. Das Gemisch, das gemäss DC.-Kontrolle keine Ausgangsmaterialien mehr enthält, wird hierauf filtriert und das Produkt, ein weisses Pulver, trockengesaugt. Das Rohprodukt wird in der minimalen Menge Äthanol/Wasser 1:1 (v/v) bei 65° gelöst (ca. 5fache Menge (ml/g)). Das nach dem Abkühlen erhaltene Produkt wird abfiltriert. Dieses Kristallisationsverfahren wird insgesamt 3-5 mal durchgeführt. Alle Mutterlaugen werden vereinigt und für eine spätere Racemisierung aufbewahrt.

*Salz der (1*S*, 2*S*, 4*R*)-2-Chlor-4-(2', 2', 2'-trichloräthyl)-1-hydroxy-3, 3-dimethylcyclobutan-1-sulfonsäure mit (-)-(1*S*)-1-Phenyläthylamin (**8a**).* Aus 105,6 g (0,4 mol) (±)-*cis*-**7a** [1] wurden nach der allg. Vorschrift 60,6 g (32%) **8a** erhalten, Smp. 136-138° (Zers.). - <sup>1</sup>H-NMR. (360 MHz, in C<sub>2</sub>D<sub>5</sub>OD/D<sub>2</sub>O): 7,35-7,53 (*m*, arom. H); 4,68 (*s*, H-C(4)); 4,50 (*qa*, *J* = 6,5, CH-CH<sub>3</sub>); 3,97-4,26 (*m*, CH<sub>2</sub>-CH); 1,68 (*d*, *J* = 6,5, CH<sub>3</sub>-CH); 1,26 und 1,30 (2 *s*, 2 CH<sub>3</sub>).

*Röntgenographische Untersuchung. Kristalldaten:* Orthorhombisch, Raumgruppe *P*<sub>2</sub><sub>1</sub><sub>2</sub><sub>1</sub>, (Nr. 19), nicht zentrosymmetrisch; *a* = 5,807 Å, *b* = 17,067 Å, *c* = 21,506 Å, *V* = 21,560 Å<sup>3</sup>, *D*<sub>x</sub> = 1,451 g/cm<sup>3</sup>, *Z* = 4. Im Bereich 2° ≤ 2θ ≤ 55° wurden auf einem *Picker* Einkristalldiffraktometer 1571 Reflexe vermessen (MoK<sub>α</sub>-Strahlung, Graphit-Monochromator). Daraus resultierten nach der Datenreduktion 1081 signifikante Intensitäten (*I* > 2σ(*I*))<sup>15)</sup>.

*Salz der (1*S*, 2*S*, 4*R*)-4-(2', 2', 2'-Tribromäthyl)-2-chlor-1-hydroxy-3, 3-dimethylcyclobutan-1-sulfonsäure mit (-)-(1*S*)-1-Phenyläthylamin (**8b**).* Aus 119,0 g (±)-*cis*-**7b** [1] wurden nach der allg. Vorschrift 36,7 g (17%) **8b** erhalten, Smp. 126-128° (Zers.). - <sup>1</sup>H-NMR. (360 MHz, D<sub>6</sub>-DMSO): 7,29-7,42 (*m*, arom. H); 5,29 (*br. s*, OH); 4,43 (*s*, H-C(4)); 4,33 (*qa*, *J* = 6,5, CH-CH<sub>3</sub>); 2,39-2,63 (*m*, CH-CH<sub>2</sub>); 1,42 (*d*, *J* = 6,5, CH<sub>3</sub>-CH); 1,17 und 1,20 (2 *s*, 2 CH<sub>3</sub>).

*Allgemeine Vorschrift für die Spaltung der Sulfonsäuresalze **8** in die Cyclobutanonderivate *cis*-**7**.* - *Methode a):* Eine Lösung von 10 mmol Sulfonsäuresalz **8** in 60 ml Äthanol wird mit 25 ml 6*N* HCl 1 Std. bei 60° intensiv gerührt. Anschliessend wird i.RV. auf ca. 1/3 des Volumens eingeeengt, mit Wasser verdünnt und das sich abscheidende Produkt in Äther aufgenommen. Die ätherische Lösung wird über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingedampft, der Rückstand aus Hexan oder Äther/Hexan umkristallisiert. - *Methode b):* Eine Suspension von 20 mmol Sulfonsäuresalz **8** in 120 ml Wasser wird mit Äther überschichtet und unter intensivem Rühren durch Zugabe von wässriger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung schwach alkalisch (pH 8-9) gestellt. Nach Abtrennung der Ätherphase wird die wässrige Phase noch mehrmals mit Äther extrahiert. Die vereinigten Extrakte werden mit 6*N* HCl, dann mit Wasser gewaschen,

<sup>15)</sup> Die vollständigen Daten der Röntgenstruktur können auf Anfrage erhalten werden.

getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und eingedampft. Der Rückstand wird aus Hexan oder Äther/Hexan umkristallisiert. Aus dem salzsauren Waschwasser wird durch Zugabe von Natronlauge und Extraktion mit Äther das Phenyläthylamin zurück erhalten.

(2*S*,4*R*)-2-Chlor-4-(2',2',2'-trichloräthyl)-3,3-dimethylcyclobutanon ((+)-*cis*-7a). Nach *Methode a* wurden aus 4,65 g (0,01 mol) **8a** ((1*S*,2*S*,4*R*)-Konfiguration) 2,3 g (87%) (+)-*cis*-7a erhalten, Smp. 55°,  $[\alpha]_{365}^{20} = +104^\circ$ ,  $[\alpha]_{336}^{20} = +22^\circ$ ,  $[\alpha]_{378}^{20} = +2^\circ$ ,  $[\alpha]_{389}^{20} = +2^\circ$  (0,85%,  $\text{CCl}_4$ ). - Nach *Methode b* wurden aus 7,0 g (0,015 mol) **8a** 3,7 g (92%) (+)-*cis*-7a erhalten, Smp. 55°,  $[\alpha]_{365}^{20} = +105^\circ$  (0,82%,  $\text{CCl}_4$ ).

(2*S*,4*R*)-4-(2',2',2'-Tribromäthyl)-2-chlor-3,3-dimethylcyclobutanon ((+)-*cis*-7b). Nach *Methode b* wurden aus 12,0 g (0,02 mol) **8b** ((1*S*,2*S*,4*R*)-Konfiguration) 7,3 g (91%) (+)-*cis*-7b erhalten, Smp. 85°,  $[\alpha]_{365}^{20} = +72^\circ$ ,  $[\alpha]_{336}^{20} = +29^\circ$ ,  $[\alpha]_{346}^{20} = +11^\circ$ ,  $[\alpha]_{389}^{20} = +10^\circ$ .

(1*R*,3*R*)-3-(2',2'-Dichlorvinyl)-2,2-dimethylcyclopropancarbonsäure ((+)-*cis*-9a). Ein Gemisch aus 2,2 g (8,3 mmol) (+)-*cis*-7a und 10 ml 2,5*N* NaOH wurde 8 Std. bei 0° und hierauf 6 Std. bei RT. gerührt und 6 Std. unter Rückfluss gekocht. Nach dem Erkalten wurde angesäuert (10*N* HCl) und das Produkt mit Äther ausgezogen. Die Extrakte wurden vereinigt, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ) und eingedampft: 1,5 g (86%) **9a** als (83:17)-*cis/trans*-Gemisch ( $^1\text{H-NMR}$ ). Durch Chromatographie an Kieselgel (Hexan/Äther 1:1) wurde (+)-*cis*-9a in reiner Form abgetrennt, Smp. 90°,  $[\alpha]_{365}^{20} = +29^\circ$  (1,1%,  $\text{CHCl}_3$ ) ([11]:  $[\alpha]_{365}^{20} = +27,2^\circ$  (2,1%,  $\text{CHCl}_3$ )). - Die späteren Fraktionen lieferten (-)-*trans*-9a ((1*S*,3*R*)-Konfiguration), Smp. 72°,  $[\alpha]_{365}^{20} = -33^\circ$  (1,7%, EtOH) ([11]:  $[\alpha]_{365}^{20} = -34,6^\circ$  (1,9%, EtOH)).

(1*R*,3*R*)-3-(2',2'-Dibromvinyl)-2,2-dimethylcyclopropancarbonsäure ((+)-*cis*-9b). Während 22 Std. wurde ein Gemisch aus 1,6 g (4 mmol) (+)-*cis*-7b mit 11 ml 1,25*N* NaOH bei 0°, dann 3 Std. bei 95° gerührt. Die Lösung wurde mit Äther gewaschen, mit verdünnter Salzsäure angesäuert und mit Äther extrahiert: 1,0 g (84%) **9b** als (85:15)-*cis/trans*-Gemisch. Durch Chromatographie an Kieselgel (Hexan/Äther 1:1) wurde (+)-*cis*-9b in reiner Form erhalten, Smp. 127-129°,  $[\alpha]_{365}^{20} = +18^\circ$  (2%, EtOH).

*Allgemeine Vorschrift für die Racemisierung der optisch aktiven cis-Cyclobutanone 7. - Methode a):* Die Schmelze von 10 mmol optisch aktivem Cyclobutanon **7** wird mit 250 mg (1 mmol) Tetrabutylammoniumchlorid 4 Std. bei 120° gerührt. Das Gemisch wird mit Wasser versetzt und mit Äther extrahiert. Die Ätherphase wird mit Wasser gewaschen, getrocknet ( $\text{MgSO}_4$ ), i.RV. auf ca. 15-20 ml konzentriert und über Kieselgel filtriert. Das eingedampfte Filtrat wird aus Hexan kristallisiert; Ausbeute 89-96%. - *Methode b):* In 60 ml Essigsäure, die 16,5 Gew.-% Bromwasserstoffsäure enthält, werden 0,5 mmol optisch aktives **7** gelöst und 20 Std. bei RT. stehen gelassen. Zur Aufarbeitung giesst man das Gemisch auf Eiswasser, extrahiert mit Äther, wäscht den Extrakt mit eiskalter  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung und trocknet über  $\text{MgSO}_4$ . Nach dem Eindampfen wird der Rückstand aus Äther/Hexan kristallisiert; Ausbeute 90-95%.

#### LITERATURVERZEICHNIS

- [1] P. Martin, H. Greuter, G. Rihs, T. Winkler & D. Belluš, *Helv. Chim. Acta* 64, 2571 (1981).
- [2a] M. Elliott, *ACS Symp. Ser.* 42, 1 (1977); M. Elliott & N. F. Janes, *Chem. Soc. Rev.* 7, 473 (1978); D. Arlt, M. Jantelat & R. Lanisch, *Angew. Chem.* 93, 719 (1981).
- [2b] K. Naumann, «Chemie der synthetischen Pyrethroid-Insektizide», *Chemie der Pflanzenschutz- und Schädlingsbekämpfungsmittel* Bd. 7, Herausgeber: R. Wegler; Springer-Verlag, 1981.
- [3] M. Elliott, A. W. Farnheim, N. F. Janes, P. H. Needham & D. A. Pulman, *Pestic. Sci.* 6, 537 (1975).
- [4] M. Elliott, A. W. Farnheim, N. F. Janes, P. H. Needham & D. A. Pulman, *Nature* (London), 248, 710 (1974), sowie *Pestic. Sci.* 9, 112 (1978); M. Elliott & N. F. Janes, in: 'Advances in Pesticide Science', Part 2, Herausgeber H. Geissbühler, Pergamon Press, Oxford 1979, S.166; P. Ackermann, F. Bourgeois & J. Drabek, *Pestic. Sci.* 11, 169 (1980).
- [5] R. M. Sawicki, *J. Sci. Food Agric.* 13, 172 (1962).
- [6] J. Warnant, J. Prost-Marechat & P. Cosguer (Roussel-Uclaf S.A.) DOS 2718039 (1976); C. A. 88, P 104928s (1978).
- [7] E. L. Eliel, in: «Stereochemie der Kohlenstoffverbindungen», Verlag Chemie Weinheim 1966, S. 75.
- [8] P. Martin, H. Greuter & D. Belluš, *J. Am. Chem. Soc.* 101, 5853 (1979); D. Belluš, H. Greuter, P. Martin & E. Steiner, *Chimia* 34, 237 (1980); P. Martin, H. Greuter & D. Belluš, *Pestic. Sci.* 11, 141 (1980).
- [9] P. Martin, E. Steiner & D. Belluš, *Helv. Chim. Acta* 63, 1947 (1980).



- [10] *P. Martin, H. Greuter & D. Belluš*, *Helv. 64*, 64 (1981).
- [11] *P. E. Burt, M. Elliott, A. W. Farnheim, N. F. Janes, P. H. Needham & D. A. Pulman*, *Pestic. Sci.* 5, 791 (1974).
- [12] *T. Mizutani, N. Itaya, T. Nishijima & O. Magara* (Sumitomo), US-Pat. 4,008, 268 (1974); *C.A.* 84, P 164253v; *M. Elliott*, *Nature* (London), 246, 169 (1973).
- [13] *J. M. Conia & J. Goré*, *Bull. Soc. Chim. (Fr.) 1964*, 1968; *J. Goré, C. Djerassi & J. M. Conia*, *Bull. Soc. Chim. (Fr.) 1967*, 950.
- [14] *R. B. Mitra & A. S. Khanra*, *Synth. Commun.* 7, 245 (1977).
- [15] *H. Shechter, M. J. Collis, R. Dessy, Y. Okuzumi & A. Chen*, *J. Am. Chem. Soc.* 84, 2905 (1962).
- [16] *R. Adams & J. D. Garber*, *J. Am. Chem. Soc.* 71, 522 (1942).
- [17] *H. P. Rosinger* (Shell), GB 2,008,589 (1977); *C.A.* 92, P 76735p.
- [18] *J. M. Conia, J. L. Ripoll, L. A. Tushaus, C. L. Neumann & N. L. Allinger*, *J. Am. Chem. Soc.* 84, 4982 (1962); *N. L. Allinger & L. A. Tushaus*, *J. Org. Chem.* 30, 1945 (1965); *K. B. Wiberg & G. M. Lampman*, *J. Am. Chem. Soc.* 88, 4429 (1966); *G. M. Lampman, G. D. Hager & G. L. Couchman*, *J. Org. Chem.* 35, 2398 (1970); *R. H. Moriarty*, in 'Topics in Stereochemistry', Vol. 8, Herausgeber E. I. Eliel & N. L. Allinger, Wiley Interscience, New York 1974, S.271 und dort zitierte Arbeiten.
- [19] *J. G. Dingwall, H. Greuter, P. Martin, P. Ackermann & L. Gsell* (Ciba-Geigy AG), *Eur. Pat. Appl.* 12722 (1978); *C.A.* 95, P 24373m.
- [20] *F. Heinzer & P. Martin*, *Helv. 64*, 1379 (1981).