

(19) HU
MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



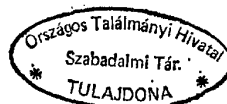
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) (13)
193919 B

(22) A bejelentés napja: 85.01.18. (21) 227/85
(33) DE:
(32) 84.01.18.
(31) P 34 01 483.7

(51) Int.Cl.
C 07 C 121/75
C 07 C 120/00



(41) (42) A közzététel napja: 1986.09.29.
(45) Megjelent: 1989. 03. 06..

(72) Feltalálók:
dr.FUCHS Rainer, Wuppertal, dr.NAUMANN
Klaus, Leverkusen, DE

(73) Szabadalmas:
Bayer AG., Leverkusen, DE

(54) ELJÁRÁS PERMETINSAV- α -CIANO-3-FENOXI-4-(FLUOR- -BENZIL-ÉSZTER (1R-3R- α S + 1S-3S- α R) és (1R-3S- α S + 1S-3R- α R) ENANTIOMERPÁRJAI ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) KIVONAT

A találmány tárgya eljárás (1R-3R- α S + 1S-3S- α R) és (1R-3S- α S + 1S-3R- α R) enantiomer-párok előállítására sztereoizomer-ből szerves amin elválasztószerezrel oly módon, hogy α R/S-ciano-3-fenoxi-4-fluor-benzil-3R/S-(2,2-diklór-vinil)-2,2-dimetil-1R/S-ciklopropán-karbonsavészter mind a 8 sztereo-

izomerjéből álló elegyét az alkatrészben 2-6 szénatomot tartalmazó szekunder vagy tercier alkilaminban feloldjuk és az oldatból kikristályosítjuk és elkülönítjük a (1R-3R- α S + 1S-3S- α R) és (1R-3S- α S + 1S-3R- α R) enantiomer-párokat.

A találmány tárgya eljárás petmetrinsav- α -ciano-3-fenoxi-4-(fluor-benzil)-észter (1R-3S- α S+1S-3S)- α R és (1R-3S- α S+1S-3R- α R) enantiomerpárjai előállítására, valamennyi szterikus és optikai izomer elegyből kiindulva.

Ismeretes, hogy egy aszimmetrikus szénatomon egy savas hidrogénatomot tartalmazó vegyületek enantiomerjeit epimerizálhatjuk bázzissal történő kezeléssel. A bázisokkal történő reagáltatás során keletkező karbanionok állandó gyorsasággal alakulnak át elképzelhető enantiomeri formáikká. Eközben rövid ideig a sík állapotban is átmennek. (P.Sykes: Reaktionsaufklärung — Met ode und Kriterien der organischen Reaktionsmechanistik; Verlag Chemie 1973, 133. oldal és D.J. Cram: Fundamentals in Carbanion Chemistry 85-105 oldal, Kiadó: Academic Press New York, 1965).

Ezt az esetet figyelhetjük meg pl. az (1) képletű optikailag aktív mandulasav-nitril és a megfelelő (2) képletű metiléter racém vegyületekké történő könnyű báziskatalizált epimerizálásánál is. (Smith: J.Chem.Soc. 1935 194. oldal és Smith: Ber. 64 (1931) 427. oldal).

Egy epimerizálási egyensúly egyensúly-partnerének oldékonyasága szerint a labilis diasztereomereknek az egyensúly igen erősen vagy teljesen egy oldalra tolódhat el, ha egy rész kikristályosodik. Ezt az esetet nevezzük „second order asymmetric transformation” esetnek. (K.Mislow, Introduction to Stereochemistry, W.C.Benjamin Inc. New York, Amsterdam 1966, 122. oldal fent).

Ezt a hatást azonban csak akkor érvényesíthetjük a gyakorlatban, ha sikerül egy olyan oldószert találnunk, amelyben egy sztereoizomer és/vagy ennek tükörképe könnyebben és a másik sztereoizomer és/vagy a tükörképe nehezebben oldódik.

Ilyen reakció vált ismertté pl. az optikailag aktív 2,2-dimetil-3R-(2,2-diklór-vinil)-ciklopropán-1R-karbonsav- α -ciano-(α RS)-3-fenoxibenzil-észter esetében a 2 718 039 sz. NSZK-beli közrebocsátási iratból. Optimalizáló bázisként ammóniát és aminosavakat alkalmaznak. Oldószerként acetonitrilt, valamint rövidszénláncú alkanolokat használnak. Eközben a karbonsav (1R3R) bizonyos enantiomerjének észteréből indulnak ki.

Hiányzik azonban az utalás arra, hogy ezt az eljárást akkor is alkalmazhatjuk, hogyha a fenti vegyület valamely 8 sztereoizomerjének racém elegyből bizonyos sztereoizomereket el akarunk választani a másik sztereoizomerekből epimerizálás útján.

Ismeretes továbbá a 2 903 057 számú NSZK-beli közrebocsátási iratból, hogy egy racém karbonsav α -ciano-(α R,S)-3-fenoxibenzil-észterének mind a négy sztereoizomerjét is epimerizálhatjuk bázzissal a cianocsoport melletti α -szénatomon, és megfelelő oldószerekből kikristályosítható egy egyetlen enantiomer-pár. Itt is rövidszénláncú alkanolokat, különösen metanolt említenek, mint megfe-

lő oldószert. Bázisként vizes ammóniát használnak.

Hasonló módon megy végbe a 22 382 számú európai közrebocsátási irat szerint a perimetrinsav- α -ciano-3-fenoxibenzil-észter 4-cisz-izomerjének sztereoizomer elegyének átalakítása tiszta enantiomer-párra a nehezen oldékony enantiomer megfelelő oldószerekben történő kristályosításával és az oldatban maradó másik enantiomer-pár ezt követő epimerizálásával bázis segítségével és a nehezen oldékony enantiomer-pár ismételt kikristályosításával. A kristályosítást és az epimerizálást eközben külön lépésben végzik. Megfelelő oldószerként szénhidrogéneket, különösen hexánt használnak, bázisként aminosavakat, különösen trietilamint alkalmaznak.

A 3 115 881 sz. NSZK-beli közrebocsátási iratból egy további eljárás ismeretes. Az α -ciano-3-fenoxi-benzil-3-(2,2-diklór-vinil)-2,2-dimetil-ciklopropán-karbonsavészter mind a négy cisz-izomerjének sztereoizomer-elegyének átalakítására egy egyetlen enantiomer-párra. Ennek során oldószerként és egyidejűleg bázisként egy szerves aminosav alkalmaznak. Különösen alkalmasnak bizonyult a trietilamin és a diizopropilamin. Nem viszonyult viszont alkalmasnak a tri-n-propilamin és az n-butil-metilamin. Ennél az eljárásnál is azonban szterikus egységes racém savrészlet (cisz-izomer) dolgoznak. Itt is hiányzik az utalás arra, hogy egy egyetlen sztereoizomert is elkülöníthetünk-e a 8 elképzelhető sztereoizomerekből álló elegyből.

Nem lehet előre megmondani, hogy milyen oldószert alkalmas az enantiomerek vagy az enantiomer-párok diasztereomereinek elkülönítésére.

Ezért minden egyes vegyületre szükséges, hogy megfelelő elválasztási rendszert fejlesszünk. Az elvileg hasonló esetek tapasztalatai csak alkalmiak és előre látható következtetések levonása nem lehetséges.

Az (I) képletű 2,2-dimetil-3-diklór-vinil-ciklopropán-karbonsav (perimetrinsav)- α -ciano-3'-fenoxi-4'-(fluor-benzil)-észter 3 aszimmetrikus centrumot tartalmaz: 1, 3 és α . Így a következő enantiomer-párok formájában fordul elő:

a: 1R-3R- α R + 1S-3S- α S

1,3 cisz

b: 1R-3R- α S + 1S-3S- α R

55 c: 1R-3S- α R + 1S-3R- α S

1,3 transz

d: 1R-3S- α S + 1S-3R- α R

60 Előállítás a 2 709 264. számú NSZK-beli közrebocsátási iratból ismeretes.

Különösen hatásos számos gazdaságilag érdekes kártevőellen a b és d enantiomer-pár.

65 Az (I) képletű vegyület technikai előállításánál az a-d enantiomer-párok arányai csak

egy bizonyos szűk határon belül változtathatók. Egy tipikusan technikailag előállított (I) képletű vegyületnél az a-d enantiomer-párok a következő arányokat mutatják 100%-ra vonatkoztatva:

- a = 24,5 %
b = 17,5 %
c = 34,5 %
d = 23,5 %.

Olyan eljárás kidolgozása lenne tehát a cél, amelynek segítségével az a-d enantiomer-párok aránya az elegyben minden enantiomere a b és d enantiomer-pár irányában tolódik el.

Azt találtuk, hogy a perimetrinsav- α -ciano-3-fenoxi-4-fluor-benzilészter mind a 8 sztereoizomerjének elegyéből a

b: 1R-3R- α S + 1S-3S- α R és

d: 1R-3S- α S + 1S-3R- α R

enantiomer-párokat elkülöníthetjük oly módon, hogy az összes sztereoizomer-elegyét egy szekunder vagy tercier 2-6 szénatomos alkilcsoportot tartalmazó alkilaminban feloldjuk és a kapott oldatból a b) és d enantiomerpárok elegyét kikristályosítjuk.

Meglepő volt, hogy a szénatomon az epimerizálás és a kívánt enantiomerpárok elválasztása ugyanazzal az oldószerrel érhető el. Azonkívül meglepő volt, hogy nem volt szükséges egy a savrészben szterikusan egységes észterből kiindulni, hanem a cisz- és transz-sor mind a 8 sztereoizomerjéből álló technikailag keletkező elegyet át lehet alakítani egy már csak lényegében 4-cisz és transz-sztereoizomerből álló eleggyé. Ez az eljárás éppen úgy alkalmas a cisz- illetve transz-sor 4 sztereoizomerjének átalakítására, mint a cisz- és transz tetszőleges elegyeinek átalakítására.

A találmány szerinti eljárást szekunder vagy tercier 2-6 szénatomos alkilcsoportot tartalmazó alkilaminokban, illetve ezek elegyeiben végezzük. Előnyösek az alkilrészben 4 szénatomot tartalmazó amino-, különösen

a di-izobutilamin, tri-izobutilamin, tri-n-butilamin, valamint ezek elegyei.

Az aminokat lényegében vízmentesen alkalmazzuk. A cisz- vagy transz-kiindulási anyagot aminobázisban 40-80°C-on, előnyösen 50-70°C-on oldjuk fel. Ezt követően az oldatot -25-+30°C-ra lehűtjük. A kristályosítást a b+d enantiomer-párok kis kristályainak hozzáadásával gyorsíthatjuk meg. A kristályosítás azonban már spontán is bekövetkezik. A b+d enantiomer-párok izolálását ismert módon, pl. szűrővel vagy centrifugálással végezzük.

A következő példák a találmány további részleteit világítják meg.

15 Az 1. és 2. példákban a következő összetételű technikai terméket használtuk:

Ia = 24,5 %

Ib = 17,5 %

Ic = 34,5 %

20 Id = 23,5 %.

1. példa

25 10 g α -ciano-3-fenoxi-4-fluor-benzil-3-(2,2-diklór-vinil)-2,2-dimetil-ciklopropán-karbonsavészter mind a 8 izomerjéből álló 10 g technikai cisz/transz-elegyet 50-70°C-ra melegítünk és eközben az 1. táblázatban megjelölt mennyiségű szerves aminban oldjuk.

30 Az oldatot keverés közben szobahőmérsékletre hagyjuk hűlni és 20°C-on az 1. táblázatban megadott ideig keverjük. A kristályosodás legtöbbször spontán lép fel 2-3 óra múlva. Csak ahol ez nem következik be, ott adagolunk b és d enantiomer-párooltókristályokat.

35 A keletkező kristályokat végül leszívjuk és kis mennyiségű hideg n-hexánnal mosuk. A szárított kristályokat megmérjük és az izomerösszetételt nagynyomású folyadékkromatográfián meghatározzuk. Az eredményeket a következő táblázatban foglaljuk össze.

1. táblázat

Amin	Amin mennyiség ml	Keverési idő óra	Kristályosodó tömeg g	Izomerösszetétel %
				Ia Ib Ic Id
(3) képletű vegyület Di-izo-Butilamin	5	48	6,4	1,8 20,5 2,9 76,0
	10	48	5,2	1,5 13,3 1,8 83,3
	15	48	4,7	0,9 12,8 1,1 85
(n-C ₄ H ₉) ₃ N Tri-n-Butilamin	5	48	2,0	- 22,8 4,2 73
	10	48	3,0	
	40	48	4,4	
N(C ₂ H ₅) ₃ Trietilamin	5	48	4,3	2,5 18,9 4,1 73,6
	10	48	4,1	2,1 18,2 2,8 76,9
	15	48	4,0	1,9 16,5 2,8 78,8

2. példa

100 g α -ciano-3-fenoxi-4-fluor-benzil-3-(2,2-diklór-vinil)-2,2-dimetil-ciklopropán-karbonsavészter mind a 8 sztereoizomerjéből álló technikai cisz/transz elegyet 60°C-ra történő melegítés közben feloldunk 35 ml di-izo-butilaminban. Keverés közben az elegyet lassan hagyjuk lehűlni, 20°C-ra, eközben spontán kristályosodás kezdődik. 48 óra hosszat 20°C-on keverjük, és a közben keletkező kristályos csapadékot leszívjuk. 25 ml 0°C-ra lehűtött n-hexánnal mossuk, szárazra szívatjuk, majd levegőn súlyállandóságig szárítjuk, 57 g színtelen kristályosított terméket kapunk, amelynek olvadáspontja 88-96°C és a nagynyomású folyadékkromatográfiásan kimutatott eredmény szerint az izomerösszetétel 100%-ra vonatkoztatva a következő:

a=1,8%, b=19,7%; c=2,8%; d=76,9 %.

A szűrletet vákuumban megszabadítjuk az amintól és az n-hexántól és a visszamaradó olajat 200 ml toluolban oldjuk. Ezt az oldatot 15 g kovasavgéllal keverjük 5 percig szobahőmérsékleten. Ezután leszívjuk és a szűrletről vákuumban a toluolt ledesztilláljuk. A visszamaradó 35 g olajat 60°C-on oldjuk 14 g diizobutilamin és 56 g tri-n-butilamin elegyében. 20°C-ra lehűtjük és 48 órás keverés után a fent leírt módon feldolgozzuk.

11 g színtelen kristályt kapunk, melynek olvadáspontja 69–72°C és az izomerösszetétele nagynyomású folyadékkromatográfiás módszer szerint a következő:

a=1,4%, b=77,2%, c=0,9%, d=19,4 %.

A szűrletet a második lépésből még egyszer kezeljük, mint ahogy az 1. lépésből származó szűrletet. Ily módon még 8 g színtelen kristályt kapunk, melynek olvadáspontja 71-72°C és termék túlnyomórészt a b izomerből áll.

a = 1,2 %, b = 79,1 %, c = 0,8 %, d = 18,9%.

A 3. lépésből összesen 76 g b és d izomerekből álló elegyet kapunk.

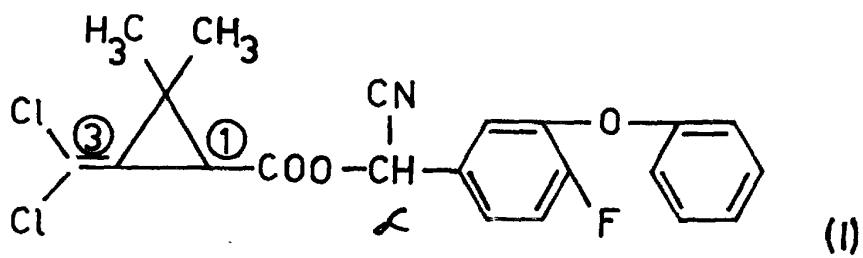
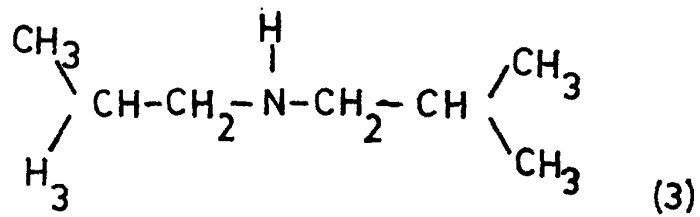
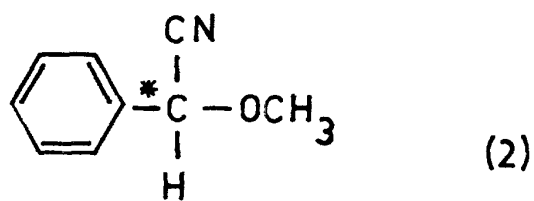
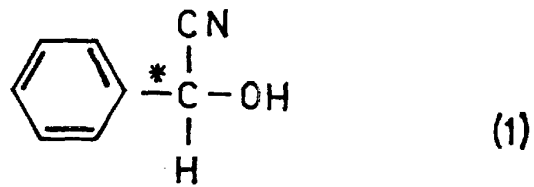
SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (1R-3R- α S + 1S-3S- α R) és (1R-3S- α S + 1S-3R- α R) enantiomer-párok előállítására sztereoizomerelegyből szerves amin elválasztószerezrel, *azzal jellemezve*, hogy α R(S-ciano-3-fenoxi-4-fluor-benzil-3R)S-(2,2-diklór-vinil)-2,2-dimetil-1R(S-ciklopropán-karbonsavészter mind a 8 sztereoizomerjének elegyét az alkilrészben 2-6 szénatomot tartalmazó szekunder vagy terciér alkilaminban feloldjuk és az oldatból kikristályosítjuk és elkülönítjük a (1R-3R- α S + 1S-3S- α R) és (1R-3S- α S + 1S-3R- α R) enantiomer-párokat.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy aminként 3-4 szénatomos alkilcsoportot tartalmazó szekunder vagy terciér aminokat használunk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy aminként di-izo-butilamint és/vagy tri-n-butilamint használunk.

I lap rajz

Int.Cl₄ C 07 C 121/75, C 07 C 120/00

Kiadja: Országos Találmányi Hivatal, Budapest
A kiadásért felel: Himer Zoltán osztályvezető

№ 7528. Nyomdaipari vállalat, Uzsgorod