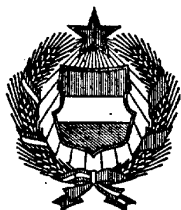


(19) HU  
MAGYAR  
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS  
TALÁLMÁNYI  
HIVATAL

# SZABADALMI LEÍRÁS

## B

Bejelentés napja: (22) 1982. III. 15. (21) (782/82)

Elsőbbsége: (33) Hollandia  
(32) 1981. III. 16. (31) (244,372)

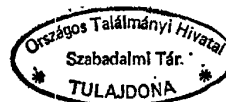
Közzététel napja: (41) (42) 1984. IV. 30.

Megjelent: (45) 1987. X. 31.

(11)  
186485

Nemzetközi osztályozás:

(51) NSZO<sub>4</sub>  
C 07 C 69/614  
C 07 C 121/75



Feltaláló: (72)

Petty Walter Leonard, vegyész, Houston,  
Amerikai Egyesült Államok

Szabadalmas: (73)

Shell Internationale Research  
Hága, Hollandia

### (54) Eljárás $\alpha$ -ciano-benzil- $\alpha$ -izopropil- $\alpha$ -fenil-acetát-származékok izomer elegyeinek szétválasztására

1

(57) Kivonat

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű  $\alpha$ -ciano-benzil- $\alpha$ -izopropil- $\alpha$ -fenil-acetát-származékok — a képletben

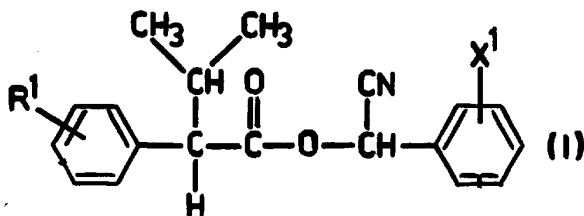
R<sup>1</sup> jelentése halogénatom,

X<sup>1</sup> jelentése fenoxicsoport —

S- $\alpha$ -ciano-benzil-S- $\alpha$ -izopropil- $\alpha$ -fenil-acetát és R- $\alpha$ -ciano-benzil-R- $\alpha$ -izopropil- $\alpha$ -fenil-acetát enantiomer párt (Y) legalább 75%-ban tartalmazó formájának előállítására, oly módon, hogy a racém, R,S- $\alpha$ -ciano-benzil-R,S- $\alpha$ -izopropil- $\alpha$ -fenil-acetát-származékot inert szerves oldószerben oldják, az S- $\alpha$ -ciano-benzil-R- $\alpha$ -izopropil- $\alpha$ -

2

5 -fenil-acetát és R- $\alpha$ -ciano-benzil-S- $\alpha$ -izopropil- $\alpha$ -fenil-acetát tartalmú enantiomer párban (X) gazdag kristályokat az X enantiomer pár kristályainak jelenlétében, előnyösen -50 és +20 °C közötti hőmérsékleten kicsapják, a kapott kristályokat az anyalúgtól elválasztják, ismételten oldják — előnyösen a racém keverék oldásához használt oldószerben — a kapott oldatot nitrogéntartalmú bázissal epimerizálják — előnyösen 0 °C és az oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten — savval a reakcióelegyben levő bázikus anyagokat semlegesítik, a kapott racém keveréket visszavezetik a lecsapási lépésbe és az Y enantiomer párt túlsúlyban tartalmazó anyalúgot visszanyerik.



186485

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű  $\alpha$ -ciano-benzil- $\alpha$ -izopropil- $\alpha$ -fenil-acetát származékok izomer elegyeinek szétválasztására az egyik enantiomer pár feloldásával.

Az (I) általános képletű vegyületek — a képletben  $R^1$  jelentése halogénatom és  $X^1$  jelentése fenoxicsoport — két különböző enantiomer párt alkothatnak. Az egyik S- $\alpha$ -ciano-benzil-R- $\alpha$ -izopropil- $\alpha$ -fenil-acetátból és R- $\alpha$ -ciano-benzil-S- $\alpha$ -izopropil- $\alpha$ -fenil-acetátból áll — ezt a továbbiakban X enantiomer párnak nevezzük — és kristályos tulajdonságai lényegesek az eljárás végrehajtása szempontjából. A másik enantiomer pár S- $\alpha$ -ciano-benzil-S- $\alpha$ -izopropil- $\alpha$ -fenil-acetátból és R- $\alpha$ -ciano-benzil-R- $\alpha$ -izopropil- $\alpha$ -fenil-acetátból áll — ezt Y enantiomer párnak nevezzük a továbbiakban — és jó peszticid hatása révén előnyösen alkalmazható peszticid készítmények hatóanyagaként. Az Y enantiomer pár, más enantiomer párhoz viszonyított fokozott peszticidhatásának vizsgálatára vonatkozó, részletesebb vizsgálatok eredményeit például a 4 238 406 számú amerikai szabadalmi leírás 1. és 2. példája tartalmazza.

A kristályos X enantiomer pár előállítható a megfelelő racém R,S- $\alpha$ -ciano-benzil-R,S- $\alpha$ -izopropil- $\alpha$ -fenil-acetát-származékból úgy, hogy a racemátot kromatográfiás oszlopon engedjük át, amely megfelelő töltőanyagot, például szilikagélt tartalmaz, valamilyen eluálószer, például 1%-os hexános dietil-éter alkalmazásával. Az X enantiomer pár jelenik meg előbb a két enantiomer pár közül.

A kristályos X enantiomert azután úgy kaphatjuk meg, hogy a kromatográfiás elválasztással nyert X enantiomer párt lehűtjük. A kristályosítást bármilyen hőfokon végrehajthatjuk, amelyn az X kristályos képződnek, például a  $-50$ — $+20$  °C, előnyösen a  $-15$  °C— $+5$  °C intervallumban. A kereskedelmi szempontból a legjobban értékesíthető X enantiomer pár S- $\alpha$ -ciano-3-fenoxi-benzil-R- $\alpha$ -izopropil- $\alpha$ -(p-klór-fenil)-acetátot és R- $\alpha$ -ciano-3-fenoxi-benzil-S- $\alpha$ -izopropil- $\alpha$ -(p-klór-fenil)-acetátot tartalmaz. Ezt az anyagot általában 60%-osnál nagyobb tisztasággal, általában körülbelül 64%-os tisztasággal lehet előállítani; további átkristályosítással legalább 75%-os, általában 80%, sőt esetleg 90% fölötti tisztaságú anyagot lehet belőle kapni. Az X enantiomer párban gazdag kristályok (azaz amelyek az X enantiomer pár kristályait és bármelyik X diasztereomer más kristályos formáit tartalmazzák) szintén képződnek a fentemlített racemát in situ lehűtése során valamilyen oldószerben, például metanolban, amelyben a kívánt, X módosulatban gazdag kristályok spontán, előnyösen X oltókristályok adagolása nélkül képződnek, amint azt leírásunk I (A) példájában ismertetjük. A nyers kristályok ismételt átkristályosítása révén — a leírásunk I(B) példájában ismertetett módon — az X enantiomer párt kristályos formában, nagy tisztasággal kapjuk (olvadáspont  $68$  °C).

Az alternatív, S- $\alpha$ -ciano-benzil-S- $\alpha$ -izopropil- $\alpha$ -fenil-acetátból és a megfelelő R- $\alpha$ -ciano-benzil-R- $\alpha$ -izopropil- $\alpha$ -fenil-acetátból álló Y enantiomer pár kristályainak olvadásponttartománya van és valószínűleg az enantiomer párt alkotó két izomer kristályainak elegyei. Az X enantiomer pár kristályainak jellegzetes tulajdonságai vannak, amelyek jelentősen eltérnek az Y kristályos pár tulajdonságaitól. Ezek közé a jellegzetes s eltérő tulajdonságok közé tartozik a magasabb és élesebb olvadáspont, ami azt mutatja, hogy az X kristályos

enantiomer pár a két enantiomer kristályos racém elegye, amely az X párt tartalmazza és nem a két enantiomer kristályainak elegyét, mint az Y pár esetében. Ezen felül azt találtuk, hogy a kristályos Y oldékonysága 2—4-szer nagyobb, mint a kristályos X enantiomer páré, vagy mint az X párban gazdag kristályoké, és az X enantiomer pár sokkal gyorsabban kristályosodik, mint az Y pár. Az X kristályos enantiomer párnak és az X párban gazdag kristályoknak ezek a tulajdonságai lehetővé teszik, hogy a találmány szerinti eljárással előállíthassunk egy Y enantiomer párban gazdag terméket.

A találmány tárgya tehát eljárás olyan (I) általános képletű  $\alpha$ -ciano-benzil- $\alpha$ -izopropil- $\alpha$ -fenil-acetát előállítására, amely az Y enantiomer párban gazdag. A találmány értelmében úgy járunk el, hogy a megfelelő racém R,S- $\alpha$ -ciano-benzil-R,S- $\alpha$ -izopropil- $\alpha$ -fenil-acetát oldatából az X enantiomer pár kristályainak jelenlétében kicsapjuk az X enantiomer párban gazdag kristályokat, az X enantiomer párban gazdag kristályokat elválasztjuk az anyalúgtól, oldószerben újra feloldjuk őket és a kapott oldatot egy bázissal epimerizáljuk, így az oldott X enantiomer pár a megfelelő racém eleggyé alakul, a kapott racém elegyet visszavezetjük a lecsapási lépéshez, és kinyerjük az Y enantiomer párban gazdag anyalúgot.

A 4 238 406. számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás egy olyan eljárást ismertet az Y enantiomer pár előállítására, amely szerint a megfelelő racemátból oltókristályok jelenlétében való kristályosítással állítják elő az Y párt. Az X enantiomer párban gazdag anyalúgot nem kristályosítják, hanem epimerizálják, így lényegében racém visszavezethető áramot kapnak.

A találmány szerinti eljárás az ismert eljárástól teljesen különböző, valójában annak a fordítottja. A kiindulási X enantiomer pár vagy az X párban gazdag kristályok képződése után igen nehéznek találtuk az Y enantiomer pár kristályainak kialakítását. A jelenlegi eljárás kiküszöböli ezt a problémát azáltal, hogy nem kell előállítani az Y enantiomer pár kristályait, és felhasználja az X enantiomer pár és az X párban gazdag kristályok korábban ismeretlen, eltérő tulajdonságait. Ezen túlmenően az X enantiomer pár vagy az X párban gazdag kristályok sokkal gyorsabb kristályosodása lehetővé teszi többlépcsős, folytonos üzemű kristályosítók alkalmazását, az igen nagy szakaszos kristályosítók helyett. A folyamatos működtetés gyakran előnyösebb a szakaszosnál mind technikai, mind pedig gazdaságossági szempontból.

A találmány szerinti eljárás különösen előnyösen alkalmazható olyan, Y enantiomerben gazdag (I) általános képletű vegyületek előállítására, amely fenil-acetátok képletében  $R^1$  jelentése klóratom és  $X^1$  jelentése 3-fenoxi-csoport, minthogy ezek a vegyületek peszticid tulajdonsággal rendelkeznek; különösen jelentős közülük az  $\alpha$ -ciano-3-fenoxi-benzil- $\alpha$ -izopropil- $\alpha$ -p-klór-fenil-acetát.

Az eljárásban használt oldószer lehet bármilyen inert folyékony anyag, amelyben a fenil-acetát szobahőmérsékleten legalább részben oldódik. Megfelelő oldószerek például a klórozott szénhidrogének, az éterek, a nitrilek, az észterek, az amidok, a hidroxilcsoportot tartalmazó oldószerek. A hidroxilcsoportot tartalmazó oldószerek közül alkalmazhatók például az 1—4 szénatomos alkanolok, úgymint az izopropanol, a butanol, az etanol és a metanol; ezek közül is előnyösen az 1 és 2 szénatomos oldószerek, legfőképp a metanol. Megfelelő oldó-

szerek még az alkánok, amelyek 5—10 szénatomosak, például a n-pentán, a n-hexán, a n-heptán, a n-oktán, a n-nonán, a n-dekán vagy ezek izomerjei. Alkánokban gazdag kőolajfrakciók szintén alkalmazhatók; így például az atmoszferikus nyomáson 40—65 °C forrástartományú gázolin, vagy ugyanennek az anyagnak 60—80 °C, illetve 80—110 °C között forró frakciója. A petroléter szintén megfelelő. A 6—8 szénatomos cikloalkánok, például a ciklohexán és a metil-ciklohexán, szintén felhasználhatók. Az alkalmazható aromás szénhidrogén oldószerek 6—10 szénatomosak lehetnek; ide tartozik például a benzol, a toluol, az o-, m- és p-xilol, a trimetil-benzolok, a p-etil-toluol. Használhatunk 1—4 klóratomot tartalmazó klórozott szénhidrogéneket, amelyek 1—4 szénatomos alkilcsoportot vagy benzolgyűrűt tartalmaznak; például szén-tetrakloridot, kloroformot, diklór-metánt, 1,2-diklór-etánt, triklór-etánt, perklor-etánt, klór-benzolt vagy 1,2- vagy 1,3-diklór-benzolt. Az éterek közül alkalmazhatjuk a 4—6 szénatomosakat, például a dietil-étert, a metil-(terc-butil)-étert és a di(izopropil)-étert; a tetrahidrofuran és a dioxán is felhasználhatók. Nitrilek közül megfelelők a 2—6 szénatomosak, például az acetonitril. Az észterek csoportjából használhatjuk a 2—6 szénatomos savak hasonló lánchosszúságú alkoholokkal képzett észtereit, például az etil-acetátot. Az amidok közül alkalmazhatók a rövidszénláncú alkil-aminok 1—6 szénatomos savakkal képzett amidjai, például a dimetil-formamid.

A kristályosítási és az epimerizációs lépésben ugyan alkalmazhatunk különböző oldószereket, gyakran mégis előnyös ugyanazt az oldószert — célszerűen egy alkánt vagy alkanolt — használni mindkét lépésben. Különösen előnyös az 1—4 szénatomos alkanolok, ezek közül is a metanol alkalmazása.

Az epimerizációs katalizátor lehet bármilyen bázikus szer, akár szerves, akár szervetlen természetű, amely nem képez stabilis reakcióterméket a ciano-hidrin-észterrel, és  $pK_b$  értéke előnyösen 6-nál kisebb. Megfelelő szervetlen vegyületek például az alkálifém- vagy alkáliföldfém-hidroxidok, -karbonátok, -hidridek, -cianidok, vagy -oxidok, így például a nátrium-cianid, a nátrium-hidroxid, a bárium-hidroxid, a kálium-hidroxid, a kalcium-karbonát, a nátrium-karbonát, a kalcium-oxid, az alumínium-oxid, a cink-oxid.

Az alkalmazható szerves bázisok gyenge szerves savak alkálifém- vagy alkáliföldfém-sói, szerves nitrogéntartalmú bázisok, alkálifém-alkoholátok vagy alkálifém-amidok. A megfelelő sók közé tartoznak a nátrium-acetát, a magnézium-formiát, a kálium-terc-butilát, a nátrium-izo-propilát. A nitrogéntartalmú bázisok közül használhatunk ammóniát, ammónium-hidroxidot, vagy bármilyen alkil-, aril- vagy heterociklusos nitrogéntartalmú bázist, beleértve a mono- és poliaminokat. A szerves nitrogéntartalmú bázis előnyösen egy amin, amelynek alkilcsoportja(i) 1—10 szénatomos(ak), aril- vagy aralkilcsoportja(i) 6—20 szénatomos(ak) és egy vagy két szénhidrogén-gyűrűt tartalmaz, és ha az amin heterociklusos, akkor legalább egy gyűrű-nitrogént tartalmaz az 5- vagy 6-tagú heterociklusos gyűrűben, amely adott esetben egy kén- vagy oxigénatomot vagy egy további nitrogénatomot tartalmaz; megfelelő vegyületek például a trimetil-amin, dietil-amin, trietil-amin, piperidin, izoamil-amin, benzil-amin, 1-naftil-amin, dietil-amin, tri-(n-propil)-amin, efedrin, terc-butil-amin, etanol-amin, trietilén-diamin, tetrametilén-diamin, pirro-

lidin, kinolin, piridin, morfolin és tetrabutil-ammónium-hidroxid. Az alkalmazott amin előnyösen szekunder, még előnyösebben terciar amin, amely a fent felsorolt csoportok bármilyen lehetséges kombinációját tartalmazza. Ha terciar amint alkalmazunk, úgy az célszerűen három, egyenként 1—4 szénatomos alkilcsoportot tartalmaz; ilyen például a trimetil-amin, a tri-(n-propil)-amin és különösen a trietil-amin.

További megfelelő bázikus anyagok az ioncserélő gyanták, amelyek erősen bázikus jellegűek; ilyenek például a kvaterner ammónium- vagy amin-típusú ioncserélő gyanták. Ezeket a gyantatípusokat sok esetben Dowex vagy Amberlite néven forgalmazzák, például a trimetil-amin-származékokat („Amberlite IRS—402”, „Amberlite IRA 900”, „Amberlite IRA—40L”, „Amberlite IRA—400”, „Duolite A—101—D”, „Duolite ES—111”, „Dowex 1”, „Dowex 11”, „Dowex 21K” és „Ionac A—450”) vagy a dimetil-etanol-amin-származékokat („Amberlite IRA—410”, „Amberlite IRA—911”, „Dowex 2”, „Duolite A—102—D”, „Ionac A—542” és „Ionac A—550”). Igen jó eredményeket értünk el a trimetil-amin-származékokkal. Ha ezek a katalizátorok semleges formában állnak rendelkezésre, például klorid-formában, aktiválni kell őket, azaz át kell alakítani hidroxid-formára vizes alkálifém-hidroxiddal, például nátrium-hidroxiddal kezelve, ezt követően vízzel mosva a só anionok eltávolítására. Bázikus szerként hasznosak továbbá a nagy molekulású folyékony aminok, amelyek vízben oldhatatlanok, például a „folyékony Amberlite”-ek, amelyeket folyékony Amberlite LA1 és LA2 néven hoznak forgalomba.

Alkalmasak ezen kívül a foszfortartalmú bázisok, például a rövidszénláncú alkil-foszfínok, a trifenil-foszfín és a tri(n-butil)-foszfín.

Az epimerizációhoz előnyösen ammóniát vagy egy terciar alkil-amint használunk bázisként, mely utóbbinak az alkilcsoportjai 1—4 szénatomosak; ilyen például a trietil-amin.

Az epimerizációs katalizátor koncentrációja 0,001—100 mól%, előnyösen 0,01—50 mól%, még előnyösebben 0,05—20 mól%, legelőnyösebben 0,1—15 mól% a racemát mennyiségére számítva. Általában körülbelül 1 mól%-nyit használunk.

Kívánt esetben a racém oldathoz kristályosítása előtt a stabilizáláshoz elégséges mennyiségben savat adagolhatunk a katalizátor vagy más jelenlevő bázikus anyagok semlegesítésére, és az Y enantiomer pár epimerizálódásának megállítására az anyalúgban az X enantiomerben gazdag kristályok kikristályosítása során.

Az alkalmazandó sav mennyisége függ a bázikus katalizátor mennyiségétől, és attól, hogy van-e jelen más bázikus anyag is; körülbelül 0,001—5%, előnyösen 0,01—0,5% savat használunk a betáplált fenil-acetát súlyára számítva.

Bármilyen szerves vagy szervetlen sav vagy savas hatású anyag, amely nem lép reakcióba a végtermékkel, alkalmazható az oldat stabilizálására; így például ásványi savak, úgymint sósav vagy kénsav, szulfonsavak, úgymint toluolszulfonsav, vagy szerves savak, beleértve a rövidszénláncú alkánsavakat, úgymint az ecetsav, propionsav vagy vajsav. Az ecetsav alkalmazása előnyös.

A lecsapást, azaz a kristályosítást, úgy hajtjuk végre, hogy a racemátot megfelelő, fentebb definiált oldószerekben oldjuk. A reakciót végrehajthatjuk bármilyen hőmérsékleten, amelyen az X enantiomer párban gazdag

kristályok képződnek, előnyösen  $-50-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on, még előnyösebben  $-35-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on, legelőnyösebben  $-15-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on.

5 Gyakran kívánatos jelentős mennyiségű oltókristály adagolása a kristályosodás sebességének fokozására. Általában előnyös a lényegében tiszta X enantiomer pár, vagy az X enantiomer párban gazdag oltókristályok alkalmazása, habár használható bármelyik diasztereomer is külön-külön az X enantiomer pár alkotói közül, vagy az enantiomer pár diasztereomerjeinek keveréke is. A nagy tisztaságú X enantiomer pár oltókristályok alkalmazásának eredményeképpen az Y enantiomer pár mennyisége nagyobb a szűrletben. Más ismert göcképző szerek is alkalmazhatók oltókristályként, így például a porrá tört szilícium-oxid, kálium-acetát. Az oltókristályok mennyisége nem kritikus tényező, de a kristályosodás gyorsabb, ha nagy mennyiségű oltókristályt használunk. Az oltókristályok mennyisége  $0,05-10\%$  lehet az oldatban levő fenil-acetátra számítva, és előnyösen körülbelül  $1\%$ . Természetesen a folyamat előrehaladásával a képződött X enantiomer pár kristályai további oltókristályként szolgálnak. Az eljárással előállított, X enantiomer párban gazdag kristályok elválaszthatók és kinyerhetők például szűréssel, centrifugálással vagy anyalóg dekantálásával. Az elkülönítési módszer megválasztása részben attól is függ, hogy a kristályokat ugyanabban az edényben akarjuk-e epimerizálni, amelyben előállítottuk őket, vagy tovább akarjuk-e vinni azokat más edénybe szakaszos, folyamatos vagy félfolyamatos eljárást alkalmazva.

Az epimerizálást célszerűen úgy hajtjuk végre, hogy az X enantiomer párt valamilyen korábban meghatározott, megfelelő oldószerben oldjuk fel, és az oldathoz a kívánt mennyiségű epimerizációs katalizátort hozzáadjuk. Az eljárás bármely olyan hőmérsékleten végrehajtható, amelyen az epimerizálódás végbemegy a fenil-acetát-származék jelentősebb bomlása nélkül. Magasabb hőmérsékleten az epimerizálódás sokkal gyorsabb. Az epimerizálást előnyösen  $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ -tól az oldószer reflux-hőmérsékletéig terjedő hőfokon, még előnyösebben  $-20-+150\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on, legelőnyösebben  $0-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on hajtjuk végre.

Az epimerizálás végtermékét — amely lényegében racém fenil-acetát oldata — egyesíthetjük friss racém fenil-acetát oldatával vagy Y enantiomer párban gazdag anyalúggal, és az így kapott elegyet újra lecsapásnak (kristályosításnak) vethetjük alá a korábban már leírt körülmények között.

A visszamaradt epimerizációs katalizátor közömbösítését vagy eltávolítását ismert módszerekkel hajthatjuk végre. Bizonyos esetekben célszerű olyan katalizátor alkalmazása, amelyek az eljárás során használt oldószerben oldhatatlanok; ilyen például a bázikus ioncserélő gyanta katalizátor. Más esetekben viszont kis mennyiségű savtípusú anyag, például ecetsav adagolása célszerű bázisos katalizátor, például ammónia alkalmazása esetén.

Mint azt már leírtuk, az Y enantiomerben gazdag anyalúg az X enantiomer pártól vagy az X enantiomer párban gazdag kristályoktól ismert módszerekkel, például az X enantiomer vagy az abban gazdag kristályok kicentrifugálásával választható el. Az Y enantiomer pár azután besűrítendő vagy elválasztható az oldószertől valamilyen könnyebb oldószerrel, például metanollal való

extrahálással. A jelenlevő könnyű szennyeződések eltávolíthatók például egy filmbepárlóban.

5 Szakember számára nyilvánvaló, hogy eljárásunk végrehajtható szakaszosan, folyamatosan vagy félfolyamatosan, egy vagy több edény alkalmazásával.

A találmányunk szerinti eljárás legelőnyösebb fogantatási módja szerint az S- $\alpha$ -ciano-3-fenoxi-benzil-S- $\alpha$ -izopropil- $\alpha$ -(p-klór-fenil)-acetátot és a megfelelő R- $\alpha$ -ciano-3-fenoxi-benzil-R- $\alpha$ -izopropil- $\alpha$ -(p-klór-fenil)-acetátot (a továbbiakban fenvalerát Y) úgy állítjuk elő, hogy az S- $\alpha$ -ciano-3-fenoxi-benzil-R- $\alpha$ -izopropil- $\alpha$ -(p-klór-fenil)-acetát és az R- $\alpha$ -ciano-3-fenoxi-benzil-S- $\alpha$ -izopropil- $\alpha$ -(p-klór-fenil)-acetát enantiomer pár (a továbbiakban fenvalerát X) kristályait fenvalerát X jelenlétében kicsapjuk az R,S- $\alpha$ -ciano-3-fenoxi-benzil-R,S- $\alpha$ -izopropil- $\alpha$ -(p-klór-fenil)-acetát oldatából, a fenvalerát X kristályokat elválasztjuk az anyalúgtól, valamilyen oldószerben újra feloldjuk őket, a fenvalerát X tartalmú oldatot valamilyen bázissal kezelve epimerizáljuk, így a megfelelő racém fenvalerátot kapjuk, a racém elegyet visszavezetjük a lecsapási lépésbe, és az anyalúgból kinyerjük a fenvalerát Y-t.

Bár a különböző, fent leírt katalizátorok, reakcióköri körülmények és oldószerek mindegyike alkalmazható a fenvalerát Y előállításához, előnyösen 1—4 szénatomos alkanolt használunk oldószerként és katalizátorként ammóniát. Különösen előnyös metanol oldószer és ammónia használata.

A fenvalerát X kristályok olvadáspontja  $68\text{ }^{\circ}\text{C}$ , azaz mintegy  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ -kal magasabb, mint a fenvalerát Y kristályoké.

A találmány szerinti megoldást a következő nem-korlátozó példákkal szemléltetjük, amelyekben a végtermékek és az intermedierek azonosítását gázkromatográfián (GC) vagy mágneses magrezonancia spektrum (NMR) felvételével igazoltuk.

#### 1. példa

##### A) Kristályos fenvalerát X előállítása

240 g lényegében technikai racém fenvalerát, 4,49 g kálium-acetát, 0,6 g víz és 520 g metanol oldatát  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  alatti hőmérsékletre hűtjük. A kristálynövekedés gyorsan megindul, és rövidesen az edény alján vastag kristálylepedény, afölött pedig felülúszó folyadék helyezkedik el. Az elegyet szobahőmérsékleten állni hagyjuk néhány óra hosszat, majd felrázunk az összeemosódott szilárd rész fellazítására és szűrjük. A kapott fehér szilárd anyagot kétszer mossuk jéghideg metanollal; gázkromatográfiás elemzéssel  $74,2\%$ -os fenvalerát X-nek bizonyul. Ennek a szilárd anyagnak kb. a felét átkristályosítva metanolból  $81,3\%$ -os fenvalerát X-et kapunk.

55 Az első szűréssel nyert szűrletet hirtelen  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra hűtjük és a kristályokat izoláljuk, majd átkristályosítjuk metanolból ecetsavval hétszer megsavanyítva, minden esetben gázkromatográfián vizsgálva a terméket. A végtermék  $3,7\text{ g}$   $99,8\%$ -os tisztaságú fenvalerát X, amelynek olvadáspontja  $68\text{ }^{\circ}\text{C}$ .

##### B) Y enantiomerben gazdag fenvalerát előállítása

400 g technikai racém fenvalerát (a fenvalerát Y aránya a fenvalerát X-hez  $47,1:52,9$ ), 405 g metanol és

0,2 g ecetsav elegyét addig melegítjük, amíg homogén oldatot kapunk. Az elegyet lehűtjük és 23 °C-on keverjük, és hozzáadunk 5,0 g finoman porított fenvalerát X kristályt (előállítás a példa A) részében leírt módon). Az elegy hőmérsékletét lassan 0 °C-ra csökkentjük körülbelül 5 óra alatt, és egy 45,9 g-os mintáját hűtőszekrényben tároljuk a későbbi beoltáshoz. A visszamaradt elegyet hagyjuk leülepedni és az anyalúgból 360,7 g-ot leszívunk egy üveg szűrőcsövön keresztül. A visszamaradt kristályokat az edényben kétszer mossuk hideg metanollal (összesen 124,1 g-mal), és a mosólet is leszívjuk az üveg szűrőcsövén keresztül. Összesen 152,6 g fenvalerát X-et kapunk. A szűrlet gázkromatográfiás elemzése azt mutatja, hogy a fenvalerát Y-nak a fenvalerát X-hez viszonyított aránya 77%—23%-ra növekedett.

A fenti kristályosítás során kapott 359,6 g szűrletet 500 ml-es lombikba töltjük és szakaszosan desztilláljuk  $2,54 \cdot 10^{-2}$  m-es, 10 tálcás Oldershaw oszlopon 105 °C hőmérsékleten, hogy visszanyerjük a folyamatba visszavezethető metanolt. Összesen 237 g desztillátumot kapunk és a nyers, fenvalerát Y-ban gazdag termékből 106 g marad vissza; gázkromatográfiás elemzéssel kimutatható, hogy a fenéktermékben a fenvalerát Y fenvalerát X-hez viszonyított aránya 79%—21%.

A szűrlet eltávolítása és az előző kristályosításból visszamaradt mosóvíz eltávolítása után kapott 368 g nedves kristályhoz 104 g, desztillációval visszanyert metanolt adunk. Az elegyet 50 °C-ra melegítjük a szilárd rész feloldására, és 137 perc alatt három részletben 0,375 ml tömény ammónium-hidroxid oldatot adunk hozzá az epimerizáció katalizálására, miközben az elegy hőmérsékletét 50 °C-on tartjuk. 250 perc reakcióidő után az elegyhez hirtelen hozzáadunk 0,265 ml ecetsavat. A fenvalerát Y-nak a fenvalerát X-hez viszonyított aránya az elegyben a kezdeti 36%—64% arányról 44%—54% aránynál is jobb lett (205 perc után vett minta alapján).

Az epimerizáció során kapott 494 g reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük és hozzáadunk 106 g racém fenvalerátot, 151 g metanos kristálymosóvizet a korábbi kristályosításból és 149 g metanolt, amit desztillációval nyertünk vissza. A 765 g elegyet homogenizáljuk és 25 °C-os fürdőbe helyezzük. A 45,2 g visszamaradt kristálytartalmú zagyot a korábbi kristályosításból hozzáadjuk az elegyhez, majd keverés közben 3 óra alatt 0 °C-ra hűtjük. Az elegyet ezen a hőmérsékleten tartjuk további 15 órát, majd a korábban leírt módon feldolgozzuk. Összesen 337 g szűrletet kapunk, amelynek gáz-

kromatográfiás elemzésével megállapítható, hogy a fenvalerát Y aránya a fenvalerát X-hez 85%—15%.

A szűrletet desztilláljuk a korábban leírt módon, így 83,6 g fenékterméket kapunk, amelynek gázkromatográfiás elemzésével megállapítható, hogy a fenvalerát Y aránya a fenvalerát X-hez 77%—23%.

#### Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás (I) általános képletű  $\alpha$ -ciano-benzil- $\alpha$ -izopropil- $\alpha$ -fenil-acetát-származékok — a képletben

R<sup>1</sup> jelentése halogénatom,

X<sup>1</sup> jelentése fenoxicsoport —

S- $\alpha$ -ciano-benzil-S- $\alpha$ -izopropil- $\alpha$ -fenil-acetát és R- $\alpha$ -ciano-benzil-R- $\alpha$ -izopropil- $\alpha$ -fenil-acetát enantiomer párt (Y) legalább 75%-ban tartalmazó formájának előállítására, azzal jellemezve, hogy a racém, R,S- $\alpha$ -ciano-benzil-R,S- $\alpha$ -izopropil- $\alpha$ -fenil-acetát-származékot inert szerves oldószerben oldjuk, az S- $\alpha$ -ciano-benzil-R- $\alpha$ -izopropil- $\alpha$ -fenil-acetát és R- $\alpha$ -ciano-benzil-S- $\alpha$ -izopropil- $\alpha$ -fenil-acetát tartalmú enantiomer párban (X) gazdag kristályokat az X enantiomer pár kristályainak jelenlétében, előnyösen -50 és +20 °C közötti hőmérsékleten kicsapjuk, a kapott kristályokat az anyalúgtól elválasztjuk, ismételtelen oldjuk — előnyösen a racém keverék oldásához használt oldószerben — a kapott oldatot nitrógentartalmú bázissal epimerizáljuk — előnyösen 0 °C és az oldószer forráspontja közötti hőmérsékleten — savval a reakcióelegyben levő bázikus anyagokat semlegesítjük, a kapott racém keveréket visszavezetjük a letcsapási lépésbe és az Y enantiomer párt túlsúlyban tartalmazó anyalúgot visszanyerjük.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy oldószerként 1—4 szénatomos alkanolt alkalmazunk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy bázisként ammóniát alkalmazunk.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy bázisként ammóniát és oldószerként metanolt alkalmazunk.

5. A 4. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az oltókristályokat az oldatban levő fenil-acetát súlyára számítva 0,05—1,0% mennyiségben adagoljuk.

6. Az 1—5. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy savas stabilizátorként 1—4 szénatomos alkán-savat használunk.

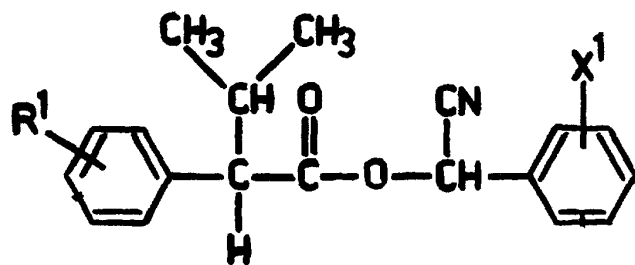
1 db rajz

186485

Nemzetközi osztályozás:

C 07 C 69/614

C 07 C 121/75



(I)