

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁGORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATALSZABADALMI
LEÍRÁS

B

(11)

197318

Bejelentés napja: (22) 1986.04.30. (21) (1821/86)

Elsőbbsége: (32) 1985.05.03.

(31) P 3515869.7

(33) DE:

Közzététel napja: (41) (42) 1987.07.28.

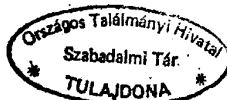
Megjelent: (45) 1990.01.10.

Nemzetközi
osztályozás:(51) NSZO₄

C 07 D 249/08

C 07 D 233/60

C 07 D 233/61

Feltaláló: (72)
dr. Uwe Priesnitz,
Sulingen, DESzabadalmaz: (73)
Bayer AG., Leverkusen, DE(54) ELJÁRÁS OPTIKAILAG AKTÍV AZOL-
SZÁRMAZÉKOK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

1

(57) KIVONAT

A találmány (I) általános képletű, optikailag aktív azol-származékok előállítására vonatkozik.

Az (I) általános képletben

R¹ 1-4 szénatomos alkilcsoportot vagy (a) képletű csoportot jelent, amelyben

X¹ jelentése halogénatom és

X² jelentése halogénatom,

R² hidrogénatomot jelent és

R³ jelentése adott esetben halogénatommal szubsztituált fenil-(C₁₋₄)-alkilcsoport, adott esetben halogénatommal helyettesített fenoxycsoport, vagy a gyűrűben 3-8 szénatomot, az oldalláncban 1-4 szénatomot tartalmazó cikloalkilcsoport vagy

R² és R³ együttes jelentése $\begin{array}{c} R^4 \\ | \\ R^2 - C - CH^* - OH \\ | \\ R^5 \end{array}$ képletű csoport, ahol R⁴ jelentése hidrogénatom és

R⁵ jelentése adott esetben egy vagy két halogénatommal szubsztituált fenilcsoport és

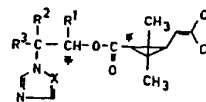
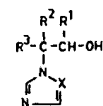
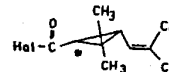
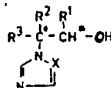
X jelentése nitrogénatom.

A találmány szerinti eljárásra az jellemző, hogy első lépcsőben (Ia) általános képletű azol-származék - az (Ia) általános képletben R¹, R², R³ és X jelentése a fenti - optikailag aktív (II) általános képletű permetrin-

197318

2

sav-halogeniddel - a (II) általános képletben Hal klór- vagy brómatomot jelent - adott esetben oldószer jelenlétében -10 °C és +150 °C közötti hőmérsékleten reagáltatják, majd második lépcsőben a kapott (III) általános képletű észter diasztereomer-elegyét - a (III) általános képletben R¹, R², R³ és X jelentése a fenti - átkristályosítással vagy kromatográfiásan szétválasztják, majd harmadik lépcsőben a kapott megfelelő észterből alkohol jelenlétében 0-120 °C-on szerves bázissal végzett kezeléssel az (I) általános képletű vegyületet felszabadítják.



A találmány tárgya eljárás fungicid és növekedésszabályozó hatású, optikailag aktív azol-származékok előállítására.

Ismert, hogy bizonyos azol-származékok racemátjai optikailag aktív segédanyagok segítségével enantiomerekké szétbonthatók (0 114 508 és 0 114 609 sz. publikált európai szabadalmi bejelentés, 4 435 203 sz. amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás). Az ismert eljárásoknak azonban néhány hátránya van, például a szétválasztott vegyületek optikai tisztasága nem minden esetben kielégítő. Hátrányos az is, hogy a két lehetséges enantiomer nem egyformán jól állítható elő, mert gyakran a szükséges optikailag aktív segédanyag csak az egyik vagy a másik antipódja áll kellő tisztasággal rendelkezésre. Az optikailag aktív azol-származékok hozama számos esetben gyakorlati célokra túl alacsony.

Azt találtuk, hogy az (I) általános képletű optikailag aktív azol-származékokat - az (I) általános képletben

R¹ 1-4 szénatomos alkilcsoportot vagy (a) képletű csoportot jelent, amelyben X¹ jelentése halogénatom és X² jelentése halogénatom,

R² hidrogénatomot jelent és

R³ jelentése adott esetben halogénatommal szubsztituált fenil-(C₁₋₄)-alkilcsoport, adott esetben halogénatommal helyettesített fenoxycsoport, vagy a gyűrűben 3-8 szénatomot, az oldalláncban 1-4 szénatomot tartalmazó cikloalkilalkilcsoport vagy

R² és R³ együttes jelentése $\begin{matrix} R^4 \\ \diagup \\ C \\ \diagdown \\ R^5 \end{matrix}$ képletű csoport, ahol R⁴ jelentése hidrogénatom és R⁵ jelentése adott esetben egy vagy két

halogénatommal szubsztituált fenilcsoport és

X jelentése nitrogénatom -

úgy állíthatjuk elő, hogy első lépésben (Ia) általános képletű azol-származék - az (Ia) általános képletben R¹, R², R³ és X jelentése a fenti - optikailag aktív (II) általános képletű perimetrinsav-halogeniddel - a (II) általános képletben Hal klór- vagy brómatomot jelent - adott esetben savmegkötő szer és adott esetben oldószer jelenlétében -10 °C és +150 °C közötti hőmérsékleten reagáltatjuk, majd második lépésben a kapott (III) általános képletű észter diasztereomer-elegyét - a (III) általános képletben R¹, R² és X jelentése a fenti - átkristályosítással vagy kromatográfián szétválasztjuk, majd harmadik lépésben a kapott megfelelő észterből alkohol jelenlétében 0-120 °C-on szervesen bázissal végzett kezeléssel az (I) általános képletű vegyületet felszabadítjuk.

A fent említett képletekben az aszimmetrikusan szubsztituált szénatomokat csillaggal jelöltük, de csak optikailag aktív vegyületek esetében (racemát esetén nem).

Kifejezetten meglepőnek, nem várható-nak kell tekinteni, hogy a találmány szerinti eljárással számos optikailag aktív azol-származék állítható elő nagy hozamban, kiváló optikai tisztaságban, mert a technika állása alapján a javasolt módszer univerzális alkalmazhatósága nem volt várható.

A találmány szerinti eljárásnak több előnye van, így például a kiindulási anyagként szükséges perimetrinsav-halogenidek egyes enantiomerjei még ipari mennyiségek esetén is szélsőségesen nagy optikai tisztaságban szerezhetők be. Az egyik vagy a másik enantiomer alkalmazásával tehát a (III) képletű észterek olyan diasztereomer-keveréke állítható elő, amelyből a kívánt észter minden nehézség nélkül elválasztható. Különösen előnyös, hogy komplementer észterek szétválasztásához azonos módszerek alkalmazhatók. Általában egyszeri frakcionált kristályosítás elegendő a kívánt diasztereomer észter elválasztásához. A (II) általános képletű perimetrinsav-halogenidek enantiomerjei szintetikusán előállíthatók. Az is előny végül, hogy számos optikailag aktív azol-származék nagy hozammal, kiváló optikai tisztaságban állítható elő.

Amennyiben az 1. lépésben kiindulási anyagként racém 1-(4-klór-fenoxi)-1-(1,2,4-triazol-1-il)-2-hidroxi-3,3-dimetil-butánt és 1R-transz-perimetrinsav-kloridot, majd az észter elszappanosításához kálium-hidroxidot, metanol és víz elegyét alkalmazzuk (3. lépés), a reakciót a csatolt A reakcióvázzal írhatjuk le.

A találmány szerinti eljárásban alkalmazható racém azol-származékokat az (Ia) általános képlet definiálja. E képletben a szubsztituensek jelentése a fenti.

Az (Ia) általános képletű azol-származékok racemátjai ismertek (2 737 489 sz. NSZK-beli közrebocsátási irat, 0 015 387, 0 032 200, 0 044 425 és 0 053 311 számú publikált európai szabadalmi bejelentések).

A találmány szerinti eljárás másik kiindulási komponense, a (II) általános képletű perimetrinsav-halogenidek szintén ismertek. Különösen előnyösek a perimetrinsav-kloridok, például az 1R-transz-perimetrinsav-klorid, 1S-transz-perimetrinsav-klorid, 1R-cisz-perimetrinsav-klorid és az 1S-cisz-perimetrinsav-klorid.

A (II) általános képletű perimetrinsav-halogenidek ismertek (0 022 972 sz. publikált európai szabadalmi bejelentés).

A találmány szerinti eljárás első lépését előnyösen bázis jelenlétében hajtjuk végre. Bázisként a szokásosan használt szervesen és szerves bázisokat alkalmazhatjuk, így például nátrium-karbonát vagy nátrium-hidrogén-karbonát, továbbá rövid szénláncú tercier alkilaminok, cikloalkilaminok, arilalkilaminok vagy arilaminok, így például trietil-amin, N,N-dimetil-benzil-amin, piridin, 1,4-

-diazabiciklo[2,2,2]oktán vagy 1,5-diazabiciklo[4,3,0]-non-5-én.

Az első lépcső (észterezés) oldószereként majdnem minden közömbös szerves oldószert alkalmazhatunk. Előnyös azonban a szénhidrogének, így benzin, benzol, toluol, xilol, a halogénezett szénhidrogének, így diklór-metán, kloroform, széntetraklorid, klór-benzol vagy diklór-benzol, éterek, például dietil-éter, tetrahidrofuran és dioxán, a nitrilek, így acetonitril és propionitril, valamint az észterek, így az etil-acetát alkalmazása.

A találmány szerinti eljárás első lépcsőjében a reakcióhőmérséklet széles tartományon belül változtatható, általában -10 °C és +150 °C, előnyösen 0 °C és 100 °C közötti hőmérsékleten végezzük az észterezést.

Általában légköri nyomáson valósítjuk meg a reakciót. Lehetséges azonban az emelt vagy akár csökkentett nyomáson végzett reagáltatás is.

Az első lépcsőben történő észterezés során általában 1 mol (Ia) általános képletű, racém azol-származékra 1-2 mol, előnyösen 1-1,5 mol (II) általános képletű, optikailag aktív perimetrinsav-halogenidet, valamint adott esetben 1,5-2,5 mol, előnyösen 1,5-2 mol savmegkötőszert számítunk. A diasztereomer-elegyet ismert módszerek segítségével különítjük el. Általában a reakció befejeztével a reakcióelegyet vízzel hígítjuk, a szerves fázist elválasztjuk és szárítás után csökkentett nyomáson betöményítjük.

A (III) általános képletű diasztereomer észterek szétválasztása a találmány szerinti eljárás 2. lépcsőjében az ilyen célokra alkalmas módszerek szerint történik, például frakcionált kristályosítás vagy kromatográfiai módszerek segítségével. Előnyösen úgy járunk el, hogy a kívánt terméket frakcionált kristályosítással először feldúsítjuk, majd utána kromatográfiai úton, például nagynyomású folyadék kromatográfia segítségével alkalmas oszlopokon tisztítjuk.

Az adott (III) általános képletű vegyület két diasztereomerje közül rendszerint egyiket különösen könnyen tudunk frakcionált kristályosítással elválasztani. Ha ez történetesen az a diasztereomer, amelyből az eljárás 3. lépcsőjében a kívánt optikailag aktív (I) általános képletű azol-származékot szabadíthatjuk fel, akkor máris elértük a találmány célját. Ha a könnyen kristályosítható diasztereomer, amely a kívánt termékhez vezet, a termék irányított előállítása egyelőre csak feltételeken lehetséges. Ez esetben előnyösen úgy járunk el, hogy az első lépcsőben alkalmazott (II) általános képletű optikailag aktív perimetrinsav-halogenid komplementerjét használjuk fel; ezzel azt érjük el, hogy azonos körülmények között most már a kívánt (III) képletű diasztereomer kristályosodik, azaz az, amelyből a 3. lépcsőben a kívánt termék szabadítható fel.

A 2. lépcsőben (elszappanosítás) során oldószerként szintén közömbös szerves oldószereket alkalmazunk. Különösen előnyösek az alkoholok, így metanol, etanol vagy propanol.

A hatóanyagokat bázis segítségével szabadítjuk fel az észterekből. Előnyösen szervetlen bázis, így nátrium-hidroxid vagy kálium-hidroxid vizes oldatát alkalmazzuk.

A találmány szerinti eljárás 3. lépcsőjének kivitelezése során a hőmérsékletet széles tartományon belül változtathatjuk. Általában 0 °C és 120 °C közötti, előnyösen 10 °C és 100 °C közötti hőmérsékleten hidrolizáljuk az észtert.

Az eljárás 3. lépcsőjében 1 mol (II) általános képletű diasztereomerre általában 1-3 mol, előnyösen 1-2 mol bázist számítunk.

A terméket ismert módon izoláljuk. Általában úgy járunk el, hogy a reakcióelegyet vízbe öntjük, vízzel kevéssé elegyedő oldószerezrel többszörösen extraháljuk, az egyesített szerves fázist szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékot adott esetben átkristályosítással vagy szerves oldószerezrel végzett mosással tisztítjuk esetleges szennyeződésektől.

A találmány szerinti eljárás 3. lépcsőjében azt a (III) általános képletű diasztereomert alkalmazzuk, amelyből a kívánt optikailag aktív (I) általános képletű termék állítható elő.

A találmány szerinti eljárással előállítható optikailag aktív azol-származékok igen jó fungicid, illetve növekedésszabályozó hatással tűnnek ki.

A találmány szerinti eljárást az alábbi példákkal közelebbről ismertetjük.

1. példa

Az (I-1) képletű 1R,2R-vegyület, és 1S-2S-változatának előállítása

a) Észterezés

1 g (4,4 mmol) 1S-transz-perimetrinsav-klorid, 1,25 g (4,2 mmol) racém 1-(4-klór-fenil)-2-(1,2,4-triazol-1-il)-3-hidroxi-4,4-dimetil-pentán és 10 ml piridin elegyét 2 órán át 110-130 °C-on keverjük. Utána az elegyhez toluolt és vizet adunk, a szerves fázist elválasztjuk, szárítjuk, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. 2,1 g mézszínű, kristályos terméket kapunk, amely a gázkromatográfiai elemzés alapján 80% mennyiségben tartalmazza a (III-1) képletű észter diasztereomer-elegyét. Hozam: 84% ^1H -NMR szénkép (90 MHz)
 δ = 0,74 és 0,80 (9H, 2sz); 1,24; 1,30 és 1,39 (6H, 4sz);
 = 1,75 és 1,77 (1H, 2d); 2,36 (1H, 2dd);
 = 3,0 (2H, 2d); 4,72 - 4,95 (1H, m) 5,09 (1H, 2d);

= 5,71 és 5,74 (1H, 2d); 6,8 - 7,2 (4H,d);
= 7,8 (1H, s) 8,13 és 8,19 (1H, 2s)

b) Szétválasztás

Az a) pont szerint előállított transz-1S-permetrinsav-[1-(4-klór-fenil)-2-(1,2-triazol-1-il)-4,4-dimetil-pent-3-il]-észter diasztereomer-elegyét úgy választjuk szét, hogy 20 tömeg% kloroformos oldatot készítünk, majd az oldatot kromatografáljuk.

Felszerelés: készülék-rendszer az alábbi egységekből:

szivattyú: CFG típusú, lpr
detektor: Knauer RJ-detektor
automat. Frakciógyűjtő: LKB 2111 Multirac

Eluens: n-hexán és terc-butil-metil-éter 6:4 arányú elegye

Eluálás sebessége: 6 ml/perc

Oszlop: preparatív Lichro, Si 60, C-méret

Feladott mennyiség: 4 g

Retenció idő: $t_R = 4-5,5$ óra

Az azonos anyagot tartalmazó frakciókat egyesítjük és bepároljuk. A két diasztereomer mindegyikét 70 %-os hozammal kapjuk. A kémiai tisztaság 98 % feletti, az optikai tisztaság 98 %.

Gázkromatográfia

50 m SE 30 üvegcső

2 ml hélium/perc

120 °C (12 °C perc⁻¹) 300 °C; izoterm

1. frakció	2. frakció
1S,2S-1S-transz-észter	1R,2R-1S-transz-észter
$t'_R = 22,4$ perc 98 %	$t'_R = 22,4$ perc 2 %
$t''_R = 22,7$ perc 2 %	$t''_R = 22,7$ perc 98 %

c) Elszappanosítás

A b) szerint kapott észterek egy-egy grammját 30 ml 5 t%-os metanolos kálium-hidroxid-oldatban visszafolyató hűtő alkalmazásával 5 órán keresztül forraljuk. Utána a reakcióelegyet csökkentett nyomás alatt 40 °C-on bepároljuk. A maradékhoz vizet és dietil-étert adunk. A szerves fázist elválasztjuk, vízzel mossuk, majd szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. 0,6 g (az elméleti hozam 91 %-a) megfelelő terméket kapunk kristályok alakjában. A kémiai tisztaság mintegy 98 %, az optikai tisztaság 96 %, (gázkromatográfiai kiértékelés szerint a diasztereomer-permetrinsavészterek 100 %-os felületére vonatkoztatva).

1S,2S-vegyület:

$[\alpha]^{23}_D = +80^\circ$ ($c = 0,015$, CHCl_3)

1R,2R-vegyület:

$[\alpha]^{23}_D = -80^\circ$ ($c = 0,015$, CHCl_3).

2. példa

(I-3) képletű vegyület (1R, 2R) valamint a megfelelő 1S,2S-, 1S, 2R- és 1R,2S-vegyület előállítása

a) Észterezés

1 g (4,4 mmol) 1S-transz-permetrinsav-klorid és 1,25 g (4,2 mmol) 1-(4-klór-fenoxi)-(1,2,4-triazol-1-il)-2-hidroxi-3,3-dimetil-bután (50 % treo 1R,2S és 1S,2R, valamint 50 % eritro 1R,2R és 1S,2S) elegyét 100-110 °C-on 3 órán át keverjük. Ezt követően 5 ml trietil-amint, majd toluolt és vizet adunk. A szerves fázist elválasztjuk, vízzel mossuk, majd szárítjuk és csökkentett nyomáson bepároljuk. 2,1 g kristályos terméket kapunk, amely a gázkromatográfiai elemzés szerint 90 % (III-2) képletű észterek diasztereomerjeinek elegyéből áll (ez az elméleti hozam 93 %-a).

b) Szétválasztás

Az a) pont szerint kapott transz-1S-permetrinsav-[1-(4-klór-fenoxi)-1-(1,2,4-triazol-1-il)-3,3-dimetil-but-2-il]-észterek elegyét úgy választjuk szét, hogy az elegy ciklohexán és diklór-mentán 85:15 arányú elegyével készített 10 t%-os oldatából 1,1 ml-t kromatografálunk.

Felszerelés: Perkin-Elmer Autosampler, Mo. 420
Perkin-Elmer LC-kromatográf, 3B sorozat
Perkin-Elmer UV-detektor LC 75

önműködő frakciógyűjtő Gilson CPR Ref 45.500

eluálószer: ciklohexán és diklór-metán 85:15 arányú elegye

sebesség: 15 ml/perc (2 szivattyú)

oszlop: Lichrosorb Diol 5 μ 0 2,5 cm

retenció idő: t_R + treo észter 14 perc
 t_R - treo észter 13 perc
 t_R + eritro észter 18 perc
 t_R - eritro észter 16 perc

Mindegyik frakciót a Gilson típusú automata frakciógyűjtőn lévő csúcsértékelő segítségével a frakció „magasság” 60 és 80 %-a között fogjuk fel. Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. Fehér, kristályos maradékot kapunk. Az izolált anyagok szerkezetét NMR-szinkép igazolja. A kapilláris gázkromatográfiával vizsgált optikai tisztaság mindegyik frakció esetén meghaladja a 98 %-ot.

Gázkromatográfia

50 m S 30 üvegkapilláris

2 ml hélium/perc

200 °C(8 °C perc⁻¹)300 °C

t_R ' = 9,40 perc

t_R '' = 9,55 perc

t_R ''' = 9,64 perc

t_R '''' = 9,70 perc

A-izomer (treo) ¹H-NMR (90 MHz) δ = 1,05 (9H, s), 1,14 (3H, s), 1,21 (3H, s), 1,70 (1H, d), 2,17 (1H, d), 5,17 (1H, d), 5,64 (1H, d), 6,38 (1H, d), 6,78 (2H, arom.), 7,17 (2H, arom.), 7,94 (1H, s), 8,19 (1H, s).

B-izomer (treo) ¹H-NMR (90 MHz) δ = 0,98 (9H, s), 1,21 (3H, s), 1,27 (3H, s), 1,66 (1H, d), 2,23 (1H, dd), 5,21 (1H, d), 5,61 (1H, d), 6,30 (1H, d), 6,70-7,25 (4H, arom.), 7,95 (1H, s), 8,21 (1H, s).

C-izomer (eritro) ¹H-NMR (90 MHz): 0,95 (9H, s), 1,19 (3H, s), 1,24 (3H, s), 1,53 (1H, d), 2,17 (1H, dd), 5,39 (1H, d), 5,62 (1H, d), 6,26 (1H, d), 6,7-7,2 (4H, arom.), 7,90 (1H, s), 8,34 (1H, s).

D-izomer (eritro) ¹H-NMR (90 MHz): δ = 0,98 (9H, s), 1,17 (6H, s), 1,54 (1H, d), 2,19 (1H, dd), 5,40 (1H, d), 5,62 (1H, d), 6,26 (1H, d), 6,70-7,28 (4H, arom.), 7,93 (1H, s), 8,32 (1H, s).

c) elszáppanosítás

A b) szerint kapott transz-1S-permetrinsav-[1-(4-klór-fenoxi)-1-(1,2,4-triazol-1-il)-3,3-dimetil-but-2-il]-észter és 100 ml 5 t%-os metanolos káliumhidroxidoldat elegyét visszafolyatódó hűtő alkalmazásával 1,5 órán át forraljuk. Utána az elegyet csökkentett nyomáson 40 °C-on bepároljuk. A maradékot vízzel és diéterrel összekeverjük, a szerves fázist elválasztjuk, vízzel mossuk, majd csökkentett nyomás alatt betöményítjük. Így eljárva a kívánt terméket kristályos anyag alakjában izoláljuk.

3. példa

(I-7) képletű vegyület, valamint 1S,2S formájának előállítása

760 mg (3,3 mmol) 1R-transz-permetrinsav-klorid és 1 g (3,3 mmol) racém 1-ciklohexil-2-(1,2,4-triazol-1-il)-3-hidroxi-4,4-bisz-fluormetilmetán elegyét 100 °C-on 12 órán át keverjük. Utána 5 ml trietil-amint, majd dietil-étert és vizet adunk az elegyhez. A szerves fázist elválasztjuk, szárítjuk, majd csökkentett nyomáson bepároljuk. 1,5 g méz-arany színű terméket kapunk, amely a gázkromatográfiás vizsgálat szerint a (III-3) képletű diasztereomerjeinek elegye. Tisztaság 92 %, azaz hozam: 87 %.

¹H-NMR (90 MHz): δ = 0,57 (3H, s széles), 0,8-1,8 (20H, m széles), 2,2-2,3 (1H, 2dd), 3,8-4,8 (5H, m széles), 5,2 (1H, d), 5,7 és 5,8 (1H, 2d), 7,9 (1H, s), 8,14 és 8,20 (1H, 2s).

b) szétválasztás

Az a) szerint kapott 1R-transz-permetrinsav-[1-ciklohexil-2-(1,2,4-triazol-1-il)-4,4-bisz-fluormetil-pent-3-il]-észterek diasztereomer-elegyét az alábbiak szerint választjuk szét: n-hexán és dietiléter 6:4 arányú elegyével 30 t%-os oldatot készítünk, és ezt a következő paraméterek mellett kromatografáljuk:

Felszerelés: lobar-rendszer
szivattyú CFG typ: lpr
detektor: Knauer RI-detektor
önműködő frakciógyűjtő: LKB 2111 Multirac
eluálószer: n-hexán és dietil-éter 6:4 arányú elegye
sebesség: 6 ml/perc
oszlop: Lichropráp. Si 60 C-méret
20 feladott mennyiség: 1,5-2,0 g
retenciós idő: t_R = 3-3,5 óra

A kívánt terméket 99 %-os tisztasággal tartalmazó eluált anyagot a peakfronting módszerrel nyerjük ki a frakciókból. A cél diasztereomert 60-99 % mennyiségben tartalmazó frakciókat újból feladjuk az oszlopra. Így eljárva a kiindulási diasztereomer-észter 40 %-át kapjuk vissza, 98 %-nál nagyobb kémiai tisztasággal és 99 %-nál nagyobb optikai tisztasággal. Az optikai tisztaságot kapilláris kromatográfiás módszerrel határoztuk meg. Gázkromatográfia: 50 ml SE 30 üvegkapilláris

2 ml hélium/perc
120 °C(12 °C perc⁻¹/300 °C)
21' izoterm

35 t_R ' = 21,5 perc >99 %
 t_R '' = 21,9 perc <1 %

c) elszáppanosítás

A mindenkori 1R-transz-permetrinsav-[1-ciklohexil-2-(1,2,4-triazol-1-il)-4,4-bisz-fluormetil-pent-3-il]-észter 1 g-ját 5 t%-os metanolos káliumhidroxid-oldatban 1 órán át 40 °C-on keverjük. Utána a reakcióelegyet csökkentett nyomáson bepároljuk. A maradékhoz vizet és 20 ml dietil-étert adunk. A szerves fázist elválasztjuk, vízzel mossuk, szárítjuk, csökkentett nyomáson betöményítjük. Így 0,57 g (az elméleti hozam 91 %-a) terméket kapunk kristályos por alakjában. A kémiai tisztaság >98 %, az optikai tisztaság >98 % ee (gázkromatográfiás kiértékelés szerint a diasztereomer-permetrinsavészterek 100 %-os felületére vonatkoztatva).

[α]_D²³ = -22,2 ° (c = 0,038 Mol/l; kloroform)
[α]_D²³ = +22,6 ° (c = 0,039 mol/l; kloroform)^{*)}

60 ^{*)}A (+)-izomert 1S-transz-permetrinsav-kloridból analóg módon állítjuk elő.

A fent leírt módszerekkel az alábbi, optikailag aktív azol-származékokat állítjuk elő: (I-9) képletű és E,R-formája; (I-11) képletű és E,S-formája.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás (I) általános képletű, optikailag aktív azol-származékok előállítására - az (I) általános képletben

R¹ 1-4 szénatomos alkilcsoportot vagy (a) képletű csoportot jelent, amelyben X¹ jelentése halogénatom és X² jelentése halogénatom,

R² hidrogénatomot jelent és

R³ jelentése adott esetben halogénatommal szubsztituált fenil-(C₁₋₄)-alkilcsoport, adott esetben halogénatommal helyettesített fenoxycsoport, vagy gyűrűben 3-8 szénatomot, az oldalláncban 1-4 szénatomot tartalmazó cikloalkilalkilcsoport vagy

R² és R³ együttes jelentése $\begin{matrix} R^4 \\ | \\ =C \\ | \\ R^5 \end{matrix}$ képletű csoport, ahol R⁴ jelentése hidrogénatom és R⁵ jelentése adott esetben egy vagy két halogénatommal szubsztituált fenilcsoport és

X jelentése nitrogénatom azzal jellemezve, hogy első lépcsőben (Ia) általános képletű azol-származékot - az (Ia) általános képletben R¹, R², R³ és X jelentése a fenti - optikailag aktív (II) általános képletű permetrin-

sav-halogeniddel - a (II) általános képletben Hal klór- vagy brómatomot jelent - adott esetben savmegkötőszert és adott esetben oldószer jelenlétében -10 °C és +150 °C közötti hőmérsékleten reagáltatjuk, majd második lépcsőben a kapott (III) általános képletű észter diasztereomer-elegyét - a (III) általános képletben R¹, R², R³ és X jelentése a fenti - átkristályosítással vagy kromatográfián szétválasztjuk, majd harmadik lépcsőben a kapott megfelelő észterből alkohol jelenlétében 0-120 °C-on szervesetlen bázissal végzett kezeléssel az (I) általános képletű vegyületet felszabadítjuk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy (II) általános képletű optikailag aktív permetrinsavhalogenidként 1R-transzpermetrinsav-kloridot alkalmazunk.

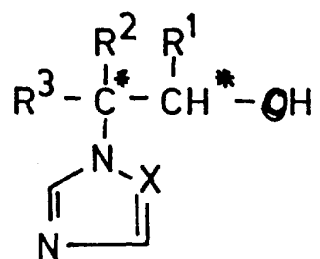
3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy (II) általános képletű, optikailag aktív permetrinsavhalogenidként 1S-transz-permetrinsav-kloridot alkalmazunk.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az első lépcsőben 1 mol (Ia) általános képletű racém azol-származékra 1-2 mol (II) általános képletű optikailag aktív permetrinsavhalogenidet és 1,5-2,5 mol savmegkötőszert számítunk.

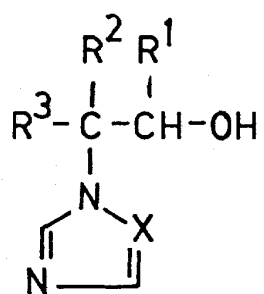
4 oldal rajz

A kiadásért felel a Közgazdasági és Jogi Könyvkiadó igazgatója

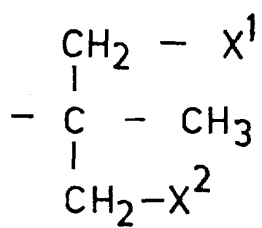
90.2040.66-4 Alföldi Nyomda Debrecen - Felelős vezető: Benkő István vezérigazgató



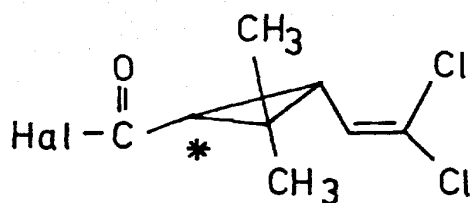
(I)



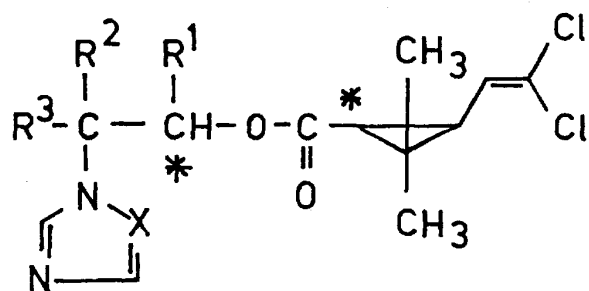
(Ia)



(a)



(II)



(III)

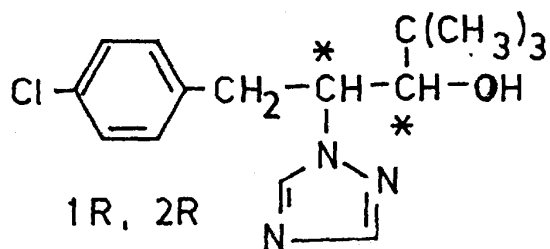
197318

Nemzetközi osztályozás:

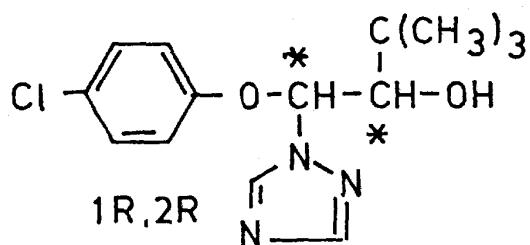
C 07 D 249/08

C 07 D 233/60

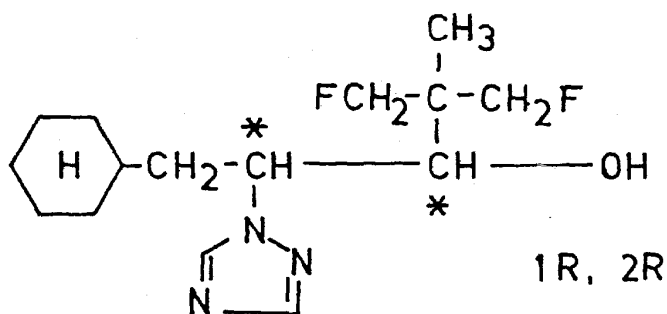
C 07 D 233/61



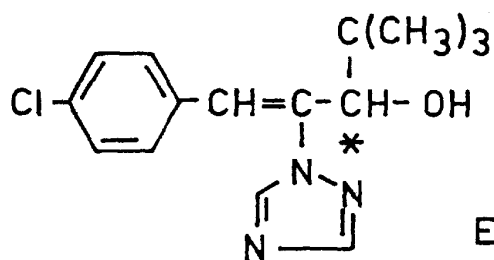
(I-1)



(I-3)



(I-7)



(I-9)

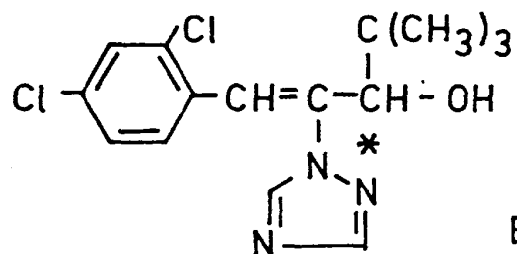
197318

Nemzetközi osztályozás:

C 07 D 249/08

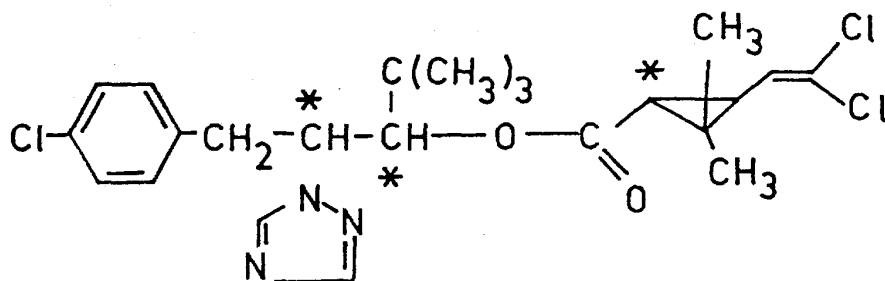
C 07 D 233/60

C 07 D 233/61

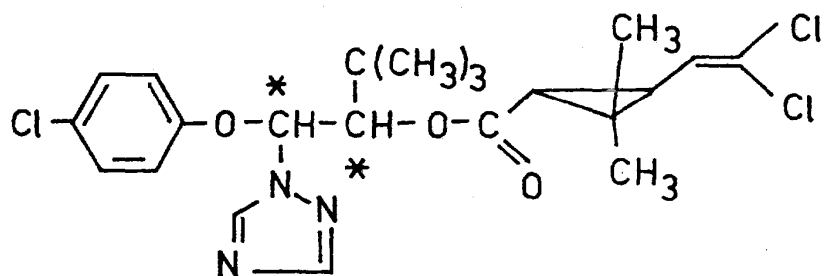


E, R

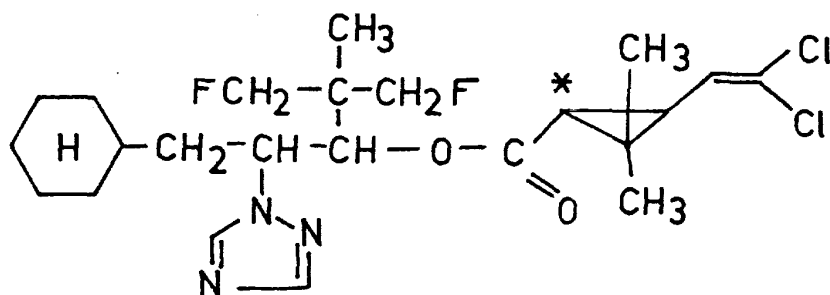
(I-11)



(III-1)



(III-2)



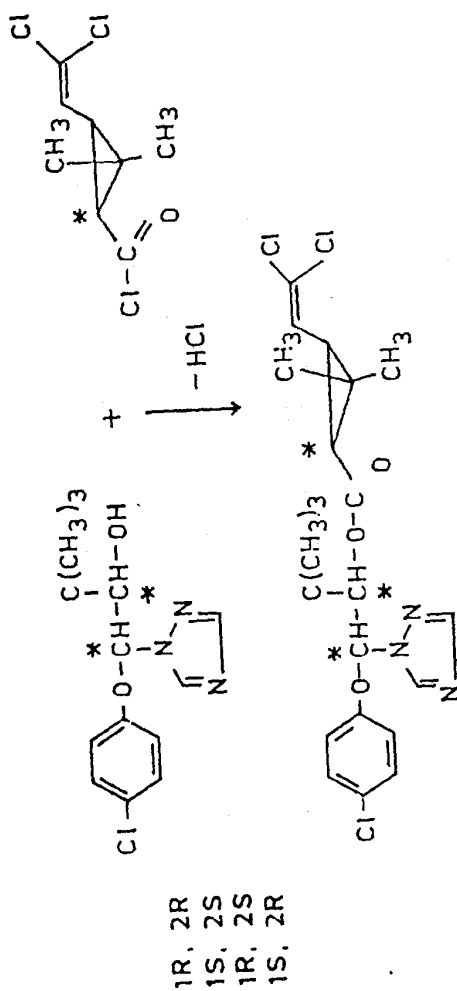
(III-3)

C 07 D 249/08

C 07 D 233/60

C 07 D 233/61

A) vázlat



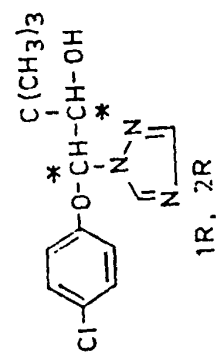
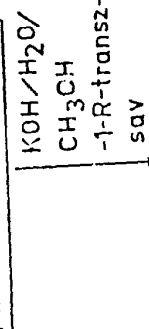
diasztereomer-elegy:
1R, 2R-1R-transz-észter

+ 1S, 2S-1R-transz-észter

1) frakcionált kristályosítás és/vagy

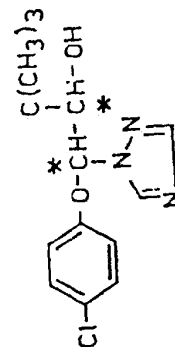
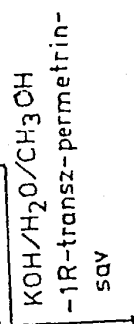
2) kromatográfia

1R, 2R-1R-transz-észter



1R, 2R

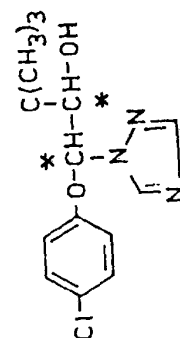
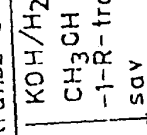
1S, 2S-1R-transz-észter



1S, 2S

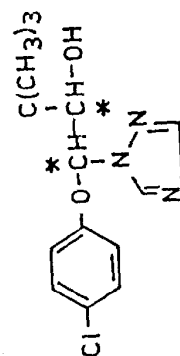
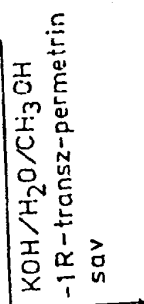
1S, 2R-1R-transz-észter

1R, 2S-1R-transz-észter



1S, 2R

1R, 2S-1R-transz-észter



1R, 2S