

(19) HU

MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

B

(11)

192763

Bejelentés napja: (22) 1982.06.17. (21) (1980/82)

Elsőbbsége: (32) 1981.06.18.

(31) (274 841)

(33) Amerikai Egyesült Államok

Közzététel napja: (41) (42) 1984.06.28.

Megjelent: (45) 1988.09.30.

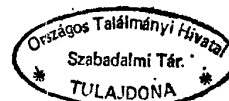
Nemzetközi
osztályozás:

(51) NSZ04

C 07 C 61/04

~~C 07 B 57/20~~

C 07 B 57/00



Feltaláló: (72)
Rumanowski Edmund Joseph,
Dover, New Jersey,
Amerikai Egyesült Államok

Szabadalmas: (73)
Stauffer Chemical Company,
Westport, Connecticut állam,
Amerikai Egyesült Államok

(54) ELJÁRÁS d,1-TRANSZ-KRIZANTÉMSAV L-(-)- -EFEDRINNEL TÖRTÉNŐ REZOLVÁLÁSÁRA

1

(57) KIVONAT

Az eljárás szerint a d-transz-krizantém-savat d-transz-krizantémsav és l-transz-krizantémsav keverékéből állítják elő oly módon, hogy a keveréket szerves oldószerben, víz jelenlétében L-(-)-efedrinnel reagáltatják, a reakcióelegyet lehűtik, a kiváló L-(-)-efedrin-d-transz-krizantémsavsót megbontják és a d-transz-krizantémsavat kinyerik.

192763

A találmány tárgya eljárás a d,l-transz-krizantémsav rezolválására. Közelebbről a rezolváláshoz rezolváló ágensként L-(-)-efedrint használunk.

A pyrethrum virágokból extrahálható piretrinek jólismert inszekticidok, amiket háztáji gazdálkodásban is széles körben használnak. A vegyületek igen hatékony rovarölők, ugyanakkor emlősökkel szembeni toxicitásuk igen kicsi.

Mivel a vegyületek természetes forrásból történő kinyerése nehéz, szintetikus előállításuk a kutatás előterébe került és sikerrel megoldódott.

Az előállított szintetikus analógok többségükben krizantémsav észterek. Maga a krizantémsav négy formában fordul elő a molekula lehetséges optikai és geometriai izomerizációja miatt. Ezen izomerek egyike a d-transz-krizantémsav sokkal előnyösebb, mint a többi izomer, mivel a belőle előállítható inszekticidok hatékonysága nagyobb, mint a többi izomerekből előállítottaké.

A cisz- és transz-izomerek számos ismert eljárás segítségével elválaszthatók egymástól, ugyanakkor a d-transz- és l-transz-izomerek elválasztása nehezebb. A d- és l-transz-izomerek rezolválására számos módszert kidolgoztak, de valamennyi több előnytelen sajátossággal rendelkezik.

Például a 3 666 798 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás szerinti eljárásban a d- és l-krizantémsav rezolválását L-lizin rezolváló ágens felhasználásával végzik. A rezolválandó krizantémsavat oldószerben L-lizinnel melegítik, majd a keveréket lehűtik és a d-krizantémsav és L-lizin sója kristályos formában kiválik az oldatból. A sötét után híg ásványi sav segítségével megbontják. Az eljárás azonban nem előnyös, mivel az L-lizin általában nem áll rendelkezésre kereskedelembe kapható anyagként.

A 3 842 125 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírás szerinti eljárásban rezolváló ágensként (-)- α -(1-naftil)-etil-amint használnak. Ez a vegyület azonban speciális vegyszer és igen drága.

A találmány szerinti eljárásban olyan módszert alkalmazunk, ami kiküszöböli a fenti eljárások hátrányait és viszonylag magas hozammal, kis költséggel alkalmas a d-transz-krizantémsav rezolválására.

A találmány szerinti eljárásban a d,l-transz-krizantémsavat hatásosan rezolváljuk L-(-)-efedrin rezolváló ágens segítségével. A rezolválást előnyösen víz jelenlétében hajtottuk végre.

A találmány szerinti eljárásban a d-transz-krizantémsavat elválasztjuk az l-transz-krizantémsav és d-transz-krizantémsav keverékéből oly módon, hogy a keveréket L-(-)-efedrinnel reagáltatjuk szerves oldószerben, víz jelenlétében, majd a kapott reakcióelegyet lehűtjük, ennek során az L-(-)-efedrin és a d-transz-krizantémsav sója

kristályként kiválik az elegyből, végül a sötét szervetlen savval megbontjuk és a d-transz-krizantémsavat ismert módon, célszerűen extrahálással kinyerjük.

A találmány szerinti eljárásban a d-transz-krizantémsavat magas termeléssel és viszonylag tisztán nyerjük ki, de a terméket a tisztaság további növelése érdekében át-kristályosítással tisztíthatjuk.

A rezolváló ágensként használt L-(-)-efedrin kereskedelembe forgalmazott vegyület és sok forrásból könnyen beszerezhető.

A találmány szerinti eljárásban alkalmazható oldószerek olyanok, amikben az efedrin és az l-transz-krizantémsav sója oldható, ugyanakkor az efedrin és a d-transz-krizantémsav sója oldhatatlan. Ilyen oldószerek például, de nem kizárólagosan, a hexán, ciklohexán, toluol, heptán és ezek keverékei, elnyösen a heptán alkalmazható. Előnyösen annyi oldószert alkalmazunk az eljárásban, ami gyakorlatilag telített oldatot eredményez és ezáltal megkönnyítjük a kristályképződést.

A víz jelenléte a reakcióelegyben nagyban megjavítja az eljárással kapott eredményeket. Nem tisztázott okok miatt víz jelenlétében a találmány szerinti eljárással, magas termeléssel és nagy tisztasággal lehet e kívánt terméket kinyerni.

A víz jelenléte által biztosított előnyös eljárás felfedezése előtt kísérleteinkben elmentmondó, nem következetes eredményeket kapunk, amit más szerzők sikertelen próbálkozásai az efedrin rezolváló ágens krizantémsav rezolválásra való felhasználásában, mint ezt Campbell és Harper, J. Sci. Food Agric., Apr., 3, 1952 (190. old.) közleményükben összefoglalták és alátámasztották.

Kísérleteink eredményeiből kitűnik, hogy az eltérő kezdeti eredmények eltérései a jelenlévő víz mennyiségének változásából adódtak. A víz fontosságának felismerése óta konzekvens és jobb eredményeket sikerült elérnünk.

Az alkalmazott víz mennyisége igen kicsi. Például 3,4 g transz-krizantémsav és 1,7 g l-efedrin alkalmazása esetében négy csepp, körülbelül 0,1 g vizet alkalmaztunk, míg 10,2 g transz-krizantémsav és 5,1 g l-efedrin alkalmazása esetén 0,3 g vizet alkalmaztunk. Mindkét esetben 67%-os termelést értünk el.

Ugyan a szükséges minimális vízmennyiséget nem határoztuk meg, az alkalmazandó vízmennyiség általában 1-2 mól víz 1 mól efedrinre vonatkoztatva, előnyösen az intervallum felső limitjét alkalmazhatjuk, mert ez általában nagyobb hozamot eredményez. Különösen előnyös fogatosítási mód, amikor annyi vizet alkalmazunk, hogy elérjük vagy kissé túllépjük a víz oldhatósági határát a reakcióelegyben. Felesleges vízmennyiséget azonban nem alkalmazhatunk, mert a keletke-

zók sok abban oldódnak. Az itt megadott határérték azonban nem jelenti a találmány szerinti eljárás határértékét, csak annak előnyös fogatosítási módját.

A találmány szerinti eljárásban 0,5 mól L-(-)-efedrint mérünk be minden mól d,1-transz-krizantémsavra az oldószerbe, amihez előnyösen vizet adtunk. Az alkalmazott oldószer mennyisége viszonylag kicsi legyen, igen koncentrált vagy telített oldatot készítünk, ami a végtermék kristályok képződését elősegíti. Jellemzően 14-18 tömeg%-os reaktáns koncentrációjú oldatokat készítünk, de ez nem kizárólagos.

A kezdeti reakcióelegyet szobahőmérsékleten, előnyösen melegen az oldódás és a reakció elősegítése érdekében keverés közben készítjük. Előnyösen alkalmazható hőmérséklet 40 °C-60 °C közötti. Amikor a reaktánsok feloldódtak, a reakcióelegyet lehűtjük, hogy az L-(-)-efedrinből és a d-transz-krizantémsavból képződött só kiváljon. A kivált sókristályokat ezután sav, mint sósav vagy kénsav segítségével megbontjuk, hogy a d-transz-krizantémsavat visszanyerjük. Az ugyancsak visszanyert L-(-)-efedrint újra felhasználjuk.

A találmány szerinti eljárást az alábbi példákban részletesen bemutatjuk.

Minden mennyiség és százalék, hacsak másféleképp nem jelezzük, tömegben értendő.

1. példa

3,3 g L-efedrint, 3,4 g d,1-transz-krizantémsavat és 40 g hexánt összekeverünk és 40-50 °C-ra melegítünk, amíg oldat nem képződik. Az oldatot L-efedrin-d-transz-krizantémsavval beoltjuk és hűtőszekrényben hűtjük egy óráig, miközben iszapos elegy keletkezik. A csapadékos elegyet leszűrjük és a kinyert szilárd anyagot megszáritjuk.

A száritott termék 2,8 g 85% hozamot jelent, de olvadáspontja 81-93 °C, míg az L-efedrinből és d-transz-krizantémsavból képződő só olvadáspontja 112-113,5 °C.

Ezt az anyagot 65 g hexánból átkristályosítjuk és így 1,4 g terméket kapunk, ami az eredeti kiindulási anyagra vonatkoztatva 42,5% hozamot jelent, olvadáspontja 100-103,5 °C, ami a tisztulást jelzi.

Az átkristályosított terméket 15 ml 2 n sósavval elegyítjük és a keveréket 30 ml-es 1:1 arányú hexán-diklórmetán oldószerrel adagokkal extraháljuk. Ezután az oldószer ledesztilláljuk 45 °C-on, 2,66 mbar vákuumban és barna olajat kapunk, aminek fajlagos forgatóképessége $[\alpha]_D^{25}$: 15°. Ez megfelel az autentikus d-transz-krizantémsav 14,4°-os fajlagos forgatóképességének.

A példa szerinti fogatosítási mód bizonyítja, hogy az eljárás víz hozzáadása nélkül is eredményes, bár az eredmény a kö-

vetkező példákban víz hozzáadásával végzett eljárások eredményeihez képest kisebb.

2. példa

Az 1. példa szerinti eljárást ismételjük meg eltérő mennyiségű L-efedrin felhasználásával. A kinyert termék olvadáspontja 60-70 °C, ami további átkristályosítással nem növelhető jelentősen.

Ez azt mutatja, hogy az eljárás nem reprodukálható, ha víz hozzáadása nélkül végezzük.

3. példa

1,7 g L-efedrint, 0,1 g vizet, 3,4 g d,1-transz-krizantémsavat és 40 g heptánt összekeverünk és melegítünk, míg kevés felesleges víz kivételével valamennyi komponens feloldódik. Ezután a reakcióelegyet tartalmazó edény L-efedrin-d-transz-krizantémsavval beoltjuk, majd 12 °C-ra hűtjük, iszapos elegy keletkezik. A csapadékot leszűrjük és a visszanyert szilárd anyagot 80 °C-on száritjuk 15 percig. A száraz termék tömege 1,9 g ez 57,6% hozamot jelent, olvadáspontja 112,5-113,5 °C, ami jól megegyezik az autentikus L-efedrin-d-transz-krizantémsav só 112-113,5 °C-os olvadáspontjával.

4. példa

5,2 g L-efedrint, 0,3 g vizet, 10,2 g d,1-transz-krizantémsavat és 120 g heptánt összekeverünk egy edényben és addig melegítünk, míg kis felesleg viz kivételével, valamennyi komponens feloldódik. Eztán a reakcióelegyet L-efedrin-d-transz-krizantémsavval beoltjuk és 10 °C-ra hűtjük, miközben iszapos csapadék válik ki. Ezt leszűrjük, a szilárd anyagot alacsony forráspontú petrol-éterrel mossuk és 0,5 óráig 80 °C-on száritjuk. A száraz termék 5,7 g, 57,6% hozamot jelent és olvadáspontja 111,5-113 °C.

A 3. és 4. példák azt bizonyítják, hogy a találmány szerinti eljárás víz jelenlétében végrehajtott fogatosítása az L-efedrinből és d-transz-krizantémsavból képződő sót magas termeléssel, kiváló minőségben és reprodukálható módon eredményezi.

5. példa

Az 1. és 2. példában előállított termékeket egyesítjük és 6,7 g anyagot 80 ml 3 n sósavval keverünk 5 percig. Az elegyet ezután kétszer 30 ml 1:1 hexán-diklórmetán oldószerrel extraháljuk. A szerves fázist egyesítjük és 90 °C véghőmérsékletig, 20 mbar nyomáson ledesztilláljuk. 3,3 g olaj-

jos maradékot kapunk, aminek fajlagos forgatóképessége $14,4^\circ$. Ez jó egyezésben van az irodalmi d-transz-krizantémsav $14,4^\circ$ fajlagos forgatóképességével.

Ez azt bizonyítja, hogy a találmány szerinti eljárással igen tiszta d-transz-krizantémsav állítható elő.

6. példa

16,6 g L-efedrint és 3,6 g vizet elegyítünk és vízfürdön melegítjük, amíg olvadékot nem kapunk. Ezután 600 ml heptánt adunk hozzá és az elegyet 60°C -ra melegítjük. Tiszta oldatot kapunk, amihez 33,6 g d,1-transz-krizantémsavat adunk és addig keverjük, amíg oldat nem keletkezik. Az oldatot ezután lehűtjük, 40°C -on beoltjuk, a hűtést 10°C -ig folytatjuk. A csapadékos oldatot leszűrjük, így 40 g nedves csapadékot kapunk, amit 1 óráig 80°C -on szárítunk. 25 g száraz terméket kapunk, ami 75%-os hozamot jelent, olvadáspontja $110-112^\circ\text{C}$.

A példa bizonyítja, hogy a találmány szerinti eljárással igen magas hozam és tisztaság érhető el.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás d-transz-krizantémsavnak d-transz-krizantémsav és l-transz-krizantémsav keverékéből történő elválasztására, azzal jellemezve, hogy a keveréket szerves oldószerben, 1 mol d,1-transz-krizantémsavra számított 0,3-0,7 mol L-(-)-efedrinnel reagáltatjuk, víz előnyösen 1 mol efedrinre számított 1-2 mol víz jelenlétében szobahőmérséklet és 80°C közötti, előnyösen 40°C és 60°C közötti hőmérsékleten, majd a kapott reakcióelegyet lehűtjük, kristályos alakban keletkező L-(-)-efedrin-d-transz-krizantémsavsót szerves oldószerrel megbonthatjuk és a d-transz-krizantémsavat ismert módon, célszerűen extrahálással kinyerjük.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy szerves oldószerként hexánt vagy heptánt alkalmazunk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a képződött sötét sósavval való reagáltatással bontjuk meg.

Rajz nélkül

A kiadásért felel a Közgazdasági és Jogi Könyvkiadó igazgatója

88.561.66-4 Alföldi Nyomda Debrecen - Felelős vezető: Benkő István vezérigazgató

5