

FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

270 010

(11)

(13) B1

(51) Int. Cl.⁴
A 01 N 53/00

(21) PV 9346-87.M
(22) Přihlášeno 17 12 87

(40) Zveřejněno 13 10 89
(45) Vydáno 12 02 91

(75) Autor vynálezu

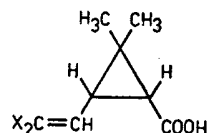
DVOŘÁK DALIMIL ing. CSc.,
ZÁVADA JIŘÍ RNDr. CSc.,
TICHÝ MILOŠ ing. CSc.,
VOTAVA VLADIMÍR ing., PRAHA,
VESELÝ IVAN ing. CSc., NERATOVICE,
MOSTECKÝ JIŘÍ akademik,
PALEČEK JAROSLAV doc. ing. CSc., PRAHA,
DOLANSKÝ VLADIMÍR ing. CSc., NERATOVICE,
KADERÁBEK VLADIMÍR ing., PRAHA

(54)

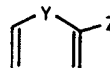
Způsob přípravy optických isomerů cis-
-2,2-dimethyl-3-/2,2-dihalovinyl/cyklo-
propankarboxylové kyseliny

(57) Způsob přípravy optických isomerů cis-2,2-dimethyl-3-/2,2-dihalovinyl/cyklopropankarboxylových kyselin obecného vzorce I, kde X je halogen, spočívá v tom, že na směs stereoisomerů kyseliny obecného vzorce I, kde X je halogen absolutní konfigurace lRcis a lScis se působí aromatickou sloučeninou obecného vzorce II, kde Y znamená skupinu -CH=CH-, kyslík, síru nebo -NH- a Z znamená vodík, methyl nebo halogen, při -50 až 100 °C, popřípadě v inertním organickém rozpouštědle, přičemž se vyloučí z reakční směsi krystalická adiční sloučenina obecného vzorce III,

/lRcis-I/ . /lScis-I/ . /II/ /III/
sestavající z 1 ekvivalentu cis stereoisomeru kyseliny obecného vzorce I, kde X má vpředu uvedený význam, absolutní konfigurace lRcis/lRcis-I/, 1 ekvivalentu cis stereoisomeru kyseliny obecného vzorce I, kde X má vpředu uvedený význam; v absolutní konfiguraci lScis/lScis-I/ a 1 ekvivalentu aromatické sloučeniny obecného vzorce II, kde Y a Z mají vpředu uvedený význam, v ekvimolárním poměru, zatímco převládající stereoisomer cis kyseliny obecného vzorce I, kde X má vpředu uvedený význam, zůstane rozpouštěn, chemicky nezměněn. Způsob přípravy lze výhodně využít při syntéze vysoce účinných pyrethroidních insekticidů.



(I)



(II)

(lR cis - I) · (lS cis - I) · (II) (III)

Vynález se týká způsobu přípravy optických isomerů (stereoisomerů) *cis*-2,2-dimethyl-3-2;-2-dihalovinyl/-cyklopropankarboxylových kyselin obecného vzorce I, kde X znamená atom halogenu.

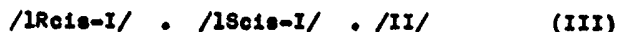
Je známo, že některé estery kyselin obecného vzorce I jsou účinnými složkami řady insekticidních prostředků (např. permethrin; cypermethrin; alfa-metrin, deltamethrin). Rovněž je známo, že jednotlivé stereoisomery těchto esterů se liší insekticidní účinností, přičemž estery obsahující kyselinu obecného vzorce I s absolutní konfigurací 1*Rcis* vykazují mnohem vyšší účinnost než odpovídající stereoisomery s konfigurací kyselinové složky 1*Scis*.

Dále jsou známy různé způsoby přípravy jednotlivých stereoisomerů kyseliny obecného vzorce I (viz např. K. Naumann "Chemie der syntetischen Pyrethroid-Insektizide", R. Wegler Edit., Springer-Verlag Berlin 1981) vesměs využívající buď známých principů asymetrické syntézy, nebo štěpení racemické kyseliny pomocí diastereoisomerních derivátů.

Nedostatkem postupů vycházejících z asymetrické syntézy je technická složitost do-prováděná málo uspokojivou stereoselektivitou; v důsledku čehož nevznikají jednotné stereoisomery; nýbrž pouze opticky více či méně obohacené stereoisomerní směsi, které je nutno dodatečně dělit. Přitom se používá obdobných postupů jako při štěpení racemické formy kyseliny obecného vzorce I, tj. dělení diastereoisomerních derivátů; nejčastěji frakční krystalizací solí s opticky aktivní bází.

Nedostatkem postupů založených na dělení diastereoisomerů je přitom technicky málo uspokojivá účinnost a zejména obtížná zpracovatelnost diastereoisomerních složek zbývajících při krystalizaci v matečných loužích.

Uvedené nedostatky řeší způsob dělení podle vynálezu; jehož podstata spočívá v tom, že na směs stereoisomerní kyseliny obecného vzorce I; kde X je halogen; absolutní konfigurace 1*Rcis* a 1*Scis* se působí aromatickou sloučeninou obecného vzorce II; kde Y znamená skupinu -CH=CH-; kyslík; síru nebo -NH- a Z znamená vodík; methyl nebo halogen; při -50 až 100 °C; popřípadě v inertním organickém rozpouštědle; přičemž se vyloučí z reakční směsi krystalická adiční sloučenina obecného vzorce III



obsahující *cis* stereoisomery kyseliny obecného vzorce I, kde X má vpředu uvedený význam, absolutní konfigurace 1*Rcis*/1*Rcis*-I); *cis* stereoisomer kyseliny vzorce I, kde X má vpředu uvedený význam; v absolutní konfiguraci 1*Scis*/1*Scis*) a aromatickou sloučeninu obecného vzorce II; kde Y a Z mají vpředu uvedený význam; v ekvimolárním poměru; zatímco převládající stereoisomer *cis* kyseliny obecného vzorce I; kde X má vpředu uvedený význam; zůstane v reakční směsi chemicky nezměněn. Přednostně totiž vzniká krystalická adiční sloučenina obecného vzorce III; kde X; Y a Z v obecných vzorcích I a II mají vpředu uvedený význam; obsahující oba optické antipody 1*Rcis*-I a 1*Scis*-I v ekvimolárním poměru (1 : 1), a to bez ohledu na zastoupení obou stereoisomerů ve výchozí směsi. Této okolnosti lze výhodně využít k přípravě optických isomerů ze stereoisomerních směsí kyseliny obecného vzorce I; kde X má vpředu uvedený význam; obsahujících nestejně podíly isomerů 1*Rcis*-I a 1*Scis*-I.

Při způsobu přípravy podle vynálezu se na neekvimolární směs stereoisomerů 1*Rcis*-I a 1*Scis*-I působí látkou vzorce II; kde Y a Z mají vpředu uvedený význam; v inertním organickém rozpouštědle nebo s výhodou bez rozpouštědla; popřípadě při zvýšené teplotě; přičemž se část stereoisomerů 1*Rcis*-I a 1*Scis*-I; která je přítomná v ekvimolárním poměru, vyloučí popřípadě ochlazením z roztoku nebo taveniny ve formě krystalické adiční sloučeniny vzorce III; kde X; Y a Z v obecných vzorcích I a II mají vpředu uvedený význam; s významem shora uvedeným; zatímco převládající stereoisomer 1*Rcis*-I nebo 1*Scis*-I zůstává nezměněn a lze jej od krystalického aduktu vzorce III, kde X; Y a Z v obecných vzorcích I a II mají vpředu uvedený význam; oddělit o sobě známými postupy, např. filtrací nebo odštěpením. Adiční sloučeninu III; kde X; Y a Z v obecných vzorcích I a II mají

vpředu uvedený význam, lze snadno rozložit na výchozí komponenty, např. zahřátím na 25 až 100 °C; popřípadě za sníženého tlaku do 150 Pa, čímž se získá racemická forma kyseliny vzorce I, kde X má vpředu uvedený význam.

Tímto postupem se tudíž dosáhne oddělení racemické a opticky aktivní formy kyseliny obecného vzorce I, přičemž na rozdíl od dosud používaných postupů se nevyžaduje přítomnost pomocné, opticky aktivní složky. Tato okolnost je jedním z nových aspektů vynálezu.

Způsob přípravy podle vynálezu lze využít samostatně pokud je k dispozici neekvivalentní směs stereoisomerů lRcis-I a lScis-I nebo v kombinaci s jinými způsoby přípravy, separace nebo chemické transformace stereoisomerů kyseliny obecného vzorce I, kde X má vpředu uvedený význam. Výhodná je například kombinace způsobu podle vynálezu se štěpením racemické kyseliny obecného vzorce I; kde X má vpředu uvedený význam, opticky aktivními báze.

Podstata vynálezu a způsoby jeho použití jsou blíže objasněny následujícími příklady, jež však rozsah vynálezu v žádném případě neomezuji.

Příklad 1

Dělení lRcis isomeru kyseliny cis-permethrinové /lRcis-I; X=Cl/ od racemické formy kyseliny /lRcis-I; X=Cl/ pomocí adiční sloučeniny s benzenem /II; Y=-CH=CH-, Z=H/

36,3 g levotočivé kyseliny cis-permethrinové, $[\alpha]_D^{20} = -9,8^\circ$ /CHCl₃/ bylo za varu rozpuštěno v 44 ml benzenu a roztok byl za míchání ochlazen ledem. Vyloučený adukt obecného vzorce III byl odsát, promyt vychlazeným benzenem a rozložen zahříváním ve vakuu (80 °C, 24 hod.), čímž bylo získáno 21,6 g racemické kyseliny obecného vzorce I. Ze spojených matečných louhů bylo odpařením získáno 13,1 g opticky aktivní kyseliny obecného vzorce I, $[\alpha]_D^{20} = -27,22^\circ$ /CHCl₃/.

Příklad 2

Dělení Rcis isomeru od racemátu kyseliny obecného vzorce I /X=Cl/ pomocí adiční sloučeniny s thiofenem /II; Y=-S-; Z=H/

Bylo postupováno obdobně jako v příkladu 1; avšak místo benzenu bylo použito 36 ml thiofenu. Bylo získáno 24,4 krystalického aduktu obecného vzorce III, jehož termický rozklad poskytl 20 g racemické kyseliny vzorce I; $[\alpha]_D^{20} = 0;0^\circ$ /CHCl₃/ . Odpařením filtrátů bylo získáno 14,6 g opticky aktivní kyseliny; $[\alpha]_D^{20} = -29,17^\circ$ /CHCl₃/.

Příklad 3

Štěpení racemické kyseliny obecného vzorce I /X=Cl/ s využitím benzenového aduktu

K roztoku 50 g racemické kyseliny obecného vzorce I v 800 ml toluenu bylo při 60 °C přikapáno 18,85 g /-/-methylbenzylaminu ve 100 ml toluenu a roztok byl odstaven do příštího dne při laboratorní teplotě. Vyloučené krystaly byly odešaty a promyty toluenem. Surová sůl byla pětkrát krystalována z toluenu (25 ml toluenu na 1 g soli), čímž bylo získáno 19,12 g soli; t. t. 156 až 163 °C; $[\alpha]_D^{20} = -34,66^\circ$ /CH₃OH/. Sůl byla roztřepána mezi 200 ml 5% NaOH a 100 ml toluenu. Toluénová vrstva byla oddělena a vodná protřepána ještě jednou 100 ml toluenu. Vodný podíl byl okyselen kyselinou chlorovodíkovou (pH 1 až 2) a vytřepán 3krát 100 ml etheru. Etherické extrakty byly spojeny, vysušeny a ether odpařen. Bylo získáno 11,82 g kyseliny obecného vzorce I, kde X=Cl, $[\alpha]_D^{20} = +34,01^\circ$ /CHCl₃/ . Spojené matečné louhy byly odpařeny, roztřepány mezi 250 ml 5% roztoku NaOH a 150 ml toluenu a zpracovány jako v případě shora popsané krystalické soli. Bylo získáno 36,3 g surové kyseliny obecného vzorce I, $[\alpha]_D^{20} = -9,8^\circ$ /CHCl₃/, která byla dále zpracována postupem popsaným v příkladu 1. Celková bilance: při 56,7% konverzi bylo získáno 83 % (+) kyseliny obecného vzorce I (opt. čistota 95 %) a 92,1 % /-/-kyseliny obecného vzorce I; opt. čistota 77 %.

Příklad 4

Štěpení racemické kyseliny I /X=Cl/ s využitím thiofenového aduktu

25 g racemické kyseliny obecného vzorce I bylo rozpuštěno v 750 ml toluenu, byl při-

dán roztok 11,8 g /-/-efedrinu v 375 ml toluenu a po nasázkování byl roztok míchán 7 hod. za chlazení ledem. Po odesátí a promytí vychlazeným toluenem bylo získáno 13,02 g soli, jejíž rozkladem podle příkladu 3 bylo získáno 6,67 g /+/-kyseliny, $[\alpha]_D^{20} = 32,67^\circ$ /CHCl₃/. Matečné louhy zpracováním podle příkladu 3 poskytly 18 g surové /-/-kyseliny; z níž působením 18 ml thiofenu bylo podle příkladu 2 získáno 12,2 g krystalického aduktu racemické kyseliny s thiofenem vzorce III a 7,3 g /-/-kyseliny vzorce I, $[\alpha]_D^{20} = 29,7^\circ$. Celková bilance: při 59,3% konverzi bylo získáno 90 % /+/-kyseliny obecného vzorce I, opt. čistota 92 % a 98 % /-/-kyseliny obecného vzorce I, opt. čistota 82 %.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

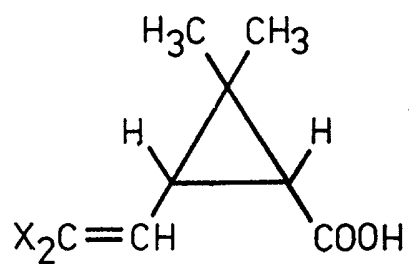
1. Způsob přípravy optických isomerů cis-2;2-dimethyl-3-/2;2'-dihalovinyl/cyklopropankarboxylové kyseliny obecného vzorce I; kde X znamená atom halogenu; vyznačující se tím; že se směs stereoisomerů kyseliny obecného vzorce I; kde X je halogen absolutní konfigurace lRcis a lScis; se působí aromatickou sloučeninou obecného vzorce II, kde Y znamená skupinu -CH=CH-; kyselík; síru nebo -NH- a Z znamená vodík, methyl nebo halogen, při -50 až 100 °C; přičemž se vyloučí z reakční směsi krystalická adiční sloučenina obecného vzorce III;



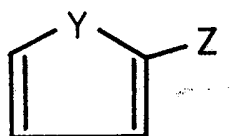
skládající se z 1 ekvivalentu cis stereoisomeru kyseliny obecného vzorce I; kde X má vpředu uvedený význam; absolutní konfigurace lRcis/lRcis-I; 1 ekvivalentu cis stereoisomeru kyseliny vzorce I; kde X má vpředu uvedený význam; v absolutní konfiguraci lScis/lScis-I/ a 1 ekvivalentu aromatické sloučeniny obecného vzorce II; kde Y a Z mají vpředu uvedený význam; zatímco převládající stereoisomer cis kyseliny obecného vzorce I, kde X má vpředu uvedený význam; zůstane rozpuštěný, chemicky nezměněn a krystalická adiční sloučenina obecného vzorce III; kde X, Y a Z v obecných vzorcích I a II mají vpředu uvedený význam; se oddělí dekantací, filtrací nebo odstředěním.

2. Způsob přípravy racemické kyseliny obecného vzorce I, kde X má vpředu uvedený význam podle bodu 1, vyznačující se tím, že se krystalický adukt obecného vzorce III, kde X, Y a Z v obecných vzorcích I a II mají vpředu uvedený význam, rozloží působením tepla v teplotním rozmezí 25 až 100 °C; popřípadě ze sníženého tlaku do 150 Pa.

1 výkres



(I)



(II)

(1R cis - I) · (1S cis - I) · (II)

(III)