

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT



(11) 157748 B

(21) Patentansøgning nr.: 2908/77

(22) Indleveringsdag: 29 jun 1977

(41) Alm. tilgængelig: 31 dec 1977

(44) Fremlagt: 12 feb 1990

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 30 jun 1976 JP 78089/76

(51) Int.Cl.⁵

C 07 C 57/58

C 07 C 51/42

(71) Ansøger: *SUMITOMO CHEMICAL COMPANY LIMITED; No. 15, Kitahama 5-chome; Higashi-ku; Osaka-shi, Osaka, JP

(72) Opfinder: Nobuo *Ohno; JP, Masakazu *Miyakado; JP, Hajime *Hirai; JP

(74) Fuldmægtig: Internationalt Patent-Bureau

(54) Fremgangsmåde til racemisering af optisk aktiv 2-(4-chlorphenyl)-3-methylsmørsyre

(56) Fremdragne publikationer

US pat. nr. 3686183, 3213106

DK 157748 B

Den foreliggende opfindelse angår en særlig fremgangsmåde til racemisering af optisk aktiv 2-(4-chlorphenyl)-3-methylsmørsyre under anvendelse af base, hvilken forbindelse er et vigtigt mellemprodukt til fremstilling af en gruppe af α -substituerede phenyleddikesyreestere med insekticid virkning.

Man har tidligere fundet en gruppe α -substituerede phenyleddikesyreestere, der er meget forskellige i kemisk struktur fra konventionelle insekticider, men har en kraftig insekticid og miticid virkning på forskellige slags skadelige insekter, som beskrevet i USA-patentskrifterne nr. 3.996.244 og 4.016.179 og beskrivelserne til USA-patentansøgningerne nr. 557.694 (indleveret 12. marts 1975), 596.332 (indleveret 16. juli 1975), 596.333 (indleveret 16. juli 1975), 596.334 (indleveret 16. juli 1975), 596.335 (indleveret 16.

juli 1975) og 596.336 (indleveret 16. juli 1975), hvor den førstnævnte og de fire sidstnævnte af disse USA-patentansøgninger senere er udstedt som henholdsvis USA-patenterne nr. 4.058.622, 4.016.179, 4.062.968, 4.039.680 og 4.031.235.

Man har opspaltet den α -substituerede phenyleddikesyre, der er syredelen i esterne, i den optisk aktive (+)-carboxylsyreisomer og (-)-carboxylsyreisomer og undersøgt den insekticide og miticide virkning af esterne af hver isomer. Herved har det vist sig, at esterne af (-)-carboxylsyreisomerer har kun ringe eller ingen virkning i praksis, medens esterne af (+)-carboxylsyreisomerer udviser en ca. 2 gange så stor virkning som racematet. Den udviklede fremgangsmåde til optisk opspaltning af denne række af α -substituerede phenyleddikesyrer er beskrevet i de japanske patentansøgninger (OPI) nr. 25.544/1975 og 106.935/1975.

Man har også studeret en fremgangsmåde til racemisering af den (-)-carboxylsyreisomer, der opnås som resultat af den ovenfor beskrevne optiske opspaltning, med det formål at finde en effektiv anvendelse for (-)-isomerer.

Racemisering af optisk aktive α -substituerede phenyleddikesyrederivater er ikke hidtil blevet studeret særlig grundigt. Eksempler på tidligere arbejder er de nedennævnte rapporter om racemisering:

A. Horeau et al. rapporterede, at optisk aktivt α -ethylphenyleddikesyrechlorid let racemiseredes i pyridin (0,4 M opløsning) ved stuetemperatur, og at racemiseringshastigheden var sådan, at den optiske rotation formindskedes til 1/7 af dens begyndelsesværdi på ca. 3 timer (Bull. soc. chim. Fr., 1967, 117). I samme rapport beskriver Horeau et al., at optisk aktivt α -ethylphenylacetanhydrid racemiseredes i pyridin ved stuetemperatur. Racemiseringshastigheden var sådan, at den optiske rotation formindskedes til halvdelen af dens begyndelsesværdi på så lang tid som 20 timer, når koncentrationen af pyridinopløsningen var 0,1 M, medens racemiseringen gik fuldstændig til ende på ca. 8 timer, når koncentrationen var 0,6 M.

B. Ph. Gold-Aubert rapporterede, at optisk aktivt N- α -(α -ethylphenylacetyl)urinstof racemiseredes med ca. 73%, når det opvarmedes under tilbagesvaling i 90 minutter i 0,5 N NaOH i 50%'s vandigt ethanol (Helv. Chim. Acta., 168, 1513 (1958)).

C. R.S. Stuart et al. undersøgte den hastighed, hvormed hydrogenatomet i α -stillingen i phenyleddikesyrer udskiftedes, når natriumsaltet af syrerne opvarmedes i deuteriumoxid indeholdende et alkali. De rapporterede, at udskiftningshastigheden i forhold til hastigheden

for natriumphenylacetat var ca. 1/270 for natrium- α -methylphenylacetat og kun ca. 1/42000 for natrium- α -isopropylphenylacetat (J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1969, 1068).

Optisk aktiv 2-(4-chlorphenyl)-3-methylsmørsyre (dvs. α -isopropyl-4-chlorphenyleddikesyre), den forbindelse, som den foreliggende opfindelse drejer sig om, er en ukendt forbindelse i litteraturen. Derfor forekommer der ingen oplysninger i litteraturen om racemisering af denne forbindelse.

Tegningen viser grafisk omdannelsesgraden (ordinaten) for den optisk aktive syre i en 2,5%'s vandig natriumhydroxidopløsning med hensyn til omdannelse til racematet som funktion af temperaturen (abscissen). De i den grafiske afbildning gengivne resultater er resultaterne ifølge nedenstående eksempel 4.

Som et resultat af indledende forsøg viste det sig, at racemiseringen af optisk aktiv 2-(4-chlorphenyl)-3-methylsmørsyre ikke forløber i væsentlig grad ved blot at opvarme en vandig opløsning af natriumsaltet af forbindelsen til ca. 100°C på sædvanlig måde. Som anført i sammenligningseksempel 1 forsøgte man uden held at fremkalde racemisering under disse betingelser i 6 timer. En anden forsøgt fremgangsmåde indebar omdannelse af denne forbindelse til et salt med en organisk tertiær amin efterfulgt af forsøg på racemisering i en organisk tertiær amin ved høje temperaturer. Som vist i sammenligningseksempel 2 opnåedes der heller ikke racemisering ved denne fremgangsmåde. Man sluttede derfor, at racemisering af denne forbindelse er meget vanskelig ved de foreslåede kendte fremgangsmåder. Man kunne tænke sig den mulighed, at racemiseringen af optisk aktive carboxylsyrer ville tiltage, hvis man først omdannede syrerne til let racemiserbare derivater, såsom syrechloridet og syreanhydridet. For igen at anvende de opnåede racemater til optisk opspaltning er det imidlertid yderst hensigtsmæssigt at racemisere selve syren eller metalsalte heraf. Af denne grund har man foretaget vidtgående undersøgelser over racemisering af optisk aktiv α -isopropyl-4-chlorphenyleddikesyre i form af dets alkalimetalsalte eller jordalkalimetalsalte. F.eks. har man forsøgt racemisering i en 2,5%'s vandig natriumhydroxidopløsning. Som det fremgår af tegningen, skete der overhovedet ikke nogen racemisering, før temperaturen nåede ca. 130°C. Da temperaturen nåede ca. 130°C, blev der imidlertid uventet observeret racemisering, og derefter steg racemiseringsgraden hurtigt med stigende reaktionstemperatur. Omdannelsesgraden oversteg 10% efter 5

timer ved 140°C . Det vil sige, at det har vist sig, at der ved anvendelse af en høj temperatur på mere end ca. 130°C kan opnås racemisering af forbindelsen 2-isopropyl-4-chlorphenyleddikesyre i en fortyndet vandig alkaliopløsning. Dette er meget uventet i betragtning af konventionelle resultater.

Derefter studerede man grundigt nedsættelse af reaktionstemperaturen. Det viste sig, at temperaturen kan nedsættes til ca. 110°C ved forøgelse af koncentrationen af den vandige alkaliopløsning. F. eks. var omdannelsesgraden ca. 7% efter 5 timer ved 110°C , når der anvendtes 50%'s vandig kaliumhydroxidopløsning. Følgelig kan racemiseringen ifølge den foreliggende opfindelse udføres ved en vilkårlig temperatur på over 110°C , sædvanligvis fra 110 til 300°C , men området fra 120 til 200°C foretrækkes ud fra et industrielt synspunkt.

I overensstemmelse med det ovenstående er fremgangsmåden ifølge opfindelsen ejendommelig ved, at man

(a) omsætter den nævnte syre med en mere end en ækvimolær mængde af et alkalimetal- eller jordalkalimetalhydroxid eller -carbonat ved en temperatur på over 110°C til dannelse af et racemat af alkalimetal- eller jordalkalimetalsaltet af nævnte syre, og

(b) omdanner racematet af saltet af syren til den nævnte syre.

Fra USA-patentskrift nr. 3.686.183 er det ganske vist kendt at racemisere visse optisk aktive α -substituerede aryldikesyrer under anvendelse af base. Der er imidlertid ikke tale om racemisering af aryldikesyrer med en sterisk hindret substituent i α -stillingen deraf, såsom den isopropylgruppe, der er tale om ved fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse. Ved fremgangsmåden ifølge det nævnte USA-patentskrift anvendes der endvidere som base en optisk aktiv nitrogenholdig base (spalte 1, linie 60-69), og det anføres, at der ikke behøver at være overskud af base til stede, idet et sådant overskud ikke forøger effektiviteten af racemiseringstrinnet. Alt dette leder bort fra den foreliggende opfindelse.

Fra USA-patentskrift nr. 3.213.106 er det endvidere kendt at racemisere visse optisk aktive α -aminosyrer under anvendelse af base. Heller ikke her er der tale om racemisering af aryldikesyrer med en sterisk hindret substituent i α -stillingen, såsom en isopropylgruppe. Endvidere anføres det i nævnte USA-patentskrift, at racemiseringsgraden er højest i fraværelse af stærke syrer

eller baser (spalte 1, linie 35-36), og endvidere anføres det, at syrer eller alkaliske stoffer, når de er til stede i den vandige racemiseringsblanding, almindeligvis forsinker racemiseringen (spalte 2, linie 39-41), og selv om de kan tilsættes for at forøge opløseligheden af visse aminosyrer, bør mængden deraf ikke overstige ét molækvivalent pr. mol af syren på grund af de ugunstige virkninger på racemiseringsgraden (spalte 2, linie 41-65). Også dette leder bort fra den foreliggende opfindelse. I tilknytning hertil fremgår det af nedenstående sammenligningseksempel 3, at selv når der sættes natriumhydroxid til vandig (-)-isomer af α -isopropyl-4-chlorphenyleddikesyre i en mængde på 0,8 molækvivalenter i forhold til syren, og opløsningen opvarmes til 150°C i 7 timer, sker der praktisk taget ikke nogen racemisering. Sammenligningseksempel 1 viser, at der praktisk taget heller ikke finder nogen racemisering sted, når natriumhydroxid anvendes i en omtrent ækvimolær mængde i forhold til syren ved 100°C .

Der kan benyttes forskellige hensigtsmæssige udførelsesformer for fremgangsmåden ifølge opfindelsen som angivet i krav 2-9.

Når koncentrationen af den vandige alkaliopløsning er lav, er det nødvendigt at anvende trykreaktorer, såsom en autoklav, for at nå de krævede temperaturer. Når alkalikoncentrationen er høj, kan den krævede temperatur let nås ved blot at opvarme ved atmosfæretryk. Reaktionsopløsningsmidler er ikke ubetinget nødvendige for racemiseringen, men det er hensigtsmæssigt at anvende opløsningsmidler for at få reaktionen til at forløbe glat. Som eksempler på anvendelige opløsningsmidler kan der nævnes vand, alkoholer (f.eks. methanol, ethanol, butanol eller octanol), glycoler (f.eks. ethylenglycol, diethylenglycol eller propylenglycol), mono- eller di-(lavere alkyl)-etere af glycoler (f.eks. ethylenglycol-monomethylether, ethylenglycol-monobutylether eller ethylenglycol-diethylether), glycerol og lignende. Som eksempler på alkalimetal- eller jordalkalimetalhydroxider eller -carbonater, der er nyttige ved udøvelsen af den foreliggende opfindelse, kan der nævnes natriumhydroxid, kaliumhydroxid, lithiumhydroxid, bariumhydroxid, calciumhydroxid, natriumcarbonat, kaliumcarbonat og lignende.

Det er nødvendigt, at hydroxidet eller carbonatet anvendes i mere end ækvimolær mængde i forhold til carboxylsyren, og fra et industrielt synspunkt er det hensigtsmæssigt med en ca. 1,1 til 30 gange så stor molær mængde.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen belyses nærmere ved hjælp af de efterfølgende eksempler og sammenligningseksempler.

Eksempel 1

En blanding af 2,13 g af på (-)-isomer rig α -isopropyl-4-chlorphenyleddikesyre ($[\alpha]_D^{22,5} -44,5^\circ$) og 15 g 50%'s vandig kaliumhydroxidopløsning opvarmedes under tilbagesvaling i 5 timer (temperaturen af reaktionsopløsningen var 136°C). Efter afkøling af blandingen til stuetemperatur opløstes de udfældede krystaller i 20 ml koldt vand, og den opnåede opløsning syrnedes til en pH-værdi på 1 med koncentreret saltsyre. Den udfældede carboxylsyre ekstraheredes med benzen, og benzenet fjernedes ved afdampning fra det fraskilte organiske lag. Efter tørring opnåedes der 2,11 g racemiseret α -isopropyl-4-chlorphenyleddikesyre. Omdannelsesgraden var ca. 98%. $[\alpha]_D^{23,0} -0,72^\circ$.

Omdannelsesgraden beregnedes i overensstemmelse med udtrykket:

$$\left(1 - \frac{[\alpha]_D^{\text{efter reaktion}}}{[\alpha]_D^{\text{før reaktion}}}\right) \times 100 (\%).$$

Eksempel 2

Fremgangsmåden ifølge eksempel 1 blev gentaget ved reaktionstemperaturer på 100°C , 110°C , 120°C og 150°C . Omdannelsesgraderne ved disse temperaturer efter 5 timers forløb var henholdsvis 0%, 10,5%, 21,4% og 98,4%.

Eksempel 3

4,80 g af på (-)-isomer rig α -isopropyl-4-chlorphenyleddikesyre ($[\alpha]_D^{23} -42,20^\circ$) opløstes i 54 g 2,5%'s vandig natriumhydroxidopløsning. Den opnåede opløsning anbragtes i en autoklav og holdtes ved 150°C i 5 timer under omrøring. Efter afkøling til stuetemperatur syrnedes reaktionsblandingen til en pH-værdi på 1 med koncentreret saltsyre. Den udfældede carboxylsyre ekstraheredes med benzen, og benzenet fjernedes ved afdampning fra det fraskilte lag. Efter tørring opnåedes der 4,74 g af den racemiserede carboxylsyre. Omdannelsesgraden var ca. 94%. $[\alpha]_D^{24,0} -2,41^\circ$.

Eksempel 4

Fremgangsmåden ifølge eksempel 3 blev gentaget ved reaktionstemperaturer på 120°C, 130°C, 140°C og 150°C. Resultaterne er vist i den grafiske afbildning på tegningen.

Eksempel 5

5,30 g af på (-)-isomer rig α -isopropyl-4-chlorphenyleddikesyre ($[\alpha]_D^{24} -46,56^\circ$) blandedes med 2,10 g kaliumhydroxid og 50 ml ethylenglycol, og den opnåede blanding holdtes ved 170°C i 15 timer. Reaktionsopløsningen afkøledes til stuetemperatur, fortyndes med 250 ml vand og syrnedes til en pH-værdi på 1 med koncentreret saltsyre. Derefter gik man frem på samme måde som i eksempel 1 til opnåelse af 5,19 g racemiseret α -isopropyl-4-chlorphenyleddikesyre. Omdannelsesgraden var ca. 95%. $[\alpha]_D^{22,0} -2,07^\circ$.

Eksempel 6

9,60 g af på (-)-isomer rig α -isopropyl-4-chlorphenyleddikesyre ($[\alpha]_D^{22,5} -49,00^\circ$) blandedes med 20,8 g natriumhydroxid, 29,2 g kaliumhydroxid og 50 ml vand. Den opnåede blanding holdtes ved 138°C i 5 timer under omrøring. Efter afkøling til stuetemperatur gik man frem på samme måde som i eksempel 1 til opnåelse af 9,25 g af den racemiserede carboxylsyre. Omdannelsesgraden var ca. 73%. $[\alpha]_D^{23,0} -13,48^\circ$.

Eksempel 7

En blanding af 5,30 g af på (-)-isomer rig α -isopropyl-4-chlorphenyleddikesyre ($[\alpha]_D^{22} -27,40^\circ$) og 103,6 g 10%'s vandig kaliumcarbonatopløsning anbragtes i en autoklav og holdtes ved 200°C i 5 timer under omrøring. Efter afkøling til stuetemperatur gik man frem på samme måde som i eksempel 1 til opnåelse af 4,95 g af den racemiserede carboxylsyre. Omdannelsesgraden var ca. 63%. $[\alpha]_D^{23,0} -10,06^\circ$.

Sammenligningseksempel 1

5,30 g af på (-)-isomer rig α -isopropyl-4-chlorphenyleddikesyre ($[\alpha]_D^{24,0} -46,56^\circ$) blandedes med 1,15 g natriumhydroxid og 50 ml vand. Den opnåede opløsning opvarmedes til 100°C i 6 timer under omrøring. Efter afkøling til stuetemperatur gik man frem på samme måde som i eksempel 1 til opnåelse af 5,22 g af carboxylsyren. Der var praktisk taget ikke sket nogen omdannelse. $[\alpha]_D^{22,0} -46,17^\circ$.

Sammenligningseksempel 2

4,00 g af på (-)-isomer rig α -isopropyl-4-chlorphenyleddikesyre ($[\alpha]_D^{22,5} -40,09^\circ$) opløstes i 50 g quinolin, og den opnåede opløsning holdtes ved 135 til 138°C i 4 timer. Efter afkøling til stuetemperatur fortyndedes reaktionsopløsningen med 200 g isvand og ekstraheredes med to 50 ml-portioner benzen. Det vandige lag syrnedes til en pH-værdi på 1 med koncentreret saltsyre, og de udfældede krystaller ekstraheredes med benzen. Benzenet fjernedes ved afdampning fra det fraskilte organiske lag, og remanensen tørredes til opnåelse af 3,75 g af carboxylsyren. Der var praktisk taget ikke sket nogen omdannelse. $[\alpha]_D^{23,0} -40,79^\circ$.

Sammenligningseksempel 3

4,25 g af på (-)-isomer rig α -isopropyl-4-chlorphenyleddikesyre ($[\alpha]_D^{20} -37,04^\circ$) opløstes delvis i 51,2 g 1,25%'s vandig natriumhydroxidopløsning. Opløsningen opvarmedes til 150°C i en tryksikker beholder af rustfrit stål under omrøring i 7 timer. Efter afkøling til stuetemperatur overførtes beholderens indhold til en skilletragt med vand og benzen. Det vandige lag syrnedes til en pH-værdi på 1 med 10% saltsyre og ekstraheredes derefter med benzen.

Benzenekstrakten vaskedes med vand og tørredes over vandfrit natriumsulfat. Ved fjernelse af opløsningsmidlet opnåedes 4,0 g lysegule krystaller. $[\alpha]_D^{20} -36,96^\circ$. Der observeredes praktisk taget ikke nogen racemisering.

P A T E N T K R A V

1. Fremgangsmåde til racemisering af optisk aktiv 2-(4-chlorphenyl)-3-methylsmørsyre under anvendelse af base, k e n d e t e g n e t ved, at man

(a) omsætter den nævnte syre med en mere end ækvimolær mængde af et alkalimetal- eller jordalkalimetalhydroxid eller -carbonat ved en temperatur på over 110°C til dannelselse af et racemat af alkalimetal- eller jordalkalimetalsaltet af nævnte syre, og

(b) omdanner racematet af saltet af syren til den nævnte syre.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at alkalimetallet er natrium eller kalium.

3. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at mængden af hydroxidet eller carbonatet ligger mellem ca. 1,1 og 30 mol pr. mol af den nævnte syre.

4. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at trin (a) udføres i et opløsningsmiddel.

5. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at trin (a) udføres ved en temperatur på mellem 110 og 300°C .

6. Fremgangsmåde ifølge krav 4, k e n d e t e g n e t ved, at det nævnte opløsningsmiddel er vand.

7. Fremgangsmåde ifølge krav 5, k e n d e t e g n e t ved, at trin (a) udføres ved en temperatur på mellem 120 og 200°C .

8. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at trin (a) udføres ved at omsætte den nævnte syre med et alkalimetaldhydroxid eller -carbonat.

9. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at den nævnte optisk aktive syre er på (-)-isomer rig 2-(4-chlorphenyl)-3-methylsmøresyre.

