

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

246054
(11) (B2)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

(22) Přihlášeno 15 03 82

(21) (PV 1749-82)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 16 03 81
(244372) Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 13 02 86

(45) Vydáno 15 12 87

(51) Int. Cl.⁴
C 07 C 121/75

(72)

Autor vynálezu

PETTY WALTER LEONARD, HOUSTON, TEXAS (Sp. st. a.)

(73)

Majitel patentu

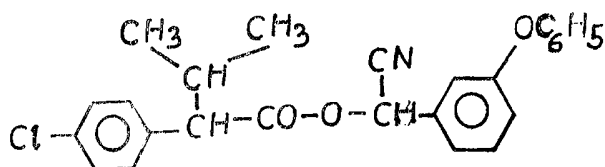
SHELL INTERNATIONALE RESEARCH MAATSCHAPPIJ B.V., HAAG
(Nizozemsko)

(54) Způsob výroby α -kyan-3-fenoxybenzyl-2-(4-chlorfenyl)isovalerátu

1

2

Vynález se týká způsobu výroby pesticid-
ně účinného α -kyan-3-fenoxybenzyl-2-(4-
chlorfenyl)isovalerátu vzorce I

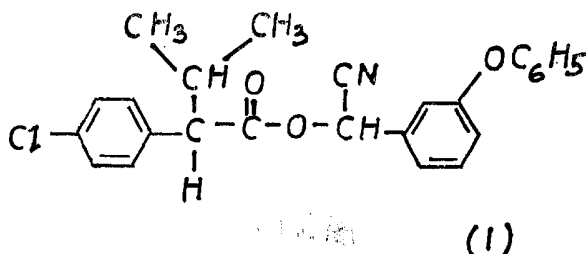


(I)

který je bohatý na enantiomerní pár Y, de-
finovaný jako S- α -kyan-3-fenoxybenzyl-S-2-
(4-chlorfenyl)isovalerát a R- α -kyan-3-feno-
xybenzyl-R-2-(4-chlorfenyl)isovalerát. Vyrá-
bí se tak, že nasycený roztok racemické
sloučeniny vzorce I se ochladí za přítom-
nosti methanolu, kyseliny octové a/nebo její
soli a krystalů enantiomerního páru X, de-
finovaného jako S,R- a R,S-enantiomer, na
teplotu pod 1 °C, vzniklé krystaly se roz-
pustí v methanolu a na získaný roztok se
působí alespoň po dobu 2 hodin zásaditým
čínidlem při teplotě 30 až 90 °C, potom se
přidá kyselina octová a získaný roztok se
recykluje do krystalizačního stupně, ze kte-
rého se odebírá roztok, obohacený žádaným
enantiomerním párem.

Vynález se týká způsobu výroby pesticidního fenylacetátu bohatého jedním párem enantiomerů. Způsob zahrnuje výrobu nového meziproductu, který je odlišným enantiomerním párem, jehož krystalické vlastnosti jsou využívány v procesu.

Tímto novým meziproductem je krystalický enantiomerní pár kyanobenzylfenylacetátu obecného vzorce I (známý a označovaný též pod názvem fenvalerát)



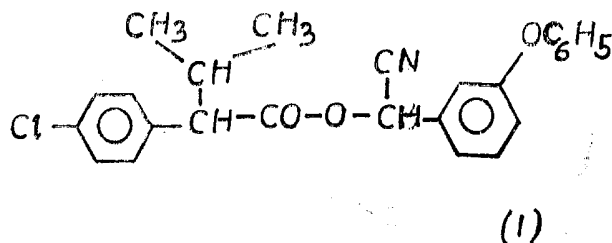
jenž obsahuje S- α -kyanbenzyl-R- α -isopropylfenylacetát a odpovídající R- α -kyanobenzyl-S- α -isopropylfenylacetát (dále označovaný jako enantiomerní pár X) v podstatě prostý jiných stereoisomerů.

Krystalický enantiomerní pár X lze připravit z odpovídajících racemických R,S- α -kyanobenzyl-R,S- α -isopropylfenylacetátů průchodem racemátů chromatografickou kolonou obsahující vhodnou náplň, například silikagel, za použití elučního činidla, například 1% diethyletheru v hexanu. Enantiomerní pár X se získává jako dříve eluovaný ze dvou enantiomerních párů. Krystalický enantiomer X lze potom získat ochlazením enantiomerního páru X získaného po chromatografickém dělení. Ochlazení (krystalizace) se provádí při jakékoliv teplotě, při které vykřystaluje X forma, například při teplotě asi -50°C až asi 20°C a s výhodou asi -15°C až asi 5°C .

Alternativní enantiomerní pár obsahující S- α -kyanobenzyl-S- α -isopropylfenylacetát a příslušný R- α -kyanobenzyl-R- α -isopropylfenylacetát a je dále označován jako enantiomerní pár Y. Krystaly enantiomerního páru Y mají rozmezí teploty tání a jsou zřejmě směsí krystalů jednotlivých dvou isomerů, které jsou obsaženy v tomto enantiomerním páru. Krystaly enantiomerního páru X mají jedinečné vlastnosti zřetelně odlišné od vlastností krystalického páru Y. Tyto jedinečné a odlišné vlastnosti zahrnují vyšší a ostřejší teplotu tání, než má krystalický pár Y, což ukazuje, že krystalický enantiomerní pár X je racemická sloučenina dvou enantiomerů, které tvoří pár X, spíše než směs krystalů dvou enantiomerů jako v krystalickém páru Y. Kromě toho bylo nalezeno, že rozpustnost krystalické formy Y je $2\times$ až $4\times$ větší než u krystalického enantiomerního páru X nebo u krystalů obohacených párem X a ze enantiomerního páru X krystaluje mnohem rychleji než enantiomerní pár Y. Tyto vlastnosti enan-

tiomerního páru X a krystalů obohacených párem X umožňují vyrábět způsobem podle vynálezu produkt obohacený enantiomerním párem Y.

Vynález poskytuje způsob výroby α -kyan-3-fenoxybenzyl-2-(4-chlorfenyl)isovalerátu vzorce I



který je bohatý na enantiomerní pár Y, definovaný jako S- α -kyan-3-fenoxybenzyl-3,2-(4-chlorfenyl)isovalerát a R- α -kyan-3-fenoxybenzyl-R-2-(4-chlorfenyl)isovalerát.

Podstata tohoto způsobu podle vynálezu spočívá v tom, že nasycený roztok racemické sloučeniny vzorce I se ochladí za přítomnosti methanolu, kyseliny octové a/nebo její soli a krystalů enantiomerního páru X, definovaného jako S,R- a R,S-enantiomer, na teplotu pod 1°C . Vzniklé krystaly se rozpustí v methanolu a na získaný roztok se působí alespoň po dobu 2 hodin zásaditým činidlem při teplotě 30 až 90°C , potom se přidá kyselina octová a získaný roztok se recykluje do krystalizačního stupně, ze kterého se odebírá roztok, obohacený enantiomerním párem Y.

S výhodou se postupuje podle vynálezu tak, že zásaditým činidlem je amoniak, a že očkovací krystaly enantiomerního páru X se přidávají v množství 0,05 až 10 % hmot., vztaženo na sloučeninu vzorce I.

Patentový spis USA č. 4 328 406 popisuje způsob výroby enantiomerního páru Y krystalizací z příslušného racemátu v přítomnosti oček enantiomerního páru Y. Matečné louhy obohacené enantiomerním párem X se nekrytalují, avšak místo toho se epimerizují za vzniku v podstatě racemického recyklačního proudu. Způsob podle vynálezu je tedy zcela odlišný od přeměny popisované ve výše uvedeném USA patentovém spise. Pokud se vytvoří počáteční enantiomerní pár X nebo párem X obohacené krystaly, bylo nalezeno, že je velice obtížné získat krystaly enantiomerního páru Y. Způsob podle vynálezu řeší tento problém eliminací nutnosti získat krystaly enantiomerního páru Y a využívá výhod dříve neznámých a odlišných vlastností krystalického enantiomerního páru X s párem obohacených krystalů. Navíc mnohem rychlejší krystalizace enantiomerního páru X nebo X obohacených krystalů umožňuje, je-li to žádoucí, použití vícestupňového, kontinuálního krystalizátoru, místo velice rozměrných šaržových krystalizátorů. Z technických i ekonomických

důvodů se kontinuálnímu procesu dává často přednost před šaržovým.

Bazickým činidlem může být jakékoliv bazické činidlo, například organické nebo organické povahy, které samo netvoří stabilní reakční produkty s kyanhydrinovým esterem a s výhodou má pK_b nižší než 6. Příklady vhodných anorganických sloučenin jsou hydroxidy, karbonáty, hydridy a kyanidy alkalických kovů a kovů alkalických zemin a kysličníky kovů, například kyanid sodný, hydroxid sodný, hydroxid barnatý, hydroxid draselný, uhličitán vápenatý, uhličitán sodný, kysličník vápenatý, kysličník hlinčitý, kysličník zinečnatý a podobně.

Vhodnými organickými bázemi jsou soli alkalických kovů a kovů alkalických zemin slabých organických kyselin nebo organických dusíkatých bází, alkoholátů alkalických kovů a amidů alkalických kovů. Vhodné soli zahrnují octan sodný, mravenčan bořečnatý, terc.butylát draselný, isopropylát sodný a podobně. Dusíkatou bází může být amoniak, hydroxid amonný nebo kterákoliv alkylová, aryllová nebo heterocyklická dusíkatá báze zahrnující mono- nebo polyaminy a podobně. Organickou dusíkatou bází je s výhodou amin, ve kterém alkylové skupiny obsahují 1 až 10 atomů uhlíku, aryllové nebo aralkylové skupiny obsahují 6 až 20 atomů uhlíku a 1 až 2 hydrokarbylové kruhy a kterýkoliv heterocyklický amin obsahující v kruhu alespoň jeden atom dusíku v pěti- nebo šestičlenném heterocyklickém kruhu, případně obsahujícím atom síry nebo atom kyslíku nebo další atom dusíku, například trimethylamin, diethylamin, triethylamin, piperidin, isoamylamin, benzylamin, 1-naftylamin, diethylamin, tri-n-propylamin, efedrin, terc.butylamin, ethanolamin, triethylendiamin, tetramethyldiamin, pyrrolidin, chinolin, pyridin, morfolin nebo tetrabutylamoniumhydroxid. Aminy jsou s výhodou sekundární, a zejména aminy terciární, obsahující kteroukoliv kombinaci výše popsaných skupin. Když aminem je terciární amin, účelně obsahuje tři alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku, například trimethylamin, tri-n-propylamin a zejména triethylamin.

Dalšími vhodnými bazickými činidly jsou iontoměničové pryskyřice silně bazického charakteru. Takové pryskyřice zahrnují kvartérní amoniové a aminové iontoměničové pryskyřice. Pryskyřice tohoto typu se často prodávají pod obchodními názvy Dowex a Amberlit, odvozené například od trimethylaminu (například produkty známé pod názvy „Amberlit IRA-400“, „Amberlit IRA-401“, „Amberlit IRS-402“, „Amberlit IRA-900“, „Duolite A-101-D“, „Duolite ES-11“, „Dowex 1“, „Dowex 11“, „Dowex 21K“ a „Ionac A-450“), a ty, které jsou odvozeny od dimethylethanolaminu (například produkty známé pod obchodními názvy „Amberlit IRA-410“, „Amberlit IRA-911“, „Dowex 2“, „Duolite A-102-D“, „Ionac A-542“ a „Io-

nax A-550“). Velice dobrých výsledků bylo docíleno s pryskyřicemi odvozených od trimethylaminu. Když jsou tyto katalyzátory dostupné v neutrální formě, například ve formě chloridu, musí být aktivovány převedením do hydroxylové formy působením vodného roztoku hydroxidu alkalického kovu, například hydroxidu sodného a promyty vodou, aby se před použitím odstranily anionty solí. Jako bazická činidla jsou použitelné rovněž vysokomolekulární tekuté aminy, které jsou nerozpustné ve vodě, například „tekuté Amberlity“, které jsou prodávány komerčně jako tekuté Amberlity typu LA1 a LA2.

Jsou rovněž vhodné báze obsahující fosfor, například nižší alkylfosfiny, jako tri-fenylfosfiny a tri-n-butylfosfin.

Výhodným bazickým činidlem je amoniak nebo terciární alkylamin, jehož každá alkylová skupina obsahuje 1 až 4 atomy uhlíku, jako je například triethylamin. Zvláště výhodný je amoniak.

Koncentrace bazického činidla se může pohybovat od 0,001 do 100 molárních procent a účelně od 0,01 do 50 molárních procent, vztaženo na množství racemátu, s výhodou od 0,05 do 20 molárních procent a zejména od 0,1 do 15 molárních procent. Obvykle se používá asi 1 molární procento.

Protože přesné množství kyseliny octové závisí na množství použitého bazického katalyzátoru nebo jiného bazického materiálu, lze použít 0,001 až 5 %, s výhodou 0,01 až 0,5 % hmot. kyseliny, vztaženo na množství fenylacetátu.

Často je žádoucí pro urychlení krystalizace přidat očka. Obvykle je nejvýhodnější použít jako oček krystalů v podstatě čistého enantiomerního páru X nebo tímto párem obohacených krystalů, ačkoliv lze použít krystalů buď jednotlivého diastereoisomeru v enantiomerním páru X nebo směsi krystalů obou diastereoisomerů v enantiomerním páru X. Použitím oček vysoce čistého enantiomerního páru X vede k vyšším výtěžkům enantiomerního páru X ve filtrátu. Množství použitých oček není kritické, avšak krystalizace s větším množstvím oček probíhá rychleji. Množství oček se může pohybovat od 0,05 do 10 %, vztaženo na množství fenylacetátu přítomného v roztoku a je s výhodou asi 1 %. Pochopitelně, jak probíhá proces, krystaly vzniklého enantiomerního páru X slouží rovněž jako další množství oček. Krystaly obohacené enantiomerním párem X, vytvořené během procesu, lze oddělit a izolovat ze stupně krystalizace, například filtrací, odstředěním nebo dekantací matečného louhu a podobně. Výběr separačního způsobu bude zčásti záviset na tom, zda krystaly mají být epimerizovány ve stejné reakční nádobě, ve které vznikly nebo přeneseny do jiné reakční nádoby, jak je to účelné v šaržovém, kontinuálním nebo semikontinuálním procesu.

Produktem epimerizace bazickým činidlem je v podstatě roztok racemického fenylacetátu. Tento produkt lze potom kombinovat s čerstvým množstvím roztoku racemického fenylacetátu nebo s matečným louhem obohaceným párem Y a tento získaný roztok se podrobí novému srážení (krystalizaci) za dříve popsaných podmínek.

Neutralizace nebo odstranění zbytkového epimerizačního katalyzátoru se provádí známými způsoby. V některých případech jsou výhodné katalyzátory, které jsou nerozpustné v použitých rozpouštědlech, například bazické iontoměničové pryskyřice, zatímco v jiných případech lze přidat malé množství kyselého materiálu, například kyseliny octové, použije-li se bazického katalyzátoru, například amoniaku.

Jak je uvedeno vpředu, matečný luh obohacený enantiomerním párem Y se odděluje od enantiomerního páru X nebo párem X obohacených krystalů známými způsoby, například odstředěním páru X nebo párem X obohacených krystalů. Enantiomerní pár Y lze potom koncentrovat nebo oddělit od rozpouštědla, například odpařením lehčího rozpouštědla, jako je methanol. Další těkavé nečistoty lze odstranit například pomocí stírané filmové odparky.

Odborníkům je zřejmé, že způsob podle vynálezu lze provádět šaržově, polokontinuálně nebo kontinuálně za použití jedné nebo více reakčních nádob.

Krystaly fenvalerátu X mají teplotu tání 68 °C, asi o 20 °C vyšší než krystaly fenvalerátu Y.

Vynález je ilustrován následujícím příkladem, kde identita produktů včetně jejich meziproduktů byla prokázána plynovou chromatografií (GC) a nukleární magnetickou resonancí (NMR).

Příklad

A. Příprava krystalického fenvalerátu X

Roztok obsahující 240 g v podstatě racemického technického fenvalerátu, 4,49 g octanu draselného (případně nukleární činidlo), 0,6 g vody a 520 g methanolu byl ochlazen pod 0 °C. Krystaly začaly rychle růst a brzy byl silný koláč krystalů na dně nádoby se supernatantem nad koláčem. Směs byla ponechána stát při teplotě místnosti po dobu několika hodin. Směs byla protřepána, aby se rozmělnila pevná hmota a provedena filtrace. Získaný pevný bezbarvý produkt byl po dvou promytích ledovým methanolem analyzován pomocí GC jako 72,4% fenvalerát X. Část této pevné látky byla překrystalována z methanolu a poskytla 81,3% fenvalerát X.

Filtrát po první filtraci byl ochlazen na teplotu 0 °C a byly izolovány další krystaly. Tyto krystaly byly překrystalovány 7× z methanolu okyseleného kyselinou octovou, přičemž produkt byl vždy analyzován pomocí

GC. Analýza 3,7 g konečného produktu fenvalerátu X ukázala 99% čistotu a teplotu tání 68 °C.

B. Příprava obohaceného fenvalerátu Y

Roztok obsahující 400 g technického racemického fenvalerátu [poměr fenvalerátu Y k fenvalerátu X = 47,1 : 52,9] byl smíchán se 405 g methanolu a 0,2 g kyseliny octové a zahřát do vzniku homogenního roztoku. Směs byla ochlazená a míchána při teplotě 23 °C a bylo přidáno 5,0 g krystalů jemně rozpráškováného fenvalerátu X [přípraveného jako v I(A) vpředu]. Během 5 hodin byla teplota směsi pomalu snížena na 0 °C a bylo odebráno 45,9 g vzorku směsi a uloženo v lednici jako očka pro pozdější stadium. Zbytek suspenze byl ponechán usadit a skleněnou fritou bylo odfiltrováno 360,7 g matečného louhu. Krystaly na fritě byly promyty dvakrát chladným methanolem (celkem 124,1 g) a provedena rovněž filtrace fritou. Celkem bylo získáno 152,6 g. GC analýza filtrátu ukázala, že poměr fenvalerátu Y k fenvalerátu X vzrostl na 77 % : 23 %.

359,6 g filtrátu z výše uvedené krystalizace bylo vneseno do 500 ml baňky a destilováno v desetipatrové, 2,5 cm široké Oldershawově koloně při teplotě 105 °C v reakční nádobě, aby se získal methanol k recyklování. Celkově bylo získáno 237 g destilátu a 106 g surového produktu obohaceného fenvalerátem Y. GC analýza ukázala, že poměr fenvalerátu Y k fenvalerátu X v odparcích byl 79 % : 21 %.

Ke 368 g velkých krystalů, zbylých po odstranění filtrátu a promytí z předchozí krystalizace, bylo přidáno 140 g methanolu získaného destilací. Směs byla zahřáta na 50 °C, aby se rozpustily pevné látky a udržována při této teplotě a bylo přidáno 0,375 mililitru koncentrovaného vodného amoniaku ve třech dávkách během 137 minut, aby se katalyzovala epimerizace. Po uplynutí doby 250 minut bylo přidáno 0,265 ml kyseliny octové. Poměr fenvalerátu Y k fenvalerátu X ve směsi vzrostl z počátečních 36 % : 64 % na poměr více než 44 % : 56 % (vztaheno na vzorek odebraný po uplynutí doby 250 minut).

494 g reakční směsi z výše uvedené epimerizace bylo ochlazená na teplotu místnosti a bylo přidáno 106 g racemického fenvalerátu, spolu se 151 g promývacího methanolu z předchozí krystalizace a 149 g methanolu získaného destilací. 765 g této směsi bylo homogenizováno a umístěno v lázni při teplotě 25 °C. Bylo přidáno 45,2 g zásobních oček předchozí krystalizace a tato směs byla míchána a chlazená na teplotu 0 °C po dobu tří hodin. Směs byla udržována při této teplotě po dobu dalších 15 hodin a potom byla zpracována způsobem popsaným dříve. Bylo získáno celkem 337 g

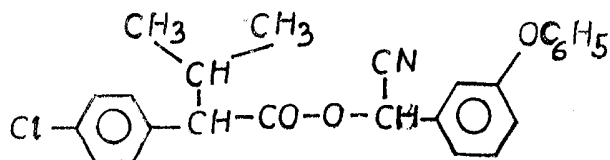
filtrátu, GC analýza ukázala poměr fenvalerátu Y : fenvalerátu X = 85 % : 15 %.

Tento filtrát byl destilován jako dříve a

poskytl 83,6 g odparku, jehož GC analýza ukázala poměr fenvalerátu Y : fenvalerátu X = 77 % : 23 %.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby α -kyan-3-fenoxybenzyl-2-(4-chlorfenyl)isovalerátu vzorce I



(I)

který je bohatý na enantiomerní pár Y, definovaný jako S- α -kyan-3-fenoxybenzyl-S-2-(4-chlorfenyl)isovalerát a R- α -kyan-3-fenoxybenzyl-R-2-(4-chlorfenyl)isovalerát, vyznačující se tím, že nasycený roztok racemické sloučeniny vzorce I se ochladí za

přítomnosti methanolu, kyseliny octové a/nebo její soli a krystalů enantiomerního páru X, definovaného jako S,R- a R,S-enantiomer, na teplotu pod 1°C, vzniklé krystaly se rozpustí v methanolu a na získaný roztok se působí alespoň po dobu 2 hodin zásaditým činidlem při teplotě 30 až 90°C, potom se přidá kyselina octová a získaný roztok se recykluje do krystalizačního stupně, ze kterého se odebírá roztok, obohacený enantiomerním párem Y.

2. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že zásaditým činidlem je amoniak.

3. Způsob podle bodu 1 vyznačující se tím, že očkovací krystaly enantiomerního páru X se přidávají v množství 0,05 až 10 procent hmot., vztaženo na sloučeninu vzorce I.