



(11) FREMLÆGGELSESSKRIFT 142908

DANMARK

(51) Int. Cl.³ C 07 C 69/83
C 07 C 67/48



(21) Ansøgning nr. 368/78 (22) Indleveret den 25. jan. 1978

(24) Løbedag 27. mar. 1974

(44) Ansøgningen fremlagt og
fremlæggeskriftet offentliggjort den 23. feb. 1981

DIREKTORATET FOR
PATENT- OG VAREMÆRKEVÆSENET

(30) Prioritet begæret fra den
28. mar. 1973, 36005/73, JP
29. mar. 1973, 36473/73, JP
18. apr. 1973, 44411/73, JP
11. jun. 1973, 66039/73, JP
11. jun. 1973, 66040/73, JP

(71) SUMITOMO CHEMICAL COMPANY LIMITED, 15, Kitahama 5-chome, Higashi-ku, Osaka, JP.

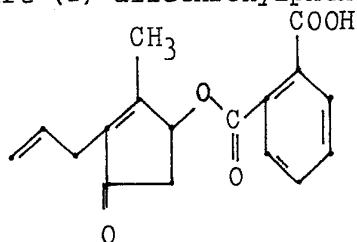
(72) Opfinder: Masanao Matsui, 3-507, Shirasagi 2-13, Nakano-ku, Tokyo, JP: Fukashi Horiuchi, 3-2 (2-502), Seiwadai, Higashi 4-chome, Kawanishi, JP: Hajime Hirai, 4-2-402, Ryodocho, Nishinomiya, JP: Nobushige Itaya, 4-2-205, Ryodocho, Nishinomiya, JP.

(74) Fuldmægtig under sagens behandling:
Dansk Patent Kontor ApS.

(54) Fremgangsmåde til opspaltning af racemisk surt allethronylphthalat.

Den foreliggende opfindelse angår en særlig fremgangsmåde til opspaltning af racemisk surt allethronylphthalat (surt 2-allyl-4-hydroxy-3-methyl-2-cyclopentenonphthalat) i de optisk aktive antipoder.

Ved denne fremgangsmåde fås hidtil ukendt, optisk aktivt surt allethronylphthalat. Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved, at man omsætter surt ($\pm$)-allethronylphthalat med formlen

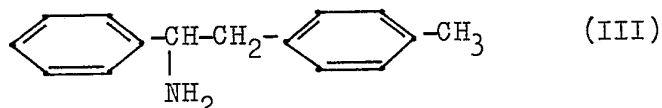


(I)

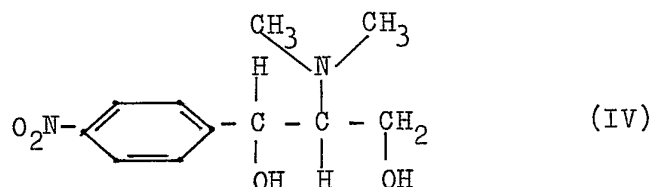
med en optisk aktiv amin valgt blandt α -phenylethylamin med formlen



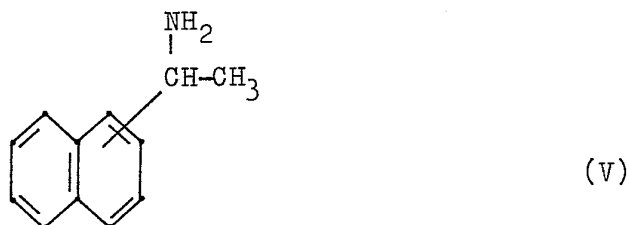
α -phenyl- β -p-toluy lethylamin med formlen



threo-2-dimethylamino-1-(p-nitrophenyl)-1,3-propandiol med formlen

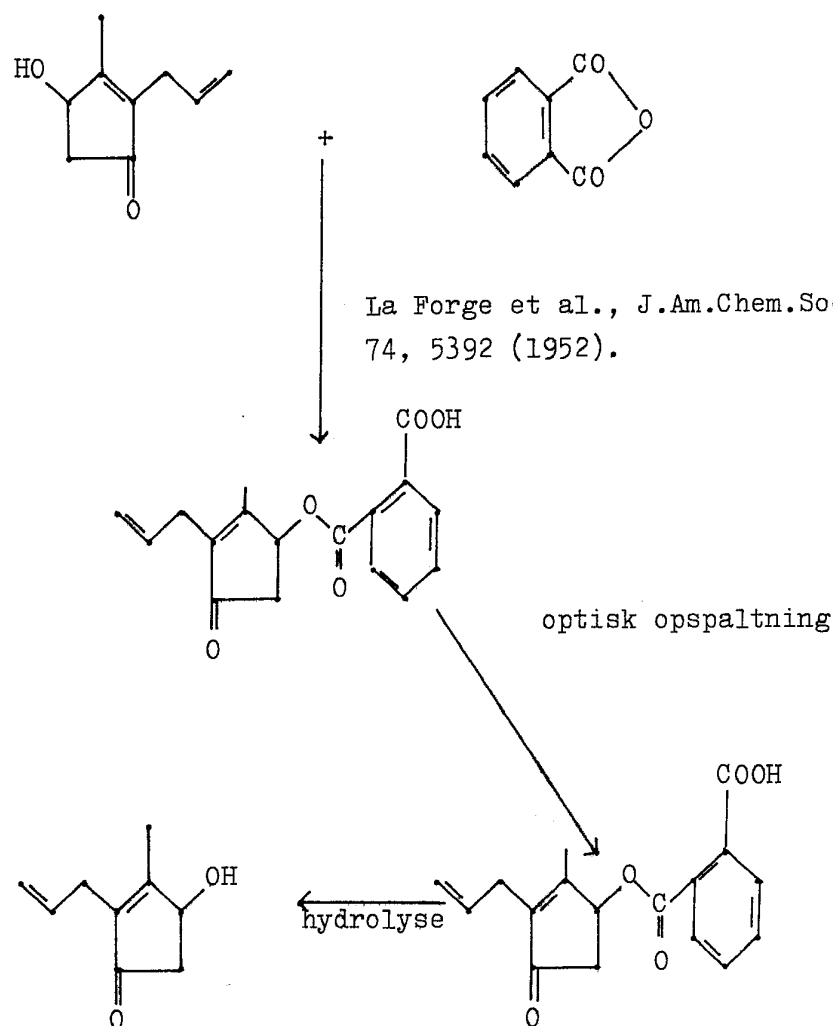


og naphthylethylamin med formlen



til dannelse af diastereoisomere salte deraf, spalter de opnåede salte i de optisk aktive bestanddele ved fraktioneret krystallisation og overfører de opnåede salte i de optisk aktive sure allethronylphthalater. Af det opnåede produkt kan fremstilles det værdifulde optisk aktive allethrolon ved, at man hydrolyserer et opnået surt allethronylphthalat i vand eller et vandigt opløsningsmiddel i fravær eller nærværelse af en base i en mængde, der er mindre end, lig med eller lidt større end ækvivalentmængden.

Fremstillingen af racemisk surt allethronylphthalat, fremstillingen af de optisk aktive antipoder samt hydrolysen deraf til optisk aktivt allethrolon illustreres i det følgende reaktionsskema:



Allethrin (allethronylchrysanthemat) anvendes i udstrakt grad som en lavtoksisk (overfor pattedyr) og hurtigvirkende insekticid ester, idet den har en lignende kemisk struktur og insekticid virkning som naturlige pyrethriner. Da allethrolon, alkoholdelen af allethrin, har et asymmetrisk carbonatom i 4-stillingen, foreligger den i to optisk isomere former. Hos chrysanthemsyreesterne af allethrolon vides (+)-allethrolonesteren af have en flere gange større insekticid virkning end (-)-allethrolonesteren. Det er derfor af stor betydning at udvikle en industriel fordelagtig fremgangsmåde til fremstilling af optisk aktivt allethrolon.

Den eneste hidtil kendte metode til fremstilling af optisk aktivt allethrolon er baseret på optisk opspaltning af semicarbazonerne af

diastereoisomere ($\pm$)-allethrolonyl-(+)-trans-chrysanthemater ved hjælp af fraktioneret krystallisation og spaltning af den fraskilte semicarbazon til den optisk aktive allethrolon, jf. F.B. La Forge et al., J. Org. Chem., 19, 457, (1954). Denne metode kan imidlertid ikke anvendes industrielt, da den indebærer adskillige ulemper, f.eks. mange reaktionstrin, indviklede operationer og et lavt endeligt udbytte.

Med henblik på optisk opspaltning af racemisk allethrolon er det blevet forsøgt at opspalte de diastereoisomere sure phthalater af allethrolon under anvendelse af en optisk aktiv amin og at hydrolysere den opspaltede halvester til optisk aktiv allethrolon. I tilknytning hertil er der foretaget detaljerede undersøgelser over hydrolysen af de sure allethronylphthalater, der fås som et mellemprodukt ved syntesen af optisk aktivt allethrolon, jf. F.B. La Forge et al., J. Am. Chem. Soc., 74, 5392, (1952). Det viste sig, at det med et overskud af natriumhydroxid på 2,2 ækvivalenter ikke var muligt at hydrolysere det nævnte phthalat til allethrolon, selv ikke ved stuetemperatur. Man opnåede blot et dimert produkt dannet ved kondensation mellem to allethrolonmolekyler. Ud fra denne kendsgerning har den optiske opspaltning af allethrolon via dets sure phthalat været anset for umulig. Det fremgår endvidere af ovennævnte litteratursted, at allethrolon almindeligvis ikke kan gendannes ved hydrolyse af allethrolon-carboxylsyreester.

De ovenfor nævnte genvindingsvanskeligheder kan allerede også forstås af den kendsgerning, at pyrethrolon [2-(2',4'-pentadienyl)-4-hydroxy-3-methyl-2-cyclopentenon] ikke kan opnås ved hydrolyse af pyrethrin ((+)-pyrethronyl-(+)-trans-chrysanthemat), hvis kemiske struktur er meget lig allethrins. Til opnåelse af pyrethrolon anvendte Standinger og Ruzicka, der ikke kunne opnå pyrethrolon ved direkte hydrolyse af pyrethrin, således en særdeles besværlig fremgangsmåde, der består i fremstilling af pyrethrin-semicarbazon, spaltning af esterbindingen ved en base-katalyseret esterbytterreaktion og sønderdeling af pyrethrolon-semicarbazon til pyrethrolon ved hjælp af vandig natriumhydrogensulfat (H. Standinger og L. Ruzicka, Helv. Chim. Acta, 7, 177, (1924)).

Dansk patentansøgning nr. 6501/72 omhandler en fremgangsmåde til spaltning af *d*_L-allethrolon i de optisk aktive antipoder. Ved fremgangsmåden omsættes *d*_L-allethrolon med ravsyreanhydrid til det

tilsvarende hemisuccinat, der omsættes med d- eller *l*-ephedrin til et salt. Det ene af de diastereomere salte udkrystalliseres, og hemisuccinatet og d- eller *l*-allethrolon frigøres af krystallisatet, hvorefter hemisuccinatet hydrolyseres under dannelse af d- eller *l*-allethrolon. Det er imidlertid ikke muligt at forudsige resultatet af opspaltninger af beslægtede forbindelser på baggrund af andre opspaltninger, jf. E.L. Eliel, Stereochemistry of Carbon Compounds, side. 50 (1962).

Som det tydeligt kan ses af ovenstående eksempler, har man anset det for næsten umuligt industrielt at opnå optisk aktivt allethrolon ved hydrolyse af den tilsvarende sure phthalatforbindelse.

Det er imidlertid efter langvarige undersøgelser nu lykkedes at udvikle både opspaltningen til optisk aktivt surt allethronylphthalat efter fremgangsmåden ifølge opfindelsen og hydrolysen af halvesteren til allethrolon, jf. dansk fremlæggeskrift nr. 140.935.

Det har med andre ord vist sig, at man ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen kan opspalte surt allethronylphthalat via diastereoisomersaltet med optisk aktivt amin, og at man til dannelse af optisk aktivt allethrolon ved fremgangsmåden ifølge dansk fremlæggeskrift nr. 140.935 let kan hydrolysere det opspaltede, optisk aktive sure allethronylphthalat i vand eller et vandholdigt opløsningsmiddel i fravær eller nærværelse af en base i en mængde, der er mindre end, lig med eller lidt større end ækvivalentmængden. Molforholdet base til surt allethronylphthalat ligger mellem 0 og 1,2, fortrinsvis mellem 0 og 1,0.

Fremgangsmåden ifølge den foreliggende opfindelse kan udføres som følger:

A) Man danner diastereoisomersalt ved at omsætte 1 mol surt ($\pm$)-allethronylphthalat, der kan foreligge alene eller sammen med noget optisk aktivt surt allethronylphthalat, med 0,5 til 1,5 mol af en optisk aktiv amin, valgt blandt α -phenylethylamin, α -phenyl- β -p-toluy-ethylamin, threo-2-dimethylamino-1-(p-nitrophenyl)-1,3-propandiol og naphthylethylamin, i et inaktivt opløsningsmiddel.

B) Man udkrystalliserer og om nødvendigt omkrystalliserer yderligere til dannelse af det rene salt svarende til opspaltningssmidlerne, nemlig f.eks. surt (-)-allethronylphthalat-(+)- α -phenylethylaminsalt og surt (+)-allethronylphthalat-(-)-phenylethylaminsalt, eller surt (-)-allethronylphthalat-(-)- α -phenyl- β -p-toluylethylaminsalt og surt (+)-allethronylphthalat-(+)- α -phenyl- β -p-toluylethylaminsalt, eller surt (-)-allethronylphthalat-D(-)-threo-1-(p-nitrophenyl)-2-N,N-dimethylaminopropan-1,3-diolsalt og surt (+)-allethronylphthalat-L(+)-threo-1-(p-nitrophenyl)-2-N,N-dimethylaminopropan-1,3-diolsalt, eller surt (-)-allethronylphthalat-(-)-naphthylethylaminsalt og surt (+)-allethronylphthalat-(+)-naphthylethylaminsalt.

C) Til sidst sonderdeler man det opspaltede salt på sædvanlig måde med en syre eller base, hvorved der fås surt (-)-allethronylphthalat eller dets (+)-isomere, og samtidig vindes den optisk aktive amin, nemlig α -phenylethylamin, α -phenyl- β -p-toluylethylamin, threo-1-(p-nitrophenyl)-2-N,N-dimethylaminopropan-1,3-diol eller naphthylethylamin.

Det under (A) anvendte inaktive opløsningsmiddel omfatter carbonhydrider, såsom benzen, toluen eller hexan, chlorerede carbonhydrider, såsom chloroform, tetrachlormethan, chlorbenzen, dichlorethan eller tetrachlorethylen, ethere, såsom ethylether eller isopropylether, ketoner, såsom acetone, methylethylketon, methylisobutylketon eller diisobutylketon, estere, såsom ethylacetat, eller lavere alkylalkoholer, såsom methanol, ethanol, propanol eller isopropylalkohol, blandinger heraf eller vandige blandinger heraf.

Det som udgangsmateriale anvendte sure ($\pm$)-allethronylphthalat kan fremstilles ifølge en kendt metode (La Forge et al., J.Am.Chem.Soc., 74, 5392, (1952)) eller ved reaktion mellem allethrolon og phthalsyreanhydrid i nærværelse af en tertiær amin, såsom triethylamin.

Hydrolysen af surt allethronylphthalat efter den i dansk fremlægelsesskrift nr. 140.935 beskrevne fremgangsmåde forløber uventet særdeles glat ved opvarmning i vand eller i et vandigt opløsningsmiddel, og allethrolon dannes i godt udbytte. Om nødvendigt kan hydrolysen fremskyndes ved tilsætning af en passende mængde base. Ved denne fremgangsmåde, hvor optisk aktivt surt allethronylphthalat

kan anvendes som udgangsmateriale, opnår man optisk aktivt allethrolon uden racemisering.

Nærværelse af en base er ikke væsentlig for udførelsen af hydrolysen, men det må foretrækkes at tilsætte en base for at fremskynde hydrolysehastigheden. I sådant tilfælde er det særdeles vigtigt, at mængden af base, der skal tilsættes, begrænses til fortrinsvis højst ækvivalentmængden til surt allethronylphthalat. Skønt et lille overskud af base også er tilladeligt, forårsager anvendelsen af et stort overskud (over 1,2 ækvivalenter) hurtigt dannelse af det dimere allethrolon, som beskrevet af La Forge et al., og der opnås intet allethrolon.

Hydrolysen af surt allethronylphthalat udførtes i et opløsningsmiddel ved en temperatur på fra stuetemperatur til 250°C , i fra flere minutter til 100 timer. Hydrolysen kan om nødvendigt til fremskyndelse af reaktionen udføres under forhøjet tryk under tilsætning af en base i et lille overskud i forhold til ækvivalenten af surt allethronylphthalat eller under tilsætning af et overfladeaktivt middel. De opløsningsmidler, der kan anvendes, omfatter vand og vandblandbare opløsningsmidler, såsom methanol, ethanol, glycerol, ethylenglycol, diethylenglycol, triethylenglycol, acetone, tetrahydrofuran, dioxan, dimethylsulfoxid og dimethylformamid. Til beskyttelse af allethrolonet mod uønskede bireaktioner kan reaktionen udføres i vandigt opløsningsmiddel med ikke-vandblandbare opløsningsmidler, såsom ether, benzen, toluen, xylen, dichlormethan, chloroform, carbontetrachlorid, dichlorethan, petroleumsether, petroleumbenzin, ligroin, n-hexan, 1-butanol, 2-butanol, tert.-butanol og methylethylketon. Med det samme formål kan reaktionen udføres i en puffer, som holder reaktionssystemet i nærheden af den neutrale tilstand.

Den eventuelle anvendte base er udvalgt blandt alkalimetall- eller jordalkalimetallhydroxider, -oxider, -carbonater, -hydrogencarbonater, -phosphater, -cyanider, -sulfider, -borater, -formiater, -acetater, -propionater og/eller -benzoater; og aminer (herunder ammoniak), såsom methylamin, dimethylamin, trimethylamin, ethylamin, diethylamin, triethylamin, cyclohexylamin, dicyclohexylamin, N-methylcyclohexylamin, N,N-dimethylcyclohexylamin, pyrrolidin, N-methyl-pyrrolidin, piperidin, N-methylpiperidin, morpholin, N-methylmorpholin, anilin,

N-methylanilin, N-ethylanilin, N,N-dimethylanilin, N,N-diethylanilin, benzylamin, N-methylbenzylamin, N,N-dimethylbenzylamin, pyridin, quinolin, isoquinolin og α -, β - og γ -picolin, uden dog at være begrænset hertil. Sådanne baser kan anvendes i blanding.

Alkalimetal-, jordalkalimetal-, ammonium- eller aminsaltet af surt allethronylphthalat kan naturligvis anvendes til hydrolysen.

Det opspaltede, optisk aktive diastereoisomere salt kan desuden hydrolyseres uden isolering af optisk aktivt surt allethronylphthalat.

Efter hydrolysen gøres reaktionsblandingen om nødvendigt basisk, mættes med natriumchlorid, urinstof eller natriumsulfat og ekstraheres med et organisk opløsningsmiddel, såsom benzen, toluen eller ether.

Det fraskilte organiske lag tørres efter vask med mættet vandig natriumchloridopløsning og inddampes under formindsket tryk, hvorved fås rent allethrolon. Såfremt den hydrolyserede blanding først gøres sur, udskilles samtidigt olieagtigt allethrolon og krystallinsk phthalsyre. I sådant tilfælde tritureres blandingen med et organisk opløsningsmiddel; der filtreres, og det fraskilte organiske lag behandles på samme måde som beskrevet ovenfor.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen illustreres nærmere ved de følgende eksempler 1-6. Eksemplerne 7-10 viser hydrolysen af optisk aktiv allethronylphthalat til optisk aktivt allethronol efter den i dansk fremlægelsesskrift nr. 140.935 beskrevne fremgangsmåde.

Eksempel 1.

Til en opløsning af 16,0 g surt ($\pm$)-allethronylphthalat og 6,4 g (+)- α -phenylethylamin opløst i 55 g benzen sættes 18 g n-hexan. Efter henstand ved stuetemperatur frafiltreres de bundfældede krystallitter, hvorved fås 8,0 g af et råt salt med smp. 111-113°C. Saltet omkrystalliseres fra en tilsvarende blanding af benzen og n-hexan, og der fås 6,0 g hvide krystaller med smp. 115-116°C; $[\alpha]_D^{22} = -17,8^\circ$ i ethanol. Det rensede salt kommes i en kold, vandig 2% natriumhydrogencarbonatopløsning for at fraskille fri (+)- α -phenylethylamin, der ekstraheres med benzen. Det vandige lag gøres surt med koncentreret

saltsyre, og det fraskilte olieagtige stof ekstraheres med ether. Etherlaget vaskes med vand, tørres over vandfrit magnesiumsulfat og indampes under formindsket tryk til opnåelse af 4,1 g surt (-)-allethronylphthalat som et særdeles viskøst, olieagtigt materiale; $[\alpha]_D^{22} = -45,9^\circ$ (i ethanol).

Eksempel 2.

18,0 g surt ($\pm$)-allethronylphthalat og 12,6 g (-)- α -phenyl- β -p-toluylethylamin opløses i 60 ml toluen, og opløsningen henstår i 16 timer ved stuetemperatur. De bundfældede krystaller frafiltreres og vaskes med toluen, hvorved der opnås 8,0 g hvide prizmer med smp. 126-128°C. Saltet spaltes med en 1% 's saltsyre til frigørelse af frit, surt (-)-allethronylphthalat, der derefter ekstraheres med ether. Det vandige lag gøres basisk med vandig 5% 's natriumhydroxidopløsning, hvorved der vindes olieagtigt (-)- α -phenyl- β -p-toluylethylamin. Etherlaget vaskes med vand, tørres og indampes under formindsket tryk til opnåelse af 4,6 g surt (-)-allethronylphthalat som en særdeles viskos olie; $[\alpha]_D^{22} = -49,6^\circ$ (i ethanol).

Eksempel 3.

18,0 g surt ($\pm$)-allethronylphthalat og 12,6 g (-)- α -phenyl- β -p-toluylethylamin opløses i 80 ml benzen, og opløsningen henstår i 16 timer ved stuetemperatur. Bundfældene frafiltreres og vaskes med benzen, hvorved der fås 8,7 g farveløse krystaller med smp. 128-129°C. Saltet behandles på samme måde som beskrevet i eksempel 1, og der fås 5,0 g surt (-)-allethronylphthalat som en særdeles viskos olie; $[\alpha]_D^{22} = -50,2^\circ$ (i ethanol).

Eksempel 4.

18,0 g surt ($\pm$)-allethronylphthalat og 12,6 g (-)- α -phenyl- β -p-toluylethylamin opløses i 80 ml af en blanding af benzen og n-hexan (4:1), og opløsningen henstår i 16 timer ved stuetemperatur. Det udfældede salt frafiltreres, vaskes og omkrystalliseres fra 80 ml af opløsningsmidlet ovenfor, hvorved der fås 10,6 g rent salt med smp. 126,5-128°C. Saltet behandles på samme måde som beskrevet i eksempel 1, hvorved fås 6,1 g surt (-)-allethronylphthalat som en særdeles viskos olie; $[\alpha]_D^{22} = -47,2^\circ$ (i ethanol).

Eksempel 5.

18,0 g surt ($\pm$)-allethronylphthalat og 14,4 g D(-)-threo-1-(p-nitrophenyl)-2-N,N-dimethylaminopropan-1,3-diol opløses i en varm blanding af 60,0 g isopropylether og 80,0 g methanol, og opløsningen henstår til afkøling til stuetemperatur. Bundfaldene frafiltreres og omkrystalliseres to gange fra det samme opløsningsmiddel, hvorved fås 10,1 g rent salt med smp. 98-101°C: $[\alpha]_D^{22} = -33,51^\circ$ (i methanol). Saltet spaltes med 1%’s saltsyre til frigørelse af frit, surt (-)-allethronylphthalat, der ekstraheres med ether. Etherlaget vaskes med vand, tørres over vandfrit magnesiumsulfat og indampes. Der opnås 5,5 g surt (-)-allethronylphthalat som en særdeles viskos olie; $[\alpha]_D^{22} = -47,3^\circ$ (i ethanol).

Eksempel 6.

Til en varm blanding af 80 g toluen og 30 g n-hexan sættes 18,0 g surt ($\pm$)-allethronylphthalat og 10,3 g (-)- α -(2-naphthyl)-ethylamin, og blandingen henstår til afkøling til stuetemperatur. Det udfældede salt frafiltreres, vaskes og tørres i en ekssikkator til opnåelse af 6,5 g farveløse krystaller med smp. 113-115°C; $[\alpha]_D^{22} = +9,93^\circ$ (i ethanol).

Saltet spaltes med 1%’s saltsyre til frigørelse af frit, surt (+)-allethronylphthalat, der derefter ekstraheres med ether. Etherlaget vaskes med vand, tørres over vandfrit magnesiumsulfat og indampes under formindsket tryk, hvorved der fås 4,1 g surt (+)-allethronylphthalat som en særdeles viskos olie; $[\alpha]_D^{22} = +41,7^\circ$ (i ethanol).

Eksempel 7.

12,8 g surt (-)-allethronylphthalat ($[\alpha]_D^{22} = -45,9^\circ$ (i ethanol)), 50,0 g vand og 3,23 g natriumhydrogencarbonat opvarmes til 100°C i 6 timer. Reaktionsblandingen afkøles til stuetemperatur, mættes med natriumchlorid og ekstraheres to gange med ether. Etheropløsningen vaskes med en mættet vandig natriumchloridopløsning, tørres over vandfrit magnesiumsulfat og koncentrerer under formindsket tryk til opnåelse af 1,47 g af en bleggul olie. Såfremt krystaller udskilles i olien, tritureres blandingen med chloroform, filtreres og indampes. Den ved vakuumdestillation (kp. 109-110/0,3 mm Hg) rensede olie viser sig ved NMR, IR og gaskromatografi at være næsten rent allethrolon. Udbyttet er 5,4 g optisk aktivt allethrolon, $[\alpha]_D^{22} = +6,5^\circ$ (i ethanol).

Eksempel 8.

9,7 g surt (+)-allethronylphthalat ($[\alpha]_D^{22} = +48,7^\circ$ (i ethanol)), 50,0 g vand og 1,37 g natriumhydrogencarbonat opvarmes til 100°C i 10 timer og behandles derefter på samme måde som beskrevet i eksempel 7, hvorved fås 4,5 g optisk aktivt allethrolon; $[\alpha]_D^{22} = -6,8^\circ$ (i ethanol).

Eksempel 9.

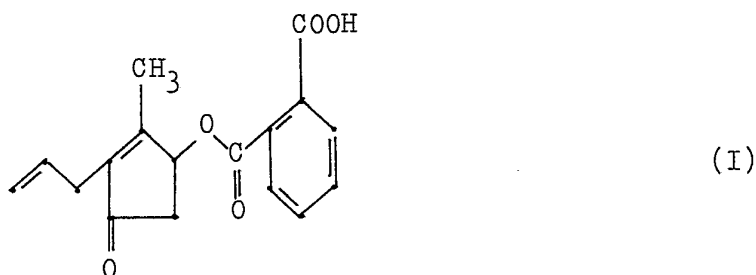
21,0 g surt (-)-allethronylphthalat ($[\alpha]_D^{22} = -44,58^\circ$ (i ethanol)), 70 g vand og 7,9 g af en vandig 40%'s dimethylamin opvarmes til 100°C i 7 timer og behandles derefter på samme måde som beskrevet i eksempel 7, hvorved fås 9,15 g optisk aktivt allethrolon; $[\alpha]_D^{21} = +6,57^\circ$ (i ethanol).

Eksempel 10.

17,1 g surt (-)-allethronylphthalat ($[\alpha]_D^{21} = -44,58^\circ$ (i ethanol)), 57 g vand og 3,5 g 28%'s ammoniakvand opvarmes til 100°C i 8 timer og behandles derefter på samme måde som beskrevet i eksempel 7, hvorved fås 8,0 g optisk aktivt allethrolon; $[\alpha]_D^{21} = +6,52^\circ$ (i ethanol).

P A T E N T K R A V.

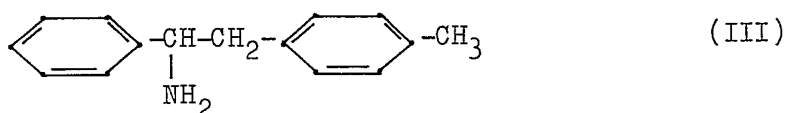
1. Fremgangsmåde til opspaltning af racemisk surt allethronyl-phthalat med formlen



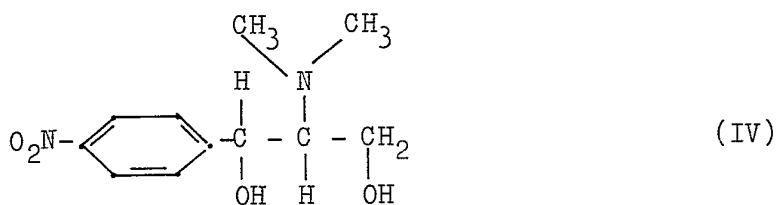
i de optisk aktive antipoder, k e n d e t e g n e t ved, at man om-sætter surt ($\pm$)-allethronylphthalat med formlen I med en optisk aktiv amin valgt blandt α -phenylethylamin med formlen



α -phenyl- β -p-toluylethylamin med formlen



threo-2-dimethylamino-1-(p-nitrophenyl)-1,3-propandiol med formlen



og naphthylethylamin med formlen



til dannelse af diastereomere salte deraf, spalter de opnåede salte i de optisk aktive bestanddele ved fraktioneret krystallisation og overfører de opnåede salte i de optisk aktive sure allethronylphthalater.

2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at mængden af optisk aktiv amin er 0,5 til 1,5 mol pr. mol surt allethronylphthalat.

Fremdragne publikationer:

Dansk patentansøgning nr. 6501/72 (patent nr. 139384).