



SUOMI—FINLAND
(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

[B] (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLÄGGNINGSSKRIFT 58497

C (45) Patentti julkaisti 10.10.1981
Patent publicat

(51) Kv.lk.³/Int.Cl.³ C 07 D 295/12, A 01 N 9/22

(21) Patentihakemus — Patentansöknin	329/74
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag	06.02.74
(23) Aikupäivä — Giltighetsdag	06.02.74
(41) Tulut julkaisuksi — Blivit offentlig	11.08.74
(44) Nähtävöisyyspäivä ja kuulujulkaisu pvm. — Ansökan utlagd och utskriften publicerad	31.10.80
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet	10.02.73

15.10.73, 21.12.73 Saksan Liittotasavalta-
Föbundsrepubliken Tyskland(DE) P 2306623.1,
P 2351707.9, P 2363729.8

(71) Celamerck GmbH & Co. KG, Ingelheim am Rhein, Saksan Liittotasavalta-
Föbundsrepubliken Tyskland(DE)

(72) Walter Ost, Bingen, Klaus Thomas, Gau-Algesheim, Ekkehard Amadori,
Darmstadt-Arheilgen, Rolf Darskus, Gau-Algesheim, Saksan Liittotasa-
valta-Föbundsrepubliken Tyskland(DE)

(74) Leitzinger Oy

(54) Fungisidisesti tehokas N,N'-bis[(1-formamido-2,2,2-trikloori)etyyli]-
piperatsiini ja menetelmä sen valmistamiseksi - Fungicidiskt verksam
N,N'-bis[(1-formamido-2,2,2-triklor)etyl]-piperazin och förfarande för
dess framställning

N,N'-bis[(1-formamido-2,2,2-trikloori)etyyli]-piperatsiinilla ("Triforine") tiede-
tään olevan selvä vaikutus useita fytopatogeenisiä sieniä vastaan.

Nytemmin on havaittu, että tunnetulla menetelmällä (saksalainen kuulutusjulkaisu
1 901 421) saatu triforiini-tehoaine muodostuu kahdesta komponentista, jotka voi-
daan erottaa erilaisten liukenevuksiensa vuoksi. Näiden molempien komponenttien
ominaisuuksilla, vaikkakin vaikutussuunta on sama, on huomattavia eroja, millä on
merkitystä niiden käytännön käytöllä fungisideina. Fysikaalis-kemiallisissa ominai-
suuksissa erot näkyvät esimerkiksi liukoisuuksien lisäksi ydinmagneettisessa reso-
nanssispektrissä ja R_f -arvoissa.

Triforiini-molekyylä sisältää kaksi asymmetristä hiiliatomia, joissa on samat ryhmät,
joten tehoaineen synteessissä syntyy 50 % D, L-triforiinia (mesomuotoa) ja 50 % ra-
seemista triforiinia (25 % L, L-triforiinia ja 25 % D, D-triforiinia).

Edellä mainittujen komponenttien erilaisissa liukoisuuksissa on kysymys toisaalta
rasemaatista - jota seuraavassa merkitään I:llä - ja toisaalta mesomuodosta - jota
seuraavassa merkitään II:lla.

Käytännölle on erityisen tärkeää, että I:llä on voimakkaammin fungitoksinen vaikutus fytopatogeenisia sieniä vastaan kuin II:lla ja tunnetulla menetelmällä saadulla isomeeriseoksella.

Yllättäen myös I:n ja II:n seoksilla, joihin I on rikastunut noin 60-prosenttiseksi tai yli, huomattavasti voimakkaampi fungisidin vaikutus kuin oli odotettavissa (prosenttiluvut tarkoittavat tässä ja seuraavassa painoprosentteja, ellei toisin ole ilmoitettu).

Oheisen keksinnön päämääränä on siten tuoda esiin teknisesti käyttökelpoinen menetelmä fungisidisen tehoaineen tai tehoaineseoksen, joka sisältää vähintään noin 60 % yhdistettä I, valmistamiseksi.

Kun triforiinia valmistetaan teknisesti piperatsiinista ja tetrakloori-etyyliformamidista, eristetään komponenttien I ja II seos painosuhteessa lähes 45 : 55. On havaittu, että käsittelemällä tätä seosta eri liuottimilla, joihin muodoilla I ja II on erilainen liukenemiskyky, voidaan saada aikaan komponenttien I tai II rikastuminen, mikä riippuen liuottimen laadusta ja määrästä sekä mahdollisesti valitusta lämpötilasta, voi johtaa puhtaisiin isomeereihin asti.

Jotta isomeerien rikastuminen olisi taloudellista, on edullista käyttää liuotinta, jonka liuentsiskyky komponentin I tai II suhteen ei ole vain erittäin selektiivinen, vaan joka mahdollistaa myös valmistuksen mahdollisimman väkevissä erotettavan isomeerin liuoksissa.

Seuraavassa taulukossa on esitetty komponenttien I ja II liukoisuudet eri liuottimiin:

	Liukoisuus paino/tilavuus 22°C:ssa		Liuk.I/liuk.II suhde
	I	II	
Metanoli	2,8	0,6	4,7
Sykloheksanoni	3,2	1,4	2,3
90-prosenttinen asetoni	5,8	1,1	5,3
Tetrahydrofuraani	10,4	2,0	5,2
N-metyylipyrrolidoni	22,5	28	0,8
Dimetyyliformamidi (DMF)	42	15,5	2,7

Isomeerien erottamisessa on osoittautunut erityisen edulliseksi vesipitoinen asetoni, jonka vesipitoisuus on 5 - 20 %. Jos käytetään esimerkiksi seoksen, jossa on

noin 50 % rasemaattia I ja samoin isomeeria II, uuttamiseen 90-prosenttista asetonia, niin koska komponentit I ja II liukenevat hyvin eri tavoin tähän seokseen, helpommin liukeneva rasemaatti I rikastuu voimakkaasti nestemäiseen faasiin. Uuttamalla jatkuvatoimisesti tai uusiintuvasti voidaan vaikeuksitta päästä lopuksi jäännökseen, joka koostuu yksinomaan vaikeasti liukenevasta muodosta II. Haihduttamalla uute saadaan komponentin I suhteen voimakkaasti rikastunut triforiini- ja, joka sopivalla jatkopuhdistuksella, esimerkiksi kiteyttämällä uudelleen asetonitriilistä, voidaan muuntaa rasemaatiksi I.

Isomeeririkastuksen eräs erityisen suositeltu suoritustapa on edelleen se, että käsitellään teknistä triforiinia sellaisella määrällä dimetyyliformamidia, että se ei riitä liuottamaan kokonaan tehoainetta.

Vaikkakin dimetyyliformamidilla komponenttien I ja II liukoisuustekijä 2,7 on suhteellisen pieni, niin yllättäen voidaan biologisesti aktiivinen muoto I erottaa melkein kokonaan 1:1-seoksesta uuttamalla isomeeriseos yhteen kertaan dimetyyliformamidilla. Tällä menetelmällä on muutamia huomattavia etuja verrattuna muihin rikastusmenetelmiin:

1. Koska rasemaatti I liukenee hyvin dimetyyliformamidiin, tarvitaan uuttamiseen suhteellisen vähän liuotinta.
2. Rasemaatin I uutossaanto on melkein kvantitatiivinen, joten haluttua biologisesti aktiivista muotoa häviää tuskin lainkaan.
3. Saadaan hyvin väkevöitynyt liuos, joka sisältää jopa yli 40 % (paino/tilavuus) rasemaatin I suhteen voimakkaasti rikastunutta triforiinia. Tämä liuos voidaan käyttää välittömästi triforiini-nestekonsentraattien valmistukseen eristämättä tehoainetta, koska DMF on erityisen sopiva liuotin tälle nestefomulaatiolle.
4. Jos on välttämätöntä eristää dimetyyliformamidiin liuennut tehoaine, niin rasemaatin I suhteen rikastunut isomeeriseos voidaan helposti saostaa kvantitatiivisesti kaatamalla DMF-liuos veteen. Vaihtoehtoisesti käytetty DMF voidaan tislata pois tyhjiössä.

Edellä kuvattu erotusmenetelmä johtaa yleensä jäännökseen, joka on melkein puhdasta muotoa II; liuoksesta eronnut rasemaatti I sisältää

```

      500 g triforiinia; I:II = 45 : 55
      |
      | uutetaan 500 ml:lla DMF:a
      |
      +----- Jäännöstä ----->
      |
      | 240 g
      |
      | I:II = 5:95
      |
      | =====
      |
      +----- Liuosta ----->
      |
      | 650 ml, sisältää 260 g triforiinia
      |
      | = 40 % paino/tilavuus
      |
      | liuenneen tehoaineen isomeerisuhde
      |
      | I:II = 82:18
      |
      | =====
  
```

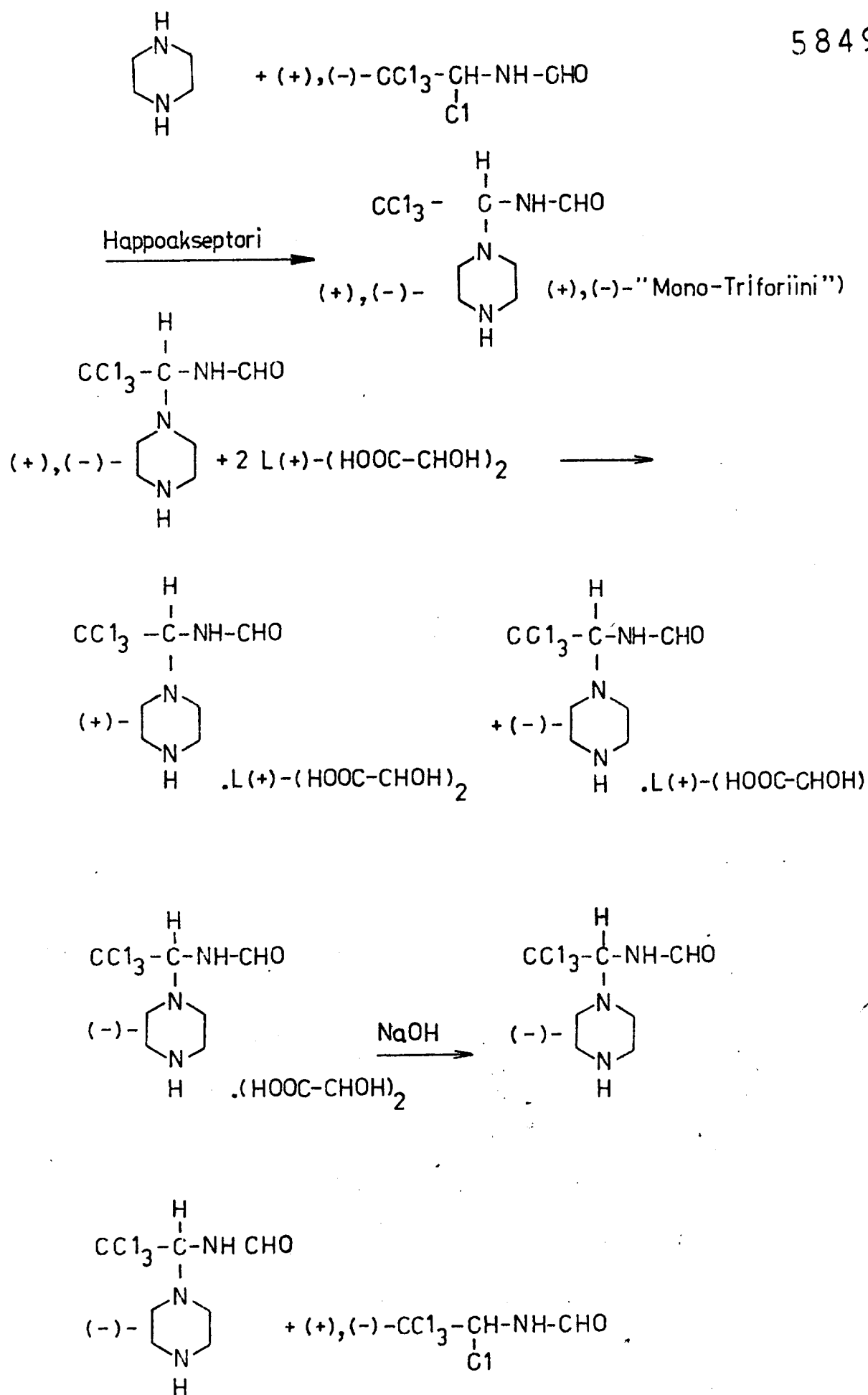
Keksinnön eräässä suositellussa suoritusmuodossa käsitellään sen vuoksi .

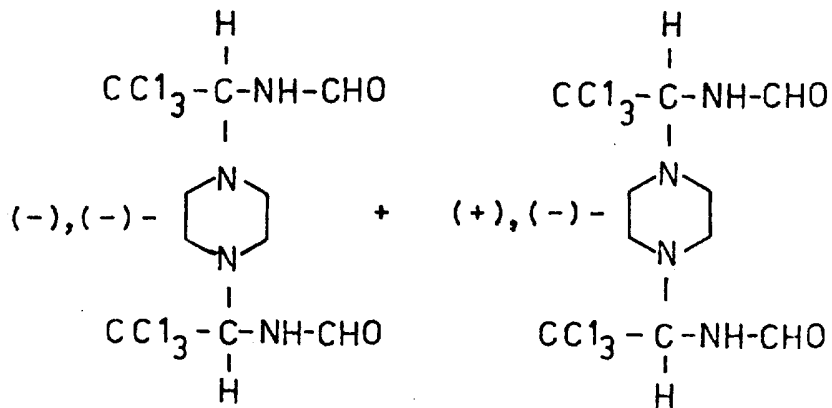
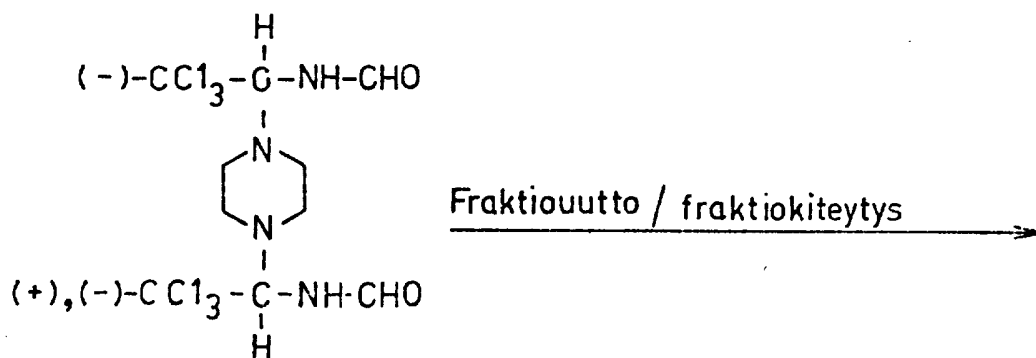
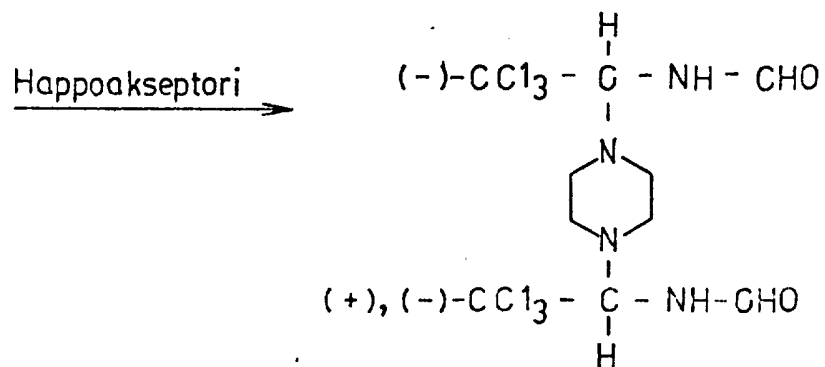
tekniistä isomeeriseosta sellaisella määrällä dimetyyliformamidia, että saadaan uutteita, jotka sisältävät noin 25 - 42 % liuennutta triforiinia suhteen I : II ollessa noin 60 : 40 - noin 90 : 10. Nämä uutteet voidaan muuntaa välittömästi nesteformulaatioiksi (liuoskonsentraateiksi, emulsiokonsentraateiksi), joilla on haluttu tehoaineen pitoisuus, sopivien lisäysten avulla, kuten lisäämällä muita liuottimia, emulgointiaineita ja mahdollisesti vaahdonestoaineita.

Triforiini-rasemaatin hajottaminen molemmiksi optisesti aktiivisiksi komponenteiksi ei ole mahdollista tavanomaisin menetelmin. Siten on esimerkiksi tehoaineen emäksisyys niin pieni, ettei voida valmistaa stabiileja suoloja optisesti aktiivisten happojen kanssa. Myös yritettäessä fraktiokiteyttää tehoainetta optisesti aktiivisilla liuottimilla, on saatu huonoja tuloksia johtuen triforiinin pienestä liukoisuudesta. Oheisessa keksinnössä kuvataan seuraavassa menetelmää, jolla valmistetaan vasemmalle kääntävää triforiinia optisesti puhtaassa tai rikastetussa muodossa. Kuten jo on mainittu, vasemmalle kääntävälle triforiinille on tunnusomaista erityisen voimakas fungisidinen vaikutus.

Seuraava synteesikaavio havainnollistaa (-),(-)-triforiinin valmistusta

58497





Piperatsiiniin saatetaan ensiksi reagoimaan typpiatomissa (+),(-)-1,2,2,2-tetrakloorietyyliformamidin kanssa (+),(-)-N-(1-formamido-2,2,2-trikloorietyyli)-piperatsiiniksi (jota seuraavassa kutsutaan "mono-triforiiniksi"). Tällä yhdisteellä on asymmetriakeskus ja on piperatsiinin substituoimattoman sekundäärisen aminoryhmän ansiosta vielä niin emäksinen, että optisesti aktiivisilla apuhapoilla voidaan saada diastereomeerisia suoloja. Periaatteessa voidaan mono-triforiinin diastereomeeristen suolojen valmistukseen käyttää mielivaltaisia optisesti aktiivisia happeja, joita ovat esimerkiksi L(+)-maitohappo, D(+)-kamferihappo, D(+)- α -bromikamferi-II-sulfonihappo, (-)-0,0'-dibentsoyyliviinihappo, (+)-mantelihappo, (-)-mantelihappo, L(-)-omenahappo, L(-)-5-pyrrolidoni-2-karboksyylihappo. Erityisen sopiva apuhappo on kuitenkin L(+)-viinihappo. On nimittäin havaittu, että mono-triforiinin molemmat diastereomeeriset vetytartraatit voidaan erottaa erinomaisin saannoin ja tarvitsematta paljoakaan puhdistaa edelleen erilaisten solvaatinmuodostustaipumustensa ja solvaattien hyvin erilaisten liukenevuuksien vuoksi.

Jos diastereomeeristen vetytartraattien seos liuotetaan veteen, niin (-)-mono-triforiini-vetytartraatti kiteytyy yli 90 % saannolla penta-hydraattina optisen puhtauden ollessa 98 %. Kiteyttämättä uudelleen vedestä voidaan optinen puhtaus nostaa yli 99,5 %.

Vesisuodos sisältää veteen erittäin helposti liukenevan (+)-mono-triforiini-vetytartraatin. Sen jälkeen kun vesi on tislattu pois, 96-prosenttisella etanolilla käsittelemällä saadaan (+)-mono-triforiini-vetytartraatti kiteisenä etanoli-solvaattina yli 80 % saannolla ja optisen puhtauden ollessa yli 99 %.

Erotetut diastereomeeriset mono-triforiini-vetytartraatit voidaan muuntaa vesiliuoksessa optisesti puhtaiksi emäksiksi, joiden ominaiskääntökyky on $-63,0^{\circ}$ ja $+62,6^{\circ}$, käsittelemällä alkalilla. Myöskään nyt ei tarvita puhdistamista edelleen.

Seuraavassa reaktiovaiheessa optisesti puhdas (-)-mono-triforiiniin saatetaan uudelleen reagoimaan (+),(-)-1,2,2,2-tetrakloorietyyliformamidin kanssa. Tällä tavoin saadaan seos, jossa on 50 % meso-triforiinia ja 50 % (-),(-)-triforiinia. (Vastaavasti muodostuu (+)-mono-triforiinista seos, jossa on 50 % meso-triforiinia ja (+),(+)-triforiinia.

Tämän seoksen erottaminen vastaaviksi isomeereiksi tapahtuu fraktio- kiteyttämällä tai fraktiουuttamalla. Tällöin käytetään hyödyksi vasemmalle- tai oikeallekääntävän triforiinin useisiin liuottimiin tekijän 2 - 6 verran suurempaa liukenevuutta verrattuna meso-triforiiniin. Liuottimina ovat erityisen sopiva metanoli, asetoni, johon lisätään vettä 20 % asti, tetrahydrofuraani, asetonitriili ja dimetyyli-formamidi. (-),(-)-triforiinin rikastaminen on mahdollista esimerkiksi uuttamalla vasemmallekääntävän triforiinin ja meso-triforiinin seos 90-prosenttisella vesipitoisella asetonilla, kiehuvalle metanolilla, tetrahydrofuraanilla tai dimetyyli-formamidilla (DMF). Tällöin erityisen hyvä (-),(-)-triforiinin rikastamistapa on uuttaa isomeeriseos sellaisella määrällä dimetyyli-formamidia, että se ei riitä täydelliseen liuottamiseen, koska DMF liuottaa hyvin vasemmallekääntävää triforiinia ja sen vuoksi tämä liuos voidaan käyttää välittömästi erittäin tehokkaiden kasviensuoja-aineiden valmistukseen. Jos on toivottavaa eristää rikastunut vasemmallekääntävä triforiini kiinteänä aineena, niin se voidaan saostaa kaatamalla DMF-liuos veteen tai tislamalla liuotin pois tyhjiössä.

Optisesti aktiivisten isomeerien eristämiseksi on tarkoituksenmukaista erottaa ensiksi selektiivisen uuttamisen avulla suurin osa mesomuodosta ja kiteyttää uudelleen rikastunut, optisesti aktiivinen tuote, joka sisältää noin 65 - 90 % vasemmallekääntävää triforiinia. Uudelleenkiteyttämiseen ovat liuottimina erityisen sopivia metanoli ja asetonitriili.

Puhtaiden isomeerien pienten määrien eristämiseksi voidaan käyttää myös mekaanista valintaa, koska määrättyissä olosuhteissa mesomuoto ja optisesti aktiivinen triforiini saostuvat erilaisina, hyvin muodotuneina kiteinä. Kun mesomuodon ja (-),(-)-triforiinin seosta kiteytetään hitaasti asetonitriilistä, kiteytyy esimerkiksi meso-triforiini kirkkaina, värittöminä prismoina, ja vasemmallekääntävä triforiini sitä vastoin värittöminä neulaskimppuina.

Kasvien suojelun käytännölle on erityisen merkityksellistä se, että näillä kolmella triforiini-isomeerillä on hyvin erilainen fungitoksinen vaikutus erilaisia fytopatogeenisiä sieniä vastaan.

Kun näitä kolmea isomeeriä tutkittiin biologisesti, teho pieneni järjestyksessä

(-),(-)-triforiini » meso-triforiini > (+),(+)-triforiini.

Selvästi biologisesti aktiivisin muoto on siten vasemmallekääntävä triforiini. Keksinnön mukaisella menetelmällä valmistaa tai rikastaa (-),(-)-triforiinia on siten ollut mahdollista asettaa kasvien suojaamisen käyttöön tehoaine, jonka vaikutus fytopatogeenisia sieniä vastaan on huomattavasti parempi kuin triforiini-isomeeriseoksen.

Taloudellisista syistä on edullista, että kasvinsuoja-aineiden valmistukseen ei käytetä vasemmallekääntävää triforiinia optisesti puhtaassa muodossa, vaan 45-95-prosenttiseksi rikastuneena.

Kun tavallinen tekninen triforiini sisältää vain noin 25 % vasemmallekääntävää isomeeriä, saadaan oheisen keksinnön esimerkin 3d mukaisesti ilman mitään muuta rikastamista tuote, jossa on noin 50 % (-),(-)-triforiinia. Kun esimerkin 4 mukaisesti myöhemmin selektiivisesti uuteaan, saadaan triforiini-liuos, joka sisältää noin 80 % (-),(-)-muotoa sisältävää tehoainetta. Kallista fraktiokiteytystä tarvitaan vain silloin, kun on valmistettava täysin puhasta (-),(-)-triforiinia, mitä kasvinsuoja-aineissa ei tarvita.

Nesteformulaatiot, jotka sisältävät tehoaineena rikastettua vasemmallekääntävää triforiinia, valmistetaan parhaiten siten, että esimerkin 4 mukaisesti saatu suuriprosenttinen tehoaineliuos säädetään haluttuun tehoainepitoisuuteen sopivassa liuottimessa, esimerkiksi dimetyyliformamidissa, lisäämällä apuaineita, esimerkiksi emulgointiaineita, mahdollisesti muita liuottimia ja vaahdonestoaineita.

Kiinteät formulaatiot, jotka sisältävät puhdasta tai rikastunutta (-),(-)-triforiinia, esimerkiksi suspensiojauheet, granulaatit, pölyt, valmistetaan sinänsä tunnetulla tavalla lisäämällä tavanomaisia apu- ja kantoaineita.

Komponentteja I ja II erotettaessa tai vasemmallekääntävää triforiinia valmistettaessa saostuva isomeeri II ei sovi yhtä hyvin tuholaisten torjuntaan, kuten jo on mainittu.

Keksinnön avulla voidaan ratkaista, kuinka meso-triforiini (II) muunnetaan rasemisoimalla biologisesti tehokkaaksi ras.-muodoksi (I).

Kiinteinä ovat komponentit I ja II normaaleissa oloissa stabiileja; monivuotisen huoneen lämpötilassa säilyttämisen jälkeen ei voitu todeta mitään isomerisoitumista.

Se ei myöskään isomerisoidu liuoksissa huoneen lämpötilassa ja kylmemmässä.

Nyttemmin on havaittu, että isomeeri II voidaan isomerisoida korotetussa lämpötilassa liuoksessa rasemaatiksi I.

Koska komponenttien I ja II välinen tasapainosuhte on noin 1 : 1, muunnos voi johtaa yhdessä vaiheessa korkeintaan 50 % saantoon. Toistamalla isomerisointiprosessi rasemaatin erottamisen jälkeen jäljelle jääneellä mesomuodolla, voidaan päästä vähitellen käytännöllisesti katsoen täydelliseen muuntumiseen.

Isomerisointi voidaan edullisesti suorittaa jatkuvana menetelmänä siten, että rasemaattia poistetaan koko ajan reaktioliuoksesta. Tämä voidaan suorittaa teknisesti suhteellisen yksinkertaisesti, koska sen liukoisuus on oleellisesti suurempi useimpiin isomeroimiseen sopiviin liuottimiin kuin mesoformilla.

Isomeroinnin liuottimiksi soveltuvat erityisesti dimetyyliformamidi, N-metyylylpyrrolidoni, dimetyyliasetamidi, heksametyylifosforihappotriamidi, kaprolaktaami ja fenoli tai näiden liuotinten seokset. Edellisissä liuottimissa on edullista niiden hyvä kyky liuottaa triforiini-isomeerejä. Voidaan kuitenkin käyttää myös muita liuottimia, kuten dimetyylisulfoksidia, tetrahydrofuraania, sykloheksanonia, butyrolaktonia, asetonia, asetonitriiliä tai metanolia, joko yksinään tai seoksena muiden liuotinten kanssa. Myös veden lisääminen (esimerkiksi 3- 20 tilavuusprosenttia, kun on kysymys ketoneista) voi olla edullista.

Reaktiolämpötilaa valittaessa on huomattava, että lämpötilan kasvaessa isomeroitumisnopeus tosin kasvaa useimmissa liuottimissa voimakkaasti, mutta toisaalta korkeammassa lämpötiloissa voi myös tapahtua hajoamisesta aiheutuvia tehoainehäviöitä. Isomeroinnille suotuisa lämpötila-alue on noin 40 - 110°C, parhaiten välillä 60 - 100°C.

Isomeroidut triforiini-liuokset voidaan puhdistaa kaatamalla ne veteen.

Mahdollisesti muodostuneet hajoamistuotteet liukenevat helposti veteen, kun taas tehoaine saostuu kavantitatiivisesti, koska se on vaikeasti veteen liukenevaa. Pesemällä kiteet vedellä ja kuivaamalla saadaan isomeeriseos, joka joko välittömästi käytetään kasvinsuoja-aineiden valmistukseen tai joka voidaan jatkokäsitellä edellä olevan menetelmän mukaisesti.

Jos isomerointiin valitaan olosuhteet, joissa käytännöllisesti katsoen ei tapahdu mitään tehoaineen hajoamista, niin reaktioliuoksista voidaan mahdollisesti tehdä tehoainettaeristämättä kasvinsuoja-aineita, erityisesti nesteformulaatioita.

Keksinnön mukaiset tehoaineet formuloidaan tavalliseen tapaan pölynä, granulaattina, suspensiojauheena, emulsiokonsentraattina, suihkeena.

Seuraavat esimerkit selventävät lähemmin tehoaineen valmistusta tai eristämistä ja formulointia.

Nestemäisissä käyttömuodoissa on tehoaineen konsentraatio yleensä noin 0,001 - 0,1, parhaiten 0,004 - 0,05 painoprosenttia. Ultra-Low-Volume-formuloinneissa ja pölyissä voidaan käyttää myös suurempia tehoainekonsentraatioita (noin 85 painoprosenttiin asti).

Formulointiesimerkit

a) Pölytysaine

Koostumus:

- 1 % keksinnön mukaista tehoainetta
- 98 % talkkia
- 1 % metyyliiselluloosaa

Pölytysaineen valmistamiseksi ainesosat jauhetaan homogeeniseksi.

b) Suspensiojauhe

Koostumus:

- 25 % keksinnön mukaista tehoainetta
- 55 % kaoliinia
- 10 % kolloidaalista piihappoa
- 9 % ligniinisulfonaattia (dispergointiaine)
- 1 % natriumtetraporyleenibentseenisulfonaattia (kostusaine)

Ainesosat jauhetaan ja aine suspendoidaan käyttöä varten veteen siten, että tehoaineen konsentraatioksi tulee 0,001 - 0,5 %.

c) Suihkeet

Koostumus:

- 0,05 % keksinnön mukaista tehoainetta
- 0,10 % sesamöljyä
- 10,00 % N-metyylipyrrolidonia
- 89,85 % frigeeniä

Ainesosien seoksessa keksinnön mukaista tehoainetta käytetään aerosolina.

d) Liuoskonsentraatti

58,5 ml:aan valmistusesimerkin 2 (kts. myöhemmin) saatua 42,8-prosentista triforiini-liuosta dimetyyliformamidissa lisätään 25 g dodesyylibentseenisulfonihapon isopropyliamiinisuolaa. Lisäämällä dimetyyliformamidia (noin 27 ml) seos täytetään 100 ml:ksi. Tällä tavalla saadaan liuoskonsentraatti, joka sisältää 25 paino/tilavuus % triforiinia (I : II = 84 : 16), joka voidaan laimentaa vedellä haluttuun käyttökonsentraatioon.

e) Liuoskonsentraatti

35,1 ml:aan esimerkin 2 (kts. myöhemmin) mukaisesti saatua 42,8-prosenttista triforiini-liuosta dimetyyliformamidissa lisätään 15 g dodesyylibentseenisulfonihapon etanoliamiinisuolaa, 5 g 2-etyyli-2-oktyyli-etanolia (= HDA) ja 12 ml ksyleeniä. Sekoittamisen jälkeen täytetään N-metyylipyrrolidonilla (noin 36 ml) 100 ml:ksi, jolloin saadaan liuoskonsentraatti, joka sisältää 15 paino/tilavuus-% triforiinia (I : II = 84 : 16), joka voidaan laimentaa vedellä tarvittuun käyttökonsentraatioon.

f) Liuoskonsentraatti

10 g valmistusesimerkin 1 (kts. myöhemmin) mukaisesti saatua puhdasta isomeeriä I liuotetaan 40 ml:aan dimetyyliformamidia. Lisätään 15 g dodesyylibentseenisulfonihapon isopropyliamiinisuolaa, sekoitetaan ja täytetään N-metyylipyrrolidonilla 100 ml:ksi. Saadaan liuoskonsentraat-

ti, joka sisältää 10 paino-tilavuus-% triforiini-isomeeriä I. Vastaavasti laimentamalla vedellä saadaan kasvien suojelussa käytettävä suihkutusliuos.

Keksinnön mukaiset tehoaineet valmistetaan seuraavien esimerkkien mukaisesti:

Esimerkki 1

200 g hienoksi jauhettua triforiinia (isomeerisuhde I : II = 48 : 52) ja 1000 ml 90-prosenttista vesipitoista asetonia sekoitetaan tunti 22°C:ssa. Liukenematon triforiini-jäännös suodatetaan pois ja kuivataan, asetoniuute haihdutetaan tyhjiössä. Saadaan 140 g suodatusjäännöstä ja 60 g haihdutusjäännöstä. Suodatusjäännös käsitellään uudelleen viisinkertaisella määrällä (700 ml) 90-prosenttista asetonia, kuten edellä, ja erotusmenetelmä toistetaan vielä kaksi kertaa saaduilla jäännöksillä:

	Lisätty		Suodatus- jäännös	Haihdutus- jäännös
	triforiinia	asetonia		
1. Utto	200 g	1000 ml	140 g	60 g
2. "	140 g	700 ml	95 g	45 g
3. "	95 g	475 ml	75 g	20 g
4. "	75 g	375 ml	67 g	8 g

Jatkopuhdistamista varten kiteytetään ensimmäisen ja toisen uuton haihdutusjäännökset (yhteensä 105 g) uudelleen 1700 ml:sta asetonitriiliä. Saadaan 70 g melkein puhdasta isomeeriseosta I, joka kiteytetään vielä kerran uudelleen 1200 ml:sta asetonitriiliä. Tällä tavoin saadaan 48 g analyysipuhdasta isomeeriseosta I hyvin muodostuneina, lasinkirkkaina, värittöminä kiteinä.

Hajoamispiste 179°C	C lask.	27,61 %	Saatu	27,98 %
R _f -arvo: 0,51	H	3,24		3,35
(Piihappogeeli;	Cl	48,91		49,98
kloroformi/metyyliiglykoli 9:1)	N	12,88		12,69

Isomeerin II valmistamiseksi puhtaana keitetään 67 g 4. uuton suoritusjäännöstä kaksi kertaa 350 ml:n kanssa asetonitriiliä. Saadaan 63 g analyysipuhdasta yhdistettä II. 0,5 g suuruinen näyte kiteytetään uudelleen 75 ml:sta asetonitriiliä. Saatua 0,35 g II ei eroa keitetystä päämäästä alkyaineanalyysin, hajoamispisteen, DC:n NMR- ja IR-spektrien suhteen.

Hajoamispiste 181°C	C lask.	27,61 %	Saatu	27,79 %
R _f -arvo: 0,57	H	3,24		3,50
(Piihappogeeli;	Cl	48,91		48,70
kloroformi/metyyli glykoli 9:1)	N	12,88		12,64

Ydinresonanssispektrit (100 MHz-spektri, liuotin DMSO-d₆; lämpötila 28°C):

Piperatsiinirenkaan metyleeniprotonit antavat isomeeriseoksessa I symmetrisen multipletin 2,62 - 3,00 PPM (δ), kun taas isomeerissa II arvoksi saadaan 2,60 - 3,02 PPM (δ).

Esimerkki 2

1000 g teknistä, hienoksi jauhettua triforiinia (tehoainepitoisuus 99 %; isomeerisuhde I : II = 47 : 53) suspendoidaan 1000 ml:aan dimetyyliformamidia (DMF). Suspensiota sekoitetaan 1 tunti 22°C:ssa ja suodatetaan. Suodoskakku pestään kaksi kertaa 50 ml:lla dimetyyli-formamidia. Suodosta, jonka tiheys on 1,11, saadaan yhteensä 1220 ml.

Pitoisuuden määrittäminen osoittaa, että saatu DMF-liuos sisältää yhteensä 522 g triforiini-tehoainetta (=42,8 paino/tilavuus-%), josta on yhdistettä I 440 g ja yhdistettä II 82 g (so. : II = 84 : 16). Siten rasemaatin I rikastuminen 47 %:sta 84 %:iin on tapahtunut rasemaatin I suhteen yli 93 % saannolla.

Rasemaatin I suhteen rikastuneen tehoaineen eristämiseksi DMF-liuos kaadetaan 10-kertaiseen vesitilavuuteen. Saostunut tehoaine erotetaan imulla, pestään vedellä dimetyyliformamidittomaksi ja kuivataan 80°C:ssa. Triforiini-tehoainetta, jonka I : II-suhde on sama kuin DMF-liuoksessa (jälkimmäisessä I : II on 84 : 16), saadaan 99 % saannolla.

Uutosjäännös jauhetaan 3 l kanssa vettä, erotetaan imulla, DMF pestään pois vedellä, ja tuote kuivataan 80°C:ssa. Jäännöstä, jossa isomeerisuhde I : II = 6 : 94, saadaan 469 g.

Esimerkki 3a.) (+),(-)-N-(1-formamido-2,2,2-trikloorietyyli)-piperatsiini

Liuokseen, joka sisältää 86 g (1 mooli) piperatsiinia seoksessa, jossa on 80 ml 12,5 n suolahappoa (1 mooli) ja 800 ml vettä, tiputetaan 3-5°C:ssa samalla sekoittaen noin 30 minuutin aikana samanaikaisesti liuos, jossa on 220 g (1,04 moolia) (+),(-)-1,2,2,2-tetrakloorietyyli-formamidia 400 ml:ssa asetonია ja liuos, jossa on 140 g (1,03 moolia) natriumasetaatti-trihydraattia 200 ml:ssa vettä. Aluksi kirkas liuos samenee hitaasti, ja laskeutuu väritön, viskoosinen sakka.

Sen jälkeen kun on sekoitettu edelleen 30 minuuttia 3-5°C:ssa, tipu-

tetaan tässä lämpötilassa liuos, joka sisältää 170 ml 6 n natriumhydroksidia (1,02 moolia). Asetoni tislataan pois huoneen lämpötilassa tyhjiössä. N,N'-bis-(1-formamido-2,2-trikloorietyyli)-piperatsiinin erottuneen kiteet (36,5 g) erotetaan imulla. Vesipitoinen suodos kyllästetään noin 500 g:lla keittosuolaa, jolloin otsikkoyhdisteen hydrokloridi erottuu kiteiseinä. Erotetaan imulla, liuotetaan hydrokloridi 1000 ml:aan vettä, suodatetaan pois mahdollisesti esiintyvät pienet määrät liukenemattomia aineita ja lisätään samalla jäähdyttäen 170 ml 6 n natriumhydroksidia (1,02 moolia).

Kiteytynyt väritön tuote erotetaan imulla, pestään jäävedellä keittosuolattomaksi ja kuivataan korkeintaan 50°C:ssa. Puhdasta (+),(-)-N-(1-formamido-2,2,2-trikloorietyyli)-piperatsiinia, sulamispiste 133-134°C, saadaan 179 g (68,8 % teoreettisesta).

Yhdiste voidaan kiteyttää uudelleen etyyliasetaatista sen puhdistumatta edelleen.

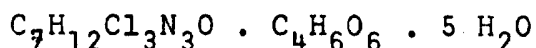
b.) (-)-N-(1-formamido-2,2,2-trikloorietyyli)-piperatsiini-L(+)-vetytartraatti-pentahydraatti

156 g (0,6 moolia) (+),(-)-N-(1-formamido-2,2,2-trikloorietyyli)-piperatsiinia ja 93 g (0,62 moolia) L(+)-viinihappoa liuotetaan 30 - 40°C:ssa 800 ml:aan vettä, josta ionit on poistettu. Liuos säilytetään noin 24 tuntia +5°C:ssa. Päällä oleva neste kaadetaan varovasti erilleen erottuneista suurista, kirkkaista kiteistä, ja kiteet pestään kahdesti mahdollisimman pienellä määrällä jäävettä.

Jäännös kuivataan huoneen lämpötilassa ilmassa.

(-)-N-(1-formamido-2,2,2-trikloorietyyli)piperatsiini-L(+)-vetytartraatti-pentahydraattia saadaan 138,9 g (92,5 % teoreettisesta). $[\alpha]_D^{23}$: -21,7° (vesi; c = 6) (optinen puhtaus 98,1 %).

Kiteyttämällä kerran uudelleen 6 osasta vettä korkeintaan 50°C:ssa saadaan yhdiste optiselta aktiivisuudeltaan 100-prosenttisena; $[\alpha]_D^{23}$: -24,8° (vesi; c = 6).



Lask.:	27,4 % C	Saatu	27,5 % C
	5,6 % H		5,5 % H
	8,4 % N		8,3 % N
	21,3 % Cl		21,2 % Cl

c.) (-)-N-(1-formamido-2,2,2-trikloorietyyli)-piperatsiini

250 g (0,5 moolia) (-)-N-(1-formamido-2,2,2-trikloorietyyli)-piperatsiini-L(+)-vetytartraatti-pentahydraattia suspendoidaan 1500 ml:aan vettä. Samalla jäähdyttäen ja sekoittaen tiputetaan noin 5°C sisälämpötilassa 490 ml 2 n natriumhydroksidia (0,98 moolia). Sen jälkeen lisätään 700 g keittosuolaa, sekoitetaan 1 tunti 5-10°C:ssa, erotetaan imulla hienokiteinen väritön sakka ja pestään kaksi kertaa 150 ml:lla jäävettä. Tuote kuivataan huoneen lämpötilassa.

Saanto 114,5 g (88,2 % teoreettisesta); sulamispiste 140-142°C, $[\alpha]_D^{23}$: -63,0° (etanoli; c = 6) (optinen puhtaus 99,5 %).

d.) (+),(-)-N,N'-bis-(1-formamido-2,2,2-trikloorietyyli)piperatsiinin (meso-triforiini) ja (-),(-)-N,N'-bis-(1-formamido-2,2,2-trikloorietyyli)piperatsiinin (vasemmallekääntävä triforiini) seos

Suspensioon, jossa on 78,2 g (0,3 moolia) (-)-N-(1-formamido-2,2,2-trikloorietyyli)piperatsiinia seoksessa, joka sisältää 30,3 g (0,3 moolia) trietyyliamiinia ja 300 ml etyyliasetaattia p.a., tiputetaan +4°C:ssa samalla sekoittaen noin 20 minuutin aikana liuos, jossa on 63,3 g (0,3 moolia) (+),(-)-1,2,2,2-tetrakloorietyyli-formamidia 300 ml:ssa etyyliasetaattia p.a. Sen jälkeen sekoitetaan vielä tunti korkeintaan 5°C:ssa, erotetaan väritön kideseos imulla ja pestään 100 ml:lla etyyliasetaattia.

Kuivattu, jauhettu jäännös jauhetaan 600 ml:aan vettä, erotetaan imulla ja pestään vedellä kloridittomaksi.

Meso-triforiinin ja vasemmallekääntävän triforiinin seos kuivataan korkeintaan 60°C:ssa tyhjiössä. Saadaan 115 g triforiinia (= A); sulamispiste 175-176°C (hajoaa); $[\alpha]_D^{23}$: -40,4° (DMF; c = 6) (isomeerisuhde meso-triforiini: vasemmallekääntävä triforiini = 51,5 : 48,5).

Yhdistetyt etyyliasetaatti-suodokset haihdutetaan tyhjiössä alle 40°C:ssa 40°C:ssa. Puolikiinteä jäännös ja seos, jossa on 200 ml vettä ja 200 ml metyleenikloridia, ravistellaan keskenään. Metyleenikloridifaasi erotetaan ja säilytetään noin 20 tuntia 0-10°C:ssa. Muodostunut triforiini-sakka erotetaan imulla, pestään vedellä ja metyleenikloridilla ja kuivataan alle 60°C:ssa.

Saadaan edelleen 6,8 g, sulamispiste 173-175° (hajoaa) (=B); $[\alpha]_D^{23}$: -73,6° (DMF; c = 6) (isomeerisuhde meso-triforiini: vasemmallekääntävä triforiini = 12 : 88).

Triforiinin kokonaissaanto: 121,8 g = 93,4 % teoreettisesta.

e.) (+),(-)-N,N'-bis-(1-formamido-2,2,2-trikloorietyyli)piperatsiinin ja (-),(-)-N,N'-bis-(1-formamido-2,2,2-trikloorietyyli)piperatsiinin erottaminen

I. Ympärikiteiden valmistus

6 g jauhettua tuotetta B, jonka isomeerisuhde on 12:88, liuotetaan 135 ml:aan lämmintä asetonitriiliä. Liuosta säilytetään liikuttamatta 90 tuntia huoneen lämpötilassa. Emäliuos kaadetaan varovasti erilleen muodostuneista kiteistä ja pestään kaksi kertaa asetonitriilillä.

Värittömiä neulaskimppuja; sulamispiste 174-175°C (hajoaa) $[\alpha]_D^{23}$: -82,2° (DMF; c = 6) (isomeerisuhde vasemmallekääntävä triforiini: meso-triforiini 98,5 : 1,5)

Kiteyttämällä vielä kerran uudelleen asetonitriilistä saadaan vasemmallekääntävä triforiini käytännöllisesti katsoen ilman mesoformin aiheuttamaa epäpuhtautta.

$[\alpha]_D^{23}$: -83,2° (DMF; c = 6; optinen puhtaus > 99 %).

II) Isomeeriseoksen pääosan erottaminen

114 g esimerkin 3 d) mukaisesti saatua meso-triforiinin ja vasemmallekääntävän triforiinin (= A; isomeerisuhde 51,5 : 48,5) seosta jauhetaan hienoksi ja kuumennetaan 5 minuuttia refluksoiden ja samalla sekoittaen 580 ml kanssa metaolia p.a. Suspensio erotetaan imulla kuumana esikuumennetun suodattimen läpi (jäännös = II A). Suodos täytetään metanolilla p.a. 580 ml:aan, kuumennetaan uudelleen kiehuvaan, suodatetaan kuumana pois pieni määrä mahdollisesti liukenematonta

ainetta ja haihdutetaan tyhjiössä.

Kiteistä jäännöstä saadaan 59 g (= II B) $[\alpha]_D^{23}$: $-63,8^\circ$ (DMF; c = 6) (isomeerisuhde vasemmallekääntävä triforiini: meso-triforiini: 76,5 : 23,5).

58 g yhdistettä II B liuotetaan 700 ml:aan kiehuvaan metanolia. Lämmin liuos ympättään meso-triforiinilla (kts. valmistusta seuraavasta) ja pidetään 24 tuntia huoneen lämpötilassa. Metanoliliuos kaadetaan erilleen saostuneista kiteistä, jotka ovat pääosassa mesoformia, ja liuotin tislataan pois tyhjiössä.

Jäljelle jää 35,9 g jo voimakkaasti rikastunutta (-),(-)-triforiinia (=II C). $[\alpha]_D^{23}$: $-74,0^\circ$ (DMF; c = 6) (isomeerisuhde vasemmallekääntävä triforiini: meso-triforiini = 89 : 11).

30 g jauhettua yhdistettä II C liuotetaan 600 ml:aan kiehuvaan asetonitriiliä; liuos ympättään esimerkin 3 e) saaduilla ympikiteillä, jotka ovat puhdasta (-),(-)-isomeeriä ja säilytetään 72 tuntia huoneen lämpötilassa. Kiteet erotetaan imulla, pestään asetonitriilillä ja puhdistetaan vielä kaksi kertaa samalla tavoin kiteyttämällä uudelleen asetonitriilistä.

Puhdasta (-),(-)-triforiinia saadaan 8,6 g, sulamispiste $176-177^\circ\text{C}$ (hajoaa).

$[\alpha]_D^{23}$: $-83,0^\circ\text{C}$ (DMF; c = 6) (optinen puhtaus $> 99\%$)

R_f -arvo 0,50 (kloroformi/metyyiliglykoli 9 : 1 piihappogeelillä)

$\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{Cl}_6\text{N}_4\text{O}_2$	lask.:	27,60 % C	Saatu: 27,72 % C
		3,24 % H	3,50 % H
		12,88 % N	12,75 % N
		48,91 % Cl	49,15 % Cl

Metanoliiuutteen jäännös II A uutetaan uudelleen 300 ml:lla kiehuvaan metanolia ja sen jälkeen 500 ml:lla kiehuvaan asetonitriiliä. Jäljelle jäänyt tuote on optisesti inaktiivinen ja käytännöllisesti katsoen puhdasta meso-triforiinia. Tuote voidaan kiteyttää uudelleen 150 osasta kiehuvaan asetonitriiliä.

Sp.: 180°C (hajoaa); $[\alpha]_D^{23}$: 0° (DMF; c = 6)

R_f-arvo 0,57 (kloroformi/metyyli glykoli 9 : 1 piihappogeelillä)

C ₁₀ H ₁₄ Cl ₆ N ₄ O ₂	lask.:	27,60 % C	Saatu: 27,77 % C
		3,24 % H	3,38 % H
		12,88 % N	12,61 % N
		48,91 % Cl	48,75 % Cl

(+)-N-(1-formamido-2,2,2-trikloorietyyli)-piperatsiinista ja D,L-1,2,2,2-tetrakloorietyyli-formamidista voidaan saada analogisella tavalla vasemmallekääntävää triforiinia. Ensiksi saadaan isomeeriseos, jonka ominaiskääntökyky on +38,4° (dimetyyli-formamidissa), josta fraktiokiteyttämällä voidaan eristää puhdas (+),(+)-N,N'-bis-(1-formamido-2,2,2-trikloorietyyli)-piperatsiini.

Sp.: 174-175°C (hajoaa) $[\alpha]_D^{23}$: +83,7° (DMF, c = 6)

(optinen puhtaus >99,5 %)

R_f-arvo 0,50 (kloroformi/metyyli glykoli 9 : 1 piihappogeelillä).

Esimerkki 4

(-),(-)-N,N'-bis-(1-formamido-2,2,2-trikloorietyyli)piperatsiinin rikastaminen

130 g (0,3 moolia) esimerkin 3 d) mukaisesti valmistettua hienoksi jauhettua (-),(-)-triforiinin ja meso-triforiinin seosta ($[\alpha]_D^{23}$ = -40,2°; isomeerisuhde vasemmallekääntävä triforiini : meso-triforiini 48 : 52) ja 150 ml dimetyyli-formamidia sekoitetaan 2 tuntia 40°C:ssa ja sen jälkeen 2 tuntia +20°C:ssa. Suspensio erotetaan imulla ja suodoskaku pestään 2 kertaa 10 ml:lla dimetyyli-formamidia. Jäännös lietetään 200 ml:aan vettä, erotetaan imulla, pestään vedellä ja kuivataan alle 60°C.

Saadaan 53,1 g yhdistettä, jonka sulamispiste on 176-178°C (hajoaa) $[\alpha]_D^{23}$: -4,7° (DMF, c = 6) (isomeerisuhde vasemmallekääntävä triforiini: meso-triforiini = 5,5 : 94,5).

Yhdistetty DMF-suodos, jonka kokonaismäärä on 188 ml, sisältää 76 g = 40,5 paino/tilavuus-% triforiinia, jossa on 78,5 % vasemmallekääntävää triforiinia ja 21,5 % mesoformia. (-),(-)-muodon uuttamissaanto: 96 % teoreettisesta (isomeerisuhteen määrittäminen tapahtui densitometrisesti).

(-),(-)-triforiinin suhteen rikastunut DMF-liuos voidaan välittömästi käyttää nestemäisiksi kasvinsuoja-aineiksi (kts. esimerkki 5).

Rikastuneen vasemmallekääntävän muodon eristämiseksi kiinteänä aineena sekoitetaan 94 ml DMF-liuosta 1500 ml:aan kylmää vettä. 15 minuuttisen sekoittamisen jälkeen saostunut aine erotetaan imulla, pestään vedellä ja kuivataan alle 60°C. Saadaan 37,2 g triforiinia, jonka sulamispiste on 174-176°C (hajoaa).

$[\alpha]_D^{23}$: -65,2° (DMF; c = 6) (isomeerisuhde vasemmallekääntävä triforiini : meso-triforiini = 78 : 22).

Esimerkki 5

Liuoskonsentraatio

Sekoitetaan 37,1 ml esimerkin 4 mukaisesti saatua 40,5-prosenttista liuosta, joka on rikastunut vasemmallekääntävän triforiinin suhteen, 10 g dodesyylibentseenisulfonihapon isopropyliamiinisuolaa ja 3 g isoheksadekanolia. Täytetään N-metyylipyrrolidiinilla 100 ml:ksi, jolloin tällä tavoin saadaan nesteformulaatio- joka sisältää 15 paino/tilavuus-% triforiinia. Isomeerisuhde (-),(-)-triforiini : meso-triforiini = 78,5 : 21,5.

Isomeerisuhde säilyy muuttumattomana säilytettäessä 4 kuukautta 22-28°C:ssa.

Laimentamalla vedellä voidaan liuoskonsentraatti saada tarvittuun käyttökonsentraatioon.

Esimerkki 6

Suihke

Koostumus:

- 0,05 % (-),(-)-triforiinia ($[\alpha]_D^{23}$: -82,5°; optinen puhtaus 98,5 %)
- 0,10 % Sesamöljyä
- 10,00 % Dimetyyliformamidia
- 89,85 % Frigeeniä ®

Esimerkki 7:Suspensiojauhe

Koostumus:

- 30 % (-),(-)-triforiinia ($[\alpha]_D^{23}$: $-74,0^\circ$; optinen puhtaus 89 %)
 50 % Kaoliinia
 10 % Kolloidaalista piihappoa
 9 % Ligniinisulfonaattia
 1 % Natriumtetrapropyleenibentseenisulfonaattia

(-),(-)-triforiinin, jonka optinen puhtaus on 89 %, asemesta voidaan käyttää myös triforiinia, joka sisältää enemmän tai vähemmän puhdasta vasemmallekääntävää muotoa, erityisesti myös puhdasta isomeeriä.

Jauhamalla ainesosat saadaan suspensiojauhe, joka voidaan laimentaa vedellä tarvittuun käyttökonsentration.

Esimerkki 8

20 g meso-triforiinia lämmitetään 60°C :ssa seoksessa, jossa on 43 g dimetyyliformamidia ja 43 g N-metyylipyrrolidonia (liuoksen kokonaistilavuus huoneen lämpötilassa: 100 ml). Seuraavassa taulukossa on esitetty isomeerisuhde eri aikojen kuluttua sekä rasemaatin saanto:

Isomeroitintiaika (60°C)	Isomeerisuhde rasemaatti: meso-muoto	Liuoksen tehoaineen kokonaispitoisuus	Rasemaatin saanto
0 päivää	0 : 100	20,0 g	-
9 päivää	32 : 68	19,0 g	6,1 g
15 päivää	38 : 62	18,2 g	6,9 g
30 päivää	49 : 51	16,9 g	8,3 g

Esimerkki 9

Esimerkin 8 mukaisesti valmistettua liuosta säilytetään 70°C :ssa 60° :n asemesta. Seuraavasta taulukosta voidaan nähdä rasemaatin saanto:

Isomergintiaika (70°C)	Isomeerisuhde rasemaatti: meso-muoto	Liuoksen tehoaineen kokonaispitoisuus	Rasemaatin saanto
0 päivää	0 : 100	20,0 g	-
2 päivää	33 : 67	17,6 g	5,8 g
5 päivää	48 : 52	15,6 g	7,5 g

Esimerkki 10

Liuosta, joka sisältää 50 g meso-triforiinia 150 ml:ssa dimetyyli-formamidia, kuumennetaan 4 tuntia 90°C:ssa. Ruskehtava liuos sekoitetaan jäädyttämisen jälkeen 1500 ml:aan vettä; sakka erotetaan imulla, pestään vedellä ja kuivataan 60°C:ssa. Saanto 47 g (94 % lisätystä määrästä).

Isomeerisuhde rasemaatti : meso-muoto 41 : 59;
so. rasemaatin saanto 19,3 g.

Esimerkki 11

Seosta, jossa on 50 g meso-triforiinia ja 100 ml N-metyylipyrrolidonia, kuumennetaan 3 1/2 tuntia 95°C:ssa. Jäädyttämisen jälkeen laimennetaan 1000 ml:lla vettä, kiteet erotetaan imulla, pestään vedellä ja kuivataan 60°C:ssa. Saadaan 46 g isomeeriseosta, jonka suhde rasemaatti: meso-muoto: 42,5 : 57,5, so. rasemaatin saanto 19,5 g.

Esimerkki 12

Seosta, jossa on 46 g meso-triforiinia, 400 ml sykloheksanonia ja 20 ml vettä, kuumennetaan 8 tuntia 95°C:ssa, jolloin muodostuu maitomaisen samea liuos. Sykloheksanoni tislataan suurimmalta osalta pois tyhjiössä, jäännös pestään vedellä, erotetaan imulla ja uutetaan huoneen lämpötilassa 50 ml:lla dimetyyli-formamidia. Imulla erotettu liuos laimennetaan 500 ml:lla vettä, sakka erotetaan imulla, pestään vedellä ja kuivataan 60°C:ssa.

Saadaan 19 g triforiini-tehoainetta, jonka isomeerisuhde rasemaatti: meso-muoto on 79:21, so. rasemaatin saanto on 15,0 g.

Patenttivaatimukset

1. N,N'-bis-[(1-formamido-2,2,2-trikloori)etyyli]-piperatsiini, jota käytetään fungisidina fytopatogeenisten sienten torjunnassa, t u n n e t t u siitä, että mainittu piperatsiiniyhdiste on rasemaatti ja/tai vasemmalle kiertävä isomeeri tai tämä rasemaatti ja/tai vasemmalle kiertävä isomeeri, johon tai joihin on lisätty korkeintaan 40 paino-% mesoyhdistettä.
2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen piperatsiiniyhdiste, t u n n e t t u siitä, että se sisältää 70 - 95 paino-% rasemaattia ja/tai vasemmalle kiertävää isomeeriä ja 5 - 30 paino-% meso-yhdistettä.
3. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 mukaisen isomeerin tai isomeeriseoksen valmistamiseksi uuttamalla N,N'-bis-[(formamido-2,2,2-trikloori)etyyli]-piperatsiini, t u n n e t t u siitä, että piperatsiinia joka sisältää noin 50 paino-% rasemaattia ja/tai vasemmalle kiertävää isomeeriä, uutetaan liuottimella tai liuotinaineseoksella, johon rasemaatin ja mesoyhdisteen liukoisuussuhde on vähintään noin 3 : 2, ja joka edullisesti on metanoli, sykloheksanoni, 90 % asetonia sisältävä vesiliuos, tetrahydrofuraani ja/tai dimetyyliformamidi eristetään uutettu aine ja haluttaessa puhdistetaan edelleen, erityisesti uudelleenkiteyttämällä tai kromatograafisesti.
4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että uuton liuotinta käytetään sellainen alimäärä, että ainoastaan rasemaatti ja/tai vasemmalle kiertävä isomeeri liukenee käytännöllisesti katsoen kokonaan, kun taas pääosa meso-yhdisteestä jää jäljelle jäännöksenä.

Patentkrav

1. N,N'-bis[(1-formamido-2,2,2-triklor)etyl]-piperazin, som användes som fungicid vid bekämpning av fytotoxiska svampar, k ä n n e t e c k n a d därav, att nämnda piperazinförening är en racemat och/eller en vänstervridande isomer eller denna racemat och/eller vänstervridande isomer, till vilken eller vilka satts högst 40 vikt-% mesoförening.
2. En piperazinförening enligt patentkravet 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att den innehåller 70-95 vikt-% racemat och/eller vänstervridande isomer och 5-30 vikt-% mesoförening.
3. Förfarande för framställning av en isomer eller isomerblandning enligt patentkravet 1, genom att extrahera N,N'-bis[(1-formamido-2,2,2-triklor)etyl]-piperazin, k ä n n e t e c k n a t därav, att piperazin, som innehåller ca. 50 vikt-% racemat och/eller vänstervridande isomer, extraheras med ett lösningsmedel eller en blandning av lösningsmedel, där racematen och mesoföreningens löslighetsförhållande är åtminstone ca 3 : 2, och som företrädesvis är metanol, cyklohexanon, 80 % aceton innehållande vattenlösning, tetrahydrofuran och/eller dimetylformamid, det extraherade ämnet isoleras och eventuellt renas ytterligare, särskilt genom nykristallisering eller kromatografiskt.
4. Förfarande enligt patentkravet 3, k ä n n e t e c k n a t därav, att vid extraheringen användes ett sådant underskott av lösningsmedel, att endast racematen och/eller den vänstervridande isomeren löser sig praktiskt taget helt medan däremot huvuddelen av mesoföreningen blir kvar som rest.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer

-