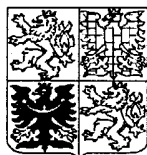


PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

287 245

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **1994 - 1536**

(22) Přihlášeno: **15.12.1992**

(30) Právo přednosti:
24.12.1991 GB 1991/9127355

(40) Zveřejněno: **15.02.1995**
(Věstník č. 2/1995)

(47) Uděleno: **10.08.2000**

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: **11.10.2000**
(Věstník č. 10/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/GB92/02323**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 93/13053**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.⁷:
C 07 C 253/30
C 07 C 255/39
C 07 C 255/38

(73) Majitel patentu:

ZENECA LIMITED, London, GB;

(72) Původce vynálezu:

Cleugh Ernest Stephen, Royston, GB;
Milner David John, Whitefield, GB;

(74) Zástupce:

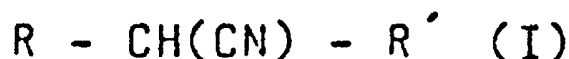
Traplová Jarmila JUDr., U průhonu 36, Praha 7,
17000;

(54) Název vynálezu:

Způsob izomerizace pyrethroidů

(57) Anotace:

Způsob izomerizace sloučeniny obecného vzorce I, kde R je 3-substituovaná 2,2-dimethylcyklopropylkarbonyloxyskupina nebo 2-fenyl(C₁₋₄-alkanoyl)oxyskupina, a R tedy obsahuje alespoň jedno rozštěpené chirální centrum, které je stabilní za podmínek tohoto způsobu, a R' je fenylová skupina, popřípadě substituovaná halogenem, fenylovou skupinou nebo fenoxyskupinou, nebo pyridylová skupina, popřípadě substituovaná fenoxyskupinou, pro získání jediného izomeru nebo racemické modifikace tvořené izomerem a jeho enantiomerem, při kterém se nechá reagovat epimer izomeru sloučeniny I nebo racemát tvořený epimerem a enantiomerem epimeru sloučeniny I v roztoku nebo suspenzi v jednosytném nižším alkanolu obsahujícím až do 6 atomů uhlíku, ve kterém může být přítomna voda v množství nejvýše 20 % objemově, v rozsahu limitů rozpustnosti, s kyanidem alkalického kovu, bez přítomnosti báze, přičemž izomer, nebo racemická modifikace tvořená izomerem a jeho enantiomerem, je méně rozpustný ve výše uvedeném jednosytném nižším alkanolu než epimer izomeru nebo racemát tvořený epimerem izomeru a enantiomerem epimeru.



CZ 287245 B6

Způsob izomerizace pyrethroidů

Oblast techniky

Vynález se týká způsobu převádění jednoho izomeru na druhý izomer, přičemž první i druhý izomer jsou epimery téže sloučeniny. Konkrétně se vynález týká tohoto způsobu u sloučenin, obecně známých jako pyrethroidy.

Dosavadní stav techniky

Pyrethroidy se obvykle připravují esterifikačními postupy, při kterých se získají směsi izomerů. Je známo, že některé izomery mají vyšší insekticidní účinek než ostatní izomery, a to vedlo k tomu, že se vyvíjejí techniky, při nichž se získávají více účinné izomery a při nichž se převádí méně účinné izomery na izomery více účinné. Tyto postupy jsou popsány například v britském patentu č. 1 542 594, v evropském patentu č. 107 296 a v patentu USA č. 4 997 970, přičemž všechny tyto postupy jsou charakterizovány použitím báze. Avšak za podmínek při těchto postupech báze nejenom podporuje žádoucí izomerizaci přes odstranění protonu vedoucí k epimerisaci na uhlíkovém atomu, který nese kyanoskupinu, ale také, na neštěstí, může katalyzovat rozklad esterů, což vede ke sníženým výtěžkům požadovaného produktu.

Řada těchto pyrethroidních produktů obsahujících pouze jeden nebo dva izomery je prodávána, jako například: delta-methrin (S-alfa-kyan-3-fenoxybenzyl-1R, 3R-3-(2,2-dibromvinyl)-2,2-dimethylcyklopropankarboxylát), acrinathrin (S-alfa-kyan-3-fenoxybenzyl-1R, 3S-3/2-(2,2,2-trifluor-1-trifluormethylethoxykarbonyl)vinyl-2,2-dimethylcyklopropankarboxylát), S-fenvalerat (S-alfa-kyan-3-fenoxybenzyl-S-2-(4-chlorfenyl)-3-methylbutyrát) a lambda-cyhalothrin (racemická směs S-alfa-kyan-3-fenoxybenzyl-1R, 3R-3-(Z-2-chlor-3,3,3-trifluorprop-1-en-1-yl)-2,2-dimethylcyklopropankarboxylátu a jeho enantiomeru).

Z EP-A-0002289 je známá přeměna jediného izomeru (+)-R- α -kyan-3-fenoxybenzyl-(+)-S- α -isopropyl-4-chlorenylacetátu na epimerní (-)-S- α -kyan-3-fenoxybenzylester, při které se na roztok izomeru působí bází.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je způsob izomerizace sloučeniny obecného vzorce I



kde

R je 3-(2,2-dihalogenvinyl)-2,2-dimethylcyklopropylkarbonyloxyskupina, 3-(2-fenyl-2-halogenvinyl)-2,2-dimethylcyklopropylkarbonyloxyskupina, 3-(2-halogenalkyl-2-halogenvinyl)-2,2-dimethylcyklopropylkarbonyloxyskupina, 3-(2,2-dialkylvinyl)-2,2-dimethylcyklopropylkarbonyloxyskupina, 3-(2-alkoxykarbonylvinyl)-2,2-dimethylcyklopropylkarbonyloxyskupina, 3-(2-alkoxykarbonyl-2-halogenvinyl)-2,2-dimethylcyklopropylkarbonyloxyskupina nebo 2-fenylalkanoyloxyskupina, kde alkylové, alkoxylové a alkanoylové části obsahují vždy 1 až 4 atomy uhlíku, a R tedy obsahuje alespoň jedno rozštěpené chirální centrum, které je stabilní za podmínek tohoto způsobu, a

R' je fenylová skupina, popřípadě substituovaná halogenem, fenylovou skupinou nebo fenoxyskupinou, nebo pyridylová skupina, popřípadě substituovaná fenoxyskupinou,

pro získání jediného izomeru této sloučeniny obecného vzorce I nebo racemické modifikace tvořené izomerem a jeho enantiomerem,

při kterém se nechá reagovat epimer izomeru sloučeniny obecného vzorce I nebo racemát tvořený epimerem a enantiomerem epimeru sloučeniny obecného vzorce I v roztoku nebo suspenzi
 5 v jednosytném alkanolu obsahujícím až do 6 atomů uhlíku, ve kterém může být přítomna voda v množství nejvýše 20 % objemově, v rozsahu limitů rozpustnosti, s kyanidem alkalického kovu, bez přítomnosti báze, přičemž izomer, nebo racemická modifikace tvořená izomerem a jeho enantiomerem, je méně rozpustný ve výše uvedeném jednosytném nižším alkanolu než epimer izomeru nebo racemát tvořený epimerem izomeru a enantiomerem epimeru.

10

Termín „racemická modifikace“, jak je zde užíván, označuje izomer a jeho enantiomer, termín „racemát“ označuje epimer izomeru a enantiomer epimeru.

15

Výhodným provedením způsobu podle vynálezu je způsob přípravy izomeru z jeho epimeru, přičemž tento epimer byl získán při výrobě ve směsi s izomerem, a podobně způsob přípravy racemické modifikace obsahující izomer a jeho enantiomer z racemátu obsahujícího epimer a enantiomer epimeru, přičemž racemát byl získán při výrobě ve směsi s izomerem a jeho enantiomerem.

20

Způsob podle vynálezu lze použít pro přípravu deltamethrinu, acrinathrinu, S-fenvaleratu a labda-cyhalothrinu z prekursorů, ve kterých je požadovaný izomer nebo racemát ve směsi se svým epimerem nebo epimerním racemátem, bez nebezpečí, že dojde ke snížení výtěžku způsobeném rozkladem katalyzovaným bází, jak je tomu u způsobů známých z dosavadního stavu techniky. Navíc se ukazuje, že způsobem podle vynálezu se pracuje po kratší dobu, což naznačuje, že
 25 použití kyanidu způsobujícího izomerizaci přináší nečekané, ale významné ekonomické výhody ve srovnání se známými postupy epimerisace katalyzovanými bází.

30

Přesný mechanismus, kterým způsob podle vynálezu řídí izomerizaci epimeru požadovaného izomeru na produkt, není zcela jasný, ale jedním možným vysvětlením je to, že může docházet k napadení atomu uhlíku, který nese kyanoskupinu, kyanidovým aniontem způsobujícím vytěsňování kyanoskupiny mechanismem S_N2 s původním obrácením chiralit. Protože izomerní produkt je méně rozpustný než epimer, začne krystalizovat z reakční směsi, jakmile se roztok stává nasyceným pokud jde o izomer, a to řídí tento způsob ve prospěch přípravy méně rozpustného izomeru.

35

Jako jednosytné alkanoly obsahující až do 6 atomů uhlíku lze použít například isopropanol, isobutanol a terc.butanol, nebo jejich směsi.

40

Výhodný je rozvětvený alkanol, jako je isopropanol, obsahující od 2 do 15 % objemových vody.

45

Jako kyanid alkalického kovu lze výhodně použít kyanid sodný nebo kyanid draselný. Kyanid může být použit v pevné formě, přičemž v tomto případě musí být jakákoliv zbytková látka ke konci postupu oddělena od pevného produktu podle selektivní rozpustnosti, a to buď promytím vodou, čímž se rozpustí kyanid, nebo extrakcí organickým rozpouštědlem, čímž se rozpustí produkt. Alternativně lze kyanid použít ve formě vodného roztoku, který, použije-li se
 50 v nadbytku, může způsobit za použití určitých rozpouštědel vznik dvoufázového systému, přičemž v tomto případě lze provedení způsobu usnadnit použitím katalyzátoru přenosu fází, jako je výše uvedený kvarterní amoniový kyanid. Výhodně je kyanid přítomen v množství od 0,5 do 15 mol %, vzhledem k epimeru.

55

Jestliže se tento způsob použije pro přípravu labda-cyhalothrinu z cyhalothrinu, pak rozpouštědlem nebo ředidlem je s výhodou vlhký isopropanol obsahující od 2 do 15 % objemově vody a jako zdroj kyanidových iontů se s výhodou použije kyanid sodný, a to v množství od 0,5 do 15 mol %, vztaženo na epimer a jeho enantiomer.

Vhodnou technikou pro izolaci produktu je vylití obsahu reakční nádoby do nadbytku zředěné vodné kyseliny, jako je kyselina sírová, nebo výhodně do zředěného vodného roztoku chlornanu alkalického kovu. Tuto techniku lze použít u reakčních směsí obsahujících kyanid buď v pevné formě, nebo ve formě roztoku a umožňuje tak izolaci produktu buď filtrací, nebo extrakcí rozpouštědlem.

Způsob podle vynálezu může být prováděn v nádobách, ve kterých lze teplotu regulovat vnějším ohříváním nebo chlazením. Rychlost vylučování krystalického produktu se zvyšuje snižováním rozpustnosti produktu prováděním postupu při nižších teplotách a mícháním obsahu nádoby tak, že se provádí intensivní míchání. Doba, po kterou se postup provádí, závisí na rychlosti tvorby produktu, ale není téměř určitě nižší než 1 hodinu nebo vyšší než 60 hodin. Požadované přesné podmínky se mohou měnit v závislosti na určitém produktu, ale obecně se postup provádí při teplotě v rozmezí od -10°C do 20°C po dobu od 15 do 45 hodin.

I když při přípravě určitých produktů se způsob může provádět pouze přidáním kyanidu k roztoku epimeru a mícháním směsi při příslušné teplotě po určitou dobu, je často užitečné, zejména u produktů majících nízké teploty tání nebo relativně vyšší rozpustnost, přidat ke směsi určité množství produktu v pevné krystalické formě tak, že vznikne krystalický povrch, na kterém může krystalovat další produkt. Množství přidávaného krystalického produktu není kritické za předpokladu, že je dostatečné pro vznik nasyceného roztoku s určitou částí zbývající v nerozpuštěném stavu při určitých pracovních teplotách. V následujících příkladech je vynález blíže objasněn na způsobu přípravy lambda-cyhalothrinu. Jak bylo uvedeno výše, lambda-cyhalothrin je racemickým produktem sestávajícím z izomeru S-alfa-kyan-3-fenoxybenzyl-1R, 3R-3-(Z-2-chlor-3,3,3-trifluorprop-1-en-1-yl)-2,2-cyklopropankarboxylátu a jeho enantiomeru. Lambda-cyhalothrin se získává z cyhalothrinu, který se připravuje jako směs čtyř izomerů v přibližně stejných množstvích, dvou izomerů tvořících lambda-cyhalothrin a epimerů těchto dvou izomerů, to je R-alfa-kyan-3-fenoxybenzyl-1R, 3R-3-(Z-2-chlor-3,3,3-trifluorprop-1-en-1-yl)-2,2-cyklopropankarboxylát a jeho enantiomer. Pro usnadnění odkazů na tyto dva páry izomerů se zde používá výraz „izomerní pár I“ (lambda-cyhalothrin) a „izomerní pár II“.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Cyhalothrin (105 g), vlhký isopropanol obsahující 2,7 nebo 8,0 % hmotn./hmot. vody (270 g), kyanid sodný (6,5 g) a krystalický lambda-cyhalothrin se umístí do jednolitrové skleněné nádoby opatřené dvojitým turbínovým skleněným míchadlem a chladicím pláštěm a udržuje se při teplotě -5°C cirkulací chlazené směsi vody a ethylenglykolu za míchání po dobu 24 hodin, načež se poměr izomerního páru I: izomernímu páru II stanoví plynovou chromatografií. V míchání se pokračuje dalších 24 hodin, načež se stanoví druhý poměr I : II.

Výsledky jsou shrnuty v tabulce I níže ve srovnání s výsledky získanými pro obdobné pokusy s diisopropylaminem, přítomným místo kyanidu.

Tabulka I

Poměr izomerních párů I : II			
Činidlo	% vody	24 hodin	48 hodin
kyanid sodný	2,7	96,0	96,1
diisopropylamin	2,7	93,6	95,1
kyanid sodný	8,0	96,3	96,4
diisopropylamin	8,0	94,9	96,5

Z toho je zřejmé, že použití kyanidu usnadňuje provedení tohoto postupu za asi 24 hodin, zatímco za použití aminu je třeba značně delšího času pro dosažení obdobného konce reakce.

5

PATENTOVÉ NÁROKY

10

1. Způsob izomerizace sloučeniny obecného vzorce I



15 kde

R je 3-(2,2-dihalogenvinyl)-2,2-dimethylcyklopropylkarbonyloxyskupina, 3-(2-fenyl-2-halogenvinyl)-2,2-dimethylcyklopropylkarbonyloxyskupina, 3-(2-halogenalkyl-2-halogenvinyl)-2,2-dimethylcyklopropylkarbonyloxyskupina, 3-(2,2-dialkylvinyl)-2,2-dimethylcyklopropylkarbonyloxyskupina, 3-(2-alkoxykarbonylvinyl)-2,2-dimethylcyklopropylkarbonyloxyskupina, 3-(2-alkoxykarbonyl-2-halogenvinyl)-2,2-dimethylcyklopropylkarbonyloxyskupina nebo 2-fenylalkanoyloxyskupina, kde alkylové, alkoxylové a alkanoylové části obsahují vždy 1 až 4 atomy uhlíku, a R tedy obsahuje alespoň jedno rozštěpené chirální centrum, které je stabilní za podmínek tohoto způsobu,

25

a

R' je fenylová skupina, popřípadě substituovaná halogenem, fenylovou skupinou nebo fenoxyskupinou, nebo pyridylová skupina, popřípadě substituovaná fenoxyskupinou, pro získání jediného izomeru této sloučeniny obecného vzorce I nebo racemické modifikace tvořené izomerem a jeho enantiomerem, **vyznačující se tím**, že se nechá reagovat epimer izomeru sloučeniny obecného vzorce I nebo racemát tvořený epimerem a enantiomerem epimeru sloučeniny obecného vzorce I v roztoku nebo suspenzi v jednosytném nižším alkanolu obsahujícím až do 6 atomů uhlíku, ve kterém může být přítomna voda v množství nejvýše 20 % objemově, v rozsahu limitů rozpustnosti, s kyanidem alkalického kovu, bez přítomnosti báze, přičemž izomer, nebo racemická modifikace tvořená izomerem a jeho enantiomerem, je méně rozpustný ve výše uvedeném jednosytném nižším alkanolu než epimer izomeru nebo racemát tvořený epimerem izomeru a enantiomerem epimeru.

40

2. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se použije epimer získaný při přípravě ve směsi s izomerem nebo racemát získaný při přípravě ve směsi s izomerem a jeho enantiomerem.

45

3. Způsob podle nároku 1 nebo 2, **vyznačující se tím**, že izomerizovanou sloučeninou obecného vzorce I je insekticidně účinný pyrethroid.

50

4. Způsob podle nároku 3, **vyznačující se tím**, že se připravuje pyrethroid vybraný ze skupiny zahrnující deltamethrin, acrinathrin, S-fenvalerat a lambda-cyhalothrin.

5. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se kyanid alkalického kovu použije v pevné formě.

55

6. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se kyanid alkalického kovu použije ve formě vodného roztoku v přítomnosti katalyzátoru přenosu fází.

7. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se reakce provádí při teplotě v rozmezí od -10°C do 20°C .
- 5 8. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se jako jednosytný nižší alkanol použije vlhký isopropanol, obsahující od 2 do 15 % objemově vody.
- 10 9. Způsob podle nároku 2, **vyznačující se tím**, že se jako sloučenina obecného vzorce I použije lambda-cyhalothrin, jako jednosytný nižší alkanol vlhký isopropanol, obsahující od 2 do 15 % objemově vody a jako kyanid alkalického kovu kyanid sodný v množství od 0,5 do 15 mol %, vztaženo na epimer a jeho enantiomer.

15

Konec dokumentu
