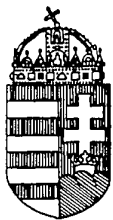


(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG
ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL**

**SZABADALMI
LEÍRÁS
SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY**

(11) Lajstromszám:

208 311 B

(21) A bejelentés száma: 5645/89
(22) A bejelentés napja: 1989. 11. 02.

(51) Int. Cl.⁵

C 07 D 213/643
C 07 B 57/00

(40) A közzététel napja: 1991. 05. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1993. 09. 28. SZKV 93/09

(72) Feltalálók:

Tompa József 51%, Tiszavasvári (HU)
Bartha Ferenc 14%, Tiszavasvári (HU)
dr. Timár Tibor 10%, Tiszavasvári (HU)
dr. Répásiné Veres Ágota 4%, Tiszavasvári (HU)
dr. Galamb Vilmos 1%, Tiszavasvári (HU)
Füziné Porkoláb Éva 10%, Tiszalök (HU)
dr. Miklós Dezső 10%, Veszprém (HU)

(73) Szabadalmas:

ALKALOIDA Vegyészeti Gyár,
Tiszavasvári (HU)

**(54) Rezolválási eljárás a 2-/4-(5-trifluor-metil-2-piridil-oxi)-fenoxi/- propánsav
enantiomerjeinek előállítására**

(57) KIVONAT

Eljárás 2-[4-(5-trifluor-metil-2-piridil-oxi)-fenoxi]-
propánsav rezolválására oly módon, hogy

a., az S-(-)-enantiomer esetén a racém sav 1-4 szén-
atomszámú telített alkohollal készült oldatával és
az S-(-)-1-fenil-etil-amin bázis etanolos oldatával
sót képeznek,

b., az R-(+)-enantiomer előállítás esetén a racém sav
1-4 szénatomszámú telített alkohollal készült ol-

datával és az R-(+)-1-fenil-etil-amin bázis etanolos
oldatával sőt képeznek.

majd 0-(-25) °C-on, előnyösen (-15)-(-20) °C-on a
diasztereomer sőt adott esetben többször is kikristá-
lyosítják, szűrik, majd ásványi savval a megfelelő
enantiomer szerves sójából felszabadítják, majd a re-
akcióelegyből vízzel nem elegyedő oldószerezrel – elő-
nyösen éterrel – a megfelelő enantiomer savat kiextra-
hálják, majd az oldószert eltávolítják.

A találmány tárgya eljárás a 2-[4-(5-trifluor-metil-2-piridil-oxi)-fenoxil]-propánsav (R)-(+)-(I./a. képlet), illetve (S)-(-)-(I./b. képlet) enantiomerjének nagy optikai tisztaságban történő előállítására a racém sav (R)-(+)-(II./a. képlet), illetve (S)-(-)-1-fenil-etil-aminnal (II./b. képlet) való rezolválásával.

A 2-[4-(5-trifluor-metil-2-piridil-oxi)-fenoxil]-propánsav különféle származékai szelektív, egyszikű növények elleni herbicid hatással rendelkeznek, és mint ilyenek, gyomirtószer-készítmények hatóanyagaiként hasznosíthatók.

Ilyen származékokat írnak le többek között a DE 2.812.571 számú német szabadalmi leírásban (ISHIHARA SANGYO KAISHA LTD., CA 90: 152017g; ekvivalenciák: GB 1.599.121 és 1.599.126, illetve HU 182.508 szabadalmak), a GB 2.002.368 számú brit szabadalmi leírásban (Imperial Chemical Industries PLC, CA 92: 58618y; ekvivalensek: EP 107.866, US 4.555.575, illetve a HU 185.767 lajstromszámú szabadalmak), a DE 2.755.536 számú szabadalmi leírásban (Ciba-Geigy AG., CA 91: 107901a), az EP 483. számú szabadalmi leírásban [Dow Chemical Company, USA, CA 90, 203882 v; egyéb megfelelések: US 4.491.468 (CA 102: 149124a), US 4.523.017]), az EP 3.313 számú szabadalmi leírásban (Ciba-Geigy AG., CA 92: 41772w; CH 928/78; ekvivalencia: US 4.213.774), az EP 120.393 számú szabadalmi leírásban (Nihon Tokushu Noyaku Seizo K.K., CA 102: 24497t, JP 47027/83), továbbá Haga T. és munkatársai két, hatás-szerkezet összefüggések vizsgálatával kapcsolatos cikkükben [J. Pesticide Sci., 10(2), 257–262 (1985) és u.ott, 12(2), 311–325 (1987)].

Ismeretes az irodalomból, hogy a kiralitáscentrumot tartalmazó 2-[4-(5-trifluor-metil-2-piridil-oxi)-fenoxil]-propánsav-származékok két optikai izomerje közül csak az (R)-enantiomerek rendelkeznek herbicid hatással.

Az előzőekben felsorolt szabadalmak, illetve találmányi bejelentések közül csak egy (a GB 2.002.368 számú brit bejelentés) tesz említést arról, hogy az oltalmi körbe tartozó vegyületeknek kétféle optikai izomerje létezik, azonban egyetlenegy idézett irodalomban sem található példa vagy leírás az enantiomerek előállítására, illetve herbicid hatásának vizsgálatára vonatkozóan.

Cartwright, a már idézett GB 2.002.368 számú brit bejelentés feltalálója külön szükségesnek látta szabadalmi oltalmat kérni – és szerezni – az említett bejelentés oltalmi körébe tartozó vegyületek (R)-enantiomerjeire, illetve az (R)-enantiomert a racémátoknál magasabb arányban (>50%) tartalmazó enantiomer keverékre az 1979. 02. 15-én bejelentett EP 3.890 számú (Imperial Chemical Industries PLC., CA 92: 76305y;) szabadalmi leírásban. A külön bejelentést azzal indokolta, hogy ha a találmány szerinti vegyületek szintézisét szokványos módon hajtják végre, akkor az (R) és (S) enantiomerek egyenlő arányú, racém elegyét kapják termékként. A biológiailag ténylegesen aktív (R)-enantiomerek előállítása csak sztereospecifikus szintézissel lehetséges. A szabadalmi leírás példájában a feltaláló a

sztereospecificitást királis reaktáns [(R)-(+)-, illetve (S)-(-)-metil-2-bróm-propionát] alkalmazásával biztosította. A célvegyületek a konfiguráció inverziójával képződtek. A bemutatott példák adatai jól demonstrálják, hogy a termékek optikai tisztaságát meghatározza a kiindulási anyagok optikai tisztasága. Csak a leíró részben említik meg, hogy hasonló eredmény érhető el, ha – egy másik szintézisúton – királis intermedierként (R)-(+)-2-(4-hidroxi-fenoxi)-propánsavat, illetve annak megfelelő származékát használják. Ez esetben a célvegyület a konfiguráció retenciójával képződik.

Az EP 2.925 számú szabadalmi leírásban (Imperial Chemical Industries Ltd., CA 92: 58622v); ismertették a 2-[4-(3,5-diklór-2-piridil-oxi)-fenoxil]-propánsav rezolválását. Rezolválószerként (S)-(-)-1-fenil-etil-amint alkalmaztak, a képződött diasztereomer sópár frakcionált átkristályosítását toulolból végezték. A kristályosodott diasztereomer sóból savanyítással az (R)-(+)-enantiomer savat nyerték.

Az EP 133.033 és 133.034 lajstromszámú szabadalmi leírásokban (Imperial Chemical Industries PLC., CA 102: 165249a, illetve CA 102: 165251v) többek között a racém 2-[4-(5-trifluor-metil-2-piridil-oxi)-fenoxil]-propánsav (S)-enantiomer komponensének (R)-enantiomerré invertálását írták le. Az inverziót különböző mikroorganizmusok alkalmazásával valósították meg.

Cambou és Klibanov (Biotechnol. Bioeng., 1984, 26(12), 1449–54; CA 102: 130435f) alternatív enzimkatalizált rezolválási módszerek – úgymint enantioszelektív hidrolízis, észteresítés illetve átészterezés – összehasonlító vizsgálatai során egyebek között megállapították, hogy lehetséges különböző aril-oxi-fenoxi-propánsav-észterek előállítása a megfelelő metilészterek lipáz-katalizált átészterezésével. A visszamaradt és elválasztott (S)-enantiomer metilészter nátrium-metiláttal melegítve racemizálható és a folyamat elejére visszavezethető (Sheldon és mtsai: Enzymatic methods for the industrial synthesis of optically active compounds; Ariëns és mtsai: Chemicals in Agriculture, Vol. 1.: Stereoselectivity of Pesticides: Biological and Chemical Problems. 14. fejezet 409–451. old. Elsevier, 1988. CA 109: 2466z)

Az idézett irodalmakból megismert módszereket értékelve a következőket állapítottuk meg:

a; A királis alapanyagokat, illetve intermediert felhasználó eljárások eredményeként legfeljebb olyan optikai tisztaságú terméket nyerhetünk, mint amilyen a királis reaktáns optikai tisztasága. Ez utóbbiak alkalmazása olyan (enyhe) reakciókörülmények biztosítását követeli meg, amelyek mellett racemizáció nem, vagy csak jelentéktelen mértékben következik be. A királis reaktánsok ára exponenciálisan növekszik optikai tisztaságukkal.

b; A mikroorganizmusokat és enzimeket használó rezolválási eljárások kivitelezése igen körülményes (komoly gondot jelent a mikroorganizmusok szaporítására alkalmas törzstenyésztés, a megfelelő táptalaj biztosítása, a megfelelő enzimek kinyerése, immobilizálása, visszanyerése, stb...), a reakcióidő

hosszú, 1–2 nap. Mindezen hátrányokkal kevésbé kompenzálja, hogy jól választott körülmények esetén az enantioselectivitás rendkívül jó. Az irodalomból megismert módszerek legfeljebb gramm-léptékű mennyiségek előállítására alkalmasak.

c; A Cartwright által kidolgozott, (S)-(-)-1-fenil-etilamin rezolválószer alkalmazó eljárás a 2-[4-(5-trifluor-metil-2-piridil-oxi)-fenoxi]-propánsav rezolválására nem bizonyul használhatónak, mivel toluolból a diasztereomert nem sikerült kristályosítanunk.

A bevezetőben idézett irodalmak által kínált lehetőségeket mérlegelve célul tűztük ki a 2-[4-(5-trifluor-metil-2-piridil-oxi)-fenoxi]-propánsav (R)-, illetve (S)-enantiomerjének minél nagyobb optikai tisztaságban történő előállítását, diasztereomer sópár-képzésen alapuló rezolválással. A célkitűzés megvalósítása alapját képezte annak a munkának, amely különböző, herbicid hatású (R)-(+)-2-[4-(5-trifluor-metil-2-piridil-oxi)-fenoxi]-propánsav-származékok szintézisére és herbicid aktivitásuk vizsgálatára irányult. Rezolváló ágensnek a leginkább könnyen hozzáférhető 1-fenil-etil-amint választottuk.

A rezolválás elméletével és gyakorlatával kapcsolatban számos publikáció jelent már meg, melyek között összefoglaló jellegű művek, és egy-egy feladat konkrét megoldását ismertető cikkek egyaránt megtalálhatók, pl.: J. Jacques, A. Collet és S. H. Wilen: *Enantiomers, Racemates, and Resolutions*. (John Wiley and Sons, 1981.); Fogassy E., Ács M., Tőke L.: *Optikai izomerek előállítása* (A kémia újabb eredményei sorozat 65. kötet, 163–315. Szerk. Csákvári B., Akadémiai Kiadó Budapest 1987.; CA 108: 74410d). S. H. Wilen: *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* (Ed. by E. L. Eliel, Notre Dame-London, 1972.); D. R. Buss and T. Vermeulen: *Optical Isomer Separation* [Industries and Engineering Chemistry 60(8) 12–28 (1968)].

Az (R)-(+)-, illetve (S)-(-)-enantiomer 1-fenil-etilamin a kereskedelmi forgalomban megfelelő optikai tisztaságban elfogadható áron beszerezhető, vagy jól reprodukálható, az irodalomban részletesen leírt módszerrel előállítható (pl.: Addison Ault: *Org. Synth., Coll. Vol. V., 932–36*).

A rezolválás alapját az 1. reakcióséma szerint lejátszódó folyamatok képezik: a racém A szubsztrát egy-egy sópárt képez az (R)- vagy (S)-enantiomer B bázissal. A sóképzés körülményeinek megfelelő megválasztásával (oldószer, hőmérséklet) a sópár egyik tagja az oldatból kikristályosodik, a másik oldatban marad. A többször megismételt kristályosítás eredményeként a jobban kristályosodó só gyakorlatilag tisztán nyerhető, belőle az egyik vagy másik sav-enantiomer felszabadítható.

A Cartwright által szabadalmaztatott rezolválási eljárásán kívül a szakirodalomból egy másik (hetero)aril-oxi-fenoxi-propánsav rezolválási módszer is ismert: Sakata és munkatársai a 2-[4-(6-klór-2-kinoxalil-oxi)-fenoxi]-propánsav enantiomerjeit (-)-cinkonidinnak, illetve (+)-cinkoninnal képzett diasztereomer sóik

frakcionált átkristályosításával állították elő [J. Pesticide Sci., 10, 75–79 (1985)]. Mindkét esetben az (R)-(+)-sav a (-)-bázissal alkotott jobban kristályosodó sót.

Találmányunk lényege az a felismerés, hogy a két irodalmi példával ellentétben – nemvárt módon – a 2-[4-(5-trifluor-metil-2-piridil-oxi)-fenoxi]-propánsav (R)-(+)-enantiomerje az (R)-(+)-1-fenil-etil-aminnal, az (S)-(-)-enantiomerje pedig az (S)-(-)-1-fenil-etilamin bázissal alkot jobban kristályosodó sót, a kiviteli példákban ismertetett körülmények alkalmazása esetén.

Találmányunk részleteit a következő példákban ismertetjük:

15 *1. példa (RS)-(+)-2-[4-(5-trifluor-metil-2-piridil-oxi)-fenoxi]-propánsav előállítása*

Anyagszükséglet:

192,0 g (0,75 mól)	4-(5-trifluor-metil-2-piridil-oxi)-fenol
100,0 g (0,92 mól)	(RS)-(+)-2-klór-propánsav
900,0 g (kb. 1500 mL)	xilol
78,0 g (1,95 mól)	nátrium-hidroxid, 50 t%-os vizes oldatában
90,0 g (0,78 mól)	85 t%-os foszforsav

25 Egy 1500 mL-es, hőmérővel, csepegtető adagolóval és Dean-Stark vízleválasztó feltéttel felszerelt háromnyakú szulfuráló lombikba – amelynek tartalmát olajfürdős mágneses keverővel melegítjük, illetve keverjük – bemérünk 900,0 g (1050 mL) xilolt, 192,0 g (0,75 mól) 4-(5-trifluor-metil-2-piridil-oxi)-fenolt és a kevertetett szuszpenzióhoz hozzáadjuk a 100,0 g (0,92 mól) (RS)-(+)-2-klór-propánsavat. A csepegtető adagolóba bemérjük 78,0 g (1,95 mól) nátrium-hidroxid 50 t%-os oldatát (kb. 103 mL). A rendszert a vízleválasztó feltét hűtőjének felső végén keresztül 27 kPa-os vákuum alá helyezük, és megkezdjük a reaktor tartalmának melegítését. Amikor a hőmérséklet eléri a 35 75 °C-ot, a reakcióelegy forrni kezd. Ekkor megkezdjük a lúg adagolását, és ezzel egyidejűleg az azeotrop desztillációt. A beadagolás – amely kb. két órát vesz igénybe – befejeztével még 15 percig 90 °C-on kevertetjük a reakcióelegyet, majd megszüntetjük a vákuumot. A xilolos szuszpenziót egy másik, nagyobb (2500 mL) térfogatú keverős reaktorba visszük át, amelyben 300 mL víz hozzáadásával 10 percig 85 °C-on kevertetjük, majd ezután ugyanezen a hőmérsékleten 90 g (0,78 mól) 85 t%-os foszforsav beadagolásával lesavazzuk az elegyet. Tíz perc utókeverést követően 2000 mL-es választótölcsérbe visszük át az anyagot, s elválasztjuk a fázisokat. A xilolos oldatot vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, szűrés után aktív szénrel derítjük, végül a xilolos oldatot rotációs bepárlón, jó vákuumban szárazra pároljuk. 226 g terméket kapunk, amely mennyiség 92%-os hozamnak fele meg. 50 Rezolváláshoz a nyers savat n-hexánból kristályosíthatjuk át, de a nyerstermék közvetlenül is felhasználható a diasztereomer só képzéséhez.

60 *2. példa (S)-(-)-2-[4-(5-trifluor-metil-2-piridil-oxi)-fenoxi]-propánsav előállítása rezolválással*

Anyagszükséglet:

116,4 g (0,36 mól)	racém sav az 1. példa szerint előállított
43,4 g (0,36 mól)	(S)-(-)-1-fenil-etil-amin
140,0 mL	absz. etanol
110,0 mL	dietil-éter
30,0 mL	18 t%-os vizes hidrogén-klorid-oldat

Egy 300 mL-es Erlenmeyer-lombikba bemérünk 116,4 g (0,36 mól) az 1. példában leírtak szerint előállított racém savat, és melegítés közben 120 mL absz. etanolban feloldjuk. Az oldatot az esetleges, nem oldódó szennyeződéseitől redős szűrőn megsűrjük (erre általában akkor van szükség, ha nem átkristályosított savat használunk), és hozzámérjük 43,3 g (0,36 mól) (S)-(-)-1-fenil-etil-amin 20 mL absz. etanollal készített elegyét (1. megjegyzés). Az oldatot aktívszennyezzük, szűrjük, majd szobahőmérsékletre történő lehűtést követően kristályosodni mélyhűtőbe (-18–20 °C) helyezük (2. megjegyzés). A kristályosan kiváló diasztereomer sót hidegen szűrjük, és minimális mennyiségű, ugyancsak a mélyhűtőben hűtött, tiszta absz. etanollal a szűrőn levő kristályokat leöblítjük. Az így nyert első generációs kristályokat még legalább egyszer szükséges átkristályosítani, hogy tiszta diasztereomer sót kapjunk (3. megjegyzés).

A sav felszabadítása céljából 19,9 g (0,044 mól) diasztereomer sót 30 mL 18 t%-os vizes hidrogén-klorid-oldattal elkeverjük, a vizes oldatot 50 mL éterrel kirázzuk, s a fázisok elválasztását követően a műveletet 2×30 mL éterrel megismételjük. Az egyesített éteres fázisokat telített nátrium-klorid oldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfáton szárítjuk, végül rotációs bepárlón oldószermentesre pároljuk. 13,9 g savat kapunk (hozam: 96,7%), sűrű viszkózus, halvány sárga olaj formájában. A sav fajlagos forgatóképességét $[\alpha]_D^{20} = -25,3^\circ$ (c=2%, metanol), a belőle készített metilészterét $[\alpha]_D^{20} = -40,0^\circ$ (c=2%, metanol)

értékűnek mértük. Ez utóbbi királis HPLC alapján >99% enantiomer tisztaságnak (ee) felel meg.

Megjegyzések:

1. Az 1-fenil-etil-amin szén-dioxid-megkötő képessége igen erős, ezért beméréskor, illetve felhasználáskor gondoskodni kell arról, hogy a levegővel lehető legrövidebb ideig érintkezzen.
2. Célszerű az oldatot korábbi frakcionált kristályosítás során nyert tiszta diasztereomer sókristállyal beoltani, mielőtt mélyhűtőbe helyezük.
3. A diasztereomer só, illetve a savkomponens enantiomertisztaságát a felszabadított sav, és a belőle készített metilészter fajlagos forgatóképességének mérésével, valamint a metilészter enantiomerek királis HPLC-kolonnán történő szétválasztásával határoztuk meg.

A metilészterre alakítást a következőképpen végezzük:

- 1,0 g (kb. 3 mmól) savat 10 mL metanolban katalitikus mennyiségű p-toluolszulfonsav jelenlétében 4 órán át refluxoltatjuk, majd az oldatot szárazra pároljuk. A maradékot éterben felvesszük, és telített nátrium-hidrogén-karbonát-oldattal kirázzuk. A vizes fázistól elválasztott éteres oldatot vízmentes magnézium-szulfáton megsűrítjük, végül oldószermentesre pároljuk.

3. példa (R)-(+)-2-[4-(5-trifluor-metil-2-piridil-oxi)-fenoxi]-propánsav előállítása rezolválással

A 2. példában ismertetettel azonos módon, (R)-(+)-1-fenil-etil-amint használva (R)-enantiomer savhoz juthatunk.

- Az 1. számú táblázatban bemutatjuk egy diasztereomer só dúsítási folyamat fajlagos forgatóképesség adatainak, és a HPLC-vel mért enantiomer-összetétel változását az átkristályosítás megisméltése számának függvényében:

1. Táblázat

Anyag*	Sav		Metilészter				Enant. tiszt. e.e. [%]
	[α] (c=2,0%)		[α] (c=2,0%)		HPLC-s összetétel [%]		
	CHCl ₃	MeOH	CHCl ₃	MeOH	(R)-(+)	(S)-(-)	
1. kr. I. gen	+20,60°	+25,0°	+38,48°	+37,38°	98,2	1,8	96,4
2. kr. I. gen	+20,76°	+25,89°	+37,82°	+39,23°	>99	<1	>98
2. kr. a. lúg	+18,52°	+22,99°	+33,06°	+33,80°	93,9	6,1	87,8
3. kr. I. gen	+20,21°	+25,61°	+37,88°	+39,11°	>99	<1	>98
3. kr. a. lúg	+20,21°	+24,76°	+36,63°	+38,63°	>99	<1	>98

* A diasztereomer só átkristályosítás első generációs kristályai, illetve az anyalúg bepárlási maradékából vett minták.

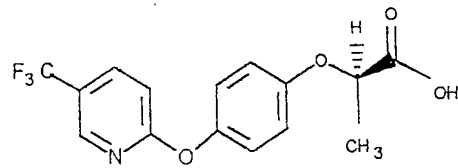
SZABADALMI IGÉNYPONT

Eljárás 2-[4-(5-trifluor-metil-2-piridil-oxi)-fenoxi]-propánsav rezolválására *azzal jellemezve*, hogy

a., S(-)-enantiomer előállítás esetén a racém sav 1–4 5
szénatomszámú telített alkohollal készült oldatával és az S(-)-1-fenil-etil-amin bázis etanolos oldatával söt képezünk, majd 0(-25) °C-on, előnyösen (-15)(-20) °C-on a diasztereomer söt adott esetben többször is – kristályosítjuk, szűrjük, majd ásványi 10
savval az S(-)-enantiomer szerves sójából felszabadítjuk, majd a reakcióelegyből vízzel nem elegendő oldószerrel – előnyösen éterrel – az S(-)-

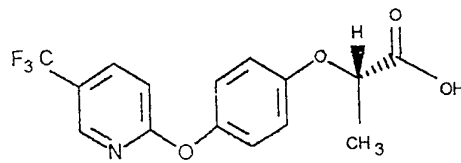
enantiomer savat kiextraháljuk, majd az oldószerrel eltávolítjuk,

b., az R(+)-enantiomer előállítás esetén a racém sav 1–4 szénatomszámú telített alkohollal készült oldatával és az R(+)-1-fenil-etil-amin bázis etanolos oldatával söt képezünk, 0(-25) °C-on, előnyösen (-15)(-20) °C-on a diasztereomer söt – adott esetben többször is – kikristályosítjuk, szűrjük, majd ásványi savval az R(+)-enantiomer szerves sójából felszabadítjuk, majd a reakcióelegyből vízzel nem elegendő oldószerrel – előnyösen éterrel – a R(+)-enantiomer savat kiextraháljuk, majd az oldószerrel eltávolítjuk.



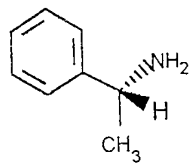
(R)-(+)-

I./a.



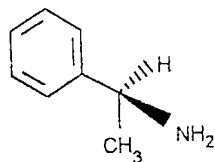
(S)-(-)-

I./b.



(R)-(+)-

II./a.



(S)-(-)-

II./b.

1. Reakcióséma:

