



(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 015 953** <sup>(13)</sup> **C1**  
(51) МПК<sup>5</sup> **C 07 B 57/00, C 07 C 61/04**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО  
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 4895532/04, 13.06.1991

(30) Приоритет: 14.06.1990 CH 1999/90

(46) Дата публикации: 15.07.1994

(56) Ссылки: Европейский патент N 048301, кл. C 07C149/243, 1978. Патент Великобритании 1260847, кл. C 2C, A 61K 31/40, 1987. Европейский патент N 093511, кл. C 07C 61/04, 1988. Европейский патент N 0161546, кл. A 61K 31/40, 1990. Патент США N 4487956, кл. C 07C 69/74, 1984.

(71) Заявитель:  
Лонца АГ (CH)

(72) Изобретатель: Томас Моил[DE]

(73) Патентообладатель:  
Лонца АГ (CH)

(54) СПОСОБ РАСЩЕПЛЕНИЯ РАЦЕМАТА 2,2-ДИМЕТИЛЦИКЛОПРОПАНКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

(57) Реферат:

Сущность изобретения: продукт - оптический изомер 2,2-диметилциклопропанкарбонической кислоты  $S_6H_{10}O_2$  ( $\alpha$ )<sub>D</sub><sup>20</sup> = ± 145 град.(+ 1) (без растворителя). Пр. Реагент 1 : эфир или хлорангидрид

2,2-диметилциклопропанкарбонической кислоты. Реагент 2 : метиловый эфир миндальной кислоты. Условия реакции: фракционная кристаллуация из алкана, с последующим щелочным гидролизом, подкислением и экстракцией из неполярного растворителя. 3 з.п. ф-лы.

RU 2 0 1 5 9 5 3 C 1

RU 2 0 1 5 9 5 3 C 1



(19) **RU** <sup>(11)</sup> **2 015 953** <sup>(13)</sup> **C1**  
(51) Int. Cl.<sup>5</sup> **C 07 B 57/00, C 07 C 61/04**

RUSSIAN AGENCY  
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 4895532/04, 13.06.1991

(30) Priority: 14.06.1990 CH 1999/90

(46) Date of publication: 15.07.1994

(71) Applicant:  
LONTSA AG (CH)

(72) Inventor: TOMAS MOIL[DE]

(73) Proprietor:  
LONTSA AG (CH)

(54) **PROCESS FOR SPLITTING 2,2-DIMETHYLCYCLOPROPANECARBOXYLIC ACID RACEMATE**

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry. SUBSTANCE: the product: an optical isomer of 2,2-dimethylcyclopropanecarboxylic acid

( $\alpha$ )<sup>D</sup><sub>20</sub> which has  $\mp$  of 145 deg/( $\pm$  1) (without a solvent). Reagent 1:

2,2-dimethylcyclopropanecarboxylic acid ester or chloride. Reagent 2: mandelic acid methyl ester. Reaction conditions: fraction crystallization from alkane followed by alkaline hydrolysis, acidification and extraction from the nonpolar solvent. EFFECT: greater efficiency of the process. 4 cl

RU 2 0 1 5 9 5 3 C 1

RU 2 0 1 5 9 5 3 C 1

Изобретение относится к способу получения оптически чистой 2,2-диметилциклопропанкарбоновой кислоты путем расщепления ее рацемата.

2,2-Диметилциклопропанкарбоновая кислота представляет собой важный промежуточный продукт, в частности в синтезе энзимного ингибитора циластатина и инсектицидов типа пиретрина.

Целесообразно получать 2,2-диметилциклопропанкарбоновую кислоту в оптически чистой форме, т.е. форме чистого (S)-(+)- или (R)-(-)-энантиомера, в частности для получения фармакологических действующих начал. Поскольку в результате химического синтеза

2,2-диметилциклопропанкарбоновую кислоту получают в виде рацемата, который необходимо расщепить. Подобное расщепление обычно осуществляют тем, что с помощью оптически активного вспомогательного вещества расщепляемую смесь энантиомеров сначала проводят в смесь производных диастереомеров, которую благодаря различным физическим свойствам диастереомеров можно разделить фракционной кристаллизацией или хроматографией. Из разделенных таким образом диастереомеров получают соответствующие чистые энантиомеры разделяемого соединения и оптически активное вспомогательное вещество.

На практике с данным вспомогательным веществом, даже если оно оптически абсолютно чисто, в чистом виде удается отделить, причем неполностью, только один из двух энантиомеров так, что остается смесь, состоящая в основном из другого энантиомера. Часто не удается выделить в чистом виде ни одного из энантиомеров. В качестве производных карбоновых кислот для расщепления рацемата, как правило, используют их соли с оптически активными основаниями, в частности аминами. Преимущества этих солей в том, что они образуются очень легко и быстро и вновь подвергаются расщеплению путем добавления сильной кислоты. Для расщепления рацемата 2,2-диметилциклопропанкарбоновой кислоты уже использовались (S)-(-)-1-фенилэтиламин, (-)-N-метилэфедрин, хинин и различные 1,2-дифенилэтиламины.

С помощью 1-фенилэтиламина не удается получить ни удовлетворительного выхода, ни достаточной оптической чистоты. С другой стороны, хинин дает энантиомер высокой оптической чистоты, но с низким выходом. Что касается N-метилэфедрина, то выход не указан. В случае использования 1,2-дифенилэтиламина выход удовлетворителен и оптическая чистота превосходна, но этот реагент, как и N-метилэфедрин, является очень дорогостоящим.

Наиболее близким по технической сущности и достигаемым результатам является способ расщепления рацемата 2,2-диметилциклопропанкарбоновой кислоты через диастереомерные метиловые эфиры, получаемые путем этерификации ее хлорангидрида (+)- или (-)-менолом, с последующей фракционной кристаллизацией образовавшихся диастереомерных эфиров из n-алкана и последующего щелочного

гидролиза с помощью гидроокиси щелочного металла.

Недостатком известного способа является то, что хотя способ дает высокий выход и оптическую чистоту, он относительно трудоемок и требует использования сравнительно дорогостоящего ментола.

Цель изобретения - упрощение процесса.

Поставленная цель достигается за счет предлагаемого способа расщепления рацемата

2,2-диметилциклопропанкарбоновой кислоты, заключающийся в ее этерификации или ее хлорангидрида в присутствии вспомогательного основания, с последующим расщеплением с помощью метилового эфира миндальной кислоты, фракционной кристаллизацией из алкана, обычно n-гексана, образовавшихся в результате диастереомерных эфиров, щелочного гидролиза, выделением кислоты подкислением и экстракцией из неполярного растворителя.

Обычно используют рацемический хлорангидрид, полученный взаимодействием кислоты с тионилхлоридом или полученный с использованием смеси энантиомеров 2,2-диметилциклопропанкарбоновой кислоты, рекуперированной гидролизом из маточного раствора кристаллизации и рацемируют нагреванием до 100-200°C.

Отличительным признаком процесса является использование в качестве оптически активного соединения метилового эфира миндальной кислоты.

Неожиданно оказалось, что оптически активный метиловый эфир миндальной кислоты легко реагирует с гидроксильной группой хлорангидрида (RS)-2,2-диметилциклопропанкарбоновой кислоты с образованием соответствующих диастереомерных эфиров, что последние можно разделить фракционной кристаллизацией и наконец высвобождающуюся после их гидролиза 2,2-диметилциклопропанкарбоновую кислоту очень легко отделить от образующейся одновременно миндальной кислоты. Дело в том, что последняя в отличие от 2,2-диметилциклопропанкарбоновой кислоты практически не растворяется в алканах и при экстракции этими растворителями остается в водной фазе.

Предлагаемый способ целесообразно осуществить тем, что рацемическую 2,2-диметилциклопропанкарбоновую кислоту сначала переводят в соответствующий хлорангидрид кислоты. Этот прием сам по себе известен и его можно осуществить с помощью тионилхлорида в присутствии каталитических количеств N-N-диметилформамида. Получаемый в результате хлорангидрид целесообразно очистить перегонкой. Затем рацемический хлорангидрид кислоты подвергают реакции с оптически активным метиловым эфиром миндальной кислоты с добавлением вспомогательного основания для связывания образующегося хлороводорода. В качестве вспомогательного основания используют, например, пиридин. Процесс этерификации выгодно осуществить в инертном растворителе, например дихлорметане.

Этерификацию 2,2-диметилциклопропанкарбоновой кислоты

можно проводить путем ее непосредственной реакции с метиловым эфиром миндальной кислоты в присутствии катализатора, например дициклогексилкарбодиимида или 1,1-карбонилдимидазола.

Образовавшиеся в результате этерификации диастереомерные эфиры подвергают фракционной кристаллизации, причем в качестве растворителя выгодно использовать алкан, в частности н-гексан. Из него сначала кристаллизуется диастереомер с одинаковой абсолютной конфигурацией на обоих асимметрических центрах.

Поэтому для получения (S)-(+)-2,2-диметилциклопропанкарбоновой кислоты в оптически чистом виде целесообразно использовать метиловый эфир (S)-(+)-миндальной кислоты, а для получения (R)-кислоты соответственно (R)-эфир. Преимущество предлагаемого способа в том, что оба энантиомера миндальной кислоты и, следовательно, их эфиры доступны.

После выделения желаемого диастереомерного эфира последний гидролизуют. Гидролиз целесообразно осуществить известным методом с помощью водного раствора гидроокиси щелочного металла, причем гидролизуются обе эфирные группы молекулы. Затем с добавлением сильной кислоты, например соляной, высвобождают

2,2-диметилциклопропанкарбоновую и миндальную кислоты, которые непосредственно после гидролиза имеются в виде анионов. Оптически чистую 2,2-диметилциклопропанкарбоновую кислоту целесообразно отделить путем экстракции с помощью неполярного растворителя. В качестве экстрагирующего агента особенно предпочтительно использовать неразветвленные, разветвленные или циклические алканы с числом атомов C 5-10, в частности н-гексан, в котором миндальная кислота практически не растворяется.

Полученную таким образом оптически чистую 2,2-диметилциклопропанкарбоновую кислоту можно перерабатывать известным образом, например, переводом в хлорангидрид кислоты, а затем в амид.

В целях утилизации маточного раствора от кристаллизации, в котором в насыщенном виде находится более растворимый диастереомер, целесообразно подвергать раствор тоже гидролизу. Полученную таким образом смесь энантиомеров в свою очередь целесообразно переводить в смесь хлорангидридов кислоты, которую нагревом до 100-200°C переводят в рацемат. Полученный в результате рацемический хлорангидрид кислоты используют как исходный материал для предлагаемого способа, благодаря чему не требуется удалять нежелательного энантиомера и не возникает никаких значительных потерь.

**Пример 1.** Хлорангидрид (RS)-2,2-диметилциклопропанкарбоновой кислоты.

В 50 мл н-гексана растворяют 52,8 г (RS)-2,2-диметилциклопропанкарбоновой кислоты и 0,25 г N,N-диметилформамида. Нагревая раствор с обратным холодильником, к нему по каплям добавляют 104,0 г тионилхлорида в 100 мл н-гексана. Смесь продолжают перемешивать в течение 2 ч при

температуре дифлегмации, после чего отгоняют растворитель, а остаток быстро перегоняют при 100°C (температура бани) и 200 мбар. Выход 55,0 г.

**Пример 2.** Метиловый эфир (S,S)- $\alpha$ -(2,2-диметилциклопропанкарбонил окси)-фенилуксусной кислоты.

В 70 мл дихлорметана растворяют 14,0 г хлорангидрида (RS)-2,2-диметилциклопропанкарбоновой кислоты. Раствор охлаждают до 0°C и с максимальной быстротой добавляют 8,1 г пиридина. К полученной смеси при 0-5°C в течение 10 мин по каплям добавляют раствор 17,0 г метилового эфира (S)-(+)-миндальной кислоты ( $[\alpha]_D^{20} = 146,5^\circ$  (с = 1, MeOH), в 35 мл дихлорметана. Реакционную массу перемешивают еще 2 ч при комнатной температуре, после чего ее промывают подряд водой, разбавленной соляной кислотой и еще раз водой. Органическую фазу высушивают сульфатом натрия и выпаривают. Полученный сырой продукт (26,0 г) при комнатной температуре взвешивают в 7,0 мл н-гексана. Кристаллический остаток отфильтровывают, высушивают и перекристаллизовывают из н-гексана (три раза по 40 мл).

Выход: 7,6 г метилового эфира (S,S)- $\alpha$ -(2,2-диметилциклопропанкарбонил окси)-фенилуксусной кислоты.

Тпл: 80-82°C, бесцветные кристаллы.

$[\alpha]_D^{20}$ : +158,0° (с = 1, CHCl<sub>3</sub>)

Данные <sup>1</sup>H-ЯМР-анализа (300 Мгц, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>):  $\delta$  7,43-7,52 (м, 2H), 6,97-7,12 (м, 3H), 6,11 (с, 1H), 3,19 (с, 3H), 1,55-1,60 (м, 1H), 1,39 (с, 3H), 1,19-1,23 (м, 1H), 0,86 (с, 3H), 0,55-0,60 (м, 1H).

**Пример 3.** (S)-(+)-2,2-диметилциклопропанкарбоновая кислота.

К 18,4 г метилового эфира (S,S)- $\alpha$ -(3,2-диметилциклопропанкарбонил окси)-фенилуксусной кислоты, полученного по примеру 2, добавляют 85%-ный раствор 20,6 г гидроокиси калия в 235 мл воды. Смесь перемешивают при 80°C в течение 6 ч, в результате чего образуется прозрачный раствор.

Затем реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и подкисляют до значения pH 1 разбавленной соляной кислотой. Водный раствор 4 раза экстрагируют н-гексаном (каждый раз по 100 мл).

Собранные органические фазы высушивают сульфатом натрия и фильтруют. После отгонки растворителя получают (S)-(+)-2,2-диметилциклопропанкарбоновую кислоту со степенью чистоты (по ГХ) 99,0%.

Выход 7,7 г.

$[\alpha]_D^{20}$ : +146° (без растворителя), что соответствует оптической чистоте (значение "е<sub>е</sub>")  $\geq 98\%$ .

**Пример 4.** Рацемизация 2,2-диметилциклопропанкарбоновой кислоты.

Из маточного раствора образовавшегося при кристаллизации метилового эфира (S,S)- $\alpha$ -(2,2-диметилциклопропанкарбоксо)фенилуксусной кислоты по примеру 2 отгоняют растворитель, а остаток гидролизуют с

помощью гидроокиси щелочного металла и очищают аналогично примеру 3. Получают 11,4 г 2,2-диметилциклопропанкарбоновой кислоты ( $[\alpha]_D^{20} = -51,8^\circ$  ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), состоящей из 69% (R)-(-)-формы и 31% (S)-(+)-формы. Смесь энантиомеров разбавляют 12,0 г гексана и нагревают до 75 °С. В течение 30 мин по каплям добавляют смесь 17,9 тионилхлорида и 5,0 г гексана, после чего массу нагревают еще 2,5 ч при температуре дефлегмации.

Отгоняют растворитель и избыточный тионилхлорид, а остаток с перемешиванием нагревают до 135 °С в течение 2 ч.

После охлаждения смеси ангидридов кислоты до комнатной температуры ее гидролизуют разбавленным раствором едкого натра, а образовавшийся водный раствор два раза экстрагируют толуолом (каждый раз по 10 г). Органическую фазу выбрасывают, а водную фазу подкисляют конц. соляной кислотой и экстрагируют гексаном (5 раз по 40 г).

Из гексановых фаз после отгонки растворителя получают 11,4 г сырой 2,2-диметилциклопропанкарбоновой кислоты, которую перегоняют в водоструйном вакууме.

Выход 9,4 г (83%) в виде бесцветной, дурно пахнущей жидкости, состоящей из 48,5% (S)-(+)-формы и 51,5% (R)-(-)-формы.

Пример 5. Метилловый эфир (R,R)-(-)-2,2-диметилциклопропанкарбонилокси)-фенилуксусной кислоты.

Поступают аналогично примеру 2, однако, вместо метилового эфира (S)-(+)-миндальной кислоты используют метилловый эфир (R)-(-)-миндальной кислоты ( $[\alpha]_D^{20} = -144^\circ$  ( $c = 1$ ,  $\text{MeOH}$ )). Выход: 7,4 г метилового эфира (R,R)- $\alpha$ -2,2-(диметилциклопропанкарбонилокси)-фенилуксусной кислоты.

Т.пл.: 79-81 °С, бесцветные кристаллы

$[\alpha]_D^{20}$ : -157,2° ( $c = 1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ).

Пример 6. (R)-(-)-2,2-диметилциклопропанкарбоновая кислота.

Поступают аналогично примеру 3, однако вместо метилового эфира (S,S)- $\alpha$ -(2,2-диметилциклопропанкарбонилокси)-фенилуксусной кислоты используют метилловый эфир соответствующей (R,R)-кислоты (полученный по примеру 5).

Выход: 7,7 г, чистота ( $\sigma$  C) 98,5%

$[\alpha]_D^{20}$ : -145° (без растворителя).

Пример 7. Метилловый эфир

(S,S)- $\alpha$ -(2,2-диметилциклопропанкарбонилокси)-фенилуксусной кислоты.

К раствору 11,4 г

(RS)-2,2-диметилциклопропанкарбоновой кислоты и 17,0 г метилового эфира (S)-(+)-миндальной кислоты в 150 мл дихлорметана добавляют 100 мг 4-диметиламино-пиридина в качестве катализатора и 21,0 г N,N'-дициклогексилкарбодиимида.

Реакционную смесь перемешивают в течение 24 ч при комнатной температуре. Затем отфильтровывают выпавшую

N,N'-дициклогексилмочевину, а фильтрат промывают по очереди водой, 5%-ной уксусной кислотой и еще раз водой.

Органическую фазу высушивают над сульфатом натрия и подвергают дальнейшей обработке аналогично примеру 2.

Выход: 7,2 г метилового эфира

(S,S)- $\alpha$ -2,2-(диметилциклопропанкарбонилокси)-фенилуксусной кислоты.

Этот продукт имеет те же самые свойства, что и продукт, полученный по примеру 2.

### Формула изобретения:

1. СПОСОБ РАСЩЕПЛЕНИЯ РАЦЕМАТА 2,2-ДИМЕТИЛЦИКЛОПРОПАНКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ путем этерификации ее или ее хлорангидрида в случае последнего в присутствии вспомогательного основания, с помощью оптически активного оксисоединения с последующей фракционной кристаллизацией из алкана образовавшихся в результате диастереомерных эфиров и последующего щелочного гидролиза, после чего кислоту выделяют подкислением и экстракцией из неполярного растворителя, отличающийся тем, что, с целью упрощения процесса, в качестве оптически активного оксисоединения применяют метилловый эфир миндальной кислоты.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что в качестве алкана используют n-гексан.

3. Способ по п.1, отличающийся тем, что используют рацемический хлорангидрид кислоты, который получают взаимодействием 2,2-диметилциклопропанкарбоновой кислоты с тионилхлоридом.

4. Способ по п.1, отличающийся тем, что используют рацемический хлорангидрид кислоты, который получают с использованием смеси энантиомеров, 2,2-диметилциклопропанкарбоновой кислоты, рекуперированной гидролизом из маточного раствора кристаллизации, и рацемируют нагреванием до 100 - 200 °С.

55

60