



ESPAÑA

10 ES	11 21	NUMERO 486670	10 A1
22		FECHA DE PRESENTACION 7-12-79	

PATENTE DE INVENCION

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y en el contenido de la Memoria adjunta.

60 PRIORIDADES:		
61 NUMERO	62 FECHA	63 PAIS
78-34591	8-12-78	Francia
67 FECHA DE PUBLICIDAD	68 CLASIFICACION INTERNACIONAL	69 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	<i>e07c 61/18</i> <i>e07B 19/00</i>	
64 TITULO DE LA INVENCION		
UN PROCEDIMIENTO DE DESDOBLAMIENTO DEL ACIDO DL-CIS- Y DL-TRANS CRISANTEMICO".		
71 SOLICITANTE (ES)		(1862 E)
ROUSSEL-UCLAF		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
35 Bd des Invalides, 75007 Paris, Francia.		
72 INVENTOR (ES)		
Charles PAVAN y Jacques BULIDON		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		(P.- 73-247)
DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ		

1 La presente invención se refiere a un nuevo procedimiento de desdoblamiento de ácido DL-cis y DL-trans crisantémico.

5 Se conocían ya procedimientos de desdoblamiento de ácido DL-trans crisantémico, por ejemplo el procedimiento descrito por Campbell, J. Sci. Food. Agr. 2, 421 (1951), o incluso los procedimientos descritos en la patente francesa 1.536.456, la patente de adición francesa 92.748, o la patente inglesa 1.178.423.

10 Se han descrito igualmente procedimientos de desdoblamiento del ácido DL-cis crisantémico, particularmente por Campbell, J. Sci. Food. Agr. 2, 421 (1951) y por Okada Katsuhidi y colab., Agr. Biol. Chem. 1973, 37 (10) 2235-40.

15 Todos estos procedimientos emplean, en general, reactivos relativamente costosos como por ejemplo quinina, o reactivos poco accesibles comercialmente.

20 La sociedad solicitante ha puesto ahora a punto un nuevo procedimiento de desdoblamiento del ácido DL-cis y DL-trans crisantémico, que permite obtener, con reactivos y disolventes comerciales menos costosos, y en condiciones fácilmente industrializables, ácido cis y ácido trans crisantémico desdoblados, compuestos intermedios bien conocidos en la síntesis de ésteres que tienen una notable actividad insecticida.

25 La invención tiene pues por objeto un procedimiento de desdoblamiento del ácido DL-cis y DL-trans crisantémico, caracterizado por hacer reaccionar dicho ácido con L o D N-metilefedrina en el seno de un disolvente orgánico, separar la sal de L N-metil-efedrina de ácido D-cis o D-trans crisantémico o la sal de D N-metil-efedrina de

30

1 ácido L-cis o L-trans crisantémico que cristaliza, descomponerla por hidrólisis ácida, y obtener el ácido D-cis o D-trans crisantémico o el ácido L-cis o L-trans crisantémico.

5 La invención tiene particularmente por objeto un procedimiento de desdoblamiento del ácido DL-cis crisantémico, caracterizado por hacer reaccionar dicho ácido con L o D N-metil-efedrina en el seno de un disolvente orgánico, separar la sal de L N-metil-efedrina de ácido D-cis crisantémico o de D N-metil-efedrina de ácido L-cis crisantémico que cristaliza, descomponerla por hidrólisis ácida, y obtener el ácido D-cis crisantémico o el ácido L-cis crisantémico.

15 Según un modo de realización preferido del procedimiento de la invención,

- 20 - se efectúa la reacción de salificación en el seno de un disolvente elegido del grupo constituido por tolueno, acetato de etilo, acetona, isopropanol y éter isopropílico, y muy particularmente en el seno de éter isopropílico;
- se calienta la mezcla de reacción, si es necesario, hasta reflujo, para lograr una disolución total de la N-metil-efedrina, se deja que vuelva lentamente a la temperatura ambiente, y después se enfría, si es necesario, hasta -10°C antes de filtrar con succión la sal formada;
- 25 - se efectúa la hidrólisis ácida por medio de ácido clorhídrico en presencia de cloruro de metileno o de éter isopropílico.

30 La invención tiene también por objeto un procedimiento de desdoblamiento de ácido DL-trans crisantémico,

1 - caracterizado por hacer reaccionar dicho ácido con L o D
N-metil-efedrina en el seno de un disolvente orgánico, se-
parar la sal de L N-metil-efedrina de ácido D-trans crisantémico o de D N-metil-efedrina de ácido L-trans crisantémico
5 co que cristaliza, descomponerla por hidrólisis ácida y ob-
tener el ácido D-trans crisantémico o el ácido L-trans cri-
santémico.

Según un modo preferido de realización del proce-
dimiento anterior,

- 10 - se efectúa la reacción de salificación en éter isopropi-
lico o en tolueno; se puede trabajar, no obstante, igual-
mente en acetato de etilo;
- se temple la mezcla hasta 40-45°C para facilitar la diso-
lución de la N-metil-efedrina, y después se deja que
15 vuelva lentamente a temperatura ambiente y se enfría des-
pués a 0°C;
- se efectúa la hidrólisis ácida por medio de ácido clorhi-
drico en presencia de éter isopropílico o cloruro de me-
tileno.

20 Naturalmente, la invención se extiende a un pro-
cedimiento caracterizado por evaporar hasta sequedad las
aguas madres de cristalización que contienen la sal de
N-metil-efedrina de ácido crisantémico que no ha cristali-
zado, y tratar la sal así obtenida por hidrólisis ácida, pa-
25 ra obtener el ácido crisantémico correspondiente.

La base de desdoblamiento empleada en el procedi-
miento según la invención es fácilmente recuperable des-
pués de la hidrólisis ácida por procedimientos conocidos
por sí mismos.

30 Los ejemplos siguientes ilustran la invención,

1 - pero sin limitarla.

Ejemplo 1: Preparación de ácido 2,2-dimetil-3S-(2'-metil-
-1'-propenil)ciclopropano-1R-carboxílico o ácido D-cis
crisantémico, en tolueno.

5 EtapA A: Sal de L N-metil-efedrina de ácido
D-cis crisantémico

En 75 cc de tolueno se introducen 15 g de ácido
DL-cis crisantémico, se añaden a 20°C 16 g de L N-metil-
-efedrina, se lleva a la temperatura del medio de reacción
10 a 60°C, se deja enfriar, se mantiene a 20°C durante 48 ho-
ras, se aísla por centrifugación el precipitado formado,
se lava con tolueno y se obtiene la sal de L N-metil-efe-
drina de ácido D-cis crisantémico, que se emplea tal como
se obtiene para la etapa siguiente.

15 EtapA B: Obtención de ácido D-cis crisantémico

A 19,5 cc de disolución acuosa 2 N de ácido
clorhídrico se añaden 7,5 cc de éter isopropílico, y des-
pués la sal de L N-metil-efedrina de ácido D-cis crisanté-
mico obtenida en la etapa A. Se agita durante 30 minutos,
20 se separa por decantación la fase orgánica, se extrae la
fase acuosa con éter isopropílico, se lavan con agua las
fases orgánicas reunidas, se concentran hasta sequedad
por destilación bajo presión reducida, y se obtienen 4,5
g de ácido D-cis crisantémico, $[\alpha]_D = +65,5^\circ$ (c = 2%,
25 dimetilformamida), que contiene alrededor de 94% de ácido
D-cis y 6% de ácido L-cis crisantémico.

De modo análogo, por acción de D N-metil-efedri-
na sobre ácido DL-cis crisantémico se obtiene la sal de D
N-metil-efedrina de ácido L-cis crisantémico, y después
30 el ácido L-cis crisantémico, $[\alpha]_D = -65,5^\circ$ (c = 2%, dime

1 tilformamida).

Ejemplo 2: Preparación de ácido D-cis crisantémico en tolueno.

5 Etapa A: Sal de L N-metil-efedrina de ácido D-cis crisantémico.

Se trabaja como se ha indicado en la etapa A del ejemplo , partiendo de 50 g de ácido DL-cis crisantémico en 125 cc. de tolueno y de 53,3 g de L N-metil-efedrina. Después de haber puesto a reflujo, se deja enfriar en 7 horas hasta 20°C con agitación lenta, y después se enfría en 4 horas hasta 0°C, se filtra con succión el producto y se lava con tolueno a 0°C.

10 Etapa B: Obtención de ácido D-cis crisantémico.

Se descompone la sal obtenida en la etapa A anterior en 100 cc. de ácido clorhídrico 2 N y 100 cc. de cloruro de metileno; se agita durante 30 minutos a 20°C, se separa por decantación la fase orgánica, se lava con agua, se extraen de nuevo las fases acuosas con cloruro de metileno, se reúnen las fases orgánicas, se concentran hasta sequedad por destilación a presión reducida, y se obtienen 20,5 g de ácido D-cis crisantémico, $[\alpha]_D^{20} = +69,5^\circ$ (c = 2%, dimetilformamida), que contiene alrededor de 96,4% de ácido D-cis y 3,6% de ácido L-cis crisantémico.

15 Ejemplo 3: Preparación de ácido D-cis crisantémico en acetato de etilo

20 Etapa A: Sal de L N-metil-efedrina de ácido D-cis crisantémico

Se trabaja como se ha indicado en la etapa A del ejemplo 2, en 125 cc. de acetato de etilo.

1

Etapa B: Obtención de ácido D-cis crisantémico

Se trabaja como se ha indicado en la etapa B del ejemplo 2, y se obtienen 17,6 g de ácido D-cis crisantémico, $[\alpha]_D = + 67,5^\circ$ (c = 2%, dimetilformamida), que contiene alrededor de 95% de ácido D-cis y 5% de ácido L-cis crisantémico.

5

Ejemplo 4: Preparación de ácido D-cis crisantémico en acetona

10

Etapa A: Sal de L N-metil-efedrina de ácido D-cis crisantémico

Se trabaja como se ha indicado en la etapa A del ejemplo 2, en 100 cc. de acetona, enfriando y filtrando con succión la sal a 20°C en lugar de a 0°C.

15

Etapa B: Obtención de ácido D-cis crisantémico

Se trabaja como se ha indicado en la etapa B del ejemplo 2, y se obtienen 14,8 g de ácido D-cis crisantémico, $[\alpha]_D = + 71^\circ$ (c = 2%, dimetilformamida), que contiene alrededor de 97,3% de ácido D-cis y 2,7% de ácido L-cis crisantémico.

20

Ejemplo 5: Preparación de ácido D-cis crisantémico en isopropanolEtapa A: Sal de L N-metil-efedrina de ácido D-cis crisantémico

25

Se trabaja como se ha indicado, en la etapa A del ejemplo 2, en 125 cc. de isopropanol, enfriando y filtrando con succión la sal a -10°C en lugar de a 0°C.

Etapa B: Obtención de ácido D-cis crisantémico

30

Se trabaja como se ha indicado en la etapa B del ejemplo 2, y se obtiene 16 g de ácido D-cis crisantémico, $[\alpha]_D = + 69^\circ$ (c = 2%, dimetilformamida), que con-

1 tiene alrededor de 96% de ácido D-cis y 4% de ácido L-cis crisantémico.

Ejemplo 6: Preparación de ácido D-cis crisantémico en éterisopropílico

5 Etapa A: Sal de D N-metil-efedrina de ácido D-cis crisantémico

Se trabaja como se ha indicado en la etapa A del ejemplo 2, en 125 cc. de éter isopropílico, enfriando y centrifugando la sal a 20°C en lugar de a 0°C.

10 Etapa B: Obtención de ácido D-cis crisantémico

Se trabaja como se ha indicado en la etapa B del ejemplo 2, y se obtienen 20,45 g de ácido D-cis crisantémico, $[\alpha]_D = +73,5^\circ$ (c = 2%, dimetilformamida), que contiene 99% de ácido D-cis crisantémico y 1% de ácido L-cis crisantémico.

Ejemplo 7: Preparación de ácido 2,2-dimetil-3S-(2'-metil-1'-propenil)ciclopropano-1S-carboxílico, o ácido L-trans crisantémico

20 Etapa A: Sal de D N-metil-efedrina de ácido L-trans crisantémico

A 80 cc. de éter isopropílico se añaden 40 g de ácido DL-trans crisantémico, $[\alpha]_D = 0^\circ$ (c = 5%, dimetilformamida)/, y después, de una sola vez y a 20°C, 40,4 g de D N-metil-efedrina, /P. de f. 87°C, $[\alpha]_D = +29,5^\circ$ (c = 4%, metanol)/, se calienta la mezcla de reacción hasta disolución total (que se logra hacia 40-45°C), se enfría regularmente en alrededor de 3 horas a 20°C, cebando previamente a unos 35°C con 0,2 g de sal de D N-metil-efedrina de ácido L-trans crisantémico, se enfría regularmente en 4 horas a 0°C, se mantiene durante 1 hora a esta

1 temperatura, se aísla por filtración con succión el precipitado, se lava con éter isopropílico a 0°C, se seca a presión reducida a 20°C, y se obtienen 31,8 g de sal de D N-metil-efedrina de ácido L-trans crisantémico.

5 Etapa B: Obtención de ácido L-trans crisantémico

A una mezcla de 41,6 cc. de agua, 10,4 cc de disolución acuosa de ácido clorhídrico de 22° Bé y 20 cc. de éter isopropílico, se añaden a 20°C los 31,8 g de sal de D N-metil-efedrina del ácido L-trans crisantémico obtenidos anteriormente, se agita durante 30 minutos, se comprueba que el pH es de 1,5, y en caso contrario se reajusta con una disolución acuosa de ácido clorhídrico, se deja en reposo durante 15 minutos, se separa la fase acuosa por decantación, se extrae con éter isopropílico, se reúnen las fases etéreas, se lava con una mezcla de agua y ácido clorhídrico, a pH 1,5-2, se agita, se separa por decantación la fase orgánica de la fase acuosa, se lava la fase orgánica con agua, se extraen las dos últimas fases acuosas con éter isopropílico, se reúnen todas las fases etéreas y se lavan con cuatro porciones iguales de agua, se extrae cada producto de lavado con éter isopropílico, se reúnen las fases etéreas; se concentran hasta sequedad por destilación a presión reducida y se obtienen 14,4 g de ácido L-trans crisantémico, $[\alpha]_D^{25} = -35^{\circ}$ (c = 5%, dimetilformamida). Índice de acidez: 334 (teórico, 333).

El compuesto obtenido contiene alrededor de 96% de ácido L-trans crisantémico y 4% de ácido D-trans crisantémico.

De modo análogo, por acción de L N-metil-efedrina sobre ácido DL-trans crisantémico, se obtiene la sal

1 de D N-metil-efedrina de ácido D-trans crisantémico, y
después el ácido D-trans crisantémico, $[\alpha]_D^{25} = + 35^\circ$ (c =
5%, dimetilformamida).

5 La sal de D N-metil-efedrina de ácido L-trans
crisantémico empleada para cebar la cristalización en la
etapa A del ejemplo 7 puede prepararse del modo siguien-
te: se mezclan 1,7 g de ácido L-trans crisantémico, 1,8 g
de D N-metil-efedrina y 3,4 cc de tolueno, se calienta a
60°C y después se deja enfriar a 20°C en 3 horas con agi-
10 tación. Se mantiene después a 20°C durante 16 horas, se
filtra con succión la sal y se lava con tolueno y después
se seca. Se obtienen 1,7 g del producto buscado.

15

20

25

30

REIVINDICACIONES

1

5 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de patente de invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10 1ª.- Un procedimiento de desdoblamiento del ácido DL-cis y DL-trans crisantémico, caracterizado por hacer reaccionar dicho ácido con L o D N-metil-efedrina en el seno de un disolvente orgánico, separar la sal de L N-metil-efedrina de ácido D-cis o D-trans crisantémico o la sal de D N-metil-efedrina de ácido L-cis o L-trans crisantémico que cristaliza, descomponerla por hidrólisis

15 ácida, y obtener el ácido D-cis o D-trans crisantémico o el ácido L-cis o L-trans crisantémico.

20 2ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, de desdoblamiento del ácido DL-cis crisantémico, caracterizado por hacer reaccionar dicho ácido con L o D N-metil-efedrina en el seno de un disolvente orgánico, separar la sal de L N-metil-efedrina de ácido D-cis crisantémico o de D N-metil-efedrina de ácido L-cis crisantémico que cristaliza, descomponerla por hidrólisis ácida, y

25 obtener el ácido D-cis crisantémico o el ácido L-cis crisantémico.

30 3ª.- Un procedimiento según la reivindicación 2ª, caracterizado por efectuar la reacción de salificación en el seno de un disolvente elegido del grupo constituido por tolueno, acetato de etilo, acetona, isopropanol

1 y éter isopropílico.

4ª.- Un procedimiento según la reivindicación 2ª, caracterizado por efectuar la reacción de salificación en el seno de éter isopropílico.

5 5ª.- Un procedimiento según la reivindicación 2ª, caracterizado por efectuar la reacción de salificación en el seno de tolueno.

10 6ª.- Un procedimiento según la reivindicación 2ª, caracterizado por efectuar la hidrólisis ácida por medio de ácido clorhídrico en presencia de éter isopropílico.

15 7ª.- Un procedimiento según la reivindicación 2ª, caracterizado por efectuar la hidrólisis ácida por medio de ácido clorhídrico en presencia de cloruro de metileno.

20 8ª.- Un procedimiento según la reivindicación 1ª, de desdoblamiento de ácido DL-trans crisantémico, caracterizado por hacer reaccionar dicho ácido con L o D N-metil-efedrina en el seno de un disolvente orgánico, separar la sal de L N-metil-efedrina de ácido D-trans crisantémico o de D N-metil-efedrina de ácido L-trans crisantémico que cristaliza, descomponerla por hidrólisis ácida y obtener el ácido D-trans crisantémico o el ácido L-trans crisantémico.

25 9ª.- Un procedimiento según la reivindicación 8ª, caracterizado por efectuar la reacción de salificación en éter isopropílico o en tolueno.

30 10ª.- Un procedimiento según la reivindicación 8ª, caracterizado por efectuar la hidrólisis ácida por medio de ácido clorhídrico en presencia de éter isopropílico.

1 11ª.- Un procedimiento según cualquiera de las
reivindicaciones 1ª, 2ª, 5ª, 6ª y 8ª a 10ª, caracterizado
por evaporar hasta sequedad las aguas madres de cristali-
zación que contienen la sal de N-metil-efedrina de ácido
5 crisantémico que no ha cristalizado, y tratar la sal así
obtenida por hidrólisis ácida para obtener el ácido cri-
santémico correspondiente.

10 12ª.- Un procedimiento según cualquiera de las
reivindicaciones 3ª, 4ª y 7ª, caracterizado por evaporar
hasta sequedad las aguas madres de cristalización que con-
tienen la sal de N-metil-efedrina de ácido crisantémico
que no ha cristalizado, y tratar la sal así obtenida por
hidrólisis ácida para obtener el ácido crisantémico co-
rrespondiente.

15 13ª.- Un procedimiento de desdoblamiento del
ácido DL-cis y DL-trans crisantémico.

Tal y como se ha descrito en la memoria que an-
tecede y para los fines que se han especificado.

20 Esta memoria consta de doce hojas escritas a mé-
quina por una sola cara.

Madrid, 07. DIC. 1979

P.A.

Alberto de Elizaburu
Por Poder

25

08119

F C M