

Válogatott irányított izomer transzformációs reakciók alkalmazása növényvédő szerek szintézisében, javaslat az aszimmetrikus transzformáció fogalmának kiterjesztésére

BERTÓK Béla*

AGRO-CHEMIE Növényvédőszer Gyártó, Forgalmazó és Értékesítő Kft., Bányalég utca 2., 1225 Budapest, Magyarország

1. Bevezetés

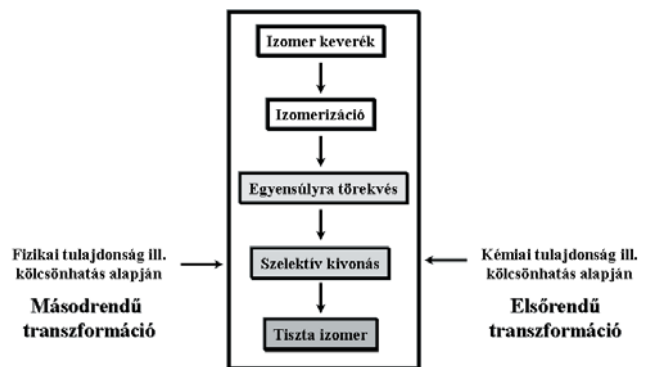
Köztudott, hogy a biológiailag aktív anyagok izomerei hatásmódjuktól függően különböző biológiai tulajdonságokkal bírnak. Habár hagyományosan a növényvédő szer hatóanyagoknál, alapvetően költség és rezisztencia okokból nem volt jellemző az izomer tisztaságra törekvés, ma már itt is elvárás, hogy toxikológiai és környezetkímélési szempontokból izomerektől mentes terméket forgalmazzanak. Egy peszticid gyártásánál, az originális gyógyszer molekulák előállításával összehasonlítva, döntő szerepe van az olcsó és gazdaságos szintézisnek. A termény értéke behatárolja, hogy milyen áron értékesíthető a növényvédő szer. Ezek a szempontok a területen dolgozó szintetikus kutató-fejlesztő vegyészeket arra kényszerítik, hogy minél olcsóbb és egyszerűbb megoldásokat találjanak a hatóanyagok sztereoselektív előállítására. Ebben többek között kiváló lehetőséget nyújtanak a ma még talán kevésbé tudatosan alkalmazott irányított izomer transzformációs reakciók. Mindamellet, hogy régóta ismertek a szerves kémiában, ezek egységes kezelésére és összefoglaló ismertetésére alig találunk példát. Általános vélekedés, hogy nem lehet őket előre tervezni és nehéz őket kivitelezni. Elterjedt szemlélet, hogy egyedi esetekről van szó, ami kívül esik a vegyészek általános eszköztárára, sokkal inkább a szerencsének, semmint a tudatos fejlesztésnek köszönhetőek. Ez alulértékeli a reakció fontosságát és az abban rejlő lehetőségeket. Jelen összefoglalóban szeretném néhány, a CHINOIN Növényvédő szer Üzletágánál, a későbbi Agro-Chemie-nél kifejlesztett és iparilag megvalósított példával demonstrálni a reakció hatékonyságát, tervezhetőségét és sikerét.

2. Irányított izomer transzformációk

Azokat a reakciókat soroljuk ide, melyek azzal írhatók le, hogy egy izomerizációs egyensúlyi állapoton keresztül az egyik izomert eltávolítva a másik izomert folyamatosan az eltávolított izomerré transzformáljuk és végeredményben a kívánt izomerben dús vagy izomer tiszta anyagot kapunk. A folyamatot az 1. ábrán bemutatott séma szemlélteti.

Nagyon fontos hangsúlyozni, hogy annak ellenére, hogy a folyamat több elvi lépésre bontható, egy reakcióról, egy egységről van szó. Ha bármelyik elem hiányzik a folyamatból, a reakció nem játszódik le. Ezek egymástól nem különíthetők el, csak ezek együttes megvalósulásával történik meg az irányított izomer transzformáció. Másik

lényeges elem, hogy többről van szó, mint izomerizációról. Utóbbira az a jellemző, hogy a termodinamikailag stabilabb izomerré alakul a kevésbé stabil komponens. Esetünkben az egyensúlyi elegyből folyamatosan kivonva a kívánt anyagot mi irányítjuk a reakció előrehaladását. Ez pedig akár ellentétes is lehet az izomerizáció természetes egyensúlyi összetételével, irányával: a termodinamikailag stabilabb izomer helyett a kevésbé stabil izomert, vagy annak további származékát is megkaphatjuk. Az izomer

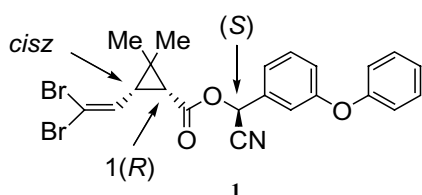


1. Ábra. Irányított izomer transzformációk.

transzformációs reakciókat elnevezésükben hiányosan és félreérthetően kezeli a szakirodalom. Nagy adatbázisokat izomer transzformációkra lekérdezve viszonylag kevés ide vonatkozó választ kapunk. Ennek nem az az oka, hogy kevés ilyen reakció lenne. Sok ténylegesen működő és sikeres irányított izomer transzformációs reakciót egyáltalán nem nevesítenek. A reakció ma használatos hivatalos elnevezése ugyanis nem kifejezetten szerencsés. A nevezéktanban mértékadó IUPAC Gold Book az ilyen típusú reakciókat általánosan első- vagy másodrendű aszimmetrikus transzformációnak („asymmetric transformation of the first or the second kind”), esetenként deracemizációnak nevezi.¹ Ez valamennyire félrevezető. Az aszimmetrikus szó azt a képzetet kelti, hogy reakció csak királis (aszimmetria centrumot tartalmazó) molekulákra vonatkozik és a kapott termék optikailag aktív. A reakció azonban, mint ahogy az alábbi példák igazolják, ennél lényegesen általánosabb. Ez a nomenklatura talán annak köszönhető, hogy az első jelentős és tudatosan felismert irányított izomer transzformációs reakciók ilyen molekulákhoz köthetők. Növényvédő szerek köréből vett tankönyvi példa a deltametrin előállítása. A 2. ábrán bemutatott (S)- α -ciano-3-fenoxibenzil-(1R,3R)-

*Szerző. Jelenlegi munkahely: AMRI Hungary Kutató-fejlesztő Zrt., Záhony utca 7., 1031 Budapest, Magyarország, Tel.: +36 1 6666 108; fax: +36 1 6666 110; e-mail: bela.bertok@amriglobal.com.

3-(2,(2-dibrómvinil)-2,2-dimetilciklopropánkarboxilát (1), nemzetközi nevén a deltametrin, az egyik ismert leghatékonyabb rovarölőszert.² A molekula 3 aszimmetria centrumot tartalmaz. Ennek megfelelően 8 optikai izomerrel rendelkezik. Közülük a piretroidoknál szokásos nomenklatúra szerint az *1RcisS* izomer a hatékony (2. ábra). Előállításának utolsó lépésében az aktivált *1R,3R*-ciklopropán karbonsavat racém 3-fenoxi-benzaldehid cianhidrinjével reagáltatják, ennek következtében a 2 optikai izomert, az *1RcisS* és az *1RcisR* diasztereomerek közel egy-egy arányú keverékét kapják. Ezt alkalmas oldószerben feloldva, majd bázis jelenlétében lassan kristályosítva tisztán az *1RcisS* optikai izomert nyerik, mivel az alfa szénatomon bekövetkező epimerizáció miatt az *1RcisR* izomer is a kívánt anyaggá alakul.

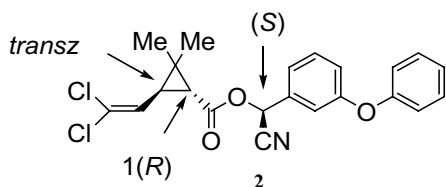


2. Ábra. Deltametrin.

A folyamat hajtóereje a kristályosodás. Az *1RcisS* izomer magas olvadásponttal (104 C°) rendelkező kristályos anyag míg az *1RcisR* epimer olaj. A transzformáció ennek megfelelően egyértelmű és jól irányítható, végeredményben pedig egy izomert kapunk. A piretroidok előállítása között azonban találunk több olyan esetet is, mikor racém izomer keverékkel is lejár a reakció.

2.1. Másodrendű szimmetrikus izomer transzformáció

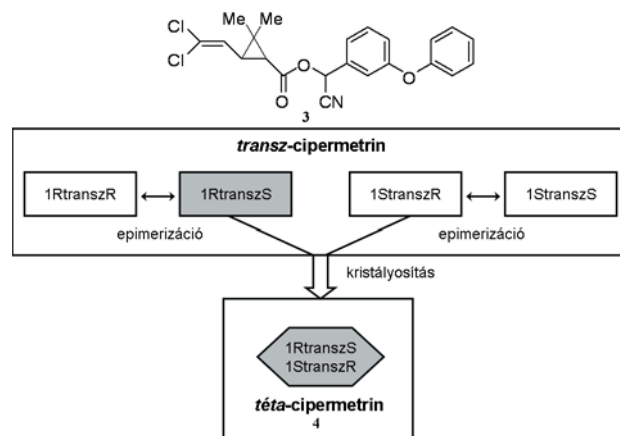
Deltametrin (1) gyengéje, hogy a dibróm-vinil csoport kialakítása relatív költséges másrészt, hogy a szintézisben optikailag tiszta *1(R),cis*-ciklopropán-karbonsavra van szükség. Lényegesen olcsóbb molekula a 2 képletű diklórvinil analogon, a cipermetrin (3. ábra). Ebben az esetben azonban lehetetlennek látszik az irányított izomer transzformáció végrehajtása, mert egyik szóban forgó diasztereomer sem kristályos.⁴ Pedig a molekula *1RtranszS* optikai izomerje közel olyan hatékony mint az deltametrin (1), mégpedig úgy, hogy melegvízre lényegesen kevésbé toxikus, ennél fogva szelektivitási indexe kiemelkedő.^{5,6}



3. Ábra. Cipermetrin *1RtranszS* izomerje.

Az irányított izomer transzformáció, igaz némi módosítással, mégis végrehajtható. A 2 *1RtranszS* izomer az enantiomer párjával (*1StranszR*) kristályos racemátot ad. Ez már elvileg lehetővé teszi a transzformáció végrehajtását. A dolgot azonban nehezíti, hogy a másik diasztereomer pár; az *1RtranszR* és *1StranszS* racemát is, és a 4 izomert tartalmazó *transz*-cipermetrin is kristályos. Ennek ellenére az Agro-

Chemienél sikerült olyan körülményeket találni, melyek során a négy *transz*-cipermetrint tartalmazó anyagot alkalmas oldószerből, bázis jelenlétében, előzőleg kromatográfiásan elkülönített *1RtranszS/1StranszR* kristállyal beoltva, közel kvantitatívan és tisztán az oltókristálynak megfelelő termék képződik. A transzformációt a 4. ábrán szemléltethetjük.

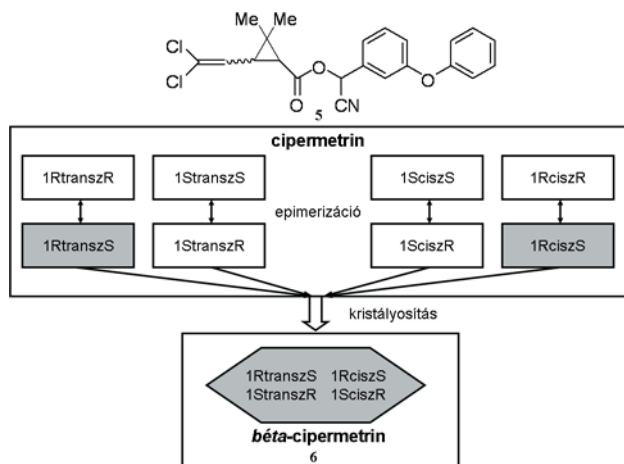


4. Ábra. *téta*-Cipermetrin (4) előállítása.

A folyamat során bázis hatására az alfa-szénatomon bekövetkező epimerizáció hatására egyensúly alakul ki a két epimer pár között, melyből az *1RtranszS/1StranszR* racemát kristály a másik diasztereomer pár mellől kikristályosítható, mialatt az is terméké alakul. Így a racém, mind a négy izomert tartalmazó *transz*-cipermetrinből egy kétszer olyan hatékony, biológiailag egyedülálló terméket, a *tétacipermetrint* kapjuk.⁷ Az eljárás igen egyszerű és iparilag nagy volumenben is olcsón kivitelezhető. A módszer a deltametrin (1) előállításánál bemutatott esettől abban különbözik, hogy két aszimmetrikus transzformáció párhuzamosan fut és a kapott termék racém. A reakciót szabadalmi okokból jobb másodrendű szimmetrikus transzformációnak nevezni utalva a szimmetrikusan lejátszódó aszimmetrikus transzformációkra és arra, hogy a kapott termék racemát. Felvetődött a kérdés, hogy vajon a transzformáció mind a nyolc optikai izomert tartalmazó cipermetrinnel is elvégezhető-e. Így nem lenne szükség a *transz* izomer elkülönítésére sem és a termék a másik biológiailag aktív izomert az *1RcisS* izomert is tartalmazhatná. Ez az inszekticid hatásspektrum, a rezisztencia kialakulás és az izomereknél fellépő szinergizmus miatt is kedvező lenne. A kép a *tétacipermetrinnel* is lényegesen bonyolultabb. A 8 izomer majdnem minden reálisan szóba jöhető kombinációja kristályos, így annak a lehetősége, hogy epimerizációval egybekötött szelektív kristályosítást találjunk, igen kicsi. Hosszú fejlesztő munkával és némi szerencsével sikerült azonban olyan körülményeket találni, ahol ez az átalakítás is egyszerűen kivitelezhető. Ez az új izomer transzformáció ma a *béta*-cipermetrin (6) inszekticid gyártásának alapjául szolgál.⁸ A reakció analóg a *téta*-cipermetrin előállításánál a bemutatott szimmetrikus izomer transzformációval (5. ábra).

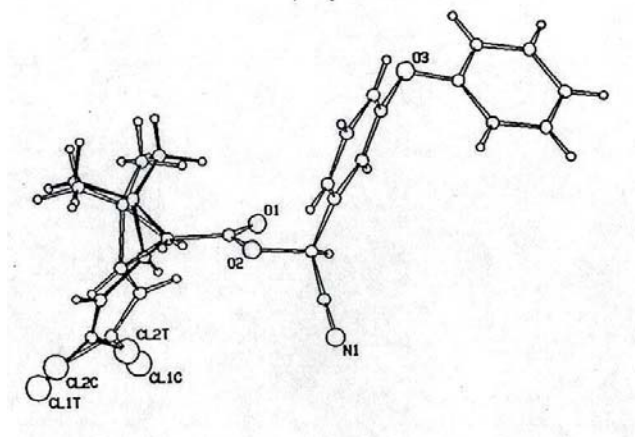
A transzformáció kulcsa annak felfedezése, hogy a *bétacipermetrin*ben a négy izomer egy olyan kristályformát képezhet, mely egyrészt bizonyos mértékig tolerálja a *cis* és a *transz* izomerek arányának változását, másrészt termodinamikailag az egyik kedvező formát adják, annak

köszönhetően, hogy a kristályrácsban az izomerek a 6. ábrán bemutatott módon olyan konformációban vannak, hogy képesek egymást helyettesíteni.⁹



5. Ábra. *béta*-Cipermetrin (6) előállítása.

Ennek jelentőségét fokozza, hogy a kiindulási ciklopropánkarbonsav *cisz:transz* aránya előállításából fakadóan 4:6, így a nyers cipermetrin anélkül, hogy külön izomer elválasztásra vagy dúsításra lenne szükség

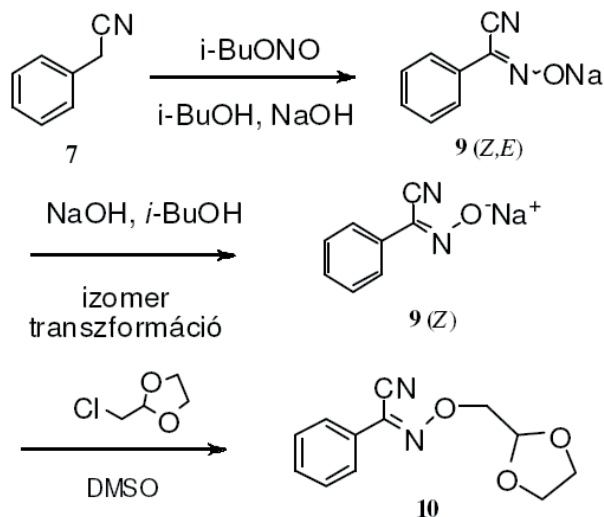


6. Ábra. *cisz*- és *transz*-Cipermetrin izomerek konformációs egybeesése.

közvetlenül alakítható a végtermék *béta*-cipermetrinné. Mind a *téta*-, mind a *béta*-cipermetrin kifejlesztése eredeti eredmény, ami alapján mára már (sajnos a világ más országaiban) nagy volumenben gyártják az anyagokat.¹⁰

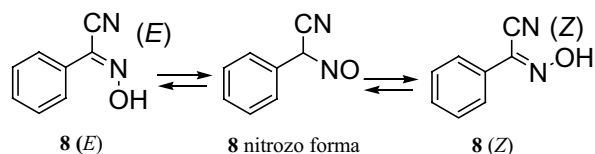
2.2. Másodrendű irányított izomer transzformáció

Az előző reakciókban közös volt, hogy aszimmetria centrumot tartalmazó molekulákkal zajlott. Az irányított izomer transzformáció azonban akirális molekulákkal is végrehajtható. Erre kiváló példa a 7. ábrán bemutatott oxabetrinil (10) előállítása. A 10 oxabetrinilt egyes gyomirtók hatásának csökkentésére, kivédésére antidótumként használják. Az anyaggal csávázott köles magok jól tolerálják a metolachlor herbicidet, mintegy kémiai védelmet adva a gazdanövénynek. A molekula két izomerje közül az oxim *Z* formája az aktív. Előállítása a 7. ábrán bemutatott reakciósor szerint a benzil-cianid oximjának (9) bázikus körülmények között klórmetil-dioxolánnal történő reakciójával történik.



7. Ábra. Az oxabetrinil előállítása.

A nitrozálás során azonban a 9 oxim nátriumsó *E* és *Z* izomerjeinek 3:7 arányú keveréke keletkezik. Ebből közvetlenül nem lehet tiszta végterméket előállítani. Az izomerek a 8. ábrán bemutatott mechanizmus szerint, a 8 nitroso tautomer formán keresztül egymásba alakíthatók. Szerencsés módon a *Z* izomer nátrium sója kristályos és a rendszerből kivonható ezáltal az *E* izomer transzformálásával a teljes mennyiség a megfelelő 8(*Z*) átrium sóvá alakítható, melyből már izomertiszta termék nyerhető. A módszerrel tonnás tételben lehet ipari módon oxabetrinilt (10) előállítani.¹¹

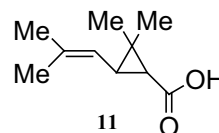


8. Ábra. N-hidroxi-benzimidoidil-cianid izomerizáció.

A reakció teljesíti a másodrendű aszimmetrikus transzformációknál látott feltételeket: a kialakított izomer egyensúlyból kristályosítással az *E* izomert tiszta *Z* izomerré alakítjuk. Ugyanakkor megtévesztő lehet a reakciót aszimmetrikus transzformációnak nevezni. Sokkal egyértelműbb a másodrendű irányított izomer transzformáció megjelölés.

2.3. Elsőrendű irányított izomer transzformáció

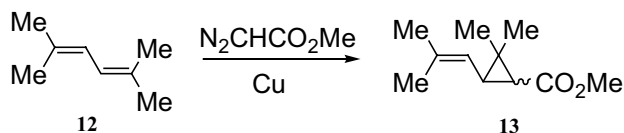
A bemutatott példák mindegyike kristályosodás, vagyis egy másodrendű kölcsönhatás egyensúly eltoló hatásán alapult. Az izomer transzformáció más módon is, például kémiai reaktivitás alapján is irányítható. Erre is találunk ipari megoldást a volt Agro-Chemie Kft. növényvédő szer gyártásai között. A 11 képletű krizantémsav a természetben előforduló piretrin és származékainak építőköve.⁶



9. Ábra. *transz*-Krizantémsav.

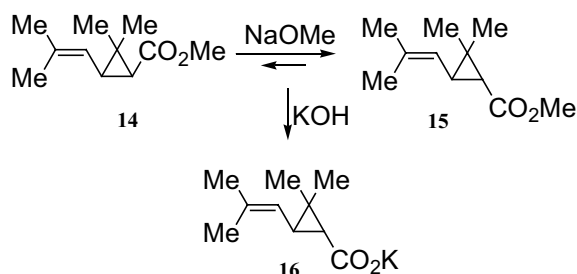
Ezekre a kiemelkedő inszekticid hatással rendelkező molekulákra a ciklopropán gyűrű szubsztituenseinek *transz* konfigurációja jellemző.

Előállításánál mint ahogy azt korábban már említettük, a **13** metilészter intermedier *cisz*- és a *transz* izomerjeinek 4:6 arányú keveréke keletkezik (10. ábra).



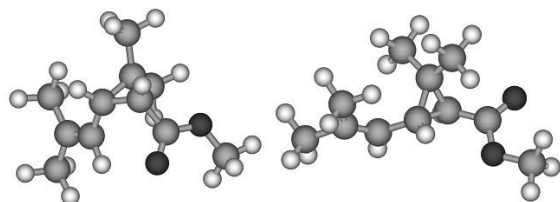
10. Ábra. Krizantémsav-metilészter előállítása,

A **11** *transz* izomer előállítása a **13** izomer elegyből mindamelllett, hogy kifinomult kristályosítási módszerekkel lehetséges, ipari szempontból költséges. A ciklopropán gyűrű 1-es szénatomjának protonja erős bázissal eltávolítható, így a **14** *cisz*-metilészter nátrium-metiláttal *cisz*: *transz* 1:4 eleggyé izomerizálható (11. ábra).



11. Ábra. *transz*-Krizantémsav előállítása.

Krizantémsav-metilészter (**13**) kálium-hidroxiddal B₂ mechanizmus szerint közvetlenül **16** krizantémsav sóvá hidrolizálható. A *cisz*-krizantémsav-metilészter (**14**) szterikus okok miatt, amit a molekula számított¹² optimális geometriája is meggyőzően bemutat (12. ábra), lassabban reagál, így a hidrolízis a **15** *transz* izomer irányába kedvezményezett. A gyorsabban kireagáló *transz* észtert az izomerizáció folyamatosan pótolja. Ennek eredményeképpen a *cisz*-*transz* keverék krizantémsav-metilészter (**13**) egy lépésben 93% izomer tisztaságú *transz*-krizantémsavvá alakítható.¹³ A transzformáció, habár nem triviális, megfelel az irányított izomer transzformáció feltételeinek. Az izomerizációs egyensúlyt ebben az esetben elsöndű kölcsönhatás, a kémiai reaktivitás különbség alapján toljuk a számunkra kedvező irányba. Ennek megfelelően a reakció elsöndű izomer transzformációnak felel meg.



12. Ábra. *cisz*- és *transz*-Krizantémsav-metilészter optimált geometria.

Csakúgy mint az 2.2. pontban bemutatott transzformáció esetén itt sem királis molekulák átalakításáról van szó és félrevezető az aszimmetrikus transzformáció elnevezés. Helyette az egyszerűsített elsöndű irányított izomer transzformáció megjelölés pontosabb.

3. Irányított izomer transzformációs reakciók tervezése

Mint ahogy az előbbi példák igazolják igen hasznos reakció típusról van szó, melyet tudatosan tervezhetünk és a megfelelő paraméterek kiválasztásával sikeresen hajthatunk végre. A tervezés fő lépései az 1. ábrán megadott sémának megfelelően a következők:

1. Izomerizáció: ki kell választanunk a molekula struktúrájából adódó, olyan izomerizációs lehetőségeket, melyek során az anyag nem bomlik és az izomerizáció sebessége összemérhető az elvárt izomer kivonás sebességével.
2. Szelekció: meg kell keresnünk azokat a módszereket, melyekkel a számunkra kedvező izomer kivonható az egyensúlyból. Ez lehet például forrpont, kristályosodás, oldhatóság, adszorpció, szolvatáció, komplexálódás stb. tulajdonság alapján, de lehet kémiai reaktivitásbeli különbség szerint is, beleértve a sóképzést is.
3. Egyesítés: meg kell találni a két folyamat között azokat a közös pontokat ahol azok egyesíthetők és egyszerre végrehajthatók.

Optimálás: az így megtalált reakciót a reprodukálhatóság és a gyakorlati alkalmazhatóság szempontjából tovább kell finomítanunk.

4. Előállítási példák

4.1. *téta*-Cipermetrin (**4**) előállítása másodrendű szimmetrikus transzformációval⁷

Egy mágneses keverős készülékbe bemérünk 100g (0,24 mol) *transz*-(*RS*)- α -ciano-3-fenoxibenzil-(*1RS,3SR*)-3-(2,2-diklórvinil)-2,2-dimetilciklopropánkarboxilátot (**3**), 30 ml izopropil alkoholt és 30 ml trietilamint. Az elegyet 24 órán keresztül 18 C°-on intenzíven kevertetjük, majd 40 ml izopropanollal meghígítjuk és 5 C°-ra hűtjük. A szuszpenziót további 24 órán keresztül kevertetjük, a hígítást megismételjük, majd a képződött fehér kristályos anyagot szűrjük, izopropanollal mossuk és szárítjuk. Kitermelés 85%. Op: 82 C°.

4.2. *béta*-Cipermetrin (**6**) előállítása másodrendű szimmetrikus transzformációval⁸

Egy mágneses keverős készülékbe bemérünk 140 g (0,336 mol) *cisz*- és *transz*-(*RS*)- α -ciano-3-fenoxibenzil-(*1RS,3SR*)-3-(2,2-diklórvinil)-2,2-dimetilciklopropánkarboxilát keveréket (**5**), 310 ml izopropil alkoholt, 30 ml trietilamint és 70 g *béta*cipermetrin oltókristályt. A szuszpenziót 72 órán keresztül 12,5 C°-on kevertetjük, majd a képződött 170 g fehér kristályos anyagot szűrjük, izopropanollal mossuk és szárítjuk. Kitermelés 71%. Op: 64-71 C°.

4.3. Oxabetrinil (**10**) előállítása másodrendű izomer transzformációval¹¹

Egy mechanikus keverővel, ellátott gömblombikba, bemérünk 290 ml izobutil-alkoholt és 108,3 g (0,93 mól) benzilcianidot (**7**). Nitrogén alatt az elegyhez hozzáadunk 38,8 g (0,97 mól) szilárd nátrium-hidroxidot majd az

elegyet 15 °C-ra hűtjük. Ezt követően a reakcióba frissen készített 115,4 g (0,95 mol) 85%-os izobutil-nitrit oldatot csepegtetünk úgy, hogy az elegy belső hőmérséklete 20-25 °C között maradjon. 5 óra szobahőmérsékleten történő kevertetést követően a nyomást 60 kPa-ra csökkentjük és 80-85 °C belső- illetve 70-75 °C pára hőmérséklet tartva 6 óra alatt ledesztilláljuk a víz-izobutil-alkohol azeotrópot. A nyomást 3 kPa-ra csökkentjük és a 9 oxim nátrium sóit szárazra pároljuk. A kapott 148 g (0,88 mol) sárga kristálypor HPLC analízis szerint 99%-ban a Z izomert tartalmazza. A kapott só feloldjuk 200 ml száraz dimetil-szulfoxidban, majd 70 °C-on 136,0 g (1,11 mol) 2-klórmetil-1,3-dioxolánt csepegtetünk hozzá. Az elegyet 24 órán át 75 °C-on kevertetjük, majd 1 kPa nyomáson az oldószert ledesztilláljuk. A maradék nyerstermékhez 400 ml metanolt adunk és felforraljuk, a kivált nátrium-kloridot forrón szűrjük, 80 ml forró metanollal mossuk. A szűrlethez még melegen 160 ml vizet adagolunk és az elegyet 0 °C-on kristályosítjuk. A 183,5 g terméket szűrjük, hideg metanollal mossuk és szárítjuk. Hatóanyag tartalma 99,4 %, E izomert nem tartalmaz. A benzil-cianidra számított kitermelés 85%.

4.4. *transz*-Krizantémsav (11) előállítása elsőrendű izomer transzformációval¹³

Egy mechanikus keverővel, desztilláló feltétell ellátott gömblombikba, bemérünk 181 g (1 mol) *cisz* és *transz*krizantémsav-metilészter keveréket (13) és 10,8 g (0,1 mol) nátrium-metilátot. Az elegyet 120 °C-ra melegítjük, 1,5 órán át nitrogén alatt kevertetjük, majd 110 °C-ra hűtjük. Ezt követően az anyaghoz 14,0 g (0,25 mol) káliumhidroxidot adunk. Ettől a reakció hőmérséklete 120 °C-ra emelkedik és metanol desztillál ki. A metanol desztillációt a 120 °C hőmérséklet tartásával szabályozzuk. Amint a metanol desztilláció leáll, a reakciót 20 g (0,5 mol) nátrium-hidroxid hozzáadásával folytatjuk. A beadást követően az egyre sűrűsödő szuszpenziót még 45 percen keresztül kevertetjük, majd visszahűtjük 80 °C-ra. Az elegyet 200 ml vízzel és 30 ml metanollal hígítjuk, majd további 12,0 g (0,3 mol) nátrium-hidroxidot adunk hozzá. A hidrolízist 1,5 órán keresztül folytatott refluxátatással tesszük teljessé. Az oldatot 300 ml vízzel hígítjuk, a metanolt 100 °C fejhőmérséklet eléréséig kidesztilláljuk, majd 60 °C-ra hűtjük. A lúgos oldatot 120 g (1,22 mol) cc. sósavval pH 1,5-2,5 érték közé savanyítjuk. Az oldat hőmérsékletét 80-90 °C közé állítjuk és ezen a hőmérsékleten 1 órán át üleptjük. Az elvált ömledéket leválasztjuk és melegen 144 ml metanolban feloldjuk. 57 ml víz hozzáadását követően -2 °C-on kristályosítjuk, a terméket szűrjük és szárítjuk. A kapott 128 g fehér kristályos anyag 93,2 % *transz*-krizantémsavat⁴ tartalmaz, tisztasága 97%. Op: 44-48 °C. Kitermelés: 76%.

5. Összefoglalás

Az első- és másodrendű izomer transzformációs reakciók kiváló eszközök tiszta izomerek előállítására. Mindamelllett, hogy régóta ismertek, ezek egységes kezelésére és

összefoglaló ismertetésére alig találunk példát. Ennek egyik oka, hogy a reakció hivatalos elnevezése nem kifejezetten szerencsés. A nevezéktanban mértékadó IUPAC Gold Book az ilyen típusú reakciókat általánosan első- vagy másodrendű aszimmetrikus transzformációnak („asymmetric transformation of the first or the second kind”), esetenként deracemizációnak nevezi. A reakció azonban lényegesen általánosabb, nem csak királis molekulák és aszimmetrikus folyamatok, de racém keverékek, illetve geometria izomerek és szimmetrikus folyamatok esetében is használható. Ezek alapján célszerű a reakciókat általánosan irányított izomer transzformációs reakcióknak és azon belül, első- vagy másodrendű, racemátok illetve királis vegyületek esetén szimmetrikus illetve aszimmetrikus transzformációnak nevezni. A megadott és gyártással fejlesztett példák: a *téta*- illetve *béta*-cipermetrin előállítása a másodrendű szimmetrikus transzformációt, az oxabetrinil szintézise a másodrendű, a *transz*-krizantémsav-metilészter sztereospecifikus hidrolízise pedig a geometriai izomerek közötti elsőrendű izomer transzformációt mutatja be. A módszerek nagy volumenű alkalmazása igazolja a reakció kiterjeszhetőségét és a tervezhetőségét.

Köszönetnyilvánítás

Elismerés illeti a hajdani CHINOIN Növényvédőszer Üzletágában, a későbbi, mára megszűnt AGRO-CHEMIE Kft.-ben dolgozó munkatársaimat. Ezúton is köszönöm lelkes és sikeres munkájukat.

Hivatkozások

1. IUPAC. McNaught A. and Wilkinson A D. *Compendium of Chemical Terminology (the Gold Book)*. Blackwell Scientific Publications: Oxford, 1997.
2. Elliott, M.; Farnham, A. W.; Janes, N. F.; Needham, P. H.; Pulman, D. A. *Nature* 1974, 248, 710-11.
3. Tessier, J. *Chem. Ind.* 1984, 6, 199-204.
4. Bertók, B.; Czudor, I.; Székely, I.; Pap, L.; Csiz, L.; Forgó, P. *J. Environ. Sci. Health* 1996, B31(3), 495-513.
5. Pap, L.; Kelemen, M.; Tóth, A.; Székely, I.; Bertók, B. *J. Environ. Sci. Health* 1996, B31(3), 527-543.
6. Pap, L. *Pyrethroides*, in *Encyclopedia of Agrochemicals Vol3, p1298*, John Wiley & Sons: New York, 2003.
7. Hidasi, Gy.; Székely, I.; Bertók, B.; Zoltán, S.; Nagy, L.; Gajáry, A.; Somfai, É.; Hegedűs, Á.; Pap, L. WO 8604216, 1986; *Chem. Abstr.* 1987, 106, 14735.
8. Zoltán, S.; Hidasi, Gy.; Bertók, B.; Székely, I.; Hajimichael, J.; Botár, S.; Nagy, L.; Somfai, É.; Lak, I. WO 9008132, 1990; *Chem. Abstr.* 1991, 114, 82189.
9. Simon, K.; Bertók, B. *Kémiai Közlemények* 1991, 73, 307-8.; valamint *nem publikált eredmények*
10. Tomlin C. *The Pesticide Manual, 14th Edition*, Edited by British Crop Protection Council, 2006
11. Árvai, G.; Bertók, B.; Jánosi, Á.; Székely, I. HU 200202078, 2002; *Chem. Abstr.* 2007, 146, 441483
12. HyperChem® (HYPERCUBE, Inc.) software
13. Bertók, B.; Jánosi, Á.; Csiz, L.; Hegedűs, Á. *Nem publikált eredmények*

Application of shifted isomer transformations in pesticide synthesis. A proposal to extend the terminology of asymmetric transformation

Stereoselective reactions play very important role in the synthesis of biologically active substances including pesticides. Isomer transformation reactions are rarely reported among them. Although the reactions are well known in the literature for long time there are only few examples named as such and there is practically no general overview available for the method. A possible reason is that the official definition of the reaction in the IUPAC Gold Book is somewhat confusing. These types of reactions are called „asymmetric transformations of the first or the second kind” or sometimes as „deracemisations”. That identification indicates that these reactions can be carried out with optical substances only. Isomer transformations are, however, much more general and are used in practice extensively. Apart from chiral molecules and asymmetric processes they are also applicable for racemic mixtures, geometric isomers and symmetric transformations. Therefore it is more precise to

extend the definition to shifted isomer transformations of first or second kind in general and in case of raceme mixtures to introduce a new term of symmetric transformation. The original terminology of asymmetric transformation could be reserved for optically active products only. The concept is demonstrated by the manufacturing processes of *theta*- and *beta*-cypermethrin (**4**, **6**) as examples of symmetric transformations of second kind (Figures 4. and 5.) and by of oxabetrinil (**10**) and *trans*-chrysanthemic acid (**11**) productions of the isomer transformations of geometric isomers of second and first kind (Figures 7. and 11.) respectively. The industrial success of the methods developed at Agro-Chemie, the former CHINOIN AgChem Business Unit, proves that the reactions can be generalized and designed by a simple scheme (Figure 1.) by which the potential of shifted isomer transformations can be utilized in the synthesis of many isomer pure or isomer enriched products.