



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(19) **SU** (11) **1225483** **A**

(50) 4 C 07 C 121/75, 120/00 //
A 01 N 37/34

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К ПАТЕНТУ

- (21) 3652706/23-04
(22) 10.10.83
(31) 8228983
(32) 11.10.82
(33) GB
(46) 15.04.86. Бюл. № 14
(71) Империял Кемикал Индастриз
Плс (GB)
(72) Майкл Джон Робсон и Джон Кросби
(GB)
(53) 547.239.07 (088.8)
(56) Патент США № 4183948,
кл. 424-304, опублик. 1980.

Мельников Н. и др. Химические
средства защиты растений (пестициды).
Справочник. М.: Химия, 1980, с. 183.
(54)(57) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ КРИСТАЛЛИ-
ЧЕСКОЙ ЭНАНТИОМЕРНОЙ ПАРЫ ИЗОМЕРОВ
(S)- α -ЦИАНО-3-ФЕНОКСИБЕНЗИЛОВОГО
ЭФИРА (1S,ЦИС)-3-(2-3-ХЛОР-3,3,3-
-ТРИФТОРПРОП-1-ЕН-1-ИЛ)-2,2-ДИМЕТИЛ-

ЦИКЛОПРОПАНОВОЙ КИСЛОТЫ И (R)- α -
-ЦИАНО-3-ФЕНОКСИБЕНЗИЛОВОГО ЭФИРА
(1S,ЦИС)-3-(2-2-ХЛОР-3,3,3-ТРИФТОР-
ПРОП-1-ЕН-1-ИЛ)-2,2-ДИМЕТИЛЦИКЛОПРО-
ПАНОВОЙ КИСЛОТЫ, отличающийся
с я тем, что α -циано-3-феноксибен-
зиловый эфир 3-(2-хлор-3,3,3-три-
фторпроп-1-ен-1-ил)-2,2-диметилцик-
лопропановой кислоты растворяют в
органическом растворителе, выбран-
ном из C_4 - C_8 -алканолов или C_4 - C_8 -
алканов при массовом соотношении
1:1-2, полученный раствор охлаждают
до $(-10) \sim (+5)^\circ C$, добавляют затра-
вочные кристаллы энантиомерной пары
изомеров так, чтобы они оставались
нерастворимыми, после чего выдержи-
вают раствор при указанной темпера-
туре в течение 0,4-33 сут, выпав-
шие кристаллы отделяют или в случае
необходимости перекристаллизовывают.

(19) **SU** (11) **1225483** **A**

РПО-К

Изобретение относится к способу получения новой энантиомерной пары изомеров цигалотрина α -циано-3-феноксисбензилового эфира цис-3-(Z-2-хлор-3,3,3-трифторпроп-1-ен-1-ил)-2,2-диметилциклопропанкарбоновой кислоты, а именно (S)- α -циано-3-феноксисбензилового эфира (1 R, цис)-3-(Z-3-хлор-3,3,3-трифторпроп-1-ен-1-ил)-2,2-диметилциклопропановой кислоты (1 R, цис-S-изомер) и (R)- α -циано-3-феноксисбензилового эфира (1 S, цис)-3-(Z-2-хлор-3,3,3-трифторпроп-1-ен-1-ил)-2,2-диметилциклопропановой кислоты (1 S, цис-R-изомер), которая может найти применение в качестве инсектицида.

Цигалотрин - это смесь четырех изомеров:

Изомер А - сложный эфир 1 R, цис-кислоты и α -(S)-спирта [1 R, цис-S];

Изомер Б - сложный эфир 1 S, цис-кислоты и α -(R)-спирта [1 S, цис-R];

Изомер В - сложный эфир 1 R, цис-кислоты и α -(R)-спирта [1 R, цис-R];

Изомер Г - сложный эфир 1 S, цис-кислоты и α -(S)-спирта, [1 S, цис-S].

Он содержит, как правило, от 40 - 60% по весу изомеров А и Б и 40-60% изомеров В и Г.

Цель изобретения - изыскание изомерных производных циклопропанкарбоновой кислоты и феноксисбензилового спирта с соединением, близким по структуре и аналогового назначения, которые по сравнению с известными обладают более высокой активностью.

Целевой продукт согласно предлагаемому способу получают в виде двух различных форм: продукт I и продукт II. Обычно продукт I осаждается очень медленно (от 7 до 15 дней), продукт II - быстрее (от 1 до 6 дней).

Если добавленные затравочные кристаллы энантиомерной пары изомеров получают разделением с помощью жидкостной хроматографии (ЖХ) высокого давления, то целевую пару изомеров получают в виде продукта I, который представляет собой белый кристаллический осадок с т.пл. 36-42°C; если он освобожден от примесей, то т.пл. 41-42°C.

Инфракрасный спектральный анализ показывает, что он состоит из конгломерата смешанных кристаллов, в котором каждый кристалл состоит из молекул единственного изомера с примерно

одинаковым количеством кристаллов, которые являются тонкими иглами каждого изомера, т.е. продукт I - это рацемическая смесь. Если кристаллы энантиомерной пары изомеров, которые получены разделением цигалотрина с помощью ЖХ высокого давления, перекристаллизовывают несколько раз и используют в качестве затравочных кристаллов, получают продукт II с т.пл. 48-50°C.

Данные ИК-спектроскопии и рентгеноструктурного анализа показывают, что каждый отдельный кристалл состоит из равных количеств каждого изомера регулярно расположенных в кристаллической решетке. Эта форма продукта является рацемическим соединением.

Данные для кристаллической формы продукт II получают посредством исследования характеристик дифракции рентгеновских лучей кристаллом, имеющим размер примерно 0,13 × 0,13 × 0,12 мм, с помощью рентгеновского дифрактометра Филипс PW 1100, используя Mo-K α излучение от графитового монохроматора. Сканирование Θ - 2 Θ производят со скоростью сканирования 0,5 с⁻¹ при ширине сканирования 0,8° и рефlekсами 3 ≤ Θ ≤ 25°.

Полученный продукт II является следующим:

кристаллическая форма: моноклинная, пространственная группа: C2/c, a = 34,764 (5), b = 7,023 (2), c = 18,624 (3) Å; β = 101,95 (3)°, U = 4448,46 Å³; Z = 8; плотность = 1,343 г/см³; $F(000)$ = 1856; (Mo-K α) = 1,77 см⁻¹; (Mo-K α) = 0,71069 Å⁻¹.

Кристаллическая решетка состоит из регулярно уложенных чередующихся молекул двух изомеров А и Б, в каждом из которых трифторметильная группа находится в транс-положении по отношению к циклопропановой группе поперек двойной связи (т.е. R-конфигурация). Элементарная ячейка содержит четыре молекулы каждого энантиомерного изомера.

Пример 1. Разделение α -циано-3-феноксисбензилового эфира (цис)-3-(Z-2-хлор-3,3,3-трифторпроп-1-ен-1-ил)-2,2-диметилциклопропановой кислоты на его составные энантиомерные изомеры.

Разделяемый материал характеризуют с помощью тонкослойной хроматографии образца на силикагелевых

во растворяют в 300 мл безводного петролейного эфира (40-50°), раствор охлаждают до 3°C при перемешивании и добавляют в качестве затравки несколько кристаллов смеси 1R, цис-S и 1S, цис-R изомеров α-циано-3-феноксibenзилового эфира 3-(Z-2-хлор-3,3,3-трифторпроп-1-ен-1-ил)-2,2-диметилциклопропановой кислоты. Через 2 ч полученную белую суспензию отфильтровывают при 3°C и твердое вещество высушивают с отсосом. Затем высушиванием в вакуумном десикаторе над пятиокисью фосфора получают 73,6 г (70%) белого твердого вещества, содержащего 92% по весу смеси 1R, цис-S и 1S, цис-R изомеров α-циано-3-феноксibenзилового эфира 3-(Z-2-хлор-3,3,3-трифторпроп-1-ен-1-ил)-2,2-диметилциклопропановой кислоты, имеющего т.пл. в пределах 36-42°C.

Инфракрасный спектр показывает, что он представляет собой конгломерат или рацемическую смесь (продукт 1).

Пример 3. Смесь изомеров цигалотрина; состоящую из 6,4 г 1R, цис-S изомера; 6,4 г 1S, цис-R изомера; 3,2 г 1S, цис-S изомера и 3,2 г 1R, цис-R изомера, растворяют в н-гексане (20 мл) (соотношение цигалотрина: растворитель 1:1) и перемешивают в атмосфере азота, одновременно поддерживая температуру при 5°C. После растворения и охлаждения добавляют 5 мг рацемической смеси (полученной по примеру 2) с последующей очисткой посредством перекристаллизации до тех пор, пока точка плавления станет равной 41,5-42,0°C. Перемешивание проводят в течение 16 ч при -5°C. Осажденное твердое вещество собирают фильтрованием на воронке со стеклянным фильтром, охлажденной до 0°C, и дважды промывают гексаном, охлажденным до -5°C. Получают 9,30 г (70%) продукта с т.пл. 48-49,5°C, имеющего чистоту не менее 99% в отношении цигалотриновых изомеров и состоящего не менее, чем из 96,3% 1R, цис-S и 1S, цис-R изомеров в равных пропорциях.

Инфракрасный анализ показывает, что этот продукт отличен от продукта примера 2. Кристаллическая форма также отлична (ромбовидная, а не иглы),

и это в сочетании с более высокой точкой плавления показывает, что это рацемическое соединение, в котором отдельные кристаллы содержат равные количества 1R, цис-S и 1S, цис-R изомеров, молекулы каждого из которых расположены регулярным образом по кристаллической решетке.

ИК-спектр (жидкая парафиновая смесь): 1050, 1030, 1010, 990, 970 (плечо), 963, 950, 935, 920, 908, 904, 895, 888, 873, 838, 830 (плечо), 820, 805, 795, 785, 760, 748, 725, 702, 695, 650 см⁻¹.

Пример 4. Смесь цигалотриновых изомеров, состоящую из 20,61 г изомера А; 20,61 г изомера В; 4,04 г изомера В и 4,04 г изомера Г, растворяют в теплом гексане (100 мл) (соотношение цигалотрин: гексан 1:2) охлаждают до 5°C и добавляют 25 мг продукта примера 3. Затем смесь медленно охлаждают до -5°C при интенсивном перемешивании.

Осадок собирают фильтрованием, промывают на фильтре холодным гексаном и высушивают на воздухе, получив рацемическое соединение 1R, цис-S и 1S, цис-R изомеров (28,6 г, 69,1%), т.пл. 49-50°C.

Пример 5. Влияние различных растворителей, соотношений растворителя и цигалотрина, периодов времени и температур на выход и количество продукта в виде рацемической смеси (продукт 1). Используемый цигалотрин содержит 42% (+1%) 1R, цис-S/1S, цис-R энантиомерной пары изомеров. В каждом опыте несколько миллиграммов кристаллов рацемической смеси добавляют после охлаждения до нужной температуры, чтобы инициировать нуклеацию. Результаты приведены в табл. 3.

Пример 6. Осаждение рацемической формы соединения продукта (продукт II). Смесь технического цигалотрина (200 г) чистоты 95,8% по весу и изопропанола (200 мл) (соотношение цигалотрин:растворитель 1:1) загружают в круглодонную стеклянную колбу, содержащую ряд стеклянных бусин, охлаждают до -5°C и добавляют кристаллы рацемического соединения (4,0 г). Охлажденную смесь перемешивают в течение 23 ч при -5°C. Осадок собирают, выпив взболтанную

пластинках толщиной 0,25 мм (аналитической чистоты), используя различные элюенты. Выделяют две компоненты, соответствующие двум парам изменяющихся энантиометров. Средние значения Rf для двух компонент приведены в табл. 1.

Т а б л и ц а 1

Диэтиловый эфир: н-гексан	Rf (среднее значение)	ΔRf
10:90	0,22	0,025
15:85	0,28	0,030
20:80	0,33	-

Разделение материала производят с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии, используя устройство, снабженное силикагелевой колонкой. В колонку загружают 0,5 г цигалотрина, состоящего из (55:45) смеси 1 S, цис-S / 1 R, цис-R:1R, цис-S/1S, цис-R энантиомерных пар. Элюент представляет собой смесь диэтиловый эфир/петролейный эфир (диапазон кипения 40-60°C) (1:9), а скорость подачи 0,2 л в минуту. Фракции собирают после четырех рециклов. Первую фракцию идентифицируют протонным магнитным резонансом, как 1 R, цис-R/1 S, цис-S энантиомерную пару, а вторую фракцию, как 1 R, цис-S/1 S, цис-R энантиомерную пару. Каждая фракция имеет чистоту ~98%, а вместе они соответствуют ~60% количества введенного вещества. Данные ЯМР приведены в табл. 2 (6 значения в СД Cl₃).

Т а б л и ц а 2

1 R, цис-S/1	S, цис-R	1 S, цис-S/1R, цис-R
1	2	3
1.21	(d)	1.34 (S)
1.30		
1.98		1.98
2.07		2.07
2.19	(m)	2.19 (m)
2.29		2.29
2.38		2.38
6.38	(S)	6.32 (S)

Продолжение табл. 2

1	2	3
5	6.77 6.87	6.77 6.87
	(d)	(d)
10	6.97-7.50 (m)	6.97-7.50 (m)

Пример 2. Кристаллизация 1 R, цис-S/1 S, цис-R энантиомерной пары из раствора цигалотрина. Кристаллы, используемые для затравки, получают аналогично примеру 1.

455,6 г смеси цисизомером α-циано-3-феноксибензилового эфира 3-(Z-2-хлор-3,3,3-трифторпроп-1-ен-1-ил)-2,2-диметилциклопропановой кислоты, содержащей 43,2% по весу 1 R, цис-S и 1 S, цис-R изомеров и 56,8% по весу 1 S, цис-S и 1R, цис-R изомеров, растворяют в 460 мл изопропанола (соотношение цигалотрин: растворитель 1:1), который предварительно высушивают перегонкой из гидрида кальция. Растворение проводят при нагревании смеси примерно до 50°C. Раствор охлаждают до 3°C при одновременном перемешивании магнитной мешалкой, покрытой политетрафторэтиленом, затем вносят в качестве затравки несколько кристаллов (500 мг) смеси 1R, цис-S и 1S, цис-R изомеров α-циано-3-феноксибензилового эфира 3-(Z-2-хлор-3,3,3-трифторпроп-1-ен-1-ил)-2,2-диметилциклопропановой кислоты. Перемешивание продолжают при этой температуре в течение 9 дней, затем суспензию охлаждают до -10°C и интенсивно перемешивают политетрафторэтиленовой мешалкой в течение 7 дней.

Выпавшее твердое вещество отфильтровывают при 3°C, высушивают при отсосе, промывают один раз 100 мл петролейного эфира (40-60°) при 3°C и высушивают до постоянного веса в вакуумном десикаторе над пятиокисью фосфора, получив 97,6 г белых кристаллов. Как показывает газожидкостная капиллярная хроматография, этот продукт содержит 86,9% по весу 1:1 смесь 1R, цис-S и 1S, цис-R изомеров исходного материала. Твердое вещество

смесь на предварительно охлажденный спеченный фильтр при -5°C , и остаток на фильтре промывают посредством суспендирования с предварительно охлажденным н-гексаном (один объем

слоя), получив (после просушки) рацемическое соединение, состоящее из 1R, цис-S и 1S, цис-R изомеров цигалотрина (39,5 г, 46,7%), т.пл. $49,5-50^{\circ}\text{C}$.

Т а б л и ц а 3

Номер опыта	Выход, %	Вес цигалотрина, г	Растворитель, мл	Температура, $^{\circ}\text{C}$ /период времени, дни	Вес осадка, г	Содержание 1R, цис-S/1S, цис-R изомерной пары в осадке, %	Весовое соотношение цигалотрин: растворитель
1	10,4	5,0	Этанол 5,0	3,8	0,26	84,3	1:1
2	20,8	10,0	н-Пропанол 10,0	3/11	1,03	86,7	1:1
3	37,2	50,0	н-Пропанол 50,0	3/12 затем 10/4	8,7	91,9	1:1
4	5,8	5,0	н-Бутанол 5,0	3/33	0,14	86,9	1:1
5	16,1	5,0	втор-Бутанол 5,0	3/8	0,41	82,6*	1:1
6	22,2	10,0	Изобутанол 10,0	3/11	1,18	79,0	1:1
7	26,9	5,0	трет-Бутанол/ изопропанол (1:1) 10,0	3/14	0,64	88,3	1:2
8	21,0	5,0	н-Пентанол 5,0	3/33	0,64	68,8	1:1
9	18,3	10,0	Изопропанол 5,0	3/11	0,97	79,1	1:1
10	13,7	10,5	н-Гексан 10,0	0/9	0,61	99,1	1:1
11	11,3	10,0	н-Гептан 10,0	3/22	0,48	98,6	1:1
12	17,5	9,6	н-Гептан 10,0	3/11	0,73	96,5	1:1
13	22,4	10,0	2,2,4-Триметилпентан 10,0	3/8	1,17	80,3	1:1
14	31,2	2000	н-Гексан 2000	0/18 затем 5/7	406	93,3**	1:1
15	29,0	200,0	Изопропанол 200	0/7	26,5***	92,0	1:1
16	10,9	204,0	Изопропанол 200	5/7	9,6***	97,0	1:1

* Количество затравочных кристаллов равно 20,0 г (во всех остальных примерах количество добавления затравочных кристаллов составляет от 25 до 100 мг).

** После перекристаллизации из петroleйного эфира ($40-60^{\circ}\text{C}$) количество затравочных кристаллов равно 10 г.

*** Исключен вес затравочных кристаллов +4,0 г добавленных затравочных кристаллов.

Сравнительные данные по инсектицидной активности для энантиомерной пары изомеров 1R, цис-S и 1S, цис-R, цигалотрина, или перметрина свидетельствуют о более высоком уровне активности энантиомерной пары изомеров при проведении определения значения ЛК₅₀ (концентрация, ч./млн, которая при обработке листьев обеспечивает поражение 50% популяции листогрызущих вредителей) на личинках вредителя *Heliothis Virens* (табачный червь, вредитель хлопчатника) и *Chillo pavellus* (вредитель кукурузы и сорго).

Данные представлены в табл. 4.

Т а б л и ц а 4			
	Препарат	Инсектицидная активность при определении ЛК ₅₀ , ч. млн, в соотношении	
		Heliothis	Chillo
5	1R,		
10	цис-S/1S,		
	цис-R	1,8	0,7
15	Цигалотрин	3,5	2,95
	Перметрин	Более 10,0	Более 10,0

Составитель М. Меркулова

Редактор М. Петрова Техред О. Сопко

Корректор М. Шароши

Заказ 1971/62

Тираж 379

Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР

по делам изобретений и открытий

113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-полиграфическое предприятие, г. Ужгород, ул. Проектная, 4