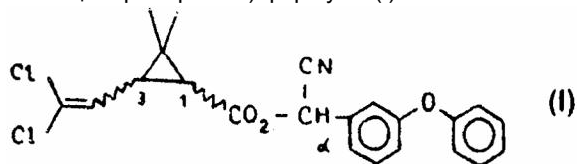


Изобретение относится к получению смесей энантиомеров (зеркальных изомеров) альфа-циан-3-феноксibenзил-3-(2,2-дихлорвинил)-2,2-диметилциклопропанкарбоксилата (называемом ниже циперметрином) формулы (I)



с данным соотношением изомеров, полученных путем асимметрического превращения. В описании изобретения пространственной конфигурации замещающих атомов, относящихся к хиральному атому углерода (обозначаемому в формуле как альфа) характеризуется символом S и R. Термины "цис" и "транс" используются для обозначения положения атомов, замещающих третий атом углерода циклопропанового кольца, а абсолютная пространственная конфигурация атомов, замещающих первый атом углерода условно обозначается S и R. Для обозначения различных энантиомеров и их пар используют следующие сокращения:

1a - смесь IRcisS и IScisR; энантиомеров альфаметрина (Transmix)

1b - смесь IR trans S и IS trans R

1c - смесь IR cis и IS cisS;

1d - смесь IR trans R и IS trans S

1f IR cis

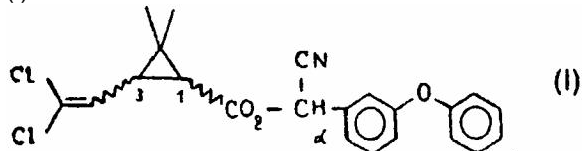
1g IR trans S

1h IS cisR

1i IS trans R

1a-1b асимметрии (chinmix)

В настоящем описании изобретения речь идет о таких смесях изомеров циперметрина формулы (I).



которые содержат в отличие от теоретически возможных 8 изомеров циперметрина по крайней мере 95 пар изомеров IR trans S и IS trans R(1b) или только смесь пар изомеров IR cis и IS cis (1a) и (1b) в соотношении (1a) : (1b) = 55 : 45 - 25 : 75 полученных путем асимметрического превращения IL - го порядка в присутствии аминного основания и растворителя из смеси изомеров циперметрина, содержащей следующие за парой изомеров (1b) цис- и другие трансизомеры и пару изомеров (1a + 1b) в нежелательном соотношении, и способ осуществления за счет:

а) химической реакции смеси масляных или кристаллических изомеров, имеющих формулу (I), чистоты, по крайней мере, 90вес.%, содержащей по крайней мере, 60% трансизомеров или цис- и транс-изомеры в соотношении 65 : 35 - 15 : 85 при температуре 0 - 25°C в системе, содержащей более 0,5% влаги и 0,1 - 0,5вес. частей триэтиламина или 0,0005 - 0,01вес. частей 1,5-диазабицикло-[4.3.0]нон-5-ен(DBN) или 1,5-диазабицикло-[5.4.0]ундецен(DBU) зависящей от веса исходной смеси изомеров, находящихся под интенсивным перемешиванием; в присутствии пропанола в точке насыщения смеси изомеров с желаемым соотношением концентрации при добавлении в смесь, одновременно с течением

реакции эпимеризации, пропанола и, по желанию, триэтиламина до достижения в конце реакции соотношения весовых частей пропанола и циперметрина 0,5 - 2 соответственно и при выпадении кристаллического осадка после необязательного постепенного охлаждения:

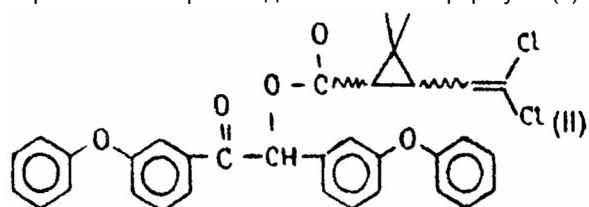
б) после завершения асимметричного превращения, выделенную кристаллическую массу водным раствором кислоты и/или растворяют в присутствии несмешиваемого с водой органического растворителя при 70°C или расплавляют без добавления какого-либо растворителя при 60 - 70°C и промывают водным раствором кислоты; органический слой промывают водой с необязательным содержанием солей и кислот и/или сырое вещество рекристаллизуют из растворителя, содержащего органическую кислоту;

с) в качестве циансвязующего вещества в раствор добавляют альдегид;

д) последовательность операций непрерывно осуществляют в нескольких реакторах, образующих цепь из 2 - 10 реакторов, которые могут быть охлаждены или нагреты и содержат смеситель.

Температуру реакторов регулируют в диапазоне (+)30 - (-)25°C при максимальной разнице температур в последовательно расположенных реакторах 10°C. Вначале в каждый реактор добавляют 1 весовую часть целевого кристаллического вещества и, по желанию, более 0,4 весовых частей основания. Смесь в каждом реакторе разбавляют путем добавления 0,4 весовых частей протонного растворителя. После того, как в первый реактор добавляют 1 весовую часть сырой смеси изомеров с формулой 1, и чистотой по крайней мере 90% и, по желанию, дополнительное количество основания, смесь перемешивают, и реакционную смесь или ее часть вводят во второй и последующий реакторы, где процесс добавления протонного растворителя, и основания и перемешивания, по желанию, повторяют несколько раз в то время как сырой циперметрин непрерывно или по частям вместе с более чем 0,4 весовыми частями протонного растворителя и/или основания повторно добавляют в первый реактор. После того, как обработанная реакционная смесь последовательно пройдет через всю цепь реакторов при вышеуказанной обработке, и из полученной в конце реакторной цепи кристаллической суспензии, по желанию выделяют кристаллы. Вышеуказанные изомеры циперметрина являются инсектицидами с благоприятными биологическими свойствами (EP 205.010 и EP 208.758). В ходе известных процессов желаемую смесь изомеров выделяют посредством кристаллизации, начиная со смеси изомеров циперметрина. Кристаллизация проходит в присутствии основания, которое вызывает эпимеризацию на альфа-углеродном атоме и, теоретически, нежелательные изомеры могут быть превращены в желаемое вещество. Этот способ в органической химии известен под названием "асимметрипреобразование IL-порядка". В соответствии с указанным способом исключительно для цис-изомеров, (1a) изомер получают из смеси циперметринов. Исходное вещество было суспендировано в избытке тройного количества триэтиламина или оно было растворено горячим способом и в раствор

поместили зародыш кристалла (1a), содержащего IRcisS и IScisR изомеры в соотношении 1 : 1. Медленная кристаллизация раствора или суспензии произошла в результате постепенного охлаждения. Соединения 1a 0 - 95% чистоты было получено и с выходом около 70% (EP 67461 и 109113). Было опубликовано аналогичное описание способа получения 1a из циперметрина, содержащего 1b + 1d трансизомеры, путем эписмеризации с применением органического или неорганического основания или путем эписмеризации в присутствии такого органического растворителя, как петролейный эфир и 2,6-дитрет-бутил-4-метилфенол в качестве антиоксиданта при 30 - 60°C (EPA 215.010). В соответствии с дальнейшей публикацией 1a, 1b, 1a + 1b были получены путем взаимодействия суспензии углеводородов исходных изомеров с основанием и катализатором, который в основном был растворен в суспензии и выбран из четвертичных соединений аммония и фосфора, а также краунэфира. Суспензию взбалтывают при температуре, эффективной для превращения и получали конечные изомеры. Склонность к образованию побочного эфира бензоина была снижена за счет добавления в суспензию акцептора альдегида в виде метабисульфита и/или катализатора в виде галоидного аммонийтетраалкила, растворимого в апротонном растворителе типа органического нитрила. Неорганические основания были использованы в твердом состоянии и в виде водных растворов. Целесообразно в качестве основания использовать цианид натрия (PCT Публикация WO 83/10245). Недостатком данного способа является значительное разложение циперметрина в условиях предложенной реакции, сопровождающейся в равной степени образованием производных бензоила формулы (II)



Предложенная "молекула-акцептор" предотвращает только образование производных бензоина, но не разложение циперметрина. Дальнейшее препятствие течению процесса создает выделение циановодорода, как побочного продукта разложения. Обработка реакционной смеси, состоящей из нескольких слоев, усложняет в дальнейшем надежное промышленное осуществление данной критической реакции. Может быть поэтому в многочисленных примерах данной публикации не содержится существенных результатов. Возрастающие трудности, связанные с использованием смесей, содержащих изомеры 1a и 1b, видны на примере EI 67461, согласно которому получены пары изомеров 1a раскрыто превращением смеси изомеров (1a + 1c) в триэтиламин. В соответствии с данными публикациями присутствие 6 или 10% примесей трансизомеров в исходном веществе сокращает выход 1a до 63 или 36%. В случае повышенного содержания трансизомеров, кристаллизация проходить не будет. В соответствии с известным способом, чистая смесь (1a+1b) может быть получена путем избирательной кристаллизации

циперметрина достаточной чистоты при выборе соответствующих условий, подходящего растворителя, температуры и чистого затравочного кристалла. Процесс длится несколько недель. Таким образом, смесь 1a + 1b может быть получена с выходом 80%, рассчитанным на содержание пары изомера 1a + 1b исходного циперметрина. Недостаток данного способа заключается в том, что другие менее биологически ценные стереоизомеры циперметрина остаются неиспользованными (EP 208.758). Промышленное получение чистых продуктов изомеров (содержание активных компонентов выше 97%) до сих пор остается проблематичным. В частности, смеси, содержащие 1a, вызывают раздражение кожи человека вызванное сильной аллергической реакцией. Поэтому возникает необходимость в упрощении исследования. В соответствии с настоящим изобретением эписмеризация должна проводиться системе, содержащей до 5% влаги. Согласно нашим результатам каталитическое количество воды может уже оказывать влияние на образование производных бензоина со структурной формулой 2. В отличие от предыдущих способов по изобретению не связывают продукты разложения, но предотвращают гидролитическое разложение циперметрина. В соответствии с данным изобретением промышленный процесс может быть осуществлен путем комбинации составных частей (a), (b), (c) и необязательно (d). Результатом данного способа является получение стабильных чистых веществ с хорошим выходом, а также простота осуществления и экологическая чистота. Составные части далее конкретизируются следующим образом. Часть a) данного способа изобретения основана на том, что с точки зрения успешного проведения асимметрического превращения второго порядка, критическим для поддержания скорости начавшихся процессов эписмеризации и кристаллизации является не только выбор соответствующего основания, но также и данное количество пропанола, которое должно быть добавлено одновременно с проведением реакции эписмеризации при соответствующей температуре. Было замечено, что если в масляную смесь изомеров циперметрина добавить растворитель типа изопропанола, пригодный для кристаллизации, то под действием циперметрина растворитель до некоторой степени разжижается и при достижении так называемого показателя насыщения или равновесия смесь неожиданно превращается в эмульсию. При дальнейшем добавлении растворителя образовавшаяся эмульсия постепенно переходит в истинный раствор. Такое же явление может наблюдаться в случае, если растворитель для кристаллизации также содержит основание. Асимметрическое преобразование может быть проведено столь быстро при достижении состояния насыщения или равновесия. Это наблюдение еще не было связано в публикациях с процессом асимметрического превращения. Скорость превращения уменьшается при увеличении количества образующего вещества, но может быть увеличена за счет дальнейшего добавления пропанола (пропанол избирательно активирует кристаллизацию (1a) и (1b). Этот процесс активируется далее за счет охлаждения смеси). Данное состояние насыщения или равновесия, однако, занимает узкий временной

интервал, и, поэтому, состав образующего вещества уже подвержен, влиянию малых отклонений. В случае, если при приготовлении смеси с соотношением изомеров  $1a : 1b = 4 : 6$  поднять температуру от  $14 - 15^{\circ}\text{C}$  до  $20^{\circ}\text{C}$ , выход значительно сократится, и вместо ожидаемой пары энантиомеров  $1a$  с более высокой температурой плавления ( $86^{\circ}\text{C}$ ) будет наблюдаться обогащение пары энантиомеров  $1b$ . То же самое может произойти при сознательном увеличении количества растворителя. Данный способ по изобретению делает возможным получение вещества, отличающегося от смеси цис-транс-соединений исходного циперметрина даже на 10вес.%. Продукт может быть выделен с желаемым соотношением концентрации изомеров. В качестве исходного вещества может быть использована смесь изомеров масляного и кристаллического циперметрина. При использовании кристаллического исходного вещества реакция элимеризации может быть проведена быстрее, даже если процесс ее проведения не будет непрерывным. Получение некоторых пар изомеров  $1a$ ;  $1b$ , имеющих важное значение, описано ниже. Для того, чтобы получить смесь с соотношением изомеров  $1a : 1b = 40 : 60$  в качестве исходного вещества используют смесь на основе циперметрина с соотношением изомеров  $(1a + 1c) = 35 - 45$ ,  $(1b + 1d) = 50 - 60$ вес.%. Реакция длится 4 - 10 дней в зависимости от количества веществ при  $3 - 16^{\circ}\text{C}$ , а затем в течение 1 - 5 дней при  $0^{\circ}\text{C}$  и соотношением циперметрина - триэтиламина - пропанола равном  $1 : 0,2 - 0,3 : 1 - 1,5$ . Пропанол целесообразно добавлять, начиная со второго дня и далее продолжать до наступления пятого дня. Если смесь  $1a : 1b = 50 : 50$ вес.% получена, то смесь изомеров  $(1a + 1c) = 45 - 55$ ,  $(1b + 1d) = 45 - 55$ вес.% используют в качестве исходного вещества. Изомеризация длится в течение 1 - 10 дней. Если смесь  $1a : 1b = 25 : 30 : 75 - 70$ вес.% нужно приготовить, то смесь изомеров  $(1a + 1c) = 35 - 45$ ,  $(1b + 1c) = 50 - 60$ вес.% используют в качестве исходного вещества. Асимметрическое превращение и выделение проводят в течение 1 - 5 дней при  $25^{\circ}\text{C}$ . В случае, если в качестве исходного вещества используют масляный циперметрин, реакционную смесь лучше охладить ниже  $0^{\circ}\text{C}$  и предварительно кристаллизировать. Небольшое количество пар изомеров  $(1c + 1d)$  в выделенном веществе может быть в дальнейшем восстановлено благодаря промыванию отфильтрованного кристаллического конечного вещества. В качестве растворителей для промывки могут быть использованы гексан, гептан, петролейный эфир, этанол и/или изопропанол или смеси этих растворителей с такими кислотами, как уксусная, фталевая, малеиновая, фужаровая, малоновая или алкилированная малоновая кислоты. Асимметричное превращение может быть осуществлено в присутствии изопропанола и п-пропанола. Важная особенность способа заключается в том, что в течение последнего третьего периода проводимой реакции, реакционную смесь постепенно охлаждают ниже  $0^{\circ}\text{C}$ , целесообразно ниже  $10 - (-25)^{\circ}\text{C}$ . Было установлено, что небольшое количество основания, в виде примесей, содержащих азот, участвует в элимеризации конечного продукта. Такая же элимеризация может быть вызвана

присутствием примесей в добавленном растворителе или любом из остаточных реагентов, участвующих в процессе подготовки, присутствием примесей в веществах, добавляем их при получении препаратов. В таблицах, иллюстрирующих примеры, показано, как можно предотвратить нежелательную элимеризацию путем своевременного добавления кислот (добавлением малых количеств триэтиламина) и как вещество можно стабилизировать. Исследование приводят к части b) описания способа. Согласно части b) описания настоящего изобретения реакционная смесь может быть подкислена или кристаллическая суспензия может быть выварена с использованием 0,1 - 5вес.% водного раствора кислоты, предпочтительно хлористоводородной, муравьиной, фталевой, малеиновой, фумаровой или алкилированной малоновой кислот, необязательно содержащих циансвязующее вещество. Для экстракции кристаллической суспензии могут быть использованы водонерастворимые органические растворители, предпочтительно в виде гексана, циклогексана, петролейного эфира, дихлорметана, предпочтительно дихлорэтана, хлороформа, тетрахлорида углерода, этилацетата бензола, толуола или ксилола. Целесообразно, чтобы экстракт был промыт чистой водой или водой, насыщенной хлоридом натрия и/или 0,1вес.% водным раствором минеральных или органических кислот, предпочтительно раствором хлористоводородной, муравьиной, фталевой, малоновой, алкилированной малоновой, фумаровой или малеиновой кислот. Для рекристаллизации вещества могут быть использованы неполярные и протонные растворители предпочтительно, гексан, гептан, петролейный эфир, метанол, этанол, изопропанол или смесь растворителей с такими кислотами, как уксусная, малеиновая, фужаровая, малоновая или алкилированная малоновая кислоты. В конце последовательного ряда операций вещество получают в виде кристалла, расплава или раствора. Вещество содержит изомеры в стабильном соотношении и спустя 12 месяцев после получения. В случае, если реакция проходит в безводных условиях должно быть предотвращено разложение циперметрина, как указано выше. Подавление процесса разложения вызывает также уменьшение содержания циановодорода в реакционной смеси. Тем не менее в процессе длительной обработки в промышленных условиях может иметь место незначительное разложение реакционной смеси. Поэтому в соответствии с частью c) способа по изобретению появление свободного циановодорода не вызывает проблем, связанных с безопасностью. Каждый раз, когда происходит процесс образования малых количеств свободного циана, циановодорода в результате подкисления среды, в реакционную смесь добавляют альдегид в качестве стабильного циансвязующего вещества для предотвращения попадания циановодорода в воздух. Предпочтительно использовать формальдегид.

Таким образом, полученный нитрил цианогликолевой кислоты в остаточной смеси может быть гидролизован до гликолевой кислоты путем простого нагревания. Обработка полученной смеси не представляет собой опасности.

Асимметричное превращение IL - го порядка является гетерогенной равновесной реакцией, состоящей из двух стадий. Определение кинетики данной реакции возможно только путем эксперимента. В данном случае процесс усложняется в связи с тем, что концентрация, изменяющаяся в процессе кристаллизации, подвергается затем изменению в результате процесса разбавления, и температура реакции эпимеризации может быть увеличена, а затем снижена в ходе процесса. С целью выяснения, позволяет ли кинетика реакции, возможно использование цепи реакторов теоретически, был определен порядок реакции. Реакция может быть описана как реакция с кажущейся кинетикой второго порядка, что означает возможность возрастания производительности и степени превращения при использовании непрерывной или квазинепрерывной цепи реакторов, что может быть достигнуто, соответственно, за единицу времени. Часть d) изобретения основана на том, что на базе кинетики реакции асимметричного превращения циперметрина второго порядка, процесс может проходить более благоприятно при использовании непрерывной или квазинепрерывной цепи реакторов. Реакция может идти непрерывно или квазинепрерывно. В первом случае вещества добавляют или извлекают непрерывно, во втором как во втором случае вещество подают по частям таким образом, чтобы цепь реакторов работала без перерыва. Несколько цепей реакторов могут быть образованы параллельно друг другу. В реакторной цепи предпочтительно использовать трансоединения, так как это способствует рециркуляции и возобновлению процесса. Преимущество метода состоит в том, что производительность может быть увеличена за счет нескольких реакторов периодического действия, а также может быть улучшена степень превращения. Образующееся вещество может быть подвергнуто непрерывному процессу обработки, что позволит избежать разложения или агрегации, связанной с остановкой. Желаемая конверсия может быть достигнута за короткий промежуток времени в зависимости от единицы вещества, что уменьшит опасность разложения. Температура оборудования должна сохраняться во избежание потери энергии. Настоящее изобретение обеспечивает получение стабильных артроподических веществ, содержащих в качестве активного компонента смесь изомеров циперметрина с формулой 1, которая содержит по крайней мере, 95вес.% пару энантиомеров IR cis S и IS cis R (1b) энантиомеры IR trans R и IS trans S (1b) в соотношении 1a : 1b = 55 : 45 - 25 : 75 или пару изомеров 1a или в качестве стабилизатора соединения, содержащее 0,001 - 0,1вес.% в зависимости от активного компонента, кислоты или смеси кислот, предпочтительно нелетучих карбоксилых кислот с  $pK_1 = 1 - 5$ , таких как фталевая, янтарная, винная, малеиновая, фумаровая или один или несколько раз алкилзамещенные производные этих кислот и/или щавелевой кислоты. При осуществлении d), в соответствии с изобретением, при непрерывной, или периодической подаче целесообразно использовать исходную реакционную смесь следующей концентрации: 50 - 80вес.% циперметрина, 1 - 50вес.% пропанола, 10 - 20вес.% триэтиламина или 0,0002 - 0,01вес.% DBN

или DBU. Целесообразно также убедиться в том, что концентрация реакционной смеси после завершения асимметричного превращения будут 25 - 45вес.% циперметрина, 45 - 75вес.% пропанола, 4 - 14вес.% триэтиламина или 0,0002 - 0,004вес.% DBN или DBU. В непрерывном процессе скорость потока реакционной смеси составит 50 - 150г/час/л полезного объема системы реакторов. Стабилизированные растворы или вещества, содержащие изомеры циперметрина вместе со стабилизированными кислотами, что было определено выше, могут быть использованы в смеси с добавками, используемыми в производстве пестицидов для сельского хозяйства, ветеринарии, в целях охраны здоровья людей и/или гигиены (EP 208.758). Использование добавок, которые могут противодействовать стабилизирующему действию кислот, особенно использования оснований, следует избегать или принимать в расчет при определении количества используемой кислоты. Также должны быть соответствующим образом подобраны растворители.

Дальнейшие подробности описания изобретения проиллюстрированы на следующих примерах.

Анализ используемых и выделенных веществ был сделан методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. См. "Аналитические методы регуляторов роста растений и пестицидов": изд. Цвейг и Шерма. Academic Press, 1984.

Там, где на это нет специальной ссылки, содержание воды в веществах составляет 0,1вес.%.

Пример 1. Приготовление смеси 40 : 60 пары энантиомеров IR cis S и IS cis R (1a) и пары энантиомеров IR trans S и IS trans R (1b) циперметрина.

В устройство с магнитной мешалкой 100г кристаллического циперметрина чистоты 90вес.% (температура плавления = 38 - 45°C соотношении изомеров 1a - 18,1вес.%, 1b - 23,1вес.%, 1c - 23,5вес.%, 1d - 34,5вес.%) суспендируются в смеси из 21,7г триэтиламина и 23,5 изопропанола. Смесь перемешивают в течение 24 часов при 16°C. Постепенно разбухающую суспензию разбавляют 4 раза путем добавления 31,5г изопропанола каждые 24 часа. Далее смесь перемешивают в течение 24 часов при 0°C. Суспензию отфильтровывают, промывают с помощью 39,5г изопропанола 31,5г изопропанола, содержащего 0,25вес.% уксусной кислоты и далее с помощью 23,5г изопропанола. Затем высушивают в вакууме при комнатной температуре и получают 87г кристаллического вещества.

Температура плавления = 62 - 65°C.

Соотношения изомеров, вес.%: 1a -38,0; 1b - 59,3; 1c - 1,2; 1d - 0,4.

Чистота 98,9вес.%.

Маточный раствор выпаривают, и процесс описанный выше, повторяют с помощью полученного вещества, смеси 13,0г изопропанола и 2,8 триэтиламина. В результате второго этапа процесса получают 7г снежно-белого кристаллического вещества.

Температура плавления - 62 - 65°C.

Соотношения изомеров, аес.%: 1a -48,0; 1b - 48,2; 1c - 1; 1d - 0,4.

Чистота 97,6вес.%.

Пример 2. Приготовление смеси 40 : 60 IR cis S

и IS cis R (1a) 1R trans S и iS trans R (1b) циперметрина можно осуществить способом, описанным в примере 1. Но вместо кристаллического циперметрина нужно взять 100г масляного циперметрина (чистота 95,6вес.%, состав изомеров 1a - 17,6вес.%, 1b - 22,6вес.%; 1c - 2,5вес.%; 1d - 32,4вес.%). Реакция происходит при 11°C. При комбинировании результатов 1 и второго этапов процесса получают 31г (91%) снежно-белого кристаллического вещества.

Температура плавления = 62 - 64°C.

Состав изомеров, вес.%: 1a - 38,1; 1b - 58,1; 1c - 1,1; 1d - 0,7.

Чистота 98,0вес.%.

Пример 3. Получение смеси 50 : 50 IR cis S и IS cis R (1a) IR trans S и IS trans R (1b) из циперметрина можно осуществить способом, описанным в примере 1. В качестве исходного вещества нужно взять 100г кристаллического циперметрина (чистота 98,0вес.%, состав изомеров 1a - 22,3вес.%, 1b - 20,4вес.%, 1c - 26,5вес.%, 1d - 28,7вес.%). При комбинировании результатов 1 и 2 этапов процесса получают 95г снежно-белого кристаллического вещества.

Температура плавления = 64,5 - 65,5°C.

Состав изомеров, вес.%: 1a - 48,2; 1b - 48,4; 1c - 1,1; 1d - 0,6.

Чистота 98,3вес.%.

Пример 4. Получение IR cis S и IS cis R (1a) IR trans S и IS trans R (1b) из циперметрина при 25°C. В качестве исходного вещества берут циперметрин, как указано в примере 1, но эвимеризацию проводят при 25°C и получают 52,1г снежно-белого кристаллического вещества.

Температура плавления = 65,0 - 68,0°C.

Состав изомеров, вес.%: 1a - 28,8; 1b - 67,3; 1c - 0,8; 1d - 0,3.

Чистота 97,2вес.%.

Пример 5. Получение IR cis S и IS cis R (1a) IR trans S и IS trans R (1b) из циперметрина с использованием DBN. В качестве исходного вещества берут циперметрин, как указано в примере 1, но триэтиламин заменяют на 0,1г DBN, и при комбинировании результатов 1 и 2 этапов процесса получают 95г белого кристаллического вещества.

Температура плавления = 62,0 - 64,0°C.

Состав изомеров, вес.%: 1a - 39,4; 1b - 57,4; 1c - 1,2; 1d - 0,8.

Чистота 98,8вес.%.

Пример 6. Получение IR cis S и IS cis R (1a) IR trans S и IS trans R (1b) с соотношением 40 : 60 циперметрина с использованием н-пропанола.

В устройство с магнитной мешалкой, термометром и двумя отверстиями добавляют 100г масляного циперметрина (чистота 91,4вес.%, состав изомеров, вес.%: 1a - 16,6; 1b - 21,5; 1c - 21,8; 1d - 31,5).

Вещество перемешивают со смесью из 14,5г триэтиламина и 24,1г н-пропанола в течение 4 дней при 10 - 12°C. В течение 24ч суспензию разбавляют смесью из 14,5г триэтиламина и 16г н-пропанола. Разбавление суспензии с помощью 24,1г н-пропанола повторяют каждые 24ч в количестве 3 раз. После добавления последней порции растворителя температуру реакционной смеси снижают до 5°C и следующие 24ч смесь перемешивают. Выпавшие кристаллы отфильтровывают и промывают, освобождая их от примесей так, как указано в 1 примере. Вещество

высушивают. Результатом 1 этапа процесса является получение 82г снежно-белого кристаллического вещества.

Температура плавления = 62 - 63°C.

Соотношение изомеров, вес.%: 1a - 38,0; 1b - 60,0; 1c - 1,0; 1d - 0,5.

Чистота 99,5вес.%.

После выпаривания маточную жидкость перекристаллизовывают так, как указано в 1 примере.

Пример 7. В устройство емкостью 3000л с контролируемым охлаждением и паровым нагревом, с двухвинтильной мешалкой добавляют 600кг масляного циперметрина (чистота 92вес.%, состав (1a + 1c) = 42вес.%, (1b + 1d) = 50вес.%. 180кг безводного изопропанола (содержание воды: max 0,2вес.%), 180кг безводного триэтиламина (содержание воды: max 0,2вес.%). Смесь растворяют при перемешивании. По желанию, 1кг кристаллического циперметрина (1a = 38вес.%, 1b = 58вес.%) может быть добавлено для затравки кристаллов при 25°C. С целью осуществления асимметричного превращения раствор перемешивают при 3 - 7°C в течение 18ч и добавляют к кристаллической смеси 228кг безводного изопропанола. Смесь снова перемешивают в течение 24 часов при 3 - 7°C, добавляют 96кг безводного изопропанола, перемешивают еще в течение 24ч при 3 - 7°C и в заключение снова добавляют 96кг безводного изопропанола. Затем смесь перемешивают в течение 24ч при 3 - 7°C.

Далее реакционную смесь охлаждают до 0 - (5) и перемешивают в течение 96ч.

Полученную кристаллическую суспензию отфильтровывают, разделив на четыре равные части с помощью напорного фильтра с применением азота. 120кг кристаллической массы промывают с помощью безводного изопропанола, отфильтровывают, отмучивают с помощью 4вес.% раствора уксусной кислоты и изопропанола и отфильтровывают под давлением азота.

Полученные кристаллы высушивают в течение 12ч при 40 - 45°C и перемешивают в вакуумной сушилке с помощью лопастной мешалки. Получают 500кг асимметрина. Его состав согласно хроматографическому анализу, вес.%: 1a - 38,2; 1b - 58,3; 1c - 0,6; 1d - 0,8.

Чистота 97,9вес.%.

Пример 8. Процесс проходит так, как описано в 1 примере, но с использованием дисковой мешалки, а также после 3 разбавления проводят 4 разбавление суспензии через 48ч. Смесь перемешивают 48ч при 0°C и вещество разбавляют с помощью 40мл (31,5г) изопропанола. Затем смесь охлаждают и перемешивают при -5°C в течение 48ч и при -10°C в течение 72ч. В соответствии с описанием, приведенном в примере 1, получают 90г снежно-белого кристаллического вещества.

Температура плавления = 62,5°C.

Состав изомеров, вес.%: 1a - 39,0; 1b - 59,5; 1c - 0,6; 1d - 0,2.

Пример 9. Процесс проходит так, как описано в 1 примере, только вместо триэтиламина используют 0,1г DBU.

В результате первого и второго этапов процесса получают 94г белого кристаллического вещества.

Температура плавления = 62,5 - 64,0°C.

Состав изомеров, вес.%: 1a - 39,6; 1b - 57,2; 1c - 1,2; 1d - 0,9.

Чистота 98,9вес.%.

Пример 10. В цепь соединяют 7 реакторов емкостью 750мл, оборудованные холодильником и мешалкой. Первый реактор охлаждают до 0°C, второй до -8°C и далее последовательно до 14, 15, 10,0 и -10°C, в реакторы добавляют 100г изомеров IR cis S и IS cis R (1a) IR trans S и IS trans R (1b) в соотношении (1a) : (1b) = 40 : 60 и 95% кристаллического альфа-циан-(м-феноксibenзил)-2,2-диметил-3-(2,2-дихлорвинил)-циклопропанкарбоксилевой

кислоты (циперметрин). В первый и второй реакторы также добавляют 30мл изопропанола и 30мл триэтиламина и дополнительно в третий реактор - 40, в 4 - 60, 5 - 120, 6 - 160 и 7 - 200мл изопропанола. Смесь термостатируют при сильном перемешивании. В первый реактор добавляют 30мл масляного циперметрина, содержащего все цис- и трансизомеры в соотношении 41 : 59, средней чистоты 94% и 30мл изопропанола. Смесь непрерывно перемешивают и через 12ч в первый реактор загружают 30мл триэтиламина. Половина разбавленной смеси переходит в следующий реактор, и процесс добавления циперметрина и изопропанола в первый реактор повторяют снова. Через 12ч смесь в первом реакторе разбавляют с помощью 30мл триэтиламина, и половина смеси из второго реактора переходит в третий, а половина содержимого первого реактора переходит во второй реактор. Затем 100г циперметрина и 30мл изопропилового спирта снова добавляют в первый реактор и после 12ч перемешивания содержимого первого реактора разбавляют 30мл триэтиламина, а в третий реактор добавляют 40мл изопропанола и половина смеси переходит из 3 - го в 1 - й реактор, из 2 - го в 3 - й, а из 1 - го во 2 - й реактор.

Повторив процесс подачи циперметрина и изопропанола после перемешивания 12ч и прохождения веществ, в 1 - й реактор добавляют 30мл триэтиламина, а в 3, 4, 5, 6 и 7 реакторы добавляют по 40мл изопропанола. Половина смеси из одного реактора переходит в следующий, а вещество, полученное в конце реакторной цепи, проходит через фильтр. Полная последовательность операций повторяется каждые 12ч. Отфильтрованное вещество, содержащее 0,1вес.% формальдегида, промывают изопропанолом, содержащим 0,5% уксусной кислоты, и высушивают при комнатной температуре. Каждый раз получают 85г снежно-белого кристаллического вещества.

Чистота 97вес.% (38,5% для пары изомеров 1a и 58,5% для пары изомеров 1b).

Температура плавления = 63°C.

Выход относительно исходного вещества 85%.

Пример 11. В цепь соединяют 7 реакторов емкостью 750мл, оборудованные холодильником и мешалкой. Первый реактор охлаждают до 20°C, второй до - 25°C, 3 - до 25°C, 4 - до 20°C, остальные реакторы охлаждают, до температуры на 5° ниже температуры предыдущего реактора. В реакторы добавляют 100г пары изомеров 1b, содержащей по крайней мере 95% кристаллического конечного вещества. В 1 и 2 реакторы помещают 30мл триэтиламина и 30мл изопропанола. Дополнительно в 3 - й реактор добавляют 40, в 4 - 80, 5 - 120, в 6 - 180 и 7 - 200мл изопропанола. Смесь термостатируют при сильном

перемешивании и затем в 1 - й реактор добавляют 100г масляного циперметрина, содержащее все трансизомеры средней чистоты 94% или расплав циперметрина, и 30мл изопропанола. Через 12ч после перемешивания в 1 - й реактор добавляют 30мл триэтиламина.

Половина разбавленной смеси переходит в следующий реактор, и процесс добавления циперметрина и изопропанола повторяют. Через 12ч смесь в 1 - м реакторе разбавляют с помощью 30мл триэтиламина. Половина смеси из 2 реактора переходит в 3 - й, а половина содержимого 3 - го реактора переходит в 4 - й реактор. Затем в 1 - й реактор снова добавляют 100г циперметрина и 30мл изопропилового спирта. Через 12ч после перемешивания в 1 - й реактор добавляют 30мл триэтиламина, а в 3 - й 40мл изопропанола. Половина содержимого из 3 - го реактора переходит в 4 - й реактор, из 2 - го реактора в 3 - й, а затем из 1 - го во 2 - й реактор. После повторения процесса добавления циперметрина и изопропанола через 17ч после перемешивания в 1 - й реактор добавляют 30мл триэтиламина, а в 3 - 7 - й реакторы добавляют по 40мл изопропанола. Половина содержимого реактора переходит в следующий реактор, а вещество, полученное в конце реакторной цепи, проходит через фильтр. Полная последовательность операций повторяется каждые 12ч. Отфильтрованное вещество, содержащее 0,05вес.% формальдегида промывают с помощью изопропанола, содержащего 0,5% фталевой кислоты и высушивают при комнатной температуре. Каждый раз получают 85г снежно-белого кристаллического вещества, содержащего 98% пары изомеров 1a.

Температура плавления = 80°C.

Пример 12. Процесс проходит так, как описано в 1 примере, за исключением того, что в качестве исходного вещества используют циперметрин, содержащий цис- и трансизомеры в соотношении 1 : 1, а в качестве затравочного кристалла берут кристалл, содержащий изомеры 1a и 1b в соотношении 1 : 1, концентрации, по крайней мере 95%.

Получают 85г снежно-белого кристаллического вещества.

Чистота 97вес.%.

Соотношение изомеров 1a : 1b = 48 : 49.

Температура плавления = 65°C.

Пример 13. Процесс проходит так, как описано в примерах 10 - 13 за исключением того, что вещество, полученное в конце реакторной цепи, содержащее 0,2вес.% формальдегида, подкисляют с помощью 0,2вес.% водного раствора хлористоводородной кислоты, экстрагируют при нагревании до 65°C с использованием 500мл гептана и промывают с помощью 50мл 1% раствора хлористоводородной кислоты, 100мл воды и 100мл насыщенного раствора хлорида натрия. Смесь кристаллизуют при постоянном охлаждении до -5°C. Осажденное вещество отфильтровывают и высушивают.

Каждый раз получают 85г снежно-белого кристаллического вещества.

Чистота 98,5вес.%.

Соотношение изомеров 1a : 1b = 39,0 : 59,5.

Температура плавления 65,5°C.

Пример 14. Процесс проходит так, как описано в примере 10 за исключением того, что вещество, полученное в конце реакторной цепи, содержащее

0,2вес.% формальдегида, подкисляют с помощью 0,2вес.% хлористоводородной кислоты. Смесь экстрагируют дихлорэтаном, органический слой промывают с помощью 50мл 1вес.% водного раствора хлористоводородной кислоты и дважды с помощью воды выпаривают и растворяют в двойном количестве метанола. Кристаллизация происходит при постоянном охлаждении до -5°C.

Каждый раз получают 85г снежно-белого кристаллического вещества.

Чистота 98,0вес.%.

Соотношение изомеров 1a : 1b = 39,0 : 59,0.

Температура плавления 63,0°C.

Пример 15. Процесс проходит так, как описано в примере 10 за исключением того, что вещество, полученное в конце реакторной цепи, централизуют с помощью 2вес.% хлористоводородной кислоты, экстрагируют этилацетатом и промывают органический слой 5 раз с применением 50мл 0,5вес.% водного раствора фталевой кислоты, содержащего 0,1вес.% формальдегида. После выпаривания его растворяют в двойном объеме 2вес.% раствора фталевой кислоты и метанола. Кристаллизация происходит при постоянном охлаждении до -5°C.

Кристаллы отфильтровывают и высушивают.

Каждый раз получают 86г снежно-белого кристаллического вещества.

Чистота 98,0вес.%.

Соотношение изомеров 1a : 1b = 39,0 : 59,0.

Соотношение изомеров остается неизменным по прошествии срока годности - через 12 месяцев.

Температура плавления 63,0°C.

Пример 16. Процесс проходит так, как описано в примере 10 за исключением того, что после начала процесса в реакторную цепь добавляют кристаллический циперметрин чистоты 99,5%, содержащий цис- и трансизомеры в соотношении 4 : 6. Каждый 24ч происходит перенос вещества. В конце реакторной цепи полученную суспензию подкисляют водным раствором, содержащим 0,4вес.% формальдегида, и 2вес.% хлористоводородной кислоты, экстрагируют с помощью 500мл (433г) ксилела и промывают 50мл 2вес.% водного раствора фталевой кислоты и 100мл (1%) малеиновой кислоты. Таким образом получают 535г раствора chinmix, содержащего 6,9% пары изомеров 1a, 10,6% пары изомеров 1b, 0,35% пары изомеров 1c, 0,20% пары изомеров 1d.

Пример 17. Процесс проходит так, как описано в примере 10 за исключением того, что вещество, полученное в конце реакторной смеси, подкисляют с помощью водного раствора, содержащего 0,2вес.% хлористоводородной кислоты, 0,4вес.% формальдегида. Смесь экстрагируют с использованием 400мл петролейного эфира (100 - 120) при нагревании до 60°C, органический слой промывают водным раствором, содержащим 0,1вес.% формальдегида и 0,1вес.% хлористоводородной кислоты, а затем 50мл раствора, содержащим 1вес.% хлористоводородной кислоты и 0,1вес.% формалина, 50мл воды и 50мл водного раствора, содержащего 5вес.% диэтилмалеиновой кислоты. Органический слой отделяют и раствор кристаллизуют при медленном охлаждении. После фильтрования и высушивания получают 88г снежно-белой кристаллической смеси изомеров 1a : 1b = 39,0 : 59,5.

Чистота 98,0вес.%.

Температура плавления 65,0°C.

Пример 18. Процесс проходит так, как описано в примере 17 за исключением того, что после промывания раствором на последнем этапе работы используют и отделяют органический слой. В раствор добавляют 0,2г пропанола, содержащего 0,04г малоновой кислоты. Смесь кристаллизуют при медленном охлаждении. После фильтрования и высушивания получают 87г белого кристаллического вещества, которое представляет собой смесь изомеров 1a : 1b = 39,0 : 59,5.

Чистота 98,5вес.%.

Температура плавления 64,0 - 66,0°C.

Соотношение изомеров остается неизменным по прошествии срока годности - через 12 месяцев.

Пример 19. Испытание на устойчивость. Смесь изомеров кристаллического циперметрина 99,9% чистоты, содержащую 40вес.% 1г пары изомеров 1a и в 60вес.% 1 пары изомеров 1b растворяют в 2мл толуола. Раствор разбавляют 8мл безводного этанола. Аналогичные растворы готовят соответственно из пары изомеров 1a и 1. В растворы для анализа добавляют различные кислоты, указанные в нижеследующей таблице, затем растворяют 10об.% безводного этанола и 10об.% триэтиламина в безводном этаноле. Растворы выдерживают при комнатной температуре и через неделю исследуют изомерный состав вещества.

Результаты суммированы в следующих таблицах.

Пример 20. Испытание на устойчивость, 1г вещества, полученного способом, описанным в примере 18, растворяют в 2мл толуола и раствор разбавляют 8мл безводного этанола, добавляют 10об.% триэтиламина. Растворы выдерживают одну неделю при комнатной температуре и затем исследуют изомерный состав вещества.

Пример 21. 200г реакционной смеси, содержащей кристаллическое вещество, полученное способом, приведенным в примере 10, оборудованные нагревателем, мешалкой и разгружаемое через дном. Смесь подкисляют при постоянном перемешивании водным раствором, содержащим 2вес.% хлористоводородной кислоты, 0,2вес.% формальдегида до pH = 2. После перемешивания в течение 15мин pH раствора проверяют и расплавляют кристаллическую суспензию да эмульсии путем нагревания до 60°C. После 15мин перемешивания масляный циперметрин осаждают и отделяют. Тепловое вещество добавляют в 150мл изопропанола, содержащего, 1вес.% малеиновой кислоты, кристаллизуют после медленного охлаждения и высевают. Выпавшие снежно-белые кристаллы отфильтровывают, промывают 50мл ледяного изопропанола, содержащего 1вес.% малеиновой кислоты и высушивают. Таким образом получают 56г снежно-белого кристаллического вещества.

Температура плавления = 62,5 - 63°C.

Чистота 97,0вес.%.

Соотношение изомеров 1a : 1b = 38,5 : 58,5.

Чистота 98,0вес.%.

Выход относительно количества исходного вещества составляет 88%.

Пример 22. Процесс происходит в соответствии с описанием, данным в примере 10, но в 1000 раз большем объеме. Загрузка и выход веществ происходит непрерывно.

Используют следующие потоки веществ.

В среднем получают 171 кг вещества способом, описанным в примере 10.

Пример 23. Процесс происходит в соответствии с описанием примера 22, но в качестве исходного вещества берут масляный транс-циперметрин и в каждый реактор загружают кристаллическое вещество, содержащее 93% изомеров 1b. Смесь выдерживают при температуре в соответствии с данными примера 11. Затем триэтиламин со скоростью потока 1,83 кг/ч переходит во 2-й реактор, что повышает кристаллообразующую способность вещества в 1-м реакторе. Таким образом получают 173,2 г снежно-белого кристаллического вещества, содержащего пару изомеров 1b в 98,1% с температурой плавления 80,5°C.

Пример 24. В смесительный аппарат к 166,2 г перлита ( $d_{\text{max}} = 120 \mu\text{м}$ ) добавляют 0,8 г синтетической кремниевой кислоты (аегосил 300), 20 г смеси циперметрина с соотношением пар энантиомеров 1a : 1b = 4 : 6 0,04% фумаровой кислоты и 2 г полигликолевого эфира жирного спирта добавляют в смесь для равномерной гомогенизации. Порошковую смесь сначала измельчают в механической мельнице, а затем в воздушнотруйной мельнице. После чего в высокоскоростной смесительный аппарат добавляют 2 г полигликолевого эфира октилфенола (EO = 20) и 2 сульфокцината. Таким образом полученная смачиваемая порошковая смесь (WP) подвергается испытанию на устойчивость суспензии. Время смачивания = 25 с, флотационная активность = 85% (стандартный ПО-метод).

Пример 25. 5 г смеси пар энантиомеров циперметрина 1a : 1b = 55 : 45 и 0,1% малоновой кислоты растворяют в смеси 21,35 г ксилола и 42,5 г н-пропанола при медленном перемешивании. Смесь 4 г этоксилированного алкилфенола + н-алкиларилсульфоната щелочного металла добавляют при перемешивании до тех пор, пока вещества не растворятся полностью, после чего наливают 21,25 г воды. Таким образом получают прозрачный раствор, сохраняющий свои свойства при температуре между 0°C и 50°C долгий период времени. Раствор по желанию может быть разбавлен водой в любом соотношении, что сопровождается образованием эмульсии с размером капель 0,8 - 1,5  $\mu\text{м}$ .

Пример 26. 5 г смеси энантиомеров циперметрина в соотношении 1a : 1b = 25 : 75 и 0,002 г диэтилмалоновой кислоты растворяют в смеси 75 г ксилола и 10 г алифатического масла, после чего при медленном перемешивании добавляют смесь (75 г) этоксилированного алкилфенола + н-алкиларилсульфоната кальция, а также смесь (2,5 г) этоксилированной жирной кислоты, что эмульсионный концентрат сохраняет устойчивость в течение 170 ч.

Пример 27. Эмульгируемые концентраты (ЕС) получают путем смешивания следующих компонентов:

10ЕС	
Компонент	Количество, кг/кг
Пары изомеров 1a : 1b =	
40 : 60	0,105
Диэтилмалоновая	
кислота	0,00005
Циклогексанол	0,290
3386 В	0,020

3400 В	0,045
Минеральное масло без	
запаха	0,540
5ЕС	
Компонент	Количество, кг/кг
Пары изомеров 1a : 1b =	
40 : 60	0,50
Диэтилмалоновая	
кислота	0,00005
Циклогексанол	0,290
3386 В	0,020
3400 В	0,045
Минеральное масло без	
запаха	0,595

Пример 28. Эмульгируемые концентраты (ЕС) получают путем смешивания следующих компонентов:

10ЕС	
Компонент	Количество, кг/кг
Пары изомеров 1a : 1b =	
40 : 60	0,105
Диэтилмалоновая	
кислота	0,00005
Циклогексанол	0,290
3386 В	0,020
3400 В	0,045
Минеральное масло без	
запаха	0,540
5ЕС	
Компонент	Количество, кг/кг
Пары изомеров 1a : 1b = 40	
: 60	0,50
Диэтилмалоновая кислота	0,00005
Циклогексанол	0,290
3386 В	0,020
3400 В	0,045
Минеральное масло без	
запаха	0,595

Пример 29. 20 г пары изомеров 1b разбавляют 2 г этанола. Раствор смешивают в порошковом гомогенизаторе с 0,02 г малеиновой кислоты, 5 г лигносульфоната, 5 г нонилфенилполигликолевого эфира (EO = 20) и 70 г карбоната кальция. Таким образом полученное вещество измельчают в мельнице типа Alpine 10°C. В соответствии с CIPAC флотационная активность составляет 81%; время смачивания 18 с.

$$Y = 1a + 1b$$

$$X = 1c + 1d$$

$$X = 1c + 1d$$

$$Y = 1a + 1b$$

Кислота	Раствор кислоты, мл	Количество раствора триэтиламина, состав	
		0 мл	
		X (%)	Y (%)
-	0	0	99,9
Фталевая кислота	1	0	99,9
Фталевая кислота	2	0	99,9
Малеиновая кислота	1	0	99,9
Малеиновая кислота	2	0	99,9
Малоновая кислота	0,1	0	99,9
Малоновая кислота	1	0	99,9
Фумаровая кислота	1	0	99,9
Фумаровая кислота	2	0	99,9
Щавелевая кислота	1	0	99,9
Щавелевая кислота	2	0	99,9
Пара-толуолсульфокислота	1	0	99,9
Пара-толуолсульфокислота	2	0	99,9

Кислота	Количество раствора триэтиламина, состав			
	0	0,01	0,02	0
X (%)	2	2	2	
Y (%)	96	96	96	

Порядок реакторов	Поток вещества, кг/ч, в реактор		
	циперметрин	предыдущий реактор	триэтиламин
1	8,33	0	1,83
2	0	12,6	0
3	0	12,6	0
4	0	14,76	0
5	0	17,76	0
6	0	19,96	0
7	0	22,56	0

$$Y' = 1b$$

$$X' = 1d$$

Кислота	Раствор кислоты, мл	Количество раствора триэтиламина, состав	
		0 мл	
		X' (%)	Y' (%)
-	0	0	99,9
Фталевая кислота	2	0	99,9
Малеиновая кислота	2	0	99,9
Малоновая кислота	1	0	99,9
Фумаровая кислота	2	0	99,9

5	0	99,9	4,9	95,1
0	99,9	0	99,9	99,9
0	99,9	0	99,9	99,9
0	99,9	0	99,9	99,9

Т а б л и ц а 3

$$Y'' = 1a$$

$$X'' = 1c$$

Кислота	Раствор кислоты, мл	Количество раствора триэтиламина, состав							
		0 мл		0,01 мл		0,1 мл		1 мл	
		X'' (%)	Y'' (%)	X'' (%)	Y'' (%)	X'' (%)	Y'' (%)	X'' (%)	Y'' (%)
-	0	0	99,9	50,4	49,2	48	43	41	42
Фталевая кислота	2	0	99,9	0	99,9	0	99,9	6	94,2
Малеиновая кислота	2	0	99,9	0	99,9	0	99,9	0	99,9
Малоновая кислота	1	0	99,9	0	99,9	0	99,9	0	99,9
Фумаровая кислота	2	0	99,9	0	99,9	0	99,9	0	99,9
Щавелевая кислота	1	0	99,9	0	99,9	0	99,9	2,2	97,1
Щавелевая кислота	2	0	99,9	0	99,9	0	99,9	0	99,9