

(19) **KG** (11) **100** (13) **C2**

ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО  
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ  
ПРИ ПРАВИТЕЛЬСТВЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ (КЫРГЫЗПАТЕНТ)

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ к патенту Кыргызской Республики

---

---

(10) 1225483  
(21) 3652706/SU  
(22) 10.10.1983  
(31) 8228983  
(32) 11.10.1982  
(33) GB  
(46) 01.01.1996, Бюл. №4, 1996

(71)(73) Империал Кемикал Индастриз ПЛС, GB

(72) Майкл Джон Робсон, Джон Кросби, GB

(56) Патент США №4183948, кл. 424-304, опубл. 1980 Мельников Н. и др. Химические средства защиты растений (пестициды). - Справочник. - М.: Химия, 1980. - С. 183

(54) **Способ получения кристаллической энантиомерной пары изомеров (S)- $\alpha$ -циано-3-феноксибензилового эфира (1R, цис)-3-(Z-2-хлор-3,3,3-трифторметилпроп-1-ен-1-ил)-2,2-диметилциклогептановой кислоты и (R)- $\alpha$ -циано-3-феноксибензилового эфира (1S, цис)-3-(Z-2-хлор-3,3,3-трифторметилпроп-1-ен-1-ил)-2,2-диметилциклогептановой кислоты**

(57) Способ получения кристаллической энантиомерной пары изомеров (S)- $\alpha$ -циано-3-феноксибензилового эфира (1R, цис)-3-(Z-2-хлор-3,3,3-трифторметилпроп-1-ен-1-ил)-2,2-диметилциклогептановой кислоты и (R)- $\alpha$ -циано-3-феноксибензилового эфира (1S, цис)-3-(Z-2-хлор-3,3,3-трифторметилпроп-1-ен-1-ил)-2,2-диметилциклогептановой кислоты, отличающийся тем, что  $\alpha$ -циано-3-феноксибензиловый эфир 3-(2-хлор-3,3,3-трифторметилпроп-1-ен-1-ил)-2,2-диметилциклогептановой кислоты растворяют в органическом растворителе, выбранном из C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-алканолов или C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-алканов при массовом соотношении 1 : 1-2, полученный раствор охлаждают до (-10) - (+5)°C, добавляют затравочные кристаллы энантиомерной пары изомеров так, чтобы они оставались нерастворимыми, после чего выдерживают раствор при указанной температуре в течение 0.4-33 сут, выпавшие кристаллы отделяют или в случае необходимости перекристаллизовывают.

Изобретение относится к способу получения новой энантиомерной пары изомеров цигалотрина  $\alpha$ -циано-3-феноксибензилового эфира цис-3-(Z-2-хлор-3,3,3-трифторметилпроп-1-ен-1-ил)-2,2-диметилциклогептанкарбоновой кислоты, а именно (S)- $\alpha$ -циано-3-

феноксибензилового эфира (1R, цис)-3-(Z-3-хлор-3,3,3-трифторметильный)-2,2-диметилциклогептановой кислоты (1R, цис-S-изомер) и (R)  $\alpha$ -циано-3-феноксибензилового эфира (1S, цис)-3-(Z-2-хлор-3,3,3-трифторметильный)-2,2-диметилциклогептановой кислоты (1S, цис-R-изомер), которая может найти применение в качестве инсектицида.

Цигалотрин - это смесь четырех изомеров:

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

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

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

Изомер Г - сложный эфир 1S, цис-кислоты и  $\alpha$ -(S)-спирта [1S, 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 циклогептанкарбоновой кислоты и феноксибензилового 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 1 и продукт 2. Обычно продукт 1 осаждается очень медленно (от 7 до 15 дней), продукт 2 -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 1, 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 1 - 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 2 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 продукта 2 получают посредством исследования характеристик дифракции рентгеновских лучей кристаллом, имеющим размер примерно 0.13 x 0.13 x 0.12 мм, с помощью рентгеновского дифрактометра Филипс PW 1100, используя Mo-К $\alpha$  излучение от графитового монохроматора. Сканирование  $\theta$ -2 $\theta$  производят со скоростью сканирования 0.5  $\text{с}^{-1}$  при ширине сканирования 0.8° и рефлексами  $3 < \theta < 25$ °.

Полученный продукт 2 является следующим:

кристаллическая форма: моноклинная, пространственная группа: C2/c,  $a=34.764$  (5);  $b=7.023$  (2),  $c=18.624$  (3)  $\text{А}^{\circ}$ ;  $\beta=101.95$  (3)°;  $U=4448.46 \text{ А}^{3}$ ;  $Z=8$ ; плотность=1.343  $\text{г/см}^{-3}$ ;  $F(000) = 1856$ ;  $(\text{Mo-К}_{\alpha}) = 1.77 \text{ см}^{-1}$ ;  $(\text{Mo-К}_{\alpha}) = 0.71069 \text{ А}^{\circ}$ .

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 циклогептановой группе поперек двойной связи (т.е. R-конфигурация). Элементарная ячейка содержит четыре молекулы каждого энантиомерного изомера.

Пример 1. Разделение  $\alpha$ -циано-3-феноксибензилового эфира (цис)-3-(Z-2-хлор-3,3,3-трифторметильный)-2,2-диметилциклогептановой кислоты на его составные

энантиомерные изомеры.

Разделяемый материал характеризуют с помощью тонкослойной хроматографии образца на силикагелевых пластинках толщиной 0.25 мм (аналитической чистоты), используя различные элюенты. Выделяют два компонента, соответствующих двум парам изменяющихся энантиометров. Средние значения  $R_f$  для двух компонентов приведены в табл. 1.

Таблица 1

Диэтиловый эфир: н-гексан	$R_f$ (среднее значение)	$\Delta R_f$
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 1S, цис-S/1R, цис-R:1R, цис-S/1S, цис-R энантиомерных пар. Элюент представляет собой смесь диэтиловый эфир/ 1 петролейный эфир (диапазон кипения 40-60°C) (1:9), а скорость подачи 0.2 л в мин. Фракции собирают после четырех рециклов. Первую фракцию идентифицируют протонным магнитным резонансом, как 1R, цис-R/1S, цис-S энантиомерную пару, а вторую фракцию как 1R, цис-S/1S, цис-R энантиомерную пару. Каждая фракция имеет чистоту -98 %, а вместе они соответствуют -60 % количества введенного вещества. Данные ЯМР приведены в табл. 2 ( $\delta$  значения в СД  $Cl_3$ ).

Таблица 2

1R, цис-S/1S		S, цис-R	1S, цис-S/1R,
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)
6.77			6.77
6.87		(d)	6.87 (d)
6.97-7.50		(m)	6.97-7.50 (m)

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

455.6 г смеси цис-изомером  $\alpha$ -циано-3-феноксибензилового эфира 3-(Z-2-хлор-3,3,3-трифтормопроп-1-ен-1-ил)-2,2-диметилциклогептановой кислоты, содержащей 43.2 % по весу 1R, цис-S и 1S, цис-R изомеров и 56.8 % по весу 1S, цис-S и 1R, цис-R изомеров, растворяют в 460 мл изопропанола (соотношение цигалотрина: 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  $\alpha$ -циано-3-фенокси-бензилового эфира 3-(Z-2-хлор-3,3,3-трифтторпроп-1-ен-1-ил)-2,2-диметилциклогепановой кислоты. Перемешивание продолжают при этой температуре в течение 9 дней, затем суспензию охлаждают до  $-10^{\circ}\text{C}$  и интенсивно перемешивают политетрафторэтиленовой мешалкой в течение 7 дней.

Выпавшее твердое вещество отфильтровывают при  $3^{\circ}\text{C}$ , высушивают при отсосе, промывают один раз 100 мл петролейного эфира ( $40-60^{\circ}$ ) при  $3^{\circ}\text{C}$  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 растворяют в 300 мл безводного петролейного эфира ( $40-50^{\circ}$ ), раствор охлаждают до  $3^{\circ}\text{C}$  при перемешивании и добавляют в качестве затравки несколько кристаллов смеси 1R, цис-S и 1S, цис-R изомеров  $\alpha$ -циано-3-феноксибензилового эфира 3-(Z-2-хлор-3,3,3-трифтторпроп-1-ен-1-ил)-2,2-диметилциклогепановой кислоты. Через 2 ч полученную белую суспензию отфильтровывают при  $3^{\circ}\text{C}$  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  $\alpha$ -циано-3-феноксибензилового эфира 3-(Z-2-хлор-3,3,3-трифтторпроп-1-ен-1-ил)-2,2-диметилциклогепановой кислоты, имеющего т. пл. в пределах  $36-42^{\circ}\text{C}$ .

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  $5^{\circ}\text{C}$ . 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  $41.5-42.0^{\circ}\text{C}$ . Перемешивание проводят в течение 16 ч при  $-5^{\circ}\text{C}$ . Осажденное твердое вещество собирают фильтрованием на воронке со стеклянным фильтром, охлажденной до  $0^{\circ}\text{C}$ , и дважды промывают гексаном, охлажденным до  $-5^{\circ}\text{C}$ . Получают 9.30 г (70 %) продукта с т. пл.  $48-49.5^{\circ}\text{C}$ , 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,  $650\text{ cm}^{-1}$ .

Пример 4. Смесь цигалотриновых изомеров, состоящую из 20.61 г изомера А; 20.61 г изомера Б; 4.04 г изомера В и 4.04 г изомера Г, растворяют в теплом гексане (100 мл) (соотношение цигалотринексан 1:2) охлаждают до  $5^{\circ}\text{C}$  и добавляют 25 мг продукта примера 3. Затем смесь медленно охлаждают до  $-5^{\circ}\text{C}$  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.  $49-50^{\circ}\text{C}$ .

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 % ( $\pm 1\%$ ) 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 2). 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  $-5^{\circ}\text{C}$  и добавляют кристаллы рацемического соединения (4.0 г). Охлажденную смесь перемешивают в течение 23 ч при  $-5^{\circ}\text{C}$ . Осадок собирают, вылив взболтанную смесь на предварительно охлажденный спеченный фильтр при  $-5^{\circ}\text{C}$ , и остаток на фильтре промывают посредством супензирования 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 $^{\circ}\text{C}$ .

Таблица 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	8.7	91.9	1 : 1
				затем			
				10/4			
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	406	93.3**	1 : 1
				затем 5/7			
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 петролейного 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 ЛК<sub>50</sub> (концентрация, ч./млн, которая, при обработке листьев обеспечивает поражение 50 % популяции листогрызущих вредителей) на личинках вредителя *Heliothis Virenens* (табачный червь, вредитель хлопчатника) и *Chillo pavellus* (вредитель кукурузы и сорго). Данные представлены в табл. 4.

Таблица 4

Препарат	Инсектицидная активность при определении ЛК <sub>50</sub> ч.млн, в соотношении	
	Heliothis	Chillo
1R, цис-S/1S, цис-R	1.8	0.7
Цигалотрин	3.5	2.95
Перметрин	Более 10.0	Более 10.0

### Формула изобретения

Способ получения кристаллической энантиомерной пары изомеров (S)- $\alpha$ -циано-3-феноксибензилового эфира (1R, цис)-3-(Z-3-хлор-3,3,3-трифтторпроп-1-ен-1-ил)-2,2-диметилциклогепановой кислоты и (R)- $\alpha$ -циано-3-феноксибензилового эфира (1S, цис)-3-(Z-2-хлор-3,3,3-трифтторпроп-1-ен-1-ил)-2,2-диметилциклогепановой кислоты, отличающийся тем, что  $\alpha$ -циано-3-феноксибензиловый эфир 3-(2-хлор-3,3,3-трифтторпроп-1-ен-1-ил)-2,2-диметилциклогепановой кислоты растворяют в органическом растворителе, выбранном из C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub> - алканолов или C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> - алканов при массовом соотношении 1 : 1-2, полученный раствор охлаждают до (-10) - (+5)°C, добавляют затравочные кристаллы энантиомерной пары изомеров так, чтобы они оставались нерастворимыми, после чего выдерживают раствор при указанной температуре в течение 0.4 - 33 сут, выпавшие кристаллы отделяют или в случае необходимости перекристаллизовывают.

Ответственный за выпуск

Ногай С.А.

Кыргызпатент, 720021, г. Бишкек, ул. Московская, 62, тел.: (312) 68 08 19, 68 16 41, факс: (312) 68 17 03