



ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНСТВО
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
ПРИ ПРАВИТЕЛЬСТВЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ (КЫРГЫЗПАТЕНТ)

(19) **KG** (11) **105** (13) **C1**
(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**
(51) **С07С 253/00, 253/44** Кыргызской Республики

- (21) 940218.1
(22) 21.12.1994
(31) 6780/89
(32) 27.12.1989
(33) HU
(46) 01.07.1996, Бюл. №1, 1997
(71)(73) Хинойн Дьедьсер еш Ведьесети Термекек Дьяра РТ, HU
(72) Шандор Золтан, Дьердь Хидаши, Бела Берток, Иштван Секель, Яниш Хайимихаель, Шандор Ботар, Лайош Надь, Ева Шомфай, Иштван Лак, Андраш Рапи, Антал Гайари, Агнеш Хегедюш, Мария Тари, HU
(56) EP 215010, A01N 53/00, 1986; EP 208758, A01N 53/00, 1986; WO 88/20249. кл. C07C 121/75, 1988
(54) **Способ получения смесей изомеров циперметрина**
(57) Изобретение относится к способу получения смесей изомеров циперметрина формулы (1)



в которой атомы углерода, обозначенные 1, 3 и α относятся к хиральному атому углерода, а волнистые линии указывают на цис- или трансконфигурацию, относящуюся к циклопропановому кольцу. Указанные смеси содержат из 8 теоретически возможных изомеров циперметрина, по меньшей мере, 95 % 1R транс S и 1S транс R (1b) пар изомеров или только смесь 1R цис S и 1S цис R (1a) и пары изомеров (1b) в соотношении (1a):(1b) = 55:45 - 25:75, полученных путем асимметричного превращения 2-го порядка из исходной смеси изомеров циперметрина, чистотой, минимум, 90 %, которая содержит наряду с парой изомеров (1b) цис- и другие трансизомеры или пару изомеров 1a+1b в нежелательном соотношении. Задача изобретения - создание способа получения смесей изомеров циперметрина. Новым в способе является то, что превращение осуществляют непрерывно в 2-7 реакторах, оборудованных холодильником, смесителем и подогревателем, установленных друг за другом, при этом в первый реактор вводят

исходную смесь изомеров формулы (1) с добавлением одной весовой части конечного кристаллического циперметрина или смеси изомеров 1a и/или 1b в изопропанол с добавлением триэтиламина, смесь перемешивают и часть реакционной смеси переводят в последующие реакторы, в которые дополнительно вводят изопропанол, при этом в первый реактор непрерывно или периодически добавляют исходный циперметрин, изопропанол и/или третичный амин, реакционная смесь вновь последовательно проходит через все реакторы, проходя вышеуказанную обработку, затем экстрагируют полученный кристаллический продукт и экстракт промывают водным раствором соли и/или кислоты. 8 з.п. ф-лы, 13 пр.

Изобретение относится к способу получения смесей изомеров циперметрина (α -циан-3-феноксibenзил-3-(2,2-дихлорвинил)-2,2-диметилцикло-пропанкарбоксилата), являющихся инсектицидами с благоприятными биологическими свойствами, а именно смесей энантиомеров формулы (1),



где углеродные атомы, обозначенные 1, 3 и α относятся к хиральным атомам углерода, а волнистые линии указывают на цис- или трансконфигурацию относительно циклопропанового кольца.

В описании изобретения пространственная конфигурация замещающих атомов, относящихся к хиральному атому углерода (α), характеризуется символами S и R. Термины "цис" и "транс" используются для обозначения положений атомов, замещающих третий атом углерода циклопропанового кольца, а абсолютная пространственная конфигурация атомов, замещающих первый атом углерода, условно обозначается 1R и 1S. Для обозначения различных энантиомеров и их пар используют следующие сокращения.

1a	смесь 1R цис S и 1S цис R; альфаметрин (Fastac)
1b	смесь 1R транс S и 1S транс R (Transmix)
1c	смесь 1R цис R и 1S цис S
1d	смесь 1R транс R и 1S транс S
1f	1R цис S
1g	1R транс S
1h	1S цис R
1i	1S транс R
1a+1b	асиметрин (Chinmix)

Известен способ получения смесей изомеров циперметрина, которые содержат из 8 теоретически возможных изомеров циперметрина, по меньшей мере, 95 % 1R транс S и 1S транс R (1b) пар изомеров или только смесь 1R цис S и 1S цис R (1a) и пар изомеров (1b) в соотношении 1a:1b = 55:45 - 25:75, путем асимметричного превращения второго порядка, осуществляемого в присутствии третичного амина и протонного растворителя при температуре от 0 до +25°C, из исходной смеси изомеров циперметрина с чистотой, минимум, 90 %, которая содержит наряду с парой (1b) цис- и другие трансизомеры или пару изомеров 1a: 1b в нежелательном соотношении.

Недостатком известного способа является значительное разложение циперметрина в условиях предложенной реакции, сопровождающееся в равной степени образованием производных бензоина формулы (2)



Добавление молекулы-акцептора альдегида предотвращает только образование производных бензоина, но не разложение циперметрина. Дальнейшее препятствие течению процесса создает выделение циана, как побочного продукта разложения. Обработка реакционной смеси, состоящей из нескольких слоев, усложняет в дальнейшем надежное промышленное осуществление данной критической реакции. Возрастающие

трудности, связанные с использованием смесей, содержащих изомеры 1a и 1b, видны при получении пары изомеров 1a превращением смеси изомеров (1a и 1c) в триэтиламин. Присутствие 6 или 10 % примесей трансизомеров в исходном веществе сокращает выход 1a до 63 или 36 %. В случае повышенного содержания трансизомеров кристаллизации 1a происходить не будет.

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 и 1b может быть получена с выходом 80 %, рассчитанным на содержание пары изомера 1a и 1b исходного циперметрина. При этом другие, менее биологически ценные стереоизомеры циперметрина, остаются неиспользованными.

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.

Задача изобретения - создание способа получения смесей изомеров циперметрина, обладающих инсектицидными свойствами, который бы позволил влиять на образование производных бензоина формулы (2), предотвратить гидролитическое разложение циперметрина, и тем самым улучшить биологические свойства таких смесей и позволить осуществлять промышленный процесс с получением стабильных чистых веществ с хорошим выходом.

Эта задача решается тем, что предложен способ получения смесей изомеров циперметрина, при котором превращение осуществляют непрерывно в 2-7 реакторах, оборудованных холодильником, смесителем и подогревателем, установленных друг за другом, с диапазоном вышеуказанной температуры с максимальной разницей температур в реакторах 10°C, при этом в первый реактор вводят исходную смесь изомеров формулы (1) с чистотой, по меньшей мере, 90 % с добавлением одной весовой части конечного кристаллического циперметрина или смеси изомеров 1a и/или 1b в изопропанол в количестве 0.4 вес. части с добавлением триэтиламина в таком количестве, что его содержание составляет 0.4 в.ч., смесь перемешивают и часть реакционной смеси переводят во второй реактор, в который при необходимости добавляют третичный амин и изопропанол и затем в последующие реакторы, в которые дополнительно вводят изопропанол, при этом в первый реактор непрерывно или периодически добавляют в исходный циперметрин более 0.4 в.ч. изопропанола и/или третичного амина, реакционная смесь вновь последовательно проходит через все реакторы, проходя вышеуказанную обработку, из полученной при этом кристаллической суспензии, при необходимости, выделяют кристаллы, и при необходимости нейтрализуют основание, содержащееся в извлеченной из последнего реактора реакционной смеси или по поверхности кристаллического продукта и/или рекристаллизуют конечный продукт из растворителя, содержащего кислоту, и/или расплавляют и вываривают суспензию кристаллов при 60-70°C в присутствии кислоты, затем экстрагируют кристаллический продукт при температуре от 0 до +70°C и экстракт промывают водным раствором соли и/или кислоты, при необходимости добавляют альдегид как циан-связующий агент на одной из стадий выделения из кристаллической суспензии.

Целесообразно осуществлять загрузку или выгрузку непрерывно и/или порциями.

Можно использовать третичный амин, содержащий один или несколько атомов азота, предпочтительно триэтиламин.

Целесообразно кристаллическую суспензию, полученную в конце, фильтровать и для удаления загрязнений из отфильтрованных веществ использовать растворитель, выбранный из группы, состоящей из петролейного эфира, гептана, этанола, изопропанола, их смесей с такими кислотами как: уксусная, фталевая, малеиновая, фумаровая, малоновая.

Можно использовать для экстрагирования кристаллической суспензии несмешивающийся с водой органический растворитель - гептан, петролейный эфир, этилацетат, бензол, толуол, ксилол.

Целесообразно использовать для подкисления реакционной смеси или для выпаривания растворителей из кристаллической суспензии 0.1-5 вес. % водного

растворителя, содержащего фталевую кислоту, малоновую, малеиновую и/или алкилированную малоновую.

Предпочтительно экстракт промывать водой, насыщенной хлоридом натрия, и/или водным раствором минеральной или органической кислоты, по желанию содержащей циан-связующее вещество с концентрацией 0.1-5 вес %, предпочтительно раствором такой кислоты, как хлористо-водородная.

Предпочтительно использовать формальдегид в качестве циан-связующего агента.

Целесообразно использовать для перекристаллизации вещества неполярный или протонный растворитель, предпочтительно гептан, петролейный эфир, метанол, изопропанол, содержащий такую кислоту как уксусная, малеиновая, малоновая и/или алкилированная малоновая.

В соответствии с настоящим изобретением, эписмеризация должна проводиться в системе, содержащей более 0.5 % влаги. Согласно результатам, каталитическое количество воды может уже оказывать влияние на образование производных бензоина со структурной формулой (2). В отличие от предыдущих способов в данном изобретении не связывают продукты разложения, но предотвращают гидролитическое разложение циперметрина.

В соответствии с данным изобретением промышленный процесс может быть осуществлен с получением стабильных чистых веществ с хорошим выходом, а также прост в осуществлении и экологически чист.

С точки зрения успешного проведения асимметричного 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 смесь изомеров масляного циперметрина добавить растворитель в виде изопропанола 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. Асимметричное преобразование может быть проведено более быстро при достижении состояния насыщения или равновесия. В публикациях это наблюдение еще не было связано с процессом асимметричного превращения. Скорость превращения уменьшается при увеличении количества образующегося вещества, но может быть увеличена за счет дальнейшего добавления пропанола (пропанол избирательно активизирует кристаллизацию 1a и 1b). Этот процесс далее активизируется за счет охлаждения смеси.

Данное состояние равновесия или насыщения, однако, занимает узкий временной интервал, и, поэтому, состав образующегося вещества уже подвержен влиянию малых отклонений. В случае, если при приготовлении смеси с соотношением изомеров 1a: 1b = 4:6 поднять температуру от 14-15°C до 20°C, выход значительно сократится, и вместо ожидаемой пары энантиомеров 1a с более высокой температурой плавления (86°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 цис-транссоединений исходного циперметрина даже на 30 вес. %. Продукт может быть выделен с желаемым соотношением концентраций изомеров. В качестве исходного вещества может быть использована смесь изомеров масляного и кристаллического циперметрина.

При использовании кристаллического исходного вещества, реакция эписмеризации 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 смеси 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 вещества при 3-16°C, затем в течение 1-5 дней при 0°C и соотношении

циперметрина-триэтил-амин-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 (1b+1c) = 40-55, (1b:1d) = 45-55 вес. % используют в качестве исходного вещества. Изомеризация длится в течение 1-10 дней.

Если смесь изомеров 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, асимметричное превращение и выделение проводят в течение 1-5 дней при 25°C.

В случае, если в качестве исходного вещества используют масляный циперметрин, то реакционную смесь лучше охладить ниже 0 °C и предварительно кристаллизовать.

Небольшое количество пар изомеров (1c:1d) в веществе может быть в дальнейшем восстановлено благодаря промывке 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, фумаровая, малоновая или алкилированная малоновая кислоты.

Асимметричное превращение может быть осуществлено в присутствии изопропанола и н-пропанола.

Важная особенность способа заключается в том, что в течение последнего третьего периода проводимой реакции реакционную смесь постепенно охлаждают ниже 0°C, целесообразно ниже -10 - (-25)°C.

Было установлено, что небольшое количество основания, в виде примесей, содержащих азот, участвует в эимеризации конечного продукта. Такая же эимеризация может быть вызвана присутствием примесей в добавленном растворителе или любым из остаточных реагентов, участвующих в процессе подготовки или присутствием примесей в веществах, добавляемых при получении препаратов. В таблицах, иллюстрирующих примеры, показано, как можно предотвратить нежелательную эимеризацию путем своевременного добавления кислот (добавлением малых количеств три этиламина) и как вещества можно стабилизировать.

Реакционная смесь может быть подкислена или кристаллическая суспензия может быть выварена с использованием 0.1-5 вес. % водного раствора кислоты, предпочтительно хлористоводородной, муравьиной, фталевой, малоновой, фумаровой или алкилированной малоновой или малеиновой кислот, необязательно содержащих циансвязующее вещество.

Для экстракции кристаллической суспензии могут быть использованы водонерастворимые органические растворители, предпочтительно в виде гексана, циклогексана, петролейного эфира, дихлорметана, дихлорэтана, хлороформа, тетрахлорида углерода, этилацетата, бензола, толуола или ксилола. Целесообразно, чтобы экстракт был промыт чистой водой или водой, насыщенной хлоридом натрия и/или 0.1 вес. % водным раствором минеральных или органических кислот, предпочтительно растворами хлористо-водородной, уксусной, фталевой, малоновой, алкилированной малоновой, фумаровой или малеиновой кислот.

Для рекристаллизации вещества могут быть использованы неполярный и протонный растворители, предпочтительно гексан, гептан, петролейный эфир, метанол, этанол, изопропанол или смесь растворителей с такими кислотами, как уксусная, малеиновая, фумаровая, малоновая или алкилированная малоновая кислоты.

В конце последовательного ряда операций вещество получают в виде кристаллов, 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 также вызывает уменьшение содержания циана в реакционной смеси.

Тем не менее, в процессе длительной обработки в промышленных условиях может иметь место незначительное разложение реакционной смеси, поэтому появление свободного циана не вызовет проблем, связанных с безопасностью. Каждый раз, когда происходит процесс образования малых количеств свободного циана в результате подкисления среды, в реакционную смесь добавляют альдегид в качестве стабильного

циансвязующего вещества для предотвращения попадания циана в воздух. Предпочтительно использовать формальдегид. Таким образом, полученный нитрил циангликолевой кислоты в остаточной смеси может быть гидролизован до гликолевой кислоты путем простого нагревания. Обработка полученной смеси не представляет собой опасности.

Асимметричное превращение 2-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 эполимеризации может быть увеличена, а затем снижена в ходе процесса. С целью выяснения, позволяет ли кинетика реакции использование цепи реакторов теоретически, был определен порядок реакции. Реакция может быть описана как реакция с кажущейся кинетикой 2-го порядка, что означает возможность возрастания производительности и степени превращения при использовании непрерывной или наполовину непрерывной цепи реакторов, что может быть достигнуто, соответственно, за единицу времени.

Способ основан на том, что кинетика реакции асимметричного превращения циперметрина 2-го порядка, позволяет осуществлять процесс более благоприятно при использовании непрерывной или наполовину непрерывной цепи реакторов. Реакция может идти непрерывно или квазинепрерывно. В первом случае вещества добавляют или извлекают непрерывно, в то время как во втором случае вещество подают по частям таким образом, чтобы цепь реакторов работала без перерыва. Несколько цепей реакторов монокристаллического α -циан-(*m*-феноксипензил)-эфира 2,2-диметил -3-(2:2-дихлорвинил)-циклопропан-карбоксикислоты (циперметрина). В первый и второй реакторы также добавляют 30 мл изопропанола и 30 мл триэтиламина и дополнительно в третий реактор - 40, в четвертый - 80, в пятый - 120, в шестой - 160 и в седьмой - 200 мл изопропанола. Смесь термостатируют при сильном перемешивании. В первый реактор добавляют 100 г масляного циперметрина, содержащего все *cis*- и *trans*-изомеры в соотношении 41:59, средней чистоты 94 % и 30 мл изопропанола. Смесь непрерывно перемешивают и через 12 ч в первый реактор загружают 30 мл триэтиламина. Половина разбавленной суспензии переходит в следующий реактор и процесс добавления циперметрина и изопропанола в первый реактор повторяют снова. Через 12 ч смесь в первом реакторе разбавляют с помощью 30 мл триэтиламина, и половина смеси из второго реактора переходит в третий, а половина содержимого первого реактора переходит во второй реактор. Затем 100 г циперметрина и 30 мл изопропилового спирта снова добавляют в первый реактор и после 12 ч перемешивания содержимое первого реактора разбавляют 30 мл триэтиламина, в третий реактор добавляют 40 мл изопропанола, и половина смеси переходит из третьего в четвертый реактор, из второго - в третий, а из первого - во второй реактор.

Повторив процесс подачи циперметрина и изопропанола после 12-часового перемешивания и прохождения веществ, в первый реактор добавляют 30 мл триэтиламина, а в 3,4,5,6 и 7 реакторы добавляют по 40 мл изопропанола. Половина смеси из одного реактора переходит в следующий, а вещество, полученное в конце реакторной цепи, проходит через фильтр. Полная последовательность операций повторяется каждые 12 ч. Отфильтрованное вещество, содержащее 0.1 вес. % формальдегида промывают изопропанолом, содержащим 0.5 % уксусной кислоты и высушивают при комнатной температуре. Каждый раз получают 85 г снежно-белого кристаллического вещества.

Соотношение изопропанол : циперметрин по реакторам приведены в табл. 1.

Чистота: 97 вес. %, составляет 38.5 % для пары изомеров 1a и 58.5 % для пары изомеров 1b.

Температура плавления - 63°C.

Выход относительно исходного вещества: 85 %.

Пример 2.

В цепь соединяют 7 реакторов емкостью 750 мл, оборудованных холодильником и мешалкой. Первый реактор охлаждают до 20°C, второй - до 25°C, третий - до 25°C, четвертый - до 20 °C, остальные реакторы охлаждают до температуры на 5°C ниже температуры предыдущего реактора. В реакторы добавляют 100 г пары изомеров (1b), содержащей, по меньшей мере, 95 % кристаллического конечного вещества. В первый и

второй реакторы помещают 30 мл триэтиламина и 30 мл изопропанола. Дополнительно в третий реактор добавляют 40, в четвертый - 80, в пятый - 120, в шестой - 180 и в седьмой - 200 мл изопропанола. Смесь термостатируют при сильном перемешивании и затем в первый реактор добавляют 100 г масляного циперметрина, содержащего все трансизомеры средней чистоты 94 %, или расплав циперметрина и 30 мл изопропанола. Через 12 ч после перемешивания в первый реактор добавляют 30 мл триэтиламина. Половина разбавленной смеси переходит в следующий реактор, и процесс добавления циперметрина повторяют. Через 12 ч смесь в первом реакторе разбавляют с помощью 30 мл триэтиламина. Половина смеси из второго реактора переходит в третий, а половина содержимого третьего реактора переходит в четвертый. Затем в первый реактор снова добавляют 100 г циперметрина и 30 мл изопропилового спирта. Через 12 ч после перемешивания в первый реактор добавляют 30 мл триэтиламина, а в третий - 40 мл изопропанола. Половина содержимого из третьего реактора переходит в четвертый реактор и из второго реактора - в третий, затем из первого реактора - во второй. После повторения процессов добавления циперметрина и изопропанола, через 12 ч после перемешивания в первый реактор добавляют 30 мл триэтиламина, а в 3,4,5,6 и 7 реакторы - 40 мл изопропанола. Половина содержимого реактора переходит в следующий реактор и вещество, полученное в конце реакторной цепи, проходит через фильтр. Полная последовательность операций повторяется каждый 12 ч. Отфильтрованное вещество, содержащее 0.05 вес. % формальдегида промывают с помощью изопропанола, содержащего 0.5 фталевой кислоты и высушивают при комнатной температуре. Каждый раз получают 85 г снежно-белого кристаллического вещества, содержащего 98 % пары изомеров 1а.

Соотношение изопропанол : циперметрин по реакторам приведено в табл. 2.

Температура плавления - 80 °С.

Пример 3.

Процесс происходит так, как описано в примере 1, за исключением того, что в качестве исходного вещества используют циперметрин, содержащий цис- трансизомеры в соотношении 1:1, а в качестве затравочного кристалла берут кристалл, содержащий изомеры 1а и 1b в соотношении 1:1 с концентрацией, по меньшей мере, 95 %. Получают 85 г снежно-белого кристаллического вещества. Соотношения в реакторах те же, что и в примере 1.

Чистота: 97 вес. %.

Соотношение изомеров 1а:1b = 48:49.

Температура плавления - 65°С. Пример 4.

Процесс происходит так, как описано в примерах 1-3, за исключением того, что вещество, полученное в конце реакторной цепи, содержащее 0.2 вес. % формальдегида, окисляют с помощью 0.2 вес. % водного раствора хлористо-водородной кислоты, экстрагируют при нагревании до 65°С с использованием 500 мл гептана и промывают горячим способом с помощью 50 мл 1 % раствора хлористоводородной кислоты, 100 мл воды и 100 мл раствора хлористо-водородной кислоты, 100 мл воды и 100 мл насыщенного раствора хлорида натрия. Смесь кристаллизуют при постоянном охлаждении до -5°С. Осажденное вещество отфильтровывают и высушивают. Каждый раз получают 87 г белого кристаллического продукта. Соотношения изопропанол : циперметрин те же, что и в примерах 1 и 2.

Чистота 98.5 вес. %.

Соотношение изомеров 1а:1b = 39.0:59.5.

Температура плавления - 65°С.

Пример 5.

Процесс происходит так, как описано в 1 примере, за исключением того, что вещество, полученное в конце цепи реакторов, содержащее 0.3 вес. % формальдегида, окисляют с помощью 0.2 вес. % хлористоводородной кислоты. Смеси экстрагируют дихлорэтаном, органический слой промывают с помощью 50 мл 1 вес. % водного раствора хлористо-водородной кислоты и дважды с помощью 100 мл воды выпаривают и растворяют в двойном количестве метанола. Кристаллизация происходит при постепенном охлаждении до -5°С. Каждый раз получают 86 г снежно-белого кристаллического вещества. Соотношения изопропанол : циперметрин те же, что и в примере 1.

Чистота 98 вес. %.

Соотношение изомеров: 1a:1b = 39:59.

Температура плавления - 63 °C.

Пример 6.

Процесс происходит так же, как описано в 1 примере, за исключением того, что вещество, полученное в конце реакторной цепи, нейтрализуют с помощью 2 вес. % хлористо-водородной кислоты, экстрагируют этилацетатом и промывают органический слой 5 раз с применением 50 мл 0.5 вес. % водного раствора фталевой кислоты, содержащего 0.1 вес. % формальдегида. После выпаривания его растворяют в двойном объеме 2 вес. % раствора фталевой кислоты и метанола. Кристаллизация происходит при постепенном охлаждении до -5°C. Кристаллы отфильтровывают и высушивают. Получают 86 г снежно-белого кристаллического вещества.

Соотношения изопропанол : циперметрин те же, что и в примере 1.

Чистота 98 вес. %.

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

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

Температура плавления - 63°C.

Пример 7.

Процесс происходит так, как описано в 1 примере, за исключением того, что после начала процесса в цепь реакторов добавляют кристаллический циперметрин чистоты 99.5 %, содержащий цис- и трансизомеры в соотношении 4:6. Каждые 24 ч происходит перенос вещества. В конце цепи реакторов полученную суспензию окисляют водным раствором, содержащим 0.4 вес. % формальдегида и 2 вес. % хлористо-водородной кислоты, экстрагируют с помощью 500 мл (433 г) ксилена и промывают 50 мл 2 вес. % водного раствора фталевой кислоты и 100 мл (1 %) раствора малеиновой кислоты. Таким образом, получают 535 г раствора Chinmix, содержащего 6.9 % пары изомеров 1a, 10.6 % пары изомеров 1b, 0.35 % пары изомеров 1c и 0.28 % пары изомеров 1d.

Соотношение изопропанол : циперметрин те же, что и в примере 1.

Пример 8.

Процесс происходит так, как описано в 1 примере, за исключением того, что полученное в конце реакторной смеси вещество окисляют с помощью водного раствора, содержащего 0.2 вес. % хлористо-водородной кислоты и 0.4 вес. % формальдегида. Смесь экстрагируют с использованием 400 мл петroleйного эфира (100-120) при нагревании до 60°C, органический слой промывают водным раствором, содержащим 0.1 вес. % формальдегида и 0.1 вес. % хлористо-водородной кислоты, а затем 50 мл раствора, содержащего 1 вес. % хлористо-водородной кислоты и 0.1 вес. % формалина, 50 мл воды и 50 мл водного раствора, содержащего 5 вес. % диэтилмалоновой кислоты. Органический слой отделяют, и раствор кристаллизуют при медленном охлаждении. После фильтрования и высушивания получают 88 г снежно-белой кристаллической смеси изомеров 1a:1b = 39.0:59.5.

Соотношения изопропанол : циперметрин те же, что и в примере 1.

Чистота 98 %.

Температура плавления - 65°C.

Пример 9.

Процесс происходит так, как описано в примере 8, за исключением того, что после промывания раствором малоновой кислоты на последнем этапе работы используют 50 мл воды и отделяют органический слой. В раствор добавляют 0.2 мл пропанола, содержащего 0.04 г малоновой кислоты. Смесь кристаллизуют при медленном охлаждении. После фильтрования и высушивания получают 87 г белого кристаллического вещества, которое представляет собой смесь изомеров 1a:1b = 39.0:59.5.

Соотношения изопропанол : циперметрин те же, что и в примере 1.

Чистота 98.5 %.

Температура плавления - 64-66°C.

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

Пример 10.

Испытание на устойчивость. 1 г вещества, полученного способом, описанным в примере 8, растворяют в 2 мл толуола и раствор разбавляют 8 мл безводного этанола, добавляют 10 об. % раствора триэтиламина. Растворы выдерживают одну неделю при комнатной температуре и затем исследуют изомерный состав вещества. Результаты испытания приведены в табл. 3, где $X = 1c + 1d$, $Y = 1a + 1b$.

Пример 11.

200 г реакционной смеси, содержащей кристаллическое вещество, полученное способом, приведенным в примере 1, помещают в устройство, оборудованное нагревателем, мешалкой и разгружаемое через дно. Смесь окисляют при постоянном перемешивании водным раствором, содержащим 2 вес. % хлористо-водородной кислоты и 0.2 вес. % формальдегида до pH=2. После перемешивания в течение 15 мин pH раствора проверяют и расплавляют кристаллическую суспензию до эмульсии путем нагревания до 60 °C. После 15 мин перемешивания масляный циперметрин осаждают и отделяют. Тепловое вещество добавляют в 150 мл изопропанола, содержащего 1 вес. % малеиновой кислоты, кристаллизуют после медленного охлаждения и осаждают. Выпавшие снежно-белые кристаллы отфильтровывают, промывают 50 мл ледяного изопропанола, содержащего 1 вес. % малеиновой кислоты, и высушивают. Таким образом, получают 56 г снежно-белого кристаллического вещества.

Температура плавления - 62.5-63°C.

Чистота - 97 %.

Соотношение изомеров - 1a : 1b = 38.5:58.5.

Выход относительно количества исходного вещества составляет 88 %.

Пример 12.

Процесс происходит в соответствии с описанием, данным в примере 1, но в 1000 раз большем объеме. Загрузка и выход вещества происходит непрерывно.

Используют следующие потоки веществ, которые приведены в табл.4.

В среднем ежедневно получают 171 кг вещества способом, описанным в примере 1.

Пример 13.

Процесс проводят в соответствии с описанием примера 12, но в качестве исходного вещества берут масляный трансциперметрин, и в каждый реактор загружают кристаллическое вещество, содержащее 93 % изомеров 1b. Смесь выдерживают при температуре в соответствии с данными примера 2. Затем триэтиламин со скоростью потока 1.83 кг/час переходит во второй реактор, что повышает кристаллообразующую способность вещества в первом реакторе. Таким образом, получают 173.2 кг снежно-белого кристаллического вещества, содержащего пару изомеров 1b в 98.1 % с температурой плавления - 80.5°C.

Формула изобретения

1. Способ получения смесей изомеров циперметрина формулы 1

α

(1)

где углеродные атомы, обозначенные 1, 3 и α относятся к хиральному атому углерода, а волнистая линия указывает на цис- или трансконфигурацию относительно циклопропанового кольца, которые из теоретически возможных 8 изомеров циперметрина содержат, по крайней мере, 95 % и пары изомеров 1R транс S и 1S транс R (1b) или только смесь 1R цис и 1S цис (1a) и пару изомеров (1b) с соотношением (1a) : (1b) = 55 : 45 - 25 : 75 путем асимметричного превращения второго порядка, осуществляемым в присутствии третичного амина и протонного растворителя при температуре от 0 до +25 °C из исходной смеси изомеров циперметрина с чистотой минимум 90 %, которая содержит следующие за парой изомеров 1(b) цис- и другие трансизомеры, или пару изомеров 1a + 1b с

нежелательным соотношением, отличающийся тем, что превращение осуществляют непрерывно в 2 - 7 реакторах, оборудованных холодильником, смесителем, подогревателем, установленных друг за другом с диапазоном вышеуказанной температуры с максимальной разницей температур в реакторах 10°C, при этом в первый реактор вводят исходную смесь изомеров формулы 1 с чистотой, по крайней мере, 90 % с добавлением одной весовой части конечного кристаллического циперметрина или смеси изомеров 1a и/или 1b в изопропанол в количестве 0.4 в.ч. с добавлением триэтиламина в таком количестве, что его содержание составляет 0.4 в.ч., смесь перемешивают, и часть реакционной смеси переводят во второй реактор, в который при необходимости, добавляют третичный амин и изопропанол, и затем в последующие реакторы, в которые дополнительно вводят изопропанол, при этом в первый реактор непрерывно или периодически добавляют исходный циперметрин более 0.4 в.ч. изопропанола и/или третичного амина, реакционная смесь вновь последовательно проходит через все реакторы, проходя вышеуказанную обработку, из полученной при этом кристаллической суспензии, при необходимости выделяют кристаллы, и при необходимости нейтрализуют основание, содержащееся в извлеченной из последнего реактора реакционной смеси или по поверхности кристаллического продукта, и/или рекристаллизуют конечный продукт из растворителя, содержащего кислоту, и/или расплавляют и вываривают суспензию кристаллов при 60 - 70°C в присутствии кислоты, затем экстрагируют кристаллический продукт при температуре от 0 до +70°C и экстракт промывают водным раствором соли и/или кислоты, при необходимости добавляют альдегид как циан-связывающий агент на одной из стадии выделения из кристаллической суспензии.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что загрузку и выгрузку ведут непрерывно и/или порциями.

3. Способ по п.1, отличающийся тем, что используют третичный амин, содержащий один или несколько атомов азота, предпочтительно триэтиламин.

4. Способ по п.1, отличающийся тем, что кристаллическую суспензию, полученную в конце, фильтруют и для удаления загрязнений из отфильтрованных веществ используют растворитель, выбранный из группы, состоящей из петролейного эфира, гептана, этанола, изопропанола и их смесей с такими кислотами как: уксусная, фталевая, малеиновая, фумаровая, малоновая.

5. Способ по п.1, отличающийся тем, что используют для экстрагирования кристаллической суспензии несмешиваемый с водой органический растворитель - гептан, петролейный эфир, этилацетат, бензол, толуол, ксилол.

6. Способ по п. 1, отличающийся тем, что используют для подкисления реакционной смеси или для выпаривания растворителей из кристаллической суспензии 0.1-5 вес. % водного растворителя, содержащего фталевую, малоновую, малеиновую и/или алкилированную малоновую кислоты.

7. Способ по пп.1 и 5, отличающийся тем, что экстракт промывают водой, насыщенной хлоридом натрия и/или водным раствором минеральной или органической кислоты, по желанию содержащей циан-связывающее вещество с концентрацией 0.1 - 5 % вес, предпочтительно раствором такой кислоты, как хлористоводородная.

8. Способ по п.1, отличающийся тем, что используют формальдегид в качестве циансвязывающего агента.

9. Способ по п.1, отличающийся тем, что используют для перекристаллизации вещества неполярный или протонный растворитель, предпочтительно гептан, петролейный эфир, метанол, изопропанол, содержащий такую кислоту, как уксусная, малеиновая, малоновая и/или алкилированная малоновая.

Таблица 1

Реактор	1	2	3	4	5	6	7
---------	---	---	---	---	---	---	---

изопропанол	3	3	7	11	15	21	23
циперметрин	10	10	10	10	10	10	10

Таблица 2

Реактор	1	2	3	4	5	6	7
изопропанол	3	3	7	11	15	21	23
циперметрин	10	10	10	10	10	10	10

Таблица 3

Изомер	Количество раствора триэтиламина (мл)					
	0	0.01	0.02	0.05	0.1	0.2
X(%)	2	2	2	20	48	47
Y(%)	96	96	96	78	49.5	48

Таблица 4

Порядок реакторов	Поток вещества (кг/час) в реактор				Поток вещества из реактора (кг/час)
	циперметрин	предыдущий реактор	триэтанол-амин	изофталевая кислота	
1	8.33	0	1.83	2.0	12.16
2	0	12.16	0	0	12.16
3	0	12.16	0	2.6	14.76
4	0	14.76	0	2.6	17.36
5	0	17.76	0	2.6	19.96
6	0	19.96	0	2.6	22.56
7	0	22.56	0	2.6	25.16

Составитель описания
Ответственный за выпуск

Масалимов Ф.Я.
Ногай С.А.