

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號： 92/36266

※申請日期： 92-12-19

※IPC分類：

A01N 53/02
C07C 69/743

壹、發明名稱：(中文/英文)

化學方法

CHEMICAL PROCESS

貳、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

英商辛堅塔股份有限公司

SYNGENTA LIMITED

代表人：(中文/英文)

瑪格莉特 安 魯德

RUDD, MARGARET ANN

住居所或營業所地址：(中文/英文)

英國雪瑞郡古爾佛德市普利斯利路雪瑞研究公園

EUROPEAN REGIONAL CENTRE, PRIESTLEY ROAD, SURREY

RESEARCH PARK GUILDFORD SURREY GU2 7YH, UNITED

KINGDOM

國籍：(中文/英文)

英國

UNITED KINGDOM

參、發明人：(共 2 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 史帝芬 馬汀 布朗

BROWN, STEPHEN MARTIN

2. 布萊恩 大衛 高特

GOTT, BRIAN DAVID

住居所地址：(中文/英文)

1.2. 均英國西約克雪郡哈德絲菲德市哈德絲菲德製造中心辛堅塔
股份有限公司

SYNGENTA LIMITED, HUDDERSFIELD MANUFACTURING
CENTRE, HUDDERSFIELD, WEST YORKSHIRE, HD2 1FF,
UNITED KINGDOM

國 籍：(中文/英文)

1.2. 均英國 UNITED KINGDOM

肆、聲明事項：

本案係符合專利法第二十條第一項 第一款但書或 第二款但書規定之期間，其日期為： 年 月 日。

本案申請前已向下列國家（地區）申請專利：

1. 英國； 2002 年 12 月 20 日； 0229803.2

2.

3.

4.

5.

主張國際優先權(專利法第二十四條)：

【格式請依：受理國家（地區）；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 英國； 2002 年 12 月 20 日； 0229803.2

2.

3.

4.

5.

主張國內優先權(專利法第二十五條之一)：

【格式請依：申請日；申請案號數 順序註記】

1.

2.

主張專利法第二十六條微生物：

國內微生物 【格式請依：寄存機構；日期；號碼 順序註記】

國外微生物 【格式請依：寄存國名；機構；日期；號碼 順序註記】

熟習該項技術者易於獲得，不須寄存。

玖、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於製造殺蟲之環丙烷羧酸酯之方法。更特定言之，本發明係關於製造 γ -西弗羅索林(cyhalothrin)(Z)-(1R,3R)-3-(2-氯-3,3,3-三氟-1-丙烯基)-2,2-二甲基環丙烷羧酸[(S)- α -氰基-3-苯氧基苯甲酯]之方法。

熟知：合成除蟲菊酯類例如環丙烷羧酸酯，例如西弗羅索林的殺蟲活性甚受其立體化學所影響。Bentley等在Pestic. Sci. (1980), 11(2), 156-64)中揭示：(Z)-(1R,3R)-3-(2-氯-3,3,3-三氟-1-丙烯基)-2,2-二甲基環丙烷羧酸(S)- α -氰基-3-苯氧基苯甲酯是西弗羅索林的最具活性異構物。

【先前技術】

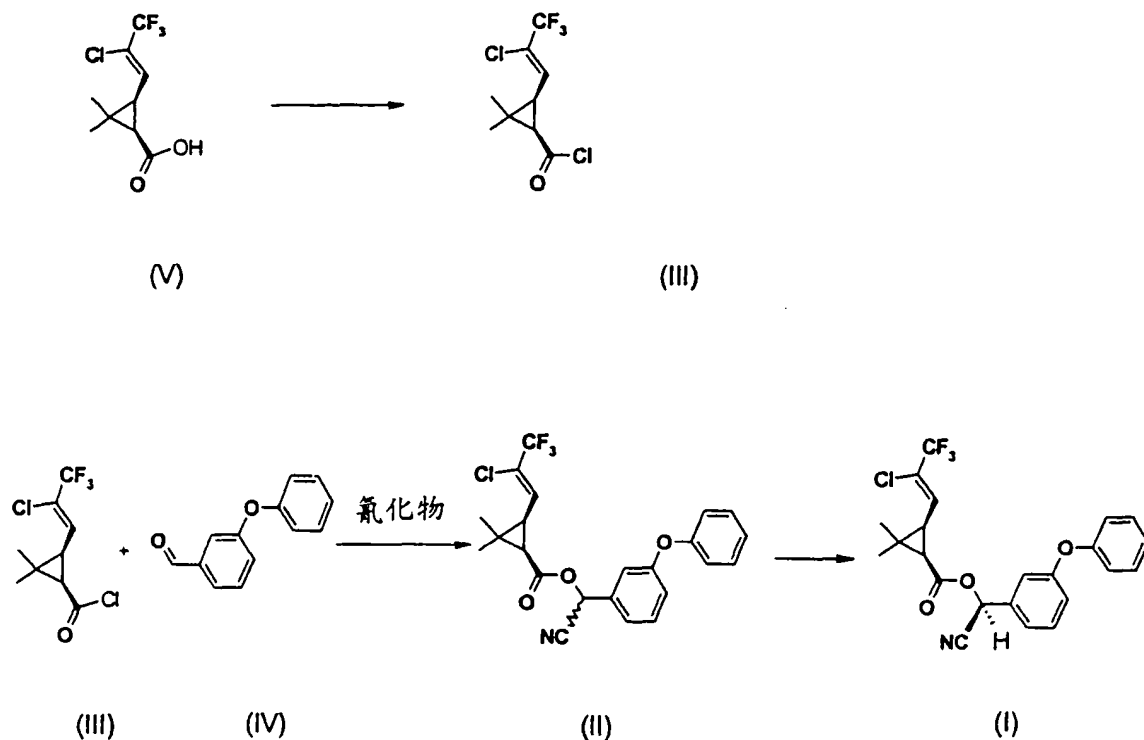
用於製備 γ -西弗羅索林之所熟知方法，例如英國專利2000764號及歐洲專利132392號中所略述者包括使用一種旋光性偕醇脛來酯化1R順式-Z3-(2-氯-3,3,3-三氟-1-丙烯基)-2,2-二甲基環丙烷羧酸。然而，工業規模上，更佳尋求製備最終產物的替代方法以避免使用非常昂貴的偕醇脛。

【發明內容】

因此，本發明提供者製備 γ -西弗羅索林之方法，包括a) 氯化1R順式-Z3-(2-氯-3,3,3-三氟-1-丙烯基)-2,2-二甲基環丙烷羧酸(V)而產生1R順式-Z3-(2-氯-3,3,3-三氟-1-丙烯基)-2,2-二甲基環丙烷羧酸氯化物(III)，b)在一種氯化物之存在下使用3-苯氧基苯甲醛(IV)酯化1R順式-Z3-(2-氯-3,3,3-三氟-1-丙烯基)-2,2-二甲基環丙烷羧酸氯化物(III)

而形成 1R 西弗羅索林異構物 (II) 的非對映立體異構物混合物及 c) 在最小可溶之非對映立體異構物 (I) 自溶液中結晶之條件下，差向[立體]異構化該非對映立體異構物 (II)。

【實施方式】



1R 順式 -Z3-(2-氯-3,3,3-三氟-1-丙烯基)-2,2-二甲基環丙烷羧酸 (V) 是一種熟知化合物，其製備法舉例而言，記述於美國專利 4683089 號，世界專利 (WO)02/06202 號，WO 97/03941 號及 WO/9942432 號中。

步驟 a) 係由標準技術予以實施例如在 "March, 第四版 p. 437-38 上。較佳之氯化劑是亞硫醯二氯、光氣或磷醯氯。

最好：該程序中所使用之溶劑是烴類例如甲苯、己烷、庚烷或氟苯。

該程序之較佳溫度是自周圍溫度至100°C或溶劑之沸點。

該酸(V)較佳具有大於80%的1R,3R對映體之對映體純度，而最佳大於90% 1R,3R對映體之對映體純度。

步驟b)係在氰化物源之存在下予以實施。適當之氰化物源是鹼或鹼土金屬氰化物，但較佳是一種鹼金屬氰化物，更佳是氰化鈉。

該反應可在溶劑中或在與水不互溶溶劑和一種氰化物源的水溶液之混合物中或無溶劑存在下進行。適當溶劑是脂族或芳族烴類溶劑。芳族烴類之實例是甲苯、鄰-二甲苯、混合之二甲苯或鹵代苯，例如氟苯。脂族烴類，舉例而言是己烷、異己烷、庚烷、辛烷或一般稱為石油醚之烴類混合物。較佳溶劑是己烷、異己烷、庚烷或辛烷。

可將醯基氯(III)及3-苯氧基苯甲醛(IV)在有溶劑或溶劑混合物之存在下，視需要有一種有機鹼或一種鎔鹽之存在下連續或同時加至氰化物源。

或者，可將氰化物源在一種溶劑之存在下，如果使用與水不互溶之溶劑，視需要有水之存在下，及視需要，有一種有機鹼或一種鎔鹽之存在下加至醯基氯(III)和3-苯氧基苯甲醛之混合物。

適當，將氰化物源過量使用，較佳係依據醯基氯，在1.0至2.0莫耳當量間，最佳1至1.5當量。

醛(IV)係以大體上化學計量數量使用，但是可能使用略為過量，其數量為至高依據醯基氯之0.10當量。

有機鹼較佳是一種三級胺，例如三乙胺、三異丙胺、或

三級二胺例如，四甲基乙二胺、1,4-二氮雜二環[2.2.2]辛烷或1,4-二氮雜二環[5.4.0]十-7-烯。該鹼可以低於化學計量數量使用，較佳依據鹼基氣，0至50莫耳%，最佳1至10莫耳%。鎘鹽可能是一種四級銨鹽，例如溴化四正丁基銨，或一種鎘鹽或一種銻或磺酸基氧鎘鹽且以有機鹼相似之比例使用。

該反應可在負10°C至溶劑系統的沸點間進行，較佳係0°C至60°C間而最佳係0°C至20°C間。

可將式(II)之化合物離析並純化，或直接使用於步驟c)中不須離析或純化。

式(II)之化合物是(Z)-(1R,3R)-3-(2-氯-3,3,3-三氟-1-丙烯基)-2,2-二甲基環丙烷羧酸(S)- α -氟基-3-苯氧基苯甲酯與(Z)-(1R,3R)-3-(2-氯-3,3,3-三氟-1-丙烯基)-2,2-二甲基環丙烷羧酸(R)- α -氟基-3-苯氧基苯甲酯之混合物，且係新穎化合物，此新穎化合物本身形成本發明的一個另外特點。

化合物(IV)、3-苯氧基苯甲醛是一種市售化合物。

亦可將步驟c)在溶劑和氟化物源中進行。該溶劑和該氟化物源較佳是步驟b)中所使用者，唯氟化物僅須以觸媒數量存在，一般自1至10莫耳%。視需要存在於步驟b)中之有機鹼，視需要亦可能存在。步驟c)可在 γ -西弗羅索林的晶種存在下進行於此情況下，晶種的數量係1%至90%間的進入步驟c)之1R 西弗羅索林的數量。在開始步驟c)時，冷卻前，較佳將晶種分散入溶劑中，或可能是來自先前實行步驟c)之所保持之結晶物質。

該反應係在負 20°C 至 50°C 下予以實施、較佳負 20°C 至 30°C，最佳負 10°C 至 10°C。於完成反應時，可將漿體過濾以回收 γ -西弗羅索林，較佳首先添加一種酸來抑制差向立體異構化反應。此酸可能是一種礦酸例如氫氟酸或硫酸或一種有機酸例如甲酸或乙酸且根據存在於系統即：有機鹼加任何殘餘之氰化物源中之總鹼，以至少化學計量之數量使用且較佳係兩倍化學計量之數量。可將固體 γ -西弗羅索林由習用方法洗滌和乾燥。或者，添加酸後，可將反應混合物中之 γ -西弗羅索林的漿體加熱來溶解產物、用水洗滌以便移除觸媒和鹽類，並將水相利用分離移除。如熟諳此藝者所了解，可調節任何水洗液的 pH 值以便利於移除酸或鹼觸媒或該程序期間所添加或所形成之副產物物種。然後可將 γ -西弗羅索林自溶劑層回收，舉例而言，經由冷卻、結晶和過濾或經由蒸發溶劑。

出人意料以外，本發明申請人亦發現：可能以一種程序來製備 γ -西弗羅索林，其中可聯合步驟 b) 和 c) (在一罐程序中)，即是用於製備 γ -西弗羅索林之程序其中，使 1R 順式-2,3-(2-氯-3,3,3-三氟-1-丙烯基)-2,2-二甲基環丙烷羧酸氯化物 (III) 與 3-苯氧基苯甲醛 (IV) 及一種氰化物源反應而產生 γ -西弗羅索林 (I)。

該反應以單一步驟予以實施且不需要離析於起始酯化 [反應] 中所形成之非對映立體異構物 (II) 的混合物。此具體實施例具有減少溶劑回收/廢棄物處理，使用減少設備能具有較高生產力且由於避免使用反應性溶劑以致減少雜質形

成以及減少處理時間等的優點。

最好在溶劑中進行該反應。

該聯合程序中，一旦酯化[反應]完成(如由分析所判斷)，在甚大數量的 γ -西弗羅索林的差向立體異構和結晶發生前，在調節pH值至pH=9至13後，立即經由溫熱反應混合物至20°C至60°C並分離來移出任何水相係有利。pH值可隨著添加一種無機鹼例如氫氧化鈉或碳酸鈉予以調節。然後可將反應混合物冷卻至較佳之差向立體異構和結晶溫度以完成該程序。視需要，在酯化反應(pH)調節和分離後，但是在甚大數量的 γ -西弗羅索林的差向立體異構和結晶發生前，可添加有機鹼、或一種鎔鹽及另外之氟化物源。此情況中，僅須將氟化物以觸媒數量添加，一般自1至10莫耳%。

下列實例舉例說明本發明。

產物係由使用具有Chrompack CP Sil 5 CB柱(50米，0.32毫米ID，0.1 μm (微米)薄膜厚度)之Agilent氣相層析儀，使用氦作為載氣，在15 psi下分流注射進行氣相層析予以分析。注射溫度300°C，檢測器325°C，檢測氣體組成：氫，30毫升/分鐘，空氣350毫升/分鐘，和氦30毫升/分鐘。爐溫度剖面圖是：起始溫度50°C，初期時間6分鐘，然後加熱速率：每分鐘10°C至120°C並維持歷3分鐘，然後以每分鐘25°C猛升至240°C。維持歷8分鐘，然後在50°C時猛升至300°C並維持歷6分鐘，燒去該柱。

使用此等條件，見到下列保留時間：

(Z)-(1R,3R)-3-(2-氯-3,3,3-三氟-1-丙烯基)-2,2-二甲基環

丙烷羧酸(S)- α -氰基-3-苯氧基苯甲酯(γ -西弗羅索林) 27.4
分鐘

(Z)-(1R,3R)-3-(2-氯-3,3,3-三氟-1-丙烯基)-2,2-二甲基環
丙烷羧酸(R)- α -氰基-3-苯氧基苯甲酯 27.0分鐘

實例 1

製備 1R 順式-Z3-(2-氯-3,3,3-三氟-1-丙烯基)-2,2-二甲基環
丙烷羧酸氯化物

將甲苯(450毫升)加進配有攪拌器、溫度計、冷凝器、氮
氣覆蓋層和通風至滌氣系統之1升，乾燥，清潔夾套式分流
反應器中並加以攪拌同時添加1R順式-Z3-(2-氯-3,3,3-三氟
-1-丙烯基)-2,2-二甲基環丙烷羧酸(89.4克=0.369莫耳)接著
添加三乙胺(0.21克=2.1毫莫耳)。然後使用油循環在夾套上
將反應混合物加熱至45°C，然後過105分鐘期間加進亞硫醯
二氯(62.0克=0.52莫耳)並維持溫度。然後將反應物質在45
°C下攪拌歷5小時然後經由GLC試驗是否完成反應顯示具
有2%殘留酸。然後進行另外添加亞硫醯二氯(4.4克=37毫莫
耳)並容許該反應物質冷卻附以攪拌過夜。第二天，將殘餘
之亞硫醯二氯，已溶之SO₂和HCl氣體利用真空下蒸餾約320
毫升甲苯移出。產物的GC，GCMS和NMR等分析與醯基氯
(IIIa)之結構一致。產量，175克的醯基氯在甲苯中之54%溶
液，~97%理論值。 $\alpha_D = +46^\circ (c=0.012, DCM)$ 。

實例 2

製備 1R 西弗羅索林(II)

將一具2升，夾套式，無擋板之分流頸反應燒瓶配以一具

塔頂攪拌器(渦輪)、溫度計、冷凝器、兩具注射器泵並通風至苛性/次氯酸鹽洗氣器。將水(101毫升)中之氰化鈉(29.4克, 0.59莫耳)加進該反應器中並攪拌(100 rpm)該反應歷10分鐘以保證氰化物完全溶解。將己烷(79毫升)加至該反應器中, 然後將反應物質冷卻至10°C並調整攪拌速率至235 rpm。將1R順式-Z3-(2-氯-3,3,3-三氟-1-丙烯基)-2,2-二甲基環丙烷羧酸氰化物(133.2克, 0.50莫耳)及3-苯氧基苯甲醛(99克, 0.50莫耳)同時加至該反應器過3小時。一旦加成完成, 立即將反應在10°C下攪拌歷另外17小時。GC分析顯示: 有未反應之3-苯氧基苯甲醛存在, 因此進行1R順式-Z3-(2-氯-3,3,3-三氟-1-丙烯基)-2,2-二甲基環丙烷羧酸氰化物的另外加進(3.6克, 0.014莫耳)並將該反應攪拌歷另外2小時。將反應物質用己烷(156毫升)稀釋及在分離前, 容許水層沉降。將有機相中之殘餘氰化物使用次氯酸鈉液破壞直至澱粉/碘試紙上顯示正性。將次氯酸鹽所顯示之正性使用亞硫酸氫鈉除去, 將水相再沉降並分離。權重228克之產物油顯示97.8%之產率。產物的組成是1R順式-Z- α -S-非對映立體異構物, 45.5%及1R順式-Z- α -R非對映立體異構物, 45.9%。

GCMS(兩種非對映立體異構物): 449(M⁺), 349, 225, 208, 197, 181, 141。

$[\alpha]_D^{20}$: +29.8°(c=0.0104, DCM)。

實例 3

製備 γ -西弗羅索林

將一具600毫升，真空，夾套式，無擋板之分流頭反應燒瓶配置雙葉片攪拌器。將異丙醇(99.9克)、水(3.09克)和二-異丙胺(5.22克)的混合物中之1R 西弗羅索林(II)(166.3克)加進該反應器(其中已含有來自先前實驗之作為晶種之差向立體異構物質的漿體)(已經~2/3滿)。移出251克的反應物質並將其轉移至冰/水浴中之1升分流頭反應容器前，將該反應物質在負5°C下以100 rpm攪拌歷65小時。將己烷(60毫升)和硫酸(47毫升的50% w/w)加進該1升反應容器中，並在使用己烷(350毫升)和水(350毫升)稀釋前，將所得稠糊攪拌歷0.5小時。將該混合物加熱至55°C歷30分鐘，然後轉移至分液漏斗並分離出較低之水相。將己烷溶液在減壓下濃縮，產生所需要之產物係黏性紅/棕色油，於靜置時其固化而產生蒼白色固體。產物權重：151.2克，示出：97%的經估計之產率，產物係 γ -西弗羅索林且具有95：5的非對映立體異構物比率。

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): 1.20 (s, 3H, 環丙烷, CH_3), 1.30 (s, 3H, 環丙烷 CH_3), 2.00 (d, 1H, CHCO_2), 2.25 (t, 1H, $\text{CHCH}=\text{CClCF}_3$), 6.35 (s, 1H, CHCN), 6.80 (d, 1H, $\text{CH}=\text{CClCF}_3$), 7.00-7.50 (m, 9H, ArH)。

GCMS: 449 (M^+), 349, 225, 208, 197, 181, 141。

$[\alpha]_D^{20}$: +36.6°(c=0.0075, DCM)。

實例4

γ -西弗羅索林之一罐程序

將氰化鈉(253克)和水(599毫升)加進配有渦輪，攪拌器和

溫度計之5升有擋板之反應器中。將反應器內含物輕度攪拌以便溶解氰化物晶體並添加己烷(460毫升)。然後將反應器的內含物經由施加冷卻劑至外套中予以冷卻至正6°C及將3-苯氧基苯甲醛(544克)和1R順式-Z3-(2-氯-3,3,3-三氟-1-丙烯基)-2,2-二甲基環丙烷羧酸氰化物(736克)加至反應物質遍8小時之時間。然後將所產生之乳液攪拌過夜來完成反應。將反應燒瓶中已形成之固體使用刮鏟粉碎及增加攪拌來混合固體粒子在其中。產生稠厚漿體。過濾小樣品(約4毫升)該漿體的然後，將該膏狀物以少量之己烷沖洗後拉乾(pulled dry)。所產生之固體(0.7884克)是細白色結晶物質。該固體的GC分析顯示：其係 γ -西弗羅索林具有86：14的1R α -S：1R α -R比率(產率：大概33%)。然後將反應混合物用己烷(950毫升)稀釋並將反應器溫度增加至正8°C(沿著反應器外套)，該反應物質係相當薄之漿體。第二天，移出4毫升樣品的反應物質並如前，使用己烷洗滌。將所得白色固體用少許己烷洗滌並牽引乾燥。GC分析顯示：該物質具有94：6的1R α -S：1R α -R比率。總量為0.5352克的糊自此第二次過濾獲得，其相等於大概32% γ -西弗羅索林的產率。Mpt 55-58°C。

伍、中文發明摘要：

用於製備 γ -西弗羅索林(cyhalothrin)之方法，包括a)氯化1R順式-Z3-(2-氯-3,3,3-三氟-1-丙烯基)-2,2-二甲基環丙烷羧酸而產生1R順式-Z3-(2-氯-3,3,3-三氟-1-丙烯基)-2,2-二甲基環丙烷羧酸氯化物；b)在氯化物源之存在下使用3-苯氧基苯甲醛酯化1R順式-Z3-(2-氯-3,3,3-三氟-1-丙烯基)-2,2-二甲基環丙烷羧酸氯化物而形成西弗羅索林異構物的非對映立體異構物混合物及c)在最小可溶之非對映立體異構物自溶液中結晶之條件下，差向(立體)異構化該非對映立體異構物混合物。

陸、英文發明摘要：

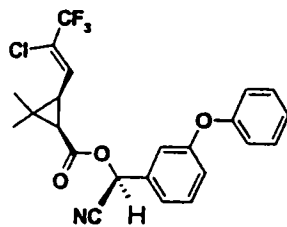
A process for the preparation of gamma-cyhalothrin comprising a) chlorinating 1R *cis*-Z 3-(2-chloro-3,3,3-trifluoro-1-propenyl)-2,2-dimethyl cyclopropanecarboxylic acid to give 1R *cis*-Z 3-(2-chloro-3,3,3-trifluoro-1-propenyl)-2,2-dimethyl cyclopropanecarboxylic acid chloride ; b) esterifying 1R *cis*-Z 3-(2-chloro-3,3,3-trifluoro-1-propenyl)-2,2-dimethyl cyclopropanecarboxylic acid chloride with 3-phenoxy benzaldehyde in the presence of a source of cyanide to form a diastereoisomeric mixture of cyhalothrin isomers and c) epimerising the diastereoisomeric mixture under conditions in which the least soluble diastereoisomer crystallises from solution.

柒、指定代表圖：

(一)本案指定代表圖為：(無)

(二)本代表圖之元件代表符號簡單說明：

捌、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)

拾、申請專利範圍：

1. 一種 γ -西弗羅索林之製備方法，其包括 a) 氯化 1R 順式-Z3-(2-氯-3,3,3-三氟-1-丙烯基)-2,2-二甲基環丙烷羧酸，產生 1R 順式-Z3-(2-氯-3,3,3-三氟-1-丙烯基)-2,2-二甲基環丙烷羧酸氯化物；b) 在一種氯化物源之存在下，使用 3-苯氧基苯甲醛酯化 1R 順式-Z3-(2-氯-3,3,3-三氟-1-丙烯基)-2,2-二甲基環丙烷羧酸氯化物而形成 1R 西弗羅索林異構物的非對映立體異構之混合物及 c) 在最小可溶之非對映立體異構物自溶液中結晶之條件下，差向立體異構化該非對映立體異構物之混合物，且其中步驟 b) 及 c) 係結合於一個一罐製程中。
2. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中氯化物的來源是鹼金屬氯化物。
3. 如申請專利範圍第 1 或 2 項之方法，其中該方法是半批式程序，其中來自步驟 c) 之 1% 至 90% 間的一批式形成步驟 (c) 中接著批式的成核和結晶之基礎。
4. 如申請專利範圍第 1 項之方法，其中氯化物的來源是氯化鈉。