

(12) PATENTSKRIFT

Patent- og
Varemærkestyrelsen

(51) Int.Cl.: C 07 C 255/39 C 07 C 253/34

(21) Patentansøgning nr: PA 1983 04625

(22) Indleveringsdag: 1983-10-07

(24) Løbedag: 1983-10-07

(41) Alm. tilgængelig: 1984-04-12

(45) Patentets meddelelse bkg. den: 2002-08-26

(30) Prioritet: 1982-10-11 GB 8228983 1983-03-28 GB 8308507

(73) Patenthaver: **Zeneca Limited**, Imperial Chemical House, 9 Millbank, London SW1P 3JF, Storbritannien

(72) Opfinder: **Michael John Robson**, Jealott's Hill Research Station, Bracknell, Berkshire RG12 6EY, Storbritannien
John Crosby, Hexagon House, Blackley, Manchester M9 3DA, Storbritannien

(74) Fuldmægtig: **Chas. Hude A/S**, H.C. Andersens Boulevard 33, 1780 København V, Danmark

(54) Benævnelse: **Krystallinsk materiale og fremgangsmåde til fremstilling deraf**

(56) Fremdragne publikationer:

GB A 2000764

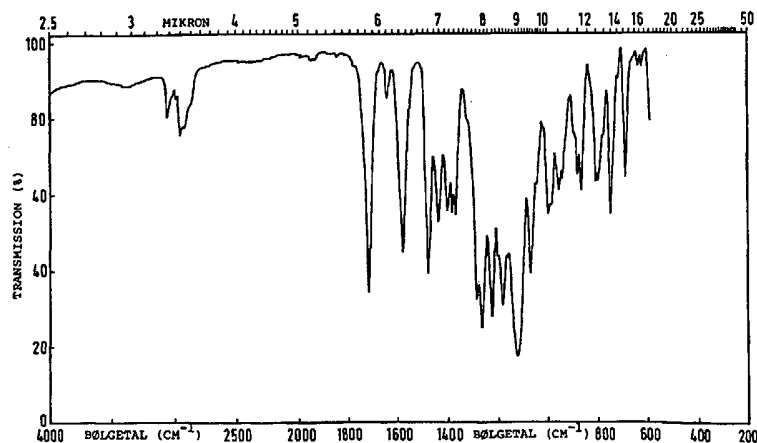
GB A 2064528

US A 4183948

(57) Sammendrag:

Krystallinsk materiale bestående af et enantiomerpar af cyhalothrinisomere med større insekticid virkning end cyhalothrin selv og en fremgangsmåde til opnåelse af det krystallinske materiale ved krystallisation fra koncentrerede cyhalothrinopløsninger i lavere alkanoler eller flydende alkaner. Det krystallinske materiale kan opnås i form af enten den racemiske blanding eller den racemiske forbindelse af isomerparret.

FIG. 1.



Den foreliggende opfindelse angår et krystallinsk materiale og en fremgangsmåde til fremstilling deraf.

Forbindelsen α -cyano-3-phenoxybenzyl-cis-3-(Z-2-chlor-3,3,3-trifluorprop-1-en-1-yl)-2,2-dimethylcyklopropanecarboxylat, der også kendes under dets almindelige navn cyhalothrin, dets fremstilling samt insekticide anvendelse er bl.a. beskrevet i USA patentskrift nr. 4.183.948. Produktet er en blanding af fire isomere, der hensigtsmæssigt kan beskrives som følger:

Isomer A - esteren afledt af (+)-cis-syren og α -(S)-alkoholen.

Isomer B - esteren afledt af (-)-cis-syren og α -(R)-alkoholen.

Isomer C - esteren afledt af (+)-cis-syren og α -(R)-alkoholen.

Isomer D - esteren afledt af (-)-cis-syren og α -(S)-alkoholen.

Cyhalothrin selv indeholder typisk fra 40 til 60 vægt% af isomerene A og B og fra 60 til 40 vægt% af isomerene C og D og er en viskos væske ved omgivelsernes temperatur. Det kan ikke bringes til at krystallisere ved køling.

Isomer A og isomer B har identiske fysiske egenskaber, f.eks. opløselighed, smeltepunkt etc., og de afviger kun i henseende til den retning, hvori de drejer polariseret lys' plan, og de repræsenterer således et par enantiomere. På tilsvarende måde repræsenterer isomer C og isomer D et andet enantiomerpar.

Det er kendt fra P.D.Bentley et al., Pestic.Sci., 11 (2), 156-164 (1980), at isomer A er det mest aktive insekticid af de fire isomere, og at isomerene B og D var insekticidt inaktive ved forsøg mod stuefluer (*Musca domestica*). Iso-
mer A er i virkeligheden ca. 25 gange mere aktiv end det
kendte insekticid permethrin ved dette forsøg, hvilket
gør den til et af de mest aktive hidtil omtalte syntetiske
insekticider. Selv om det ville være ønskeligt at anvende
isomer A alene som den aktive bestanddel i insekticide præ-
parater, er dette ikke let at opnå på økonomisk måde, fordi
dette kræver, at isomerens syre- og alkoholmolekyldel frem-
stilles ved hjælp af chirale syntesemetoder og omsættes
sammen på en måde, der ikke ændrer chiraliteten. Sådanne
metoder er endnu ikke blevet udviklet til et niveau, hvor
en sådan syntese kan udføres på økonomisk måde uden samti-
dig produktion af uønskede isomere produkter, der nødvendig-
vis må fraskilles under anvendelse af dyre reagenser.

I GB 2000764 beskrives cyhalotrin og visse af dets isomerer, men der beskrives ikke i
dette skrift, hvorledes man opnår en krystallinsk blanding af 1R,cis-S- og 1S,cis-R-
isomererne (lambda-cyhalotrin) ud fra cyhalotrin, et flydende (ikke-krystallinsk) materi-
ale

I GB 2064528 beskrives bl a en fremgangsmåde til opnåelse af visse cyklopropanestere
i form af en racemisk blanding af to isomerer (1R,cis-S- og 1S,cis-R-isomerer) Dette
skrift beskriver imidlertid ingen cyhalotrin-isomerer

Man har nu fundet frem til en metode, ved hjælp af hvilken
enantiomerparret repræsenteret ved isomer A og isomer B
let kan skilles fra isomer C og isomer D ved hjælp af fysis-
ke midler, der ikke kræver chiral syntese eller kemisk spalt-
ning, og insekticide produkter med acceptabel effektivitet
kan derved fremstilles på økonomisk måde under anvendelse
af enantiomerparret.

- Ifølge den foreliggende opfindelse angives en fremgangsmåde til opnåelse af et krystallinsk materiale (i det følgende omtalt som "produktet") bestående i det væsentlige af en-
antiomerparret af isomere repræsenteret ved (S)- α -cyano-3-
5 phenoxybenzyl-(1R,cis)-3-(2-2-chlor-3,3,3-trifluorprop-1-en-
1-yl)-2,2-dimethylcyklopropancarboxylat og (R)- α -cyano-3-
phenoxybenzyl-(1S,cis)-3-(2-2-chlor-3,3,3-trifluorprop-1-en-
1-yl)-2,2-dimethylcyklopropancarboxylat i racemiske mængder
og i alt væsentligt uden nogen anden isomer af α -cyano-3-
10 phenoxybenzyl-3-(2-chlor-3,3,3-trifluorprop-1-en-1-yl)-
2,2-dimethylcyklopropancarboxylat, hvilken fremgangsmåde om-
fatter trinene:
- (a) Dannelse af en opløsning af cyhalothrin med et organisk
15 opløsningsmiddel valgt blandt lavere alkanoler inde-
holdende indtil 6 carbonatomer og flydende alkaner inde-
holdende indtil 8 carbonatomer,
- (b) køling af opløsningen til en temperatur i intervallet
20 fra -20°C til $+10^{\circ}\text{C}$ og eventuelt tilsætning af en mæng-
de krystaller af enantiomerparret af isomere til den
kølede opløsning, idet de tilsatte krystaller derefter
forbliver i den faste, uopløste tilstand,
- (c) opbevaring af opløsningen ved en temperatur i nævnte
25 interval i et tilstrækkeligt tidsrum til at gøre det
muligt for det krystallinske materiale at blive udfæl-
det fra opløsningen,
- (d) fraskillelse af det udfældede krystallinske materiale
30 fra opløsningen og
- (e) eventuelt om ønsket udsættelse deraf for rekrystallisa-
tion, indtil det er i alt væsentligt uden indhold af
35 nogen anden isomer af α -cyano-3-phenoxybenzyl-3-(2-
chlor-3,3,3-trifluorprop-1-en-1-yl)-2,2-dimethylcyklo-
propancarboxylat.

Med "i alt væsentligt uden indhold" menes, at ikke mere end 10 vægt% af produktet repræsenteres af den kombinerede vægt af nogen andre isomere af cyhalothrin.

5 Foretrukne alkanolopløsningsmidler er ethanol, isopropanol, butan-1-ol, butan-2-ol, pentan-1-ol og isopropanol/t-butanol (1:1), isopropanol/1,2-ethandiol (2:1). Isopropanol er særlig foretrukket. Foretrukne flydende alkanolopløsningsmidler er n-hexan og n-heptan.

10 Med "en koncentreret opløsning" menes fortrinsvis en opløsning indeholdende fra 2:1 til 1:5 og mest foretrukket 1:1 vægtdele cyhalothrin:opløsningsmiddel.

15 Det ved fremgangsmåden benyttede cyhalothrin kan være forurenset med indtil 10 vægt% af de tilsvarende trans-isomere og (E)-isomere. Fortrinsvis anvendes cyhalothrin med en renhed på mindst 95%, eftersom dette sædvanligvis resulterer i produktet i højere udbytte og renhed.

20 Hvis fremgangsmåden udføres under anvendelse af en mængde tilsatte krystaller af enantiomerparret af isomere, forkorter dette sædvanligvis den tid, der kræves til at frembringe udfældning af produktet fra opløsningen. (En mængde af enantiomerparret af isomere med tilstrækkelig renhed,
25 der skal tilsættes, kan opnås ved at underkaste cyhalothrin højtryksvæskekromatografi (HPLC) til adskillelse af det ønskede enantiomerpar af isomere fra de andre tilstedeværende isomere).

30 Fremgangsmåden udføres fortrinsvis ved fremstilling af opløsningen under anvendelse af svag opvarmning om nødvendigt, og derpå køling af opløsningen til en temperatur i intervallet fra 0 til 10°C i et første tidsrum, hvorunder en betydelig mængde produkt krystalliserer, og derefter yderligere
35 køling af opløsningen til en temperatur i intervallet fra -15 til -5°C i et andet tidsrum, indtil krystallisation er i alt væsentligt fuldstændig, inden det udfældede produkt opsamles.

Hvis rekrySTALLISATION kræves til at befri produktet fra andre isomere, der kan være udfældet sammen med produktet, kan dette opnås ved anvendelse af ethvert egnet rekrySTALLISATIONSOPLØSNINGSMIDDEL, f.eks. de opløsningsmidler, der ovenfor er omtalt som egnede til fremgangsmåden ifølge opfindelsen.

Ifølge opfindelsen angives også produktet som et hidtil ukendt materiale, d.v.s. enantiomerparret af isomere repræsenteret ved (S)- α -cyano-3-phenoxybenzyl (1R,cis)-3-(Z-2-chlor-3,3,3-trifluorprop-1-en-1-yl)-2,2-dimethylcyklopropancarboxylat og (R)- α -cyano-3-phenoxybenzyl-(1S,cis)-3-(Z-2-chlor-3,3,3-trifluorprop-1-en-1-yl)-2,2-dimethylcyklopropancarboxylat i racemiske mængder og i alt væsentligt uden indhold af nogen isomer af α -cyano-3-phenoxybenzyl-3-(2-chlor-3,3,3-trifluorprop-1-en-1-yl)-2,2-dimethylcyklopropancarboxylat og med et smeltepunkt, der er højere end 47°C

Produktet kan udfældes i én af to forskellige former, i det følgende omtalt som "produkt I" og "produkt II". Produkt I udfældes typisk kun langsomt, og det tidsrum, der kræves til opnåelse af et rimeligt udbytte, er fortrinsvis i det mindste fra 7 til 15 dage eller endnu længere. Produkt II udfældes meget hurtigere, og gode udbytter kan opnås i løbet af et tidsrum fra 1 til 6 dage.

Når de tilsatte krystaller af enantiomerparret af isomere opnås ved hjælp af HPLC-separation, så foreligger præcipitatet sædvanligvis i form af produkt I. Hvis dette udfældede materiale rekrySTALLISERES flere gange og derefter benyttes til kimdannelse ved yderligere rekrySTALLISATIONER, så forøges chancerne for opnåelse af produkt II, selv om det kan være nødvendigt at udføre et antal krystallisationer, før produkt II i virkeligheden udfældes. Produkt II vil, når det først er opnået, og når det anvendes til kimdannelse ved

yderligere krystallisationer, altid få produktet til at udfældes i form af produkt II.

5 Produkt I er et hvidt, krystallinsk materiale med et smeltepunkt i intervallet $36 - 42^{\circ}\text{C}$, når det udfældes ved hjælp af den ovennævnte fremgangsmåde. Når det er befriet for forurening af tilbageværende mængder af isomer C og isomer D ved hjælp af rekrystallisation, smelter produkt I ved $41 - 42^{\circ}\text{C}$. Infrarød spektralanalyse viser, at det består af et konglomerat af blandede krystaller, hvor i hver enkelt kry-

10 stal er sammensat af molekyler af en enkelt isomer, enten isomer A eller isomer B, idet der er ca. lige mængder af krystaller af hver isomer. Produkt I er derfor en racemisk blanding. Disse krystaller er fine nåle, der som ovenfor anført er relativt langsomme til at udkrystallisere, endog

15 fra koncentrerede opløsninger af cyhalothrin. Opsamling af produktet ved hjælp af filtrering kan også være langsom som følge af de fine nåles tendens til at tilstoppe filteret.

20 Produkt II er karakteriseret ved at have et smeltepunkt på over 47°C , typisk fra 48 til 50°C . Denne form udkrystalliserer hurtigere, og krystallerne er romboidlignende af facon, men er i virkeligheden monokline. Dette muliggør lettere opsamling ved hjælp af filtrering, eftersom krystallerne af denne form ikke har tendens til at tilstoppe filteret på

25 den måde, som det er tilfældet for nålene af den ovenfor beskrevne lavere smeltende form.

30 Infrarød spektroskopisk analyse og røntgenkrystallografisk analyse af denne højere smeltende form viser, at hver enkelt krystal er sammensat af lige mængder af isomer A og isomer B arrangeret regelmæssigt i krystalgitteret. Denne form er således en racemisk forbindelse.

5 Data vedrørende den krystallinske form af produkt II blev samlet ved undersøgelse af røntgendiffraktionsegenskaberne af en krystal med dimensionerne ca. 0,13 x 0,13 x 0,12 mm under anvendelse af et Philips PW1100 fire kreds røntgendiffraktometer med Mo-K α -stråling fra en grafitmonokromator.
10 En $\theta - 2\theta$ scan-mode blev benyttet med en scan-hastighed på 0,5s $^{-1}$, en scan-bredde på 0,8 $^{\circ}$, og reflektioner med $3 \leq \theta \leq 25^{\circ}$ blev undersøgt under anvendelse af den metode, der er beskrevet af K.R-Adam et al., Inorg.Chem., 1980, 19, 2956. De for produkt II opnåede data kan sammenfattes som følger:

15 Krystalform: monoklin.
Rumgruppe: C2/c.
 $a = 34,764(5)$, $b = 7,023(2)$, $c = 18,624(3)$ Å.
 $\beta = 101,95(3)^{\circ}$, $V = 4448,46$ Å 3 , $Z = 8$.
20 Massefylde = 1,343 g x cm $^{-3}$, $F(000) = 1856$.
(Mo-K α) = 1,77 cm $^{-1}$, (Mo-K α) = 0,71069 Å.

Krystalgitteret består af regelmæssigt pakkede skiftevis
25 molekyler af to isomere A og B, hver med trifluormethylgruppen placeret i trans-stilling i forhold til cyklopropangruppen tværs over dobbeltbindingen (d.v.s. Z-konfigurationen). Enhedscellen indeholder 4 molekyler af hver enantiomere isomer.

30

35

Opfindelsen illustreres nærmere i de følgende eksempler.

I eksemplerne omtales isomer A som 1R,cis-S-isomeren, d.v.s. den isomer, der har (R)-konfigurationen ved carbonatomet i cyklopropanringen knyttet til carboxylatgruppen, idet cis refererer til relationen mellem de to hydrogenatomer på cyklopropanringen, og med (S)-konfigurationen ved det carbonatom, der bærer cyanogruppen. Isomer B omtales som 1S,cis-R-isomeren, isomer C som 1R,cis-R-isomeren og isomer D som 1S,cis-S-isomeren.

EKSEMPEL 1.

Dette eksempel illustrerer separationen af α -cyano-3-phenoxybenzyl-cis-3-(Z-2-chlor-3,3,3-trifluorprop-1-en-1-yl)-2,2-dimethylcyklopropancarboxylat i dets deri indgående par enantiomere isomere.

Materialet, der skal separeres, blev karakteriseret ved hjælp af tyndtlagskromatografisk separation af en prøve på 0,25 mm (analysekvalitet) siliciumdioxidgelplader under anvendelse af forskellige elueringsmidler. Der fremkom ringe separation af to komponenter svarende til de to par tilstedeværende enantiomere. Middel- R_f -værdierne for de to komponenter var som følger:

Elueringsmiddel:		R_f	ΔR_f
Diethylether:n-hexan		(gennemsnit)	
10	: 90	0,22	0,025
15	: 85	0,28	0,030
20	: 80	0,33	

Separation af materialet blev opnået ved anvendelse af højtryksvæskeskromatografi ved at benytte et Waters Associates System 500 apparat udstyret med en "PrepPack-500" siliciumdioxidsøjle. Denne blev påfyldt 0,5 g cyhalothrin bestående af en 55:45-blanding af 1S,cis-S/1R,cis-R:1R,cis-S/1S,cis-R-enantiomerparrene. Elueringsmidlet var diethylether/petroleumsether (kogepunktsområde 40 - 60°C) som en 1:9-blanding, og strømningshastigheden var 0,2 liter pr. minut. Fraktioner blev opsamlet efter fire recirkulationer. Den første fraktion blev ved hjælp af protonmagnetisk resonansspektroskopi identificeret som 1R,cis-R/1S,cis-S-enantiomerparret, og den anden fraktion blev identificeret som 1R,cis-S/1S,cis-R-enantiomerparret. Hver fraktion havde en renhed på ca. 98% og svarede tilsammen til ca. 60% af den indskudte mængde. Data for protonmagnetisk resonans er anført nedenfor (δ -værdier i CDCl_3):

	1R,cis-S/1S,cis-R		1S,cis-S/1R,cis-R	
20	1,21)		1,34	(s)
	1,30)	(d)		
25	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)
30	6,77)		6,77)	
	6,87)	(d)	6,87)	(d)
	6,97-7,50 (m)		6,97-7,50 (m)	

EKSEMPEL 2.

Dette eksempel illustrerer krystallisationen af 1R,cis-S/1S, cis-R-enantiomerparret fra en opløsning af cyhalothrin.

5 De til kimdannelse benyttede krystaller opnåedes ved hjælp af ovenstående fremgangsmåde ifølge eksempel 1.

455,6 g af en blanding cis-isomere af α -cyano-3-phenoxybenzyl-3-(Z-2-chlor-3,3,3-trifluorprop-1-en-1-yl)-2,2-dimethylcyklopropancarboxylat indeholdende 43,2 vægt% af 1R,cis-S- og 1S,cis-R-isomerene og 56,8 vægt% af 1S,cis-S- og 1R,cis-R-isomerene blev opløst i 460 ml isopropanol, der forinden var blevet tørret ved hjælp af destillation fra calciumhydrid. Opløsning blev foretaget ved opvarmning af blandingen til ca. 50°C. Opløsningen køledes til 3°C under omrøring med en polytetrafluorethylen-overtrukket magnet, og den blev derpå 10 podet med nogle få krystaller af en blanding af 1R,cis-S-isomeren og 1S,cis-R-isomeren af α -cyano-3-phenoxybenzyl-3-(Z-2-chlor-3,3,3-trifluorprop-1-en-1-yl)-2,2-dimethylcyklopropancarboxylat. Omrøring blev fortsat ved denne tempera- 15 tur i 9 dage, hvorpå suspensionen køledes til -10°C og omrørtes kraftigt med en polytetrafluorethylen-omrørepind i 7 dage. 20

Det faste stof, der var blevet udskilt, blev filtreret fra 25 ved 3°C, sugetørret, vasket én gang med 100 ml 40 - 60°C petroleumsether ved 3°C og tørret til konstant vægt i en vakuumekssikkator over phosphorpentoxid til opnåelse af 97,6 g hvide krystaller. Dette produkt viste sig ved kapillargasvæskechromatografi at indeholde 86,9 vægt% af en 1:1-blanding af 1R,cis-S-isomeren og 1S,cis-R-isomeren af udgangsmateria- 30 let. Det faste stof blev opløst i 300 ml tør 40 - 50°C varm petroleumsether, hvorpå opløsningen køledes til 3°C under om-

røring, og nogle få krystaller af en blanding af 1R,cis-S-isomeren og 1S,cis-R-isomeren af α -cyano-3-phenoxybenzyl-3-(2-chlor-3,3,3-trifluorprop-1-en-1-yl)-2,2-dimethylcyklopropancarboxylat blev tilsat som pøde- eller kimdannelsesmateriale. Efter 2 timer blev den resulterende hvide suspension filtreret ved 3°C, og det faste stof blev suget tørt. Yderligere tørring i en vakuumelekssikkator over phosphorpentoxid resulterede i 73,6 g af et hvidt, fast stof indeholdende 92 vægt% af en blanding af 1R,cis-S-isomeren og 1S,cis-R-isomeren af α -cyano-3-phenoxybenzyl-3-(2-chlor-3,3,3-trifluorprop-1-en-1-yl)-2,2-dimethylcyklopropancarboxylat med smeltepunkt i intervallet 36 - 42°C.

EKSEMPEL 3.

15

En blanding af cyhalothrinisomere bestående af 6,4 g af 1R,cis-S-isomeren, 6,4 g af 1S,cis-R-isomeren, 3,2 g af 1S,cis-S-isomeren og 3,2 g af 1R,cis-R-isomeren blev opløst i n-hexan (20 ml) og omrørt under en nitrogenatmosfære, idet temperaturen blev holdt ved -5°C. Efter opløsning og køling tilsattes nogle få milligram af den racemiske blanding (opnået ved fremgangsmåden ifølge eksempel 2 og yderligere rensat ved hjælp af rekrySTALLISATION, indtil smeltepunktet var 41,5 - 42,0°C), og omrøring fortsattes i 16 timer ved -5°C. Det udfældede faste stof blev ved hjælp af filtrering opsamlet på en tragt af sintret glas, der var kølet til 0°C, og vaskedes to gange med hexan, der var kølet til -5°C. Der opnåedes således 9,30 g af et materiale med smeltepunkt 48 - 49,5°C og med en renhed på mindst 99% med hensyn til cyhalothrinisomere og bestående af mindst 96,3% af 1R,cis-S-isomeren og 1S,cis-R-isomeren i lige mængder.

- 5 Infrarød analyse viste, at det adskilte sig fra produktet ifølge eksempel 2. Den krystallinske form er også anderledes (romboid i stedet for nåle), og dette tilsammen med det højere smeltepunkt viser, at det er den racemiske forbindelse, hvori de enkelte krystaller indeholder lige mængder af 1R,cis-S-isomeren og 1S,cis-R-isomeren, idet begge molekyler er placeret i et regelmæssigt arrangement gennem krystalgitteret.
- 10 Infrarødt spektrum (flydende paraffinblanding):
1050, 1030, 1010, 990, 970 (skulder) 963, 950, 935, 920, 908, 904, 895, 888, 873, 838, 830 (skulder) 820, 805, 795, 785, 760, 748, 725, 702, 695, 650 cm^{-1} .
- 15 Tegningens figurer 1 og 2 viser det infrarøde spektrum for henholdsvis produktet ifølge dette eksempel og produktet ifølge eksempel 2. Figur 3 viser det infrarøde spektrum for 1R,cis-S-isomeren alene. Det vil ses, at spektret for produktet ifølge eksempel 2 og for 1R,cis-S-isomeren alene er
- 20 identiske, hvilket viser, at produktet ifølge eksempel 2 er et konglomerat eller en racemisk blanding, medens det anderledes spektrum for produktet ifølge eksempel 3 viser, at det er den racemiske forbindelse.
- 25 EKSEMPEL 4.

- 30 En blanding af cyhalothrinisomere bestående af 20,61 g af isomer A, 20,61 g af isomer B, 4,04 g af isomer C og 4,04 g af isomer D blev opløst i varm hexan (100 ml), kølet til 5°C og tilsat en ringe mængde af produktet ifølge eksempel 3. Blandingen blev derpå kølet langsomt til -5°C under kraftig omrøring.

Præcipitatet blev opsamlet ved hjælp af filtrering, vasket på filteret med kold hexan og lufttørret til opnåelse af den racemiske forbindelse af 1R,cis-S-isomeren og 1S,cis-R-isomeren (28,6 g), smeltepunkt 49 - 50°C.

5 EKSEMPEL 5.

10 Dette eksempel illustrerer virkningen af forskellige opløsningsmidler, forhold mellem opløsningsmiddel og cyhalothrin, tidsrum samt temperaturer for udbyttet og produktkvaliteten i form af den racemiske blanding (produkt I). Den benyttede cyhalothrin indeholdt 42% ($\pm 1\%$) af 1R,cis-S/1S,cis-R-en-antiomerparret af isomere. Ved hvert forsøg blev nogle få milligram krystaller af den racemiske blanding tilsat efter
15 køling til den ønskede temperatur for at medvirke til kimdannelse. Resultaterne er anført i tabel I.

EKSEMPEL 6.

20

Dette eksempel illustrerer udfældningen af den racemiske forbindelse i form af produktet (produkt II). En blanding af teknisk cyhalothrin (200 g, renhed 95,8 vægt%) og isopropanol (200 ml) blev fyldt på en rundbundet glaskolbe indeholdende
25 et antal glasperler, kølet til -5°C, og krystaller af den racemiske forbindelse (4,0 g) blev tilsat. Den kølede blanding blev omrørt i 23 timer ved -5°C ved drejning af kolben. Præcipitatet blev opsamlet ved opslæmning af blandingen i en forkølet med kappe forsynet sinter, der blev holdt ved -5°C,
30 og filterkagen vaskedes ved opslæmning med forkølet n-hexan (ét lag-volumen) til opnåelse (efter tørring) af den racemiske forbindelse bestående af 1R,cis-S-isomeren og 1S,cis-R-isomeren af cyhalothrin (29,5 g) med smeltepunkt 49,5 - 50°C.

TABEL I.

Forsøg nr.	Vægt af cyclohexan (g)	Oplosningsmiddel/ volumen (ml)	Temperatur i °C/ tidrum (dage)	Vægt af præcipitat (g)	Procentisk indhold af 1R,cis-S/ 1S,cis-R- isomerparret i præcipitat
1	5,0	ethanol/ 5,0	3/8	0,26	84,3
2	10,0	n-propanol 10,0	3/11	1,03	86,7
3	50,0	n-propanol 50,0	3/12 efterfulgt af -10/4	8,7	91,9
4	5,0	n-butanol 5,0	3/33	0,14	86,9
5	5,0	sek. butanol 5,0	3/8	0,41	82,6
6	10,0	isobutanol 10,0	3/11	1,18	79,0
7	5,0	t-butanol/ isopropanol (1:1) 10,0	3/14	0,64	88,3
8	5,0	n-pentanol 5,0	3/33	0,64	68,8
9	10,0	isopropanol 5,0	3/11	0,97	79,1

(forts.)

TABEL I (forts.)

Forsøg nr.	Vægt af cyhalothrin (g)	Opløsningsmiddel/ volumen (ml)	Temperatur 1 °C / tidsrum (dage)	Vægt af præcipitat (g)	Procentisk indhold af 1R,cis-S/ 1S,cis-R- isomerparret 1 præcipitat
10	10,5	n-hexan 10,0	0/9	0,61	99,1
11	10,0	n-heptan 10,0	3/22	0,48	98,6
12	9,6	n-heptan 10,0	3/11	0,73	96,5
13	10,0	2,2,4-tri- methylpentan 10,0	3/8	1,17	80,3
14	2000	n-hexan 2000	0/18 efterfulgt af -5/7	406	93,3 x)
15 +)	200,0	isopropanol 200	0/7	26,5 xx)	92,0
16 +)	204,0	isopropanol 200	5/7	9,6 xx)	97,0

x) Efter rekrystallisation fra petroleumsether (40 - 60°C), vægt 281 g.

xx) Uden vægt af podekrystaller.

+) 4,0 g tilsatte podekrystaller.

P a t e n t k r a v .

1. Fremgangsmåde til opnåelse af et krystallinsk materiale bestående i det væsentlige af enantiomerparret af isomere repræsenteret ved (S)- α -cyano-3-phenoxybenzyl-(1R,cis)-3-
5 (Z-2-chlor-3,3,3-trifluorprop-1-en-1-yl)-2,2-dimethylcyklopropancarboxylat og (R)- α -cyano-3-phenoxybenzyl-(1S,cis)-3-(Z-2-chlor-3,3,3-trifluorprop-1-en-1-yl)-2,2-dimethylcyklopropancarboxylat i racemiske mængder og i alt væsentligt uden indhold af nogen anden isomer af α -cyano-3-phenoxybenzyl-3-(2-chlor-3,3,3-trifluorprop-1-en-1-yl)-2,2-dimethyl-
10 cyklopropancarboxylat, k e n d e t e g n e t ved, at den omfatter trinene
- (a) dannelselse af en koncentreret opløsning af cyhalothrin
15 med et organisk opløsningsmiddel valgt blandt lavere alkanoler indeholdende indtil 6 carbonatomer og flydende alkaner indeholdende indtil 8 carbonatomer,
- (b) køling af opløsningen til en temperatur i intervallet
20 fra -20°C til $+10^{\circ}\text{C}$ og om ønsket tilsætning af en mængde krystaller af enantiomerparret af isomere til opløsningen, når den køles, idet de tilsatte krystaller derefter forbliver i den faste, uopløste tilstand,
- (c) opbevaring af opløsningen ved en temperatur i nævnte
25 temperaturområde i et tilstrækkeligt tidsrum til at gøre det muligt for det krystallinske materiale at blive udfældet fra opløsningen,
- (d) fraskillelse af det udfældede krystallinske materiale
30 fra opløsningen og
- (e) eventuelt om ønsket udsættelse af det krystallinske materiale for rekrystallisation, indtil det er i alt væ-

sentligt uden indhold af nogen anden isomer af α -cyano-3-phenoxybenzyl-3-(2-chlor-3,3,3-trifluorprop-1-en-1-yl)-2,2-dimethylcyklopropanecarboxylat.

- 5 2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at opløsningen dannes ud fra cyhalothrin og opløsningsmidlet i et forhold fra 2:1 til 1:5 dele efter vægt.
- 10 3. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at opløsningsmidlet er isopropanol.
- 15 4 Krystallinsk materiale repræsenteret ved (S)- α -cyano-3-phenoxybenzyl-1R,cis-3-(Z-2-chlor-3,3,3-trifluorprop-1-en-1-yl)-2,2-dimethylcyklopropanecarboxylat og (R)- α -cyano-3-phenoxybenzyl-1S,cis-3-(Z-2-chlor-3,3,3-trifluorprop-1-en-1-yl)-2,2-dimethylcyklopropanecarboxylat i racemiske mængder og hovedsagelig uden indhold af nogen anden isomer af α -cyano-3-phenoxybenzyl-3-(2-chlor-3,3,3-trifluorprop-1-en-1-yl)-2,2-dimethylcyklopropanecarboxylat i form af racemiske blandinger og hovedsagelig uden indhold af nogen anden isomer af α -cyano-3-phenoxybenzyl-3-(2-chlor-3,3,3-trifluorprop-1-en-1-yl)-2,2-dimethylcyklopropanecarboxylat og med et smeltepunkt, der er højere end 47°C
- 20
- 25 5. Enantiomerparret af isomere ifølge krav 4, k e n d e t e g n e t ved, at det har et smeltepunkt i intervallet 48 - 50°C.
- 30 6. Krystallinsk materiale bestående i alt væsentligt af enantiomerparret af isomere ifølge krav 4 i form af den racemiske forbindelse af isomerene, k e n d e t e g n e t ved, at det infrarøde absorptionsspektrum kan skelnes fra det infrarøde absorptionsspektrum for hver af isomerene i krystallinsk form i isoleret tilstand.

7.. Krystallinsk form for enantiomerparret af isomere ifølge krav 6, k e n d e t e g n e t ved, at krystalgitteret har følgende karakteristika:

5 Rumgruppe C2/c, $a = 34,764(5)\text{\AA}$, $b = 7,023(2)\text{\AA}$,
 $c = 18,624(3)\text{\AA}$, $\beta = 101,95(3)^\circ$, $U = 4448,46\text{\AA}$, $z = 8$.

8. Enantiomerparret af isomere ifølge krav 6, k e n d e -
t e g n e t ved, at det foreligger i form af krystaller af
10 monoklin form med en massefylde på $1,343\text{ g x cm}^{-1}$.

15

20

25

30

35

FIG. 1.

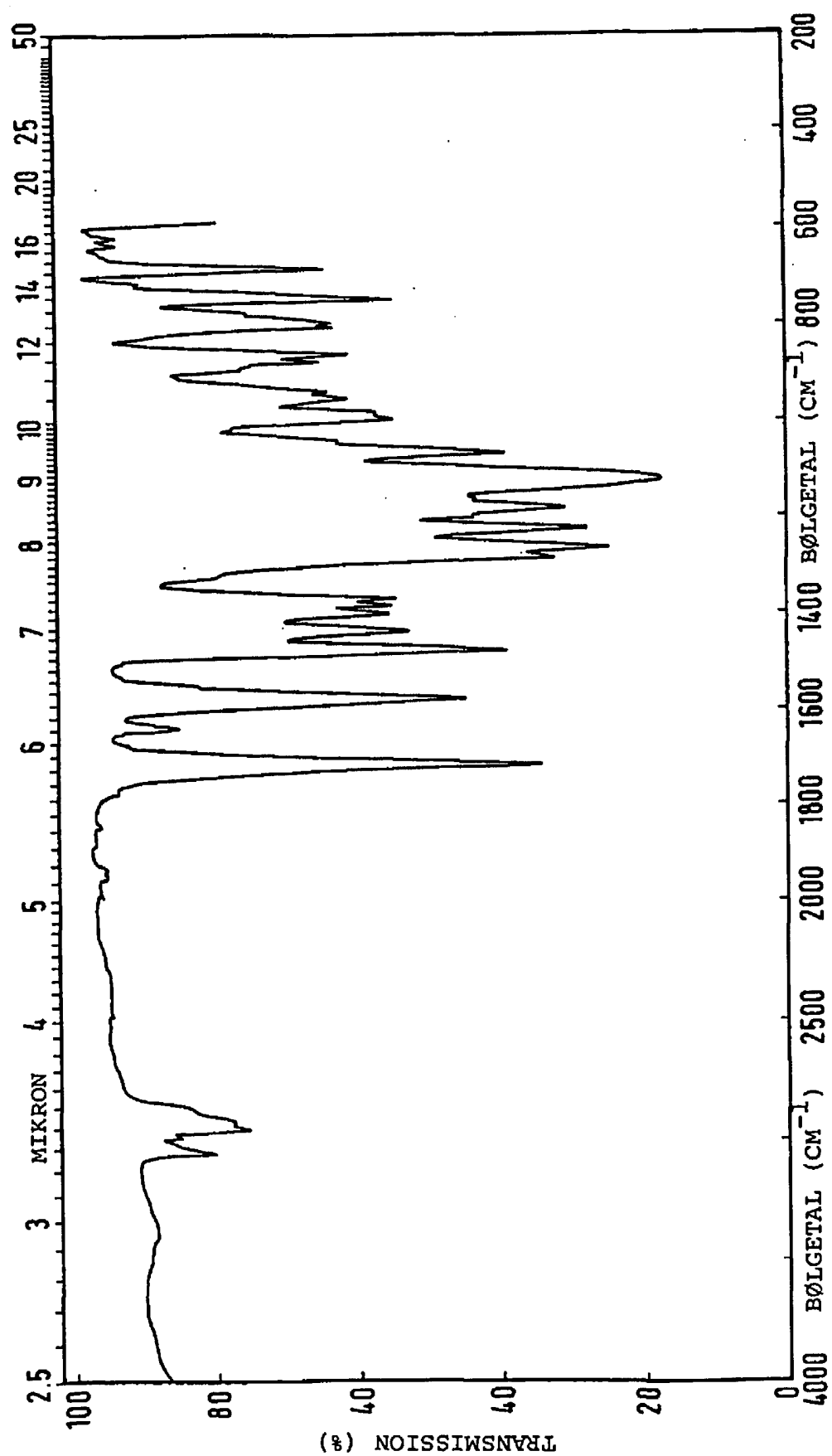


FIG. 2.

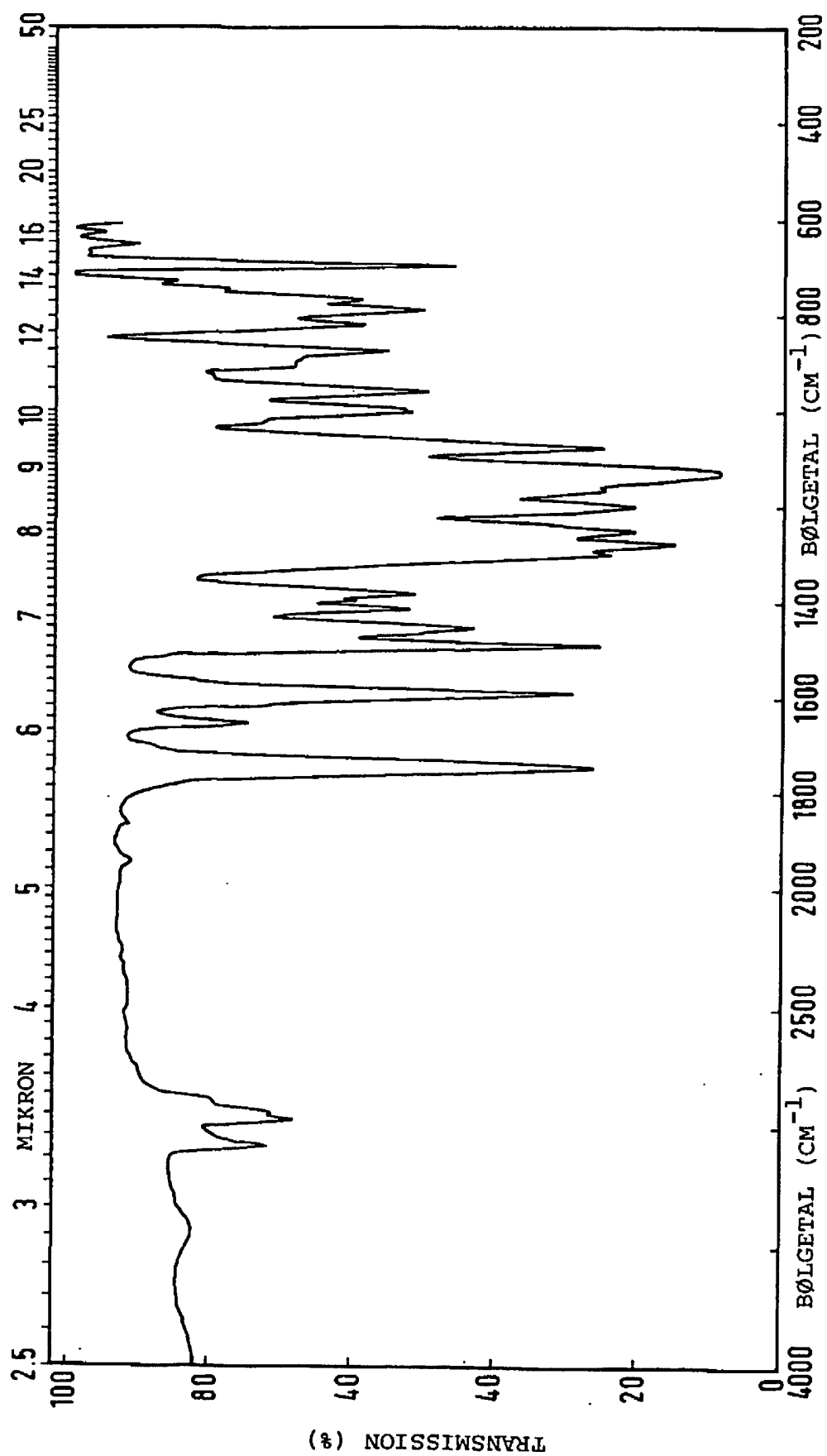


FIG. 3.

