

(12) **PATENTSKRIFT**

Patent- og
Varemærkestyrelsen

(51) Int.Cl⁷: **C 07 C 255/39** **C 07 C 253/34**

(21) Patentansøgning nr: **PA 1983 04626**

(22) Indleveringsdag: **1983-10-07**

(24) Løbedag: **1983-10-07**

(41) Alm. tilgængelig: **1984-04-19**

(45) Patentets meddelelse bkg. den: **2002-08-12**

(30) Prioritet: **1982-10-18 GB 8229724**

(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**

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

(54) Benævnelse: **Fremgangsmåde til separation af et enantiomerpar**

(56) Fremdragne publikationer:
GB A 2064528

(57) Sammendrag:

Parret af cyhalothrinisomere repræsenteret ved (R)- α -cyano-3-phenoxybenzyl-(1R,cis)-3-(Z-2-chlor-3,3,3-trifluorprop-1-en-1-yl)-2,2-dimethylcyklopropan-carboxylat og dets enantiomer omdannes ved hjælp af basekatalyseret epimerisering i opløsning til det insekticid mere nyttige isomerpar repræsenteret ved (S)- α -cyano-3-phenoxybenzyl-(1R,cis)-3-(Z-2-chlor-3,3,3-trifluorprop-1-en-1-yl)-2,2-dimethylcyklopropan-carboxylat og dets enantiomer, som derpå kan bringes til at udkrystallisere fra opløsningen.

Den foreliggende opfindelse angår fremgangsmåder til separation af et enantiomerpar af cyhalothrin isomere

Forbindelsen α -cyano-3-phenoxybenzyl-cis-3-(Z-2-chlor-3,3,3-trifluorprop-1-en-1-yl)-2,2-dimethylcyklopropan=carboxylat, der også kendes under dets almindelige navn cyhalothrin, dens fremstilling og insekticide anvendelse er bl.a. beskrevet i USA patentskrift nr. 4.183.948. Dette produkt 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 hjælp af køling.

Isomer A og isomer B har identiske fysiske egenskaber, f.eks. opløselighed, smeltepunkt etc., idet de kun afviger i hen- seende til den retning, hvori de drejer i polariseret lys' plan, og de repræsenterer således et enantiomer par. På lignende måde repræsenterer isomer C og isomer D et andet enantiomer par.

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 insekticid inaktive ved forsøg mod stuefluer (*Musca domestica*).

5 Isomer A er i virkeligheden ca. 25 gange mere aktiv end det kendte insekticid permethrin ved dette forsøg, hvilket gør det til et af de mest aktive syntetiske insekticider, der hidtil har været omtalt. Selv om det ville være ønskeligt at anvende isomer A alene som den aktive bestanddel i insek-

10 ticide præparater, er dette ikke let at opnå på økonomisk måde, fordi det kræver fremstilling af isomerens syre- og alkoholmolekyldel ved hjælp af chiral synteseteknik og omsætning af disse på en måde, der ikke ændrer chiraliteten. Sådanne metoder er endnu ikke blevet udviklet til et niveau,

15 hvor en sådan syntese kan udføres på økonomisk måde uden samtidig fremstilling af uønskede isomere produkter, der er nødvendige at fraskille under anvendelse af kostbare reagenser.

20 En metode er for nylig blev udviklet, ved hvilken enantiomerparret repræsenteret ved isomer A og isomer B let kan skilles fra isomer C og isomer D ved hjælp af fysiske midler, der ikke kræver chiral syntese eller kemisk spaltning, og ved hvilken insekticide produkter med acceptabel effektivitet kan fremstilles på økonomisk måde under anvendelse af

25 enantiomerparret.

Denne metode, som er beskrevet i EP 106 469, indebærer en fremgangsmåde til opnåelse af et krystallinsk materiale (i det følgende omtalt som "produk-

30 tet") bestående hovedsagelig af 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-dimethylcyklopropanecarboxylat og (R)- α -cyano-3-phenoxybenzyl-(1S,cis)-3-(Z-2-chlor-3,3,3-trifluorprop-1-en-1-yl)-2,2-dimethylcyklo-

35 propanecarboxylat i racemiske mængder og i det væsentlige uden

nogen anden isomer af α -cyano-3-phenoxybenzyl-3-(2-chlor-3,3,3-trifluorprop-1-en-1-yl)-2,2-dimethylcyklopropan=carboxylat, hvilken fremgangsmåde omfatter trinene:

- 5 (a) Dannelse af en opløsning af cyhalothrin med et organisk opløsningsmiddel valgt blandt lavere alkanoler indeholdende indtil 6 carbonatomer og flydende alkaner indeholdende indtil 8 carbonatomer,
- 10 (b) køling af opløsningen til en temperatur i intervallet fra -20°C til $+10^{\circ}\text{C}$ og eventuelt tilsætning af en mængde krystaller af enantiomerparret af isomere til den kølede opløsning, idet de tilsatte krystaller derefter forbliver i den faste, uopløste tilstand,
- 15 (c) opbevaring af opløsningen ved en temperatur i nævnte interval i et tilstrækkeligt tidsrum til at gøre det muligt for det krystallinske materiale at blive udfældet fra opløsningen,
- 20 (d) fraskillelse af det udfældede krystallinske materiale fra opløsningen og
- 25 (e) eventuelt om ønsket udsættelse af det krystallinske materiale for rekrySTALLISATION.

Med "i det væsentlige fri" menes, at ikke mere end 10 vægt% af produktet repræsenteres af den kombinerede vægt af nogen andre isomere af cyhalothrin.

30

Foretrukne alkanolopløsningsmidler er ethanol, isopropanol, butan-1-ol, butan-2-ol, pentan-1-ol, isopropanol/t-butanol (1:1) og isopropanol/1,2-ethandiol (2:1). Isopropanol er sær-

35

lig foretrukket. Foretrukne flydende alkanopløsningsmidler er n-hexan og n-heptan.

Med "en koncentreret opløsning" menes fortrinsvis en opløsning indeholdende fra 2:1 til 1:5 og mest foretrukket 1:1, regnet som vægtdele af cyhalothrin:opløsningmiddel.

Det til denne fremgangsmåde 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.

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

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, i løbet af hvilket en væsentlig mængde produkt krystalliserer, og derefter yderligere køling af opløsningen til en temperatur i intervallet fra -15 til -5°C i et andet tidsrum, indtil krystallisation er i alt væsentligt fuldstændig, før opsamling af det udfældede produkt.

Hvis rekrystallisation kræves til at befri produktet for andre isomere, der kan være samudfældet med produktet, kan

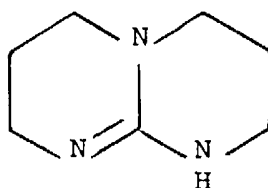
dette opnås ved anvendelse af et hvilket som helst egnet
rekrySTALLISATIONSOPLØSNINGSMIDDEL, f.eks. de opløsnings-
midler, der ovenfor er omtalt som anvendelige ved fremgangs-
måden til opnåelse af produktet.

Fra GB 2 064 528 kendes bl a en fremgangsmåde til opnåelse af visse krystallinske
cyclopropanestere, som ikke indbefatter nogen cyhalotrin-isomerer, i form af en race-
misk blanding omfattende 1R,cis-S- og 1S,cis-R- isomerer, ved tilsætning af en base for
at omdanne 1R,cis-R- og 1S,cis-S-isomererne til 1R,cis-S- og 1S,cis-R-isomerer og
efterfølgende udkrystallisation Både udgangsstoffer og produkter er faststoffer Det er
imidlertid ikke i ovennævnte skrift beskrevet, at benytte fremgangsmåden på isomerblan-
dinger, som er væskeformige til opnåelse af et udkrystalliseret enantiomerpar i form af
et faststof

Det har nu vist sig, at produktudbytte kan forøges betydeligt, hvis i det mindste trin (c)
i fremgangsmåden ifølge EP 106 469 udføres i nærværelse af en base Denne ud-
bytteforøgelse er resultatet af omdannelse ved epimerisering
af enantiomerparret af isomere repræsenteret ved (R)- α -cyano-
3-phenoxybenzyl-(1R,cis)-3-(Z-2-chlor-3,3,3-trifluorprop-
1-en-1-yl)-2,2-dimethylcyklopropanecarboxylat og (S)- α -cyano-
3-phenoxybenzyl-(1S,cis)-3-(Z-2-chlor-3,3,3-trifluorprop-
1-en-1-yl)-2,2-dimethylcyklopropanecarboxylat til i opløsning
at danne enantiomerparret af isomere repræsenteret ved (S)-
 α -cyano-3-phenoxybenzyl-(1R,cis)-3-(Z-2-chlor-3,3,3-trifluor-
prop-1-en-1-yl)-2,2-dimethylcyklopropanecarboxylat og (R)- α -
cyano-3-phenoxybenzyl-(1S,cis)-3-(Z-2-chlor-3,3,3-trifluor-
prop-1-en-1-yl)-2,2-dimethylcyklopropanecarboxylat, der der-
efter udfældes som produkt fra opløsningen.

I den simpleste form for den omhandlede opfindelse angives en fremgangsmåde til relativ berigelse af en opløsning af α -cyano-3-phenoxybenzyl-3-(Z-2-chlor-3,3,3-trifluorprop-1-en-1-yl)-2,2-dimethylcyklopropan-carboxylat med hensyn til 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-dimethylcyklopropan-carboxylat og (R)- α -cyano-3-phenoxybenzyl-(1S,cis)-3-(Z-2-chlor-3,3,3-trifluorprop-1-en-1-yl)-2,2-dimethylcyklopropan-carboxylat, hvilken fremgangsmåde omfatter, at en opløsning omfattende enantiomerparret af isomerene (R)- α -cyano-3-phenoxybenzyl-(1R,cis)-3-(Z-2-chlor-3,3,3-trifluorprop-1-en-1-yl)-2,2-dimethylcyklopropan-carboxylat og (S)- α -cyano-3-phenoxybenzyl-(1S,cis)-3-(Z-2-chlor-3,3,3-trifluorprop-1-en-1-yl)-2,2-dimethylcyklopropan-carboxylat udsættes for indvirkningen af en base til fremkaldelse af epimerisering.

Alkoholer, såsom de ovenfor anførte, er egnede opløsningsmidler til denne fremgangsmåde. Isopropanol er særlig foretrukket. Basen kan være enhver organisk eller uorganisk base, der er stabil under reaktionsbetingelserne. Organiske aminer, især sekundære og tertiære aminer, og heterocykliske baser er anvendelige, f.eks. triethylamin, diisopropylamin, dibutylamin og 2,2,6,6-tetramethylpiperidin. Diisopropylamin er særlig foretrukket, da den tilvejebringer en høj epimeriseringsgrad under minimering af omfanget af dekomponering af cyhalothrin under fremgangsmådens gennemførelse. Denne dekomponering viser sig hovedsagelig at skyldes basekatalyseret transesterifikationsreaktioner, der involverer opløsningsmiddelalkoholen. En anden anvendelig base er 1H-1,5,9-triazabicyclo[4,4,0]dec-9-en med formlen



Også uorganiske baser er anvendelige, såsom alkali- og jordalkalimetallhydroxider og -carbonater, samt alkalimetalsalte med svage organiske syrer, såsom eddikesyre. Vandfrit kaliumcarbonat og kaliumacetat er særlig foretrukne.

5

I en særlig foretrukken udførelsesform for fremgangsmåden føres en opløsning af cyhalothrin gennem en søjle indeholdende vandfrit kaliumcarbonat til frembringelse af epimeriseringen.

10

Fremgangsmåden er især anvendelig til at bevirke berigelse af moderlud, hvorfra produktet er blevet krystalliseret, ved hjælp af den ovenfor anførte metode. Ved anvendelse af de kombinerede berigelses- og krystallisationsprocesser kan alt det tilstedeværende cyhalothrin effektivt udvindes i form af det ønskede enantiomerpar.

15

I et yderligere aspekt angives derfor ifølge opfindelsen en forbedret fremgangsmåde til opnåelse af produktet, hvilken fremgangsmåde omfatter trinene

20

(a) dannelse af en opløsning af cyhalothrin med et organisk opløsningsmiddel valgt blandt lavere alkanoler indeholdende indtil 6 carbonatomer og flydende alkaner indeholdende fra 5 til 8 carbonatomer,

25

(b) køling af opløsningen til en temperatur i intervallet fra -20°C til $+10^{\circ}\text{C}$ og eventuelt tilsætning af en mængde krystaller af enantiomerparret af isomere til den kølede opløsning, idet de tilsatte krystaller derefter forbliver i den faste uopløste tilstand,

30

(c) opbevaring af opløsningen ved en temperatur i nævnte interval i et tilstrækkeligt tidsrum til at gøre det muligt for det krystallinske materiale af blive udfældet fra opløsningen,

35

(d) fraskillelse af det udfældede, krystallinske materiale fra opløsningen og

(e) eventuelt om nødvendigt udsættelse af det krystallinske materiale for rekrySTALLISATION,

og denne fremgangsmåde er ejendommelig ved, at en base er til stede under i det mindste trin (c) i fremgangsmåden.

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 et tidsrum fra 1 til 6 dage.

Når de tilsatte krystaller af enantiomerparret af isomere opnåedes ved hjælp af HPLC-separation, forligger præcipitatet sædvanligvis i form af produkt I. Hvis dette udfældede materiale rekrySTALLISERES flere gange og derpå benyttes til kimdannelse ved yderligere krystallisationer, 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 benyttes til kimdannelse ved yderligere krystallisationer, altid få produktet til at udfældes i form af produkt II.

Produkt I er et hvidt, krystallinsk materiale med et smeltepunkt i intervallet fra 36 til 42°C, når det er udfældet ved hjælp af ovennævnte fremgangsmåde. Efter befrielse for forurening med tilbageværende mængder af isomer C og isomer D ved hjælp af rekrySTALLISATION smelter produkt I ved 41 - 42°C. Infrarød spektralanalyse viser, at det består af et konglomerat af blandede krystaller, hvori hver enkelt krystal er sammensat af molekyler af en enkelt isomer, enten isomer A eller isomer B, idet der er tilnærmelsesvis 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 udkrySTALLI-

sere, endog 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.

- 5 Produkt II er karakteriseret ved at have et smeltepunkt over 47°C , typisk fra 48 til 50°C . Denne form udkrystalliserer hurtigere, og krystallerne er romboidlignende af form, men er i virkeligheden monokline. Dette muliggør lettere op-
- 10 samling ved filtrering, eftersom krystallerne af denne form ikke har tendens til at tilstoppe filteret på den måde, som det er tilfældet for nålene af den ovenfor beskrevne lavere smeltende form.
- 15 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.
- 20 Data vedrørende den krystallinske form af produkt II blev samlet ved undersøgelse af røntgendiffraktionsegenskaberne af en krystal med dimensionerne ca. $0,13 \times 0,13 \times 0,12$ mm under anvendelse af et Philips PW100 fire kreds røntgendiffrakto-
- 25 meter med Mo-K_{α} -stråling fra en grafitmonokromator. En $\theta - 2\theta$ scan-mode blev benyttet med en scan-hastighed på $0,5\text{s}^{-1}$, 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. Dataene opnået for produkt II kan sammenfattes som følger:
- 30

Krystalform: monoklin.

Rumgruppe: $C2/c$.

$a = 34,764(5)$, $b = 7,023(2)$, $c = 18,624(3)$ Å.

$\beta = 101,95(3)^{\circ}$, $U = 4448,46 \text{ \AA}^3$, $Z \approx 8$.
Massefylde = $1,343 \text{ g x cm}^{-3}$, $F(000) = 1856$.
 $(\text{Mo-K}_{\alpha}) = 1,77 \text{ cm}^{-1}$, $(\text{Mo-K}_{\alpha}) = 0,71069 \text{ \AA}$.

5 Krystalgitteret består af regelmæssigt pakke- skiftevis
molekyler af de to isomere A og B, hver med trifluormethyl-
gruppen placeret i trans-stilling i forhold til cyklopropan-
gruppen tværs over dobbeltbindingen (d.v.s. Z-konfigurationen).
Enhedscellen indeholder 4 molekyler af hver enantiomere iso-
mer.

10 Produktet kan bringes til at indgå i insekticide midler,
der kan være nyttige til bekæmpelse af insektskadedyr. Med
undtagelse af den aktive bestanddel er disse præparater og
metoder identiske med de præparater og metoder, der er angiv-
15 vet i det ovenfor omtalte USA patentskrift nr. 4.183.948,
hvis indhold medtages heri ved henvisningen dertil.

Opfindelsen illustreres nærmere i de efterfølgende eksempler.

20 I eksemplerne omtales isomer A som 1R,cis-S-isomeren, d.v.s.
den isomer, der har (R)-konfigurationen ved cyklopropanringens
carbonatom, der er knyttet til carboxylatgruppen, idet cis
refererer til forbindelsen mellem de to hydrogenatomer på
cyklopropanringen, og med (S)-konfigurationen ved det carbon-
25 atom, der bærer cyanogruppen. Isomer B omtales som 1S,cis-
R-isomeren, isomer C omtales som 1R,cis-R-isomeren, og isomer
D omtales som 1S,cis-S-isomeren. Eksemplerne 1 - 3 illustre-
rer fraskillelsen af produktet fra opløsninger, hvori ingen
base er til stede, og de indgår ikke i opfindelsen.

EKSEMPEL 1.

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

10 Det til separation bestemte materiale blev karakteriseret ved hjælp af tyndtlagskromatografis separation af en prøve på 0,25 mm (analysekvalitet) siliciumdioxidgelplader under anvendelse af forskellige elueringsmidler. Der var ringe separation af to komponenter svarende til de to par tilstedeværende enantiomere. Middel- R_f -værdierne for de to komponenter far som følger:

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

25 Separation af materialet blev opnået ved anvendelse af højtryksvæskechromatografi under anvendelse af et Waters Associates System 500 apparat udstyret med en "PrepPAK-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 (kogepunkt 40 - 60°C) i 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 identi-

30

ficeret som 1S,cis-S/1R,cis-R-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 til ca. 60% af den inskudte 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	
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)	(d)	6,77)	(d)
6,87)		6,87)	
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. De til kimpldannelse benyttede krystaller opnåedes ved hjælp af fremgangsmåden ifølge ovenstående eksempel 1.

455,6 g af en blanding af 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 destillation fra calciumhydrid. Opløsning blev foretaget ved opvarmning af blandingen til ca. 50°C. Opløsningen køledes til 3°C under omrøring med en
5 podet med nogle få krystaller af en blanding af 1R,cis-S-isomeren og 1S,cis-R-isomeren af α -cyano-3-phenoxybenzyl-3-(2-2-chlor-3,3,3-trifluorprop-1-en-1-yl)-2,2-dimethylcyklopropancarboxylat. Omrøring blev fortsat ved denne temperatur i 9 dage, hvorpå suspensionen køledes til -10°C og omrørtes
10 kraftigt med en polytetrafluorethylen-omrørepind i 7 dage.

Det faste stof, der var blevet udskilt, blev filtreret fra ved 3°C, suget tørt, vasket én gang med 100 ml 40-60°C petroleumsether ved 3°C og tørret til konstant vægt i en vakuum-
15 ekssikkator over phosphorpentoxid til opnåelse af 97,6 g hvide krystaller. Dette produkt viste sig ved hjælp af kapillargas-væskerkromatografi at indeholde 86,9 vægt% af en 1:1-blanding af udgangsmaterialet 1R,cis-S-isomer og 1S,cis-R-isomer. Det faste stof blev opløst i 300 ml tør 40-50°C petroleums-
20 ether, opløsningen køledes til 3°C under omrøring, og nogle få krystaller af en blanding af 1R,cis-S-isomeren og 1S,cis-R-isomeren af α -cyano-3-phenoxybenzyl-3-(2-2-chlor-3,3,3-trifluorprop-1-en-1-yl)-2,2-dimethylcyklopropancarboxylat blev tilsat som klm. Efter 2 timer blev den resulterende hvide
25 suspension filtreret ved 3°C, og det faste stof blev suget tørt. Yderligere tørring i en vakuumekssikkator 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-(2-2-chlor-3,3,3-tri-
30 fluorprop-1-en-1-yl)-2,2-dimethylcyklopropancarboxylat med smeltepunkt i intervallet 36 - 42°C.

EKSEMPEL 3.

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 rensed ved rekrySTALLISATION, indtil smeltepunktet var $41,5 - 42,0^{\circ}\text{C}$), og omrøringen blev fortsat i 16 timer ved -5°C . Det udfældede faste stof blev opsamlet ved hjælp af filtrering på en tragt af sintret glas, der var kølet til 0°C , og vasket to gange med hexan, der var kølet til -5°C . Der opnåedes således 9,30 g af et materiale med smeltepunkt $48 - 49,5^{\circ}\text{C}$ 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.

Infrarød analyse viser, at materialet er forskelligt fra produktet fremstillet ifølge eksempel 2. Den krystallinske form er også anderledes (romboid i stedet for nåle), og dette tillige med det højere smeltepunkt viser, at det er den racemiske forbindelse, hvori individuelle 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.

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} .

EKSEMPEL 4.

Dette eksempel illustrerer berigelsen af cyhalothrinopløsninger med hensyn til 1R,cis-S/1S,cis-R-enantiomerparret.

5 Efter krystallisation og fraskillelse af produktet ved hjælp af fremgangsmåden ifølge eksempel 2 blev kombinationen af filtrat og vaskevæsker koncentreret ved fjernelse af opløsningsmidlerne under formindsket tryk, og den tilbageværende olie blev ved hjælp af kapillargas-væskerkromatografi (under
10 anvendelse af en OV 1701 søjle ved 205°C) bestemt som omfattende α -cyano-3-phenoxybenzyl-3-(Z-2-chlor-3,3,3-trifluorprop-1-en-1-yl)-2,2-dimethylcyklopropancarboxylat (ca. 97 vægt%) bestående af ca. 33 vægt% af 1R,cis-S/1S,cis-R-enantiomerparret og ca. 67 vægt% af 1R,cis-R/1S,cis-S-enantiomerparret.
15

Aliquot-mængder (1,0 g) af dette materiale blev opløst i isopropanol (1,3 ml) ved omgivelsernes temperatur og behandlet med forskellige organiske og uorganiske baser (0,1 g). Prøver blev med mellemrum udtaget og fortyndet med isopropanol, og sammensætningen blev bestemt ved hjælp af gas-væskerkromatografi. Resultaterne er anført i den efterfølgende tabel:
20

	Base	Tid (min.)	Renhed (%)	1R,c1s-R/ 1S,c1s-S (%)	1R,c1s-S/ 1S,c1s-R (%)

5	Ingen	0	97	67	33
		40	98	68	32
		1658	92	67	33
10	TMP	50	93	64	36
		290	99	53	47
	TEA	60	98	63	37
		300	98	55	45
	EDIA	135	98	63	37
		1395	94	55	45
15	DIBA	150	98	62	38
		1411	95	53	47
	DIA	172	99	53	47
		1431	97	53	47
	K ₂ CO ₃	215	99	52	48
		1648	97	53	47
20	"Amberlyst"235		98	63	37
	A21	1605	97	59	41

I ovenstående tabel er de benyttede baser som følger:

TMP = 2,2,6,6-tetramethylpiperidin.

TEA = triethylamin.

EDIA = ethyldiisopropylamin.

DIBA = diisobutylamin.

DIA = diisopropylamin.

K₂CO₃ = vandfrit kaliumcarbonat.

"Amberlyst"A21 er en basisk ionbytterharpiks i den frie hydroxyform. "Amberlyst" er et registreret varemærke.

Af de i tabellen anførte resultater fremgår det tydeligt, at nogen dekomponering af materialet finder sted med visse baser (og når ingen base er til stede), hvis reaktionstiden forlænges. Ved disse forsøg blev opløsningerne beriget med

hensyn til produktet til værdier i intervallet fra 40 til 50%.

EKSEMPEL 5.

5 Dette eksempel illustrerer anvendelsen af vandfrit kaliumcarbonat til at frembringe berigelsen af en cyhalothrinopløsning med hensyn til produktet.

10 En opløsning af α -cyano-3-phenoxybenzyl-3-(2-2-chlor-3,3,3-trifluorprop-1-en-1-yl)-2,2-dimethylcyklopropanecarboxylat (3,0 g) med en renhed på 97% og bestående af 33% af 1R,cis-S/1S,cis-R-enantiomerparret og 67% af 1R,cis-R/1S,cis-S-enantiomerparret blev i tør isopropanol (10 ml) påført på toppen af en søjle indeholdende vandfrit kaliumcarbonat (9 g) og isopropanol (10 ml). Materialet blev elueret gennem søjlen under anvendelse af isopropanol (24 ml) med en hastighed på 1 ml pr. minut. Efter eluerings afslutning blev eluatet koncentreret ved inddampning af elueringsmidlet under formindsket tryk til opnåelse af en tilbageværende olie (2,9 g, 20 97%), der ved gas-væskerkromatografi viste sig at have en renhed på 99% og at bestå af 47% af 1R,cis-S/1S,cis-R-enantiomerparret og 53% af 1R,cis-R/1S,cis-S-enantiomerparret.

EKSEMPEL 6.

25 -----

30 Dette eksempel illustrerer det forøgede udbytte af 1R,cis-S/1S,cis-R-enantiomerparret af isomere ved fremgangsmåden ifølge opfindelsen.

En blanding af cyhalothrin (200 vægtdele indeholdende 42 vægt% af 1R,cis-S/1S,cis-R-isomerparret og 58% af 1S,cis-S/1R,cis-

R-enantiomerparret) og isopropanol blev fyldt på to rundbundede kolber indeholdende glasperler, kølet til -5°C , og krystaller af 1R,cis-S/1S,cis-R-isomerparret i form af den racemiske forbindelse (4 vægtdele) blev sat til hver kolbe. Til den ene kolbe tilsattes 1H-1,5,9-triazabicyklo[4,4,0]dec-9-en (0,5 vægtdele), og begge kolber blev omrørt ved -5°C i en dag, hvorefter det udfældede krystallinske materiale blev opsamlet ved hjælp af filtrering, vasket med kold hexan og tørret.

Forsøget, ved hvilket base blev tilsat, resulterede i 119 vægtdele af det krystallinske materiale indeholdende 93 vægt% af 1R,cis-S/1S,cis-R-isomerparret repræsenterende et udbytte på 68%, regnet i forhold til påfyldt cyhalothrin. Dette kan sammenlignes med kun 39 vægtdele indeholdende 94 vægt% af 1R,cis-S/1S,cis-R-isomerparret repræsenterende et udbytte på kun 20%, regnet i forhold til påfyldt cyhalothrin ved det forsøg, hvortil ingen base blev benyttet.

EKSEMPEL 7.

Dette eksempel illustrerer en fremgangsmåde til opnåelse af flere udbytter af produkt II. En beholder udstyret med en polytetrafluorethylen-omrørepind blev påfyldt en blanding af teknisk cyhalothrin (100 vægtdele med en renhed på 90,2 vægt% indeholdende 43 vægt% af 1R,cis-S- og 1S,cis-R-enantiomerparret af isomere og 57 vægt% af 1S,cis-S- og 1R,cis-R-enantiomerparret af isomere), isopropanol (100 volumendele) og diisopropylamin (3,5 vægtdele), og indholdet køledes til -2°C , hvorpå krystaller af 1R,cis-S- og 1S,cis-R-enantiomerparret af isomere (i form af produkt II, 7,5 vægtdele) blev tilsat. Efter et tidsrum på 3 dage blev en del af portionen udtømt på filteret, og et tilsvarende volumen af den oven-

nævnte forkølede blanding blev sat til beholderen. Efter et yderligere tidsrum blev denne atter delvis udtømt på filteret, og volumentabet blev erstattet med frisk blanding. Dette blev gentaget i ialt 8 cykler, hvorefter hele portio-

5 nen blev udtømt på filteret. Produktet blev opsamlet ved filtrering gennem en med kappe forsynet sinter, der var forkølet til 0°C , og opslæmningen vaskedes på sinteren under anvendelse af 2 x 0,5 lag-volumener isopropanol, der var forkølet til -5°C . Produktet blev derpå tørret til

10 konstant vægt i en vakuumekssikkator og analyseret til påvisning af, at det bestod af 1R,cis-S- og 1S,cis-R-enantiomerparret af isomere af cyhalothrin i form af den racemiske forbindelse, der smelter ved $49 - 50^{\circ}\text{C}$. Detaljerne ved fremgangsmåden er anført i den efterfølgende tabel, hvoraf det

15 kan ses, at ialt 1033,7 g krystallinsk produkt blev opnået, hvoraf 97% (1003 g) repræsenterer det ønskede enantiomerpar af isomere, ud fra en portion på 1483,8 g cyhalothrin indeholdende 43% (638 g) af 1R,cis-S/1S,cis-R-enantiomerparret af isomere. Dette viser, at mindst 365 g af det udvundne

20 krystallinske materiale blev opnået ved hjælp af basekatalyseret epimerisering af 1R,cis-R/1S,cis-S-enantiomerparret af isomere, hvilket fører til et samlet udbytte på ca. 70% med hensyn til påfyldt mængde cyhalothrin.

	Cykel nr.	Påfyldt mængde cyhalodrin (g)	Tidsrum (dage)	% af udtømt portion	Vægt af udfældet, opsamlet produkt	Procentisk indhold af 1R,cis-S/1S,cis-R- isomerpar
5	1	290,8 x)	3	58	128,0	97
	2	155,5	3	61	131,3	98
	3	148,2	3	66	135,4	98
	4	162,8	4	64	129,5	96
	5	171,1	1	63	102,1	97
10	6	191,4	1	68	121,1	97
	7	191,6	1	69	127,8	97
	8	192,4	1	100	178,5	97

x) Indbefatter 20 g tilsatte krystaller.

P a t e n t k r a v .

1. Fremgangsmåde til relativ berigelse af en opløsning af α -cyano-3-phenoxybenzyl-3-(Z-2-chlor-3,3,3-trifluorprop-1-en-1-yl)-2,2-dimethylcyklopropancarboxylat med hensyn
5 til 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, k e n d e t e g n e t ved, at en opløsning omfattende enantiomerparret af isomerene (R)- α -cyano-3-phenoxybenzyl-(1R,cis)-3-(Z-2-chlor-3,3,3-trifluorprop-1-en-1-yl)-2,2-dimethylcyklopropancarboxylat og (S)- α -cyano-3-phenoxybenzyl-(1S,cis)-3-(Z-2-chlor-3,3,3-trifluorprop-1-en-1-yl)-2,2-dimethylcyklopropancarboxylat i et organisk opløsningsmiddel udsættes
10 for indvirkningen af en base til frembringelse af epimerisering.
2. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at det organiske opløsningsmiddel er en lavere alkanol indeholdende indtil 6 carbonatomer.
- 20 3. Fremgangsmåde ifølge krav 2, k e n d e t e g n e t ved, at den lavere alkanol er isopropanol.
- 25 4. Fremgangsmåde ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at basen er en sekundær eller tertiær amin eller en heterocyklisk base.
- 30 5. Fremgangsmåde ifølge krav 4, k e n d e t e g n e t ved, at basen er diisopropylamin, 2,2,6,6-tetramethylpiperidin

eller 1H-1,5,9-triazabicyclo[4,4,0]dec-9-en.

6. Fremgangsmåde til opnåelse af et forøget udbytte af et krystallinsk materiale bestående i alt væsentligt af en-
antiomerparret 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 mæng-
der og i det væsentlige uden indhold af nogen anden isomer
af α -cyano-3-phenoxybenzyl-3-(2-chlor-3,3,3-trifluorprop-1-
en-1-yl)-2,2-dimethylcyklopropancarboxylat, hvilken frem-
gangsmåde omfatter

- (a) dannelse af en koncentreret opløsning af cyhalothrin med et organisk opløsningsmiddel valgt blandt lavere alkanoler indeholdende indtil 6 carbonatomer,
- (b) køling af opløsningen til en temperatur i intervallet fra -20°C til $+10^{\circ}\text{C}$ og eventuelt tilsætning af en mængde 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 interval 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 fra opløsningen og
- (e) eventuelt om nødvendigt udsættelse af det krystallinske materiale for rekrySTALLISATION,

kendetegnet ved, at en base er til stede under i det mindste trin (c) i fremgangsmåden, hvorved i det mindste en del af enantiomerparret af isomere repræsenteret ved

(R)- α -cyano-3-phenoxybenzyl-(1R,cis)-3-(Z-2-chlor-3,3,3-trifluorprop-1-en-1-yl)-2,2-dimethylcyklopropanecarboxylat
og (S)- α -cyano-3-phenoxybenzyl-(1S,cis)-3-(Z-2-chlor-3,3,3-trifluorprop-1-en-1-yl)-2,2-dimethylcyklopropanecarboxylat
5 omdannes til 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-dimethylcyklopropanecarboxylat
og (R)- α -cyano-3-phenoxybenzyl-(1S,cis)-3-(Z-2-chlor-3,3,3-trifluorprop-1-en-1-yl)-2,2-dimethylcyklopropanecarboxylat.
10