

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGESESSKRIFT

(11) 162887 B

Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 3858/84

(22) Indleveringsdag: 10 aug 1984

(41) Alm. tilgængelig: 12 feb 1985

(44) Fremlagt: 23 dec 1991

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 11 aug 1983 US 522430 24 apr 1984 US 602021

(71) Ansøger: *MONSANTO COMPANY; 800 North Lindbergh Boulevard; St. Louis; Missouri 63167, US

(72) Opfinder: Len Fang *Lee; US

(51) Int.Cl.5

C 07 D 213/78
A 01 N 43/40
C 07 D 401/06
C 07 D 405/04
C 07 D 409/04
C 07 D 409/06
///(C 07 D 401/06,
C 07 D 203:00,
C 07 D 213:00)
(C 07 D 405/04,
C 07 D 213:00,
C 07 D 303:00)
(C 07 D 405/04,
C 07 D 213:00,
C 07 D 307:00)
(C 07 D 409/04,
C 07 D 213:00,
C 07 D 333:00)
(C 07 D 409/06,
C 07 D 213:00,
C 07 D 339:00)

(74) Fuldmægtig: Hofman-Bang & Boutard A/S

(54) 2-fluormethyl-pyridiner, deres fremstilling og anvendelse, samt herbicide blandinger indeholdende dem

(56) Fremdragne publikationer

US pat. nr. 3705710, 3748334

alkyl, carbalkoxyalkenyl, formylalkyl, dialkylaminoalkenyl, heterocycliske grupper med 3-6 ringatomer, hvoraf 1-3 er heteroatomer, og hvor gruppen er knyttet til pyridinringen ved en C-C binding, eller alkyl substitueret med en heterocyclisk gruppe med 3-6 ringatomer, deraf 1-3 heteroatomer;

R₁ og R₂ er alkyl, fluoreret methyl eller chlorfluoreret methyl; og

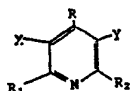
(57) Sammen drag

X og Y er



3858-84

2,6-substituerede 3,5-pyridin-dicarboxylsyre med formlen



hvor:

R er alkyl, alkenyl, alkynyl, alkenylalkyl, halogenalkyl, halogenalkenyl, C₃₋₇ cycloalkyl, C₃₋₆ cycloalkenylalkyl, aryl, arylmethyl, alkoxyalkyl, benzyloxymethyl, alkylthioalkyl, dialkoxyalkyl, (1-alkoxy-1-alkylthio)alkyl, aminoalkyl, alkylaminoalkyl, dialkylaminoalkyl, alkylsulfonylalkyl, alkylsulfinylalkyl, alkyl substitueret med et dialkylsulfoniumsalt, cyanoalkyl, carbonylalkyl, carbalkoxy-

hvor Z₁ er O eller NR₇, hvor R₇ er hydrogen eller alkyl, Z₂ er O eller S, og R₃ er hydrogen, alkyl, alkenylalkyl, halogenalkyl, cyanoalkyl, cycloalkenylalkyl, alkynylalkyl, -COR₄, hvor R₄ er hydrogen eller halogen; -CDNR₅R₆, hvor R₅ og R₆ er hydrogen, alkyl eller phenyl; -CH₂OH; eller -CEN.

Opfindelsen angår en ny klasse af 2-(fluormethyl)-pyridiner med et bredt aktivitetsområde som herbicider.

Pyridin-derivater har i mange år været undersøgt med henblik på anvendelse i de biologiske videnskaber. 2,6-bis-(trifluormethyl)-4-pyridinoler kan f.eks. anvendes som herbicider og fungicider, som beskrevet i U.S. patentskrift 3 748 334. Sådanne forbindelser er karakteriseret ved substitution i 4-positionen med et hydroxyl-radikal. Udover hydroxyl-radikalet kan pyridinkernen også være substitueret med brom-, chlor- eller iod-radikaler. Trifluormethylpyridin-derivater er også beskrevet i U.S. patentskrift nr. 2 516 402 og 3 705 170, hvor kernen yderligere er substitueret med halogener og med mange andre substituenten. Nogle af disse forbindelser er også beskrevet som værende anvendelige som herbicider.

Også kendt for deres fungicide aktivitet er 4-substituerede 2,6-dichlor-3,5-dicyano-pyridiner, hvori 4-positionen er substitueret med alkyl-, phenyl, naphthyl- eller pyridylgrupper. Sådanne forbindelser er beskrevet i U.S. patentskrift nr. 3 284 293, mens lignende forbindelser er beskrevet i U.S. patentskrift nr. 3 629 270, hvori 4-positionen er substitueret med en heterocyclisk gruppe, hvori heteroatomet er oxygen eller svovl.

I EP patentskrift nr. 44 262 beskrives 2,6-dialkyl-3-phenylcarbamyl-5-pyridincarboxylater og -5-cyano-forbindelser, der er anvendelige som herbicider. Der er ingen beskrivelse af 2-halogenalkyl-radikalerne og ej heller af nogen substitution i 4-stillingen af pyridinringen.

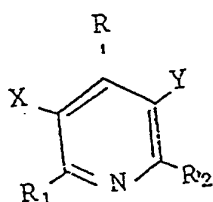
Pyridinderivaterne har også vakt opmærksomhed ved eftersøgningen af nye herbicider og er blevet rapporteret i U.S. patentskrift nr. 1 944 412, 3 637 716 og 3 651 070. Alle disse patenter beskriver polyhalogenderivater af dicarboxypyridiner. Alle udviser den direkte substitution

på et ringcarbonatom med en halogengruppe i 3- og 5-stil-
 lingerne, mens 2- og 6-stillingerne er optaget af car-
 boxylatgrupper. 4-positionen er åben for substitution med
 mange forskellige radikaler, herunder halogener, hydroxy-
 5 radikaler, alkoxy- og carboxylgrupper. Sådanne forbindel-
 ser har fundet anvendelighed som herbicider, baktericider
 og fungicider. Når 4-positionen er optaget af et sølv-
 salt, beskriver U.S. patentskrift nr. 1 944 412, at så-
 danne forbindelser har været anvendt ved fremstillingen
 10 af røntgenstråle-billeder ved intravenøs indsprøjtning af
 sådanne forbindelser.

Opfindelsen angår også herbicide metoder, hvor man på en
 plantes voksested påfører en effektiv mængde af de nye
 15 pyridiner ifølge opfindelsen, nye metoder til fremstil-
 ling af de nye forbindelser ifølge opfindelsen samt her-
 bicider indeholdende forbindelserne ifølge opfindelsen
 sammen med et adjuvans.

20 De nye forbindelser ifølge opfindelsen er anvendelige som
 herbicider og er ejendommelige ved, at de har den almene
 formel I

25



I

30 hvor R, R₁, R₂, X og Y har de i krav 1 angivne betydning-
 ger.

Man kender ganske vist som før anført fra U.S. patent-
 skrift nr. 3 705 170 visse trifluormethyl-substituerede
 35 pyridinforbindelser med påstået anvendelighed som herbi-
 cider, miticider, fungicider og baktericider. Dette US
 patentskrift angiver kun ganske få herbicide data. Den

herbicide aktivitet af forbindelserne ifølge opfindelsen, der i kemisk henseende adskiller sig væsentligt fra de kendte forbindelser, er langt bedre end den herbicide aktivitet af de kendte forbindelser. Den forbedrede aktivitet af forbindelserne ifølge opfindelsen må tilskrives de substituenten i pyridinringen, som fremgår af kravene i den foreliggende ansøgning, idet alle forbindelserne ifølge opfindelsen er begrænset derved, at de indeholder visse substituenten i 4-stillingen. Alle forbindelserne ifølge opfindelsen udviser i 4-stillingen en substituent svarende til, at substituenten er knyttet til pyridinringen ved en C-C-binding. Denne direkte C-C-binding, som er nødvendig for opnåelsen af den overlegne herbicide aktivitet, foreligger ikke i nogen af de kendte forbindelser.

Man kender ganske vist også som før anført fra U.S. patentskrift nr. 3 748 334 halogensubstituerede 2,6-trifluor-methylpyridiner, hvor substituenten i 4-stillingen er OH. Det påstås, at disse kendte pyridiner har fungicid og herbicid aktivitet. Der er kun anført meget få herbicide data i dette US patentskrift. Den herbicide aktivitet af forbindelserne ifølge opfindelsen er langt overlegen i sammenligning med den herbicide aktivitet af de kendte forbindelser, hvilket skyldes de særlige substituentforhold i forbindelse med 4-positionen, som anført i forbindelse med U.S. patentskrift nr. 3 705 170.

Forbindelserne ifølge opfindelsen adskiller sig således væsentligt både fra de fra US 3 705 170 og US 3 748 334 kendte forbindelser, både hvad angår den kemiske sammensætning og hvad angår den herbicide aktivitet.

Forbindelser ifølge opfindelsen, der er af særlig interesse som herbicider, omfatter dem, der har formel I, vist i det foregående, hvor X og Y begge er estergrupper, hvori R_3 i hver estergruppe uafhængigt af de andre er en alkylgruppe med 1-3 carbonatomer. Blandt disse fortrins-

vis 3,5-diester-forbindelser omfatter en særligt foretrukken kategori sådanne, i hvilke R_1 og R_2 er forskellige fluorerede methylradikaler; og i denne kategori er de mest foretrukne forbindelser dem, i hvilke R er en alkyl- eller alkylthioalkyl-substituent med 1-5 carbonatomer.

Betegnelsen "lavere alkyl" betyder i denne beskrivelse med krav et alkylradikal med 1-7 carbonatomer. Betegnelsen "lavere alkenyl" og "lavere alkynyl" betyder i denne beskrivelse med krav alkenyl- og alkynylgrupper, der indeholder 2-7 carbonatomer. Eksempler på sådanne alkenylgrupper omfatter ethenyl, 1-propenyl, 2-propenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 2-methyl-1-propenyl, 2-methyl-2-propenyl, 1-methylethenyl og lignende. Eksempler på sådanne lavere alkynylgrupper omfatter ethynyl, 1-propynyl, 2-propynyl osv.

Betegnelsen "cycloalkanylalkyl" skal betyde alkyl-radikaler substitueret med et C_{3-6} -cycloalkyl-radikal. Betegnelsen "lavere halogenalkyl" skal betyde lavere alkyl-radikaler substitueret med et eller flere halogenatomer.

Betegnelsen "fluoreret methyl" betyder her methyl-radikaler med et eller flere fluoratomer knyttet dertil, inklusive radikaler, hvor alle hydrogenatomer er substitueret med fluor.

De uselvstændige krav angiver særligt foretrukne udførelsesformer for opfindelsen.

En af fremgangsmåderne ifølge opfindelsen er ejendommelig ved det i den kendetegnende del af krav 40 angivne. Ved denne fremgangsmåde fremstilles nye herbicide pyridiner, der blandt andre substituenten udviser fluorerede carbonhydridradikaler i 2- og 6-stillingen af pyridinringen. Som det vil fremgå af denne beskrivelse, udviser de mest effektive herbicider i den her omhandlede gruppe af pyri-

dinderivater en mindre F-substitution i det ene af radikalerne R_1 og R_2 end i det andet, idet de foretrukne pyridiner f.eks. udviser et trifluormethylradikal i 2-stillingen og et difluormethylradikal i 6-stillingen eller vice versa. Ved hjælp af fremgangsmåden i henhold til krav 40 kan dette formål hensigtsmæssigt opnås. Under det første trin af denne fremgangsmåde ifølge opfindelsen muliggør anvendelsen af et alkalimetallborhydrid fremstillingen af 1,2-dihydropyridinforbindelser. Ved den konventionelle dehydrering af tilsvarende pyridinforbindelser fremkommer der 1,4- og/eller 3,4-dihydropyridiner. Ansøgeren har vist, at det er fordelagtigt, at pyridinderivatet er et 1,2-dihydropyridin, fordi 1,2-dihydropyridiner er lettere at defluorere end både 1,4- og 3,4-dihydropyridiner. Den let forløbende defluorering af 1,2-dihydropyridiner kan forklares ved, at de H- og F-atomer, der skal fjernes ved defluoreringen, sidder tættere på hinanden end de H- og F-atomer, der foreligger i 1,4- og 3,4-dihydropyridinerne. Det er f.eks. muligt at defluorere 1,2-dihydropyridiner ved stuetemperatur, mens defluorering af 1,4- og 3,4-dihydropyridiner må gennemføres ved forhøjede temperaturer.

En anden fremgangsmåde ifølge opfindelsen er ejendommelig ved det i den kendetegnende del af krav 44 angivne. Ved denne fremgangsmåde fremstilles der herbicide pyridiner, der har fortrinsvis fluorerede alkylsubstituenten i både 2- og 6-stillingen og carboxylater i 3- og 5-stillingen, hvorved en af disse substituenten har et mindre antal F-atomer end den anden substituent. Fordelen ved denne fremgangsmåde er, at man selv ved højere temperaturer kan anvende en ikke-vandig base for at accelerere reaktionen, uden at der forekommer decarboxylering af pyridinen. Der opnås større udbytter af de ønskede pyridiner. Hvis man skulle have anvendt en vandig base, ville produktudbytterne blive reduceret, fordi der ville forekomme decarboxylering af pyridinerne ved forhøjede temperaturer. Den

fjernelse af vand, som ikke kræves ved denne fremgangsmåde ifølge opfindelsen, men som ville kræves i forbindelse med et vandigt system, forøger omkostningerne ved fremgangsmåden.

5

En tredje fremgangsmåde ifølge opfindelsen er ejendommelig ved det i den kendetegnende del af krav 50 angivne. Denne fremgangsmåde ifølge opfindelsen udviser den fordel, at man selektivt kan hydrolysere et og kun et af carboxylaterne i en 3,5-dicarboxyleret pyridinforbindelse. En sådan selektiv hydrolyse kan udføres ved stuetemperatur selv i tilfælde af, at der anvendes overskud af base.

10

15 Fremstilling af symmetriske pyridiner

Det følgende reaktionsskema I beskriver en fremgangsmåde, ved hvis hjælp man kan fremstille symmetriske pyridiner (D) ifølge opfindelsen. De fremstilles hensigtsmæssigt på basis af dihydropyridiner (C), der igen fremstilles på basis af de tilsvarende dihydroxypiperidiner (B) ved dehydrering. Passende dehydreringsmidler er f.eks., men er ikke begrænset til, svovlsyre, toluensulfonsyre og trifluoreddikesyreanhydrid. Typisk fremstilles dihydroxypiperidinerne (B) ud fra de tilsvarende dihydroxytetrahydropyraner (A) ved behandling med vandig eller gasformig ammoniak. Til tilvejebringelse af den ønskede dihydroxytetrahydropyran (A) omsættes det passende aldehyd med en passende 3-ketoester og en katalytisk mængde af en base, såsom piperidin eller KF i et passende reaktionsmedium. Ved denne reaktion tilvejebringes den dihydroxytetrahydropyran, ud fra hvilken man ved reaktion med NH_3 eller NH_4OH fremstiller dihydroxypiperidinen, som igen tilvejebringer dihydropyridinen (C) ved dehydrering. Isolering af dihydroxytetrahydropyran- og dihydroxypiperidin-mellemprodukterne er unødvendig ved dette reaktionsskema, skønt mellemproduktet kan isoleres som i nogle af de føl-

20

25

30

35

gende eksempler.

Ved oxidation af dihydropyridinen (C) fremkommer som før
anført de symmetriske pyridiner (D) ifølge opfindelsen.
5 Reaktionsskema I illustrerer yderligere reaktionsskemaet.

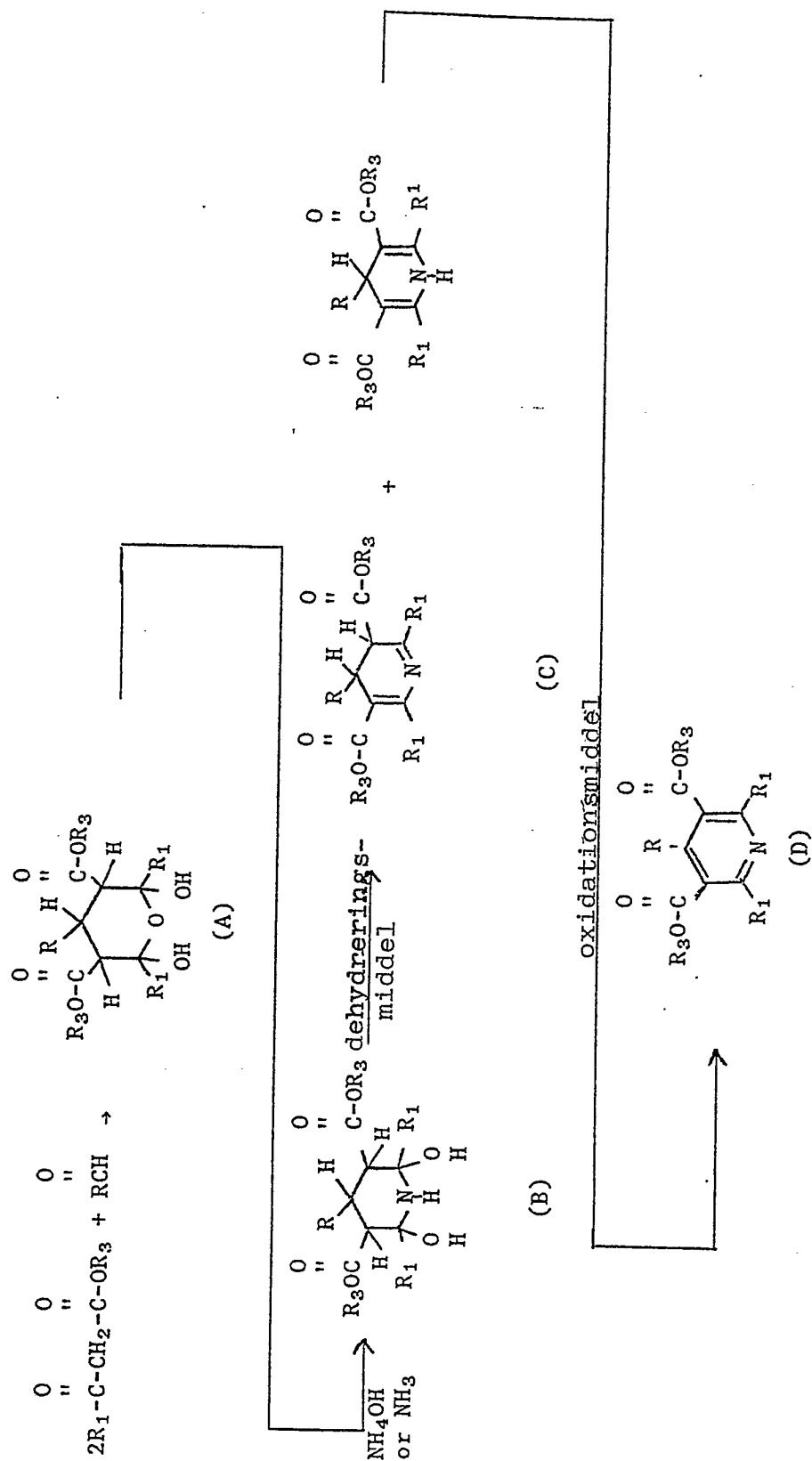
Når man tilvejebringer dihydropyridin-forbindelserne,
hvor 4-positionen er substitueret med enten phenyl, phe-
nylmethoxymethyl eller 2-furyl, 2-thienyl, 2-oxiranyl, 3-
10 pyridyl, 4-pyridyl, aziridin-1-yl-methyl eller 1,3-di-
thiolanyl-2-methyl, foretrækkes det at anvende en kataly-
tisk mængde af en organisk syre som dehydreringsmiddel i
stedet for den sædvanlige uorganiske syre. Typisk har to-
luensulfonsyre i et reaktionsmedium af f.eks. toluen vist
15 sig at være velegnet til dette formål. Reaktionen gennem-
føres sædvanligvis ved tilbagesvalingstemperatur, og der
fjernes vand ved azeotropisk destillation. Til tilveje-
bringelse af en større mængde af de 3,4-dihydropyridin-
isomere ud fra den tilsvarende piperidin er trifluoreddi-
20 kesyreanhydrid det foretrukne dehydreringsmiddel. Ved
denne proces er reaktionsmediet typisk et chloreret car-
bonhydrid, såsom methylenchlorid.

25

30

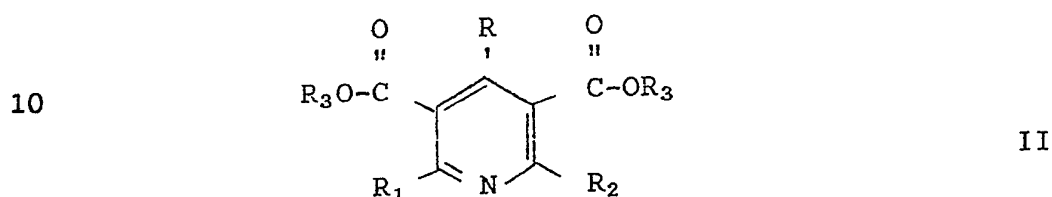
35

REAKTIONSSKEMA I



Det før angivne reaktionsskema I tilvejebringer hensigtsmæssigt symmetriske diestere 2,6-bis-substitueret-3,5-pyridin-dicarboxylsyre repræsenterer ved formel (D).

- 5 Diesterforbindelser med formel I, som er repræsenteret ved den følgende formel:



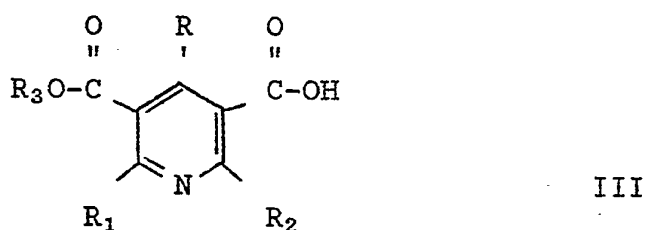
- 15 hvor R, R₁, R₂ og R₃ hver for sig er som før defineret, med undtagelse af, at R₁ og R₂ ikke begge kan være CF₃, og hvor hvert R₃ er ens og ikke kan være hydrogen, kan fremstilles ved en ny dehydrofluoreringsreaktion ved at omsætte en ækvimolær blanding af det tilsvarende dihydro-
- 20 pyridin, hvor et af radikalerne R₁ og R₂ har et fluoratom mere end produktet, og en ikke vandig organisk base, såsom 1,8-diaza-bicyclo-[5.4.0]-undec-5-en (DBU) eller 2,6-lutidin, trialkylaminer og pyridin eller mono-, di- og tri-alkylsubstitueret pyridin i nærværelse af katalytiske mængder af DBU, enten per se eller i et passende
- 25 solvent, såsom tetrahydrofuran eller et aromatisk solvent, såsom toluen.

- På lignende måde fremstiller man diester-forbindelser med
- 30 formel II, hvori et af radikalerne R₁ og R₂ har to færre fluoratomer end det andet (dvs. et af radikalerne R₁ og R₂ er CF₃, og det andet er CFH₂) ved den yderligere reduktion af den således fremstillede forbindelse på følgende måde: forbindelsen med formel II, hvori et af radikalerne R₁ og R₂ er CF₃, og det andet radikal er CF₂H reduceres til den tilsvarende 1,2-dihydropyridin, idet man
- 35 som stærkt reduktionsmiddel anvender et alkalimetall-bor-

hydrid, såsom natrium-borhydrid, i ethvert passende opløsningsmiddel fortrinsvis N,N-dimethylformamid. Den her-
ved fremkomne dihydropyridin bliver endnu engang dehydro-
fluoreret ved hjælp af en ikke vandig organisk base, så-
som DBU eller 2,6-lutidin, i et passende opløsningsmid-
del, såsom diethylether eller tetrahydrofuran, til den
tilsvarende pyridinforbindelse, hvori et af radikalerne
 R_1 og R_2 er CF_3 , og det andet er CFH_2 . Om ønsket kan den-
ne sekvens omfattende reduktion med natriumborhydrid og
dehydrofluorering gentages til frembringelse af en pyri-
dinforbindelse, hvori et af radikalerne R_1 og R_2 er CF_3 ,
og det andet er CH_3 , idet man igen går over et mellempro-
dukt, der er et 1,2-dihydropyridin.

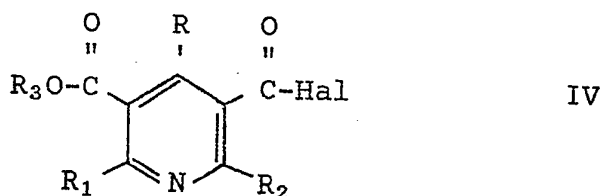
Disse nye og uventede reaktioner anvendes her til tilve-
jebringelse af overraskende effektive herbicider ifølge
opfindelsen.

De mono-syre-forbindelser, der er repræsenteret ved den
følgende formel III



hvori R , R_1 , R_2 og R_3 hver for sig er defineret i den før
angivne formel I, kan afledes af forbindelser med formel
(D) eller II ved partiel (eller selektiv) hydrolyse. Man
har opdaget, at den estergruppe, der støder direkte op
til difluormethyl-radikalet, fjernes selektivt ved hydro-
lyse-processen, hvorved estergruppen i umiddelbar til-
knytning til R_1 efterlades intakt, når R_2 i formel III er
et difluormethyl-radikal ($-CHF_2$) og R_1 ikke er et di-
fluormethyl-radikal.

For at fremstille en forbindelse med formel I, hvor 3,5-estergrupperne er forskellige, fremstiller man først en forbindelse, der er repræsenteret ved følgende formel IV:



10 hvor R, R₁, R₂ og R₃ har den samme betydning som i den før angivne formel I, og Hal betyder halogen valgt blandt chlor, brom og fluor.

15 Forbindelser med formel IV, som vist i det foregående, kan fremstilles ved at blande en forbindelse med formel III, som vist i det foregående, med et overskud af thionylhalogenid eller et andet passende middel, og ved at holde blandingen under tilbagesvaling i adskillige timer.

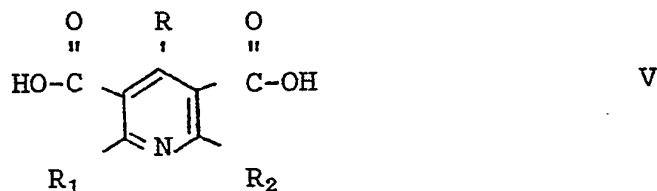
20 Forbindelser med formel IV tilbagesvales med en passende alkohol i adskillige timer. Det ønskede produkt udvindes under anvendelse af kendte metoder til dannelse af den ønskede forbindelse med formel I, som vist i det foregående, hvor X og Y er forskellige estere.

25 Som et alternativ bliver en blanding af en forbindelse med formel III og et overskud af et passende alkylhalogen omrørt i et passende opløsningsmiddel, såsom N,N-dimethylformamid (DMF) eller acetone, med 4 ækvivalenter kaliumfluorid eller 1 ækvivalent kaliumcarbonat som basen.

30 Efter konstant omrøring i ca. 16 timer hældes remanensen i vand og ekstraheres med opløsningsmiddel. Opløsningsmiddelekstrakten tørres og koncentrerer til dannelse af den usymmetriske dicarboxylsyrediester.

Til tilvejebringelse af pyridindicarboxylsyren med formel V

5

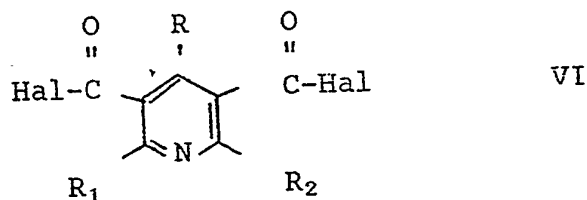


10

hvor i R, R₁ og R₂ har den samme betydning som i den før angivne formel I, blandes en passende pyridincarboxylsyrediester med et overskud af en passende base og et passende opløsningsmiddel. Denne blanding holdes under tilbagesvaling i adskillige timer og koncentrerer. Efter koncentrerings udvindes det ønskede produkt, og det renses under anvendelse af kendte metoder til tilvejebringelse af den ønskede pyridindicarboxylsyre. Den symmetriske dicarboxylsyre kan også fremstilles ved hydrolyse af den tilsvarende ester på den før beskrevne måde. Sædvanligvis oprenses produktet tilstrækkeligt ved omkrystallisation fra et passende opløsningsmiddel.

Forbindelser ifølge opfindelsen repræsenteret ved den følgende formel VI.

25



30

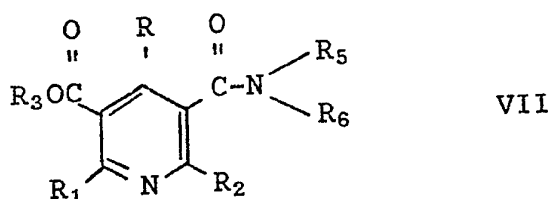
hvor i R, R₁ og R₂ er som før defineret, kan fremstilles ved at omsætte en forbindelse med formel V med et overskud af thionyl- eller phosphor-halogenid under tilbagesvalingsbetingelser i adskillige timer. Produktet koncentrerer og tørres.

35

Den symmetriske diesterforbindelse med formel I kan også tilvejebringes ved reaktion mellem en forbindelse med formel VI og den passende alkohol under tilbagesvalingsbetingelser i et tidsrum på omkring 15-20 timer. Som et alternativ omrøres en blanding af et ækvivalent af en forbindelse med formel VI, et overskud af et passende alkylhalogenid og to ækvivalenter kaliumcarbonat i et passende opløsningsmiddel, såsom N,N-dimethylformamid, i adskillige timer og hældes derpå i vand. Det ønskede produkt udvindes under anvendelse af kendte metoder omfattende opløsningsmiddelekstraktion og oprensning.

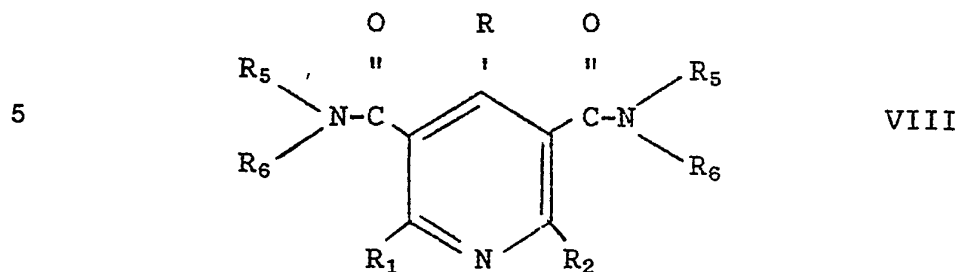
Som det fremgår af det foregående fremstilles den passende ester ud fra det tilsvarende carbonylchlorid ved blanding med den passende alkohol til tilvejebringelse af den ønskede ester. Dette kan gennemføres for både de symmetriske og usymmetriske forbindelser med den før angivne formel.

Forbindelser ifølge opfindelsen repræsenteret ved formel VII:



(hvor R , R_1 , R_2 , R_3 , R_5 og R_6 er som før defineret i formel I) fremstilles ved at omsætte en forbindelse med formel IV med en passende mængde amin eller ammoniak. Fremgangsmåden er beskrevet i de følgende eksempler 88 og 89.

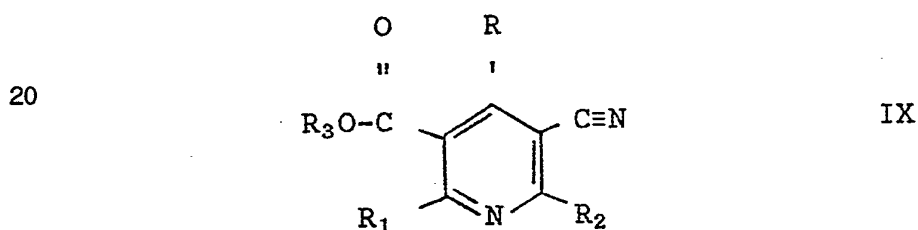
Forbindelser ifølge opfindelsen repræsenteret ved formel VIII:



10 (hvor R , R_1 , R_2 , R_3 , R_5 og R_6 er som før defineret i formel I) fremstilles ved at omsætte et overskud af den passende amin eller ammoniak med en forbindelse med formel VI. Fremgangsmåden ligner den fremgangsmåde, der er angivet i de følgende eksempler nr. 88 og 89.

15

Forbindelser ifølge opfindelsen repræsenteret ved formel IX:

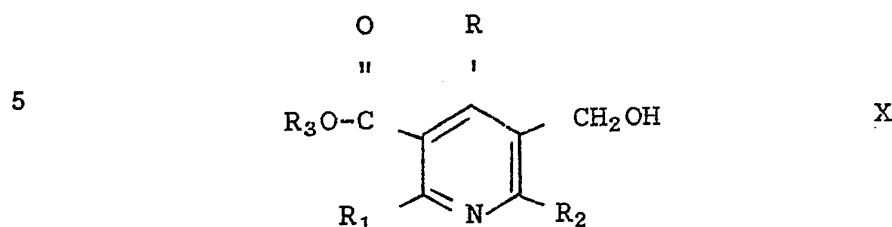


25 (hvor R , R_1 , R_2 og R_3 er som før defineret i formel I) kan fremstilles ved at omsætte en forbindelse med formel VII, hvor R_5 og R_6 begge er hydrogen, med et overskud af dehydreringsmiddel, såsom phosphoroxychlorid under tilbagesealing. Fremgangsmåden er beskrevet i de følgende eksempler 92 og 93.

30

35

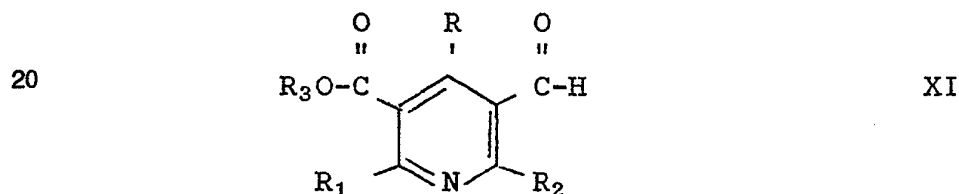
Forbindelser ifølge opfindelsen repræsenteret ved
formel X:



10 (hvor i R, R₁, R₂ og R₃ er som defineret i den før angivne formel) fremstilles ved at omsætte en forbindelse med formel III med et overskud af reduktionsmiddel, såsom boran i et passende opløsningsmiddel. Fremgangsmåden er beskrevet i det følgende eksempel 96.

15

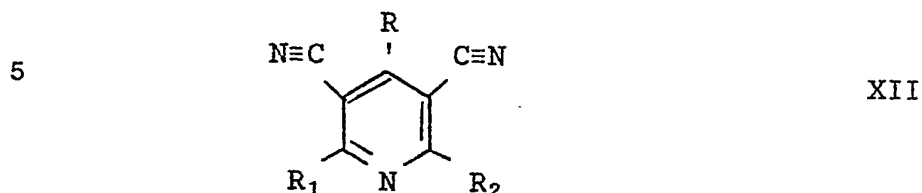
Forbindelser ifølge opfindelsen repræsenteret ved
formel XI:



25 (hvor i R, R₁, R₂ og R₃ er som defineret i den før angivne formel I) kan fremstilles ved at omsætte en forbindelse med formel X med et passende oxidationsmiddel, såsom pyridiniumchlorchromat i et passende opløsningsmiddel, såsom methylenchlorid. Fremgangsmåden er beskrevet i det
30 følgende eksempel 97.

35

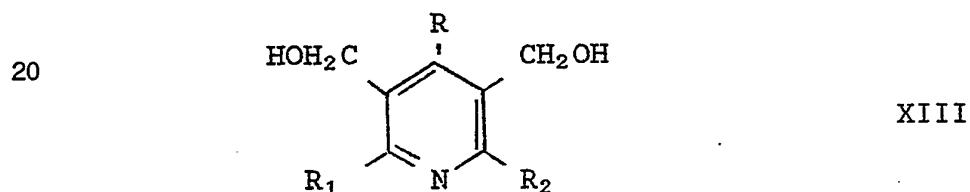
Forbindelser ifølge opfindelsen repræsenteret ved formel XII:



10 (hvor R , R_1 og R_2 er som defineret i den før angivne formel I) fremstilles ved at omsætte en forbindelse med formel VIII, hvor R_5 og R_6 er hydrogen, med overskud af phosphoroxychlorid under tilbagesvaling. Fremgangsmåden er af lignende art som den i eksempel 92 angivne.

15

Forbindelser ifølge opfindelsen repræsenteret ved formel XIII:

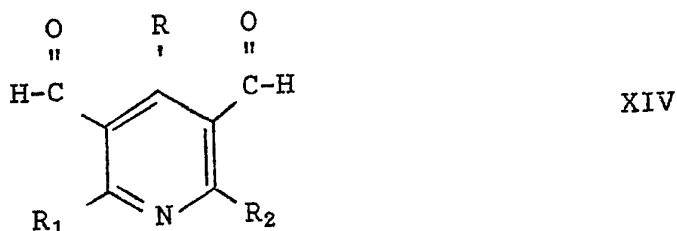


25 (hvor R , R_1 og R_2 er som defineret i den før angivne formel I) kan fremstilles ved at omsætte en forbindelse med formel V med overskud af boran ved en fremgangsmåde af lignende art som den, der er beskrevet i det følgende eksempel 96.

30

35

Forbindelser ifølge opfindelsen repræsenteret ved formel XIV:

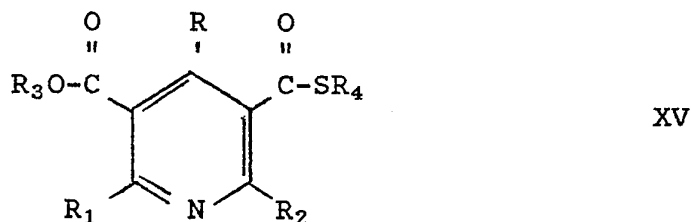


10

(hvor R , R_1 , R_2 og R_3 er som defineret i den før angivne formel I) fremstilles ved at omsætte en forbindelse med formel XIII med to ækvivalenter af et passende oxidationsmiddel, såsom pyridinium-chlorchromat, ved hjælp af en fremgangsmåde, der er af lignende art som den, der er beskrevet i det følgende eksempel 97.

15

Thioesterforbindelser ifølge opfindelsen med den følgende formel XV:



25

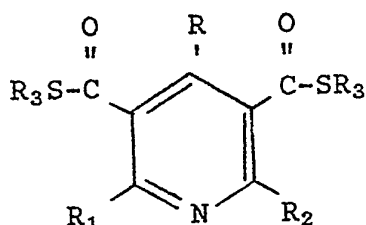
fremstilles ved at omsætte en passende thiol med en forbindelse med formel IV, vist i det foregående, på samme måde som fremstillingen af en almindelig ester.

30

35

På lignende måde fremstiller man dithioestere repræsenteret ved den følgende formel XVI:

5



XVI

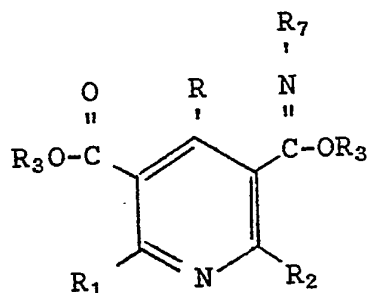
10

ved reaktion mellem en forbindelse med formelen VI, som vist i det foregående, med en passende thiol. Sædvanligvis ligner fremstillingen af de forskellige typer af thioestere fremstillingen af de før beskrevne estere. Thioestere eksemplificeres i eksemplerne 140-149.

15

Imidatforbindelser ifølge opfindelsen repræsenteret ved formel XVII:

20



XVII

25

fremstilles ud fra det tilsvarende amid med formel 8 via reaktionen af amidet med thionylchlorid til dannelse af et chloroimid, fulgt af reaktion mellem chloroimidet og en alkohol. Denne metode eksemplificeres i eksempel 152.

30

Fremstillingen af forbindelserne ifølge opfindelsen vil blive tydeligere ved et studium af de følgende eksempler, hvori for størstedelens vedkommende fremstillingen af dihydroxytetrahydropyranet (a), dihydroxypiperidinet (b) og

35

dihydropyridinet (c), hvilke tjener som præcursorer, er eksemplificeret i detaljer på en trinvis måde, idet man isolerer hver præcursor, før man begynder syntesen af den næste. Ved en særlig foretrukken syntese af dihydropyridinet opnår man imidlertid præcursor-forbindelserne i henhold til det følgende eksempel jj ("syntesen i én beholder") uden isolation af præcursorerne dihydroxytetrahydropyran og dihydroxypiperidin. I henhold til denne foretrukne fremgangsmåde til tilvejebringelse af de ønskede dihydropyridiner tilvejebringer man en første reaktion, hvor man lader en blanding af to ækvivalenter af en passende 3-ketoester, et ækvivalent af et passende aldehyd og en katalytisk mængde piperidin reagere ved 40-100 °C, per se eller i et passende opløsningsmiddel (såsom methylenchlorid eller toluen) i 4-20 timer. Efter at reaktionen er afsluttet, som indikeret ved ¹⁹F NMR analyse, tilføjer man et passende opløsningsmiddel til produktet, og der føres gasformig ammoniak gennem blandingen, indtil den anden reaktion er afsluttet. Reaktionsblandingen bliver derpå skyllet med nitrogen for at fjerne overskud af ammoniak. Reaktionsblandingen bliver derpå afkølet med et bad af isvand til 5-10 °C før behandling med koncentreret svovlsyre. Efter at reaktionsblandingen har stået under omrøring i 10 minutter til 2 timer, hælder man blandingen på knust is, methylenchloridlaget separeres, tørres og koncentrerer til dannelsen af de ønskede dihydropyridiner. Ved denne fremgangsmåde frembringes de ønskede dihydropyridiner i én reaktionsbeholder uden isolation af præcursoren, dihydroxytetrahydropyran og dihydroxypiperidin. Det ønskede dihydropyridin fremkommer derfor i bedre udbytte.

Til tilvejebringelse af dihydroxytetrahydropyranen, præcursoren med struktur A, kan man anvende metoden fra Day et al., som beskrevet i the Journal of Organic Chemistry, bind 30, side 3237 (1965). I henhold til denne metode omsettes et passende aldehyd med en passende 3-ketoester og

en katalytisk mængde af piperidin med eller uden passende reaktionsmedium.

Fremstilling af dihydroxytetrahydropyraner

5

De følgende eksempler a-m tilvejebringer typiske fremgangsmåder til fremstilling af præcursor-forbindelser med strukturen (a), der er vist i det før angivne reaktions-skema I.

10

EKSEMPEL a

Fremstilling af diethyl-2,6-bis(trifluormethyl)-2,6-dihydroxy-4-propyl-tetrahydro-3,5-pyrandicarboxylat

15

Til en 500 ml enkelthalset beholder tilføres 20 g (0,278 mol) butyraldehyd, 102 g (0,555 mol) ethyl-trifluoracetoacetat og ca. 150 ml ethanol. Hertil tilføres 3 g (0,0156 mol) kaliumfluorid. Blandingen omrøres ved stuetemperatur i 18 timer. Materialet koncentrerer og fortyndes med ethylether. De organiske stoffer vaskes med vand, tørres og koncentrerer til dannelse af et hvidt pulver. Det rå produkt rekrySTALLISERES fra varm methylcyclohexan til dannelse af 13 g (10,7%) produkt, smp. 128-132 °C

25

Analyse beregnet for $C_{16}H_{22}N_0F_6$:
C 43,63, H 5,00

Fundet: C 43,58, H 5,04

30

EKSEMPEL b

Fremstilling af dimethyl-2,6-bis(trifluormethyl)-2,6-dihydroxy-4-isobutyl-tetrahydro-3,5-pyrandicarboxylat

35

Til en ad mekanisk vej omrørt blanding af 280 g (2,0 mol) 80% rent methyl-trifluoracetoacetat og 86 g (1,0 mol) isovaleraldehyd tilsættes 1 ml piperidin. Der forekommer

en exotherm reaktion, og temperaturen af reaktionsblandingen når 105 °C. Efter 5 timers omrøring bliver reaktionsblandingen tritureret med 450 ml hexan og 30 ml ether og afkølet med et tørisbad til dannelse af 1,68 g af et første udbytte, smp. 83-87 °C og 14,51 g af et andet udbytte, smp. 67-73 °C.

Det første udbytte er det ønskede produkt, der indeholder en blanding af 5:1 cis- og trans-isomere.

Analyse beregnet for $C_{15}H_{20}F_6O_7$:

C 42,26, H 4,73

Fundet: C 42,54, H 4,77

Det andet udbytte er en 2:1 blanding af cis- og trans-isomere. Moderluden koncentrerer til dannelse af 344 g af en remanens, der er en rå blanding af cis- og trans-isomere af det ønskede produkt.

Den cis-isomere har en struktur A1 med de to estergrupper i cis-stilling til hinanden, mens den trans-isomere har en struktur A2 med de to estergrupper i trans-stilling til hinanden, som vist nedenfor:

25

30

35

5

10

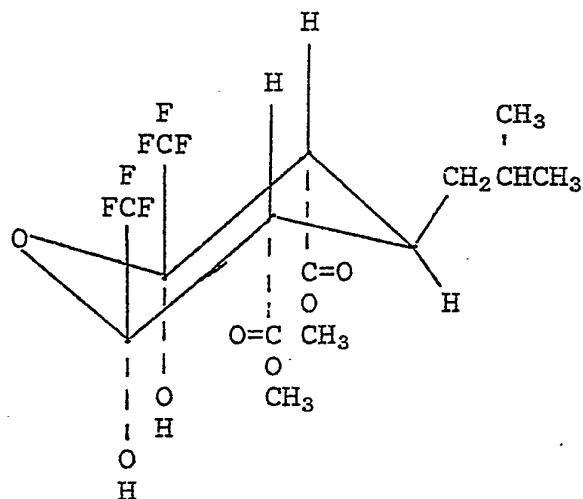
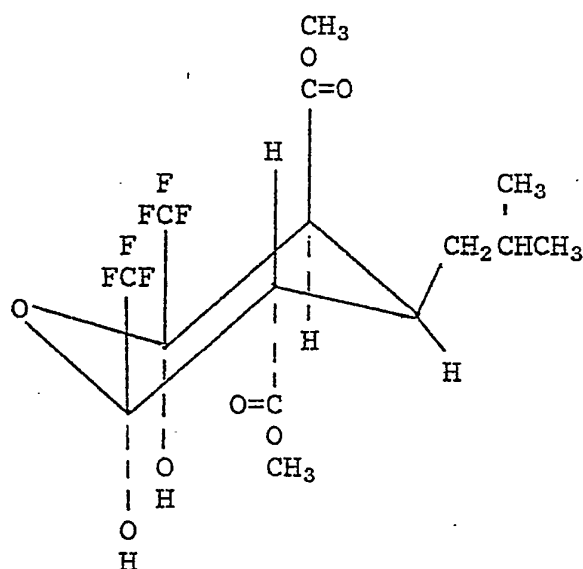
15

20

25

30

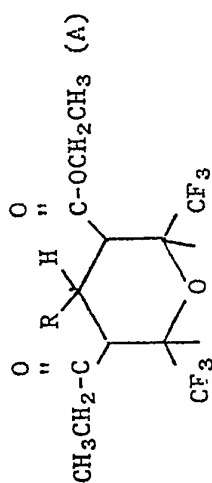
35

A1A2

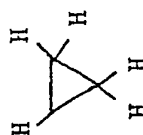
Man fremstiller yderligere forbindelser i henhold til den metode, der er beskrevet i eksempel a og angivet i tabel 1, ved at omsætte det passende aldehyd med det passende trifluoracetoacetat.

TABEL 1

FREMSTILLING AF DIHYDROXYTETRAHYDROPYRANER



OH OH

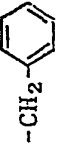
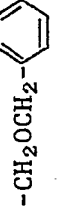
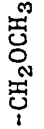
Eks.	R	smpt. °C	C		H	
			bereg- net	fundet	bereg- net	fundet
c	-CH ₂ CH ₃	123-127	42,25	42,41	4,69	4,72
d	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	45-61	44,93	45,16	5,28	5,27
e	-CH(CH ₃) ₂	88-98	43,63	43,72	5,00	5,05
f	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	87-90	44,95	45,02	5,28	5,20
g	-CH(CH ₂ CH ₃) ₂	105-111	46,15	46,23	5,55	5,66
h		98-101	43,84	43,96	4,60	4,52

5

10

15

TABEL 1 (fortsat)

Eks.	R	smp., °C	C		H	
			bereg- net	fundet	bereg- net	fundet
i		100-103	47,60	47,38	5,26	5,63
j		120-125	49,07	49,79	4,70	4,42
k		90-93	49,03	49,45	4,71	4,71
l		77.5-81	40,73	40,69	4,56	4,71
m		128-136	48,11	47,68	4,25	4,07

5

|

Fremstilling af dihydroxypiperidiner

Til tilvejebringelse af dihydroxypiperidin-prækursoren (B) kan man anvende fire forskellige metoder. Den første metode (metode I) er den, hvor en blanding af to ækvivalenter af en 3-ketoester, et ækvivalent af et passende aldehyd og 1,5 ækvivalenter af ammoniumhydroxid tilbagesvales i ethanol i 4-18 timer og koncentrerer til tilvejebringelse af B på lignende måde som den fra litteraturen kendte metode.

I den anden metode (metode II), (Journal of Heterocyclic Chemistry, bind 17, 1109 (1980)) omrøres en blanding af et ækvivalent dihydroxytetrahydropyran med strukturen A, 1,5 ækvivalenter vandigt ammoniumhydroxid og en passende mængde ethanol ved stuetemperatur eller holdes under omrøring i 4-18 timer og koncentrerer. Remanensen rekrySTALLISERES fra det passende opløsningsmiddel eller renses på en anden passende måde til tilvejebringelse af (B).

I den tredje metode (metode III) fører man en strøm af gasformig ammoniak gennem en opløsning af dihydroxytetrahydropyran med strukturen (A) i et passende opløsningsmiddel (såsom tetrahydrofuran, toluen eller methylenchlorid) i adskillige timer, indtil ^{19}F NMR analysen viser en fuldstændig reaktion. Reaktionsblandingen koncentrerer, og remanensen rekrySTALLISERES fra et passende opløsningsmiddel eller oprenses på anden måde til tilvejebringelse af prækursoren med strukturen (B).

I den fjerde metode (metode IV) omrøres en blanding af to ækvivalenter af en passende 3-ketoester, et ækvivalent af et passende aldehyd og en katalytisk mængde piperidin med eller uden et passende solvent ved 40-100 °C i et tidsrum på fra adskillige timer til adskillige dage, indtil ^{19}F NMR analysen indikerer fuldstændig reaktion. Efter af-

slutningen af det før angivne første trin i metode IV tilføres der et passende opløsningsmiddel til den før angivne reaktionsblanding, hvis det første reaktionstrin gennemføres uden opløsningsmiddel. En strøm af vandfri ammoniakgas føres gennem opløsningen ved 40-70 °C, indtil ¹⁹F NMR indikerer en fuldstændig reaktion (sædvanligvis et tidsrum på ca. 6 til 10 timer). Reaktionsblandingen koncentrerer, og remanensen rekrystalliseres fra et passende opløsningsmiddel til tilvejebringelse af præcursorstrukturen (B).

Metode IV er den foretrukne metode, fordi den tilvejebringer et højere udbytte af det ønskede produkt.

For yderligere at illustrere metoderne I-IV skal der henvises til de følgende eksempler n-ff.

EKSEMPEL n

Fremstilling af dimethyl-2,6-bis(trifluormethyl)-2,6-dihydroxy-4-isobutyl-3,5-piperidindicarboxylat

Til en opløsning af 344 g (0,920 mol) råprodukt fra eksempel b i 500 ml tetrahydrofuran (THF) tilføres der 58 g (3,41 mol) gasformig ammoniak i 3 timer. Reaktionsblandingen koncentrerer, og remanensen (332 g) rekrystalliseres fra hexanether til dannelse af 53,7 g (13% udbytte fra methyltrifluoracetoacetat) af det ønskede produkt som et hvidt, fast stof, smp. 102-106 °C.

30

Analyse beregnet for C₁₅H₂₁F₆N₁O₆:

C 42,36, H 5,00, N 3,29

Fundet:

C 42,84, H 4,94, N 3,29

Moderluden koncentrerer for at tilvejebringe mere af det ønskede, rå produkt.

EKSEMPEL oFremstilling af diethyl-2,6-bis(trifluormethyl)-2,6-dihydroxy-4-(2-furyl)-3,5-piperidindicarboxylat

5 Til en 500 ml 3-halset beholder tilføres der 60 ml ethanol, 29,07 g (0,3 mol) 2-furaldehyd og 110 g (0,6 mol) ethyltrifluoracetoacetat. Reaktionsblandingen afkøles i et isbad før 21,15 g (0,35 mol) vandigt ammoniumhydroxid
10 langsomt tilsættes under omrøring. Blandingen opvarmes under tilbagesvaling i 2 timer og afkøles. Det resulterende bundfald filtreres og rekrySTALLISERES fra varm ethanol til dannelsen af 53,34 g (39%) krystaller, smp. 129-131 °C.

15 Analyse beregnet for $C_{17}H_{17}F_6N_1O_7$
C 44,06, H 4,10, N 3,02
Fundet: C 44,04, H 4,12, N 3,03

20 EKSEMPEL pFremstilling af diethyl-2,6-bis(trifluormethyl)-2,6-dihydroxy-4-propyl-3,5-piperidindicarboxylat

25 Til en 500 ml rundbundet beholder tilførte man 150-200 ml ethanol og 40 g (0,0909 mol) produkt fra eksempel a. Blandingen omrøres med en magnetisk omrører, mens 8,23 g (0,136 mol) 58% vandigt ammoniumhydroxid langsomt tilsættes til beholderen. Blandingen omrøres i 18 timer under
30 nitrogen. Bundfaldet filtreres til dannelsen af 17,83 g (44,68%) af det ønskede produkt, smp. 140-142 °C.

35 Analyse beregnet for $C_{16}H_{23}O_6N_1F_7$:
C 43,73, H 5,23, N 3,18
Fundet: C 43,67, H 5,26, N 3,19

EKSEMPEL qFremstilling af trans-diethyl-2,6-bis(difluormethyl)-2,6-dihydroxy-4-isobutyl-3,5-piperidindicarboxylat

5

Til en blanding af 25,0 g (0,150 mol) ethyldifluoracetoacetat (EDFAA) og 8,04 mol (0,075 mol) isovaleraldehyd tilsættes 2 ml piperidin. Reaktionsblandingen bliver exotherm, og temperaturen af blandingen når 86 °C. Efter at

10 temperaturen af reaktionsblandingen er aftaget til stuetemperatur, bliver reaktionsblandingen behandlet med THF (100 ml). Gasformig NH₃ føres gennem den før angivne THF-opløsning, indtil ¹⁹F NMR indikerer fuldstændig reaktion. Reaktionsblandingen koncentrerer til 32,77 g (100%) af en

15 olie, som indeholder det ønskede produkt og dets cis-isomere. Denne olie krystalliseres fra hexan til dannelsen af et fast stof. En del af dette (5,0 g) opløses i ether. Etheropløsningen vaskes med vand, tørres (MgSO₄) og koncentrerer til en olie, som krystalliserer ved henstand.

20 Ved rekrySTALLISATION fra hexan fremkommer der 1,0 g (22,8%) af dette ønskede produkt som et hvidt, fast stof, smpt. 98-100 °C. Dette materiale identificeres som den trans-isomere ved ¹⁹F NMR.

25

Analyse beregnet for C₁₇H₂₇F₄NO₆

C 48,92, H 6,52, N 3,36

Fundet:

C 48,93, H 6,51, N 3,31

EKSEMPEL r

30

Fremstilling af diethyl-2,6-bis(trifluormethyl)-2,6-dihydroxy-4-butyl-3,5-piperidindicarboxylat

Til en 500 ml 3-halset beholder tilføjes der 40 g (0,0881

35 mol) af produktet fra eksempel d i tabel 1 og ca. 200-250 ml THF. Beholderen forsynes med to kondensororganer med tørre og en indgang for nitrogen. 5 g (0,294 mol) ammoni-

akgas bobles ind i opløsningen, og opløsningen omrøres i 18 timer. De organiske stoffer koncentrerer, fortyndes med ethylether, vaskes i vand, tørres over vandfrit MgSO_4 og koncentrerer. Remanensen tritureres med n-hexan og
5 filtreres til dannelsen af 7,57 g (19%) af det ønskede produkt, smp. 77-80 °C.

Analyse beregnet for $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{F}_6\text{N}_1\text{O}_6$:

C 45,03, H 5,51, N 3,09

10 Fundet: C 44,96, H 5,58, N 3,03

Yderligere eksempler på 2,6-dihydroxypiperidiner med strukturen B, som vist i det foregående, fremstilles i henhold til den før beskrevne metode i eksempel n til r
15 og anført i tabel 2.

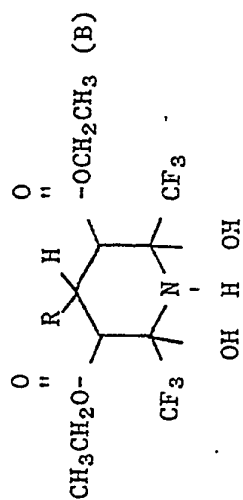
20

25

30

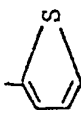
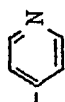
35

TABEL 2
FREMSTILLING AF DIHYDROXYPIPERIDINER



Eks.-	R	smp., °C	n _D ²⁵	C				H				N	
				bereg- net.	fundet	bereg- net	fundet	bereg- net	fundet	bereg- net	fundet	bereg- net	fundet
s	-CH ₃	133-135		41,07	41,28	4,15	4,25	3,42	3,35				
t	-CH ₂ CH ₃	129-131		42,35	42,40	4,94	5,00	3,29	3,33				
u	-CH(CH ₃) ₂	85-89		43,74	44,08	5,28	5,13	3,19	2,74				

TABEL 2 (fortsat)

Eks.	R	smp., °C	n_D^{25}	C		H		N	
				$\frac{\text{be-reg-net}}{\text{fun-det}}$	$\frac{\text{be-reg-net}}{\text{fun-det}}$	$\frac{\text{be-reg-net}}{\text{fun-det}}$	$\frac{\text{be-reg-net}}{\text{fun-det}}$		
v	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	69-73		45,03	45,20	5,51	5,50	3,09	3,11
w		103-105		42,58	43,08	3,96	4,06	2,92	2,78
x		179°		45,58	45,51	4,25	4,03	5,91	5,52
y		133-135		45,58	45,59	4,25	4,28	5,91	5,90
z	$-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$	86-89		46,25	46,67	5,82	5,79	3,00	3,17
aa		134-141		49,28	50,38	4,72	4,67	2,87	2,78

TABEL 2 (fortsat)

Eks.	R	smp. °C	n_D^{25}	C		H		N	
				be- reg- net	fun- det	be- reg- net	fun- det	be- reg- net	fun- det
bb		99-101		48,21	47,96	4,27	4,25	2,96	2,79
5	cc	55-73		40,76	40,81	4,92	4,86	2,97	3,10
	-CH ₂ CH ₂ SCH ₃								
	dd	122-123		40,82	40,87	4,80	4,70	3,17	3,40
ee	-CH ₂ OCH ₃								
	-CH ₂ CH ₂ OCH ₂ CH ₃		1,4269	43,50	43,82	5,37	5,30	2,98	3,14
ff	-CH ₂ OCH ₂ - 	102-109		48,75	48,74	4,87	4,87	2,71	2,71

Fremstilling af dihydropyridiner

5 Dihydropyridin-præcursorerne med strukturen (C) fremstilles ved dehydrering af de tilsvarende dihydroxypiperidiner med dehydreringsmidler, såsom koncentreret svovlsyre (metode V) eller trifluoreddikesyreanhydrid (metode VI) eller ved azeotropisk fjernelse af vand med p-toluensulfonsyre som katalysator (metode VII).

10 For yderligere at illustrere de før beskrevne metoder VI-VII skal der henvises til de følgende eksempler gg-fff.

EKSEMPEL gg

15 Fremstilling af en 2:1 blanding af dimethyl-2,6-bis(trifluormethyl)-1,4-dihydro-4-isobutyl-3,5-pyridindicarboxylat og dets 3,4-dihydropyridin-isomere

20 Til en med isvand afkølet blanding af 200 ml koncentreret svovlsyre og 200 ml methylenchlorid tilsættes 48,7 g (0,115 mol) af produktet fra eksempel n på én gang. Reaktionsblandingen omrøres i 20 minutter og hældes i 1 liter isvand. Methylenchloridlaget separeres og vaskes en gang med 100 ml mættet natriumbicarbonat, tørres og koncentrerer til dannelsen af 28,0 g (64,6%) rå produkt. En del (5,0 g) af dette produkt bliver kuglerohr-destilleret ved 0,5 torr (kedeltemperatur ved 120 °C) til dannelsen af 4,8 g af det ønskede produkt n25/D 1,4391.

30 Analyse beregnet for $C_{15}H_{17}F_6N_1O_4$:
 C 46,28, H 4,40, N 3,60
 Fundet: C 46,39, H 4,44, N 3,60

EKSEMPEL hhFremstilling af diethyl-2,6-bis(difluormethyl)-1,4-dihydro-4-isobutyl-3,5-pyridindicarboxylat

5

En 5,0 g (0,012 mol) rå cis- og trans-blanding af produktet fra eksempel q omrøres med 10 ml trifluoreddikesyreanhydrid. Temperaturen af reaktionsblandingen stiger til 36 °C. Efter at temperaturen er faldet til stuetemperatur, bliver reaktionsblandingen koncentreret. Remanensen opløses i ether og vaskes med mættet NaHCO₃, tørres (MgSO₄) og koncentrerer til en olie (3,76 g, 82,3%), som bliver kromatograferet ved HPLC med 10% ethylacetat/cyclohexan som eluent til dannelsen af 1,73 g (37,8%) af det ønskede produkt som en olie, n₂₅/D 1,4716.

15

Analyse beregnet for C₁₇H₂₃F₄NO₄:

C 53,54, H 6,08, N 3,67

Fundet:

C 53,38, H 6,40, N 3,25

20

EKSEMPEL iiFremstilling af diethyl-2,6-bis(trifluormethyl)-1,4-dihydro-4-(2-thienyl)-3,5-pyridindicarboxylat

25

Ca. 100 ml toluen tilbagesvales med en Dean-Stark fælde for at fjerne vand. Til det afkølede toluen tilsættes 20 g (0,0418 mol) af produktet fra eksempel w i tabel 2 og 2,0 g (0,0105 mol) p-toluensulfonsyre. Blandingen opvarmes til tilbagesvaling og tilbagesvales i 5,5 timer. Opløsningen afkøles og filtreres. Opløsningsmidlet afdestilleres og produktet kromatograferes med 20% ethylacetat/cyclohexan som eluent. Vægten af produkt - 2,45 g (13,3%), n₂₅/D 1,4937.

35

Analyse beregnet for $C_{17}H_{15}O_4N_1F_6S_1$

C 46,04, H 3,38, N 3,16, S 7,22

Fundet:

C 46,11, H 3,44, N 3,12, S 7,16

5 I den foretrukne metode til tilvejebringelse af de ønske-
de dihydropyridiner tilvejebringes der en første reakti-
on, hvori man lader en blanding af to ækvivalenter af en
passende 3-ketoester, et ækvivalent af et passende alde-
hyd og en katalytisk mængde af piperidin reagere ved 40-
10 100 °C med eller uden et passende opløsningsmiddel (såsom
methylenchlorid) i 4-10 timer. Efter at reaktionen er af-
sluttet, som indikeret ved ^{19}F NMR analyse, tilføjer man
methylenchlorid til produktet, og gasformig ammoniak fø-
res gennem blandingen, indtil den anden reaktion er af-
15 sluttet. Reaktionsblandingen bliver derpå rensset med ni-
trogen for at fjerne overskud af ammoniak. Reaktionsblan-
dingen bliver derpå afkølet med et bad af isvand til 5-10
°C, før man behandler med koncentreret svovlsyre. Efter
at reaktionsblandingen har været omrørt i et tidsrum af
20 10 minutter til 2 timer, hældes blandingen på knust is,
methylenchloridlaget separeres, tørres og koncentrerer
til tilvejebringelse af de ønskede dihydropyridiner. Ved
denne udførelsesform fremstilles det ønskede dihydropyri-
din i én reaktionsbeholder uden isolation af intermedia-
25 terne dihydroxytetrahydropyran. Den ønskede dihydropyri-
din opnås derfor i bedre udbytte. For at illustrere den
før angivne metode skal der henvises til de følgende
eksempler.

30 EKSEMPEL jj

Syntese i én beholder af en blanding af diethyl-2,6-bis-
(trifluormethyl)-1,4-dihydro-4-ethyl-3,5-pyridindicar-
boxylat og dets 3,4-dihydropyridin-isomere

35

En blanding af 368 g (2,0 mol) ethyltrifluoracetoacetat,
58 g (1,0 mol) propionaldehyd og 1 ml piperidin i 400 ml

methylenchlorid omrøres i 1 time ved 20 °C og derpå i 1 time ved 30 °C og tilbagesvales i 1 time og afkøles. Yderligere 16,8 g (0,289 mol) propionaldehyd sættes til den før angivne blanding, og tilbagesvalingen fortsættes
5 derpå i 2 timer. Varmekappen fjernes. Gennem reaktionsblandingens tilføjer man 108 g (6,35 mol) ammoniakgas i 2 timer. Reaktionsblandingens omrøres i 40 timer ved 20 °C og afkøles derpå i isvand. Til reaktionsblandingens til-sættes omhyggeligt 100 ml koncentreret svovlsyre i 20 minutter efterfulgt af yderligere 300 ml koncentreret
10 svovlsyre i 10 minutter. Reaktionsblandingens hældes på 600 g knust is i et 4 liter bager. Methylenchloridlaget separeres, tørres (MgSO_4) og koncentrerer til dannelsen af 386 g af en olie, der indeholder en blanding af det ønskede produkt og dets 3,4-dihydro-isomere. Denne olie til-sættes til en under kraftig omrøring bestående blanding af 300 ml koncentreret svovlsyre og 300 ml methylenchlorid. Blandingens omrøres i 30 minutter og hældes på 1 kg is. Methylenchloridlaget separeres, tørres (MgSO_4) og
20 koncentrerer til dannelsen af 348 g af en olie, som tritureres med 400 ml petroleumether for at fjerne 9,5 g af et uopløseligt, fast stof. Petroleumetherfiltratet bliver derpå koncentreret. Remanensen bliver kugelrohr-destilleret ved 0,4 torr til dannelsen af 290 g (74,5%) af en
25 olie, der er over 90% ren, og som er en blanding af det ønskede produkt indeholdende 1,4-dihydro (84%) og dets 3,4-dihydro (16%) isomere bestemt ved en ^{19}F NMR analyse.

Yderligere eksempler på dihydropyridiner med strukturen
30 (C) i reaktionsskema I fremstilles i henhold til de før beskrevne metoder i eksemplerne gg til jj og er opført i tabel 3. I alle eksemplerne i tabel 3 er R_3 ethyl.

TABEL 3

FREMSTILLING AF DIHYDROPYRIDINER

Eks.	R		n ²⁵ D	C			H		N		
	R ₁	1,4		3,4	be-reg-net	fun-det	be-reg-net	fun-det	be-reg-net	fun-det	
kk	CF ₃	-CH ₃	1,4377	100		44,81	44,98	4,03	4,06	3,73	3,61
ll	CF ₃	-CH ₂ CH ₃	1,4441	100		46,27	46,41	4,37	4,19	3,59	3,62
mm	CF ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	1,4427	100		47,88	47,92	4,23	4,28	3,49	3,47
nn	CF ₃	-CH(CH ₃) ₂	1,4440	100		47,64	47,69	4,71	4,75	3,47	3,46
oo	CF ₃	-CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	1,4414	100		48,95	48,95	5,03	5,09	3,35	3,35
pp	CF ₃	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	1,4420	100		48,92	48,78	5,03	5,06	3,35	3,31
qq	CF ₃		1,4820	100		52,98	53,24	4,63	4,27	3,09	3,09
rr	CF ₃		1,4720	100		47,77	47,83	3,51	3,51	3,27	3,25

TABEL 3 (fortsat)

Eks.	R	R ₁	1,4	3,4	n ²⁵ D	C		H		N	
						be- reg- net	fun- det	be- reg- net	fun- det	be- reg- net	fun- det
ss		CF ₃	100		(a)	49,31	49,33	3,65	3,72	6,39	6,39
tt		CF ₃	100		(b)	49,31	49,32	3,65	3,68	6,39	6,35
uu		CF ₃		100	1,4586	51,46	50,15	5,23	5,38	3,16	3,24
vv		CF ₃	100		1,4845	52,40	52,48	4,40	4,42	2,91	2,92
ww		CF ₃	92	8	1,4436	44,45	44,26	4,23	4,40	3,46	3,22
xx		CF ₃	85	15	1,4419	47,12	46,96	4,88	4,69	3,23	3,02

TABEL 3 (fortsat)

Eks.	R	R ₁	1,4	3,4	n ²⁵ D	C		H		N	
						be- reg- net	fun- det	be- reg- net	fun- det	be- reg- net	fun- det
yy	-CH ₂ SCH ₃	CF ₃	89	11	1,4486	42,76	42,72	4,07	4,24	3,32	3,07
zz	-CH ₂ CH ₂ SCH ₃	CF ₃	84	14	1,4688	44,14	44,12	4,40	4,19	3,22	3,05
aaa	-CH(CH ₂ CH ₃) ₂	CF ₃	100		1,4433	50,11	50,15	5,37	4,99	3,25	3,22
bbb	-CH ₂ CH ₂ CH ₃	CF ₂ H	100		1,4726	52,32	51,98	5,76	5,86	3,81	3,66
ccc		CF ₂ H	100		(c)	56,02	56,16	6,18	6,42	3,44	3,42
ddd		CF ₃	100		(d)	52,18	52,33	3,92	3,95	3,20	3,16
eee	-CHCH ₂ CH ₃ CH ₃	CF ₃	80	20	1,4417	48,92	49,05	5,07	5,10	3,36	3,34
fff	-CH ₂ C(CH ₃) ₃	CF ₃	75	25	1,4393	50,12	50,19	5,37	5,37	3,25	3,20

(a) smd. 171-172°C
 (b) smd. 136-138°C
 (c) smd. 40-44°C
 (d) smd. 42-45°C

De følgende eksempler illustrerer fremstillingen af særlige, nye herbicider og intermediater til fremstilling af herbicider ifølge opfindelsen.

- 5 For at fremstille de symmetriske 3,5-pyridindicarboxylater i henhold til reaktionsskema 1 behandles de tilsvarende dihydropyridiner C med natriumnitrit i eddikesyre. Den før angivne metode illustreres i eksempel 1 til 11.

10 EKSEMPEL 1

Fremstilling af diethyl-2,6-bis(trifluormethyl)-4-ethyl-3,5-pyridindicarboxylat

- 15 Til en 250 ml beholder tilføres der 35 ml iseddikesyre og 13,89 g (0,0354 mol) diethyl-2,6-bis(trifluormethyl)-4-ethyl-1,4-dihydro-3,5-pyridindicarboxylat. Natriumnitrit tilføres i en mængde af 3 g (0,0434 mol), og blandingen omrøres i 72 timer under nitrogen. Opløsningen hældes
20 over is/vand og omrøres. De organiske stoffer ekstraheres i ether og vaskes med vandig, mættet natriumbicarbonatopløsning. Organiske stoffer bliver derpå tørret på vandfrit magnesiumsulfat, filtreret og koncentreret til dannelse af 4,93 g (35,67%) produkt, smp. 33-35 °C.

25

Analyse beregnet for $C_{15}H_{15}O_4N_1F_6$:

C 46,51, H 3,87, N 3,61

Fundet:

C 46,54, H 3,90, N 3,63

30 EKSEMPEL 2

Fremstilling af diethyl-2,6-bis(trifluormethyl)-4-methyl-3,5-pyridindicarboxylat

- 35 Til en 50 ml rundbundet beholder tilføres der 20 ml iseddikesyre. Hertil tilsættes 5 g (0,0133 mol) diethyl-2,6-bis(trifluormethyl)-4-methyl-1,4-dihydro-3,5-pyridindi-

carboxylat, fulgt af langsom tilsætning af 3 g (0,0434 mol) natriumnitrit. Beholderen bliver øjeblikkeligt forsynet med et kondenserorgan og en nitrogenledning, omrøringen fortsættes i 18 timer, og blandingen hældes over knust is og vand. De organiske stoffer ekstraheres to gange med ether, vaskes en gang med mættet vandig natriumchlorid og vaskes to gange med mættet vandig natriumbicarbonatopløsning. De organiske stoffer tørres over vandfrit magnesiumsulfat og koncentrerer til dannelse af 2,16 g (43,5%) produkt, smp. 55-58 °C.

Analyse beregnet for $C_{14}H_{13}F_6NO_4$:

C 45,05, H 3,48, N 3,75

Fundet:

C 44,95, H 3,56, N 3,75

På lignende måde som beskrevet i eksempel 1 og 2 i det foregående, men ved i stedet at anvende de passende udgangsmaterialer og reaktionsbetingelser, fremstiller man andre pyridindicarboxylater. De samme eller dermed ækvivalente opløsningsmidler, baser og katalysatorer samt de passende temperaturer og tider anvendes uden vanskelighed i disse udførelsesformer for fremgangsmåden. Typiske andre forbindelser, der er fremstillet i overensstemmelse med den før angivne metode, er vist i tabel 4 sammen med visse af deres fysiske egenskaber.

30

35

TABEL 4
FREMSTILLING AF SYMMETRISKE
3,5-PYRIDINDICARBOXYLATER (D)

Eks. nr.	Udgangs- materiale produkt fra eks.	Forbindelse	Empirisk formel	Smp. n_D^{25} °C	Analyse		
					grund- stof	bereg- net %	fun- det %
3	ddd	Diethyl-2,6-bis(trifluor- methyl)-4-phenyl-3,5- pyridindicarboxylat	$C_{19}H_{15}F_6N_1O_4$	1,4696	C	52,42	52,47
					H	3,47	3,51
					N	3,22	3,20
4	rr	Diethyl-2,6-bis(trifluor- methyl)-4-(2-furyl)-3,5- pyridindicarboxylat	$C_{17}H_{13}F_6N_1O_5$	45-47	C	48,00	47,97
					H	3,05	3,08
					N	3,29	3,29
5	ii	Diethyl-2,6-bis(trifluor- methyl)-4-(2-thienyl)-3,5- pyridindicarboxylat	$C_{17}H_{13}F_6N_1O_4S_1$	48-50	C	46,25	46,13
					H	2,94	2,94
					N	3,14	3,14
					S	7,25	7,31
6	mm	Diethyl-2,6-bis(trifluor- methyl)-4-propyl-3,5- pyridindicarboxylat	$C_{16}H_{17}O_4N_1F_6$	1,4315	C	47,88	48,15
					H	4,23	3,85
					N	3,49	3,47
7	pp	Diethyl-2,6-bis(trifluor- methyl)-4-isobutyl-3,5- pyridindicarboxylat	$C_{17}H_{19}O_4N_1F_6$	1,4280	C	49,15	48,93
					H	4,57	4,66
					N	3,37	3,45

TABEL 4 (fortsat)

Eks. nr.	Udgangs- materiale Produkt fra eks.	Forbindelse	Empirisk - formel	Smp. °C	n_D^{25}	grund- stof	Analyse bereg- net %	fun- det %
8	tt	Diethyl-2,6-bis(trifluor- methyl)-4-(3-pyridyl)-3,5- pyridindicarboxylat	$C_{18}H_{14}O_4N_2F_6$		1,4710	C H N	49,55 3,23 6,42	49,58 3,26 6,37
9	ss	Diethyl-2,6-bis(trifluor- methyl)-4-(4-pyridyl)-3,5- pyridindicarboxylat	$C_{18}H_{14}O_4N_2F_6$		1,4711	C H N	49,55 3,23 6,42	49,27 3,27 6,47
10	ww	Diethyl-2,6-bis(trifluor- methyl)-4-(methoxymethyl)- 3,5-pyridindicarboxylat	$C_{15}H_{15}F_6NO_5$		1,4291	C H N	44,67 3,75 3,47	44,79 3,78 3,44
11	bbb	Diethyl-2,6-bis(difluor- methyl)-4-propyl-3,5- pyridindicarboxylat	$C_{16}H_{19}F_4NO_4$	22		C H N	52,60 5,24 3,43	52,63 5,61 3,65

De følgende eksempler 12-27 illustrerer en ny fremgangsmåde til fremstilling af forbindelser ifølge opfindelsen repræsenteret ved formel II.

5 EKSEMPEL 12

Fremstilling af diethyl-2-(difluormethyl)-4-ethyl-6-(trifluormethyl)-3,5-pyridindicarboxylat

10 En blanding af 1558 g (4,00 mol) diethyl-2,6-bis(trifluormethyl)-1,4-dihydro-4-ethyl-3,5-pyridindicarboxylat, 628 g (4,0 mol) 1,8-diazabicyclo-[5.4.0]-undec-5-en (DBU) og 500 ml tetrahydrofuran holdes under tilbagesvaling i 19 timer, afkøles og hældes i en blanding af 2 kg is og
15 250 ml koncentreret saltsyre. Det organiske lag separeres, og det vandige lag ekstraheres med 500 ml CH_2Cl_2 to gange. De kombinerede organiske materialer tørres (MgSO_4) og koncentreres. Remanensen kugelrohr-destilleres ved 1 torr (kedeltemperatur 150-160 °C) til dannelse af 1158 g
20 (78,5%) ønsket produkt, n 25/D 1,4458.

Analyse beregnet for $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{F}_5\text{NO}_4$
C 48,78, H 4,37, N 3,79

Fundet: C 48,75, H 4,29, N 3,72

25

EKSEMPEL 13

Fremstilling af diethyl-2-(difluormethyl)-4-n-propyl-6-(trifluormethyl)-3,5-pyridindicarboxylat

30

En blanding af 20,0 g (0,05 mol) diethyl-2,6-bis(trifluormethyl)-1,4-dihydro-4-n-propyl-3,5-pyridindicarboxylat, 7,62 g (0,05 mol) DBU og 200 ml THF holdes under tilbagesvaling i 9 timer, afkøles og hældes i 500 ml is-
35 vand. Blandingen ekstraheres med ether (2 x 200 ml). Etherekstrakten vaskes med fortyndet saltsyre, tørres (MgSO_4) og koncentreres til dannelse af 12,4 g (64,5%) af

det ønskede produkt, n 25/d 1,4436.

Analyse beregnet for $C_{16}H_{18}F_5N_1O_4$

C 50,13, H 4,73, N 3,65

5 Fundet: C 49,92, H 4,71, N 3,58

EKSEMPEL 14

10 Fremstilling af dimethyl-2-(difluormethyl)-6-(trifluormethyl)-4-isobutyl)-3,5-pyridindicarboxylat

(a) Reaktion af produktet fra eksempel gg med DBU

15 En blanding af 23,0 g (0,0591 mol) af produktet fra eksempel gg, 12,1 g (0,077 mol) 96% rent DBU og 100 ml THF holdes under tilbagesvaling i 3 dage og hældes i 250 ml 3 N HCl. Oliebundfaldet ekstraheres i ether (2 x 100 ml). Etherekstrakterne tørres ($MgSO_4$) og koncentrerer til dannelse af 14,4 g af en olie, som i henhold til 1H NMR
20 indeholdt det ønskede produkt og sure produkter. Denne olie opløses i ether og ekstraheres med 100 ml mættet natriumbicarbonat. Etherlaget tørres ($MgSO_4$) og koncentrerer til dannelse af 8,9 g af en olie, som er 71% rent, ønsket produkt (i henhold til ^{18}F NMR).

25 Natriumbicarbonattekstrakten gøres sur med koncentreret HCl til dannelse af en olie, som ekstraheres i ether. Etherlaget tørres ($MgSO_4$) og koncentrerer til dannelse af 4,8 g af en remanens, der indeholdt monocarboxylsyre og
30 dicarboxylsyre (9:1), afledt af det ønskede produkt. Denne remanens behandles med 3,0 g (0,0217 mol) kaliumcarbonat, 20 ml methyliodid og 50 ml acetone. Blandingen holdes under tilbagesvaling i 42 timer og koncentrerer. Remanensen behandles med vand og ekstraheres med ether (2 x
35 100 ml). Etherlaget tørres og bliver koncentreret. Remanensen bliver kugelrohr-destilleret ved 1 torr (kedeltemperatur 130 °C) til dannelse af 5,1 g (23,4% fra eksempel

gg) af det ønskede produkt som en olie, $n_{25/D}$ 1,4478. Dette prokrySTALLISERER efter henstand, smp. 36-37 °C.

Analyse beregnet for $C_{15}H_{16}F_5N_1O_4$:

5 C 48,79, H 4,37, N 3,79

Fundet: C 48,75, H 4,39, N 3,77

Det før beskrevne rene, ønskede produkt blev kromatograferet ved HPLC med 3% ethylacetat/cyclohexan som eluent til dannelsen af en første fraktion (0,79 g, retentionstid 7-8,5 minutter), der blev identificeret som methyl-6-(difluormethyl)-4-(isobutyl)-2-(trifluormethyl)-3-pyridin-carboxylat. Den anden fraktion (retentionstid 8,518,5 minutter) er yderligere 6,4 g (29,4%) rent, ønsket produkt, $n_{25/D}$ 1,4474.

(b) Reaktion af produktet fra eksempel gg med tributylamin

20 En blanding af 38,9 g af et 80% rent produkt fra eksempel gg og 20,5 g tributylamin opvarmes til 155 °C i 30 minutter. Reaktionsblandingen blev afkølet til 30 °C og fortyndet med 100 ml toluen. Toluenuopløsningen vaskes successivt med 6 N saltsyre, mættet natriumbicarbonat og saltvand, tørres og koncentrerer til dannelsen af 36,4 g af et 73% rent produkt, hvilket svarer til et 86% udbytte. Denne reaktion kan også gennemføres i overskud af tributylamin (10 ækvivalenter), hvilket i det væsentlige frembringer resultater af lignende art.

30

(c) Reaktion af produktet fra eksempel gg med tributylamin i toluen

35 En blanding af 38,9 g af et 80% rent produkt fra eksempel gg, 20,4 g tributylamin og 30 ml toluen opvarmes til 115 °C i 40 minutter og holdes ved 115 °C i 1 time og 40 minutter. Reaktionsblandingen afkøles og oparbejdes som un-

der (b) til dannelse af 36,3 g af et 76% rent produkt, hvilket svarer til et 90% udbytte.

5 (d) Reaktion af produktet fra eksempel gg med triethyl-
amin

En blanding af 11,8 g 80% rent produkt fra eksempel gg og 3,34 g triethylamin opvarmes til 100 °C i 10 minutter, derpå til 125 °C i 10 minutter. Reaktionsblandingen afkø-
10 les og oparbejdes som angivet under (b) til dannelse af 8,14 g af et 76% rent produkt, hvilket svarer til 63% udbytte.

15 (e) Reaktion af produktet fra eksempel gg med 2,6-lutidin
i nærværelse af en katalytisk mængde af DBU

En blanding af 5,0 g produkt fra eksempel gg og 2,13 g 2,6-lutidin opvarmes til 143 °C i 30 minutter. To dråber DBU tilsættes, og reaktionsblandingen opvarmes i yderli-
20 gere 1 time og 30 minutter, afkøles og oparbejdes som angivet under (b) til dannelse af 4,23 g af det ønskede produkt. Reaktionen kan også gennemføres med overskud af 2,6-lutidin og en katalytisk mængde af DBU uden opløsningsmiddel eller i nærværelse af toluen som opløsnings-
25 middel, hvilket frembringer lignende resultater.

EKSEMPEL 15

30 Fremstilling af diethyl-2-(difluormethyl)-4-isopropyl-6-
(trifluormethyl)-3,5-pyridindicarboxylat

En blanding af 50,0 g (0,124 mol) diethyl-2,6-bis(trifluormethyl)-1,4-dihydro-4-isopropyl-3,5-pyridindicarb-
oxylat, 18,87 g (0,124 mol) DBU og 200 ml THF holdes un-
35 der tilbagesvaling i 18 timer og hældes i vand og ekstraheres med ether. Etherekstrakten vaskes med fortyndet saltsyre, tørres (MgSO_4) og koncentrerer. Remanensen

bliver kuglerohr-destilleret ved 1 torr til dannelse af 17,97 g (37,8%) af det ønskede produkt, der er en væske, $n_{25/D}$ 1,4465.

- 5 Analyse beregnet for $C_{16}H_{18}F_5N_1O_4$:
 C 50,13, H 4,73, N 3,65
 Fundet: C 50,16, H 4,76, N 3,65

EKSEMPEL 16

10

Fremstilling af diethyl-2-(difluormethyl)-4-isobutyl-6-(trifluormethyl)-3,5-pyridincarboxylat

- 15 En blanding af 10,0 g (0,0240 mol) diethyl-2,6-bis(trifluormethyl)-1,4-dihydro-4-isobutyl-3,5-pyridindicarboxylat, 3,65 g (0,0240 mol) DBU og 150 ml THF holdes under tilbagesvaling i 18 timer og koncentrerres. Remanensen opløses i ether og vaskes med fortyndet saltsyre, tørres ($MgSO_4$) og koncentrerres. Remanensen kuglerohr-destilleres
- 20 ved 0,1 torr til dannelse af 4,80 g (50%) af det ønskede produkt som en olie, $n_{25/D}$ 1,4436.

- Analyse beregnet for $C_{17}H_{20}F_5N_1O_4$:
 C 51,39, H 5,07, N 3,53
 25 Fundet: C 51,35, H 5,08, N 3,51

EKSEMPEL 17

- 30 Fremstilling af diethyl-2-(difluormethyl)-4-cyclopropyl-6-(trifluormethyl)-3,5-pyridindicarboxylat

- 35 Til en opløsning af 40 g (0,0916 mol) diethyl-2,5-bis-(trifluormethyl)-2,6-dihydroxy-4-cyclopropyl-tetrahydropyran-3,5-dicarboxylat i 200 ml THF indføres der 55,5 g (3,26 mol) ammoniak. Reaktionsblandingen koncentrerres til dannelse af 38,5 g (96,7%) af et fast stof. En del (28 g) af dette materiale omrøres med 27,08 g (0,129 mol) tri-

fluoreddikesyreanhydrid i 1 dag. Reaktionsblandingen kon-
centreres og fortyndes med ether. Etheropløsningen vaskes
med mættet natriumbicarbonat, tørret (MgSO_4) og koncen-
treres til dannelse af 21 g (81,3%) af en olie, n 25/D
5 1,4460. Denne olie identificeres som diethyl-2,6-bis(tri-
fluormethyl)-4-cyclopropyl-1,4-dihydro-pyridin-3,5-dicar-
boxylat. En del (18 g) af denne olie og 150 ml THF be-
handles med 6,82 g (0,0449 mol) DBU. Reaktionsblandingen
holdes under tilbagesvaling i 24 timer og koncentreres.
10 Remanensen omrøres med vand og ekstraheres med ether.
Etherekstrakten vaskes med fortyndet HCl, tørres (MgSO_4)
og koncentreres. Remanensen krystalliseres til dannelse
af 13 g (76,0%) rå produkt. En del (2,0 g) af dette pro-
dukt rekrySTALLISERES fra petroleumether ved lav tempera-
15 tur til dannelse af 1,17 g (85%) ønsket produkt, smp. 30-
32 °C.

Analyse beregnet for $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{F}_5\text{N}_1\text{O}_4$:

C 50,40, H 4,23, N 3,67

20 Fundet: C 50,48, H 4,32, N 3,78

På lignende måde som i eksempel 12 fremstiller man andre
usymmetriske pyridinforbindelser ifølge opfindelsen, som
angivet i tabel 5.

25

30

35

TABEL 5
FREMSTILLING AF USYMMETRISKE
DIETHYL-PYRIDINDICARBOXYLATER

<u>Eks. nr.</u>	<u>Udgangs- materiale</u>	<u>Forbindelse</u>
18	kk	Diethyl-2-(difluormethyl)- 4-methyl-6-(trifluormethyl)- 3,5-pyridindicarboxylat
19	vv	Diethyl-2-(difluormethyl)- 4-phenylmethoxymethyl-6- (trifluormethyl)-3,5- pyridindicarboxylat
20	oo	Diethyl-2-(difluormethyl)- 4-n-butyl-6-(trifluormethyl)- 3,5-pyridindicarboxylat
21	uu	Diethyl-2-(difluormethyl)-4- cyclohexyl-6-(trifluormethyl)- 3,5-pyridindicarboxylat
22	aaa	Diethyl-2-(difluormethyl)-4- (1-ethylpropyl)-6-(trifluor- methyl)-3,5-pyridindicarboxylat

TABEL 5 (fortsat)

Eks. nr.	Empirisk formel	Smp. °C	n _D ²⁵	Analyse		
				grund- stof	bereg- net %	fun- det %
18	C ₁₄ H ₁₄ O ₄ N ₁ F ₅		1,4410	C	47,33	47,25
				H	3,97	4,02
				N	3,94	3,87
19	C ₂₁ H ₂₀ F ₅ N ₁ O ₅	48-51,5		C	54,67	54,43
				H	4,37	4,17
				N	3,04	3,01
20	C ₁₇ H ₂₀ F ₅ N ₁ O ₄		1,4443	C	51,39	51,43
				H	5,07	5,17
				N	3,53	3,48
21	C ₁₉ H ₂₂ F ₅ N ₁ O ₄		1,4614	C	53,90	54,19
				H	5,24	5,33
				N	3,31	3,51
22	C ₁₈ H ₂₂ F ₅ N ₁ O ₄		1,4489	C	52,55	52,29
				H	5,39	5,43
				N	3,40	3,33

TABEL 5 (fortsat)

<u>Eks. nr.</u>	<u>Udgangs- materiale</u>	<u>Forbindelse</u>
23	zz	Diethyl-2-(difluormethyl)- 4-(methylthioethyl)-6-(tri- fluormethyl)-3,5-pyridin- dicarboxylat.
24	ww	Diethyl-2-(difluormethyl)- 4-(methoxymethyl)-6-(tri- fluormethyl)-3,5-pyridin- dicarboxylat.
25	yy	Diethyl-2-(difluormethyl)- 4-(methylthiomethyl)-6-(tri- fluormethyl)-3,5-pyridin- dicarboxylat
26	eee	Diethyl-2-(difluormethyl)- 4-(1-methylpropyl)-6- (trifluormethyl)-3,5- pyridindicarboxylat

TABEL 5 (fortsat)

Eks. nr.	Empirisk formel	Smp °C	n _D ²⁵	Analyse		
				grund- stof	bereg- net %	fun- det %
23	C ₁₆ H ₁₈ F ₅ N ₁ O ₄ S ₁		1,4709	C	46,26	46,40
				H	4,37	4,41
				N	3,37	3,42
24	C ₁₅ H ₁₆ F ₅ N ₁ O ₅		1,4448	C	46,76	46,83
				H	4,19	4,21
				N	3,68	3,88
25	C ₁₅ H ₁₆ F ₅ N ₁ O ₄ S ₁		1,4748	C	44,89	45,04
				H	4,02	4,07
				N	3,49	3,35
26	C ₁₇ H ₂₀ F ₅ N ₁ O ₄		1,4471	C	51,39	51,32
				H	5,07	5,08
				N	3,53	3,50

EKSEMPEL 27Fremstilling af diethyl-2-(difluormethyl)-4-(2,2-dimethylpropyl)-6-(trifluormethyl)-3,5-pyridindicarboxylat

5

Til en opløsning af 11,0 g (0,105 mol) 3,3-dimethylbutanol i 20 ml methylenchlorid tilsættes der 3,11 g (0,15 mol) pyridinium-chlorchromat. Blandingen omrøres i 2 timer. Methylenchloridopløsningen dekanteres og filtreres gennem en silicagel-søjle. Silicagel-søjlen vaskes med 200 ml methylenchlorid. Den kombinerede methylenchloridopløsning koncentrerer under reduceret tryk ved 20 °C til dannelse af 3,7 g af en remanens, som er 66% rent 2,2-dimethylbutyraldehyd.

15

En blanding af det før angivne aldehyd, 14 g (0,076 mol) ethyl-trifluoracetoacetat, 0,5 ml piperidin og 50 ml THF holdes under tilbagesvaling i 3 dage og afkøles til stuetemperatur. Til den ovenfor angivne opløsning af THF tilføjes 36 g ammoniak i løbet af 1 time. Reaktionsblandingen holdes under omrøring med 100 ml vand og 100 ml ether. Etherlaget separeres, tørres og koncentrerer til dannelse af 14,9 g af en remanens. Remanensen hældes i en kold (10 °C) blanding af 50 ml koncentreret svovlsyre og 50 ml methylenchlorid. Blandingen holdes under omrøring i 10 minutter og hældes på 300 g knust is. Methylenchloridlaget separeres, tørres og koncentrerer. Remanensen kuglerohr-destillerer ved 0,4 torr. Den første fraktion (kedeltemperatur 90 °C) kasseres. Den anden fraktion (kedeltemperatur 120 °C) er 5,3 g af en olie, som renses ved HPLC med 10% ethylacetat/cyclohexan som eluent. Den første fraktion er 4,83 g af en sirup identificeret som diethyl-2,6-bis(trifluormethyl)-1,4-dihydro-4-(2,2-dimethylpropyl)-3,5-pyridindicarboxylat. En blanding af 3,83 g (0,0089 mol) af den før angivne sirup, 1,41 g (0,0089 mol) DBU og 50 ml THF holdes under tilbagesvaling i 20 timer og koncentrerer. Remanensen omrøres med 100 ml 6 N

35

HCl og 100 ml ether og filtreres. Etherfiltratet separeres, vaskes successivt med vand, mættet natriumbicarbonat, mættet natriumchlorid, tørres og koncentreres. Remanensen kugelrohr-destilleres ved 1 torr (kedeltemperatur 130 °C) til dannelse af 1,9 g af en olie, som renses ved HPLC med 3% ethylacetat/chlorid som eluent. Den første fraktion kasseres. Den anden fraktion frembringer 1,4 g af det ønskede produkt, n 25/D 1,4522.

10 Analyse beregnet for $C_{18}H_{22}F_5N_1O_4$:
 C 52,55, H 5,39, N 3,40
Fundet: C 52,54, H 5,42, N 3,40

15 Mono-syreforbindelserne, repræsenteret ved formel III, fremstilles ved selektiv hydrolyse af diesterforbindelser med formel II, som illustreres ved de følgende eksempler 28-37:

EKSEMPEL 28

20 Fremstilling af 2-(difluormethyl)-4-ethyl-6-(trifluormethyl)-3,5-pyridindicarboxylsyre, 5-ethylester

25 En blanding af 18,5 g (0,050 mol) af produktet fra eksempel 12, 3,3 g (0,072 mol) 85% kaliumhydroxid og 100 ml ethanol omrøres i 18 timer og hældes i vand. Reaktionsblandingen ekstraheres med 200 ml ether. Det vandige lag gøres surt med 50 ml koncentreret saltsyre. Det olieagtige bundfald ekstraheres i ether (2 x 100 ml), og ether-ekstrakterne tørres ($MgSO_4$) og koncentreres. Det tørrede, 30 faste stof rekrystalliseres fra ether-petroleumether til dannelse af 14,4 g (84,7%) af det ønskede produkt, smp. 117-120 °C.

35 Analyse beregnet for $C_{13}H_{12}F_5N_1O_4$:
 C 45,76, H 3,54, N 4,10
Fundet: C 45,77, H 3,42, N 4,09

EKSEMPEL 29Fremstilling af 2-(difluormethyl)-4-propyl-6-(trifluormethyl)-3,5-pyridindicarboxylsyre, 5-ethylester

5

Til en 500 ml beholder tilføres der 32 g (0,0835 mol) af produktet fra eksempel 13 og 150 ml ethanol. I en separat beholder kombineres 5,51 (0,0835 mol) 85% kaliumhydroxid og 75 ml vand. Det vandige KOH hældes i 500 ml beholderen, og blandingen opvarmes til tilbagesvaling i 18 timer. Reaktionsblandingen koncentrerer og omrøres i vand. Den vandige opløsning gøres sur med koncentreret HCl og ekstraheres med ethylether. De organiske stoffer tørres over vandfrit MgSO_4 , filtreres og koncentrerer til dannelsen af 23,15 g (78%) af det ønskede produkt, smp. 98-100 °C.

Analyse beregnet for $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_4\text{N}_1\text{F}_5$:
 C 47,32, H 3,98, N 3,94
 20 Fundet: C 47,45, H 3,99, N 3,95

EKSEMPEL 30

25 Fremstilling af 2-(difluormethyl)-4-isobutyl-6-(trifluormethyl)-3,5-pyridindicarboxylsyre, 5-methylester

En blanding af 6,4 g (0,0173 mol) af produktet fra eksempel 14, 1,2 g (0,0182 mol) 85% KOH, 30 ml methanol og 2 ml vand omrøres i 2 dage og koncentrerer. Remanensen blev omrørt med 200 ml vand og ekstraheret med ether. Det vandige lag gøres surt med koncentreret HCl, og det olieagtige bundfald ekstraheres i ether (2 x 100 ml). Etherekstrakterne tørres og koncentrerer til dannelsen af 5,9 g af et fast stof, som rekrystalliseres fra hexan til dannelsen af 4,9 g af det ønskede produkt som et fast stof, smp. 100-102 °C.

Analyse beregnet for $C_{14}H_{14}F_5N_1O_4$:

C 47,33, H 3,97, N 3,94

Fundet:

C 47,40, H 3,97, N 3,90

- 5 På lignende måde som i eksempel 28, 29 og 30 fremstilles andre 2-(difluormethyl)-6-(trifluormethyl)-3,5-pyridindicarboxylsyre-5-ethylestere ifølge opfindelsen, som angivet i tabel 6, ved hydrolyse af de angivne udgangsmaterialer.

10

15

20

25

30

35

TABEL 6

3,5-PYRIDINDICARBOXYLSYRE, 5-MONOESTERE

<u>Eks. nr.</u>	<u>Produkt</u>	<u>Udgangs- materiale</u>	<u>Empirisk formel</u>
31	2-(difluormethyl)- 4-isopropyl-6-(tri- fluormethyl)-3,5- pyridindicarboxyl- syre, 5-ethylester	eks. 15	$C_{14}H_{14}F_5N_1O_4$
32	2-(difluormethyl)- 4-isobutyl-6-(tri- fluormethyl)-3,5- pyridindicarboxyl- syre, 5-ethylester	eks. 16	$C_{15}H_{16}F_5N_1O_4$
33	2-(difluormethyl)- 4-n-butyl-6-(tri- fluormethyl)-3,5- pyridindicarboxyl- syre, 5-ethylester	eks. 20	$C_{15}H_{16}F_5N_1O_4$
34	2-(difluormethyl)- 4-cyclopropyl-6-(tri- fluormethyl)-3,5- pyridindicarboxyl- syre, 5-ethylester	eks. 17	$C_{14}H_{12}F_5N_1O_4$

TABEL 6 (fortsat)

5	Eks. nr.	Smp. °C	n ²⁵ _D	Analyse		
				grund- stof	bereg- net %	fun- det %
10	31	80-87	1,4453	C	47,33	47,56
				H	3,97	4,19
				N	3,94	3,62
	32	83-85	1,4453	C	48,79	48,55
				H	4,37	4,51
				N	3,79	3,66
	33	83-85	1,4453	C	48,79	48,86
				H	4,37	4,36
				N	3,79	3,71
	34	113-115	1,4453	C	47,60	47,67
H				3,42	3,56	
N				3,97	3,92	

TABEL 6 (fortsat)

20	Eks. nr.	Produkt	Udgangs- materiale	Empirisk formel
25	35	2-(difluormethyl)- 4-(methylthioethyl)- 6-(trifluormethyl)- 3,5-pyridindicarboxyl- syre, 5-ethylester	eks. 23	$C_{14}H_{14}F_5N_1O_4S_1$
	36	2-(difluormethyl)- 4-(methoxymethyl)- 6-(trifluormethyl)- 3,5-pyridindicarboxyl- syre, 5-ethylester	eks. 24	$C_{13}H_{12}F_5N_1O_5$
30	37	2-(difluormethyl)- 4-cyclohexyl-6-(trifluormethyl)- 3,5-pyridindicarboxyl- syre, 5-ethylester	eks. 21	$C_{17}H_{18}F_5N_1O_4$

TABEL 6 (fortsat)

5	Eks. nr.	Smp. °C	n_D^{25}	Analyse		
				grund- stof	bereg- net %	fun- det %
	35	121,5-122,5		C	43,41	43,51
				H	3,64	3,69
				N	3,62	3,62
10	36	108-108,5		C	43,71	43,68
				H	3,39	3,45
				N	3,92	3,88
	37	88-91		C	51,65	51,45
				H	4,59	4,58
				N	3,54	3,60

15

Pyridindicarboxylsyernerne med formel V ifølge opfindelsen fremstilles ved fuldstændig hydrolyse af forbindelser med formel (D) og II som illustreret ved de følgende eksempler 38-43.

20

EKSEMPEL 38Fremstilling af 2,6-bis(trifluormethyl)-4-ethyl-3,5-pyridindicarboxylsyre

25

Til en enkelthalset beholder tilføres der 10 g (0,025 mol) af produktet fra eksempel 1 og 100 ml 10% vandig KOH. Blandingen tilbagesvales i 48 timer, og den vandige blanding ekstraheres en gang med ethylether. Vandlaget gøres surt med koncentreret HCl, og de organiske stoffer ekstraheres to gange med ether, tørres over $MgSO_4$ og koncentrerer til dannelsen af 2,73 g (32,23%) af det ønskede produkt, smp. 263-269 °C (dekomp.).

35

Analyse beregnet for $C_{11}H_7O_4N_1F_6$:

C 39,87, H 2,11, N 4,22, F 34,44

Fundet:

C 39,92, H 2,22, N 4,17, F 34,60

5 EKSEMPEL 39

Fremstilling af 2-(difluormethyl)-4-n-propyl-6-(trifluor-methyl)-3,5-pyridindicarboxylsyre

10 En blanding af 20,1 g (0,0525 mol) af produktet fra eksempel 13, 11,4 g 85% KOH og 100 ml methanol holdes under tilbagesvaling i 19 timer og koncentrerres. Remanensen behandles med 200 ml vand og ekstraheres med ether. Det vandige lag separeres og gøres surt med 30 ml koncentreret HCl. Det olieagtige bundfald ekstraheres i ether, 15 og etherekstrakten tørres og koncentrerres. Remanensen rekrystalliseres fra chloroform til dannelse af 4,2 g (24%) af det ønskede produkt, smp. 235,5-236,5 °C.

20 Analyse beregnet for $C_{12}H_{10}F_5NO_4$:

C 44,05, H 4,08, N 4,28

Fundet:

C 43,92, H 2,98, N 4,19

25 Den kombinerede moderlud koncentrerres, og remanensen behandles med 10 g KOH, 50 ml methanol og 2 ml vand, som før beskrevet, til dannelse af yderligere 2,2 g (12,8%) af det ønskede produkt.

EKSEMPEL 40

30

Fremstilling af 6-(difluormethyl)-4-ethyl-2-(trifluormethyl)-3,5-pyridindicarboxylsyre

35 Til en 1-liter beholder tilføres der 60 g (0,163 mol) af produktet fra eksempel 12 og 200 ml methylalkohol. I en anden beholder kombineres 150 ml vand og 21,52 g (0,326 mol) kaliumhydroxid. Den vandige KOH hældes i den første

beholder, og blandingen opvarmes til tilbagesvaling nat-
ten over. Reaktionsblandingen afkøles og ekstraheres en
gang med ethylether. Det vandige lag gøres surt med kon-
centreret saltsyre og ekstraheredes med ethylether. Det
5 organiske stof tørres på vandfrit magnesiumsulfat, fil-
trereres og koncentrereres til dannelse af 26,72 g (52%) af
det ønskede produkt, smp. 237-239 °C.

Analyse beregnet for $C_{11}H_8F_5N_1O_5$:
10 C 42,17, H 2,55, N 4,47
Fundet: C 43,29, H 2,81, N 4,34

På lignende måde som i eksempel 39 og 40 fremstilles
andre usymmetriske pyridindicarboxylsyrer ifølge opfin-
15 delsen som angivet i tabel 7, idet man gør brug af de i
tabel 7 angivne udgangsmaterialer.

TABEL 7

20	Eks. nr.	Produkt	Udgangs- materiale	Empirisk formel
25	41	2-(difluormethyl)- 4-isopropyl-6-(tri- fluormethyl)-3,5- pyridindicarboxyl- syre	eks. 15	$C_{12}H_{10}F_5N_1O_4$
30	42	2-(difluormethyl)- 4-methoxymethyl-6- (trifluormethyl)- 3,5-pyridindicarboxyl- syre	eks. 24	$C_{11}H_8F_5N_1O_5$
35	43	2-(difluormethyl)- 4-isobutyl-6-(tri- fluormethyl)-3,5- pyridindicarboxyl- syre	eks. 14	$C_{13}H_{12}F_5N_1O_4$

TABEL 7 (fortsat)

5

	Eks. nr.	Smp. °C	n_D^{25}	Analyse		
				grund- stof	bereg- net %	fun- det %
10	41	278 (dek)		C	44,05	43,99
				H	3,08	3,10
				N	4,28	4,24
	42	243-247		C	40,14	39,95
				H	2,45	2,66
				N	4,26	4,22
15	43	219-219,5		C	45,76	45,66
				H	3,54	3,57
				N	4,10	4,08

20

De mono- og disyrechlorider ifølge opfindelsen, der er repræsenteret ved formel IV og VI, fremstilles ud fra de tilsvarende monosyrer og disyrer, som illustreret ved de følgende eksempler 44-51:

25

EKSEMPEL 44

Fremstilling af ethyl-5-chlorcarbonyl-6-(difluormethyl)-4-isopropyl-2-(trifluormethyl)-pyridin-3-carboxylat

30

En blanding af 3,72 g (0,105 mol) af produktet fra eksempel 31 og 50 ml thionylchlorid holdes under tilbagesvaling i 18 timer og koncentrerer i vakuum til dannelse af 3,8 g (97%) af det ønskede produkt som en olie, n_D^{25} 1,4570.

35

Analyse beregnet for $C_{14}H_{13}Cl_1F_5NO_3$:

C 45,00, H 3,51, N 3,75

Fundet: C 45,10, H 3,53, N 3,68

- 5 På lignende måde som i eksempel 44 fremstiller man andre mono- og disyrechlorider ifølge opfindelsen ud fra de udgangsmaterialer, der er angivet i tabel 8.

10

TABEL 8

	<u>Eks. nr.</u>	<u>Produkt</u>	<u>Udgangs- materiale</u>	<u>Empirisk formel</u>
15	45	6-(difluormethyl)-4-ethyl-3-(trifluormethyl)-3,5-pyridindicarboxylsyre-disyrechlorid	eks. 40	$C_{11}H_6O_2N_1F_5Cl_2$
20	46	ethyl-5-chlorcarbonyl-6-(difluormethyl)-4-ethyl-2-(trifluormethyl)-3-pyridincarboxylat	eks. 28	$C_{13}H_{11}O_3N_1F_5Cl$
25	47	ethyl-5-chlorcarbonyl-6-(difluormethyl)-4-propyl-2-(trifluormethyl)-3-pyridincarboxylat	eks. 29	$C_{14}H_{13}O_3N_1F_5Cl$
	48	2,6-bis(trifluormethyl)-4-ethyl-3,5-pyridindicarboxylsyre-disyrechlorid	eks. 38	$C_{11}H_5O_2N_1F_6Cl_2$

30

35

TABEL 8 (fortsat)

Eks. nr.	Smp. °C	n _D ²⁵	Analyse		
			grund- stof	bereg- net %	fun- det %
5	45	1,4706	C	37,74	37,83
			H	1,73	2,12
			N	4,00	3,70
	46	1,4583	C	43,45	43,60
			H	3,06	3,09
			N	3,89	3,91
10	47	33-34	C	44,99	45,02
			H	3,48	3,52
			N	3,74	3,71
	48	1,4509	C	35,90	36,05
			H	1,37	1,43
			N	3,81	3,73

TABEL 8 (fortsat)

Eks. nr.	Produkt	Udgangs- materiale	Empirisk formel
49	ethyl-5-(chlorcarbonyl)-4-n-butyl-6-(difluormethyl)-2-(trifluormethyl)-3-pyridincarboxylat	eks. 33	C ₁₅ H ₁₅ Cl ₁ F ₅ N ₁ O ₃
50	ethyl-5-(chlorcarbonyl)-4-(cyclopropyl)-6-(difluormethyl)-2-(trifluormethyl)-3-pyridincarboxylat	eks. 34	C ₁₄ H ₁₁ Cl ₁ F ₅ N ₁ O ₃
51	2-(difluormethyl)-4-propyl-6-(trifluormethyl)-3,5-pyridindicarboxylsyre-disyrechlorid	eks. 39	C ₁₂ H ₈ O ₂ N ₁ F ₅ Cl ₂

TABEL 8 (fortsat)

5	Eks. nr.	Smp. °C	n_D^{25}	Analyse		
				grund- stof	bereg- net %	fun- det %
	49	46-48		C	46,47	46,33
				H	3,90	3,78
				N	3,61	3,58
10	50	53-54		C	45,24	45,24
				H	2,98	3,01
				N	3,77	3,78
	51		1,4713	C	39,58	39,61
				H	2,21	2,34
				N	3,85	3,50

15

EKSEMPEL 5220 Fremstilling af 3-ethyl-5-methyl-6-(difluormethyl)-4-propyl-2-(trifluormethyl)-3,5-pyridindicarboxylat

En blanding af 5,0 g af produktet fra eksempel 47 og 100 ml methanol holdes under tilbagesvaling i 18 timer og koncentreret. Remanensen opløses i ether. Etheropløsningen vaskes med vandigt, mættet natriumbicarbonat, tørres og koncentreret til dannelse af 2,37 g (48%) af det ønskede produkt som en olie, $n_{25/D}$ 1,4428.

30 Analyse beregnet for $C_{15}H_{16}F_5N_1O_4$:

C 48,92, H 4,11, N 3,80

Fundet:

C 49,00, H 4,13, N 3,76

35

EKSEMPEL 53Fremstilling af 3-ethyl-5-methyl-6-(difluormethyl)-4-iso-propyl-2-(trifluormethyl)-3,5-pyridindicarboxylat

5

En blanding af 2,8 g (0,0074 mol) af produktet fra eksempel 44 og 60 ml methanol holdes under tilbagesvaling i 3 timer og koncentrerer til dannelse af 1,61 g (59%) af det ønskede produkt som en olie, n 25/D 1,4483.

10

Analyse beregnet for $C_{15}H_{16}F_5N_1O_4$:

C 48,79, H 4,37, N 3,79

Fundet: C 48,69, H 4,41, N 3,75

15

EKSEMPEL 54Fremstilling af 3-methyl-5-ethyl-2-(difluormethyl)-4-iso-butyl-6-(trifluormethyl)-3,5-pyridindicarboxylat

20

En blanding af 10 g (0,0270 mol) af produktet fra eksempel 32 og 100 ml thionylchlorid holdes under tilbagesvaling natten over og koncentrerer til dannelse af en remanens (9,59 g). En del (5,03 g) af denne remanens holdes under tilbagesvaling med 50 ml methanol i 3 timer og koncentrerer. Remanensen (3,72 g) kugrohr-destilleres til dannelse af 2,83 g (56,3%) af det ønskede produkt som en olie, n 25/D 1,4453.

25

Analyse beregnet for $C_{16}H_{18}F_5N_1O_4$:

C 50,13, H 4,73, N 3,65

30

Fundet: C 49,91, H 4,87, N 3,43

35

EKSEMPEL 55Fremstilling af 3-ethyl-5-methyl-4-cyclopropyl-6-(difluormethyl)-2-(trifluormethyl)-3,5-pyridindicarboxylat

5

En blanding af 3,0 g (0,008 mol) af produktet fra eksempel 50 og 30 ml methanol holdes under tilbagesvaling i 1,5 timer og koncentrerer. Remanensen (2,81 g) rekrystalliseres fra petroleumether til dannelse af 1,85 g (63,1%) af det ønskede produkt som et hvidt, fast stof, smp. 61-63 °C.

10

Analyse beregnet for $C_{15}H_{14}F_5N_1O_4$:

C 49,05, H 3,84, N 3,81

15

Fundet: C 48,99, H 3,88, N 3,79

Et andet udbytte (0,69 g, 23,5%) isoleres også fra moderluden, smp. 49-52 °C.

20

EKSEMPEL 56Fremstilling af dimethyl-2,6-bis(trifluormethyl)-4-ethyl-3,5-pyridindicarboxylat

25

Til 70 ml methanol i en 500 ml beholder tilføres 5 g (0,0136 mol) af produktet fra eksempel 48. Reaktionsblandingen opvarmes til tilbagesvaling og tilbagesvales i 9 timer. Blandingen koncentrerer, fortyndes med ethylether, vaskes med vandig mættet natriumbicarbonatopløsning, tørres i vandfrit $MgSO_4$ og koncentrerer til dannelse af 3,3 g (68%) af det ønskede produkt, smp. 45-47 °C.

30

Analyse beregnet for $C_{13}H_{11}O_4N_1F_6$:

C 43,45, H 3,06, N 3,89

35

Fundet: C 43,57, H 3,06, N 3,86

På en måde, der ligner den i eksempel 52-56 angivne fremgangsmåde, fremstiller man andre nye forbindelser ifølge opfindelsen. Som anført i det foregående i forbindelse med tabel 4 tilvejebringer man yderligere eksempler, som
5 anført i den følgende tabel 9, idet man tager skyldigt hensyn til de ændrede udgangsmaterialer og reaktionsbetingelser, der passer til de anvendte reaktanter.

10

15

20

25

30

35

TABEL 9

BLANDEDE ESTERE AF 3,5-PYRIDINDICARBOXYLSYRER.

<u>Eks. nr.</u>	<u>Udgangs- materiale</u>	<u>Reaktant</u>	<u>Produkt</u>	<u>Empirisk formel</u>
57	eks. 46	iso- propanol	5-ethyl-3-iso- propyl-2-(difluor- methyl)-4-ethyl-6- (trifluormethyl)- 3,5-pyridindi- carboxylat	$C_{16}H_{18}O_4N_1F_5$
58	eks. 45	butanol	dibutyl 6-(di- fluormethyl)-4- ethyl-2-(tri- fluormethyl)- 3,5-pyridin- dicarboxylat	$C_{19}H_{24}O_4N_1F_5$
59	eks. 45	methanol	dimethyl-2-(di- fluormethyl)-4- ethyl-6-(tri- fluormethyl)- 3,5-pyridindi- carboxylat	$C_{13}H_{12}O_4N_1F_5$
60	eks. 48	iso- propanol	bis(isopropyl)- 2,6-bis(trifluor- methyl)-4-ethyl- 3,5-pyridindi- carboxylat.	$C_{17}H_{19}O_4N_1F_6$

TABEL 9 (fortsat)

Eks. nr.	Smp. °C	n_D^{25}	Analyse		
			grund- stof	bereg- net %	fun- det %
57		1,4440	C	50,13	50,21
			H	4,69	4,72
			N	3,65	3,66
58		1,4467	C	53,65	53,05
			H	5,69	5,55
			N	3,29	3,37
59	47-49		C	45,74	45,79
			H	3,51	3,57
			N	4,10	4,07
60	46-49		C	49,15	49,21
			H	4,57	4,63
			N	3,37	3,37

TABEL 9 (fortsat)

Eks. nr.	Udgangs- materiale	Reaktant	Produkt	Empirisk formel
61	eks. 46	allyl- alkohol	3-ethyl 5-(2-propenyl)-6-difluormethyl)-4-ethyl-2-(trifluoromethyl)-3,5-pyridindicarboxylat	$C_{16}H_{16}O_4N_1F_5$
62	eks. 46	2-chlor- ethanol	5-ethyl-3-(2-chlorethyl)-2-(difluormethyl)-4-ethyl-6-(trifluoromethyl)-3,5-pyridindicarboxylat	$C_{15}H_{15}O_4N_1F_5Cl_1$
63	eks. 46	methyl- alkohol	3-ethyl-5-methyl 6-(difluormethyl)-4-ethyl-2-(trifluoromethyl)-3,5-pyridindicarboxylat	$C_{14}H_{14}O_4N_1F_5$
64	eks. 46	2-fluor- ethanol	3-ethyl-5-(2-fluorethyl)-6-(difluormethyl)-4-ethyl-2-(trifluoromethyl)-3,5-pyridindicarboxylat	$C_{15}H_{15}F_6N_1O_4$

TABEL 9 (fortsat)

<u>Eks. nr.</u>	<u>Smp. °C</u>	<u>n²⁵ D</u>	<u>Analyse</u>		
			<u>grund- stof</u>	<u>bereg- net %</u>	<u>fun- det %</u>
61		1,4525	C	50,39	50,34
			H	4,19	4,22
			N	3,67	3,66
62		1,4570	C	44,62	44,48
			H	3,71	3,76
			N	3,47	3,40
63		1,4448	C	47,32	47,23
			H	3,94	3,99
			N	3,94	3,92
64		1,4459	C	46,52	46,76
			H	3,90	4,20
			N	3,62	3,64

TABEL 9 (fortsat)

<u>Eks. nr.</u>	<u>Udgangs- materiale</u>	<u>Reaktant</u>	<u>Produkt</u>	<u>Empirisk formel</u>
65	eks. 49	methanol	3-ethyl-5-methyl-4-n-butyl-6-(difluormethyl)-2-(trifluormethyl)-3,5-pyridindicarboxylat	$C_{16}H_{18}F_5N_1O_4$
66	eks. 49	2,2,2-trifluor-ethanol	3-ethyl-5-(2,2,2-trifluorethyl)-2-(trifluormethyl)-4-n-butyl-6-(difluormethyl)-3,5-pyridindicarboxylat	$C_{17}H_{17}F_8N_1O_4$
67	eks. 51	methanol	dimethyl-2-(difluormethyl)-4-n-propyl-6-(trifluormethyl)-3,5-pyridindicarboxylat	$C_{14}H_{14}F_5N_1O_4$
68	eks. 51	n-propanol	dipropyl-2-(difluormethyl)-4-n-propyl-6-(trifluormethyl)-3,5-pyridindicarboxylat	$C_{18}H_{22}F_5N_1O_4$

TABEL 9 (fortsat)

5	Eks. nr.	Smp. °C	n_D^{25}	Analyse		
				grund- stof	bereg- net %	fun- det %
	65		1,4465	C	50,13	49,97
				H	4,73	4,77
				N	3,65	3,64
10	66	37-38		C	45,24	45,69
				H	3,80	3,86
				N	3,10	3,14
	67		1,4435	C	52,55	52,59
				H	5,39	5,28
				N	3,40	3,37
15	68		1,4451	C	52,55	52,59
				H	5,39	5,28
				N	3,40	3,37

EKSEMPEL 69

20

Fremstilling af 3-ethyl-5-methyl-2-(difluormethyl)-4-iso-
butyl-6-(trifluormethyl)-3,5-pyridincarboxylat

En blanding af 2,9 g (0,00817 mol) af produktet fra eks-
 25 empel 30, 11 g (0,0705 mol) ethyliodid, 1,3 g (0,00942
 mol) kaliumcarbonat og 50 ml acetone holdes under tilba-
 gesvaling i 4 timer og koncentrerres. Remanensen behandles
 med 200 ml vand og etherekstrakterne vaskes en gang med
 50 ml natriumbicarbonat, tørres ($MgSO_4$) og koncentrerres
 30 til dannelse af en olie, som kugrohr-destilleres ved 2
 torr (kedeltemperatur 130 °C) til dannelse af 3,0 g (98%)
 af det ønskede produkt som en væske, $n_{25/D}$ 1,4469.

Analyse beregnet for $C_{16}H_{18}F_5N_4O_4$:

35 C 50,13, H 4,73, N 3,65

Fundet: C 50,19, H 4,78, N 3,56

På en måde, der ligner den i eksempel 69 angivne fremgangsmåde, fremstiller man andre pyridindicarboxylater ifølge opfindelsen. Som anført i det foregående i forbindelse med tabel 4 tilvejebringer man yderligere eksempler, som anført i den følgende tabel 10, idet man tager skyldigt hensyn til de ændrede udgangsmaterialer og reaktionsbetingelser, der passer til de anvendte reaktanter.

10

15

20

25

30

35

TABEL 10

ALTERNATIV FREMSTILLING AF PYRIDIN-
DICARBOXYLAT-DERIVATER

<u>Eks. nr.</u>	<u>Udgangs- materiale</u>	<u>Reaktant</u>	<u>Solvent- forsøgs- betingelse</u>	<u>Produkt</u>
70	eks. 35	KF-CH ₃ I	DMF - stue- temperatur	3-ethyl-5-methyl 6-(difluormethyl)- 4-(methylthioethyl)- 2-(trifluormethyl)- 3,5-pyridindi- carboxylat
71	eks. 36	KF-CH ₃ I	DMF - stue- temperatur	3-ethyl-5-methyl 6-(difluormethyl)- 4-(methoxymethyl)- 2-(trifluormethyl)- 3,5-pyridindi- carboxylat
72	eks. 41	K ₂ CO ₃ - CH ₃ I	acetone - tilbage- svaling	dimethyl-2-(di- fluormethyl)-4-iso- propyl-6-(trifluor- methyl)-3,5-pyridin- dicarboxylat
73	eks. 43	K ₂ CO ₃ - BrCH ₂ C≡CH	DMF - stue- temperatur	dipropargyl-2-(di- fluormethyl)-4-iso- butyl-6-(trifluor- methyl)-3,5-(pyridin - dicarboxylat

TABEL 10 (fortsat)

Eks. nr.	Empirisk formel	Smp. °C	n_D^{25}	Analyse		
				grund- stof..	bereg- net %	fun- det %
70	$C_{15}H_{16}F_5N_1O_4S_1$	59-60,5		C	44,89	44,87
				H	4,02	4,02
				N	3,49	3,47
71	$C_{14}H_{14}F_5NO_5$	52-54		C	45,29	45,08
				H	3,80	3,79
				N	3,77	3,69
72	$C_{14}H_{14}F_5N_1O_4$		1,4573	C	47,33	47,46
				H	3,97	4,03
				N	3,94	3,88
73	$C_{19}H_{16}F_5N_1O_4$		1,4696	C	54,68	54,61
				H	3,86	3,84
				N	3,36	3,34

TABEL 10 (fortsat)

<u>Eks. nr.</u>	<u>Udgangs- materiale</u>	<u>Reaktant</u>	<u>Solvent- forsøgs- betingelse</u>	<u>Produkt</u>
74	eks. 42	K_2CO_3 - CH_3I	acetone- tilbage- svaling	dimethyl-2-(di- fluormethyl)-4- (methoxymethyl)- 6-(trifluormethyl)- 3,5-pyridindi- carboxylat

TABEL 10 (fortsat)

<u>Eks. nr.</u>	<u>Empirisk formel</u>	<u>Smp. °C</u>	<u>n_D²⁵</u>	<u>Analyse</u>		
				<u>grund- stof</u>	<u>bereg- net %</u>	<u>fun- det %</u>
74	C ₁₃ H ₁₂ F ₅ N ₁ O ₅	43-44		C	43,71	43,78
				H	3,39	3,40
				N	3,92	3,89

EKSEMPEL 75Fremstilling af 3-methyl-5-ethyl-2-(difluormethyl)-4-(1-ethylpropyl)-6-(trifluormethyl)-3,5-pyridindicarboxylat

5 En blanding af 12,0 g (0,0386 mol) 90% rent produkt fra eksempel 22, 2,6 g (0,0394 mol) 85% kaliumhydroxid, 30 ml ethanol og 2 ml vand holdes under tilbagesvaling i 20 timer og koncentrerres. Remanensen behandles med 100 ml

10 vand og ekstraheres med 100 ml ether. Det vandige lag gøres surt med 50 ml koncentreret HCl. Oliebundfaldet ekstraheres med 200 ml ether. Etheropløsningen tørres (MgSO_4) og koncentrerres til dannelse af 10,8 g af en sirup. En del (8,8 g) af denne sirup blandes med 34 g

15 methyliodid, 3,16 g (0,0230 mol) K_2CO_3 og 30 ml acetone. Blandingen omrøres og holdes under tilbagesvaling i 3 timer og koncentrerres. Remanensen omrøres med 100 ml ether og 100 ml vand. Etheropløsningen vaskes en gang med 50 ml mættet NaHCO_3 , tørres (MgSO_4) og koncentrerres til

20 dannelse af 7,6 g af en brun olie, som kuglerohrdestilleres ved 1,5 torr (kedeltemperatur 115 °C) til dannelse af 7,6 g destillat. Dette destillat kromatograferes på silicagel ved HPLC med 3% ethylacetat-cyclohexan som eluent. Den første fraktion (retentionstid 14-16

25 minutter) er 2,0 g af en blanding af det ønskede produkt og uidentificeret materiale. Den anden fraktion (retentionstid 16-22 minutter) er 4,3 g af en olie, som efter kuglerohrdestillation ved 1 torr (kedeltemperatur 130 °C) giver anledning til dannelse af 4,1 g ønsket produkt

30 som en farveløs olie, n 25/D 1,4519.

Analyse beregnet for $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{F}_5\text{NO}_4$:

C 51,39, H 5,07, N 3,53

Fundet:

C 51,40, H 5,14, N 3,50

35

Andre pyridindicarboxylsyremonoestere ifølge opfindelsen, der er opført i tabel 11, fremstilles under anvendelse af

en fremgangsmåde, der ligner den, der er beskrevet i eksempel 30.

5

10

15

20

25

30

35

TABEL 11
PYRIDINDICARBOXYLSYREMONOESTERE

Eks. nr.	Forbindelse	Udgangs- materiale	Empirisk formel	Smp.	Analyse		
					grund- stof	bereg- net %	fun- det %
76	2-(difluormethyl)- 4-n-propyl-6- (trifluormethyl)- 3,5-pyridin di- carboxylsyre, 5-n-propylester	eks. 68	$C_{15}H_{16}F_5NO_4$	69-71	C	48,79	48,71
					H	4,37	4,40
					N	3,79	3,79
77	2-(difluormethyl)- 4-n-propyl-6- (trifluormethyl)- 3,5-pyridin di- carboxylsyre, 5-methylester	eks. 67	$C_{13}H_{12}F_5NO_4$	113-115	C	45,76	45,86
					H	3,54	3,65
					N	4,10	3,96
78	2-(difluormethyl)- 4-(methoxymethyl)- 6-(trifluormethyl)- 3,5-pyridin di- carboxylsyre, 5-methylester	eks. 74	$C_{12}H_{10}F_5N_1O_5$	132-133,5	C	41,99	42,09
					H	2,94	2,95
					N	4,08	4,03
79	2-(difluormethyl)- 4-isobutyl-6- (trifluormethyl)- 3,5-pyridin di- carboxylsyre, 5-propargylester	eks. 73	$C_{16}H_{14}F_5N_1O_4$	98,5-99,5	C	50,67	50,56
					H	3,72	3,75
					N	3,69	3,63

EKSEMPEL 80Fremstilling af 3-methyl-5-propargyl-2-(difluormethyl)-4-isobutyl-6-(trifluormethyl)-3,5-pyridindicarboxylat

5

En blanding af 2,1 g af produktet fra eksempel 79, 1,1 g kaliumcarbonat, 25,3 g methyliodid og 40 ml DMF omrøres i 24 timer og hældes i vand. Blandingen ekstraheres med ether. Etherekstrakten vaskes to gange med 100 ml vand, 10 tørres og koncentrerer. Remanensen kugelrohr-destilleres ved 0,5 torr til dannelse af 2,1 g (96%) af det ønskede produkt som en olie, n 25/D 1,4598.

Analyse beregnet for $C_{17}H_{16}F_5N_1O_4$:

15

C 51,91, H 4,10, N 3,56

Fundet:

C 51,92, H 4,14, N 3,56

EKSEMPEL 81

20

Fremstilling af 3-ethyl-5-methyl-2-(difluormethyl)-4-methoxymethyl-6-(trifluormethyl)-3,5-pyridindicarboxylat

25

I henhold til metoden fra eksempel 69, med undtagelse af, at udgangsmaterialet er produktet fra eksempel 78, fremkommer der 3-ethyl-5-methyl-2-(difluormethyl)-4-(methoxymethyl)-6-(trifluormethyl)-3,5-pyridincarboxylat som en olie, n 25/D 1,4467.

Analyse beregnet for $C_{14}H_{14}F_5N_1O_5$:

30

C 45,29, H 3,80, N 3,77

Fundet:

C 45,39, H 3,84, N 3,74

35

Man fremstiller andre 5-chlorcarbonyl-3-pyridincarboxylater ifølge opfindelsen ud fra den tilsvarende 3,5-pyridincarboxylsyre-3-monoester under anvendelse af en metode, der ligner den, der er beskrevet i eksempel 44 og som er anført i tabel 12.

TABEL 12

Eks. nr.	Forbindelse	Udgangs- materiale	Empirisk formel	Smp.	n_D^{25}	Analyse		
						grund- stof	bereg- net %	fun- det %
82	3-methyl 5-chlor- carbonyl-6-(difluor- methyl)-4-n-propyl-2- (trifluoromethyl)- 3-pyridincarboxylat	eks. 77	$C_{13}H_{11}Cl_1F_5N_1O_3$	47-50		C	43,41	43,62
						H	3,08	3,05
						N	3,89	3,76
83	3-propyl-5-chlor- carbonyl-6-(difluor- methyl)-4-n-propyl- 2-(trifluoromethyl)- 3-pyridincarboxylat	eks. 76	$C_{15}H_{15}Cl_1F_5N_1O_3$		1,4560	C	46,47	46,39
						H	3,90	3,95
						N	3,61	3,60

Man fremstiller andre usymmetriske pyridindicarboxylater ifølge opfindelsen ud fra det tilsvarende 5-chlorcarbonyl-3-pyridincarboxylat og en passende alkohol under anvendelse af en metode, der ligner den, der er beskrevet i eksempel 52 og opført i tabel 13.

10

15

20

25

30

35

TABEL 13

	<u>Eks. nr.</u>	<u>Udgangs- materiale</u>	<u>Reaktant</u>	<u>Produkt</u>
5	84	eks. 82	n-propanol	3-methyl-5-n-propyl- 6-(difluormethyl)- 4-n-propyl-2-(trifluor- methyl)-3,5-pyridindi- carboxylat
10	85	eks. 83	methanol	3-methyl-5-n-propyl- -2-(difluormethyl)- 4-n-propyl-6-(trifluor- methyl)-3,5-pyridin- dicarboxylat
15	86	eks. 82	ethanol	3-methyl-5-ethyl- 6-(difluormethyl)- 4-n-propyl-2-(trifluor- methyl)-3,5-pyridindi- carboxylat

TABEL 13 (fortsat)

	<u>Eks. nr.</u>	<u>Empirisk formel</u>	<u>n²⁵ D</u>	<u>Analyse</u>		
				<u>grund- stof</u>	<u>bereg- net %</u>	<u>fun- det %</u>
20	84	C ₁₆ F ₁₈ F ₅ N ₁ O ₄	1,4447	C	50,13	50,25
				H	4,73	4,73
				N	3,65	3,62
25	85	C ₁₆ H ₁₈ F ₅ N ₁ O ₄	1,4453	C	50,13	50,54
				H	4,73	4,71
				N	3,65	3,60
30	86	C ₁₅ H ₁₆ F ₅ N ₁ O ₄	1,4439	C	48,79	48,69
				H	4,37	4,44
				N	3,79	3,74

EKSEMPEL 87Fremstilling af 3-ethyl-5-methyl-2,6-bis(difluormethyl)-4-propyl-3,5-pyridindicarboxylat

5

En blanding af 5,67 g (0,016 mol) af produktet fra eksempel 11, 1,06 g (0,016 mol) 85% KOH, 40 ml ethanol og 10 ml vand omrøres i 24 timer og koncentrerer. Remanensen behandles med 50 ml vand og ekstraheres med 50 ml ether.

10

Det vandige lag gøres surt med 50 ml koncentreret HCl. Oliebundfaldet ekstraheres med ether, tørres (MgSO_4) og koncentrerer til dannelsen af 2,64 g (49%) af en monosyre.

15

En del (1,64 g, 0,00486 mol) af denne syre tilbagesvales med 10 ml thionylchlorid, indtil udviklingen af HCl standsede. Reaktionsblandingen koncentrerer og remanensen opløses i ether, tørres over MgSO_4 og koncentrerer til dannelsen af 1,22 g af det ønskede produkt som en olie, n 25/D 1,4629.

20

Analyse beregnet for $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{F}_4\text{NO}_4$:

C 51,29, H 4,88, N 3,99

Fundet:

C 50,93, H 4,99, N 3,87

EKSEMPEL 88

25

Fremstilling af ethyl-5-(aminocarbonyl)-6-(difluormethyl)-4-ethyl-2-(trifluormethyl)-3-pyridincarboxylat

30

Et overskud af ammoniakgas (3 g, 0,176 mol) kondenserer i en trehalset 250 ml beholder under anvendelse af kondenserorganer med tørre og acetone. Til 50 ml ether tilsættes der 7 g (0,0196 mol) af produktet fra eksempel 46. Etheropløsningen hældes langsomt ind i reaktionsbeholderen, og den totale blanding omrøres i 18 timer. Det resulterende, faste stof vaskes med vand og tørres under vakuum i 18 timer til dannelsen af 5,67 g (86%) af det ønskede produkt, smp. 165-167 °C.

35

Analyse beregnet for $C_{13}H_{13}O_3N_2F_5$:

C 45,88, H 3,82, N 8,23

Fundet: C 45,87, H 3,84, N 8,23

- 5 På en måde, der ligner eksempel 88, fremstiller man andre ifølge opfindelsen, som angivet i tabel 14.

10

15

20

25

30

35

TABEL 14

Eks. mate- nr. - Udgangs- riale	Reaktant	Produkt	Empirisk formel	Smp. °C	Analyse		
					grund- stof	bereg- net %	fun- det %
89	eks. 46 butylamin	ethyl-5-[(butylamino)- carbonyl]-6-(difluor- methyl)-4-ethyl-2- (trifluormethyl)-3- pyridin carboxylat	$C_{17}H_{21}O_3N_2F_5$	83-85	C	51,51	51,38
					H	5,30	5,35
					N	7,07	7,02
90	eks. 46 anilin	ethyl-6-(difluor - methyl)-4-ethyl-5- [(phenylamino)carbonyl]- 2-(trifluormethyl)-3- pyridin carboxylat	$C_{19}H_{17}F_5N_2O_3$	182-183	C	54,80	54,69
					H	4,08	4,13
					N	6,73	6,68
91	eks. 47 ammoniakgas	ethyl-5-(amino- carbonyl)-6-(difluor - methyl)-4-n-propyl-2- (trifluormethyl)-3- pyridin carboxylat	$C_{14}H_{15}O_3N_2F_5$	141-143	C	47,46	47,64
					H	4,27	4,32
					N	7,91	7,71

EKSEMPEL 92Fremstilling af ethyl-5-cyano-6-(difluormethyl)-4-ethyl-2-(trifluormethyl)-3-pyridincarboxylat

5 Til 100 ml phosphoroxychlorid i en 500 ml beholder tilfø-
res der 3,5 g (0,0102 mol) af produktet fra eksempel 88.
Blandingen tilbagesvales i 18 timer, koncentreres, vaskes
i vand og ekstraheres med ethylether. Etherekstrakterne
10 tørres på vandfrit MgSO_4 , koncentreres og tørres under
vakuum til dannelse af 1,23 g (37%) af det ønskede pro-
dukt, smp. 38-40 °C.

Analyse beregnet for $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}_2\text{F}_5$:
15 C 48,44, H 3,41, N 8,69
Fundet: C 48,38, H 3,48, N 8,65

EKSEMPEL 93

20 Fremstilling af ethyl-5-cyano-6-(difluormethyl)-4-n-pro-
pyl-2-(trifluormethyl)-3-pyridincarboxylat

En blanding af 4,0 g (0,0112 mol) af produktet fra eksem-
pel 91 og 100 g phosphoroxychlorid holdes under tilbage-
25 svaling i 20 timer og koncentreres. Remanensen hældes i
vand og ekstraheres med ether. Etherekstrakten tørres
(MgSO_4) og koncentreres. Remanensen blev kugelrohr-de-
stilleres ved 0,5 torr til dannelse af 2,26 g af en olie,
der rekrystalliseres fra hexan ved lav temperatur til
30 dannelse af 1,11 g af det ønskede produkt som et fast
stof, smp. 40-41 °C.

Analyse beregnet for $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{F}_5\text{N}_2\text{O}_2$:
C 50,01, H 3,90, N 8,33
35 Fundet: C 49,75, H 3,98, N 8,21

EKSEMPEL 94Fremstilling af diethyl-2,6-bis(trifluormethyl)-4-(1-methyl-3-butenyl)-3,5-pyridindicarboxylat

5

En trehalset 250 ml beholder tørres og skylles med argon. Ca. 45 ml tørret tetrahydrofuran indsprøjtes i beholderen via en injektionssprøjte. Beholderen afkøles til -78°C , og til beholderen tilføres der 14 ml (0,0227 mol) 1,6 M n-butyllithium fulgt af 2,96 ml (0,0227 mol) 1,6 M n-butyllithium fulgt af 2,96 ml (0,0227 mol) diisopropylamin. Efter omrøring i 5 minutter fortyndes 8,8 g (0,0227 mol) af produktet fra eksempel 1 med 10 ml tørret tetrahydrofuran og indsprøjtes i beholderen. Blandingen omrøres i 1 time. Til denne blanding tilsættes der 4,23 g (0,035 mol) allylbromid, og blandingen omrøres i 90 minutter ved stuetemperatur.

Blandingen fortyndes med ethylether og vaskes successivt med vand og 10% vandig HCl. De organiske stoffer tørres over MgSO_4 og koncentrerer. Ved kromatografi i 5% ethylacetat/cyclohexan fremkommer der 1,4 g (14,4%) af det ønskede produkt, n 25/D 1,4410.

25 Analyse beregnet for $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{N}_1\text{F}_6$:
 C 50,58, H 4,44, N 3,27
 Fundet: C 50,69, H 4,47, N 3,30

EKSEMPEL 95

30

Fremstilling af diethyl-2,6-bis(trifluormethyl)-4-(3-butenyl)-3,5-pyridindicarboxylat

35 En trehalset 250 ml beholder opvarmes, tørres og skylles med argon. Man indsprøjter tetrahydrofuran (50 ml) via en injektionssprøjte, og beholderen afkøles til -78°C . Til beholderen tilføjer man 8,33 ml (0,0133 mol) 1,6 M n-bu-

tyllithium via injektionssprøjte fulgt af 2 ml (0,0133 mol) diisopropylamin. Til 10 ml tørret tetrahydrofuran tilsættes 5 g (0,0133 mol) af produktet fra eksempel 2, og opløsningen indsprøjtes i reaktionsblandingen. Blandingen omrøres i 1 time. Man indsprøjter allylbromid, 2,4 g (0,02 mol) i beholderen, og blandingen omrøres i 90 minutter ved stuetemperatur.

Blandingen fortyndes med ethylether og vaskes successivt med vand og 10% HCl. De organiske stoffer tørres, koncentrerer og kromatograferes med 5% ethylacetat i cyclohexan til dannelse af 0,7 g (29,26%) produkt; n 25/D 1,4365.

Analyse beregnet for $C_{17}H_{17}O_4N_1F_4$:
C 49,39, H 4,11, N 3,39
Fundet: C 49,54, H 4,14, N 3,36

EKSEMPEL 96

Fremstilling af ethyl-6-(difluormethyl)-4-ethyl-5-hydroxymethyl-2-(trifluormethyl)-3-pyridincarboxylat

Til en tør 500 ml firehalset beholder tilføres der 30,6 g (0,09 mol) af produktet fra eksempel 28 og 40 ml tetrahydrofuran under nitrogen. Reaktionsblandingen afkøles til 10 °C med et bad af isvand. Til den før angivne opløsning tilføres via en injektionssprøjte 180 ml (0,18 mol) 1 M boran i tetrahydrofuran. Reaktionsblandingen omrøres i 160 timer og hældes i vand. De organiske stoffer ekstraheres i 300 ml ether, og etherekstrakten vaskes med 200 ml mættet natriumbicarbonat, tørres ($MgSO_4$) og koncentrerer. Remanensen krystalliseres fra petroleumether til dannelse af 25 g (84,9%) af det ønskede produkt, smp. 59,5-60,5 °C.

Analyse beregnet for $C_{13}H_{14}F_5N_1O_3$:

C 47,71, H 4,31, N 4,28

Fundet:

C 47,72, H 4,31, N 4,25

5 EKSEMPEL 97

Fremstilling af ethyl-6-(difluormethyl)-4-ethyl-5-formyl-2-(trifluormethyl)-3-pyridincarboxylat

- 10 En blanding af 4,74 g (0,0145 mol) af produktet fra eksempel 96, 8,6 g (0,0336 mol) pyridinium-chlorchromat og 70 ml CH_2Cl_2 holdes ved stuetemperatur i 18 timer. CH_2Cl_2 -opløsningen dekanteres og kromatograferes på silicagel med CH_2Cl_2 som eluent. De første 2 liter eluat
- 15 giver anledning til dannelse af 3,93 g (83,4%) af det ønskede produkt som et hvidt, fast stof, smp. 63,5-65 °C.

Analyse beregnet for $C_{13}H_{12}F_5N_1O_3$:

C 48,01, H 3,72, N 4,31

20 Fundet:

C 48,02, H 3,74, N 4,28

EKSEMPEL 98

Fremstilling af diethyl-2-(difluormethyl-4-(2-methylsulfonyl)ethyl)-6-(trifluormethyl)-3,5-pyridindicarboxylat

- 25 Til opløsning af 12,0 g (0,0289 mol) af produktet fra eksempel 23 i 200 ml methylenchlorid tilsættes der 13,0 g (0,064 mol) m-chlorperbenzoesyre. Reaktionsblandingen omrøres i 24 timer og holdes i en blanding af 25 ml 10% natriumhydroxid og 400 ml vand. Methylenchloridlaget separeres og vaskes successivt med fortyndet natriumbicarbonat, natriumthiosulfat, mættet natriumchlorid, tørres og koncentrereres til dannelse af 12,9 g af et fast stof. En
- 30 del (5,0 g) af dette faste stof renses ved HPLC med 33% ethylacetat/cyclohexan som eluent til dannelse af 3,6 g af det ønskede produkt, smp. 98-101 °C.
- 35

Analyse beregnet for $C_{16}H_{18}F_5N_1S_6$:

C 42,96, H 4,06, N 3,13

Fundet:

C 42,80, H 4,06, N 3,12

5 EKSEMPEL 99

Fremstilling af 3-ethyl-5-methyl-6-(difluormethyl)-4-vinyl-2-(trifluormethyl)-3,5-pyridindicarboxylat

10 En blanding af 17,31 g (0,0387 mol) af produktet fra eksempel 98, 2,16 g (0,054 mol) natriumhydroxid, 125 ml vand og 60 ml ethanol omrøres i 24 timer og koncentreret. Remanensen omrøres med ether og 600 ml 1,5 N natriumhydroxid. Det vandige lag gøres surt med koncentreret saltsyre. De organiske stoffer ekstraheres i methylenchlorid (2 x 400 ml). Methylenchlorid-ekstrakterne blev tørret og koncentreret til dannelse af 11,67 g af en remanens. En blanding af den før angivne remanens, 14,70 g (0,104 ml) methyljodid, 14,3 g (0,104 mol) kaliumcarbonat og 300 ml acetone tilbagesvales i 18 timer og koncentreret. Remanensen omrøres med 500 ml vand og 500 ml ether. Etherlaget tørres og koncentreret. Remanensen (11,34 g) kuglerohr-destilleres ved 0,3 torr til dannelse af 7,50 g (62%) af det ønskede produkt, n 25/D 1,4567.

25

Analyse beregnet for $C_{14}H_{12}F_5N_1O_4$:

C 47,60, H 3,42, N 3,97

Fundet:

C 47,46, H 3,55, N 3,85

30 EKSEMPEL 100

Fremstilling af diethyl-4-[2-(methylsulfinyl)-ethyl]-2-(difluormethyl)-6-(trifluormethyl)-pyridin-3,5-dicarboxylat

35

Til en omrørt opløsning af 20,09 g (0,048 mol) produkt fra eksempel 23 i 50 ml methylenchlorid afkølet i et is-

bad tilsættes en opløsning af 10,3 g (0,050 mol) m-chlorperbenzoesyre i 100 ml methylenchlorid, hvorved reaktionstemperaturen holdes under 10 °C. Omrøring og afkøling med et isbad fortsættes i 1 time efter, at tilsætningen er afsluttet.

Den resulterende opslæmning hældes i en opløsning, der er fremstillet ud fra 25 ml 10% natriumhydroxid og 600 ml vand. Efter en god blanding bliver faserne separeret. Den vandige fase ekstraheres med 50 ml methylenchlorid. Methylenchlorid-faserne kombineres, vaskes successivt med 600 ml opløsning af 0,5% natriumbicarbonat, 0,5% natriumchlorid-opløsning, tørres over magnesiumsulfat, filtreres og destilleres til dannelse af 20,5 g af et lysegult, fast stof.

Produktet oprenses ved rekrySTALLISATION to gange fra hexan/ether til dannelse af 12,5 g hvidt, fast stof, smp. 90,5-91,5 °C, 60% udbytte.

Analyse beregnet for $C_{16}H_{18}F_5N_1O_5S_1$:

C 44,55, H 4,21, N 3,25

Fundet: C 44,45, H 4,22, N 3,20

EKSEMPEL 101

Fremstilling af 3-ethyl-5-methyl-6-(difluormethyl)-4-(methylthiomethyl)-2-(trifluormethyl)-3,5-pyridindicarboxylat

En blanding af 32,8 g (0,081 mol) af det rå produkt fra eksempel 25, 37 g 10% natriumhydroxid, 35 ml vand og 125 ml ethanol omrøres i en 1 time og koncentrerer. Remanensen omrøres med 700 ml vand og 200 ml methylenchlorid. Det vandige lag gøres surt, og bundfaldet ekstraheres i methylenchlorid. Methylenchlorid-ekstrakten tørres og koncentrerer til dannelse af 19,9 g af en syre, smp. 81-

85 °C. En del (10,6 g, 0,01078 mol) af denne syre, 5,2 ml (0,085 mol) methyliodid, 11,8 g (0,085 mol) kaliumcarbonat og 150 ml acetone blandes og holdes under tilbagesvaling i 24 timer. Reaktionsblandingen koncentrerer, og re-
5 manensen omrøres med 150 ml methylenchlorid og 200 ml vand. Methylenchloridlaget tørres og koncentrerer. Remanensen kugelrohr-destilleres ved 0,25 torr (kedeltemperatur 135-170 °C) til dannelse af 7,16 g af et destillat. Dette destillat renses ved HPLC med 7% ethylacetat/cyclo-
10 hexan som eluent.

Den første fraktion (retentionstid 4-6 minutter) giver anledning til dannelse af 4,75 g af et tørstof, som rekrystalliseres to gange fra hexan/ether til dannelse af
15 2,78 g af det ønskede produkt, smp. 67-68,5 °C.

Analyse beregnet for $C_{14}H_{14}F_5N_1O_4S_1$
C 43,41, H 3,64, N 3,62
Fundet: C 43,13, H 3,61, N 3,55

20

EKSEMPEL 102

Fremstilling af diethyl-6-(difluormethyl)-2-(trifluormethyl)-4-vinyl-3,5-pyridindicarboxylat

25

En blanding af 3,7 g produkt fra eksempel 99, 13,75 g 10% natriumhydroxid og 10 ml vand omrøres i 24 timer og koncentrerer. Remanensen omrøres med 300 ml vand og 50 ml methylenchlorid. Det vandige lag gøres surt med koncentreret saltsyre og ekstraheres med methylenchlorid. Me-
30 thylenchlorid-ekstrakten tørres og koncentrerer til dannelse af 2,99 g af et gult, fast stof, som rekrystalliseres fra petroleumether til dannelse af 2,01 g af et hvidt, fast stof. En blanding af dette faste stof, 1 ml
35 ethyliodid, 10 ml DMF og 2,09 g kaliumcarbonat omrøres i 24 timer og hældes i 300 ml vand. Reaktionsblandingen ekstraheres med methylenchlorid og methylenchlorid-eks-

trakten tørres og koncentrerres. Remanensen kugelrohr-destilleres ved 0,1 torr til dannelselse af 1,41 g af det ønskede produkt, n 25/D 1,4529.

5 Analyse beregnet for $C_{15}H_{14}F_5N_1O_4$:
 C 49,05, H 3,84, N 3,81
Fundet: C 49,09, H 3,84, N 3,81

EKSEMPEL 103

10

Fremstilling af diethyl-4-[(1-ethoxy)methoxymethyl]-2-(difluormethyl)-6-(trifluormethyl)-pyridin-3,5-dicarboxylat

15 Til en omrørt opløsning af 4,0 g (0,010 mol) af produktet fra eksempel 24 i 30 ml carbontetrachlorid tilsættes 2,5 g (0,015 mol) brom. Opløsningen afkøles til 10 °C, en strøm af tørt nitrogen føres over reaktionsblandingen (for at rense hydrogenbromid), og reaktionen belyses med
20 en 150 Watt projektør. Reaktionstemperaturen holdes på 10-15 °C i 6 timer. Lyset fjernes, og nitrogenstrømmen standses.

En opløsning af 1,41 g (0,013 mol) 2,6-lutidin i 5 ml absolut ethanol tilsættes til reaktionsblandingen, og denne
25 resulterende reaktionsblanding omrøres i 18 timer ved omgivelsernes temperatur.

Reaktionsblandingen hældes i 100 ml vand og med 50 ml methylenchlorid. Efter god blanding bliver den organiske
30 fase separeret, vasket med 100 ml 0,50% saltsyreopløsning, 100 ml 1% natriumbicarbonat, tørret over magnesiumsulfat, filtreret og destilleret til dannelselse af 4,29 g gul olie.

35

Produktet renses ved HPLC på silicagel med 10% ethylacetat i cyclohexan som solvent til dannelselse af 2,18 g lyse-

gul olie med udbytte 48%, n 25/D 1,4446.

Analyse beregnet for $C_{17}H_{20}F_5N_1O_6$:

C 47,56, H 4,70, N 3,26

5 Fundet: C 47,55, H 4,71, N 3,26

10 På en måde, der ligner metoden fra eksempel 103, bromeres produktet fra eksempel 24, og det resulterende produkt omsættes med en passende alkohol eller alkylthiol, som angivet i de følgende eksempler, jævnfør tabel 15, til tilvejebringelse af det anførte produkt.

15

20

25

30

35

TABEL 15

Eks. nr.	Udgangs- materiale	Reaktant	Produkt	Empirisk formel	n_D^{25}	Analyse %		
						grund- stof	bereg- net	fun- det
104	eks. 71	methanol	3-ethyl-5-methyl-6-(difluormethyl)-4-(dimethoxymethyl)-2-(trifluormethyl)-3,5-pyridindicarboxylat	$C_{15}H_{16}F_5N_1O_6$	1,4428	C	44,90	44,71
						H	4,02	3,81
						N	3,49	3,45
105	eks. 71	methanethiol	3-ethyl-5-methyl-6-(difluormethyl)-4-[methoxy(methylthio)-methyl]-2-(trifluoromethyl)-3,5-pyridindicarboxylat	$C_{15}H_{16}F_5NO_5S$	1,4457	C	43,17	43,06
						H	3,86	3,68
						N	3,36	3,34

På en måde, der ligner den i eksempel 39 angivne, fremstiller man yderligere pyridincarboxylsyrer ifølge opfindelsen, som angivet i tabel 16.

5

10

15

20

25

30

35

TABEL 16

Eks. nr.	Forbindelse	Udgangs- materiale	Empirisk formel	Smp. °C	Analyse %		
					grund- stof	bereg- net	fun- det
106	2-(difluormethyl)- 4-(1-methylpropyl)- 6-(trifluormethyl)- 3,5-pyridindi- carboxylsyre	eks. 26	$C_{13}H_{12}F_5NO_4$	222-225,5	C	45,76	45,71
					H	3,54	3,71
					N	4,10	3,88
107	2-(difluormethyl)- 4-(2,2-dimethyl- propyl)-6-trifluor- methyl)-3,5-pyridin- dicarboxylsyre	eks. 27	$C_{14}H_{14}F_5NO_4$	247-249	C	47,16	47,33
					H	4,03	3,97
					N	3,94	3,94
108	2-(difluormethyl)- 4-cyclopropyl-6- (trifluormethyl)- 3,5-pyridindi- carboxylsyre	eks. 17	$C_{12}H_8F_5N_1O_4$	260-264 (dek.)	C	44,32	44,22
					H	2,48	2,52
					N	4,31	4,26

På en måde, der ligner den i eksempel 69 angivne fremgangsmåde, fremstiller man andre pyridindicarboxylater, med undtagelse af, at reaktionerne gennemføres ved stuetemperatur. Der er tilvejebragt yderligere eksempler, som
5 vist i tabel 17, idet der er taget tilbørligt hensyn til ændrede udgangsmaterialer og reaktionsbetingelser, der er velegnet til de anvendte reaktanter, som angivet i det foregående i forbindelse med tabel 10.

10

15

20

25

30

35

TABEL 17

Eks. nr.	Udgangs- mate- riale	Reaktant	Solvent- forsøgs- betin- gelse	Produkt	Empirisk formel
109	eks. 43	K_2CO_3 - $CH_3CH_2CH_2I$	DMF	dipropyl-2- (difluor- methyl)-4- isobutyl-6- (trifluor- methyl)-3,5- pyridin- dicarboxylat	$C_{19}H_{24}F_5NO_4$
110	eks. 107	K_2CO_3 - CH_3I	DMF	dimethyl-2- (difluor- methyl)-4- (2,2-dimethyl- propyl)-6- (trifluor- methyl)-3,5- pyridindi- carboxylat	$C_{16}H_{18}F_5NO_4$
111	eks. 106	K_2CO_3 - CH_3I	DMF	dimethyl-2- (difluor- methyl)-4- (1-methyl- propyl)-6- (trifluor-methyl)- 3,5-pyridindicarboxylat	$C_{15}H_{16}F_5NO_4$

TABEL 17 (fortsat)

Eks. nr.	n_D^{25}	Smp. °C	Analyse %		
			grund- stof	bereg- net	fun- det
109	1,4473		C	53,65	53,68
			H	5,69	5,65
			N	3,29	3,26
110		77,5-77,8	C	50,13	50,06
			H	4,73	4,49
			N	3,65	3,61
111	1,4515		C	48,79	48,90
			H	4,37	4,39
			N	3,79	3,77

TABEL 17 (fortsat)

Eks. nr.	Udgangs- materiale	Reaktant	Opløsnings- middel forsøgs- betin- gelse	Produkt	Empirisk formel
112	eks. 41	K_2CO_3 - $H-C\equiv C-CH_2Br$	DMF	dipropargyl- 2-(difluor- methyl)-4- isopropyl-6- (trifluor- methyl)-3,5- pyridin- dicarboxylat	$C_{18}H_{14}F_5NO_4$
113	eks. 39	K_2CO_3 - $H-C\equiv C-CH_2Br$	DMF	dipropargyl- 2-(difluor- methyl)-4- n-propyl-6- (trifluor- methyl)-3,5- pyridindi- carboxylat	$C_{18}H_{14}F_5NO_4$

TABEL 17 (fortsat)

<u>Eks. nr.</u>	<u>n_D²⁵</u>	<u>Smp. °C</u>	<u>Analyse %</u>		
			<u>grund- stof</u>	<u>bereg- net</u>	<u>fun- det</u>
112	1,4698		C	53,61	53,60
			H	3,50	3,52
			N	3,47	3,43
113	1,4713		C	53,61	53,74
			H	3,50	3,54
			N	3,47	3,44

TABEL 17 (fortsat)

Udgangs- materiale	Reaktant	Solvent- forsøgs- betin- gelse	Produkt	Empirisk formel
114 eks. 108	K_2CO_3 - CH_3I	DMF	dimethyl - 4-cyclopropyl- 2-(difluor- methyl)-6- (trifluor- methyl)-3,5- pyridindi- carboxylat	$\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{F}_5\text{N}_1\text{O}_4$
115 eks. 108	K_2CO_3 - $\text{HC}\equiv\text{CCH}_2\text{Br}$	DMF	dipropargyl- 4-cyclopropyl- 2-(difluor- methyl)-6- (trifluor- methyl)-3,5- pyridindi- carboxylat	$\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{F}_5\text{N}_1\text{O}_4$
116 eks. 37	K_2CO_3 - CH_3I	DMF	3-ethyl - 5-methyl-4- cyclohexyl-2- (trifluor- methyl)-6- (difluor- methyl)-3,5- pyridindi- carboxylat	$\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{F}_5\text{N}_1\text{O}_4$

TABEL 17 (fortsat)

Eks. nr.	n_D^{25}	Smp. °C	Analyse %		
			grund- stof	bereg- net	fun- det
114		77-79	C	47,60	47,64
			H	3,42	3,44
			N	3,97	3,92
115	1,4783		C	53,87	53,46
			H	3,01	3,27
			N	3,49	3,45
116	1,4654		C	52,81	52,73
			H	4,92	4,93
			N	3,42	3,39

EKSEMPEL 117Fremstilling af 3-methyl-5-propargyl-2-(difluormethyl)-4-n-propyl-6-(trifluormethyl)-3,5-pyridindicarboxylat

5 En blanding af 5,06 g (0,0125 mol) af produktet fra eksempel 113, 1,24 g (0,0188 mol) 85% kaliumhydroxid, 65 ml ethanol og 50 ml vand omrøres i 48 timer og bliver derpå ekstraheret med ether. Det vandige lag gøres surt med 30
10 ml koncentreret saltsyre. Det olieagtige bundfald ekstraheres i 100 ml ether. Etherekstrakten tørres (MgSO_4) og koncentrerer til dannelsen af 3,99 g af et fast stof, sm. 91-94 °C.

15 En del (2,14 g, 0,0058 mol) af det før angivne faste stof, 0,80 g (0,0058 mol) kaliumcarbonat, 0,99 g (0,007 mol) methyliodid og 60 ml DMF omrøres i 72 timer og holdes i 200 ml vand. Det olieagtige bundfald ekstraheres to
20 gange med 100 ml ether. De kombinerede ekstrakter blev tørret over magnesiumsulfat og koncentreret. Remanensen kuglerør-destilleres til dannelsen af 1,21 g (55,3%) af det ønskede produkt som en olie, n 25/D 1,4556.

25 Analyse beregnet for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{F}_5\text{NO}_4$:
C 50,67, H 3,72, N 3,67
Fundet: C 50,32, H 3,73, N 3,67

30 På lignende måde som i eksempel 28, 29 og 30 fremstiller man andre 2-(difluormethyl)-6-(trifluormethyl)-3,5-pyridindicarboxylsyre 5-monoestere ifølge opfindelsen.

35 Under skyldig hensyntagen til ændrede udgangsmaterialer og de reaktionsbetingelser, der er velegnet til den anvendte reaktant, er der tilvejebragt yderligere eksempler, jævnfør tabel 18.

TABEL 18

Eks. nr.	Udgangs- materiale	Opløsnings- middel	Produkt	Empirisk formel	Smp. °C	Analyse %		
						grund- stof	bereg- net	fun- det
118	eks. 112	ethanol- vand; stue- temperatur	2-(difluormethyl)-4- isopropyl-6-(trifluor- methyl)-3,5-pyridin- dicarboxylsyre- 5-propargylester	$C_{15}H_{12}F_5NO_4$	89-92	C	49,32 3,31 3,83	49,03 3,35 3,79
119	eks. 27	ethanol- vand; stue- temperatur	2-(difluormethyl)-4- (2,2-dimethylpropyl)- 6-(trifluormethyl)- 3,5-pyridindicarboxyl- syre-5-ethylester	$C_{16}H_{18}F_5NO_4$	110-111,5	C H N	50,13 4,73 3,65	50,04 4,78 3,60
120	eks. 26	ethanol- vand; stue- temperatur	2-(difluormethyl)-4- (1-methylpropyl)-6- (trifluormethyl)-3,5- pyridindicarboxylsyre- 5-ethylester	$C_{15}H_{16}F_5NO_4$	83,5-85,5	C H N	48,79 4,37 3,79	48,86 4,38 3,77
121	eks. 72	ethanol- vand; stue- temperatur	2-(difluormethyl)-4- isopropyl-6-(tri- fluormethyl)-3,5- pyridindicarboxylsyre- 5-methylester	$C_{13}H_{12}F_5NO_4$	114-116	C H N	45,76 3,54 4,10	45,86 3,57 4,10

På lignende måde som i eksempel 69 fremstiller man andre pyridindicarboxylater ifølge opfindelsen ud fra de passende monosyrer. Under skyldig hensyntagen til ændrede udgangsmaterialer og passende reaktionsbetingelser, der er velegnet til de anvendte reaktanter, er der tilvejebragt yderligere eksempler, jævnfør tabel 19.

10

15

20

25

30

35

TABEL 19

Eks. nr.	Udgangs- mate- riale	Reaktant	Solvent- forsøgs- betin- gelse	Produkt	Empirisk formel
122	eks. 77	K_2CO_3 - $HC\equiv CCH_2Br$	DMF; stue- temperatur	5-methyl-3-propargyl- 2-(difluormethyl)- 4-n-propyl-6- (trifluormethyl)- 3,5-pyridindi- carboxylat.	$C_{16}H_{14}F_5NO_4$
123	eks. 120	K_2CO_3 - CH_3I	DMF; stue- temperatur	3-ethyl-5-methyl- 6-(difluormethyl)- 4-(1-methylpropyl)- 2-(trifluormethyl)- 3,5-pyridindi- carboxylat	$C_{16}H_{18}F_5N_1O_4$
124	eks. 119	K_2CO_3 - CH_3I	DMF; stue- temperatur	3-ethyl-5-methyl- 6-(difluormethyl)- 4-(2,2-dimethyl- propyl)-2-(tri- fluormethyl)-3,5- pyridin dicarboxylat	$C_{17}H_{20}F_5NO_4$
125	eks. 118	K_2CO_3 - CH_3I	DMF; stue- temperatur	3-methyl-5-propargyl- 2-(difluormethyl)- 4-isopropyl-6-(tri- fluormethyl)-3,5- pyridin dicarboxylat	$C_{16}H_{14}F_5NO_4$

TABEL 19 (fortsat)

Eks. nr.	n_D^{25}	Analyse %		
		grund- stof	bereg- net	fun- det
122	1,4582	C	50,67	50,54
		H	3,72	3,79
		N	3,69	3,61
123	1,4500	C	50,19	49,90
		H	4,73	4,78
		N	3,65	3,59
124	1,4538	C	51,39	51,34
		H	5,07	5,07
		N	3,53	3,53
125	1,4589	C	50,67	50,47
		H	3,72	3,78
		N	3,69	3,65

EKSEMPEL 126Fremstilling af diethyl-2-(difluormethyl)-4-(4-pyridyl)-6-(trifluormethyl)-3,5-pyridindicarboxylat

5

På en måde, der ligner den i eksempel 13 beskrevne fremgangsmåde, omsættes produktet fra eksempel ss i tabel 3 med 1,8-diaza-bicyclo-[5,4,0]-undec-5-en til dannelse af det ønskede produkt som et fast stof, smp. 43-45 °C.

10

Analyse beregnet for $C_{18}H_{15}F_5N_2O_4$:

C 51,68, H 3,61, N 6,70

Fundet:

C 51,51, H 3,63, N 6,66

15

EKSEMPEL 127Fremstilling af 3-ethyl-5-methyl-6-(difluormethyl)-4-(2-oxiranyl)-2-(trifluormethyl)-3,5-pyridindicarboxylat

20

En omrørt blanding af 14,0 (0,039 mol) produkt fra eksempel 99, 105 ml ethanol, 70 ml (0,60 mol) 30% hydrogenperoxid og 2,9 g (0,033 mol) natriumbicarbonat opvarmes til 70 °C i 3 timer. Reaktionsblandingen afkøles og koncentrerer i vakuum til ca. 30 ml og ekstraheres derpå med 75 ml methylenchlorid. Methylenchloridopløsningen vaskes med 300 ml vand. Det vandige lag ekstraheres to gange med 75 ml methylenchlorid. De kombinerede methylenchloridekstrakter blev tørret over magnesiumsulfat og koncentreret. Remanensen renses ved HPLC med 8% ethylacetat/cyclohexan som eluent til dannelse af et gult, fast stof, som efter rekrySTALLISATION fra hexan/ether gav anledning til dannelsen af 2,32 g af det ønskede produkt som et hvidt, fast stof, smp. 57,5-59 °C.

25

30

35

Analyse beregnet for $C_{14}H_{12}F_5NO_5$:

C 45,54, H 3,28, N 3,79

Fundet:

C 45,63, H 3,28, N 3,77

EKSEMPEL 128Fremstilling af 3-ethyl-5-methyl-4-(1,2-dibromomethyl)-6-(difluormethyl)-2-(trifluormethyl)-3,5-pyridindicarboxylat

5

En opløsning af 3,0 g (0,083 mol) produkt fra eksempel 99 og 1,49 g (0,091 mol) brom i 30 ml carbontetrachlorid omrøres i 3 dage og koncentrerer. Remanensen kuglerohrdestilleres ved 0,1 torr (kedeltemperatur 140-150 °C) til dannelsen af 3,45 g (80%) af det ønskede produkt som en olie, n 25/D 1,4950.

10

Analyse beregnet for $C_{14}H_{12}Br_2F_5NO_4$:

15

C 32,77, H 2,36, N 2,73

Fundet:

C 33,00, H 2,39, N 2,93

EKSEMPEL 129

20 Fremstilling af 3-ethyl-5-methyl-4-(1-bromomethyl)-6-(difluormethyl)-2-(trifluormethyl)-3,5-pyridindicarboxylat

25

Til en omrørt blanding af 0,49 g (0,012 mol) 60% natriumhydrid i oliedispersion og 4 ml vandfrit THF tilsættes 10 ml methanol under nitrogen. Reaktionsblandingen afkøles med et isbad til 5 °C og behandles derpå langsomt med en opløsning af 3,0 g (0,0058 mol) produkt fra eksempel 128 i 2 ml vandfrit THF, mens reaktionsblandingen holdes under 15 °C. Blandingen omrøres ved 0 °C i 2 timer og holdes i 180 ml 1% saltsyre og bliver derpå ekstraheret tre gange med 50 ml methylenchlorid. De kombinerede methylenchlorid-ekstrakter tørres over magnesiumsulfat og koncentrerer. Remanensen renses ved radialt accelereret, præparativt TLC med 10% ethylacetat/cyclohexan som eluent til dannelsen af 0,85 g (33%) af det ønskede produkt som en lysegul olie, n 25/D 1,4734.

35

Analyse beregnet for $C_{14}H_{11}BrF_5NO_4$:

C 38,91, H 2,57, N 3,29

Fundet:

C 39,00, H 2,64, N 3,37

5 EKSEMPEL 130

Fremstilling af 3-ethyl-5-methyl-6-(difluormethyl)-4-methylsulfonylmethyl-2-(trifluormethyl)-3,5-pyridindicarboxylat

10

Til en kold (15 °C) omrørt opløsning af 0,5 g (0,0012 mol) af produkt fra eksempel 101 i 20 ml methylenchlorid tilsættes 0,55 g m-chlorperbenzoesyre i portioner. Reaktionsblandingen omrøres ved omgivelsernes temperatur i 16 timer og hældes i 150 ml 1% vandigt natriumhydroxid. Methylenchloridlaget separeres, vaskes med 100 ml vand, tørres over magnesiumsulfat og koncentrerer i vakuum til dannelsen af et hvidt, fast stof. Ved rekrystallisation fra ether/hexan fremkommer der 0,46 g af det ønskede produkt som et hvidt, fast stof, sm. 110,5-111,5 °C.

15

20

Analyse beregnet for $C_{14}H_{14}F_5NO_6S$

C 40,10, H 3,37, N 3,34

Fundet:

C 39,97, H 3,37, N 3,33

25

EKSEMPEL 131

Fremstilling af dimethyl-2-(difluormethyl)-4-methylthio-methyl-6-(trifluormethyl)-3,5-pyridindicarboxylat

30

En blanding af 25,0 g (0,062 mol) produkt fra eksempel 25, 100 ml 10% vandigt natriumhydroxid, 40 ml ethanol og 150 ml vand holdes under tilbagesvaling i 48 timer og koncentrerer til ca. 150 ml. Den residuale opløsning fortyndes med 1 liter vand og gøres sur til pH 1-2 med koncentreret saltsyre. Den vandige blanding ekstraheres tre gange med 300 ml ether. De kombinerede etherekstrakter

35

tørres over magnesiumsulfat og koncentrerer til dannelse af 11,7 g (55%) af et fast stof, smp. 209-210 °C.

5 En blanding af 7,08 g (0,0226 mol) af de før angivne tør-
stoffer, 3,0 ml (0,0475 mol) methyliodid, 3,45 g (0,025
mol) kaliumcarbonat og 35 ml DMF omrøres i 16 timer. Re-
aktionsblandingen hældes i 300 ml 1% saltsyre og ekstra-
heres med 100 ml methylenchlorid. Methylenchloridopløs-
ningen vaskes successivt med 200 ml vand og 200 ml 1% na-
10 triumbicarbonat, tørres over magnesiumsulfat og koncen-
trerer. Remanensen kugelrohr-destilleres ved 0,15 torr
(kedeltemperatur 120-125 °C) til dannelse af et hvidt,
fast stof som rekrystalliseres fra ether/hexan til dan-
nelse af 3,0 g (36%) af det ønskede produkt, smp. 50,5-
15 51,5 °C.

Analyse beregnet for $C_{13}H_{12}F_5NO_4S$

C 41,83, H 3,24, N 3,75

Fundet:

C 41,84, H 3,25, N 3,75

20

EKSEMPEL 132

Fremstilling af dimethyl-2-(difluormethyl)-4-iodmethyl-6-(trifluormethyl)-3,5-pyridindicarboxylat

25

En blanding af 10,43 g (0,033 mol) af det faste stof
(smp. 209-210 °C) beskrevet i eksempel 131, 8,2 ml (0,132
mol) methyliodid, 20,2 g (0,146 mol) kaliumcarbonat og 45
ml DMF omrøres ved omgivelsernes temperatur i 5 dage. Re-
30 aktionsblandingen hældes i 550 ml 1% vandig saltsyre og
ekstraheres tre gange med 100 ml methylenchlorid. De kom-
binerede ekstrakter blev vasket successivt med 1% saltsy-
re, 1% natriumbicarbonat og 10% natriumchlorid, tørret
over magnesiumsulfat og koncentreret. Den resterende
35 mængde renses ved HPLC med 15% ethylacetat/cyclohexan som
eluent til dannelse af en gul olie, som krystalliserer
efter henstand. Ved rekrystallisation to gange fra

ether/hexan fremkommer der 2,27 g (15%) af det ønskede produkt som et hvidt, fast stof, smp. 78-79 °C.

Analyse beregnet for $C_{12}H_9F_5INO_4$:

5 C 31,81, H 2,00, N 3,09
Fundet: C 31,95, H 1,90, N 3,07

EKSEMPEL 133

10 Fremstilling af 3-ethyl-5-methyl-2-(difluormethyl)-4-methylthiomethyl-6-(trifluormethyl)-3,5-pyridindicarboxylat

En blanding af 2,8 g (0,0077 mol) produkt fra eksempel 131, 3,7 g (0,0092 mol) 10% natriumhydroxid, 3 ml vand og
15 20 ml ethanol omrøres ved omgivelsernes temperatur i 5,5 timer og koncentrerer. Remanensen opløses i 150 ml vand og ekstraheres to gange med 50 ml methylenchlorid. Det vandige lag gøres surt til pH 1-2 med koncentreret saltsyre og ekstraheres tre gange med methylenchlorid. De
20 kombinerede methylenchloridekstrakter tørres over magnesiumsulfat og koncentrerer til dannelse af 2,6 g af et fast stof.

En blanding af 2,47 g (0,0066 mol) af det før angivne, 25 faste stof, 1,28 g (0,0082 mol) ethyliodid, 0,71 g (0,051 mol) kaliumcarbonat og 20 ml DMF omrøres i 48 timer og hældes i 200 ml 1% saltsyre. Blandingen ekstraheres tre gange med 50 ml methylenchlorid. De kombinerede methylenchloridekstrakter vaskes successivt med 150 ml 1% natriumchlorid og 150 ml 1% natriumbicarbonat, tørres over
30 magnesiumsulfat og koncentrerer. Remanensen kugelrohrdestillerer ved 0,3 torr. Destillatet (opsamlet ved kedeltemperatur 120-130 °C) renses yderligere ved radialt accelereret præparativ TLC med 10% ethylenacetat/cyclohexan
35 til dannelse af en olie. Ved kugelrohrdestillation af denne olie ved 0,15 torr (opsamlet ved kedeltemperatur 125-130 °C) fremkommer det ønskede produkt som en lysegul

olie, n 25/D 1,4750.

Analyse beregnet for $C_{14}H_{14}F_5NO_4S$

C 43,41, H 3,64, N 3,62

5 Fundet: C 43,42, H 3,65, N 3,62

EKSEMPEL 134

10 Fremstilling af 3-ethyl-5-methyl-6-(difluormethyl)-4-methyl-2-(trifluormethyl)-3,5-pyridindicarboxylat

15 Dette produkt isoleres som biprodukt ved fremstillingen af produktet i eksempel 101. Det rå materiale renses ved HPLC, som angivet i eksempel 101. Efter fjernelse af produktet fra eksempel 101 giver den sidste fraktion anledning til dannelsen af 1,42 g af en gul olie, der kuglerohr-destilleres ved 0,5 torr (kedeltemperatur 125-135 °C) til dannelse af 1,35 g af det ønskede produkt, n 25/D 1,4483.

20

Analyse beregnet for $C_{13}H_{12}F_5NO_4$:

C 45,76, H 3,54, N 4,10

Fundet: C 45,76, H 3,52, N 4,08

25 EKSEMPEL 135

Fremstilling af [3-carbomethoxy-5-carbomethoxy-2-(difluormethyl)-6-(trifluormethyl)]-4-pyridylmethyl-dimethylsulfonium-tetrafluorborat

30

35 Til en opløsning af 19,9 g (0,0513 mol) af produktet fra eksempel 101 i 150 ml acetonitril under nitrogen tilsættes 10,0 g (0,051 mol) sølvtetrafluorborat øjeblikkeligt fulgt af 4,6 ml (0,075 mol) methyliodid. Reaktionsblandingen omrøres ved omgivelsernes temperatur i 16 timer, og temperaturen holdes på 45° i 24 timer. Det grå bundfald filtreres. Filtratet koncentrerer til en lysebrun

olie, som krystalliserer ved henstand. Ved rekrySTALLISATION fra ether-tetrahydrofuran fremkommer 21,6 g (86% udbytte) af det ønskede produkt som et hvidt, fast stof, smp. 119,5-121 °C.

5

Analyse beregnet for $C_{15}H_{17}BF_9NO_4S$
 C 36,83, H 3,50, N 2,86
 Fundet: C 36,86, H 3,46, N 2,76

10

EKSEMPEL 136

Fremstilling af 5-ethyl-3-methyl-2-(difluormethyl)-4-(N,N-dimethylaminomethyl)-6-(trifluormethyl)-3,5-pyridin-dicarboxylat

15

Til en omrørt opløsning af 3,0 g (0,0061 mol) af produkt fra eksempel 135 i 15 ml N,N-dimethylformamid under nitro- gen tilsættes 1,4 g (0,0093 mol) natriumiodid. Reak- tionsblandingen omrøres ved 25° i 1/2 time og behandles
 20 derpå med 2,3 g (0,0091 mol) af en 18% opløsning af dime- thylamin i ether. Efter omrøring ved omgivelsernes tempe- ratur i 1/2 time hældes reaktionsblandingen i en blanding af 500 ml vand og 100 ml mættet natriumchloridopløsning. Det organiske stof ekstraheres i ether (4 x 75 ml).
 25 Etherekstrakterne kombineres og vaskes med 200 ml 10% na- triumchloridopløsning, tørres over magnesiumsulfat og koncentrerer. Remanensen renses ved HPLC med 5% ethylace- tat i cyclohexan som eluent. Den ønskede fraktion koncen- treres. Remanensen kugelrohr-destilleres ved 0,1 torr
 30 (kedeltemperatur 120-130 °C) til dannelse af 1,98 g (84% udbytte) af en vandhvid olie, n 25/D 1,4518.

Analyse beregnet for $C_{15}H_{17}F_5N_2O_4$:
 C 46,88, H 4,46, N 7,29
 35 Fundet: C 46,70, H 4,45, N 7,23

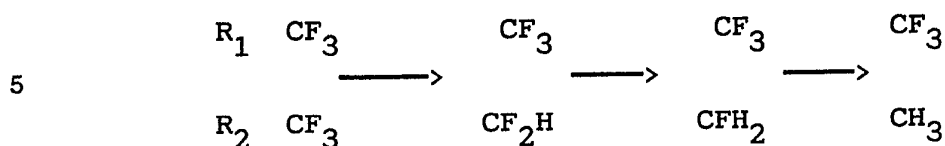
EKSEMPEL 137Fremstilling af 5-ethyl-3-methyl-2-(difluormethyl)-4-(N-ethyl-N-methylaminomethyl)-6-(trifluormethyl)-3,5-pyridindicarboxylat

Til en omrørt opløsning af 4,0 g (0,0081 mol) af produkt fra eksempel 135 i 25 ml N,N-dimethylformamid afkølet til 5 °C med et isbad tilsættes 1,84 g (0,012 mol) natriumiodid. Reaktionsblandingen omrøres ved 0-5 °C i 1 time, og man lader den derpå opvarme til omgivelsernes temperatur. N-ethyl-N-methylamin (1,05 g, 0,017 mol) tilsættes til reaktionsblandingen, og reaktionsblandingen omrøres i 2 timer ved omgivelsernes temperatur, og den hældes derpå i en blanding af 300 ml vand og 100 ml mættet natriumchloridopløsning. De organiske stoffer ekstraheres i ether (4 x 100 ml), og de kombinerede etherekstrakter vaskes med 200 ml 10% natriumchloridopløsning, tørres over magnesiumsulfat og koncentrerer. Den residuale olie renses ved radialt accelereret præparativ TLC fulgt af kugelrohr-destillation ved 0,15 torr (kedeltemperatur 120-130 °C) til dannelse af 2,49 g (77% udbytte) af det ønskede produkt som en gul olie, n 25/D 1,4534.

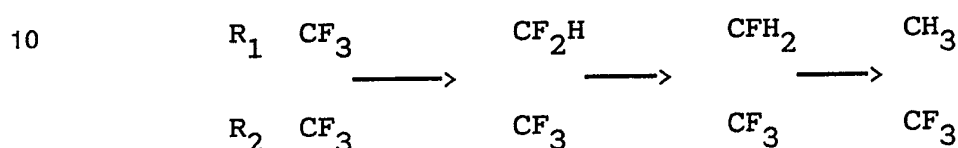
Analyse beregnet for $C_{16}H_{19}F_5N_2O_4$:
 C 48,24, H 4,81, N 7,03
 Fundet: C 48,10, H 4,83, N 6,99

Forbindelser ifølge opfindelsen kan fremstilles ud fra tilsvarende forbindelser, hvori R_1 - eller R_2 -gruppen indeholder et antal fluoratomer, der er 1 større end den som produkt tjenende forbindelse gør. Dette reaktionsskema, som har været diskuteret tidligere, involverer en eller flere yderligere sekvenser af natriumborhydrid-reduktion til den tilsvarende 1,2-dihydropyridin fulgt af dehydrofluorering i nærværelse af en ikke vandig organisk baser, såsom DBU eller 2,6-lutidin. Dette reaktionsmøns-

ter kan skematisk vises som følger:



eller



Denne fremgangsmåde er dog ikke begrænset til den situa-
 15 tion, hvori et af radikalerne R_1 og R_2 er CF_3 . Reaktionen
 gælder også f.eks., når R_2 er CF_2H , CFH_2 eller lavere al-
 kyl, og R_1 skal dehydrofluoreres. De følgende eksempler
 138 og 139 viser fremstillingen af forbindelser ifølge
 opfindelsen, hvorved et af radikalerne R_1 og R_2 er CF_3 ,
 20 og det andet radikal er CFH_2 eller CH_3 .

EKSEMPEL 138

25 Fremstilling af dimethyl-2-(fluormethyl)-4-isobutyl-6-
(trifluormethyl)-3,5-pyridindicarboxylat

Til en opløsning af 50,3 g (0,136 mol) produkt fra eksem-
 pel 14 i 200 ml DMF tilsættes 21,3 g (0,563 mol) natrium-
 borhydrid. Reaktionsblandingen bliver exotherm, og tempe-
 30 raturen af reaktionsblandingen stiger til 65 °C og falder
 til 40 °C efter 40 minutters omrøring. Til reaktionsblan-
 dingen tilsættes 15 ml vand. Den exotherme reaktionsblan-
 ding afkøles til 40 °C af et bad af is og vand. Kølebadet
 fjernes, og reaktionsblandingen omrøres i 20 minutter,
 35 før den hældes i 1 liter vand. Det organiske stof ekstra-
 heres i 500 ml methylenchlorid. Methylenchloridekstrakten
 tørres over magnesiumsulfat og koncentrerer. Den residua-

le olie (44,5 g) renses ved HPLC med 5% ethylacetat i cyclohexan som eluent. De første 2,8 liter eluat giver anledning til dannelse af 7,6 g af en olie, der indeholder 56% af det ønskede produkt, 22% af udgangsmaterialet og 22% af et uidentificeret materiale. De næste 2,5 liter eluat giver anledning til dannelse af 24,6 g af en olie, der indeholder en blanding af dimethyl-2-(difluormethyl)-1,2-dihydro-4-isobutyl-6-(trifluormethyl)-3,5-pyridindicarboxylat (E) og dimethyl-6-(difluormethyl)-1,2-dihydro-4-isobutyl-2-(trifluormethyl)-3,5-pyridindicarboxylat (F) og andre uidentificerede produkter. Denne olie krystalliseres fra ether-hexan til dannelse af 7,4 g (15%) af et fast stof, smp. 82-85 °C, der er en 4,6:1 blanding af de før angivne komponenter (E) og (F). Moderluden koncentrerres til en olie (15,6 g), som indeholder (E), (F) og andre uidentificerede produkter. En opløsning af den før angivne olie, 9,0 g (0,0568 mol) DBU og 100 ml ether omrøres i 18 timer og vaskes med 100 ml 3N saltsyre. Etheropløsningen tørres over magnesiumsulfat og koncentrerres. Den residuale olie (14,5 g) renses ved HPLC med 5% ethylacetat i cyclohexan som eluent. De første 2,0 liter eluat giver anledning til dannelse af 8,8 g (19% af det ønskede produkt som olie, n 25/D 1,4567.

Analyse beregnet for $C_{15}H_{17}F_4NO_4$:
C 51,28, H 4,88, N 3,99
Fundet: C 51,39, H 4,76, N 3,85

EKSEMPEL 139

Fremstilling af dimethyl-4-isobutyl-2-methyl-6-(trifluormethyl)-3,5-pyridindicarboxylat

Til en opløsning af 8,8 g (0,025 mol) produkt fra eksempel 138 i 100 ml DMF tilsættes der 6,0 g (0,16 mol) natriumborhydrid. Efter 10 minutters omrøring bliver reaktionsblandingen opvarmet til 65 °C i 20 minutter og holdt

på 65 °C i 1 1/2 time, før den hældes i 500 ml vand. De organiske stoffer ekstraheres i 500 ml methylenchlorid. Methylenchloridekstrakten tørres over magnesiumsulfat og koncentrerer til dannelsen af 9,9 g af en olie, som renses ved HPLC med 10% ethylacetat i cyclohexan som eluent. De første 2,1 liter eluat giver anledning til dannelsen af en olie, der ikke identificeres yderligere. De næste 1,5 liter eluat giver anledning til dannelsen af 2,9 g af en olie, som omrøres med 2,0 DBU og 50 ml ether i 4 timer. Etheropløsningen vaskes successivt med 60 ml 3N saltsyre og 60 ml vand, tørres over magnesiumsulfat og koncentrerer. De resterende 2,2 g af en olie renses ved radialt accelereret præparativ TLC med 5% ethylacetat i cyclohexan som eluent. Den første fraktion giver anledning til dannelsen af en olie (1,2 g), som kugelrohr-destilleres ved 1 torr (kedeltemperatur 140 °C) til dannelsen af 1,1 g (13% udbytte) af det ønskede produkt som en olie, n 25/D 1,4606.

Analyse beregnet for $C_{15}H_{18}F_3NO_4$:
C 54,05, H 5,44, N 4,20
Fundet: C 54,06, H 5,45, N 4,20

EKSEMPEL 140

25

Ethyl-6-(difluormethyl)-5-[[[(1-methylethyl)thio]carbonyl]-4-isobutyl-2-(trifluormethyl)-3-pyridincarboxylat

Til en 1 liter beholder tilførte man 32 g (0,08 mol) produkt fra eksempel 16 og 150 ml ethanol. I en separat beholder omrørtes 15,84 g (0,24 mol) kaliumhydroxid (85%) og 75 ml vand. Den vandige opløsning blev tilsat til det organiske lag, og omrøringen blev opretholdt i 48 timer ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen blev koncentreret, fortyndet med vand og ekstraheret med ethylether. Det vandige lag blev gjort surt med koncentreret HCl, afkølet og ekstraheret med ethylether. Produktlaget blev

tørret over vandfrit MgSO_4 , filtreret, koncentreret og tørres under vakuum til dannelse af 24,5 g (82,93%) syre. Syren blev omrørt med 150-200 ml thionylchlorid og opvarmet under tilbagesvaling i 24 timer. Reaktionsblandingen blev koncentreret til dannelse af syrechloridet i et udbytte af 84,97%.

Til en 250 ml rundbundet beholder tilførte man 6,25 g (0,016 mol) af syrechloridet, 1,52 g (0,02 mol) propanthiol og 75-100 ml tetrahydrofuran. Til den magnetisk omrørte blanding tilsattes 2,44 g (0,02 mol) kalium-tert.-butoxid. Reaktionsblandingen begyndte at udvikle varme, og den blev holdt under omrøring i 30 minutter. Blandingen blev derpå hældt i isvand og ekstraheret med methylenchlorid. De organiske stoffer blev tørret over vandfrit magnesiumsulfat, filtreret og koncentreret. Det rå produkt blev kugelorhr-destilleret til dannelse af 1,95 g (28,55%). n 25/D 1,4704.

Analyse beregnet for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{F}_5\text{N}_1\text{O}_3\text{S}_1$
C 50,58, H 5,19
Fundet: C 50,73, H 5,22, N 3,24, S 7,42

EKSEMPEL 141

25

S,S-diethyl-2-(difluormethyl)-4-isobutyl-6-(trifluormethyl)-3,5-pyridindicarbothioat

Til en 1 liter beholder tilførte man 70,91 g (0,1784 mol) produkt fra eksempel 16 og 300 ml methanol. I en separat beholder kombineres 93,73 g (1,42 mol) 85% kaliumhydroxid og 150 ml vand. De vandige og organiske lag blev kombineret, og man lod dem tilbagesvale i 48 timer. Reaktionsblandingen blev koncentreret, fortyndet med vand og ekstraheret med ethylether. Etherlaget blev kasseret. Det vandige lag blev gjort surt med koncentreret HCl, og oliebundfaldet blev ekstraheret med ether. Ekstrakten

blev tørret over vandfrit magnesiumsulfat, filtreret og koncentreret til dannelse af en viskos væske (som senere krystalliserede) i en mængde af 53,7 g (88,22%). Til denne syre tilsattes 250-300 ml thionylchlorid. Reaktionsblanding
5 blev tilbagesvalet i 24 timer og blev koncentreret til dannelse af 51,7 g (86,93%) syrechlorid.

Til en 250 ml beholder tilførte man 5,66 g (0,0149 mol) af syrechloridet, 75-100 ml vandfrit tetrahydrofuran og
10 5,57 g (0,0898 mol) ethanthiol. Til den magnetisk omrørte blanding tilsatte man 3,34 g (0,0298 mol) kalium-tert.-butoxid. Blandingen udviklede varme og blev holdt under omrøring i 45 minutter. Reaktionsblandingen blev hældt på isvand og holdt under omrøring. De organiske stoffer ekstraheredes to gange med methylenchlorid, vaskedes med is-
15 vand, tørredes over vandfrit magnesiumsulfat, koncentreredes og kugelrohr-destilleredes. Blandingen blev kromatograferet med 3% ethylacetat i cyclohexan og koncentreret til dannelse af 1,1 g (17,21%) olie, n 25/D 1,5256.

20

Analyse beregnet for $C_{17}H_{20}F_5N_1O_2S_2$

C 47,54, H 4,69, N 3,26, S 14,93

Fundet:

C 47,40, H 4,88, N 3,21, S 14,77

25

Under anvendelse af fremgangsmåder af lignende art som dem i eksempel 140 og 141 fremstillede man andre thioestere og dithioestere. Disse forbindelser er vist i den følgende tabel 20.

30

35

TABEL 20

Eks.	Forbindelse	n ²⁵ _D	Analyse % bereg- fun- net det
142	ethyl-6-(difluormethyl)-4-propyl-1,4754 5-[(propylthio)carbonyl]-2- (trifluormethyl)-3-pyridin- carboxylat	1,4754	C 49,39 48,93 H 4,88 4,64 N 3,39 3,38 S 7,76 7,78
143	ethyl-6-(difluormethyl)-5-[[[(1- methylethyl)thio]carbonyl]-4- propyl-2-(trifluormethyl)-3-pyridin- carboxylat	1,4723	C 49,39 49,48 H 4,88 4,93 N 3,39 3,34 S 7,76 7,85
144	ethyl-6-(difluormethyl)-5-[[[(1,1-1,4718 dimethylethyl)thio]carbonyl]-4- propyl-2-(trifluormethyl)-3- pyridincarboxylat	1,4718	C 50,58 50,43 H 5,19 5,21 N 3,28 3,23
145	methyl-6-(difluormethyl)-5- [(ethylthio)carbonyl]-4-(2-methyl- propyl)-2-(trifluormethyl)-3- pyridincarboxylat	1,4788	C 48,12 48,39 H 4,54 4,77 N 3,51 3,32 S 8,03 7,73

TABEL 20 (fortsat)

Eks.	Forbindelse	n_D^{25}	Analyse %	
			beregnet	fundet
146	S,S-dimethyl-2-(difluormethyl)-4-isobutyl-6-trifluormethyl-3,5-pyridindicarbothioat	1,4788	C 44,88	45,44
			H 4,02	4,10
			N 3,49	3,47
			S 15,98	15,99
147	S,S-dimethyl-2,6-bis(trifluormethyl)-4-isobutyl-3,5-pyridindicarbothioat	smp. 63-66°C	C 42,96	43,22
			H 3,60	3,79
			N 3,34	3,24
			S 15,29	15,06
148	S,S-dimethyl-2,6-bis(trifluormethyl)-4-propyl-3,5-pyridindicarbothioat	smp. 96-98°C	C 41,48	41,30
			H 3,23	3,23
			N 3,46	3,46
			S 15,82	15,88
149	S,S-diethyl-2,6-bis(trifluormethyl)-4-propyl-3,5-pyridindicarbothioat	smp. 66-69°C	C 44,34	44,29
			H 3,95	3,99
			N 3,23	3,22
			S 14,79	14,87

EKSEMPEL 1503-ethyl-5-methyl-4-methyl-2-isobutyl-6-(trifluormethyl)-
3,5-pyridincarboxylat

5

Man fremstillede 52,7 g ethyl-3-amino-4-methyl-2-penteno-
at ud fra 98 g ethyl-(2-methylpropionyl)-acetat under an-
vendelse af metoden fra Aberhart og Liv, JOC 1981, 3749.
Enamino-esteren havde $n_{25/D} = 1,4914$, kp. $92^{\circ}/6$ mm. Den
10 før angivne enamin (20 g) blev i 100 ml THF blandet med
21,6 g methyl-2,2,2-trifluoracetoacetat og 6 g acetalde-
hyd. Ved tilsætning af et par dråber piperidin iagttog
man en spontan isotherm til 60° . Blandingen blev derpå
under omrøring opvarmet til ca. 70° (netop før tilbage-
15 svaling) i 1,5 timer. Mens man kontrollerede med ^{19}F NMR,
blev blandingen tilbagesvalet i 5 timer, og derpå lod man
den henstå ved stuetemperatur natten over. Man befriede
blandingen for THF ved destillation til dannelse af 46,1
g udbytte af rå produkt, hvoraf 40 g blev dehydratiseret
20 med 25 ml trifluoreddikesyreanhydrid og ca. 100 ml
 CH_2Cl_2 . En exotherm til 40° iagttoges, og materialet blev
tilbagesvalet i ca. 1 time og derpå destilleret til dan-
nelse af rå produkt, som blev kugelrohr-destilleret
($110-160^{\circ}/0,15$ mm).

25

4,5 g af dette rå intermediat (0,013 mol) blev indført i
 CH_2Cl_2 og 3,4 g 2,3-dichlor-5,6-dicyano-benzoquinon (DDQ)
blev tilsat. Reaktionen var exotherm. Blandingen blev om-
rørt i 3 timer ved stuetemperatur. GLC viste en hovedtop
30 ved den samme retentionstid som udgangsmaterialet. Pro-
duktet blev vasket med $\text{NaOH}/\text{NaHSO}_3$ for at reducere over-
skud af DDQ. Materialet blev befriet for opløsningsmiddel
ved destillation, derpå kugelrohr-destilleret til dannel-
se af 3,5 g rå produkt, som blev yderligere rensed ved
35 HPLC med 3% ethylacetat, 98% cyclohexan til dannelse af
en rensed fraktion, som derpå blev kugelrohr-destilleret
(kp. $140-150^{\circ}$ ved $0,15$ mm) til dannelse af det ønskede

produkt: n25/D 1,4557, 1 g udbytte.

Analyse beregnet for $C_{18}H_{24}F_3NO_4$:

C 54,05, H 5,44, N 4,20

5 Fundet:

C 53,98, H 5,48, N 4,20.

EKSEMPEL 151

10 3-ethyl-5-methyl-2-ethyl-4-isobutyl-6-(trifluormethyl)-
3,5-pyridincarboxylat

En omrørt blanding af 18,0 g (0,20 mol) isovaleraldehyd, 30,8 g (0,20 mol) methyl-trifluoracetoacetat, 28,6 g (0,20 mol) ethyl-3-amino-2-pentenoat, 60 ml tetrahydrofuran og 3 dråber piperidin opvarmes og holdes under tilbagesvaling i 18 timer. Den afkølede reaktionsblanding koncentrerer, og remanensen bliver partielt krystalliseret ved henstand ved omgivelsernes temperatur. De fleste stoffer filtreres fra en 8,0 g prøve, vaskes med hexan og rekrystalliseres fra tetrahydrofuran/hexan til dannelse af 1,72 g (22%) hvidt, fast stof, smp. 148-150 °C.

En omrørt blanding af 72 g (0,18 mol) rå, fast stof, fremstillet som før angivet, 30 ml (0,21 mol) trifluoredikesyreanhydrid og 150 ml methylenchlorid opvarmes og holdes under tilbagesvaling i 2 timer. Den vaskede reaktionsblanding koncentrerer til dannelse af 88,0 g olie. Til en under omrøring stående opløsning af 43 g (0,09 mol) olie i 200 ml methylenchlorid afkølet med et vandbad tilsætter man i portioner 17,5 g (0,077 mol) 2,3-dichlor-5,6-dicyano-1,4-benzoquinon. Reaktionsblandingen omrøres i 1 time og filtreres. Filtratet vaskes to gange med 200 ml 20% natriumhydroxidopløsning og derpå med 200 ml 1% saltsyre, tørres over magnesiumsulfat, filtreres og koncentrerer til dannelse af 28,2 g olie. Ved rensning med silicagel HPLC af en 10 g prøve fremkommer der efter kugelrohr-destillation 3,07 g (26%) lysegul olie, kp. 105-

110 °C/1 mm, $n_{25/D}$ 1.4582.

Analyse beregnet for $C_{17}H_{22}NF_3O_4$:

C 56,50, H 6,14, N 3,88

5 Fundet: C 56,51, H 6,17, N 3,84.

EKSEMPEL 152

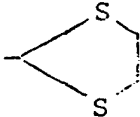
10 Methyl-2-(difluormethyl)-4-isobutyl-6-(trifluormethyl)-5-carbethoxy-3-pyridin-N-butylimidat

En blanding af ethyl-3-butylcarbamy-2-(difluormethyl)-4-isobutyl-6-(trifluormethyl)-5-pyridincarboxylat fremstillet på samme måde som produktet fra eksempel 89 i thionylchlorid blev tilbagesvalet natten over. Overskuddet af thionylchlorid blev fjernet, og den residuale olie blev kugelorhr-destilleret ved 140 °C/0,5 mm til dannelselse af 4,7 g lysegul væske (91% udbytte); $n_{25/D}$ 1,4668.

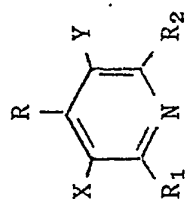
20 I en flammetørret 100 ml rundbundet beholder indførte man 30 ml absolut methanol. Den blev forsynet med et tæppe omfattende en nitrogenatmosfære. Hertil blev der tilført 0,63 g (0,0056 mol) kalium-tert.-butoxid, og den blev afkølet til 0 °C. Hertil satte man en opløsning af en gul væske fremstillet som før angivet (2,5 g, 0,0056 mol) i vandfrit ether (20 ml) på en gang gennem en nål med dobbelt spids. Blandingen blev øjeblikkeligt hvid og uklar. Den omrørtes ved stuetemperatur natten over. Opløsningsmidlet blev fjernet, og remanensen blev ekstraheret med ether. Etherlaget blev vasket med vand, tørret ($MgSO_4$) og koncentreret til dannelselse af 2,49 g af en lysegul olie. Den blev rensat ved kromatografi med 30% CH_2Cl_2 i benzen som eluent til dannelselse af 1,8 g af en lysegul olie (72% udbytte); $n_{25/D}$ 1,4546.

35 Man fremstillede yderligere forbindelser ifølge opfindelsen under anvendelse af de forskellige teknikker, der er

angivet i de foregående eksempler, undertiden i forbindelse med andre præparative trin, der er kendt på området. Disse forbindelser er vist i den følgende tabel A sammen med visse af deres fysiske egenskaber, hvor disse er tilgængelige. I tabel A anvender man følgende forkortelser ved repræsentationen af de forskellige funktionelle grupper, der er substitueret på pyridinringen:

10	Me	methyl
	Et	ethyl
	Pr	propyl
15	S(Thiol)	
20	Cycpr	cyclopropyl
25	1-Aziridin	
30	1,3-Dithiolan	

TABEL A



Eks. nr.	R ₁	X	R	Y	R ₂	Smp.	n _D ²⁵
153	CF ₃	C(O)OCH ₂ CF ₃	Cycpr	C(O)OCH ₂ CF ₃	CHF ₂	44-46	
154	CF ₃	C(O)SPr	CH ₂ CHMe ₂	C(O)SPr	CHF ₂		1,4978
155	CF ₃	C(O)OMe	CH ₂ CHMe ₂	C(O)-N(CH ₃) ₂	CHF ₂	148-150	
156	CF ₃	C(O)OMe	CH=CH ₂	C(O)OMe	CHF ₂	kp. 100-105/ 0,1 torr	
157	CF ₃	C(O)OEt	CH ₂ S(O)Me	C(O)OMe	CHF ₂	75-76	

TABEL A (fortsat)

Eks. nr.	R ₁	X	R	Y	R ₂	Smp.	n _D ²⁵
158	CF ₃	C(O)OEt	CH ₂ SMe	C(O)OH	CHF ₂	88-89	
159	CF ₃	C(O)OEt	2(Thiol)	C(O)OEt	CHF ₂	38-40	
160	CF ₃	C(O)OEt	2(Thiol)	C(O)OH	CHF ₂	129,5-131	
161	CF ₃	C(O)OEt	2(Thiol)	C(O)OMe	CHF ₂		1,4998
162	CF ₃	C(O)OEt	CH ₂ SEt	C(O)OMe	CHF ₂		1,4749
163	CF ₃	C(O)OEt	CHMeSMe	C(O)OMe	CHF ₂		1,4734
164	CF ₃	C(O)OEt	2(Thiol)	C(O)OEt	CH ₃		1,5078
165	CF ₃	C(O)OEt	CH ₃	C(O)OMe	CH ₃		1,4591
166	CF ₃	C(O)OEt	CH ₂ Cycdr	C(O)OEt	CHF ₂	kp. 125-130/0,5 mm	
167	CF ₃	C(O)OMe	CH ₂ CHMe ₂	C(O)NHMe	CHF ₂	185-188	
168	CF ₃	C(O)OEt	CH ₂ CHMe ₂	C(O)NHMe	CHF ₂	108-110	
169	CF ₃	C(O)OEt	CHEtSMe	C(O)OMe	CHF ₂		1,4731
170	CF ₃	C(O)OEt	CMe ₂ SMe	C(O)OMe	CHF ₂		1,4848
171	CF ₃	C(O)OEt	CH ₂ CHMe ₂	C(O)OEt	CH ₃		1,4582

TABEL A (fortsat)

Ekst. nr.	R ₁	X	R	Y	R ₂	Smp.	n _D ²⁵
172	CF ₃	C(O)OEt	CH ₂ CHMe ₂	C(O)OMe	CH ₃		1,4595
173	CF ₃	C(O)OMe	CH ₂ CHMe ₂	C(O)OEt	CH ₃		1,4590
174	CF ₃	C(O)OEt	CHMeOMe	C(O)OMe	CHF ₂		1,4473
175	CF ₃	C(O)OEt	CH ₂ CH ₂ CN	C(O)OMe	CHF ₂	95-96,5	
176	CF ₃	C(O)OEt	CH ₂ -1-Aziridine CHMe ₂	C(O)OMe	CHF ₂	73-74	
177	CF ₃	C(O)OEt		C(O)OEt	CH ₃		1,4588
178	CF ₃	C(O)OEt	CHMe ₂	C(O)OMe	CH ₃		1,4608
179	CF ₃	C(O)OEt	CHMeEt	C(O)OEt	CH ₃		1,4586
180	CF ₃	C(O)OEt	CHMeEt	C(O)OMe	CH ₃		1,4508
181	CF ₃	C(O)OEt	CH=CHNMe ₂	C(O)OEt	CHF ₂	kp. 160- 180/0,10-0,15 torr	
182	CF ₃	C(O)OEt	CMe=CHNMe ₂	C(O)OEt	CHF ₂	kp. 150/0,5 torr	
183	CF ₃	C(O)OMe	CH ₂ CH(OMe) ₂	C(O)OMe	CHF ₂	44-45	

TABEL A (fortsat)

Eks. nr.	R ₁	X	R	Y	R ₂	Smp.	n _D ²⁵
5	184	CF ₃	C(O)OEt	CHMeC(O)OMe	C(O)OMe	CHF ₂	56,5-58
	185	CF ₃	C(O)OEt	CH ₂ Me	C(O)OEt	CH ₃	1,5020
	186	CF ₃	C(O)OMe	CH ₂ CHMe ₂	C(O)OCH ₂ Cycpr	CHF ₂	1,4578
	187	CF ₃	C(O)OMe	CH ₂ Pr	C(O)OMe	CHF ₂	1,4458
10	188	CF ₃	C(O)OEt	CH ₂ CHMe ₂	C(O)SPr	CHF ₂	1,472
	189	CF ₃	C(O)OEt	CH ₂ CHMe ₂	C(O)NHBU	CHF ₂	69-71
	190	CF ₃	C(O)OEt	CH ₂ CHMe ₂	C(O)OCH ₂ -Cycpr	CHF ₂	1,4531
	191	CF ₃	C(O)OEt	CH ₂ CHMe ₂	C(O)SMe	CHF ₂	1,4759
15	192	CF ₃	C(O)OEt	CHMe ₂	C(O)SMe	CHF ₂	1,4808
	193	CF ₃	C(O)OEt	CHMe ₂	C(O)SEt	CHF ₂	1,4783

TABEL A (fortsat)

Eks. nr.	R ₁	X	R	Y	R ₂	Smp.	n _D ²⁵
194	CF ₃	C(O)OEt	CH ₂ Cycpr	C(O)OH	CHF ₂	96-100	
195	CF ₃	C(O)OMe	CH ₂ Cycpr	C(O)OMe	CHF ₂		1,4625
196	CF ₃	C(O)OEt	CH ₂ Cycpr	C(O)OMe	CHF ₂		1,4595
197	CF ₃	C(O)OCH ₂ CN	CH ₂ CHMe ₂	C(O)OCH ₂ CN	CHF ₂	88-90°C	
198	CF ₃	C(O)OEt	CH ₂ CHMeCF ₃	C(O)OEt	CHF ₂	30-32	
199	CF ₃	C(O)OH	CH ₂ CHMeCF ₃	C(O)OH	CHF ₂	205-207	
200	CF ₃	C(O)OMe	CH ₂ CHMeCF ₃	C(O)OMe	CHF ₂	68-70	
201	CF ₃	CN	CH ₂ CHMe ₂	CN	CHF ₂	39-41	
202	CF ₃	C(O)SMe	CH ₂ Cycpr	C(O)SMe	CHF ₂	80-83	
203	CF ₃	C(O)OMe	CH ₂ Cycpr	C(O)SMe	CHF ₂		1,4925

TABEL A (fortsat)

Eks. nr.	R ₁	X	R	Y	R ₂	Smp.	n _D ²⁵
204	CF ₃	C(O)OMe	CHMeSMe	C(O)OMe	CHF ₂	59-62	
205	CF ₃	C(O)OMe	CMe ₂ SMe	C(O)OMe	CHF ₂	56-59	
206	CF ₃	C(O)OMe	CHMeSMe	C(O)OEt	CHF ₂		1,4730
207	CF ₃	C(O)OMe	CMe ₂ SMe	C(O)OEt	CHF ₂		1,4847
208	CF ₃	C(O)OMe	CH ₂ CHMe ₂	C(O)OMe	CF ₃	80,5-82,5	
209	CF ₃	C(O)OEt	CH ₃	C(O)OEt	CH ₃		1,4552
210	CH ₃	C(O)OEt	CH ₂ CHMe ₂	C(O)OEt	CHF ₂		1,4745
211	CHF ₂	C(O)OEt	CH ₃	C(O)OEt	CH ₃		1,4752
212	CF ₃	C(O)OMe	CH ₂ CH=CHC(O)OEt (cis)	C(O)OMe	CHF ₂		1,4644
213	CF ₃	C(O)OMe	CH ₃	C(O)OMe	CHF ₂	37-40	

TABEL A (fortsat)

Eks. nr.	R ₁	X	R	Y	R ₂	Smp.	n _D ²⁵
214	CF ₃	C(O)OMe	CH ₂ CN	C(O)OMe	CHF ₂	137-139	
215	CF ₃	C(O)OMe	CH ₂ -2-(1,3-di-thiolan)	C(O)OMe	CHF ₂	103-106	
216	CF ₃	C(O)OMe	CH ₂ C(O)OEt	C(O)OMe	CHF ₂	81-82	
217	CF ₃	C(O)OMe	CH ₂ CHMe ₂	C(O)SMe	CHF ₂	36-40	
218	CF ₃	C(O)OMe	CH ₂ CHMe ₂	C(O)SCHMe ₂	CHF ₂		1,4752
219	CF ₃	C(O)SMe	CH ₂ Pr	C(O)SMe	CHF ₂	68-71	
220	CF ₃	C(O)SMe	CHMe ₂	C(O)SMe	CHF ₂	96-98	

TABEL A (fortsat)

Eks. nr.	R ₁	X	R	Y	R ₂	Smp.	n _D ²⁵
221	CF ₃	C(O)SEt	CHMe ₂	C(O)SEt	CHF ₂	58-62	
222	CF ₃	C(O)OMe	CH ₂ CHMe ₂	C(O)OCHMe ₂	CHF ₂		1,4467
223	CF ₃	C(O)SEt	CH ₂ Pr	C(O)SEt	CHF ₂	32-34	1,5420
224	CF ₃	C(O)OMe	CH ₂ CHMe ₂	C(O)SPr	CHF ₂		1,4780
225	CF ₃	C(O)SEt	CH ₂ CHMe ₂	C(O)SEt	CF ₃	34-37	
226	CF ₃	C(O)OMe	Cycpr	C(O)SMe	CHF ₂	68-71	
227	CF ₃	C(O)OMe	Cycpr	C(O)SEt	CHF ₂	51-53	
228	CH ₂ F	C(O)OMe	CH ₂ CHMe ₂	C(O)OMe	CH ₃		1,4909
229	CH ₂ F	C(O)OMe	CH ₂ Me	C(O)OMe	CH ₃		
230	CHF ₂	C(O)OMe	CH ₂ CHMe ₂	C(O)OMe	CH ₃		1,4795
231	CF ₃	C(O)OEt	CF ₃	C(O)OEt	CHF ₂		1,4191
232	CF ₃	C(O)OEt	CHF ₂	C(O)OEt	CF ₃	50,5-52,5	

TABEL A (fortsat)

<u>Eks. nr.</u>	<u>R₁</u>	<u>X</u>	<u>R</u>	<u>Y</u>	<u>R₂</u>	<u>Smp.</u>	<u>n_D²⁵</u>
233	CF ₃	C(O)OEt	CH ₂ SMc	C(O)OMe	CH ₃		1,4904
234	CF ₃	C(O)OMe	CH ₂ SMc	C(O)OMe	CH ₃		1,4951
235	CH ₂ F	C(O)OEt	CH ₂ CHMe ₂	C(O)OEt	CH ₃		1,4849

Som før anført har det vist sig, at forbindelserne ifølge opfindelsen er effektive som herbicider, især herbicider anvendt før spiringen. Tabellerne 21 og 22 sammenfatter resultaterne af prøver, der er gennemført for at bestemme
5 den herbicide aktivitet før spiringen af forbindelserne ifølge opfindelsen.

Man gennemfører prøverne før spiringen på følgende måde:

10 En god kvalitet af overfladejord indføres i aluminiumskåle og komprimeres til en dybde af 0,95 til 1,27 cm fra toppen af skålen. På toppen af jorden indfører man et forudbestemt antal frø eller vegetative formeringsorganer af forskellige plantearter. Den mængde jord, der kræves
15 til at fylde skålene op til niveau efter såning eller tilførsel af vegetative formeringsorganer, indvejes i en skål. En kendt mængde af den aktive bestanddel, indført i acetone som opløsningsmiddel, blandes grundigt med jorden, og blandingen af herbicid og jord anvendes som dæklag til allerede tilberedte skåle. I den følgende tabel
20 21 svarer mængden af aktiv bestanddel til en påføringsintensitet på 11,2 kg/ha. Efter behandling bliver skålene flyttet til en drivhusbænk, hvor de vandes nedefra efter behov til frembringelse af tilstrækkelig fugtighed til
25 spiring og vækst.

Ca. 10-14 dage (sædvanligvis 11 dage) efter behandling iagttages planterne og resultaterne registreres. I nogle tilfælde gjorde man en yderligere iagttagelse 24-28 dage
30 (sædvanligvis 25 dage) efter behandling, og disse iagttagelser er i tabellerne kendetegnet ved en stjerne (*) efter søjlen med "eksempel". I den følgende tabel 21 er disse resultater sammenstillet. Den herbicide karaktergivning hviler på en fikseret skala, der er baseret på
35 den procentiske beskadigelse af hver planteart. Karaktergivningen er defineret på følgende måde:

	<u>% Inhibering</u>	<u>Karakter</u>
	0-24	0
	24-49	1
5	50-74	2
	75-100	3

De plantearter, der er anvendt i et sæt af prøver, hvis data er vist i tabel 21, er identificeret ved et bogstav i henhold til følgende oversigt:

	A - Agertidsel [*]	E - Hvidmelet gåsefod
	B - Brodfrø	F - "Smartweed"
	C - Fløjlsblad	G - Gul "nutsedge" [*]
15	D - Ipomoea	H - Fingeraks [*]
	I - Durra [*]	
	J - Taghejre	
	K - Hanespore	

20 ^{*} Fremdrevet ud fra vegetative formeringsorganer.

25

30

35

TABEL 21

<u>Eks. nr.</u>	<u>kg/ha</u>	<u>A</u>	<u>B</u>	<u>C</u>	<u>D</u>	<u>E</u>	<u>F</u>	<u>G</u>	<u>H</u>	<u>I</u>	<u>J</u>	<u>K</u>
6	11,2	3	1	3	3	3	3	0	3	1	3	3
6*	11,2	3	0	3	3	3	3	0	3	1	3	3
7	11,2	-	2	2	3	3	2	0	3	0	3	3
94	11,2	1	0	2	2	3	3	1	3	0	3	3
95	11,2	1	0	2	3	3	2	0	3	0	3	3
12	11,2	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3
38	11,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
32	11,2	3	1	3	3	3	3	3	3	3	3	3
37	11,2	3	0	3	3	3	3	1	3	0	3	3
13	11,2	3	1	3	3	3	3	3	3	3	3	3
39	11,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
28	11,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
96	11,2	-	0	0	1	3	-	0	0	0	3	3
19	11,2	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
8	11,2	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	3
46	11,2	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	3
61	11,2	3	1	3	3	3	3	1	3	1	3	3
45	11,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
88	11,2	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0
92	11,2	3	0	1	3	2	-	0	3	3	3	3
89	11,2	0	0	0	0	3	-	0	0	0	0	3
27	11,2	-	0	1	3	3	-	0	3	3	3	3
59	11,2	-	1	3	3	3	-	3	3	3	3	3
59*	11,2	-	1	3	3	3	-	3	3	3	3	3
60	11,2	-	0	0	1	3	-	0	1	1	3	3
91	11,2	-	0	0	0	0	-	0	0	0	0	1
52	11,2	-	3	3	3	3	-	3	3	3	3	3
52*	11,2	-	3	3	3	3	-	3	3	3	3	3
58	11,2	-	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
62	11,2	-	0	2	3	3	3	0	2	0	3	3
90	11,2	-	0	1	2	1	1	0	0	0	3	3
18	11,2	-	1	3	3	3	3	2	3	3	3	3

TABEL 21 (fortsat)

<u>Eks. nr.</u>	<u>kg/ha</u>	<u>A</u>	<u>B</u>	<u>C</u>	<u>D</u>	<u>E</u>	<u>F</u>	<u>G</u>	<u>H</u>	<u>I</u>	<u>J</u>	<u>K</u>
40	11,2	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
29	11,2	-	0	0	1	1	1	0	3	0	2	3
47	11,2	-	0	1	2	3	2	0	0	0	2	3
48	11,2	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
46	11,2	-	0	2	3	3	3	0	3	3	3	3
15	11,2	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3
44	11,2	3	0	2	3	3	3	0	1	0	3	3
31	11,2	3	1	2	3	3	3	0	0	0	3	3
53	11,2	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3
16	11,2	3	2	3	3	3	3	2	3	3	3	3
21	11,2	1	0	0	2	3	3	0	0	3	3	3
64	11,2	3	0	3	3	3	3	1	3	2	3	3
32	11,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
54	11,2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
54*	11,2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
37	11,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
11	11,2	3	0	3	3	3	-	0	3	3	3	3
87	11,2	3	0	3	3	3	-	3	3	3	3	3
97	11,2	0	0	1	1	1	2	0	0	1	3	3
20	11,2	3	0	3	2	3	-	0	3	1	3	3
41	11,2	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0
22	11,2	0	0	1	2	3	-	0	0	0	3	3
75	11,2	0	0	3	3	3	-	0	3	1	3	3
14	11,2	3	3	3	3	3	-	3	3	3	3	3
30	11,2	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0
23	11,2	0	0	0	2	3	-	0	0	0	3	3
35	11,2	1	0	0	0	2	-	0	0	0	0	3
17	11,2	3	2	3	3	3	-	2	3	3	3	3
34	11,2	1	1	0	1	0	-	0	0	0	1	3
50	11,2	0	0	3	3	3	-	0	0	0	2	3
55	11,2	3	2	3	3	3	-	3	3	3	3	3
55*	11,2	3	3	3	3	3	-	3	3	3	3	3

TABEL 21 (fortsat)

<u>Eks. nr.</u>	<u>kg/ha</u>	<u>A</u>	<u>B</u>	<u>C</u>	<u>D</u>	<u>E</u>	<u>F</u>	<u>G</u>	<u>H</u>	<u>I</u>	<u>J</u>	<u>K</u>
33	11,2	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0
49	11,2	0	0	0	-	0	-	0	0	0	0	0
65	11,2	0	0	3	3	3	-	0	3	2	3	3
51	11,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
68	11,2	0	0	0	0	1	2	0	0	0	3	3
67	11,2	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3
76	11,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
77	11,2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
83	11,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
82	11,2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
84	11,2	3	1	3	3	3	3	0	3	3	3	3
66	11,2	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1
85	11,2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
86	11,2	3	1	3	3	3	3	3	3	3	3	3
112	11,2	0	0	3	2	3	3	1	0	0	3	3
70	11,2	0	0	1	3	3	-	0	2	0	3	3
24	11,2	3	0	3	3	3	-	2	3	0	3	3
36	11,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
71	11,2	3	0	3	3	3	3	0	3	1	3	3
103	11,2	1	0	2	3	3	3	0	2	0	3	3
100	11,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
69	11,2	3	3	3	3	3	-	3	3	3	3	3
72	11,2	3	2	3	3	3	-	3	3	3	3	3
99	11,2	3	0	3	0	3	3	0	1	0	0	1
81	11,2	3	0	3	3	3	3	2	3	3	3	3
42	11,2	0	1	0	0	3	0	1	0	0	0	3
74	11,2	3	0	3	3	3	3	0	3	0	3	3
78	11,2	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
73	11,2	3	1	3	3	3	3	1	3	0	3	3
98	11,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	11,2	3	0	2	3	3	3	2	3	1	3	3

TABEL 21 (fortsat)

<u>Eks. nr.</u>	<u>kg/ha</u>	<u>A</u>	<u>B</u>	<u>C</u>	<u>D</u>	<u>E</u>	<u>F</u>	<u>G</u>	<u>H</u>	<u>I</u>	<u>J</u>	<u>K</u>
101	11,2	3	3	3	3	3	3	3	3	1	3	3
25	11,2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
102	11,2	0	-	2	0	3	3	0	0	0	1	1
134	11,2	3	1	3	3	3	3	3	3	3	3	3
130	11,2	1	0	3	0	3	3	1	0	0	1	3
128	11,2	0	0	0	0	3	1	0	0	0	0	1
104	11,2	1	0	3	3	3	3	1	3	0	3	3
127	11,2	0	0	3	3	3	3	1	3	0	3	3
129	11,2	3	2	3	3	3	3	1	3	3	3	3
131	11,2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
105	11,2	3	0	3	3	3	3	2	3	1	3	3
133	11,2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
80	11,2	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3
79	11,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
26	11,2	3	0	3	3	3	3	2	3	3	3	3
27	11,2	1	0	2	2	3	3	0	1	0	3	3
123	11,2	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3
124	11,2	3	0	3	3	3	3	2	3	2	3	3
119	11,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
109	11,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3
43	11,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
107	11,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
110	11,2	3	0	3	2	3	3	2	3	3	3	3
111	11,2	3	1	3	3	3	3	3	3	3	3	3
106	11,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
120	11,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
122	11,2	3	1	3	3	3	3	3	3	3	3	3
117	11,2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
118	11,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
113	11,2	3	1	2	2	3	3	1	0	0	3	3

TABEL 21 (fortsat)

<u>Eks.-nr.</u>	<u>kg/ha</u>	<u>A</u>	<u>B</u>	<u>C</u>	<u>D</u>	<u>E</u>	<u>F</u>	<u>G</u>	<u>H</u>	<u>I</u>	<u>J</u>	<u>K</u>
121	11,2	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
125	11,2	3	1	3	3	3	3	3	3	3	3	3
137	11,2	3	0	3	3	3	3	1	3	1	3	3
136	11,2	3	2	3	3	3	3	1	3	3	3	3
121	11,2	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
125	11,2	3	1	3	3	3	3	3	3	3	3	3
137	11,2	3	0	3	3	3	3	1	3	1	3	3
136	11,2	3	2	3	3	3	3	1	3	3	3	3
135	11,2	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	3
138	11,2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
139	11,2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
140	11,2	2	0	0	0	3	3	0	1	0	3	3
141	11,2	3	0	3	2	3	3	0	3	3	3	3
142	11,2	3	0	3	3	3	3	0	3	0	3	3
143	11,2	0	0	1	0	2	1	0	1	0	3	3
144	11,2	3	0	1	0	0	0	0	0	3	0	3
145	11,2	3	3	3	3	3	3	1	3	3	3	3
146	11,2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
147	11,2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
148	11,2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
149	11,2	0	0	0	0	3	3	0	0	0	3	3
150	11,2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
151	11,2	N	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
152	11,2	0	N	0	1	1	3	0	2	0	3	3
153	11,2	0	0	2	2	3	3	0	0	1	3	3
154	11,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
155	11,2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
156	11,2	0	3	0	1	1	1	0	0	0	0	1
157	11,2	3	0	1	2	3	3	0	3	1	0	3
158	11,2	1	0	0	0	2	0	1	0	0	0	3
159	11,2	0	1	3	3	3	3	0	0	1	3	3

TABEL 21 (fortsat)

<u>Eks. nr.</u>	<u>kg/ha</u>	<u>A</u>	<u>B</u>	<u>C</u>	<u>D</u>	<u>E</u>	<u>F</u>	<u>G</u>	<u>H</u>	<u>I</u>	<u>J</u>	<u>K</u>
160	11,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
161	11,2	3	0	3	3	3	3	0	3	1	3	3
162	11,2	3	0	3	3	3	3	0	2	0	3	3
163	11,2	3	1	3	3	3	3	3	3	3	3	3
164	11,2	1	0	1	3	3	3	0	0	0	1	3
165	11,2	0	0	2	3	2	2	0	3	3	3	3
166	11,2	3	3	3	3	3	3	3	3	-	3	3
167	11,2	1	2	2	2	3	3	0	1	0	3	3
168	11,2	3	N	3	3	3	3	1	2	1	3	3
169	11,2	3	1	3	3	3	3	1	3	0	3	3
170	11,2	3	1	3	3	3	3	1	3	3	3	3
171	11,2	3	2	3	3	3	3	1	3	3	3	3
172	11,2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
173	11,2	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3
174	11,2	3	0	3	3	3	3	0	3	1	3	3
175	11,2	3	1	3	3	3	3	1	3	0	3	3
176	11,2	0	0	1	1	1	2	0	1	-	1	3
177	11,2	3	1	3	3	3	3	0	3	-	3	3
178	11,2	3	0	3	3	3	3	1	3	3	3	3
179	11,2	3	0	2	2	3	3	0	2	3	3	3
180	11,2	3	0	3	3	3	3	1	3	3	3	3
181	11,2	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	3
182	11,2	0	0	2	0	0	0	0	0	0	3	2
183	11,2	1	0	2	3	1	2	0	3	-	3	3
184	11,2	3	1	3	3	3	3	0	0	-	3	3
185	11,2	3	N	3	3	3	3	3	3	3	3	3
186	11,2	N	0	0	0	3	2	0	0	N	0	3
187	11,2	3	1	3	3	3	3	2	3	-	3	3
188	11,2	0	0	2	0	0	3	0	0	-	3	3

TABEL 21 (fortsat)

[illegible]

TABEL 21 (fortsat)

<u>Eks. nr.</u>	<u>kg/ha</u>	<u>A</u>	<u>B</u>	<u>C</u>	<u>D</u>	<u>E</u>	<u>F</u>	<u>G</u>	<u>H</u>	<u>I</u>	<u>J</u>	<u>K</u>
216	11,2	N	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
222	11,2	3	2	3	3	3	3	2	3	3	3	3
223	11,2	3	1	1	3	3	3	0	0	0	2	3
224	11,2	3	1	3	3	3	3	0	0	3	3	3
225	11,2	3	0	3	3	3	3	0	3	1	3	3
226	11,2	N	1	3	3	3	3	3	3	0	3	3
227	11,2	N	2	3	3	3	3	0	3	3	3	3
228	11,2	1	1	3	3	3	3	2	3	3	3	3
229	11,2	0	0	0	0	3	2	0	0	1	0	3
230	11,2	3	1	3	3	3	3	3	3	3	3	3
231	11,2	2	1	3	3	3	3	0	3	1	3	3
232	11,2	3	1	3	3	3	3	0	3	1	3	3
233	11,2	3	3	3	3	3	3	3	3	1	3	3
234	11,2	N	0	3	3	3	3	3	3	3	3	3
235	11,2	N	3	3	3	3	3	2	0	0	3	3

Forbindelserne blev yderligere undersøgt ved at anvende den før angivne metode på følgende plantearter:

	L - sojabønne	R - hamp Sesbania
5	M - sukkerroe	E - hvidmelet gåsefod
	N - Hvede	F - "smartweed"
	O - ris	C - fløjlsblad
	P - sorghum	J - taghejre
	B - brodfrø	S - Panicum
10	Q - vild boghvede	K - hanespore
	D - Ipomoea	T - fingeraks

Resultaterne er sammenstillet i den følgende tabel 22.

15

20

25

30

35

TABEL 22

<u>Eks. nr.</u>	<u>kg/ha</u>	<u>L</u>	<u>M</u>	<u>N</u>	<u>O</u>	<u>P</u>	<u>B</u>	<u>Q</u>	<u>D</u>	<u>R</u>	<u>E</u>	<u>F</u>	<u>C</u>	<u>J</u>	<u>S</u>	<u>K</u>	<u>T</u>
2	0,056	0	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	-
	0,28	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-
	1,12	0	1	0	0	0	0	0	0	3	1	1	3	0	0	0	-
	5,6	0	1	3	3	3	1	1	3	3	2	2	2	3	3	3	-
	11,2	2	2	3	3	3	0	3	3	3	3	2	1	3	3	3	-
4	0,28	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0
	1,12	-	0	0	0	0	0	1	0	3	0	-	1	0	0	0	3
	5,6	-	3	3	2	3	0	2	2	0	3	-	3	3	3	3	3
5	0,28	-	0	0	0	0	0	0	0	3	3	-	0	0	0	0	1
	1,12	-	0	0	0	0	0	1	0	2	0	-	0	0	0	0	1
	5,6	-	1	0	0	0	0	0	0	1	2	-	0	3	2	3	3
9	1,12	-	0	0	0	0	0	2	0	3	0	-	0	1	0	0	0
	5,6	-	0	0	0	0	0	0	0	0	2	-	0	1	2	3	3
1	0,056	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0,28	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1,12	1	1	1	2	1	0	0	1	2	2	0	0	1	2	3	3
	5,6	3	3	3	3	3	0	2	3	2	3	3	1	3	3	3	3

TABEL 22 (fortsat)

Eks. nr.	kg/ha	L	M	N	O	P	B	Q	D	R	E	F	C	J	S	K	T
6	0,056	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0,28	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1,12	0	1	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2	3	3
	5,6	3	3	3	3	1	3	3	3	3	3	2	1	3	3	3	3
7	0,056	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0,28	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
	1,12	0	1	3	3	0	0	0	0	0	1	1	0	1	1	2	3
	5,6	0	1	3	2	0	0	0	0	0	3	1	0	1	1	2	3
94	0,056	3	3	3	3	3	0	2	3	3	3	3	1	3	3	3	3
	0,28	3	3	3	3	3	0	0	3	3	3	3	1	3	3	3	3
	1,12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	1
	5,6	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	-	0	0	0	1	2
95	0,056	0	2	3	2	2	0	0	0	1	3	3	1	2	3	3	3
	0,28	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1,12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
	5,6	0	1	2	1	1	0	0	1	1	1	1	0	3	3	3	3

TABEL 22 (fortsat)

[illegible]

TABEL 22 (fortsat)

<u>Eks. nr.</u>	<u>kg/ha</u>	<u>L</u>	<u>M</u>	<u>N</u>	<u>O</u>	<u>P</u>	<u>B</u>	<u>Q</u>	<u>D</u>	<u>R</u>	<u>E</u>	<u>F</u>	<u>C</u>	<u>J</u>	<u>S</u>	<u>K</u>	<u>I</u>
13	0,0112	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0,056	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0,28	0	2	0	1	3	0	1	0	1	0	0	0	3	3	3	3
	1,12	1	3	2	2	3	0	3	3	2	2	3	0	2	3	3	3
	5,6	1	3	1	1	2	0	2	2	2	3	3	1	1	3	3	3
96	0,28	3	3	3	3	3	1	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	1,12	3	3	3	3	3	0	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	5,6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0
	0,28	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0
8	1,12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0
	5,6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
46	1,12	2	3	1	3	3	1	3	2	1	3	1	0	3	3	3	3
	5,6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
61	5,6	3	3	3	3	3	0	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	0,0112	3	3	3	3	3	0	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	0,056	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0,28	0	1	0	1	2	0	1	0	1	1	1	0	2	2	3	3
	1,12	0	1	0	0	2	0	2	2	2	3	3	0	3	3	3	3

TABEL 22 (fortsat)

<u>Eks. nr.</u>	<u>kg/ha</u>	<u>L</u>	<u>M</u>	<u>N</u>	<u>O</u>	<u>P</u>	<u>Q</u>	<u>D</u>	<u>R</u>	<u>E</u>	<u>F</u>	<u>C</u>	<u>J</u>	<u>S</u>	<u>K</u>	<u>T</u>
92	5,6	1	3	3	3	3	1	1	1	2	3	-	1	3	3	3
	1,12	1	1	0	0	0	0	0	0	2	-	-	0	0	0	1
	O,056	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	0	0	0	0
	O,28	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	0	0	0	0
89	5,6	0	0	0	0	0	0	0	0	1	-	-	0	0	0	1
	1,12	0	0	0	0	0	0	0	0	1	-	-	0	0	0	1
	O,056	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	O,28	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0
40	1,12	0	1	2	1	3	0	1	0	0	2	1	2	1	3	3
	5,6	2	3	3	3	3	1	2	3	2	3	3	2	3	3	3
	1,12	3	3	3	3	3	0	3	2	3	-	2	3	3	3	3
	O,28	3	3	3	3	3	0	0	3	2	3	-	3	3	3	3
59	O,28	0	2	0	2	2	0	0	0	0	-	-	0	3	3	3
	5,6	3	3	3	3	3	1	3	3	3	-	-	3	3	3	3
	O,056	3	3	3	3	3	1	3	3	3	-	-	3	3	3	3
	O,28	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	0	0	0	0
60	5,6	0	1	3	0	0	0	0	0	1	1	-	0	1	3	3
	1,12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	0	0	0	0
	O,28	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	0	0	0	0
	O,056	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	-	0	0	0	0

TABEL 22 (fortsat)

[illegible]

TABEL 22 (fortsat)

<u>Eks. nr.</u>	<u>kg/ha</u>	<u>L</u>	<u>M</u>	<u>N</u>	<u>O</u>	<u>P</u>	<u>B</u>	<u>Q</u>	<u>D</u>	<u>R</u>	<u>E</u>	<u>F</u>	<u>C</u>	<u>J</u>	<u>S</u>	<u>K</u>	<u>T</u>
29	5,6	0	2	2	1	3	0	1	0	1	2	1	0	1	3	3	3
	1,12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
47	5,6	1	3	3	3	3	0	2	2	2	3	3	2	3	3	3	3
	1,12	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1	1	0
	0,28	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0,056	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
93	0,28	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	5,6	1	3	3	3	3	2	1	3	2	3	3	2	3	3	3	3
	1,12	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	2	1	2
	0,056	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	1
15	5,6	3	3	3	3	3	0	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	1,12	0	3	2	3	3	0	2	2	2	3	3	2	3	3	3	3
	0,28	0	1	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	1	3	3
	0,0112	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0,056	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
44	0,056	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	0	0	0	1
	0,28	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	1,12	0	1	0	1	3	0	1	0	2	2	2	0	1	3	3	3
	5,6	1	3	3	3	3	0	2	2	3	3	3	2	3	3	3	3

TABEL 22 (fortsat)

<u>Eks. nr.</u>	<u>kg/hæ</u>	<u>L</u>	<u>M</u>	<u>N</u>	<u>O</u>	<u>P</u>	<u>B</u>	<u>Q</u>	<u>D</u>	<u>R</u>	<u>E</u>	<u>F</u>	<u>C</u>	<u>J</u>	<u>S</u>	<u>K</u>	<u>I</u>
31	5,6	0	2	0	1	3	0	2	2	2	3	1	0	3	3	3	3
	0,28	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	1,12	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	2	1	2	1
	0,056	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
53	1,12	3	3	3	3	3	1	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	5,6	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	0,28	0	3	3	3	3	3	2	2	3	3	3	3	3	3	3	3
	0,056	2	3	3	3	3	1	0	1	3	3	3	3	3	3	3	3
	0,0112	1	3	2	3	3	0	0	2	2	3	3	1	0	3	3	3
		0	3	0	2	1	0	2	1	2	3	2	2	0	2	2	3
		0	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	3
16	5,6	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	1,12	2	3	3	3	3	2	3	3	3	3	3	2	3	3	3	3
	0,28	0	1	0	2	2	0	1	2	2	2	2	1	3	3	3	3
	0,056	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	3
	0,0112	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	1	0

TABEL 22 (fortsat)

<u>Eks. nr.</u>	<u>kg/ha</u>	<u>L</u>	<u>M</u>	<u>N</u>	<u>O</u>	<u>P</u>	<u>Q</u>	<u>R</u>	<u>E</u>	<u>F</u>	<u>C</u>	<u>J</u>	<u>S</u>	<u>K</u>	<u>T</u>
21	5,6	0	2	1	1	1	0	0	1	2	3	3	3	3	3
	1,12	0	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	2	2
	0,28	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0,056	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
64	0,056	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	5,6	2	3	3	3	3	0	3	3	3	3	3	3	3	3
	1,12	1	3	0	2	3	0	3	3	3	2	3	3	3	3
	0,28	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2
54	0,0112	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0	1	1
	5,6	3	3	3	3	3	3	3	3	-	3	3	3	3	3
	0,056	2	2	0	2	2	0	0	1	2	0	3	3	3	3
	1,12	3	3	3	3	3	0	3	3	3	3	3	3	3	3
	0,28	2	3	3	3	3	0	3	2	3	2	3	3	3	3
11	5,6	2	3	3	3	3	0	3	3	3	3	3	3	3	3
	1,12	1	3	1	3	3	0	3	3	3	3	3	3	3	3
	0,28	0	2	0	3	1	0	1	1	-	1	0	2	2	3
	0,056	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0	1	0
	0,0112	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0

TABEL 22 (fortsat)

<u>Eks. nr.</u>	<u>kg/ha</u>	<u>L</u>	<u>M</u>	<u>N</u>	<u>O</u>	<u>P</u>	<u>Q</u>	<u>D</u>	<u>R</u>	<u>E</u>	<u>F</u>	<u>C</u>	<u>J</u>	<u>S</u>	<u>K</u>	<u>T</u>
87	5,6	3	3	3	3	3	0	3	3	3	-	3	3	3	3	3
	1,12	2	3	2	3	3	0	3	2	3	-	2	3	3	3	3
	O,0112	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0
	O,056	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0	1	0
97	O,28	1	2	0	0	3	0	1	0	0	-	1	1	3	3	3
	5,6	1	3	0	0	0	0	0	2	2	1	0	0	3	3	3
	O,28	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1,12	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1	1
20	5,6	1	3	3	1	3	0	2	3	2	3	-	2	3	3	3
	1,12	0	0	0	0	0	0	0	0	1	-	1	0	0	1	2
	O,28	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0
	O,056	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0
22	5,6	0	2	1	1	3	1	3	2	2	3	-	2	3	3	3
	1,12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	1	2	2	2
	O,28	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0
75	O,28	0	2	1	2	1	0	3	2	1	2	-	1	3	1	3
	O,056	1	2	0	2	0	0	0	0	0	-	0	0	0	2	2
	5,6	0	3	3	3	3	1	3	3	3	-	1	3	3	3	3
	1,12	0	2	2	2	2	3	0	2	1	3	-	1	3	2	3

TABEL 22 (fortsat)

<u>Eks. nr.</u>	<u>kg/ha</u>	<u>L</u>	<u>M</u>	<u>N</u>	<u>O</u>	<u>P</u>	<u>B</u>	<u>Q</u>	<u>D</u>	<u>R</u>	<u>E</u>	<u>F</u>	<u>C</u>	<u>J</u>	<u>S</u>	<u>K</u>	<u>I</u>
14	0,0112	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	2
	1,12	3	3	3	3	3	1	3	3	3	3	-	3	3	3	3	3
	5,6	3	3	3	3	3	2	3	3	3	3	-	3	3	3	3	3
	0,056	0	2	2	2	3	0	3	1	1	2	-	1	3	3	3	3
	0,28	2	3	3	3	3	1	3	3	3	3	-	3	3	3	3	3
23	5,6	1	2	0	0	1	0	1	2	0	3	-	1	2	1	2	3
	1,12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	1	0	0	1
	0,28	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0
35	5,6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0
	1,12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0
17	5,6	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	-	3	3	3	3	3
	1,12	3	3	3	3	3	2	3	3	3	3	-	3	3	3	3	3
	0,0112	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0
	0,056	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	2	2	2	3
	0,28	0	1	0	0	2	0	0	2	0	0	-	0	2	3	3	3
34	5,6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	2
	1,12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	1	0	1	0

TABEL 22 (fortsat)

[illegible]

TABEL 22 (fortsat)

Eks. nr.	kg/ha	L	M	N	O	P	B	Q	D	R	E	F	C	J	S	K	T
82	5,6	0	0	0	0	3	0	0	1	0	1	1	1	1	1	2	3
	1,12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
84	5,6	1	3	3	3	3	1	3	3	3	3	3	2	3	3	3	3
	1,12	0	2	0	2	3	0	2	2	1	0	0	0	3	3	3	3
	0,28	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
	0,056	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
85	5,6	3	3	3	3	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	1,12	1	3	3	3	3	0	2	2	2	3	3	2	3	3	3	3
	0,28	0	2	0	1	1	0	1	2	0	2	1	0	2	2	2	2
	0,056	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2
86	0,0112	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	5,6	3	3	3	3	3	0	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	1,12	2	3	3	3	3	0	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	0,28	1	2	3	3	3	0	3	1	2	2	2	1	3	3	3	3
	0,056	0	2	0	1	3	0	2	0	1	2	1	0	2	2	2	3
112	0,28	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	1,12	0	2	1	0	3	0	2	1	1	1	1	2	2	2	2	2
	5,6	0	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3	2	3	3	3	3

TABEL 22 (fortsat)

<u>Eks. nr.</u>	<u>kg/ha</u>	<u>L</u>	<u>M</u>	<u>N</u>	<u>O</u>	<u>P</u>	<u>B</u>	<u>Q</u>	<u>D</u>	<u>R</u>	<u>E</u>	<u>F</u>	<u>C</u>	<u>J</u>	<u>S</u>	<u>K</u>	<u>T</u>
70	5,6	0	2	2	2	2	0	2	2	3	3	-	1	3	3	3	3
	O,28	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0
	1,12	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	1	2	3
	O,056	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0
24	1,12	0	3	3	2	2	0	2	2	2	3	2	2	3	3	3	3
	5,6	3	3	3	3	3	0	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	O,28	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
71	5,6	3	3	3	3	3	0	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	O,056	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1,12	1	2	3	2	3	0	2	2	2	3	3	2	2	3	3	3
	O,28	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	2
103	O,28	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1,12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	5,6	1	2	3	2	3	0	3	3	1	3	2	1	3	3	3	3
69	1,12	3	3	3	3	3	0	3	3	3	3	-	3	3	3	3	3
	O,28	0	3	3	3	3	0	3	3	2	3	-	1	3	3	3	3
	O,056	0	0	0	0	2	0	3	1	0	0	-	1	2	3	3	3
	O,0112	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	1	1	2
	5,6	3	3	3	3	3	2	3	3	3	3	-	3	3	3	3	3

TABEL 22 (fortsat)

<u>Eks. nr.</u>	<u>kg/ha</u>	<u>L</u>	<u>M</u>	<u>N</u>	<u>O</u>	<u>P</u>	<u>B</u>	<u>Q</u>	<u>D</u>	<u>R</u>	<u>E</u>	<u>F</u>	<u>C</u>	<u>J</u>	<u>S</u>	<u>K</u>	<u>T</u>
72	5,6	3	3	3	3	3	0	3	3	3	3	-	3	3	3	3	3
	1,12	2	3	3	3	3	0	3	3	3	3	-	2	3	3	3	3
	0,28	0	1	3	2	3	0	3	3	2	3	-	1	1	3	3	3
	0,056	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0	1	2
	0,0112	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0
99	5,6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1
	1,12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
81	5,6	2	3	3	3	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	1,12	0	3	0	1	3	0	2	1	1	3	3	1	1	3	3	3
	0,28	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
	0,056	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
42	1,12	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	5,6	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
74	0,056	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0,28	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	1,12	0	3	0	1	3	-	0	2	1	2	2	0	1	3	3	3
	5,6	1	3	3	3	3	0	3	3	2	3	3	2	3	3	3	3

TABEL 22 (fortsat)

<u>Eks. nr.</u>	<u>kg/ha</u>	<u>L</u>	<u>M</u>	<u>N</u>	<u>O</u>	<u>P</u>	<u>B</u>	<u>Q</u>	<u>D</u>	<u>R</u>	<u>E</u>	<u>F</u>	<u>C</u>	<u>J</u>	<u>S</u>	<u>K</u>	<u>T</u>
73	5,6	2	3	3	3	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	1,12	2	3	2	2	3	0	3	1	2	3	3	2	3	3	3	3
	0,28	0	1	1	1	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2	3
	0,056	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
10	0,28	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0,056	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1,12	0	2	0	1	1	0	2	1	0	1	1	0	1	2	2	3
	5,6	1	3	3	3	3	0	3	3	3	3	3	1	3	3	3	3
101	0,056	0	2	0	0	3	0	2	0	1	3	2	0	2	3	3	3
	0,28	0	3	2	0	3	0	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3
	1,12	1	3	3	1	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	5,6	3	3	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	0,056	0	1	0	0	3	1	2	2	2	3	2	1	2	3	3	3
	0,0112	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2
	0,28	1	3	2	0	3	1	3	1	3	3	3	2	3	3	3	3
	0,056	0	2	0	0	3	0	1	0	0	0	0	2	1	2	3	3
25	0,0112	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	5,6	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	1,12	3	3	3	3	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	0,28	0	3	3	2	3	0	3	1	2	3	3	3	3	3	3	3
	0,056	0	2	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	2	3	3

TABEL 22 (fortsat)

<u>Eks. nr.</u>	<u>kg/ha</u>	<u>L</u>	<u>M</u>	<u>N</u>	<u>O</u>	<u>P</u>	<u>B</u>	<u>Q</u>	<u>D</u>	<u>R</u>	<u>E</u>	<u>F</u>	<u>C</u>	<u>J</u>	<u>S</u>	<u>K</u>	<u>T</u>
102	5,6	1	2	0	0	0	0	0	0	0	2	2	1	1	1	1	3
	1,12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
	0,28	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
134	5,6	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	1,12	1	2	2	3	2	2	2	2	2	2	2	1	3	3	3	3
	0,28	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
	0,0112	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0,056	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
130	5,6	0	0	0	3	3	0	2	1	1	3	2	0	0	1	1	3
	1,12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2
	0,28	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
104	0,28	0	0	0	0	2	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
	5,6	1	3	3	3	1	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	1,12	0	2	0	1	3	0	2	2	1	2	1	1	2	2	2	2
127	0,28	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1,12	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2	1
	5,6	0	3	1	1	3	0	1	2	2	3	2	3	2	3	3	3

TABEL 22 (fortsat)

<u>Eks. nr.</u>	<u>kg/m³</u>	<u>L</u>	<u>M</u>	<u>N</u>	<u>O</u>	<u>P</u>	<u>B</u>	<u>Q</u>	<u>D</u>	<u>R</u>	<u>E</u>	<u>F</u>	<u>C</u>	<u>J</u>	<u>S</u>	<u>K</u>	<u>T</u>
129	5,6 0,056 1,12 0,28	2 0 0 0	3 0 2 0	2 0 0 0	3 0 2 0	3 0 3 1	0 0 - 0	3 0 0 0	3 0 0 0	3 0 2 0	3 0 3 0	3 0 3 0	3 0 3 0	3 0 1 0	3 0 3 0	3 0 3 1	3 0 0 1
131	0,056 5,6 1,12 0,28 0,0112	0 3 2 0 0	0 3 3 3 0	0 3 3 1 0	0 3 3 0 0	3 3 3 3 0	0 1 - 0 -	0 3 3 3 0	0 3 3 3 0	0 3 3 3 0	2 3 3 3 0	2 3 3 3 0	1 3 3 3 0	0 3 3 3 0	3 3 3 3 0	3 3 3 3 0	3 3 3 3 0
133	5,6 1,12 0,28 0,056 0,0112	3 2 2 0 0	3 3 3 0 0	3 3 0 0 0	3 2 0 0 0	3 3 3 1 0	3 0 3 0 0	3 3 3 2 0	3 3 3 1 0	3 3 3 1 0	3 3 3 1 0	3 3 3 1 0	3 3 3 2 0	3 3 3 1 0	3 3 3 1 0	3 3 3 1 0	3 3 3 1 2
80	0,0112 5,6 0,056 0,28 1,12	0 3 0 1 2	0 3 1 3 3	0 3 0 3 3	0 3 0 3 3	0 3 2 3 3	0 2 0 3 3	0 0 0 3 3	0 3 3 3 3	0 3 3 3 3	0 3 3 3 3	0 3 3 3 3	0 3 3 2 3	0 3 3 2 3	0 3 3 2 3	0 3 3 2 3	2 3 3 3 3

TABEL 22 (fortsat)

Eks. nr.	kg/ha	L	M	N	O	P	B	Q	D	R	E	F	C	J	S	K	T
26	5,6	3	3	3	3	3	0	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	1,12	1	2	2	2	3	0	3	2	1	1	0	1	3	3	3	3
	0,28	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	2	3	1
	0,056	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
27	5,6	2	3	3	3	3	0	3	1	2	3	2	1	3	3	3	3
	1,12	1	0	0	0	3	0	1	0	0	1	0	1	2	1	2	3
	0,28	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
123	0,056	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0,0112	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1,12	0	3	3	3	3	0	3	1	2	3	3	3	3	3	3	3
	0,28	0	2	1	0	3	0	2	0	1	2	1	1	3	3	3	3
	5,6	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
124	0,28	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	3	3
	0,056	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	1,12	0	1	3	2	3	0	2	2	2	2	1	1	3	3	3	3
	5,6	1	2	3	3	3	0	3	2	2	3	3	3	3	3	3	3
109	1,12	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	5,6	0	0	0	0	0	-	1	0	0	0	0	0	1	2	2	3

TABEL 22 (fortsat)

<u>Eks. nr.</u>	<u>kg/hø</u>	<u>L</u>	<u>M</u>	<u>N</u>	<u>O</u>	<u>P</u>	<u>B</u>	<u>Q</u>	<u>D</u>	<u>R</u>	<u>E</u>	<u>F</u>	<u>C</u>	<u>J</u>	<u>S</u>	<u>K</u>	<u>T</u>
110	0,28	0	1	0	0	2	0	1	0	0	1	0	0	3	2	1	1
	1,12	0	3	2	3	3	0	3	0	1	3	2	0	3	3	3	3
	5,6	0	3	3	3	3	0	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	0,056	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
111	1,12	1	3	3	3	3	0	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	0,28	1	2	3	3	3	0	2	0	1	1	1	1	3	3	3	3
	5,6	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	0,056	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
	0,0112	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
122	5,6	3	3	3	3	3	1	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	0,0112	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1,12	1	3	2	2	3	0	3	2	2	3	3	3	3	3	3	3
	0,28	0	2	0	0	2	0	1	0	0	1	1	1	2	2	2	3
	0,056	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
117	0,0112	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	5,6	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	1,12	3	3	3	3	3	0	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	0,28	1	3	2	3	3	0	3	2	3	3	3	2	3	3	3	3
	0,056	0	2	0	0	3	0	3	0	1	1	1	0	3	3	3	3

TABEL 22 (fortsat)

<u>Eks. nr.</u>	<u>kg/ha</u>	<u>L</u>	<u>M</u>	<u>N</u>	<u>O</u>	<u>P</u>	<u>B</u>	<u>Q</u>	<u>D</u>	<u>R</u>	<u>E</u>	<u>F</u>	<u>C</u>	<u>J</u>	<u>S</u>	<u>K</u>	<u>T</u>
113	0,056	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0,28	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2
	1,12	0	3	2	0	3	0	3	1	2	3	3	2	3	3	3	3
	5,6	0	3	3	3	3	0	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
125	0,056	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0,0112	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	5,6	3	3	3	3	3	0	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	1,12	0	2	2	3	3	2	3	3	3	3	3	2	3	3	3	3
	0,28	0	2	0	0	3	0	2	0	1	2	2	1	3	3	3	3
152	5,6	1	2	0	2	3	0	0	0	1	2	2	0	3	3	3	3
	1,12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	N	2	3	3
	0,28	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	N	0	0	0
153	5,6	0	2	1	0	1	0	1	1	1	2	2	1	1	2	3	3
	1,12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0,28	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
156	5,6	1	2	0	0	0	0	0	1	1	2	2	0	0	0	1	3
	1,12	1	1	0	0	0	0	0	0	2	2	2	0	0	0	1	2
157	5,6	0	2	0	0	0	0	0	0	0	3	3	0	0	2	3	3
	1,12	0	3	0	N	0	0	0	1	2	3	3	0	0	2	3	3
	0,28	0	2	0	0	0	0	0	0	0	3	2	0	0	0	1	2

TABEL 22 (fortsat)

Eks. nr.	kg/ha	L	M	N	O	P	Q	R	E	F	C	J	S	K	T
158	5,6 1,12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
159	5,6 1,12 0,28	0	2	3	3	3	0	3	2	3	3	3	3	3	3
161	5,6 1,12 0,28 0,056	0	3	3	2	3	0	3	3	3	3	3	3	3	3
162	5,6 1,12 0,28 0,056	1	3	3	3	3	0	2	3	3	3	3	3	3	3
163	5,6 1,12 0,28 0,056	3	3	3	3	3	0	3	3	3	3	3	3	3	3
164	5,6 1,12 0,28	0	3	1	0	3	1	3	2	2	2	3	2	3	3

TABEL 22 (fortsat)

[illegible]

TABEL 22 (fortsat)

[illegible]

TABEL 22 (fortsat)

<u>Eks. nr.</u>	<u>kg/dä</u>	<u>L</u>	<u>M</u>	<u>N</u>	<u>O</u>	<u>P</u>	<u>B</u>	<u>Q</u>	<u>D</u>	<u>R</u>	<u>E</u>	<u>F</u>	<u>C</u>	<u>J</u>	<u>S</u>	<u>K</u>	<u>T</u>
176	5,6 1,12 0,28	0 0 0	3 1 0	3 0 0	3 0 0	3 0 0	0 0 0	3 0 0	3 0 0	1 0 0	3 0 0	3 0 0	2 0 0	3 0 0	3 3 0	3 3 0	3 1 0
177	5,6 1,12 0,28 0,056 0,0112	1 0 0 0 0	3 1 1 0 0	3 1 1 0 0	3 0 0 0 0	3 0 0 0 0	0 0 0 0 0	3 0 0 0 0	3 0 0 0 0	3 0 0 0 0	3 2 1 0 0	3 3 1 0 0	2 1 0 0 0	3 2 0 0 0	3 3 2 0 0	3 2 2 1 0	3 3 1 0 0
178	5,6 1,12 0,28 0,56	3 1 0 0	3 3 2 0	3 3 1 0	3 2 1 0	3 0 1 0	1 3 0 0	3 3 1 0	3 2 1 0	3 2 1 0	3 3 1 0	3 2 0 0	3 2 0 0	3 3 1 0	3 3 2 0	3 3 3 0	3 3 3 0
179	5,6 1,12 0,28	0 0 0	3 0 0	3 0 0	3 0 0	3 2 0	0 0 0	3 3 0	1 0 0	2 0 0	3 0 0	3 0 0	2 0 0	3 0 0	3 3 0	3 3 0	3 3 0
180	5,6 1,12 0,28 0,056	2 0 0 0	3 3 1 0	3 1 0 0	3 3 2 0	3 0 2 0	0 3 0 0	3 3 0 0	3 0 0	3 2 2 1	3 3 2 0	3 2 2 0	3 1 1 0	3 3 2 0	3 3 1 2	3 3 1 0	3 3 0 0

TABEL 22 (fortsat)

<u>Eks. nr.</u>	<u>kg/ha</u>	<u>L</u>	<u>M</u>	<u>N</u>	<u>O</u>	<u>P</u>	<u>B</u>	<u>Q</u>	<u>D</u>	<u>R</u>	<u>E</u>	<u>F</u>	<u>C</u>	<u>J</u>	<u>S</u>	<u>K</u>	<u>I</u>
181	5,6	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	2
	1,12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
182	5,6	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	1,12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
183	5,6	1	3	3	1	3	1	3	2	2	3	3	3	3	3	3	3
	1,12	0	0	1	0	0	0	0	0	0	2	2	1	0	1	2	3
	0,28	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	0,056	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
184	5,6	1	3	3	2	3	1	2	2	2	3	3	3	3	3	3	3
	1,12	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2	1	1	0	2	2	3
	0,28	0	1	0	0	0	N	1	0	0	0	0	2	2	1	2	2
	0,056	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
186	5,6	1	2	3	1	3	0	3	1	2	3	3	2	3	3	3	3
	1,12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	2	3

TABEL 22 (fortsat)

Eks. nr.	kg/ha	L	M	N	O	P	B	Q	D	R	E	F	C	J	S	K	T
187	5,6	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	1,12	2	2	3	1	3	0	2	2	2	3	2	1	3	3	3	3
	0,28	2	3	3	1	1	0	2	2	2	2	2	1	1	3	3	3
	0,056	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2	2	1	1	1	0	2
	0,0112	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
188	5,6	0	2	1	1	2	0	1	0	2	3	3	2	2	3	3	3
	1,12	1	1	0	0	0	N	0	1	2	2	2	N	1	1	2	3
	0,28	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
189	5,6	0	1	0	0	0	N	0	0	0	0	0	0	0	1	3	3
	1,12	0	0	0	0	0	N	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
195	5,6	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	1,12	3	3	3	3	3	0	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	0,28	3	3	3	3	3	0	3	3	3	3	3	2	3	3	3	3
	0,056	1	2	2	3	3	0	3	3	3	3	2	2	3	3	3	3
	0,056	0	3	2	3	3	N	3	2	2	3	3	2	3	3	3	3
	0,0112	0	0	0	0	1	0	0	0	1	2	1	2	1	2	2	3
	0,0112	0	0	0	0	1	N	1	0	0	0	0	1	0	0	1	2
	0,0056	0	0	0	0	0	N	0	0	0	1	1	1	0	0	1	2

TABEL 22 (fortsat)

<u>Eks. nr.</u>	<u>kg/ha</u>	<u>L</u>	<u>M</u>	<u>N</u>	<u>O</u>	<u>P</u>	<u>Q</u>	<u>D</u>	<u>R</u>	<u>E</u>	<u>F</u>	<u>C</u>	<u>J</u>	<u>S</u>	<u>K</u>	<u>T</u>
196	5,6	3	3	3	3	3	2	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	1,12	3	3	3	3	3	0	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	0,28	2	3	3	3	3	0	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	0,056	1	2	1	2	3	0	2	1	2	3	2	1	3	3	3
	0,056	0	3	1	2	3	N	2	2	3	3	1	3	3	3	3
	0,0112	0	0	1	1	3	0	1	0	0	0	1	3	3	3	3
	0,0112	0	0	0	0	2	N	2	0	0	0	0	1	0	2	2
	0,0056	0	0	0	0	0	N	0	0	0	0	0	0	0	1	1
197	5,6	2	3	2	1	3	0	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	1,12	0	2	0	0	0	N	3	1	2	3	3	1	1	2	3
	0,28	0	2	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	1	2	3
	0,056	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
203	5,6	3	3	3	3	3	0	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	1,12	1	3	3	3	3	0	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	0,28	0	1	0	1	3	0	0	0	1	1	1	3	3	3	3
	0,056	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	N	1	2	3
	0,0112	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	N	0	0	0

TABEL 22 (fortsat)

<u>Eks. nr.</u>	<u>kg/ha</u>	<u>L</u>	<u>M</u>	<u>N</u>	<u>O</u>	<u>P</u>	<u>B</u>	<u>Q</u>	<u>D</u>	<u>R</u>	<u>E</u>	<u>F</u>	<u>C</u>	<u>J</u>	<u>S</u>	<u>K</u>	<u>T</u>
204	5,6	3	3	3	3	3	0	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3
	1,12	0	3	3	3	3	0	3	3	3	3	3	2	3	3	3	3
	0,28	0	1	0	1	3	0	0	0	0	0	0	0	3	3	3	3
	0,056	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	N	1	1	2
	0,0112	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	N	0	0	0

Den herbicide aktivitet af nogle af de forskellige forbindelser ifølge opfindelsen blev påvist ved drivhusforsøg på følgende måde. En god kvalitet af overfladejord indføres i aluminiumskåle med huller i bunden og komprimeres til en dybde af 0,95 til 1,27 cm fra toppen af skålen. Et forudbestemt antal frø af hver af adskillige dicotyledone og monocotyledone etårige plantearter og/eller vegetative formeringsorganer for de flerårige plantearter blev indført i jorden og presset ned i jordoverfladen. Frøene og/eller de vegetative formeringsorganer dækkes med jord og nivelleres. Skålene placeres derpå på en sandbænk i drivhuset og vandes nedefra efter behov. Efter at planterne har nået den ønskede alder (2 til 3 uger), transporterer man individuelt hver skål, med undtagelse af kontrolskålene, til et sprøjtekammer, hvor der sprøjtes med den angivne hastighed ved hjælp af en forstøver. I sprøjtevæsken foreligger der en mængde af en blanding med emulgeringsmiddel til dannelse af en sprøjteopløsning eller -suspension, der indeholder ca. 0,4 vægt-% emulgeringsmiddel. Sprøjteopløsningen eller -suspensionen indeholder en mængde af det undersøgte kemikalium, der er tilstrækkelig til at frembringe påføringsintensiteter, der svarer til dem, der er angivet i tabellerne. Skålene føres tilbage til drivhuset og vandes som før, og beskædigelsen af planterne i sammenligning med kontrollen iagttages ca. 10-14 dage efter sprøjtning (sædvanligvis 11 dage), og i visse tilfælde iagttages den igen 24-28 dage (sædvanligvis 25 dage) efter sprøjtning.

Det herbicide aktivitetsindeks efter-spiring, som anvendes i tabel 23, er som følger:

	<u>Planterespons</u>	<u>Indeks</u>
	0-2% inhibering	0
	25-49% inhibering	1
5	50-74% inhibering	2
	75-99% inhibering	3
	100% inhibering	4

10 De med bogstaver identificerede planter, der anvendes i de følgende forsøg, er identiske med dem, der anvendtes til tilsvarende forsøg ved prøverne før spiring i den foregående tabel 21.

15

20

25

30

35

TABEL 23

<u>Eks. nr.</u>	<u>kg/ha</u>	<u>A</u>	<u>B</u>	<u>C</u>	<u>D</u>	<u>E</u>	<u>F</u>	<u>G</u>	<u>H</u>	<u>I</u>	<u>J</u>	<u>K</u>
6	11,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7	11,2	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
94	11,2	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
95	11,2	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
12	11,2	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	2
38	11,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
32	11,2	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
37	11,2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
13	11,2	0	1	0	2	0	0	0	0	0	0	2
39	11,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
28	11,2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
96	11,2	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0
19	11,2	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8	11,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
46	11,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
61	11,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
45	11,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
88	11,2	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0
92	11,2	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0
89	11,2	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0
27	11,2	3	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0
59	11,2	-	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0
60	11,2	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0
91	11,2	-	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0
52	11,2	-	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0
58	11,2	-	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0
62	11,2	-	0	1	0	0	-	0	0	0	0	0
90	11,2	-	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0
18	11,2	-	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0

TABEL 23 (fortsat)

[illegible]

TABEL 23 (fortsat)

<u>Eks. nr.</u>	<u>kg/ha</u>	<u>A</u>	<u>B</u>	<u>C</u>	<u>D</u>	<u>E</u>	<u>F</u>	<u>G</u>	<u>H</u>	<u>I</u>	<u>J</u>	<u>K</u>
50	11,2	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0
55	11,2	0	2	1	2	2	-	2	0	0	1	2
55*	11,2	0	2	2	2	3	-	2	1	0	2	2
33	11,2	0	1	0	1	1	-	0	0	0	0	0
49	11,2	0	0	0	1	0	-	0	0	0	0	0
65	11,2	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0
51	11,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
68	11,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
67	11,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
76	11,2	0	1	0	1	2	0	1	0	1	0	1
77	11,2	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0
83	11,2	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
82	11,2	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
84	11,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
66	11,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
85	11,2	1	0	0	0	0	0	2	0	0	0	2
86	11,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
112	11,2	2	-	1	1	0	0	0	0	0	0	0
70	11,2	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0
24	11,2	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0
36	11,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
71	11,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
103	11,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
100	11,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
69	11,2	0	1	0	0	0	-	0	0	0	0	1
72	11,2	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0
99	11,2	0	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0
81	11,2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0

* Observation efter 4 uger

TABEL 23 (fortsat)

<u>Eks. nr.</u>	<u>kg/ha</u>	<u>A</u>	<u>B</u>	<u>C</u>	<u>D</u>	<u>E</u>	<u>F</u>	<u>G</u>	<u>H</u>	<u>I</u>	<u>J</u>	<u>K</u>
42	11,2	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
74	11,2	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	1
78	11,2	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
73	11,2	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0
98	11,2	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0
10	11,2	0	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0
101	11,2	-	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2
25	11,2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
102	11,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
134	11,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
130	11,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
128	11,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
104	11,2	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0
127	11,2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
129	11,2	0	1	1	2	3	0	0	0	0	0	0
131	11,2	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	2
105	11,2	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	1
133	11,2	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	2
80	11,2	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1
79	11,2	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
26	11,2	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
27	11,2	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
123	11,2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
124	11,2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
119	11,2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
109	11,2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
43	11,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
107	11,2	0	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0
110	11,2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1

TABEL 23 (fortsat)

[illegible]

TABEL 23 (fortsat)

[illegible]

TABEL 23 (fortsat)

[illegible]

TABEL 23 (fortsat)

<u>Eks.</u> <u>nr.</u>	<u>kg/ha</u>	<u>A</u>	<u>B</u>	<u>C</u>	<u>D</u>	<u>E</u>	<u>F</u>	<u>G</u>	<u>H</u>	<u>I</u>	<u>J</u>	<u>K</u>
216	11,2	N	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
222	11,2	N	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
223	11,2	N	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
224	11,2	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
225	11,2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
226	11,2	N	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0
227	11,2	N	1	1	1	0	1	0	0	0	0	1
229	11,2	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
230	11,2	N	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
231	11,2	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0
232	11,2	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0
233	11,2	0	1	1	1	0	0	0	0	-	0	0
234	11,2	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	1
235	11,2	N	0	1	2	1	0	0	0	0	0	0

TABEL 23 (fortsat)

<u>Eks. nr.</u>	<u>kg/ha</u>	<u>L</u>	<u>M</u>	<u>N</u>	<u>O</u>	<u>P</u>	<u>B</u>	<u>Q</u>	<u>D</u>	<u>R</u>	<u>E</u>	<u>F</u>	<u>C</u>	<u>J</u>	<u>S</u>	<u>K</u>	<u>T</u>
5	1,12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	-	0	0	0	0	0
	5,6	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	-	0	0	0	0	0
16	11,2	2	0	3	0	1	2	0	1	1	2	1	2	1	1	1	2
	0,056	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0,28	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1,12	0	0	0	0	0	1	0	0	0	2	-	2	0	0	0	0
	5,6	2	1	2	1	1	2	0	0	0	2	-	2	0	1	1	1

Det har vist sig, at forbindelserne ifølge opfindelsen er yderst effektive som herbicider i forskellige afgrøder, herunder bomuld, ris, sukker, solsikke, jordnødder, hvede, byg, kaffe og citrus. Nogle af forbindelserne ifølge opfindelsen er også særligt anvendelige i ris. Den følgende tabel 24 præsenterer data, der viser virkningen af forskellige forbindelser ifølge opfindelsen på ukrudtsarter i nærværelse af de før angivne afgrøder.

De plantearter, der er identificeret ved forkortelser i tabel 24, er som følger:

Sobe - sojabønne	Reri - rødris
Cotz - bomuld	Wipm - vild
	prossohirse
Rrpw - rødmodet kvinoa	Bygr - hanespore
Shca - "Shattercane"	Yens - gul "nutsedge"
Sejg - durra-kimplante	

Den anvendte metode er den, der er beskrevet i det foregående i relation til tabellerne 21 og 22. Man gjorde iagttagelserne ca. 3 uger efter plantning. Under hver planteartsbetegnelse i tabel 24 er den iagttagne procentiske inhibering af væksten angivet. Som før betyder 100 fuldstændig kontrol og 0 betyder ingen kontrol.

30

35

TABEL 24

[illegible]

TABEL 24 (fortsat)

<u>Forbindelse</u>	<u>kg/ha</u>	<u>Sobe</u>	<u>Cotz</u>	<u>Rrpw</u>	<u>Shca</u>	<u>Sejg</u>	<u>Reri</u>	<u>Wipm</u>	<u>Bygr</u>	<u>Yens</u>	<u>Ris</u>
eks. 25	0,56	40	0	90	100	100	30	100	100	0	98
	0,28	0	0	20	100	98	0	98	100	0	80
	0,14	0	0	0	95	95	0	90	90	0	40
	0,07	0	0	0	80	70	0	80	85	0	30
eks. 52	0,56	70	0	95	100	100	100	100	100	0	100
	0,28	30	0	20	100	100	70	100	100	0	95
	0,14	10	0	20	100	98	20	95	100	0	95
	0,07	0	0	0	90	90	0	80	90	0	60
eks. 53	0,56	30	0	100	100	98	80	100	100	0	100
	0,28	10	0	30	100	100	60	98	100	0	98
	0,14	0	0	0	85	90	0	80	80	0	50
	0,07	0	0	0	80	70	0	50	70	0	30
eks. 55	0,56	90	0	100	100	100	95	100	100	0	100
	0,28	80	0	98	100	100	70	100	100	0	95
	0,14	40	0	60	98	98	40	98	100	0	95
	0,07	0	0	0	90	85	0	90	85	0	70
eks. 54	0,56	90	0	95	100	100	90	100	100	0	100
	0,28	90	0	70	100	100	90	100	100	0	100
	0,14	60	0	20	100	100	40	100	100	0	99
	0,07	0	0	0	95	90	20	95	98	9	60
eks. 123	0,56	0	0	0	100	98	80	95	100	0	98
	0,28	0	0	0	95	95	20	95	95	0	80
	0,14	0	0	0	95	85	0	60	85	0	20
	0,07	0	0	0	30	40	0	0	30	0	0

TABEL 24 (fortsat)

<u>Forbindelse</u>	<u>kg/ha</u>	<u>Sobe</u>	<u>Cotz</u>	<u>Rrpw</u>	<u>Shca</u>	<u>Sejg</u>	<u>Reri</u>	<u>Wipm</u>	<u>Bygr</u>	<u>Yens</u>	<u>Ris</u>
eks. 124	0,56	0	0	0	85	70	0	90	50	0	40
	0,28	0	0	0	80	80	0	70	80	0	20
	0,14	0	0	0	20	40	0	0	40	0	0
	0,07	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
eks. 101	0,56	50	0	95	100	100	20	100	100	0	20
	0,28	30	0	60	100	100	0	100	100	0	10
	0,14	0	0	40	100	95	0	90	100	0	15
	0,07	0	0	0	95	95	0	70	95	0	0
eks. 86	0,56	30	0	100	100	100	70	100	100	0	98
	0,28	0	0	60	100	98	20	100	95	0	95
	0,14	0	0	0	95	95	0	90	95	0	80
	0,07	0	0	0	80	70	0	60	80	0	30
eks. 69	0,56	90	0	100	100	100	100	100	100	0	100
	0,28	80	0	80	100	100	98	100	100	0	100
	0,14	20	0	0	100	100	70	100	100	0	98
	0,07	0	0	0	90	80	20	90	90	0	90
eks. 80	0,56	40	0	100	100	100	70	100	100	20	98
	0,28	10	0	100	100	100	30	100	100	0	95
	0,14	0	0	90	98	95	0	95	98	0	60
	0,07	0	0	0	80	70	0	80	90	0	20

Den herbicide aktivitet før spiringen af dimethyl-2-(difluormethyl)-6-(trifluormethyl)-4-isobutyl-3,5-pyridindicarboxylat i relation til forskellige afgrødearter er angivet i den følgende tabel 25. Under anvendelse af den samme metode som beskrevet i relation til tabellerne 21 og 22 iagttog man den herbicide virkning på de afgrøder, der er angivet i tabel 25, ved forskellige påføringsintensiteter. De i tabel 24 angivne data viser, at bomuld har en høj tolerance for denne forbindelse, og at jordnød og solsikke har en vis tolerance for denne forbindelse, i den forstand, at disse afgrøder var relativt upåvirkede af herbicidet. Den herbicide aktivitet anføres som i tabel 25, hvor 100 betyder total kontrol, og 0 betyder ingen kontrol. De afgrøder, der er angivet ved forkortelser, er sojabønne (Sobe), bomuld (Cotz), sukkerroe (Sube), alfalfa (Alfz), solsikke (Sifl) og jordnød (Penu).

TABEL 25

<u>Påførings- intensitet kg/ha</u>	<u>Sobe</u>	<u>Cotz</u>	<u>Sube</u>	<u>Rape</u>	<u>Flax</u>	<u>Alfz</u>	<u>Sufl</u>	<u>Penu</u>
2,4	98	50	100	100	100	100	50	80
1,2	90	20	100	100	100	100	20	50
0,6	90	0	100	100	100	100	0	20
0,3	90	0	95	100	100	100	0	10
0,15	50	0	90	90	90	95	0	0

De før angivne tabeller illustrerer et aspekt ved opfindelsen, dvs. anvendelsen af forbindelserne ifølge opfindelsen til at dræbe eller beskadige uønskede planter, f.eks. ukrudt.

5

Som det fremgår af de før angivne data synes nogle af forbindelserne at være helt sikre på mange afgrøder, såsom bomuld, og de kan således anvendes til selektiv kontrol af ukrudt i sådanne afgrøder.

10

De herbicide blandinger ifølge opfindelsen, herunder koncenterter, der kræver fortynding før påføring, indeholder mindst én aktiv 2-(fluormethyl)-pyridin ifølge opfindelsen og et adjuvans i flydende eller fast form. Blandingerne fremstilles ved at tilblende den aktive bestanddel til et adjuvans, herunder fortyndingsmidler, strækkemidler, bærere og konditioneringsmidler, til tilvejebringelse af blandinger i form af findelte, partikelformede tørstoffer, granulater, tabletter, opløsninger, dispersioner eller emulsioner. Det antages således, at den aktive bestanddel kan anvendes med et adjuvans, såsom et findelt, fast stof, en væske af organisk oprindelse, vand, et befugtningsmiddel, et dispergeringsmiddel, et emulgeringsmiddel eller enhver passende kombination af disse.

25

Passende befugtningsmidler kan antages at omfatte alkylbenzen- og alkyl-naphthalen-sulfonater, sulfaterede fedtalkoholer, aminer eller sure amider, langkædede syreestere af natrium-isothionat, estere af natriumsulfosuccinat, sulfaterede eller sulfonerede fedtsyreestere, jordolie-sulfonater, sulfonerede vegetabiliske olier, ditertiære acetyleniske glycoler, polyoxyethylen-derivater af alkylphenoler (især isooctylphenol og nonylphenol) og polyoxyethylen-derivater af de mono-højere fedtsyreestere af hexitol-anhydrider (f.eks. sorbitan) og polyoxyethylen-derivater af ricinusolie. Foretrukne dispergeringsmidler er methyl-cellulose, polyoxyethylen/polyoxypropylen-blokco-

30

35

polymere, polyvinylalkohol, natrium-ligninsulfonater, polymere alkylnaphthalensulfonater, natriumnaphthalensulfonat og polymethylen-bisnaphthalensulfonat.

5 Befugtelige pulvere er vand-dispergerbare blandinger, der indeholder en eller flere aktive bestanddele, et indifferent, fast strækkemiddel og et eller flere befugtnings- og dispergeringsmidler. De indifferente, faste strækkemidler er sædvanligvis af mineralsk oprindelse, såsom de
10 naturlige lerarter, diatomejord og syntetiske mineraler afledt af silica og lignende. Eksempler på sådanne strækkemidler omfatter kaolinitter, bentonit, attapulgitler og syntetisk magnesiumsilicat. De befugtelige pulverblandinger ifølge opfindelsen indeholder sædvanligvis mellem 0,5
15 og 60 dele (fortrinsvis mellem 5 og 20 dele) aktiv bestanddel, fra ca. 0,25 til 25 dele (fortrinsvis 1-15 dele) befugtningsmiddel, fra ca. 0,25 til 25 dele (fortrinsvis 1,0-15 dele) dispergeringsmiddel og mellem 5 og
20 ca. 95 dele (fortrinsvis 5-50 dele) indifferent, fast strækkemiddel, hvorved alle dele er på vægtbasis i forhold til den totale blanding. Om nødvendigt kan fra ca. 0,1 til 2,0 dele af det faste, indifferente strækkemiddel erstattes med korrosionsinhibitor eller et skumdæpningsmiddel eller begge.

25 Andre former omfatter pudderkoncentrater omfattende fra 0,1 til 60 vægt-% af den aktive bestanddel på et passende strækkemiddel; disse puddere kan være fortyndet med henblik på anvendelse i koncentrationer indenfor området
30 mellem ca. 0,1-10 vægt-%.

Man kan fremstille vandige suspensioner eller emulsioner ved omrøring af en ikke vandig opløsning af en vanduopløselig aktiv bestanddel og et emulgeringsmiddel med vand,
35 indtil der fremkommer ensartethed, og ved påfølgende homogenisering til dannelse af en stabil emulsion af meget findelte partikler. Den resulterende koncentrerede vandi-

ge suspension er karakteriseret ved sin ekstremt lille partikelstørrelse, således at dækningen er meget ensartet, når der fortyndes og sprøjtes. Passende koncentrationer af disse formuleringer indeholder fra ca. 0,1-60%,
5 fortrinsvis 5-50%, vægtbasis af aktiv bestanddel, hvorved den øvre grænse er bestemt ved opløselighedsgrænsen af aktiv bestanddel i opløsningsmidlet.

Koncentrater er sædvanligvis opløsninger af aktiv bestanddel i med vand ublandbare eller partielt med vand ublandbare opløsningsmidler, sammen med et overfladeaktivt middel. Passende opløsningsmidler til den aktive bestanddel ifølge opfindelsen omfatter dimethylformamid, chlorerede opløsningsmidler, dimethylsulfoxid, N-methylpyrrolidon, hydrider og med vand ublandbare ethere, estere eller ketoner. Man kan imidlertid formulere andre flydende koncentrater med høj styrke ved at opløse den aktive bestanddel i et opløsningsmiddel og ved derpå at fortynde, f.eks. med petroleum, til sprøjtekoncentration.

20 Den her omhandlede koncentratblanding indeholder sædvanligvis mellem ca. 0,1 og 95 dele (fortrinsvis 5-60 dele) aktiv bestanddel, ca. 0,25 til 50 dele (fortrinsvis 1-25 dele) overfladeaktivt middel og om nødvendigt ca. 4 til
25 94 dele opløsningsmiddel, hvorved alle dele er på vægtbasis i forhold til den totale vægt af emulgerbar olie.

Granulater er i fysisk henseende stabile, partikelformede blandinger, der omfatter aktiv bestanddel, som
30 adhærer til eller er fordelt gennem en basismatrix af indifferent, findelt, partikelformet strækkemiddel. For at understøtte udludning af den aktive bestanddel fra det partikelformede materiale, kan der i blandingen foreligge et aktivt middel, som dem, der er indført i det foreliggende: Naturlige lerarter, pyrophyllitter, illit og vermiculit er eksempler på anvendelige kategorier af partikelformede, mineralske strækkemidler. De foretrukne strække-

midler er de porøse, absorberende, forud tildannende partikler, såsom forud tildannet og sigtet partikelformet attapulgit eller varmeeekspanderet, partikelformet vermiculit og de findelte lerarter, såsom kaolinler, hydratiseret attapulgit eller betonitler. Disse strækkemidler sprøjtes eller blandes med den aktive bestanddel til dannelse af de herbicide granulater.

Den granulære blanding ifølge opfindelsen kan indeholde mellem ca. 0,1 og ca. 30 vægtdele aktiv bestanddel pr. 100 vægtdele ler og 0 til ca. 5 vægtdele overfladeaktivt middel per 100 vægtdele partikelformet ler.

Blandingen ifølge opfindelsen kan også indeholde andre additiver, f.eks. gødningsstoffer, andre herbicider, andre pesticider, sikringsmidler og lignende materialer, der anvendes som adjuvanter, eller i kombination med ethvert af de før angivne adjuvanter. Kemikalier, der er anvendelige i kombination med de aktive bestanddele ifølge opfindelsen, omfatter f.eks. triaziner, urinstoffer, carbamater, acetamider, acetanilider, uraciler, eddikesyre- eller phenolderivater, thiolcarbamater, triazoler, benzoesyre, nitriler, biphenyl-ethere og lignende, såsom:

25

30

35

Heterocycliske nitrogen/svovlderivater

- 2-chlor-4-ethylamino-6-isopropylamino-2-triazin
 2-chlor-4,6-bis(isopropylamino)-s-triazin
 5 2-chlor-4,6-bis(ethylamino)-s-triazin
 3-isopropyl-1H-2,1,3-benzothiadiazin-4-(3H)-on-2,2-dioxid
 3-amino-1,2,4-triazol
 6,7-dihydrodipyrido(1,2-a:2',1'-c)-pyrazidiiniumsalt
 5-brom-3-isopropyl-6-methyluracil
 10 1,1'-dimethyl-4,4'-bipyridinium
 3-methyl-4-amino-6-phenyl-1,2,4-triazin-5-(4H)-on
 2-(4-chlor-6-ethylamino-1,3,5-sym.-2-triazinylamino)-2-methylpropionitril
 3-cyclohexyl-6-dimethylamino-1-methyl-1,3,5-triazin-2,4-
 15 (1H,3H)-dion
 4-amino-6-(tert.-butyl)-3-methylthio-as-triazin-5(4H)on
 5-amino-4-chlor-2-phenyl-3(1H)-pyridazinon
 5-methylamino-4-chlor-2-(, α , α , α -trifluor-m-tolyl)-3(2H)-pyridazinon
 20 5-brom-3-(sek.-butyl)-6-methyluracil

Urinstoffer

- N-(4-chlorphenoxy)-phenyl-N,N-dimethylurinstof
 25 N,N-dimethyl-N'-(3-chlor-4-methylphenyl)-urinstof
 3-(3,4-dichlorphenyl)-1,1-dimethylurinstof
 1,3-dimethyl-3-(2-benzothiazolyl)-urinstof
 3-(p-chlorphenyl)-1,1-dimethylurinstof
 1-butyl-3-(3,4-dichlorphenyl)-1-methylurinstof
 30 N-(3-trifluormethylphenyl)-N,N'-dimethylurinstof
 3-(3,4-dichlorphenyl)-1-methoxy-1-methylurinstof
 2-chlor-N-([4-methoxy-6-methyl-1,3,5-triazin-2-yl)amino]-carbonyl)benzensulfonamid
 methyl-2-((([4,6-dimethyl-2-pyrimidyl)amino]carbonyl)-
 35 amino)sulfonyl)benzoat

Carbamater/thiolcarbamater

- 2-chlorallyl-diethylthiocarbamat
 S-(4-chlorbenzyl)N,N-diethylthiolcarbamat
 5 isopropyl-N-(3-chlorphenyl)-carbamat
 S-2,3-dichlorallyl-N,N-diisopropylthiolcarbamat
 S-N,N-dipropylthiolcarbamat
 S-propyl-N,N-dipropylthiolcarbamat
 S-2,3,3-trichlorallyl-N,N-diisopropylthiolcarbamat
 10 ethyl-dipropylthiolcarbamat

Acetamider/acetanilider/aniliner/amider

- 2-chlor-N,N-diallylacetamid
 15 N,N-dimethyl-2,2-diphenylacetamid
 N-(2,4-dimethyl-5-[[(trifluormethyl)sulfonyl]amino]phe-
 nyl]acetamid
 N-isopropyl-2-chloracetanilid
 2',6'-diethyl-N-methoxy-2-chloracetanilid
 20 2'-methyl-6'-ethyl-N-(2-methoxyprop-2-yl)-2-chloracetani-
 lid
 δ,δ,δ -trifluor-2,6-dinitro-N,N-dipropyl-p-toluidin
 N-(1,1-dimethylpropynyl)-3,5-dichlorbenzamid
 α,α,α -trifluor-2,6-dinitro-N-propyl-N-(2-chlorethyl)-p-
 25 toluidin
 3,5-dinitro-4-dipropylamino-benzensulfonamid
 N-(1-ethylpropyl)-3,4-dimethyl-2,6-dinitro-benzenamin

Syrer/estere/alkoholer

- 30 2,2-dichlorpropionsyre
 2-methyl-4-chlorphenoxyeddikesyre
 2,4-dichlorphenoxyeddikesyre
 methyl-2-[4-(2,4-dichlorphenoxy)phenoxy]propionat
 35 3-amino-2,5-dichlorbenzoesyre
 2-methoxy-3,6-dichlorbenzoesyre
 2,3,6-trichlorphenyleddikesyre

N-1-naophthylphthalamidsyre
natrium-5-[2-chlor-4-(trifluormethyk)phenoxy]-2-nitroben-
zoat
4,6-dinitro-o-sek.-butylphenol
5 N-(phosphonomethyl)-glycin og dens salte
kalium-4-amino-3,5,6-trichlorpicolinat
2,3-dihydro-3,3-dimethyl-2-ethoxy-5-benzofuranyl-methan-
sulfonat

10 Ethere

2,4-dichlorphenyl-4-nitrophenyl-ether
2-chlor- α, α, α -trifluor-p-tolyl-3-ethoxy-4-nitrodiphenyl-
ether
15 2-chlor-1-(3-ethoxy-4-nitrophenoxy)-4-trifluormethylben-
zen

Diverse

20 2,6-dichlorbenzonitril
mononatriumsyremethanarsonat
dinatrium-methanarsonat

25 Gødningsmidler, der er anvendelige i kombination med de
aktive bestanddele, omfatter f.eks. ammoniumnitrat, urin-
stof, potaske og superphosphat. Andre anvendelige additi-
ver omfatter materialer, i hvilke planteorganismer slår
rod og vokser, såsom kompost, dyregødning, humus, sand og
lignende.

30 Herbicide formuleringer af den før beskrevne type, hvilke
inkluderer forbindelser ifølge opfindelsen, eksemplificer-
es i adskillige illustrerende udførelsesformer, der er
vist i det følgende.

I. Emulgerbare koncentrationer

		<u>Vægt-%</u>
5	A. Forbindelse fra eks. 14	45,6
	monochlorbenzen	26,6
	C ₉ aromater	17,8
	calciumsulfonylbenzensulfonat	5,0
	ricinusolie ethoxyleret med 54 mol	5,0
10		100,00
	B. Forbindelse fra eks. nr. 14	33,7
	monochlorbenzen	56,3
15	calciumsulfonylbenzensulfonat	4,3
	ricinusolie ethoxyleret med 54 mol	5,7
		100,00
20	C. Forbindelse fra eks. nr. 5	11,0
	fri syre af kompleks organisk	
	phosphat af aromatisk eller ali-	
	fatisk hydrophob base (f.eks. GAFAC	
	RE-610, registreret varemærke fra	
25	GAF Corp.)	5,59
	polyoxyethylen/polyoxypropylen-	
	blok-copolymer med butanol (f.eks.	
	Tergitol XH, registreret varemærke	
	fra Union Carbide Corp.)	1,11
30	C ₉ aromater	5,34
	monochlorbenzen	76,96
		100,00
35		

	D. Forbindelse fra eks. nr. 16	25,00
	fri syre af kompleks organisk	
	phosphat af aromatisk eller ali-	
	fatisk hydrophob base (f.eks. GAFAC	
5	RE-610)	5,00
	polyoxyethylen/polyoxypropylen-	
	blok-copolymer med butanol (f.eks.	
	Tergitol XH)	1,60
	phenol	4,75
10	monochlorbenzen	63,65
		100,00

II. Flyvedygtige materialer

15		<u>Vægt-%</u>
	A. Forbindelse fra eks. nr. 6	25,00
	methylcellulose	0,3
20	silica-aerogel	1,5
	natriumlignosulfonat	3,5
	natrium-N-methyl-N-oleyl-taurat	2,0
	vand	67,7
25		100,00
	B. Forbindelse fra eks. nr. 17	45,0
	methylcellulose	0,3
	silica-aerogel	1,5
30	natriumlignosulfonat	3,5
	natrium-N-methyl-N-oleyl-taurat	2,0
	vand	47,7
35		100,00

III. Befugtelige pulvere

		<u>Vægt-%</u>
5	A. Forbindelse fra eks. nr. 5	25,0
	natriumlignosulfonat	3,0
	natrium-N-methyl-N-oleyl-aurat	1,0
	amorft silica (syntetisk)	71,00
10		100,00
	B. Forbindelse fra eks. nr. 21	80,00
	natriumdioctyl-sulfosuccinat	1,25
	calciumlignosulfonatoleyl-aurat	2,75
15	amorft silica (syntetisk)	16,00
		100,00
	C. Forbindelse fra eks. nr. 6	10,0
20	natriumlignosulfonat	3,0
	natrium-N-methyl-N-oleyl-aurat	1,0
	kaolinitler	86,0
		100,00

25

IV. Puddere

		<u>Vægt-%</u>
30	A. Forbindelse fra eks. nr. 2	2,0
	attapulgit	98,0
		100,00

35

	B. Forbindelse fra eks. nr. 9	60,0
	montmorillonit	40,00
		100,00
5		
	C. Forbindelse fra eks. nr. 15	30,0
	ethylenglycol	1,0
	bentonit	69,0
10		100,00
	D. Forbindelse fra eks. nr. 16	1,0
	diatomejord	99,0
15		100,00
	<u>V. Granulater</u>	
		<u>Vægt-%</u>
20		
	A. Forbindelse fra eks. nr. 8	15,0
	granulært attapulgit (20/40 mesh)	85,0
		100,00
25		
	B. Forbindelse fra eks. nr. 9	30,0
	diatomejord (20/40)	70,0
		100,00
30		
	C. Forbindelse fra eks. nr. 18	1,0
	ethylenglycol	5,0
	methylenblåt	0,1
	pyrophyllit	93,9
35		100,00

D. Forbindelse fra eks. nr. 19	5,0
pyrophyllit (20/40)	95,0
	100,00

5

Når man arbejder i henhold til opfindelsen, påfører man effektive mængder af forbindelserne ifølge opfindelsen på den jord, der indeholder frøene, eller på de vegetative formeringsorganer, eller de kan inkorporeres i jordmediet på enhver passende måde. Påføringen af flydende og partikelformede faste blandinger på jorden kan gennemføres under anvendelse af konventionelle metoder, f.eks. pudringsorganer, hvortil der tilføres energi, bomsprøjter og manuelle sprøjter og pudringssprøjter. Blandingerne kan også påføres fra fly som et pudder eller en sprøjtevæske på grund af deres effektivitet ved lave doseringer.

Den nøjagtige mængde af aktiv bestanddel, som skal anvendes, afhænger af forskellige faktorer, herunder plantearten og dens udviklingsstadium, typen og tilstanden af jorden, omfanget af regnfald og de specifikt anvendte forbindelser. Ved selektiv påføring før spiringen på planterne eller jorden anvender man sædvanligvis en dosering af herbicid på mellem 0,02 og ca. 11,2 kg/ha, fortrinsvis mellem ca. 0,1 og ca. 5,60 kg/ha. Man kan i visse tilfælde kræve højere eller lavere påføringsintensiteter. En sagkyndig kan let på basis af denne beskrivelse, herunder de før angivne eksempler, bestemme den optimale påføringsintensitet, der skal anvendes i ethvert konkret tilfælde.

Det er tilsigtet, at betegnelsen "jord" anvendt i sin bredeste betydning skal omfatte alle konventionelle jorder, som defineret i Webster's New international Dictionary, anden udgave, uafkortet (1961). Betegnelsen dækker således ethvert materiale eller medium, hvori vegetation kan slå rod og gro, og den omfatter ikke blot jord, men

også kompost, dyregødning, humus, sand og lignende, hvilke materialer er velegnet til understøttelse af plantevækst.

5

10

15

20

25

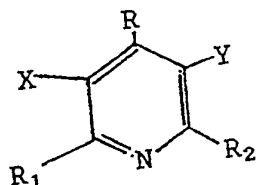
30

35

P a t e n t k r a v :

1. 2-(fluormethyl)-pyridiner, k e n d e t e g n e t v e d ,
5 at de har den almene formel

10



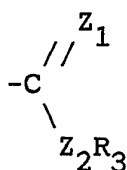
hvor:

- R er lavere alkyl, lavere alkenyl, lavere alkenylalkyl,
15 lavere halogenalkyl, lavere halogenalkenyl, C₃₋₇ cycloalkyl, C₃₋₆ cycloalkanylalkyl, phenyl, lavere alkoxyalkyl, benzyloxymethyl, lavere alkylthioalkyl, lavere dialkoxyalkyl, lavere (1-alkoxy-1-alkylthio)alkyl, lavere dialkylaminoalkyl, lavere alkylsulfonylalkyl, lavere alkylsulfinylalkyl, lavere alkyl substitueret med et lavere
20 dialkylsulfoniumsalt, lavere cyanoalkyl, lavere carbalkoxyalkyl, lavere carbalkoxyalkenyl, lavere dialkylaminoalkenyl, 2-furyl, 2-thienyl, 2-oxiranyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, aziridin-1-yl-methyl eller 1,3-dithiolanyl-2-methyl;
25

- R¹ og R² uafhængigt af hinanden er lavere alkyl eller fluoreret methyl med det forbehold, at mindst et af radikalerne R₁ og R₂ er fluoreret methyl; og
30

X og Y uafhængigt af hinanden er

35



hvor Z_1 er O eller NR_7 , hvor R_7 er lavere alkyl, og hvor
 Z_2 er O eller S, og hvor R_3 ved hver forekomst uafhængigt
 er hydrogen, C_{1-4} alkyl, C_{3-4} alkenylalkyl, halogen- C_{2-4} -
 alkyl, lavere cyanoalkyl, lavere cycloalkanylalkyl, C_{3-4}
 alkynylalkyl med det forbehold, at R_3 er C_{1-2} alkyl, når
 5 Z_2 er S ved begge forekomster;



hvor R_4 er hydrogen eller halogen;



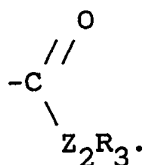
20 hvor R_5 og R_6 uafhængigt af hinanden er hydrogen, lavere alkyl eller phenyl;

- CH_2OH ; eller

25 - $\text{C}\equiv\text{N}$.

30 2. 2-(fluormethyl)-pyridiner ifølge krav 1, k e n d e -
 t e g n e t ved, at et af radikalerne R_1 og R_2 er et tri-
 fluormethyl-radikal, og at det andet er et fluoreret me-
 thyl-radikal.

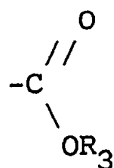
3. 2-(fluormethyl)-pyridiner ifølge krav 2, k e n d e -
 t e g n e t ved, at X og Y er



5 4. 2-(fluormethyl)-pyridiner ifølge krav 3, k e n d e -
t e g n e t ved, at R er lavere alkyl, lavere alkenyl,
lavere alkenylalkyl, lavere alkynyl, C₃₋₇ cycloalkyl, la-
vere halogenalkyl, C₃₋₆ cycloalkanylalkyl, lavere alkoxy-
alkyl, benzyloxymethyl, lavere dialkoxyalkyl, lavere al-
10 kylthioalkyl, lavere (1-alkoxy-1-alkylthio)alkyl eller
lavere dialkylaminoalkyl.

5. 2-(fluormethyl)-pyridiner ifølge krav 2, k e n d e -
t e g n e t ved, at et af radikalerne X og Y er

15



20

og at det andet er -C≡N.

6. 2-(fluormethyl)-pyridiner ifølge krav 5, k e n d e -
t e g n e t ved, at R er lavere alkyl, lavere alkenyl,
25 lavere alkenylalkyl, lavere alkynyl, C₃₋₇ cycloalkyl, la-
vere halogenalkyl, C₃₋₆ cycloalkanylalkyl, lavere alkoxy-
alkyl, benzyloxymethyl, lavere dialkoxyalkyl, lavere al-
kylthioalkyl, lavere (1-alkoxy-1-alkylthio)alkyl eller
lavere dialkylaminoalkyl.

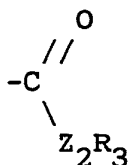
30

7. 2-(fluormethyl)-pyridiner ifølge krav 1, k e n d e -
t e g n e t ved, at et af radikalerne R₁ og R₂ er et tri-
fluormethyl-radikal, og at det andet er et lavere alkyl-
radikal.

35

8. 2-(fluormethyl)-pyridiner ifølge krav 7, k e n d e -
t e g n e t ved, at X og Y er

5



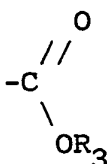
10

9. 2-(fluormethyl)-pyridiner ifølge krav 8, k e n d e -
t e g n e t ved, at R er lavere alkyl, lavere alkenyl,
lavere alkenylalkyl, lavere alkynyl, C₃₋₇ cycloalkyl, la-
vere halogenalkyl, C₃₋₆ cycloalkanylalkyl, lavere alkoxy-
alkyl, benzyloxymethyl, lavere dialkoxyalkyl, lavere al-
kylthioalkyl, lavere (1-alkoxy-1-alkylthio)alkyl eller
lavere dialkylaminoalkyl.

15

10. 2-(fluormethyl)-pyridiner ifølge krav 7, k e n d e -
t e g n e t ved, at et af radikalerne X og Y er

20



og at det andet er -C≡N.

25

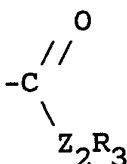
30

11. 2-(fluormethyl)-pyridiner ifølge krav 10, k e n d e -
t e g n e t ved, at R er lavere alkyl, lavere alkenyl,
lavere alkenylalkyl, lavere alkynyl, C₃₋₇ cycloalkyl, la-
vere halogenalkyl, C₃₋₆ cycloalkanylalkyl, lavere alkoxy-
alkyl, benzyloxymethyl, lavere dialkoxyalkyl, lavere al-
kylthioalkyl, lavere (1-alkoxy-1-alkylthio)alkyl eller
lavere dialkylaminoalkyl.

35

12. 2-(fluormethyl)-pyridiner ifølge krav 1, k e n d e -
t e g n e t ved, at R_1 er trifluormethyl, R_2 er methyl,
monofluormethyl eller difluormethyl, R er isopropyl, cy-
clopropylmethyl, isobutyl eller propyl, og X og Y er

5

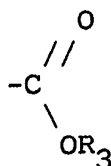


10

hvor Z_2 er O eller S, og R_3 er methyl eller ethyl.

13. 2-(fluormethyl)-pyridiner ifølge krav 1, k e n d e -
t e g n e t ved, at R_1 er trifluormethyl, R_2 er difluor-
methyl, R er methylthiomethyl, og X og Y er

15



20

hvor R_3 ved hver forekomst uafhængigt er methyl eller
ethyl.

14. Herbicid blanding, k e n d e t e g n e t ved, at den
indeholder et adjuvans og en 2-(fluormethyl)-pyridin
ifølge krav 1.

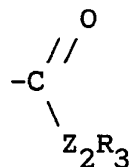
25

15. Blanding ifølge krav 14, k e n d e t e g n e t ved,
at et af radikalerne R_1 og R_2 er et trifluormethyl-radi-
kal, og at det andet er et fluoreret methyl-radikal.

30

16. Blanding ifølge krav 15, k e n d e t e g n e t ved,
at X og Y er

35

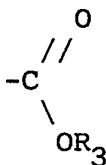


5

17. Blanding ifølge krav 16, k e n d e t e g n e t ved, at R er lavere alkyl, lavere alkenyl, lavere alkenylalkyl, lavere alkynyl, C₃₋₇ cycloalkyl, lavere halogenalkyl, C₃₋₆ cycloalkanylalkyl, lavere alkoxyalkyl, benzyl-oxymethyl, lavere dialkoxyalkyl, lavere alkylthioalkyl, 10 lavere (1-alkoxy-1-alkylthio)alkyl eller lavere dialkyl-aminoalkyl.

15

18. Blanding ifølge krav 15, k e n d e t e g n e t ved, at et af radikalerne X og Y er



20

og det andet er -C≡N.

25

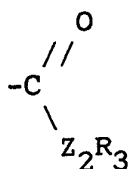
19. Blanding ifølge krav 18, k e n d e t e g n e t ved, at R er lavere alkyl, lavere alkenyl, lavere alkenylalkyl, lavere alkynyl, C₃₋₇ cycloalkyl, lavere halogenalkyl, C₃₋₆ cycloalkanylalkyl, lavere alkoxyalkyl, benzyl-oxymethyl, lavere dialkoxyalkyl, lavere alkylthioalkyl, lavere (1-alkoxy-1-alkylthio)alkyl eller lavere dialkyl- 30 aminoalkyl.

30

20. Blanding ifølge krav 14, k e n d e t e g n e t ved, at et af radikalerne R₁ og R₂ er et trifluormethyl-radikal, og at det andet er et lavere alkyl-radikal.

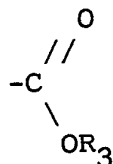
35

21. Blanding ifølge krav 20, k e n d e t e g n e t ved, at X og Y er



22. Blanding ifølge krav 21, k e n d e t e g n e t ved, at R er lavere alkyl, lavere alkenyl, lavere alkenylalkyl, lavere alkynyl, C₃₋₇ cycloalkyl, lavere halogenalkyl, C₃₋₆ cycloalkanylalkyl, lavere alkoxyalkyl, benzylloxymethyl, lavere dialkoxyalkyl, lavere alkylthioalkyl, lavere (1-alkoxy-1-alkylthio)alkyl eller lavere dialkylaminoalkyl.

23. Blanding ifølge krav 20, k e n d e t e g n e t ved, at et af radikalerne X og Y er

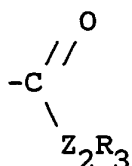


og det andet er $-\text{C}\equiv\text{N}$.

24. Blanding ifølge krav 23, k e n d e t e g n e t ved, at R er lavere alkyl, lavere alkenyl, lavere alkenylalkyl, lavere alkynyl, C₃₋₇ cycloalkyl, lavere halogenalkyl, C₃₋₆ cycloalkanylalkyl, lavere alkoxyalkyl, benzylloxymethyl, lavere dialkoxyalkyl, lavere alkylthioalkyl, lavere (1-alkoxy-1-alkylthio)alkyl eller lavere dialkylaminoalkyl.

25. Blanding ifølge krav 14, k e n d e t e g n e t ved, at R_1 er trifluormethyl, R_2 er methyl, monofluormethyl eller difluormethyl, R er isopropyl, cyclopropylmethyl, propyl eller isobutyl, og X og Y er

5

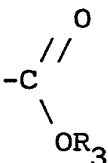


10

hvor Z_2 er O eller S, og R_3 er methyl eller ethyl.

26. Blanding ifølge krav 14, k e n d e t e g n e t ved, at R_1 er trifluormethyl, R_2 er difluormethyl, R er methylthiomethyl, og X og Y er

15



20

hvor R_3 ved hver forekomst uafhængigt er methyl eller ethyl.

27. Herbicid fremgangsmåde, k e n d e t e g n e t ved, at den omfatter, at man på plantens voksested påfører en effektiv mængde af en 2-(fluormethyl)-pyridin ifølge krav 1.

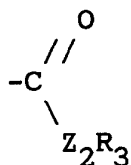
25

28. Fremgangsmåde ifølge krav 27, k e n d e t e g n e t ved, at et af radikalerne R_1 og R_2 er et trifluormethylradikal, og det andet er et fluoreret methylradikal.

30

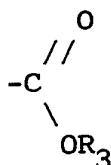
29. Fremgangsmåde ifølge krav 28, k e n d e t e g n e t ved, at X og Y er

35



5 30. Fremgangsmåde ifølge krav 29, k e n d e t e g n e t
ved, at R er lavere alkyl, lavere alkenyl, lavere alke-
nylalkyl, lavere alkynyl, C₃₋₇ cycloalkyl, lavere halo-
genalkyl, C₃₋₆ cycloalkanylalkyl, lavere alkoxyalkyl,
10 benzyloxymethyl, lavere dialkoxyalkyl, lavere alkylthio-
alkyl, lavere (1-alkoxy-1-alkylthio)alkyl eller lavere
dialkylaminoalkyl.

15 31. Fremgangsmåde ifølge krav 28, k e n d e t e g n e t
ved, at et af radikalerne X og Y er



20

og at det andet er -C≡N.

25 32. Fremgangsmåde ifølge krav 31, k e n d e t e g n e t
ved, at R er lavere alkyl, lavere alkenyl, lavere alke-
nylalkyl, lavere alkynyl, C₃₋₇ cycloalkyl, lavere halo-
genalkyl, C₃₋₆ cycloalkanylalkyl, lavere alkoxyalkyl,
benzyloxymethyl, lavere dialkoxyalkyl, lavere alkylthio-
alkyl, lavere (1-alkoxy-1-alkylthio)alkyl eller lavere
dialkylaminoalkyl.

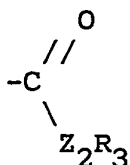
30

33. Fremgangsmåde ifølge krav 27, k e n d e t e g n e t
ved, at et af radikalerne R₁ og R₂ er et trifluormethyl-
radikal, og at det andet er et lavere alkyl-radikal.

35

34. Fremgangsmåde ifølge krav 33, k e n d e t e g n e t ved, at X og Y er

5



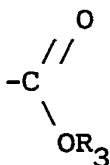
10

35. Fremgangsmåde ifølge krav 34, k e n d e t e g n e t ved, at R er lavere alkyl, lavere alkenyl, lavere alkenylalkyl, lavere alkynyl, C₃₋₇ cycloalkyl, lavere halogenalkyl, C₃₋₆ cycloalkanylalkyl, lavere alkoxyalkyl, benzyloxymethyl, lavere dialkoxyalkyl, lavere alkylthioalkyl, lavere (1-alkoxy-1-alkylthio)alkyl eller lavere dialkylaminoalkyl.

15

36. Fremgangsmåde ifølge krav 33, k e n d e t e g n e t ved, at et af radikalerne X og Y er

20



og at det andet er -C≡N.

25

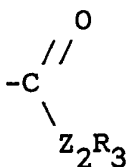
30

37. Fremgangsmåde ifølge krav 36, k e n d e t e g n e t ved, at R er lavere alkyl, lavere alkenyl, lavere alkenylalkyl, lavere alkynyl, C₃₋₇ cycloalkyl, lavere halogenalkyl, C₃₋₆ cycloalkanylalkyl, lavere alkoxyalkyl, benzyloxymethyl, lavere dialkoxyalkyl, lavere alkylthioalkyl, lavere (1-alkoxy-1-alkylthio)alkyl eller lavere dialkylaminoalkyl.

35

38. Fremgangsmåde ifølge krav 27, k e n d e t e g n e t ved, at R_1 er trifluormethyl, R_2 er methyl, monofluormethyl eller difluormethyl, R er isopropyl, cyclopropylmethyl, propyl, isobutyl, og X og Y er

5

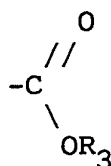


10

hvor Z_2 er O eller S, og R_3 er methyl eller ethyl.

39. Fremgangsmåde ifølge krav 27, k e n d e t e g n e t ved, at R_1 er trifluormethyl, R_2 er difluormethyl, R er methylthiomethyl, og X og Y er

15

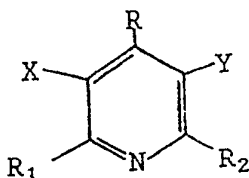


20

hvor R_3 ved hver forekomst uafhængigt er methyl eller ethyl.

40. Fremgangsmåde til fremstilling af en forbindelse med strukturformlen

25



30

hvor:

35

R er lavere alkyl, lavere alkenyl, lavere alkenylalkyl, lavere halogenalkyl, lavere halogenalkenyl, C₃₋₇ cycloalkyl, C₃₋₆ cycloalkanylalkyl, phenyl, lavere alkoxyalkyl, benzyloxymethyl, lavere alkylthioalkyl, lavere dialkoxyalkyl, lavere (1-alkoxy-1-alkylthio)alkyl, lavere dialkylaminoalkyl, lavere alkylsulfonylalkyl, lavere alkylsulfinylalkyl, lavere alkyl substitueret med et lavere dialkylsulfoniumsalt, lavere cyanoalkyl, lavere carbalkoxyalkyl, lavere carbalkoxyalkenyl, 2-furyl, 2-thienyl, 2-oxiranyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, aziridin-1-yl-methyl eller 1,3-dithiolanyl-2-methyl,

R₁ er fluoreret methyl, og R₂ er et difluormethyl-, monofluormethyl- eller lavere alkyl-radikal; og

15

X og Y uafhængigt af hinanden er et af radikalerne



hvor R₃ ved hver forekomst uafhængigt er C₁₋₄ alkyl, C₃₋₄ alkenylalkyl, halogen-C₂₋₄-alkyl eller C₃₋₄ alkynylalkyl,

25

kendte gnet ved, at man omsætter udgangsforbindelsen med formlen



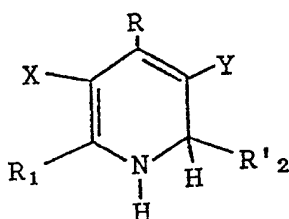
hvor R, R₁, X og Y har nævnte betydning, og hvor R'₂ er et radikal, der er substitueret med et fluoratom mere end radikalet R₂ i slutproduktet, hvorved fremgangsmåden om-

35

fatter:

- 5 a. at man kontakter udgangsforbindelsen med et alkalimetall-borhydrid i nærværelse af et første opløsningsmiddel til dannelsen af en dihydropyridinforbindelse med formelen

10



og

- 15 b. at man kontakter dihydropyridinforbindelsen med en ikke vandig, organisk baseforbindelse, eventuelt i nærværelse af et andet opløsningsmiddel, til dannelsen af slutproduktet.

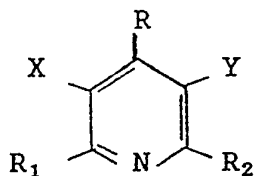
- 20 41. Fremgangsmåde ifølge krav 40, kendt ved, at det første opløsningsmiddel er N,N-dimethylformamid, og at alkalimetall-borhydridet er natrium-borhydrid.

- 25 42. Fremgangsmåde ifølge krav 40, kendt ved, at det andet opløsningsmiddel er diethylether eller tetrahydrofuran, toluen eller methylenchlorid.

- 30 43. Fremgangsmåde ifølge krav 40, kendt ved, at den ikke vandige, organiske base er 1,8-diazabicyclo-[5,4,0]-undec-5-en eller trialkylamin, pyridin, mono-, di- eller trisubstitueret pyridin eller 2,6-lutidin,

44. Fremgangsmåde til fremstilling af en forbindelse med strukturformlen

35

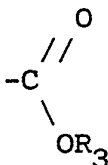


hvor:

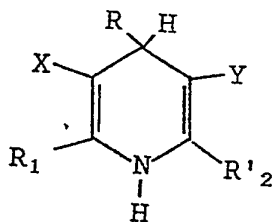
R er lavere alkyl, lavere alkenyl, lavere alkenylalkyl, C₃₋₇ cycloalkyl, C₃₋₆ cycloalkanylalkyl, phenyl, lavere alkoxyalkyl, benzyloxymethyl, lavere alkylthioalkyl, lavere dialkoxyalkyl, lavere (1-alkoxy-1-alkylthio)alkyl, lavere dialkylaminoalkyl, lavere alkylsulfonylalkyl, lavere alkylsulfinylalkyl, 2-furyl, 2-thienyl, 2-oxiranyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, aziridin-1-yl-methyl eller 1,3-dithiolanyl-2-methyl,

R₂ er mono- eller difluoreret methyl, og R₁ er lavere alkyl eller et fluoreret methyl-radikal; og

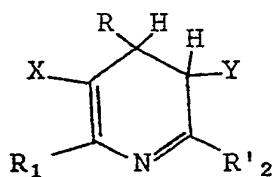
X og Y er uafhængigt af hinanden et af radikalerne



hvor R₃ ved hver forekomst uafhængigt er C₁₋₄ alkyl, C₃₋₄ alkenylalkyl, C₂₋₄ halogenalkyl eller C₃₋₄ alkynylalkyl, k e n d e t e g n e t ved, at man omsætter en forbindelse, der er en 1,4-dihydropyridin med formlen



eller en 3,4-dihydropyridin med formlen



hvor R, R₁, X og Y har nævnte betydning, og R'₂ er et methyl-radikal, der er substitueret med et fluoratom mere end radikalet R₂ i slutproduktet, og at fremgangsmåden omfatter, at man kontakter dihydropyridinforbindelsen med en ikke vandig, organisk baseforbindelse, der eventuelt foreligger i nærværelse af et opløsningsmiddel ved en forhøjet temperatur til dannelse af slutproduktet.

45. Fremgangsmåde ifølge krav 44, k e n d e t e g n e t ved, at opløsningsmidlet er tetrahydrofuran eller toluen.

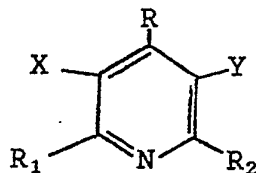
46. Fremgangsmåde ifølge krav 44, k e n d e t e g n e t ved, at den ikke vandige, organiske base er 1,8-diazabicyclo-[5,4,0]-undec-5-en, 2,6-lutidin, pyridin eller mono-, di- eller trisubstituerede pyridiner.

47. Fremgangsmåde ifølge krav 44, k e n d e t e g n e t ved, at den ikke vandige, organiske base er en trialkylamin, fortrinsvis tributylamin eller triethylamin.

48. Fremgangsmåde ifølge krav 44, k e n d e t e g n e t ved, at den ikke vandige, organiske base er en blanding af 2,6-lutidin og en katalytisk mængde af 1,8-diazabicyclo[5,4,0]-undec-5-en.

49. Fremgangsmåde ifølge krav 44, k e n d e t e g n e t ved, at den kontaktende reaktion finder sted under tilbagevalingsbetingelser.

50. Fremgangsmåde til fremstilling af en forbindelse med strukturformlen



hvor:

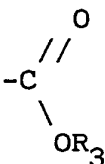
R er lavere alkyl, lavere alkenyl, lavere alkenylalkyl,
 lavere halogenalkyl, lavere halogenalkenyl, C₃₋₇ cycloal-
 5 kyl, C₃₋₆ cycloalkanylalkyl, phenyl, lavere alkoxyalkyl,
 benzyloxymethyl, lavere alkylthioalkyl, lavere dialko-
 xyalkyl, lavere (1-alkoxy-1-alkylthio)alkyl, lavere
 alkylsulfonylalkyl, lavere alkylsulfinylalkyl, alkyl sub-
 stitueret med et lavere dialkylsulfoniumsalt, lavere cya-
 10 noalkyl, 2-furyl, 2-thienyl, 2-oxiranyl, 3-pyridyl, 4-py-
 ridyl, aziridin-1-yl-methyl eller 1,3-dithiolanyl-2-me-
 thyl,

R₂ er difluormethyl og R₁ er methyl eller trifluormethyl;

15

X er

20

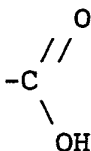


hvor R₃ er C₁₋₄ alkyl, C₃₋₄ alkenylalkyl, halogen-C₂₋₄-
 alkyl eller C₃₋₄ alkynylalkyl; og

25

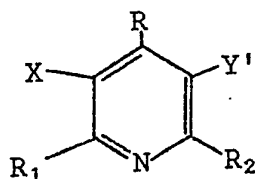
Y er

30



ved hydrolyse af et udgangsmateriale med strukturformlen

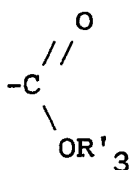
35



5

hvor radikalerne R, R₁, R₂ og X har ovennævnte betydning, og hvor Y' har formelen

10



15

hvor R'₃ uafhængigt er C₁₋₄ alkyl, C₃₋₄ alkenylalkyl, halogen-C₂₋₄-alkyl eller C₃₋₄ alkynylalkyl, k e n d e t e g n e t ved, at man kontakter udgangsmaterialet med mindst et ækvivalent vand og et ækvivalent af et alkali-metalhydroxid i et opløsningsmiddel.

20

51. Fremgangsmåde ifølge krav 50, k e n d e t e g n e t ved, at opløsningsmidlet er en alkohol.

25

52. Fremgangsmåde ifølge krav 50, k e n d e t e g n e t ved, at hydroxidet er kaliumhydroxid eller natriumhydroxid.

30

35