



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 5850/78

(22) Indleveringsdag: 28 dec 1978

(41) Alm. tilgængelig: 21 jul 1979

(44) Fremlagt: 24 sep 1990

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 20 jan 1978 US 870973 24 jul 1978 US 927198

(71) Ansøger: *FMC Corporation; 2000 Market Street; Philadelphia; Pennsylvania, US

(72) Opfinder: John Francis *Engel; US

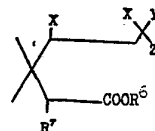
(51) Int.Cl.⁵ C 07 C 69/74
C 07 D 307/42
C 07 D 317/62
C 07 D 209/48
A 01 N 53/00

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

(54) Perhalogenalkylvinylcyclopropanecarboxylater og insecticider indeholdende disse

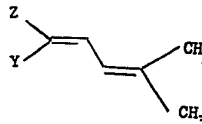
(56) Fremdragne publikationer

(57) Sammendrag:



II

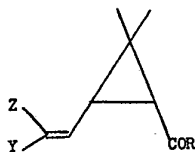
hvor X er halogen, R⁶ er C₁₋₆-alkyl og R⁷ er hydrogen, alkylcarbonylalkoxycarbonyl eller cyan, efterfulgt af en fjernelse af R⁷, hvis denne ikke er hydrogen, og eventuelt omdannelse af OR⁶ til hydroxy, halogen eller OR¹, eller b) omsætning af en forbindelse



med en diazoeddikesyreester eventuelt efterfulgt af en omestring.

5850-78

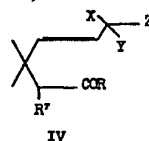
Perhalogenalkylvinylcyclopropanecarboxylsyreestere med formlen



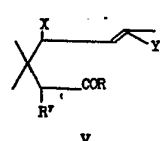
I

hvor det ene af Y og Z er perhalogenalkyl medens det andet er hydrogen, halogen, alkyl, phenyl, phenylthio eller benzyl, eller Y og Z er tilsammen perhalogenocyclopentyliden, og R er hydroxy, halogen, alkoxy, eller -OR¹, hvor R¹ er en i insekticid virksomme cyclopropanecarboxylsyreester normalt forekommende alkoholrest, f.eks. substitueret benzyl, fremstilles ved a) dehydrohalogenering af en forbindelse med formlen

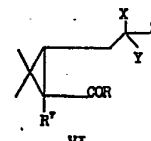
Følgende forbindelser optræder som mellemprodukter ved fremgangsmåde a):



IV

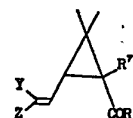


V



VI

samt



III

hvor R⁷ er forskellig fra hydrogen.

Forbindelserne I, hvor R er hydroxy, halogen eller C₁₋₆-alkoxy, er mellemprodukter til fremstilling af de øvrige forbindelser I, hvor R er OR¹, og som har insekticid virkning.

Opfindelsen angår en ny klasse af cyclopropancarboxylatforbindelser samt insecticider indeholdende disse.

Pyrethriner, naturligt forekommende ekstrakter af chrysanthemumblomster, har i lang tid været af interesse som insecticider. Efter opklaring af strukturerne af disse forbindelser har man rettet sine syntesebestræbelser mod fremstilling af beslægtede forbindelser med forbedret insecticid aktivitet og forbedret stabilitet mod luft og lys. Et bemærkelsesværdigt fremskridt på dette område var Elliott et al.'s opdagelse af visse højaktive forbindelser, f.eks. dihalogenvinylcyclopropancarboxylater såsom permethrin, det sædvanlige navn for 3-phenoxybenzyl-3-(β,β -dichlorvinyl)-2,2-dimethylcyclopropancarboxylat.

Denne klasse af forbindelser, angivet i US patentskrift nr. 4 024 163, udstedt den 17. maj 1977, udviser væsentligt forbedret fotostabilitet i sammenligning med tidligere tilgængelige cyclopropancarboxylater, såsom chrysanthemamater, dvs. forbindelser med formlen I, hvori Y og Z begge er methyl.

De kendte cyclopropancarboxylater, såsom de, der er beskrevet i det ovennævnte US patentskrift, har vist høje niveauer af aktivitet mod insekter af ordenen Lepidoptera, men mange har ikke vist kommercielt tilfredsstillende niveauer af aktivitet mod insekter af ordenen Homoptera, f.eks. bladlus.

Den foreliggende opfindelse tilvejebringer en ny klasse af insecticide cyclopropancarboxylater, der sædvanligvis udviser et højt niveau af insecticid aktivitet, forbedret aktivitet mod insekter af ordenen Homoptera, såsom bladlus, og forbedret fotostabilitet.

Forbindelserne ifølge opfindelsen er perhalogenalkylvinylcyclopropancarboxylater med den i krav 1 angivne alme-
ne formel I.

Opfindelsen tilvejebringer også nye insecticider, som er ejendommelige ved, at de indeholder en forbindelse med formlen I i blanding med et kompatibelt landbrugsmæssigt acceptabelt bærestof eller adjuvans.

5

I denne beskrivelse med krav betyder "lavere", anvendt i forbindelse med en alkylgruppe, en alkylgruppe med 1-6 carbonatomer, fortrinsvis 1-4 carbonatomer. Betegnelsen "halogen" betyder brom, chlor eller fluor. Med hensyn til en perhalogenalkylgruppe kan halogenerne være de samme eller forskellige, og de udvælges passende blandt fluor og chlor, idet fluor er foretrukket. Disse definitioner anvendes i hele beskrivelsen med krav med undtagelse af de tilfælde, hvor det modsatte måtte være angivet.

15

De forbindelser ifølge opfindelsen med formlen I, hvori en af Y og Z er trihalogenmethyl, fortrinsvis trifluormethyl, og den anden er halogen, udviser uventet høj aktivitet mod insekter i almindelighed, bemærkelsesværdig effektivitet mod bladlus og, med undtagelse af 5-benzyl-3-furylmethyl, usædvanlig foto-stabilitet.

20

De insecticide forbindelser ifølge opfindelsen foreligger som geometriske cis- og trans-isomere, hvori carboxylgruppen og den substituerede vinylgruppe i 1- og 3-stillingen på cyclopropanringen er enten cis eller trans i forhold til hinanden. Fremstilling af sådanne forbindelser vil normalt resultere i en blanding af cis- og trans-isomere, betegnet cis,trans, hvori forholdet mellem cis- og trans-isomere kan variere over et bredt område. I denne beskrivelse anvendes betegnelserne cis og trans i overensstemmelse med P.E. Burt et al., Pestic. Sci., 5 791-799 (1974). Forbindelserne ifølge opfindelsen kan også foreligge som E- eller Z-isomere eller som blandinger af E- og Z-isomere, betegnet E,Z, afhængigt af det rumlige forhold mellem substituenterne på α -carbonatomet af vinylgruppen og dem på β -carbonatomet af vinylgruppen.

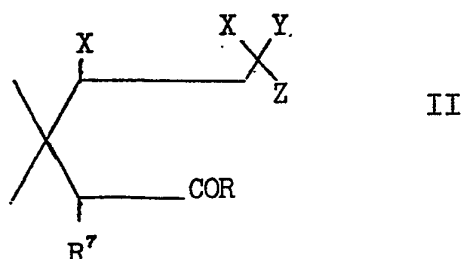
30

35

Inden for cyclopropancarboxylatområdet er det kendt, at der kan være væsentlige forskelle, hvad angår niveauet af insecticid aktivitet mellem cis- og trans-isomere. Hvad angår en cis- og trans-isomere af et givet cyclopropan-carboxylat, er den ene isomer sædvanligvis mere aktiv end den anden isomer og også mere aktiv end cis,trans-blandingen. For de foreliggende forbindelsers vedkommende er cis-isomeren sædvanligvis den mest aktive. Lignende forskelle i aktivitet kan også forekomme med hensyn til de E- og Z-isomere.

Med mindre det modsatte er anført, omfatter opfindelsen alle forbindelser, hvori carboxylgruppen og den substituerede vinylgruppe i 1- og 3-stillingen på cyclopropanringen er i cis- eller trans-, eller en blanding af cis- og trans-konfigurationen i forhold til hinanden. Selv om opfindelsen belyses ved en blanding af de E- og Z-isomere, er de individuelle isomere, såvel som blandingerne, også omfattet af opfindelsen. De enantiomere af disse isomere er også omfattet af opfindelsen.

Forbindelserne kan fremstilles ud fra hidtil ukendte alkanoater med formlen:



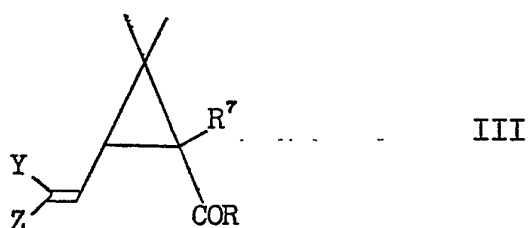
hvor Y og Z er som defineret i krav 1, R er lavere alkoxy, såsom methoxy eller ethoxy, R^7 er hydrogen, lavere alkanoyl, lavere alkoxy-carbonyl eller cyan, fortrinsvis hydrogen, og X er chlor eller brom. Eksempel 1 belyser en fremgangsmåde til fremstilling af de foretrukne mellem-

produkter med formelen II ved omsætning mellem et lavere alkyl-3,3-dimethyl-4-pentenoat og en forbindelse med formelen $X_2-C(Y)(Z)$, hvor X, Y og Z er som defineret ovenfor.

5

Dette alkanoat omdannes derpå til en hidtil ukendt forbindelse med formelen:

10

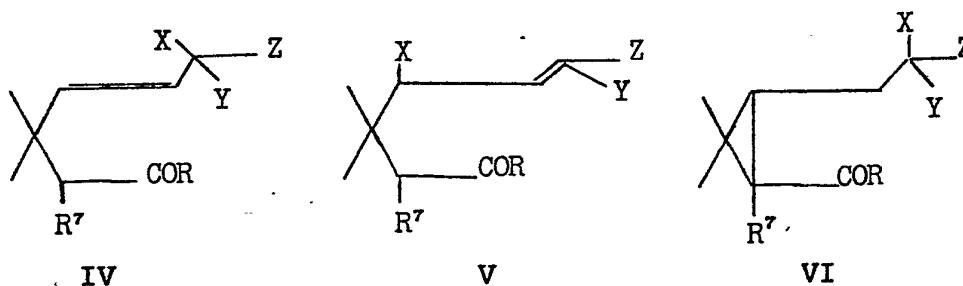


15

hvor R er lavere alkoxy, hydroxy eller halogen, og Y, Z og R^7 er som defineret ovenfor, f.eks. ved dehydrohalogenering af forbindelsen med formelen II. Denne reaktion kan foregå trinvis via mellemprodukterne:

20

25



30

35

og kan gennemføres i et enkelt trin ved fjernelse af 2 halogenatomer eller trinvis. Disse mellemprodukter eller blandinger af dem kan om ønsket udvindes. Forbindelsen med formelen III omdannes derpå til forbindelsen med formelen I ved kendte fremgangsmåder, f.eks. ved at fjerne R^7 (hvis denne ikke er hydrogen) og transesterificere med

HOR¹. Andre metoder til omdannelse af R til -OR¹ er velkendte inden for teknikken.

Ved anvendelse af forbindelserne ifølge opfindelsen til
5 bekæmpelse af insekter påfører man en effektiv insecticid
mængde af forbindelsen på det sted, hvor man ønsker in-
sektbekæmpelse, f.eks. på insektet selv eller på bladene
eller frøene af landbrugsplanter. Forbindelserne er an-
vendelige til bekæmpelse af insekter i huse, veterinære
10 insekter og afgrødeinsekter og kan påføres som teknisk
materiale eller som et sammensat produkt. Typiske præpa-
rater omfatter blandinger af den aktive ingrediens med en
landbrugsmæssigt acceptabel bærer eller strækkemiddel,
fortrinsvis med et overfladeaktivt middel, og eventuelt
15 med andre aktive ingredienser. Egnede sammensætninger om-
fatter granulater, pulvere eller væsker, idet valget va-
rierer med typen af den skadevoldende organisme og miljø-
mæssige faktorer, der foreligger på det bestemte sted for
angrebet. Forbindelserne kan således sammensættes som
20 granulat af forskellig partikelstørrelse, som puddere,
som befugtelige pulvere, som emulgerbare koncenterter,
som opløsninger, som dispersioner, som præparater med
styret frigivelse og lignende. En typisk sammensætning
kan variere bred m.h.t. koncentration af den aktive in-
25 ingrediens afhængigt af det bestemte anvendte middel, de
anvendte additiver og bærere, andre aktive ingredienser
og en ønskede påføringsmåde. Med passende modifikation af
disse faktorer kan den aktive ingrediens i en typisk sam-
mensætning f.eks. passende være tilstede i en koncentra-
30 tion på fra ca. 0,1% op til ca. 99,5 vægt-% af sammensæt-
ningen. En landbrugsmæssigt acceptabel bærer kan udgøre
fra ca. 99,5 vægt-% til så lidt som ca. 0,5 vægt-% af
sammensætningen. Hvis man anvender kompatible overflade-
aktive midler i sammensætningen, kan de være tilstede i
35 forskellige koncentrationer, passende i området fra 1 til
30 vægt-% af sammensætningen.

Sammensætningen kan anvendes som sådan eller fortyndet til en ønsket brugsfortynding med et fortyndingsmiddel eller bærestof, der er egnet til at lette dispergering af de aktive ingredienser. Koncentrationen af den aktive ingrediens i brugsfortyndingen kan være i området fra ca. 0,01 til ca. 10 vægt-%. Mange variationer af præparater til sprøjtning, pudring og styret eller langsom frigivelse af en kendt type kan anvendes ved at indføre en forbindelse ifølge opfindelsen i præparater, der er kendt eller nærliggende på dette område.

Forbindelserne ifølge opfindelsen kan sammensættes og anvendes med andre kompatible aktive midler, herunder nematocider, insecticider, acaricider, fungicider, plantevækstregulerende midler, herbicider, gødningsmidler og lignende.

Ved anvendelse af disse forbindelser, hvad enten de anvendes alene eller med andre landbrugskemikalier, må man anvende en effektiv insecticid mængde af den aktive ingrediens. Selv om påføringsgraden vil variere bredt afhængigt af valget af forbindelse, sammensætningen og påføringsmåde, den planteart, som beskyttes, og plantetætheden, kan en passende påføringsgrad ligge i intervallet fra 0,005 til 3 kg/ha, fortrinsvis fra 0,01 til ca. 1 kg/ha.

De følgende præparationer og eksempler belyser fremstillingen af de insecticide forbindelser ifølge opfindelsen og de hidtil ukendte mellemprodukter ifølge den ovenfor beskrevne almene fremgangsmåde. I eksemplerne frembringes reduceret tryk til koncentreret af væsker ved hjælp af en vandstrålepumpe, med mindre andet er angivet.

Præparation 1 belyser fremstillingen af forbindelser med formlen II.

PRÆPARATION 1Syntese af ethyl-3,3-dimethyl-4,6,6-trichlor-7,7,7-tri-fluorheptanoat

5

En omrørt opløsning af 44,6 g (0,267 mol) ethyl-3,3-dimethyl-4-pentenoat, 100 g (0,533 mol) 1,1,1-trichlortrifluorethan, 0,27 g (0,0027 mol) cuprochlorid og 8,2 g (0,134 mol) ethanolamin i 270 ml tertiær butylalkohol blev under en nitrogenatmosfære opvarmet under tilbagesvaling i 16 timer. Reaktionsblandingen blev afkølet til omgivelsernes temperatur og ekstraheret med tre portioner på hver 100 ml af diethylether. Der dannedes et bundfald i ekstrakterne, og det blev fjernet ved vakuumfiltrering. Filterkagen blev vasket med to portioner på hver 25 ml diethylether. Etherekstrakterne blev kombineret med vaskevæskerne, og det hele blev koncentreret under reduceret tryk til en olieagtig remanens. Tilbageblivende flygtige komponenter blev fjernet fra remanensen under yderligere reduceret tryk ved hjælp af en vakuumpumpe. Remanensen blev destilleret under reduceret tryk til dannelse af 78,3 g ethyl-3,3-dimethyl-4,6,6-trichlor-7,7,7-trifluorheptanoat, kogepunkt (kp) 85-87 °C ved 0,12-0,15 mmHg NMR-spektret svarede til den tildelte struktur.

25

Yderligere mellemprodukter med formlen II, fremstillet ifølge den i præparation 1 belyste fremgangsmåde er angivet i tabel I.

30

Præparation 2 og 3 belyser fremstillingen af de lavere alkylestere med formlen III. Præparation 2 er en tottrinsproces via mellemproduktet med formlen VI. Præparation 3 er en et-trins proces.

35

PRÆPARATION 2Syntese af methyl-cis,trans-3-[2-chlor-3,3,3-trifluorpropenyl]-2,2-dimethylcyclopropancarboxylat

5

A. Fremstilling af methyl-cis,trans-3-[2,2-dichlor-3,3,3-trifluorpropyl]-2,2-dimethylcyclopropancarboxylat som mellemprodukt.

10

En omrørt opløsning af 37,0 g (0,112 mol) methyl-3,3-dimethyl-4,6,6-trichlor-7,7,7-trifluorheptanoat, 50 ml tert.-butylalkohol, 50 ml dimethylformamid, og 50 ml hexan blev under en argonatmosfære afkølet til -5 °C. Til den omrørte opløsning sattes dråbevis en opløsning af 16,4 g (0,14 mol) kaliumtert.-butoxid i 200 ml tert.-butylalkohol med en sådan hastighed, at reaktionsblandingen blev holdt ved en temperatur på -3 til -5 °C. Efter fuldstændig tilsætning blev reaktionsblandingen holdt under omrøring i 4 timer ved -3 til -5 °C og derpå hældt i en opløsning af 8,0 g ammoniumchlorid i 250 ml vand. Blandingen blev ekstraheret med to portioner 200 ml diethylether. De kombinerede etherekstrakter blev vasket med to portioner på hver 200 ml vand. Etherlaget blev tørret med natriumsulfat og filtreret. Filtratet blev indampet under reduceret tryk til en resterende olie. Olien blev destilleret under reduceret tryk til dannelsen af 19,8 g methyl-cis,trans-3-[2,2-dichlor-3,3,3-trifluorpropyl]-2,2-dimethylcyclopropancarboxylat, kp. 55-57 °C/0,09 mmHg. IR- og NMR-spektrene svarede til den foreslåede struktur.

30

B. Syntese af methyl-cis,trans-3-[2-chlor-3,3,3-trifluorpropenyl]-2,2-dimethylcyclopropancarboxylat.

35

En omrørt opløsning af 30,6 g (0,105 mol) methyl-cis,trans-3-[2,2-dichlor-3,3,3-trifluorpropyl]-2,2-dimethylcyclopropancarboxylat og 17,6 g (0,116 mol) 15-diazabicyclo[5.4.0]undec-5-en i 100 ml dimethylformamid blev

opvarmet til 100 °C i 4 timer. Reaktionsblandingen blev afkølet og hældt ud i en opløsning af 37,2 ml koncentreret saltsyre i 300 ml van. Blandingen blev ekstraheret med tre portioner på hver 200 ml diethylether. De kombi-
5 nerede etherekstrakter blev vasket med en vandig opløsning mættet med natriumchlorid. Etherlaget blev tørret med natriumsulfat og filtreret. Filtratet blev inddampet under reduceret tryk til dannelse af en resterende olie. Olien blev opløst i hexan, behandlet med affarvende kul
10 og filtreret. Filtratet blev inddampet under reduceret tryk til tre fraktioner på ialt 10,0 g methyl-cis,trans-3-[2-chlor-3,3,3-trifluorpropenyl]-2,2-dimethylcyclopropancarboxylat; kp. 40-60 °C/0,05 mmHg. IR- og NMR-spektrene stemte overens med den foreslåede struktur. NMR-spektrene indicerede en 88:12 blanding af cis:trans-isomere.

Analyser beregnet for $C_{10}H_{12}ClF_3O_2$: C 46,80; H 4,71;
Fundet: C 46,91; H 4,79.

20

PRÆPARATION 3

Syntese af ethyl-cis,trans-3-[2-chlor-3,3,3-trifluorpropenyl]-2,2-dimethylcyclopropancarboxylat

25

Til en omrørt opløsning af 78,3 g (0,288 mol) ethyl-3,3-dimethyl-4,6,6-trichlor-7,7,7-trifluorheptanoat i 200 ml destilleret ethanol sættes dråbevis ved omgivelsernes temperatur 500 ml af en ethanolisk opløsning af natriumethoxid fremstillet ud fra 11,5 g metallisk natrium (0,50
30 mol). Efter fuldstændig tilsætning blev reaktionsblandingen holdt under omrøring i 1 time ved omgivelsernes temperatur, og man lod den derpå henstå i 18 timer. Den grumsede reaktionsblanding blev filtreret, og filtratet
35 blev inddampet under reduceret tryk til dannelse af en remanens. Remanensen blev bragt i opslæmning i 200 ml vand, og blandingen blev ekstraheret med tre portioner på

hver 50 ml diethylether. De kombinerede ekstrakter blev tørret med natriumsulfat og filtreret. Filtratet blev indampet under reduceret tryk, hvorved der i form af en resterende olie blev opnået 58,5 g ethyl-cis,trans-3-[2-chlor-3,3,3-trifluorpropenyl]-2,2-dimethylcyclopropan-carboxylat. NMR- og IR-spektrene svarede til den tildelte struktur og indicerede, at produktet var en blanding af omtrent lige dele cis- og trans-isomere.

Yderligere mellemprodukter med formlen VI fremstillet ifølge den i præparation 2A belyste fremgangsmåde er angivet i tabel II.

Yderligere lavere alkylestere med formlen III, fremstillet ifølge de foranstående præparationer 2 eller 3, er angivet som forbindelser 3.1 til 3.8 i tabel III. Forbindelserne 3.1 til 3.7 blev fremstillet ifølge præparation 2. Forbindelsen 3.8 blev fremstillet ifølge præparation 3.

PRÆPARATION 4

Syntese af trans og cis,trans-3-[2-chlor-3,3,3-trifluorpropenyl]-2,2-dimethylcyclopropan-carboxylsyre

En opløsning af 16,2 g (0,06 mol) ethyl-cis,trans-3-[2-chlor-3,3,3-trifluorpropenyl]-2,2-dimethylcyclopropan-carboxylat i 94 ml (0,078 mol) af en stamopløsning indeholdende 3,34 g natriumhydroxid, 94 ml ethanol og 6 ml vand blev holdt under omrøring, mens man opvarmede under tilbagesvaling i en periode på 18 timer. Reaktionsblandingen blev koncentreret under reduceret tryk, 25 ml vand blev tilsat, og blandingen blev gjort sur til pH 1 med 6 N saltsyre. Den syrnede blanding blev ekstraheret med to portioner på hver 50 ml diethylether. De kombinerede ekstrakter blev tørret med magnesiumsulfat og filtreret. Filtratet blev indampet under reduceret tryk til dannel-

se af en remanens. Remanensen blev opvarmet med 50 ml hexan. Det varme hexan blev dekanteret fra en tjæreagtig remanens og afkølet til dannelsen af et fast bundfald, som blev opsamlet ved filtrering og derpå tørret til dannelsen af 3,3 g tørstof, smp. 97-103 °C. Ved koncentrering af moderluden blev der opnået en anden fraktion af tørstof, som vejede 0,8 g smp. 96-103 °C. NMR-spektre af de to fraktioner indicerede, at begge tørstoffer var trans-3-[2-chlor-3,3,3-trifluorpropenyl]-2,2-dimethylcyclopropan-carboxylsyre. Moderludsvæskerne blev indampet til en remanens. Remanensen blev optaget i 50 ml hexan og opløsningen blev afkølet i en fryser i 18 timer. Et fast bundfald blev opsamlet ved filtrering og tørret til dannelsen af 4,3 g tørstof, smp. 64-74 °C. Et NMR-spektrum indicerede, at tørstoffet var en 50:60 blanding af cis- og trans-isomere af 3-[2-chlor-3,3,3-trifluorpropenyl]-2,2-dimethylcyclopropan-carboxylsyre.

Andre frie syrer med formlen III, fremstillet ifølge præparation 4, er angivet som forbindelse 4.1 til 4.7 i tabel III.

PRÆPARATION 5

Syntese af trans-3-[2-chlor-3,3,3-trifluorpropenyl]-2,2-dimethylcyclopropan-carbonylchlorid

Til en omrørt opløsning af 4,1 g (0,173 mol) trans-3-[2-chlor-3,3,3-trifluorpropenyl]-2,2-dimethylcyclopropan-carboxylsyre i 40 ml toluen ved omgivelsernes temperatur sættes 1,7 g (0,022 mol) pyridin og derpå 2,6 g (0,022 mol) thionylchlorid i 25 ml toluen. Efter fuldstændig tilsætning blev reaktionsblandingen holdt under omrøring ved omgivelsernes temperatur i 17 timer. Reaktionsblandingen blev filtreret igennem diatoméjord, og filtratet blev indampet under reduceret tryk til dannelsen af 3,8 g trans-3-[2-chlor-3,3,3-trifluorpropenyl]-2,2-dimethyl-

cyclopropanecarbonylchlorid. IR-spektret svarede til den tildelte struktur.

5 Yderligere syrechlorider med formlen III fremstillet ved den i præparation 5 belyste fremgangsmåde er angivet som forbindelse 5.1 til 5.8 i tabel III.

PRÆPARATION 6

10 Syntese af 4-phenyl-2-indanol

A. Fremstilling af 2-(brommethyl)biphenyl

15 En omrørt opløsning af 58,9 g (0,319 mol) 2-biphenylmethanol og 6 ml koncentreret svovlsyre i 67 ml vandig 48% hydrogenbromidsyre blev opvarmet under tilbagesvaling i 5 timer. Reaktionsblandingen blev afkølet til stuetemperatur, hældt ud i isvand, og den resulterende blanding ekstraheret med tre portioner på hver 100 ml diethylether.

20 De kombinerede ekstrakter blev vasket med 50 ml af en mættet vandig opløsning af natriumhydrogencarbonat og derpå med 50 ml vand. Det organiske lag blev tørret med magnesiumsulfat, filtreret, og filtratet koncentreret under reduceret tryk, hvilket gav 76,8 g 2-(brommethyl)biphenyl som en resterende olie. NMR- og IR-spektrene stemte overens med den foreslåede struktur.

25

B. Fremstilling af diethyl-(2-phenylbenzyl)malonat

30 En omrørt blanding af 12,5 g (0,54 mol) natriumhydrid (25 g af en 50% dispersion i mineralolie) i 300 ml dimethylformamid og 900 ml benzen blev anbragt under en nitrogenatmosfære og afkølet til 0 °C. Til denne blanding sættes dråbevis 104,3 g (0,9 mol) diethylmalonat i løbet af 5

35 minutter, og blandingen blev omrørt, indtil hydrogenudviklingen ophørte. Derpå tilsættes 2-(brommethyl)biphenyl (117 g, 0,47 mol) ved 0 °C. Efter fuldført tilsætning

blev reaktionsblandingen omrørt ved 0 °C i 30 minutter og fik derpå lov at opvarmes til stuetemperatur under omrøring i 1 time. Reaktionsblandingen blev hældt ud i 500 ml vand, lagene blev adskilt, og det vandige lag blev vasket med to portioner på hver 250 ml diethylether. Det organiske lag blev kombineret med ethervaskeopløsningerne, og det hele blev vasket med én portion 500 ml vandig 5% saltsyre, én portion på 500 ml vand, én portion på 300 ml af en mættet natriumhydrogencarbonatopløsning og endelig én portion på 500 ml vand. Det organiske lag blev tørret med magnesiumsulfat, filtreret, og filtratet koncentreret under reduceret tryk til en olieremanens. Olien blev destilleret under reduceret tryk, hvilket gav 149,0 g diethyl-(2-phenylbenzyl)malonat; kp. 175-180 °C/0,8-0,9 mmHg. NMR-spektret stemte overens med den foreslåede struktur.

C. Fremstilling af (2-phenylbenzyl)malonsyre

En omrørt opløsning af 149,0 (0,456 mol) diethyl-(2-phenylbenzyl)malonat og 56,1 g (1,0 mol) kaliumhydroxid i 50 ml vand og 500 ml ethanol blev opvarmet under tilbagesvaling i 3 timer. Reaktionsblandingen fik lov at afkøles til stuetemperatur og stå i 60 timer. Ethanolet blev fjernet ved destillation, og remanensen opslæmmet i 400 ml vand. Blandingen blev ekstraheret med én portion på 250 ml diethylether. Den vandige fase blev skilt fra og gjort sur med koncentreret saltsyre, og derpå ekstraheret med to portioner på hver 250 ml diethylether. De to ekstrakter af den syrnede vandige fase blev kombineret, tørret med magnesiumsulfat, filtreret, og filtratet koncentreret under reduceret tryk, hvilket gav (2-phenylbenzyl)malonsyre som en bleggul olie. Olien blev anvendt direkte i det næste trin af denne reaktionsfølge.

D. Fremstilling af 3-(2-biphenyl)propionsyre

En opløsning af 124,2 g (0,46 mol) af olien fra trin C i 500 ml vand blev opvarmet under tilbagesvaling i 16 timer. Reaktionsblandingen blev afkølet, og produktet blev opsamlet ved filtrering, hvilket efter omkrystallisation fra ethanol/vand gav 92,9 g 3-(2-biphenyl)propionsyre. NMR-spektret stemte overens med den foreslåede struktur.

10 Analyse beregnet for $C_{15}H_{14}O_2$: C 79,62, H 6,24
Fundet: C 79,84, H 5,98.

E. Fremstilling af 4-phenyl-1-indanon

15 En opløsning af 92,9 g (0,41 mol) 3-(2-biphenyl)propionsyre i 100 ml thionylchlorid blev omrørt ved stuetemperatur i 16 timer. Overskuddet af thionylchloridet blev fjernet ved destillation efterfulgt af samdestillation med tre 50 ml portioner benzen.

20 Remanensen blev opløst i 150 ml benzen og sættes dråbevis ved 10 °C i løbet af 15 minutter til en omrørt blanding af 71,0 g (0,53 mol) aluminiumchlorid i 900 ml benzen. Efter fuldført tilsætning blev reaktionsblandingen omrørt ved 10 °C i 110 minutter og derpå hældt ud i 1000 ml isvand og omrørt, indtil isen smeltede. Den vandige fase blev skilt fra og ekstraheret med to portioner på hver 100 ml diethylether. Etherekstrakterne og en organiske fase blev kombineret og vasket med en 10% vandig opløsning af natriumhydroxid og derpå med to portioner vand. De kombinerede ekstrakter blev tørret med magnesiumsulfat, filtreret, og filtratet koncentreret under reduceret tryk, hvilket gav 85,4 g 4-phenyl-1-indanon som et brunt krystallinsk stof med smp. 85-90 °C. Produktet blev anvendt uden yderligere rensning.

35

En prøve blev omkrystalliseret til analyseformål. NMR-spektret stemte overens med den foreslåede struktur.

5 Analyse beregnet for $C_{15}H_{20}O$: C 86,50, H 5,81
Fundet: C 86,63, H 5,74.

F. Fremstilling af 4-phenyl-1-indanol

10 Til en omrørt opløsning af 20,8 g (0,10 mol) 4-phenyl-1-indanon i 150 ml ethanol sattes portionsvis 2,0 g (0,06 mol) natriumborhydrid. Under tilsætningen steg reaktions-
temperaturen til 33 °C. Efter fuldført tilsætning fik reaktionsblandingen lov at afkøles til stuetemperatur og blev omrørt i 16 timer. Reaktionsblandingen blev blandet
15 i vand og koncentreret under reduceret tryk. Et bundfald, som udfældede under koncentrationen af den vandige opløsning, blev opsamlet, tørret og derpå omkrystalliseret fra toluen/hexan, hvilket gav 17,3 g 4-phenyl-1-indanol, smp. 80,5-81,5 °C. NMR-spektret stemte overens med den fore-
20 slåede struktur.

 Analyse beregnet for $C_{15}H_{14}O$: C 85,68, H 6,71
Fundet: C 85,63, H 6,70.

25 G. Fremstilling af 7-phenyl-1H-inden

 En omrørt opløsning af 16,7 g (0,08 mol) 4-phenyl-1-indanol og 0,1 g p-toluensulfonsyre i 180 ml benzen blev opvarmet under tilbagesvaling i 1 time, mens biproduktet
30 vand blev opsamlet i en Dean-Stark-fælde. Reaktionsblandingen blev vasket med to portioner på hver 50 ml af en 5% vandig opløsning af natriumhydrogencarbonat og derpå med én portion på 50 ml vand. Den organiske fase blev tørret med magnesiumsulfat, filtreret, og filtratet koncentreret under reduceret tryk, idet temperaturen holdtes
35 under 50 °C, hvilket gav 14,8 g 7-phenyl-1H-inden. NMR-spektret stemte overens med den foreslåede struktur.

Analyse beregnet for $C_{15}H_{12}$: C 93,71, H 6,29

Fundet: C 93,47, H 6,31.

H. Fremstilling af 4-phenyl-2-indanon

5

En omrørt opløsning af 53,2 ml myresyre og 10,5 ml 30% hydrogenperoxid blev opvarmet til 35 °C, og der tilsattes dråbevis 14,5 g (0,075 mol) 7-phenyl-1H-inden, hvilket fik reaktionsblandingsens temperatur til at stige til 41 °C. Efter fuldført tilsætning fik reaktionsblandingen lov at afkøles til stuetemperatur og blev omrørt i 16 timer. Reaktionsblandingen blev koncentreret under reduceret tryk, hvilket gav et resterende halvfast stof, som blev underkastet dampdestillation i nærvær af vandig fortyndet svovlsyre. Dampdestillatet blev filtreret, hvilket gav 1,84 g 4-phenyl-2-indanon, smp. 133-136 °C. NMR- og IR-spektrene stemte overens med den foreslåede struktur.

10

15

I. Fremstilling af 4-phenyl-2-indanol

20

Til en omrørt blanding af 0,30 (0,0014 mol) 4-phenyl-2-indanon i 10 ml ethanol sættes portionsvis 0,03 g (0,0008 mol) natriumborhydrid. Den resulterende gulfarvede opløsning blev omrørt ved stuetemperatur i 1,5 time og derpå koncentreret, hvorefter der tilsattes 50 ml vand. Blandingen blev ekstraheret med to portioner på hver 50 ml diethylether. Ekstrakterne blev kombineret, tørret med natriumsulfat, filtreret, og filtratet koncentreret under reduceret tryk, hvilket efter omkrystallisation fra hexan gav 0,13 g 4-phenyl-2-indanol. NMR- og IR-spektrene stemte overens med den foreslåede struktur.

25

30

PRÆPARATION 7Syntese af cis-3-(2-chlor-3,3,3-trifluor-1-propenyl)-2,2-dimethylcyclopropancarboxylchlorid

5 En omrørt opløsning af 10,0 g (0,04 mol) cis-3-(2-chlor-3,3,3-trifluor-1-propenyl)-2,2-dimethylcyclopropancarboxylsyre i 100 ml toluen blev opvarmet under til 80 °C. Til denne opløsning ved 80 °C sættes dråbevis i løbet af
10 10 minutter en opløsning af 10,5 g (0,08 mol) oxalylchlorid i 5 ml toluen, og det hele blev opvarmet til 80 °C i 26 timer. Toluenet og overskuddet af oxalylchloridet blev fjernet ved destillation, hvilket gav en resterende olie, som blev destilleret under reduceret tryk under anvendelse af et kuglerørs-destillationssystem, hvilket gav 8,2 g
15 cis-3-(2-chlor-3,3,3-trifluor-1-propenyl)-2,2-dimethylcyclopropancarboxylchlorid; kp. 85 °C/0,09 mmHg. NMR- og IR-spektrene stemte overens med den foreslåede struktur.

20 EKSEMPEL 1

Syntese af 4-phenyl-2-indanyl cis-3-(2-chlor-3,3,3-trifluor-1-propenyl)-2,2-dimethylcyclopropancarboxylat

25 En omrørt opløsning af 0,25 g (0,0012 mol) 4-phenyl-2-indanol og 0,11 g (0,0014 mol) pyridin i 10 ml toluen blev afkølet til 5 °C, og der tilsættes portionsvis en opløsning af 0,28 g (0,0011 mol) cis-3-(2-chlor-3,3,3-trifluor-1-propenyl)-2,2-dimethylcyclopropancarboxylchlorid
30 i 5 ml toluen. Efter fuldført tilsætning blev reaktionsblandingen omrørt ved stuetemperatur i 2 timer. Reaktionsblandingen blev filtreret, og filtratet koncentreret under reduceret tryk til en resterende olie. Olien blev anbragt på en silicagel-pude, og produktet blev elueret
35 med 50 ml 1:1 hexan/toluen. Eluatet blev koncentreret under reduceret tryk ved 100-115 °C/0,02 mmHg under anvendelse af et kuglerørs-destillationssystem, hvilket gav

5 Analyse beregnet for C₂₄H₂₂F₃O₂: C 66,28, H 5,10
Fundet: C 65,76, H 5,28.

30 Analyse beregnet for C₂₃H₂₂Cl₂O₂: C 68,83, H 5,53
Fundet: C 68,59, H 5,79.

EKSEMPEL 3

Syntese af (1,1'-biphenyl-3-yl)methyl-cis-3-(2-chlor-
3,3,3-trifluor-1-propenyl)-2,2-dimethylcyclopropancarbo-
5 oxylat

Til en opløsning af 32,5 g (0,58 mol) kaliumhydroxid i
200 ml vand sættes 112 g (0,46 mol) cis-3-(2-chlor-3,3,3-
trifluor-1-propenyl)-2,2-dimethylcyclopropancarboxylsyre.
10 Til den resulterende opløsning sættes 1000 ml heptan.
Denne blanding blev opvarmet under tilbagesvaling, indtil
der var opsamlet 200 ml vand i en Dean-Stark-fælde.

Reaktionsblandingen blev afkølet til 50 °C, og der til-
15 sættes 113,6 g (0,46 mol) 3-brommethyl-(1,1'-biphenyl) og
1000 ml acetonitril. 3-Brommethyl-(1,1'-biphenyl) kan
fremstilles ifølge den fremgangsmåde, der er angivet i US
patentskrift nr. 4 130 657. Den resulterende blanding
blev opvarmet under tilbagesvaling i 16 timer, hvorefter
20 der tilsættes 4,5 g (0,04 mol) 1,4-diazabicyclo[2,2,2]oc-
tan. Opvarmningen under tilbagesvaling fortsættes i yder-
ligere 4 timer, og derpå blev reaktionsblandingen afkølet
til stuetemperatur og tilsat 600 ml vand. Det vandige lag
blev skilt fra og vasket én gang med heptan. Heptanvaske-
25 vasken og det organiske lag blev kombineret, vasket én
gang med vand, tørret over vandfrit natriumsulfat, fil-
treret, og filtratet koncentreret under reduceret tryk,
hvilket gav 198 g resterende olie.

30 Den resterende olie blev sendt igennem en 1200 g søjle af
silicagel under successiv anvendelse af 4000 ml hexan,
2000 ml hexan/diethylether (1:1), 1000 ml hexan/diethyl-
ether (1:2) og endelig diethylether til at eluere produk-
tet. De passende fraktioner blev kombineret og opløs-
35 ningsmidlet afdampet, hvilket gav 113,2 g halvrent pro-
dukt, som blev sendt igennem en anden 1200 g silicagel-
søjle. Produktet blev elueret successivt med 3500 ml he-

- 5 xan, 2400 ml hexan/diethylether (7:1) og 1800 ml hexan/-
diethylether (5:1), og de passende fraktioner blev kombi-
neret, hvilket gav 82,9 g (1,1'-biphenyl-3-yl)methyl-
cis-3-(2-chlor-3,3,3-trifluor-1-propenyl)-2,2-dimethylcy-
clopropancarboxylat som en orange olie. Analyse ved væs-
kekromatografi viste en renhed på 93%, og et cis/trans-
isomerforhold på 98:2. NMR- og IR-spektrene stemte
overens med den foreslåede struktur.
- 10 Der blev ikke foretaget kogepunktsbestemmelse på denne
prøve, men kogepunktet af en anden prøve var 117-123
°C/0,05 mmHg. Elementanalyse blev også udført på denne
anden prøve.
- 15 Analyse beregnet for $C_{22}H_{20}ClF_3O_2$: C 64,63, H 4,92
Fundet: C 64,70, H 4,97.

EKSEMPEL 4

- 20 Syntese af (1,1'-biphenyl-3-yl)methyl-cis-3-(2-chlor-
3,3,4,4,4-pentafluor-1-butenyl)-2,2-dimethylcyclopropan-
carboxylat
- 25 Cis,trans-3-(2-chlor-3,3,4,4,4-pentafluor-1-butenyl)-2,2-
dimethylcyclopropancarboxylsyre (4,6 g, 0,016 mol) blev
omdannet til dens kaliumsalt ved behandling med vandig 5
N kaliumhydroxidopløsning efterfulgt af fjernelse af van-
det under højvakuum.
- 30 En blanding af 0,015 mol kalium-cis,trans-3-(2-chlor-
3,3,4,4,4-pentafluor-1-butenyl)-2,2-dimethylcyclopropan-
carboxylat, 32 ml heptan, 32 ml acetonitril, 0,2 g 1,4-
diazabicyclo[2.2.2]octan og 3,8 g (0,015 mol) 3-brom-
methyl-(1,1'-biphenyl) blev opvarmet under tilbagesvaling
35 og omrøring i 16 timer. Reaktionsblandingen fik lov at
afkøles, der tilsattes vand (100 ml), og det hele blev
ekstraheret to gange med heptan. Heptanekstrakterne blev

kombineret, tørret, filtreret og koncentreret, hvilket gav 6,24 g rå produkt.

5 Det rå produkt blev underkastet søjlekromatografi på silicagel under eluering med hexan, hexan/ether-blandinger og derpå ether. Passende fraktioner bestemt ved tyndtlagskromatografi, blev kombineret og koncentreret, hvilket gav 4,2 g produkt, som blev yderligere rensat ved kromatografi på silicagel under eluering med hexan og
10 derpå hexan/methylenchlorid-blandinger. Passende fraktioner, bestemt ved tyndtlagskromatografi og NMR-analyse, blev kombineret og koncentreret, hvilket gav (1,1'-biphenyl-3-yl)methyl-cis-3-(2-chlor-3,3,4,4,4-pentafluor-1-butenyl)-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylat. NMR-spektret
15 stemte overens med den foreslåede struktur.

Analyse beregnet for $C_{23}H_{20}ClF_4O_2$: C 60,20, H 4,39

Fundet: C 60,20, H 4,05.

20 EKSEMPEL 5

Syntese af (2,4-dichlor-[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl-
cis-3-(2,3-dichlor-3,3-difluor-1-propenyl)-2,2-dimethyl-
cyclopropanecarboxylat

25

A. Fremstilling af 2,4-dichlor-3-methylanilin som mellemprodukt

30 En omrørt opløsning af 50,0 g (0,243 mol) 2,6-dichlor-3-nitrotoluen og 225 g (1,0 mol) tin(II)-chlorid i 250 ml koncentreret saltsyre og 125 ml ethanol blev opvarmet under tilbagesvaling i 1 time. Reaktionsblandingen fik lov at afkøles til stuetemperatur og blev omrørt i 16 timer, hvorpå den blev gjort basisk med natriumhydroxid og koncentreret under reduceret tryk. Remanensen blev opslået med vand, og det uopløselige materiale blev opsamlet ved filtrering og fik lov at lufttørre. Det faste stof blev
35

5 udrørt med 500 ml chloroform og 100 ml ethanol. Blandingen blev filtreret, og filtratet koncentreret under reduceret tryk, hvilket gav 33,5 g 2,4-dichlor-3-methylanilin, smp. 56-57,5 °C. NMR-spektret stemte overens med den foreslåede struktur.

B. Fremstilling af 2,4-dichlor-3-methylacetanilid som mellemprodukt

10 En omrørt opløsning af 36,6 g (0,208 mol) 2,4-dichlor-3-methylanilin i 30 ml eddikesyreanhydrid og 30 ml eddikesyre blev opvarmet under tilbagesvaling i 40 minutter. Reaktionsblandingen blev afkølet og hældt ud i 250 ml koldt vand, og blandingen blev ekstraheret med tre 100 ml
15 portioner chloroform. De kombinerede ekstrakter blev vasket med tre 400 ml portioner mættet vandig opløsning af natriumchlorid, tørret med magnesiumsulfat, filtreret, og filtratet koncentreret under reduceret tryk, hvilket gav en fast remanens. Det faste stof blev omkrystaliseret fra
20 toluen/hexan, hvilket gav 42,9 g 2,4-dichlor-3-methylacetanilid; smp. 118-118,5 °C. NMR-spektret stemte overens med den foreslåede struktur.

25 C. Fremstilling af 2,4-dichlor-3-methyl-(1,1'-biphenyl) som mellemprodukt

Nitrosylsvovlsyre (11,6 g) blev forsigtigt portionsvis i løbet af 15 minutter sat til en omrørt og tilbagesvalende opløsning af 20,0 g (0,092 mol) 2,4-dichlor-3-methylacetanilid og 22,0 g (0,28 mol) vandfrit natriumacetat i 1000
30 ml benzen, hvilket frembragte en kraftig reaktion. Efter fuldført tilsætning fortsattes tilbagesvalingen i yderligere 0,5 time, derpå tilsattes en anden portion (11,6 g, 0,183 mol ialt) nitrosylsvovlsyre portionsvis i løbet af
35 15 minutter, og tilbagesvalingen fortsattes i yderligere 1 time. Under en 0,5 times afkølingsperiode blev den hurtigt omrørte reaktionsblanding gennemskyllet med nitro-

gen. Reaktionsblandingen blev vasket med én portion på 800 ml vand, én portion på 300 ml mættet vandig natriumhydrogencarbonatopløsning og endelig med én portion mættet vandig natriumchloridopløsning. Det organiske lag blev tørret med magnesiumsulfat, filtreret, og filtratet koncentreret under reduceret tryk, hvilket gav en mørk resterende olie. Den resterende olie blev destilleret under reduceret tryk under anvendelse af et kuglerørsdestillationssystem, hvilket gav en rød olie, kp. 130 °C/0,05 mmHg. Olien blev yderligere rensset ved søjlekromatografi på silicagel under anvendelse af hexan som elueringsmiddel. De passende fraktioner blev kombineret og koncentreret under reduceret tryk, hvilket gav 10,6 g 2,4-dichlor-3-methyl-(1,1'-biphenyl). NMR-spektret stemte overens med den foreslåede struktur.

D. Fremstilling af 3-brommethyl-2,4-dichlor-(1,1'-biphenyl) som mellemprodukt

En omrørt opløsning af 10,6 g (0,045 mol) 2,4-dichlor-3-methyl-(1,1'-biphenyl) og 8,0 g (0,045 mol) N-bromsuccinimid i 100 ml carbontetrachlorid blev bestrålet med en 250 watt infrarød lampe i 4 timer. Reaktionsblandingen fik lov at tilbagesvale under varmen fra lampen i løbet af 4 timers perioden. Reaktionsblandingen blev filtreret, og filterkagen blev vasket med én portion 100 ml carbontetrachlorid. Vaskevæsken og filtratet blev kombineret og vasket med én portion mættet vandig opløsning af natriumchlorid. Det organiske lag blev tørret med magnesiumsulfat, filtreret, og filtratet koncentreret under reduceret tryk, hvilket gav 14,1 g 3-brommethyl-2,4-dichlor-(1,1'-biphenyl). NMR-spektret stemte overens med den foreslåede struktur.

E. Syntese af (2,4-dichlor-[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl-
cis-3-(2,3-dichlor-3,3-difluor-1-propenyl)-2,2-dime-
thylcyclopropanecarboxylat

5 Denne forbindelse blev fremstillet på samme måde som i
eksempel 3 og 4 under anvendelse af 2,3 g (0,009 mol)
cis,trans-3-(2,3-dichlor-3,3-difluor-1-propenyl)-2,2-di-
methylcyclopropanecarboxylsyre, 0,6 g (0,009 mol) kalium-
hydroxid, 2,8 g (0,009 mol) 3-brommethyl-2,4-dichlor-
10 (1,1'-biphenyl) og 0,1 g 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octan i
50 ml heptan og 50 ml acetonitril. Det rå produkt blev
renset ved fjernelse af det flygtige materiale ved de-
stillation under anvendelse af et kuglerørs-destillati-
onssystem ved 130-140 °C/0,3-0,5 mmHg. Remanensen i kol-
15 ben blev underkastet søjlekromatografi på silicagel under
eluering med hexan og derpå med hexan/ethylacetat (25:1).
Passende fraktioner blev kombineret og underkastet væske-
kromatografi under anvendelse af hexan/ethylacetat
(66,6:1) som elueringsmiddel. De passende fraktioner blev
20 kombineret, hvilket gav 0,29 g (2,4-dichlor-[1,1'-biphe-
nyl]-3-yl)methyl-cis-3-(2,3-dichlor-3,3-difluor-1-prope-
nyl)-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylat. NMR- og IR-spek-
trene stemte overens med den foreslåede struktur.

25 Analyse beregnet for $C_{22}H_{18}Cl_4O_2$: C 53,47, H 3,67
Fundet: C 53,52, H 3,68.

30

35

EKSEMPEL 6Syntese af (2-methyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl-cis-3-(2-chlor-3,3,3-trifluor-1-propenyl)-2,2-dimethylcyclopropancarboxylat

5

A. Fremstilling af 3-hydroxymethyl-2-methylanilin-hydrochlorid som mellemprodukt

10 Koncentreret saltsyre (5,2 ml) blev langsomt sat til en omrørt og tilbagesvalende blanding af 41,8 g (0,25 mol) 2-methyl-3-nitrophenylmethanol, 85,0 g jernpulver og 100 ml 50% vandigt ethanol. Tilbagesvalingen og omrøringen fortsattes i 2 timer, og derpå blev blandingen lige netop
15 gjort basisk ved tilsætning af en 15% ethanolisk opløsning af kaliumhydroxid. Den varme blanding blev filtreret igennem diatoméjord, og filterkagen blev vasket med ethanol. Ethanolvaskevæskerne blev kombineret med filtratet, og det hele blev gjort surt med hydrogenchlorid og
20 fik lov at stå i 16 timer. Opløsningen blev koncentreret under reduceret tryk til en remanens. Der tilsattes hexan, og vand/hexan-azeotropen blev fjernet ved destillation. Den azeotrope destillation blev gentaget to gange, hvilket gav en ubestemt mængde 3-hydroxymethyl-2-methylanilin-hydrochlorid, som blev anvendt i den næste reaktion i denne reaktionsfølge uden yderligere karakterisering.

25

B. Fremstilling af (3-iod-2-methylphenyl)methanol som
30 mellemprodukt

30

En omrørt opløsning af 3-hydroxymethyl-2-methylanilin-hydrochlorid fra trin A ovenfor og 17,2 ml koncentreret svovlsyre i isvand blev afkølet til 0 °C, og dertil sættes dråbevis en opløsning af 17,3 g (0,25 mol) natriumnitrit i vand. Efter fuldført tilsætning blev reaktionsblandingens omrørt i yderligere 0,5 time, og derpå tilsat-

35

tes dråbevis yderligere 8 ml koncentreret svovlsyre. Medens reaktionsblandingsens temperatur stadig holdtes ved 0 °C, tilsattes dråbevis en opløsning af 49,8 g (0,30 mol) kaliumiod i vand, efterfulgt af tilsætning af 0,1 g kobberpulver. Kølebadet blev fjernet, og reaktionsblandingen blev langsomt opvarmet til 70 °C. Efter 1 time ved 70 °C fik reaktionsblandingen lov at afkøles til stuetemperatur og stå i 18 timer. Der tilsattes vand, og blandingen blev ekstraheret med chloroform. Chloroformekstrakten blev vasket med en mættet vandig opløsning af natriumhydrogensulfit og derpå med vand. Chloroformlaget blev tørret, filtreret, og filtratet koncentreret under reduceret tryk, hvilket gav 15,2 g (3-iod-2-methylphenyl)methanol som et mørkt fast stof. NMR- og IR-spektrene stemte overens med den foreslåede struktur.

C. Fremstilling af 2-methyl-(1,1'-biphenyl)-3-methanol som mellemprodukt

Til 5,0 g (0,02 mol) (3-iod-2-methylphenyl)methanol og 800 ml benzen i en fotoreaktor sættes 5,0 g (0,04 mol) natriumthiosulfat i 15 ml vand. Blandingen blev skyllet med argon i 30 minutter og derpå bestrålet med en 200 watt middeltryksultraviolet lampe. Reaktionen blev kontrolleret ved gaskromatografi. Efter 36,5 timer blev reaktionsblandingen overført til en 2000 ml skilletragt. Fotoreaktoren blev skyllet med omkring 20 ml hver af vand, chloroform og acetone, og skyllevæskerne blev sat til skilletragten. Det vandige lag blev skilt fra og det organiske lag blev vasket med vandig 0,5 M natriumthiosulfatopløsning og derpå med en mættet vandig opløsning af natriumchlorid. Det organiske lag blev tørret, filtreret og filtratet koncentreret under reduceret tryk, hvilket gav 4,3 g af en olieremanens. Gaskromatografisk analyse af olien viste, at den bestod af 64% udgangsmateriale og 36% produkt. Olien blev underkastet søjlekromatografi på silicagel under eluering med hexan/chloroform

(1:1), hvilket gav 2,4 g 2-methyl-(1,1'-biphenyl)-3-methanol. NMR- og IR-spektrene stemte overens med den foreslåede struktur.

- 5 D. Syntese af (2-methyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl-cis-3-(2-chlor-3,3,3-trifluor-1-propenyl)-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylat

10 Denne forbindelse blev fremstillet ud fra 1,7 g (0,007 mol) cis-3-(2-chlor-3,3,3-trifluor-1-propenyl)-2,2-dimethylcyclopropanecarbonylchlorid, 1,7 g (0,007 mol) 2-methyl-(1,1'-biphenyl)-3-methanol og 0,55 ml (0,007 mol) pyridin i 40 ml toluen.

15 Det rå produkt blev rensat ved præparativ gaskromatografi, hvilket gav 0,15 g (2-methyl-[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl-cis-3-(2-chlor-3,3,3-trifluor-1-propenyl)-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylat. NMR- og IR-spektrene stemte overens med den foreslåede struktur.

20

EKSEMPEL 7

Syntese af (2,4-difluor-[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl-cis-3-(2-chlor-3,3,3-trifluor-1-propenyl)-2,2-dimethyl-cyclo-
25 propanecarboxylat

A. Fremstilling af (2,6-difluorphenyl)methanol som mellemprodukt

30 En omrørt opløsning af 25,0 g (0,158 mol) 2,6-difluorbenzoesyre i 300 ml diethylether blev skyllet med nitrogen, og der tilsattes forsigtigt dråbevis 20 ml af en 1 molær opløsning af boran i tetrahydrofuran. Tilsætningen fik reaktionsblandingen til at bruse. Da den kraftige brusen
35 var døet hen, blev reaktionsblandingen opvarmet til tilbagesvaling, og der tilsattes dråbevis yderligere 170 ml af en 1 molær opløsning af boran (0,190 mol ialt) i te-

trahydrofuran med en hastighed, som lige var tilstrækkelig til at opretholde svag tilbagesvaling. Efter fuldført tilsætning blev reaktionsblandingen opvarmet under tilbagesvaling i yderligere 1 time, fik lov at afkøles til stuetemperatur og stå i 16 timer, og blev derpå opvarmet under tilbagesvaling igen i 1 time. Der tilsattes eddikesyre (11 ml, 0,19 mol), og derpå blev reaktionsblandingen afkølet i et is-vand-bad, og der tilsattes langsomt 100 ml af en mættet vandig opløsning af ammoniumchlorid. Efter fuldført tilsætning blev reaktionsblandingen omrørt i 0,5 time og derpå koncentreret under reduceret tryk til en pastaagtig remanens. Der tilsattes diethylether, og blandingen blev vasket med tre portioner vand, to portioner vandig 10% natriumcarbonatopløsning, to portioner vand og én portion mættet vandig opløsning af natriumchlorid. Det organiske lag blev tørret med magnesiumsulfat, filtreret, og filtratet koncentreret under reduceret tryk, hvilket gav 18,9 g (2,6-difluorphenyl)methanol som en gul olie. NMR-spektret stemte overens med den foreslåede struktur.

B. Fremstilling af (2,6-difluorphenyl)methylacetat som mellemprodukt

Pyridin (9,8 g, 0,133 mol) sættes til en omrørt opløsning af 18,9 g (0,130 mol) (2,6-difluorphenyl)methanol i 250 ml toluen. Den resulterende opløsning blev opvarmet til tilbagesvaling, medens der portionsvis tilsattes 10,4 g (0,133 mol) acetylchlorid. Efter fuldført tilsætning blev reaktionsblandingen opvarmet under tilbagesvaling i yderligere 3 timer og blev derpå afkølet og vasket med tre portioner vand, to portioner vandig 2% saltsyre, to portioner vand, to portioner vandig 10% natriumcarbonatopløsning, to portioner vand og endelig én portion mættet vandig opløsning af natriumchlorid. Det organiske lag blev tørret med magnesiumsulfat, filtreret, og filtratet koncentreret under reduceret tryk til en resterende olie.

Olien blev destilleret ved 36-53 °C/0,10-0,18 mmHg. Gas-kromatografisk analyse af destillaterne viste tilstedeværelsen af (2,6-difluorphenyl)methanol-udgangsmaterialet. Destillaterne blev kombineret og opvarmet under tilbagesvaling i 16 timer med 1,7 g (0,015 mol) acetylchlorid og 1,1 g pyridin (0,015 mol) i toluen, hvilket efter oparbejdning som beskrevet ovenfor gav 16,8 g (2,6-difluorphenyl)methylacetat som en gul olie. NMR-spektret stemte overens med den foreslåede struktur.

C. Fremstilling af (2,6-difluor-3-iodphenyl)methylacetat som mellemprodukt

Thallium-tris(trifluoracetat) (24,5 g, 0,045 mol) blev sat til en omrørt opløsning af 16,8 g (0,090 mol) (2,6-difluorphenyl)methylacetat i 60 ml trifluoreddikesyre. Reaktionsblandingen blev opvarmet til 40-50 °C i 15 minutter, og derpå tilsattes 12,7 g (0,05 mol) iod. Efter fuldført tilsætning blev reaktionsblandingen opvarmet under tilbagesvaling i yderligere 2 timer. Opløsningsmidlet blev fjernet under reduceret tryk og erstattet med et lige så stort volumen methylenchlorid. Methylenchloridet blev fjernet under reduceret tryk, hvilket gav en olieagtig remanens. Remanensen blev hældt ud på is under anvendelse af vand og diethylether til skylning. Blandingen blev omrørt i 30 minutter, mens der tilsattes 10 g natriumdisulfit og derpå 40 ml af en 5% vandig opløsning af natriumhydroxid. Den vandige fase blev skilt fra, og den organiske fase blev vasket med to portioner vand, én portioner 5% vandig opløsning af natriumthiosulfat, to portioner vand og endelig én portion mættet vandig opløsning af natriumchlorid. Det organiske lag blev tørret med magnesiumsulfat, filtreret, og filtratet koncentreret under reduceret tryk til en resterende olie. Olien blev destilleret under reduceret tryk, hvilket gav 10,5 g (2,6-difluor-3-iodphenyl)methylacetat, kp. 70-80 °C/2,2 mmHg. NMR-spektret stemte overens med den foreslåede struktur.

D. Fremstilling af (2,6-difluor-[1,1'-biphenyl]-3-yl)methylacetat som mellemprodukt

En opløsning af 4,5 g (0,14 mol) (2,6-difluor-3-iodphenyl)methylacetat i benzen og en opløsning af 4,5 g natriumthiosulfat i 15 ml vand blev anbragt i en fotoreaktor indeholdende en kvarts-immersionscelle. Reaktionsblandingen blev bestrålet med en 200 watt middeltryks kviksølvdamplampe. Systemet blev skyllet med nitrogen under forløbet af reaktionen. Efter 6,25 timers bestråling blev reaktionen, som blev kontrolleret ved gaskromatografi og var skredet frem til 88% fuldførelse, afsluttet. Reaktionsblandingen blev vasket med én portion vandig 0,5 molar natriumthiosulfatopløsning, én portion vand og endelig én portion mættet vandig opløsning af natriumchlorid. Det organiske lag blev tørret med magnesiumsulfat, filtreret, og filtratet koncentreret under reduceret tryk, hvilket gav 3,8 g resterende olie. Yderligere 1,8 g olie fra et tidligere forløb af den samme reaktion blev kombineret med de 3,8 g, og det hele blev underkastet søjlekromatografi på silicagel. Eluering gennemførtes med hexan, 10% methylenchlorid i hexan, 20% methylenchlorid i hexan, 30% methylenchlorid i hexan, 60% methylenchlorid i hexan, 80% methylenchlorid i hexan og endelig 100% methylenchlorid. De passende fraktioner blev kombineret og koncentreret under reduceret tryk, hvilket gav 3,1 g (2,4-difluor-[1,1'-biphenyl]-3-yl)methylacetat. NMR-spektrret stemte overens med den foreslåede struktur.

E. Fremstilling af 2,4-difluor-[1,1'-biphenyl]-3-methanol som mellemprodukt

En opløsning af 3,1 g (0,012 mol) (2,4-difluor-[1,1'-biphenyl]-3-yl)methylacetat i 25 ml af en 2% vandig opløsning af natriumhydroxid og 75 ml methanol blev omrørt ved stuetemperatur, indtil reaktionen var fuldført som vist ved tyndtlagskromatografi. Reaktionsblandingen blev neu-

traliseret med iseddike og koncentreret under reduceret tryk til et resterende fast stof. Det faste stof blev opdelt mellem diethylether og vand. Faserne blev adskilt, og den vandige fase blev ekstraheret med 2 portioner diethylether. Etherlagene blev kombineret og vasket med én portion på 150 ml af 2% vandig saltsyre, én portion på 150 ml vand, én portion på 150 ml af en 10% vandig opløsning af natriumcarbonat, én portion på 150 ml vand og endelig én portion af en mættet vandig opløsning af natriumchlorid. Det organiske lag blev tørret med magnesiumsulfat, filtreret, og filtratet koncentreret under reduceret, hvilket gav 2,3 g 2,4-difluor[1,1'-biphenyl]-3-methanol. NMR-spektret stemte overens med den foreslåede struktur.

15

F. Syntese af (2,4-difluor-[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl-cis-(2-chlor-3,3,3-trifluor-1-propenyl)-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylat

20

25

En omrørt opløsning af 2,6 g (0,011 mol) cis-3-(2-chlor-3,3,3-trifluorpropenyl)-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylsyre i 40 ml tørt toluen blev opvarmet til svag tilbagesvaling. Til denne opløsning sættes under en nitrogenatmosfære 1,2 ml (0,011 mol) oxalylchlorid ved hjælp af en sprøjte. Efter fuldført tilsætning blev reaktionsblandingen opvarmet til tilbagesvaling i yderligere 10 minutter og derpå afkølet.

30

35

Den ovenstående opløsning sættes dråbevis i løbet af 30 minutter til en omrørt opløsning af 2,3 g (0,010 mol) (2,4-difluor-[1,1'-biphenyl]-3-methanol og 1,7 g (0,022 mol) pyridin i 60 ml toluen. Efter fuldført tilsætning blev reaktionsblandingen opvarmet under tilbagesvaling i 45 minutter. Reaktionsblandingen blev afkølet og derpå opdelt mellem diethylether og vand. Den vandige fase blev ekstraheret med diethylether. De kombinerede organiske lag blev vasket med én portion på 150 ml vand, to portio-

ner på 150 ml hver af en 10% vandig opløsning af natrium-carbonat, én portion på 150 ml vand og endelig én portion på 150 ml af en mættet vandig opløsning af natriumchlorid. Det organiske lag blev tørret med magnesiumsulfat, 5 filtreret, og filtratet koncentreret under reduceret tryk til en resterende olie. Olien blev rensset ved søjlekromatografi på silicagel under eluering med 20% methylenchlorid/hexan og derpå 40% methylenchlorid/hexan. De passende fraktioner blev kombineret, hvilket gav 2,7 g (2,4-di-10 fluor-[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl-cis-(2-chlor-3,3,3-trifluor-1-propenyl)-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylat. NMR-spektret stemte overens med den foreslåede struktur.

15 Analyse beregnet for $C_{22}H_{18}ClF_5O_2$: C 59,43, H 4,05
Fundet: C 59,92, H 4,01.

EKSEMPEL 8

20 Syntese af (3'-fluor-[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl-cis-trans-3-(2-chlor-3,3,3-trifluor-1-propenyl)-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylat

A. Fremstilling af 1-(3-fluorphenyl)-3-methyl-1-cyclohexanol som mellemprodukt

25 En opløsning af 50,0 g (0,28 mol) 3-bromfluorbenzen i 100 ml diethylether sattes dråbevis under omrøring til en afkølet reaktionsbeholder indeholdende 7,0 g (0,29 mol) frisk tørrede magnesiumspåner. Reaktionen begyndte efter 30 at 10-20% af etheropløsningen af 3-bromfluorbenzen var blevet tilsat. Resten af tilsætningen udførtes med en tilstrækkelig hastighed til at opretholde svag tilbagesvaling. Efter fuldført tilsætning tilsattes yderligere 210 ml diethylether, og reaktionsblandingen blev opvarmet 35 under tilbagesvaling i 1 time. Reaktionsblandingen blev afkølet til 5 °C, og er tilsattes dråbevis 32,5 g (0,29 mol) 3-methylcyclohexanon i 100 ml diethylether i løbet

af 30 minutter. Efter fuldført tilsætning blev reaktionsblandingens omrørt i 1 time ved 5 °C, opvarmet til tilbagesvalingstemperatur i 30 minutter og fik derpå lov at afkøles til stuetemperatur og stå i 16 timer. Reaktionsblandingens blev opslæmmet i 450 ml vand og gjort sur med vandig 10% saltsyre. De to faser blev adskilt, og den vandige fase blev ekstraheret med tre portioner diethylether. De kombinerede etherekstrakter og organisk fase blev vasket med to portioner af en mættet vandig opløsning af natriumhydrogencarbonat og derpå én portion vand. Det organiske lag blev tørret med natriumsulfat, filtreret, og filtratet koncentreret under reduceret tryk, hvilket gav 58,0 g 1-(3-fluorphenyl)-3-methyl-1-cyclohexanol som et fast stof. Forbindelsen blev anvendt uden yderligere rensning.

B. Fremstilling af 1-(3-fluorphenyl)-3-methyl-1-cyclohexen som mellemprodukt

En omrørt opløsning af 58,0 g (0,28 mol) 1-(3-fluorphenyl)-3-methyl-1-cyclohexanol og 7,2 g (0,04 mol) p-toluensulfonsyre i toluen blev opvarmet under tilbagesvaling i 5,5 timer og derpå under lav varme i 16 timer. Gaskromatografisk analyse af reaktionsblandingen viste, at reaktionen var 90% fuldført. Der tilsattes yderligere 1,0 g p-toluensulfonsyre, og reaktionsblandingen blev opvarmet til tilbagesvaling og omrørt i 10 timer. GC-analyse af reaktionsblandingen viste, at reaktionen var 96% fuldført. Der tilsattes yderligere 1,0 g p-toluensulfonsyre, og opvarmningen under tilbagesvaling fortsattes i 5 timer. Den afkølede reaktionsblanding blev vasket med én portion mættet vandig opløsning af natriumhydrogencarbonat og derpå én portion vand. Det organiske lag blev tørret med natriumsulfat, filtreret, og filtratet koncentreret under reduceret tryk, hvilket gav 41,7 g 1-(3-fluorphenyl)-3-methyl-1-cyclohexan som et fast stof. Stoffet blev anvendt uden yderligere rensning.

C. Fremstilling af 3'-fluor-3-methyl-[1,1'-biphenyl] som mellemprodukt

En omrørt blanding af 40,7 g (0,21 mol) 1-(3-fluorphenyl)-3-methyl-1-cyclohexen og 15,8 g (0,49 mol) svovl blev opvarmet til 230-260 °C i 8 timer. Blandingen blev afkølet til stuetemperatur, og der tilsattes 150 ml diethylether. Blandingen blev filtreret, og filtratet koncentreret under reduceret tryk. Remanensen blev underkastet søjlekromatografi på silicagel under eluering med hexan. De passende fraktioner blev kombineret, hvilket gav 17,2 g 3'-fluor-3-methyl-[1,1'-biphenyl].

D. Fremstilling af 3-brommethyl-3'-fluor-[1,1'-biphenyl] som mellemprodukt

Denne forbindelse blev fremstillet på samme måde som i eksempel 4D under anvendelse af 5,0 g (0,025 mol) 3'-fluor-3-methyl[1,1'-biphenyl] og 4,8 g (0,03 mol) N-bromsuccinimid i 50 ml carbontetrachlorid. Reaktionen blev gentaget flere gange, hvorved der som kombineret produkt blev opnået 6,6 g 3-brommethyl-3'-fluor-[1,1'-biphenyl].

E. Syntese af (3'-fluor-[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl-cis,-trans-3-(2-chlor-3,3,3-trifluor-1-propenyl)-2,2-dimethylcyclopropanocarboxylat

Denne forbindelse blev fremstillet på samme måde som i eksempel 3 og 4 under anvendelse af 8,0 g (0,033 mol) cis,trans-3-(2-chlor-3,3,3-trifluor-1-propenyl)-2,2-dimethylcyclopropanocarboxylsyre, 8,6 g (0,032 mol) 3-brommethyl-3'-fluor-[1,1'-biphenyl], 2,0 g (0,035 mol) kaliumhydroxid i 18 ml vand og 0,4 g 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octan i 65 ml heptan og 65 ml acetonitril. Det rå produkt blev rensat ved destillation under reduceret tryk, hvilket gav 6,6 g (3'-fluor-[1,1'-biphenyl]-3-yl)methyl-cis,-trans-3-(2-chlor-3,3,3-trifluor-1-propenyl)-2,2-dimethyl-

cyclopropancarboxylat. NMR-spektret stemte overens med den foreslåede struktur.

Analyse beregnet for $C_{22}H_{19}ClF_4O_2$: C 61,90, H 4,48
Fundet: C 60,57, H 4,50.

EKSEMPEL 9

Syntese af 5-benzyl-3-furylmethyl-cis,trans-3-[2-chlor-3,3,3-trifluorpropenyl]-2,2-dimethylcyclopropancarboxylat

Til en omrørt opløsning af 5,0 g (0,021 mol) cis,trans-3-[2-chlor-3,3,3-trifluorpropenyl]-2,2-dimethylcyclopropan-carboxylsyre i 85 ml toluen ved omgivende temperatur sættes 2,74 g (0,023 mol) thionylchlorid og derpå 4,4 g (0,055 mol) pyridin. Efter fuldført tilsætning blev reaktionsblandingen omrørt ved stuetemperatur i 6 timer. Derpå tilsættes 5-benzyl-3-furylmethylalkohol (4,13 g, 0,022 mol) i 100 ml toluen efterfulgt af 2,7 ml pyridin, og reaktionsblandingen blev omrørt natten over. Reaktionsblandingen blev filtreret, og filtratet vasket med en mættet opløsning af natriumhydrogencarbonat, tørret og koncentreret, hvilket gav 5,6 g af en gul olie, som blev kromatograferet på en søjle af 60 g SiO_2 under eluering med hexan og derpå med en 9:1 blanding af hexan og ether. To fraktioner opnået med hexan/ether-eluatet indeholdt 5-benzyl-3-furylmethyl-cis,trans-3-[2-chlor-3,3,3-trifluorpropenyl]-2,2-dimethylcyclopropancarboxylat. Den ene fraktion indeholdt 3,7 g med 94% renhed, den anden 0,9 g med 90% renhed. NMR-spektret stemte overens med den foreslåede struktur.

Analyse beregnet: C 61,09, H 4,88
Fundet: C 60,84, H 4,82.

EKSEMPEL 10

5-Benzyl-3-furylmethyl-cis-3-[2-chlor-3,3,3-trifluorpropenyl]-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylat blev fremstillet ud fra cis-carboxylsyren på den måde, som er anført i det forudgående eksempel. NMR-spektret stemte overens med den tildelte struktur.

Analyse beregnet: C 61,09, H 4,88
Fundet: C 60,98, H 4,80.

EKSEMPEL 11

Syntese af (5-phenylmethyl-2-thienyl)methyl-cis-3-(2-chlor-3,3,3-trifluor-1-propenyl)-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylat

A. Fremstilling af 2-(phenylmethyl)thiophen som mellemprodukt

En opløsning af 100,0 g (1,10 mol) thiophen i 300 ml diethylether blev fremstillet under en nitrogenatmosfære. En opløsning af 76,7 g (1,19 mol) n-butyllithium i 750 ml hexan tilsattes i løbet af 1,5 time under omrøring med en dråbevis tilsætningshastighed, som var tilstrækkelig til at opretholde svag tilbagesvaling. Efter fuldført tilsætning blev reaktionsblandingen omrørt i 0,5 time, derpå afkølet med et tøris-acetone-bad, og der tilsattes hurtigt dråbevis en opløsning af 203,3 g (1,19 mol) benzylbromid i 200 ml diethylether. Tøris-acetone-badet blev opretholdt i 1,75 time efter fuldført tilsætning og derpå fjernet, og reaktionsblandingen blev omrørt i 16 timer uden ydre køling. Blandingen blev igen afkølet med et tøris-acetone-bad, og der tilsattes 750 ml vandig 2 N saltsyre under omrøring i løbet af 15 minutter. Det organiske lag blev fjernet, og det vandige lag blev mættet med natriumchlorid og ekstraheret med 500 ml diethyl-

ether. Etherekstrakten blev kombineret med det organiske lag ovenfor, og det hele blev vasket med 700 ml mættet vandig opløsning af natriumchlorid. Blandingen blev filtreret, og filtratet koncentreret under reduceret tryk
5 til en resterende olie, som blev underkastet søjlekromatografi på silicagel. Eluering gennemførtes med hexan, og de passende fraktioner blev kombineret og koncentreret under reduceret tryk. Remanensen blev destilleret under reduceret tryk under anvendelse af et kuglerørs-destillationssystem, hvilket gav 173,9 g 2-(phenylmethyl)thio-
10 phen; kp. 65 °C/0,02 mmHg.

NMR- og IR-spektrene stemte overens med den foreslåede struktur.

15

Analyse beregnet for $C_{11}H_{10}S$: C 75,82, H 5,78

Fundet: C 75,27, H 5,44.

20

B. Fremstilling af 5-(phenylmethyl)thiophen-2-carboxaldehyd som mellemprodukt

25

30

35

Under en nitrogenatmosfære sættes 25,7 g (0,40 mol) n-butyllithium i 168 ml hexan ved hjælp af en sprøjte til 300 ml diethylether. Den omrørt opløsning blev afkølet i et is-vand-bad, og der tilsættes dråbevis 70,0 g (0,40 mol) 2-(phenylmethyl)thiophen i 100 ml diethylether i løbet af 0,75 time. Efter fuldført tilsætning blev kølebadet fjernet, og reaktionsblandingen omrørt i 1,5 time, hvorpå den blev overført til Morton-kolbe under anvendelse af en nitrogentrykforskel og rør, som forbandt reaktionsbeholderen med Morton-kolben. Der tilsættes dråbevis en opløsning af 32,3 g (0,44 mol) dimethylformamid i 200 ml diethylether. Under tilsætningen fik reaktionsblandingen lov at opvarmes til tilbagesvalingstemperatur og blev derpå omrørt i 4,5 timer, mens den afkølede til stuetemperatur. Omrøringen fortsattes i yderligere 16 timer. Reaktionsblandingen blev hældt ud i 400 g is, og der til-

sattes fast natriumchlorid til mætning. Efter yderligere 0,25 times omrøring blev det organiske lag skilt fra, og det vandige lag blev ekstraheret med to portioner på hver 400 ml diethylether. Ekstrakterne og det organiske lag
5 ovenfor blev kombineret og vasket i rækkefølge med én portion på 300 ml mættet vandig opløsning af natriumchlorid, én portion på 300 ml vandig 2 N saltsyre, én portion på 300 ml mættet vandig opløsning af natriumchlorid, én portion på 300 ml mættet vandig opløsning af natriumhydrogencarbonat og endelig én portion på 300 ml mættet
10 vandig opløsning af natriumchlorid. Det organiske lag blev tørret med magnesiumsulfat, filtreret, og filtratet koncentreret under reduceret tryk til en resterende olie. Olien blev destilleret under reduceret tryk under anvendelse af et kuglerørs-destillationssystem, hvilket gav
15 70,2 g 5-(phenylmethyl)thiophen-2-carboxaldehyd, kp. 105 °C/0,25 mmHg.

NMR- og IR-spektrene stemte overens med den foreslåede
20 struktur.

Analyse beregnet for $C_{12}H_{10}OS$: C 71,26, H 4,98
Fundet: C 71,24, H 5,25.

25 C. Fremstilling af 5-(phenylmethyl)thiophen-2-methanol som mellemprodukt

5,6 g (0,15 mol) natriumborhydridpiller sattes portionsvis i løbet af 0,5 time til en omrørt afkølet opløsning
30 af 30,0 g (0,15 mol) 5-(phenylmethyl)thiophen-2-carboxaldehyd i 400 ml ethanol. Afkølingen fortsattes, indtil natriumborhydridet var fuldstændig opløst. Reaktionsblandingen blev derpå opvarmet til tilbagesvaling i 0,75 time, afkølet og koncentreret under reduceret tryk til en
35 resterende olie. Olien blev opslåmmet i isvand mættet med natriumchlorid, og blandingen blev ekstraheret med tre portioner på hver 150 ml chloroform. Ekstrakterne blev

kombineret, tørret med magnesiumsulfat, filtreret, og filtratet koncentreret under reduceret tryk til en resterende olie. Olien blev destilleret under reduceret tryk under anvendelse af et kuglerørs-destillationssystem, 5 hvilket gav 22,5 g 5-(phenylmethyl)thiophen-2-methanol, kp. 106 °C/0,2 mmHg.

NMR- og IR-spektrene stemte overens med den foreslåede struktur.

10

Analyse beregnet for $C_{12}H_{12}OS$: C 70,56, H 5,92

Fundet: C 70,73, H 6,21.

15

D. Syntese af (5-phenylmethyl-2-thienyl)methyl-cis-3-(2-chlor-3,3,3-trifluor-1-propenyl)-2,2-dimethylcyclopropan-2-carboxylat

20

25

30

35

En opløsning af 1,4 g (0,007 mol) 5-(phenylmethyl)thiophen-2-methanol og 0,6 g (0,008 mol) pyridin i 25 ml methylenchlorid blev fremstillet under en nitrogenatmosfære. Til denne opløsning sættes i løbet af 5 minutter under omrøring en opløsning af 1,8 g (0,007 mol) cis-3-(2-chlor-3,3,3-trifluor-1-propenyl)-2,2-dimethylcyclopropan-carbonylchlorid i 5 ml methylenchlorid. Efter fuldført tilsætning blev reaktionsblandingen omrørt ved stuetemperatur i 17 timer, derefter fortyndet med 200 ml methylenchlorid og vasket i rækkefølge med én portion på 250 ml vandig 2 N saltsyre, én portion på 250 ml mættet vandig opløsning af natriumchlorid, én portion på 250 ml vandig 2 N natriumhydroxidopløsning og endelig én portion på 250 ml mættet vandig opløsning af natriumchlorid. Det organiske lag blev tørret med magnesiumsulfat, filtreret, og filtratet koncentreret under reduceret tryk til en olie-remanens. Olien blev underkastet søjlekromatografi på silicagel under eluering med hexan/metylenchlorid (1:1). De passende fraktioner blev kombineret og koncentreret under reduceret tryk, hvilket efter tørring under reduce-

ret tryk i en tørringspistol gav 2,6 g 5-(phenylmethyl-2-thienyl)methyl-cis-3-(2-chlor-3,3,3-trifluor-1-propenyl)-2,2-dimethylcyclopropan-carboxylat.

- 5 NMR- og IR-spektrene stemte overens med den foreslåede struktur.

Analyse beregnet for $C_{21}H_{20}ClF_3O_2S$: C 58,81, H 4,70

Fundet: C 58,94, H 4,86.

10

EKSEMPEL 12

Syntese af 3-(4-chlorphenoxy)benzyl-cis,trans-3-(2-chlor-3,3,3-trifluorpropenyl)-2,2-dimethylcyclopropan-carboxylat

15

A. Syntese af 3-(4-chlorphenoxy)benzylalkohol

I 80 ml ethanol anbragtes 1,6 g (0,043 mol) natriumborhydridpiller. Dråbevis sattes 10 g (0,043 mol) 3-(4-chlorphenoxy)benzaldehyd til blandingen, som derpå blev opvarmet til tilbagesvaling i 2 timer. Reaktionsblandingen blev hældt ud i 300 ml isvand, gjort sur med 10% saltsyre og ekstraheret tre gange med 150 ml diethylether. Ekstrakterne blev vasket med 150 ml mættet vandig opløsning af natriumhydrogencarbonat, tørret over natriumsulfat og inddampet, hvilket efterlod 9,9 g af en olie. Denne olie var 85% ren 3-(4-chlorphenoxy)benzylalkohol.

25

30

B. Syntese af 3-(4-chlorphenoxy)benzyl-cis,trans-3-(2-chlor-3,3,3-trifluorpropenyl)-2,2-dimethylcyclopropan-carboxylat

Under en nitrogenatmosfære blev 2,2 g (0,028 mol) pyridin sat til en opløsning af 7,0 g (0,029 mol) cis,trans-3-(2-chlor-3,3,3-trifluorpropenyl)-2,2-dimethylcyclopropan-carboxylsyre (som fremstillet i eksempel 4) i 108 ml toluen. Til denne opløsning sattes 3,45 g (0,024 mol) thio-

35

nylchlorid. Reaktionsblandingen blev omrørt ved stuetemperatur i 6 timer. Til reaktionsblandingen sættes derpå 3,3 ml pyridin og 8,0 g (0,029 mol) 3-(4-chlorphenoxy)-benzylalkohol (fra A ovenfor) i 200 ml toluen. Reaktions-

5 blandingen blev omrørt ved stuetemperatur natten over, hvorefter den blev filtreret, og toluenet lynafdampet, hvilket efterlod en resterende olie. Olien blev opløst i hexan, filtreret, og hexanet afdampet, hvilket efterlod

10 en resterende olie, der vejede 15,6 g. Det rå produkt blev renset ved at sendes igennem en søjle af silicagel (160 g). Hexan (550 ml) var det første elueringsmiddel efterfulgt af diethylether/hexan (1:1, 650 ml). Der blev opsamlet fem 50 ml ether/hexan-fraktioner (nr. 17-21), og opløsningsmidlet blev afdampet, hvilket gav ialt 11,3 g

15 3-(4-chlorphenoxy)benzyl-cis,trans-3-(2-chlor-3,3,3-trifluorpropenyl)-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylat. NMR- og IR-spektrene stemte overens med den foreslåede struktur.

Analyse beregnet for $C_{22}H_{20}Cl_2F_3O_3$: C 57,52, H 4,18;
20 Fundet: C 57,37, H 4,33.

EKSEMPEL 13

Syntese af 2,2,2-trifluor-1-[(3-phenoxy)phenyl]ethyl-
25 cis,trans-3-(2-chlor-3,3,3-trifluorpropenyl)-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylat

A. Syntese af 1-brom-3-phenoxybenzen

30 Til en opløsning af 5044 g (23,3 mol) natriummethoxid i methanol (25 vægt-%) i 9,5 liter bis(2-methoxyethyl)ether sættes 2200 g (23,4 mol) phenol. Methanolet og noget bis(2-methoxyethyl)ether blev afdestilleret, indtil temperaturen ved toppen af destillationskolonnen nåede 165 °C.

35 Reaktionsblandingen blev afkølet til 110 °C, og der tilsattes 276 g (1,92 mol) kobber(I)-bromid og 5500 g (23,3 mol) m-dibrombenzen. Blandingen blev opvarmet under til-

bagesvaling i 17 timer og derpå afkølet og filtreret. Op-
løsningsmidlet blev afdampet ved 80 °C/5 mmHg, og bund-
fald, som blev dannet under afdampningen, blev udvundet
ved filtrering. Det rå produkt blev fraktionsdestilleret.
5 Fraktioner, som kogte i området 155-175 °C/1,2 mmHg, blev
identificeret som 1-brom-3-phenoxybenzen og vejede 3 kg.
IR-spektret stemte overens med den foreslåede struktur.

B. Syntese af 3-phenoxy- α,α,α -trifluoracetophenon

10 Til en blanding af 300 g (12,52 mol) magnesiumspåner i 4
liter diethylether sættes 3 kg 1-brom-3-phenoxybenzen i 3
liter diethylether i løbet af 4 timer. En svag tilbage-
svaling blev opretholdt under tilsætningen og i 30 minut-
15 ter efter dens fuldførelse. Reaktionsblandingen blev af-
kølet til 5 °C, og 687 g (6,03 mol) trifluoreddikesyre i
2200 ml diethylether blev tilsat i løbet af 0,5 time.
Blandingen blev omrørt ved 5 °C i 1 time, opvarmet under
tilbagesvaling i 0,5 time og holdt ved stuetemperatur
20 natten over. Reaktionsblandingen blev hældt ud i 17 liter
vand og blev derpå gjort sur med omkring 4 liter 10%
saltsyre. Den vandige fase blev skilt fra og ekstraheret
to gange med 4 liter diethylether. Disse ekstrakter og
den organiske fase blev kombineret og vasket to gange med
25 4 liter mættet vandig natriumhydrogencarbonatopløsning og
én gang med 5 liter vand. Den organiske fase blev tørret
over vandfrit natriumsulfat og derpå inddampet, hvilket
gav 2031 g rå produkt. Fraktioneret destillation gav 193
g 3-phenoxy- α,α,α -trifluoracetophenon, kp. 142-152 °C/2,3
30 mmHg. Tre fraktioner (700 ml) blev redestilleret, hvilket
gav to fraktioner ved 110-125 °C/2,6 mmHg, som bestod af
den ønskede alkohol og vejede 198,6 g. NMR-spektret stem-
te overens med den foreslåede struktur.

C. Syntese af 2,2,2-trifluor-1-[(3-phenoxy)phenyl]ethanol

Dråbevis blev en opløsning af 250 g (0,94 mol) 3-phenoxy-
 α,α,α -trifluoracetophenon i 260 ml tørret diethylether
5 sat til en blanding af 41 g (1,07 mol) lithiumaluminium-
hydrid i 128 ml tørret diethylether. Tilsætningen krævede
3 timer, hvorunder temperaturen holdtes ved 34-36 °C. Re-
aktionsblandingen blev opvarmet under tilbagesvaling i 1
time, afkølet til 20 °C og successivt tilsat 1280 ml di-
10 ethylether, 1280 ml våd diethylether og 1280 ml vand. Re-
aktionsblandingen blev opdelt i to portioner, som blev
underkastet identisk behandling. Hver portion blev hældt
ud i 1280 ml 10% saltsyre og derpå adskilt. Den vandige
fase blev ekstraheret tre gang med 1 liter diethylether,
15 og ekstrakterne blev kombineret med den organiske fase.
Den kombinerede etheropløsning blev vasket to gange med
1280 ml mættet vandig natriumhydrogencarbonatopløsning og
én gang med 2 liter vand. Etheropløsningerne blev rekom-
bineret og tørret over vandfrit natriumsulfat. Etheren
20 blev afdampet og efterlod 248 g 2,2,2-trifluor-1-[(3-
phenoxy)phenyl]ethanol.

D. Syntese af 2,2,2-trifluor-1-[(3-phenoxy)phenyl]ethyl-
cis,trans-3-(2-chlor-3,3,3-trifluorpropenyl)-2,2,-
25 dimethylcyclopropancarboxylat

Til en opløsning af 2,7 g (0,011 mol) cis,trans-3-(2-
chlor-3,3,3-trifluorpropenyl)-2,2-dimethylcyclopropan-
carboxylsyre (som fremstillet i præparation 4) i 45 ml
30 toluen sættes 1,0 g (0,012 mol) pyridin og 1,6 g (0,013
mol) thionylchlorid. Reaktionsblandingen blev omrørt ved
stuetemperatur i 6 timer. Derpå tilsættes yderligere 1,4
ml pyridin efterfulgt af en opløsning af 3,3 g (0,010
mol) 2,2,2-trifluor-1-[(3-phenoxy)phenyl]ethanol (85,7%
35 rent) i 80 ml toluen. Blandingen blev omrørt natten over
og derpå filtreret, og befriet for opløsningsmiddel,
hvilket efterlod en olie. Olien blev opløst i hexan,

filtreret og inddampet, hvilket efterlod en gul olie, som vejede 6,3 g. Olien blev sendt igennem en søjle af silicagel (65 g) under anvendelse af hexan (700 ml) som det første elueringsmiddel. Derefter fulgte eluering med diethylether/hexan (1:1, 250 ml). Den tredje 50 ml ether/hexan-fraktion gav 3,2 g 2,2,2-trifluor-1-[(3-phenoxy)phenyl]ethyl-cis,trans-3-(2-chlor-3,3,3-trifluorpropenyl)-2,2-dimethylcyclopropancarboxylat. NMR-spektret stemte overens med den foreslåede struktur.

10

Analyse beregnet for $C_{23}H_{19}ClF_6O_3$: C 56,05, H 3,89

Fundet: C 58,87, H 3,83.

EKSEMPEL 14

15

Syntese af 2,6-dichlorbenzyl-cis-3-(2-chlor-3,3,3-trifluorpropenyl)-2,2-dimethylcyclopropancarboxylat

20

25

30

35

Til en opløsning af 1,4 g (0,025 mol) kaliumhydroxid i 10 ml vand sattes 5,0 g (0,02 mol) cis-3-(2-chlor-3,3,3-trifluorpropenyl)-2,2-dimethylcyclopropancarboxylsyre (fremstillet som i præparation 4) og 35 ml heptan. Reaktionsblandingen blev opvarmet under tilbagesvaling, idet vandet blev fjernet under anvendelse af en Dean-Stark-fælde. Reaktionsblandingen blev afkølet og derpå tilsat 35 ml acetonitril, 0,25 g 2,2,2-diazabicyclooctan og 4,8 g α -brom-2,6-dichlortoluen. Denne blanding blev opvarmet under tilbagesvaling natten over. Blandingen blev afkølet, der tilsattes vand, og den vandige fase blev adskilt fra den organiske fase. Den vandige fase blev ekstraheret to gange med heptan, og ekstrakterne kombineret med den organiske fase, som derpå blev tørret over natriumsulfat. Opløsningsmidlet blev afdampet under reduceret tryk, hvilket efterlod en gul olie, som vejede 8,1 g. Olien blev vakuumdestilleret, hvilket gav to fraktioner, som vejede henholdsvis 2,6 g og 3,4 g, bestående af 2,6-dichlorbenzyl-cis-3-(2-chlor-3,3,3-tri-

5 Analyse beregnet for C₁₆H₁₅Cl₃F₃O₂: C 47,84; H 3,8;
Fundet: C 48,01; H 3,5.

Forbindelserne ifølge opfindelsen blev undersøgt for initial insecticid aktivitet, som beskrevet i det følgende.

Prøveforbindelsen blev opløst i en lille mængde acetone, og acetoneopløsningen blev dispergeret i vand, der indeholder en dråbe isooctylphenylpolyethoxyethanol for at frembringe en opløsning, der indeholder 1250 ppm på vægtbasis (w/w) eller 512 ppm (w/w) aktiv bestanddel. Aliquoter af denne opløsning blev fortyndet med et passende mængde vand til tilvejebringelse af opløsninger, der indeholder forskellige koncentrationer af aktiv bestanddel. Forsøgsorganismer og -teknikker var som følger: aktiviteten mod mexikansk bønnebille (*Epilachna varivestis* Muls.) og sydlig hærorm (*Spodoptera eridania* [Cram.]) blev evalueret ved at dyppe bladene af pintobønneplanter i forsøgsopløsningen eller ved at sprøjte med forsøgsopløsningen og at inficere bladene med de passende insekter i ikke moden tilstand efter at bladene var tørre. Aktiviteten mod ærtebladlus *Acyrtosiphon pisum* [Harris] blev evalueret på brede bønneplanter, hvis blade blev dyppet eller sprøjtet før inficering med voksne bladlus. Aktiviteten mod toplettet edderkoppemide *Tetranychus urticae* [Koch] blev evalueret på pintobønneplanter, hvis blade var dyppet eller sprøjtet med forsøgsopløsning efter in-

fektion med voksne mider. Aktiviteten mod mælkeukrudts-
billen *Oncopeltus faciatus* [Dallas] og blommesnudebille
(*Conotrachelus nenuphar* [Herbst]) blev evalueret ved at
5 sprøjte forsøgsopløsningerne i glasskåle eller -krukker
indeholdende de voksne insekter. Efter påføring af for-
bindelsen og infektionen blev forsøgene bibeholdt i et
holderum ved 216,7 °C og 50% relativ fugtighed i en eks-
poneringstid af mindst 48 timer. Ved slutningen af dette
10 tidsrum talte man de døde og levende insekter eller mi-
der, og det procentiske drab blev beregnet. Resultaterne
af disse forsøg er sammenstillet i tabel V. Tabel V rap-
porterer også data med 156, 39 og 10 ppm af det kommerci-
elle insecticid permethrin, 3-phenoxybenzyl-(+)-cis, -
trans-3-(2,2-dichlorvinyl)-2,2-dimethylcyclopropan-1-
15 carboxylat. Forbindelserne udviser i almindelighed udmær-
ket initial aktivitet sammenlignet med aktiviteten af re-
ferenceforbindelsen.

Forbindelserne ifølge opfindelsen blev afprøvet for in-
20 secticid aktivitet ved på insektet at påføre passende
mængder af en toksisk opløsning indeholdende 5 mg/l af to-
xisk stof i acetone. Forsøgsresultaterne aflæses 24 timer
efter påføring af den toksiske opløsning, og det procen-
tiske drab blev bestemt. Det kendte kommercielle insecti-
25 cide permethrin 3-phenoxybenzyl(+)-cis,trans-3-(2,2-di-
chlorvinyl)-2,2-dimethylcyclopropanecarboxylat blev an-
vendt som standard ved sammenligningen. Relativ potens,
baseret på en værdi af 1,0 for permethrin, blev bestemt
ved sammenligning af procentisk drab for forsøgsforbin-
30 delsen med den tilsvarende værdi for standarden. De an-
vendte insekter omfatter sydlig hørorm (*Spodoptera erida-
nia* [Cram.], kålmålerlarve (*Trichoplusia ni* [Hubner]),
roe-hørorm (*Spodoptera exigua* [Hubner]), og majsøreorm
(*Heliothis zea* [Boddie]), mexikansk bønnebille (*Epilachna*
35 *varivestis* Muls.) og mælkeukrudtsbille (*Oncopeltus facia-
tus* [Dallas]).

De i tabel VI anførte resultater viser, at de insecticide forbindelser ifølge opfindelsen i høj grad er toksiske mod de undersøgte organismer. Forbindelser, der indeholder de foretrukne Y- og Z-grupper og de foretrukne alkoholrester (beskrevet i det foregående) var forbavsende aktive i sammenligning med permethrin. Disse forbindelser er i det mindste ækvivalente med permethrin ved prøvningerne, og i de fleste tilfælde er de bedre.

Den uventede aktivitet af insecticiderne ifølge opfindelsen over for bladlus belyses i det følgende forsøg.

I dette forsøg sammenlignede man den faktiske bladlusaktivitet af visse forbindelser ifølge opfindelsen med forudsagte værdier for disse forbindelser. De forudsagte værdier blev bestemt i forhold til permethrin under anvendelse af formlen

$$\frac{\text{Lepidopterusaktivitet af permethrin}}{\text{Lepidopterusaktivitet af forsøgsforbindelse}} = \frac{\text{Bladlusaktivitet af permethrin}}{\text{Forudsagt bladlusaktivitet af forsøgsforbindelse}}$$

Den nedenstående tabel viser anvendelsen af denne formel på to kendte forbindelser (A og B) for at forudsige et forventet bladlusaktivitetsinterval, og at den faktisk iagttagne aktivitet for disse to forbindelser ligger indenfor eller meget tæt ved det forudsagte interval. Forbindelse A er 3-phenoxybenzyl-cis-3-(2,2-dichlorvinyl)-2,2-dimethylcyclopropan-1-carboxylat (ca. 95% cis-isomer). Forbindelse B er α -cyan-3-phenoxybenzyl-3-(2,2-dichlorvinyl)-2,2-dimethylcyclopropan-1-carboxylat med ca. 40% cis-isomer. Denne formel blev derpå anvendt på visse forbindelser ifølge opfindelsen.

Det viste sig, at de faktiske LC_{90} værdier for de fleste af prøveforbindelserne var adskillige gange lavere end den forudsagte værdi. Selv om nogle forbindelser, såsom forbindelserne 6.21 og 6.22, ikke er mere aktive end for-

5 udsagt, udviser de en væsentlig forbedring i forhold til permethrin, hvilket beviser den uventede bladlusdræbende aktivitet af forbindelserne ifølge opfindelsen.

FORUDBEREGET OG IAGTTAGET BLADLUSDRÆBENDE AKTIVITET

10

Forbin- delse*	LD ₅₀ værdier (ng/insekt)			LC ₉₀ værdier (ppm) over for bladlus	
	SAW ¹	CL ²	BAW ³	Forudsagt interval	Observeret værdi
15 permethrin	20	100	650	-	64
A	9	120	350	30-77	80
B	22	110	300	30-70	50
6.17	11	83	232	24-53	12
20 6.21	1,6	8,5	27	3-5	6
6.22	3	12	82	8-10	32

* se tabel IV hvad angår struktur

1. Spodoptera eridania [Cram.]
- 25 2. Trichoplusia ni [Hubner]
3. Spodoptera exigua [Hubner]

Det følgende forsøg belyser den uventede stabilitet af visse forbindelser ifølge opfindelsen overfor fotoned-

30 brydning i nærvær af lys og luft.

Et emulgerbart koncentratpræparat af 3-phenyl-benzyl-
cis,trans-3-(2-chlor-3,3,3-trifluorpropenyl)-2,2-dime-
thylcyclopropanecarboxylat (forbindelse 6.16) blev fortyn-

35 det med toluen til en koncentration på 220 mg aktiv in-
grediens pr. liter. 100 µl aliquoter blev indført i hver
af seks petriskåle med en diameter på 5,0 cm, og man lod

opløsningsmidlet fordampe, hvorved der blev en resterende udfældning af $1,1 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ tilbage. Tre af skålene blev opbevaret i mørke, og tre blev udsat for en 275 W sollyslampe i en afstand på ca. 26 cm. Efter 24 times forløb blev den resterende udfældning udvundet fra hver af de seks plader og analyseret ved en meget nøjagtig væskechromatografi for tilbageværende aktiv bestanddel. Resultaterne for denne forbindelse er i det følgende sammenstillet med resultaterne for permethrin og to yderligere forbindelser, der er beskrevet af Elliott et al., i US patentskrift nr. 4 024 163. Prøveforbindelsen viser en dobbelt så stor stabilitet som referenceforbindelserne.

15	Forbindelse	<u>% resterende efter 24 timer</u>	
		Mørke	275 watt sollampe
	6.16	100	41.6
	permethrin	100	19.1
	NRDC 148 ^b	100	21.2, 24.0 ^a
20	NRDC 160 ^c	100	20.2

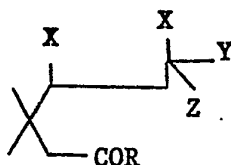
a Resultater af dobbeltforsøg, hvert udført i triplo

b cis-isomerisk komponent af permethrin

c cis-isomerisk komponent af α -cyan-analog af permethrin

30

35

TABEL I

10

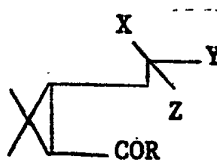
	EKSEMPEL	X	Y	Z	R
15	1.1 ^a	Br	CF ₃	Br	OCH ₃
	1.2 ^a	Cl	CF ₃	F	OCH ₃
	1.3 ^a	Cl	CF ₃	H	OCH ₃
	1.4 ^a	Cl	CF ₂ Cl	Cl	OCH ₃
	1.5 ^a	Cl	CF ₂ Cl	F	OCH ₃
20	1.6 ^a	Cl	CF ₂ Cl ₂	F	OCH ₃
	1.7 ^a	Cl	CF ₂ CF ₂ Cl	Cl	OCH ₃
	1.8 ^b	Cl	C ₂ F ₅	Cl	OCH ₃

25 ^a Kogepunkter (°C/mmHg): 1.1: 63/0,08; 1.2: 71/0,09; 1.3: 112-115/7; 1.4: 95-106/0,1-0,125; 1.5: 58-60/0,005; 1.6: 103/0,2-0,3; 1.7: 98-102/0,05.

^b Struktur bekræftet af NMR.

30

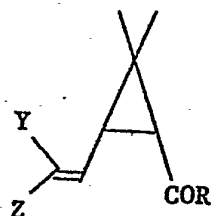
35

TABEL II

EKSEMPEL	X	Y	Z	R
2.1 ^a	Br	CF ₃	Br	OCH ₃
2.2	Cl	CF ₃	F	OCH ₃
2.3 ^b	Cl	CF ₃	H	OCH ₃
2.4	Cl	CF ₂ Cl	Cl	OCH ₃
2.5 ^a	Cl	CF ₂ Cl	F	OCH ₃
2.6	Cl	CFC ₂	F	OCH ₃
2.7 ^b	Cl	CF ₂ CF ₂ Cl	Cl	OCH ₃

^a Kogepunkter (°C/mmHg): 2.1: 100-113/0,09-0,1; 2.5: 45-47/0,02

^b Struktur bekræftet af NMR.

TABEL III

10	EKSEMPEL	Y	Z	R	Isomer
	3.1 ^b	CF ₃	Br	OCH ₃	c/t
	3.2 ^b	CF ₃	F	OCH ₃	c/t
	3.3	CF ₃	H	OCH ₃	c/t
15	3.4 ^b	CF ₂ Cl	Cl	OCH ₃	c/t
	3.5 ^b	CF ₂ Cl	F	OCH ₃	c/t
	3.6 ^b	CFCl ₂	F	OCH ₃	c/t
	3.7 ^b	CF ₂ CF ₂ Cl	Cl	OCH ₃	c/t
	3.8 ^b	C ₂ F ₅	Cl	OCH ₃	c/t
20	4.1 ^c	CF ₃	Br	OH	c/t
	4.2 ^d	CF ₃	F	OH	c/t
	4.3 ^a	CF ₃	H	OH	c/t
	4.4 ^a	CF ₂ Cl	Cl	OH	c/t
	4.5 ^c	CF ₂ Cl	F	OH	c
25	4.6 ^c	CF ₂ CF ₂ Cl	Cl	OH	c/t
	4.7	C ₂ F ₅	Cl	OH	c/t
	5.1 ^e	CF ₃	Br	Cl	c/t
	5.2 ^e	CF ₃	F	Cl	c/t
	5.3 ^f	CF ₃	H	Cl	c/t
30	5.4 ^e	CF ₂ Cl	Cl	Cl	c/t
	5.5 ^{d,e}	CF ₂ Cl	F	Cl	c
	5.6 ^{d,e}	CF ₂ CF ₂ Cl	Cl	Cl	c/t, Z
	5.7 ^b	C ₂ F ₅	Cl	Cl	c/t, Z
	5.8 ^{d,e}	CF ₃	Cl	Cl	c/t, E, Z

- a NMR spektrum overensstemmende med tildelt struktur.
- b Kogepunkter ($^{\circ}\text{C}/\text{mmHg}$): 3.1: 44-47/0,07-0,08; 3.2: 71/29; 3.4: 84-88/1,25-1,4; 3.5: 90-92/11; 3.6: 60-71/0,08; 3.7: 59-65/0,07; 3.9: 98-110/7; 5.7: 42-51/0,1;
- 5 c Smeltepunkter ($^{\circ}\text{C}$): 4.1: 110-116; 4.5: 80-87; 4.6: 67-69
- d Struktur bekræftet af IR-spektre
- e Væske, ikke isoleret
- 10 f Halvfast, ikke isoleret

15

20

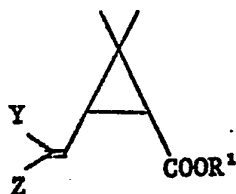
25

30

35

TABEL IV

5



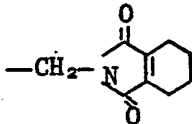
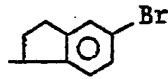
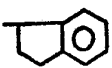
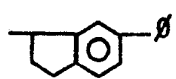
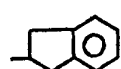
10

	Forbindelse ^a	Y	Z	R ¹	Isomer
15	6.16	CF ₃	Cl		c
	6.17	CF ₃	Br	"	c
	6.18	CF ₃	Br	"	t
20	6.19	CF ₃	F	"	c
	6.20	CF ₃	F	"	t
25	6.21	CF ₃	Cl		c
	6.22	CF ₃	Cl	"	c/t
30	6.38 ^b	CF ₂ Cl	Cl		c
	6.39 ^c	CF ₂ Cl	F	"	c
	6.40	C ₂ F ₅	Cl	"	c
35	6.41 ^d	CF ₂ Cl ₂	Cl	"	c
	6.42	CF ₃	H	"	c

TABEL IV (fortsat)

	Forbindelse ^a	Y	Z	R ¹	Isomer
5					
	6.43	CF ₃	Cl		c/t
10	6.44	CF ₃	Cl		t
	6.45	CF ₃	Cl		c/t
15	6.46	CF ₃	Cl		c/t
	6.47	CF ₃	Cl		c/t
20	6.48	CF ₃	Cl		c/t
25	6.49	CF ₃	Cl		c/t
	6.50	CF ₃	Cl		c/t
30	6.51	CF ₃	Cl		c/t
35	6.52	CF ₃	Cl		c/t

TABEL IV (fortsat)

	Forbindelse ^a	Y	Z	R ¹	Isomer
5					
	6.53	CF ₃	Cl		c/t
10	6.54	CF ₃	Cl		c
	6.55	CF ₃	Cl		c
15	6.56	CF ₃	Cl		c
	6.57	CF ₃	Cl		c
20	6.58	CF ₃	Cl		c
25	6.59	CF ₃	Cl		c

* Separerede diastereoisomere

30 ^a Tildelt struktur bekræftet af NMR- og elementanalyse^b Kp. 100-102 °C/0,005 mmHg.^c Kp. 110 °C/0,9 mmHg.^d Kun NMR-analyse

TABEL V

	Forbin- delse ^a	Konc. ^b	PROCENT DRAB					
			MWB ₁	MBB ²	SAW ³	PA ⁴	SM ⁵	
5	6.16	20 (39) ^c	10	100	100	100	(50) ^c	10
	6.17	64	-	100	100	100	0	-
	6.18	64 (512)	-	95	100	71	(0)	-
	6.19	78 (5)	41	(100)	(100)	100	100	55
	6.21	64	-	100	100	100	0	-
	6.22	64	-	100	100	100	0	-
	6.39	78	95	100	100	100	94	25
10	6.40	78	25	100	100	100	80	0
	6.41	78 (312)	10	100	100	90	58	(0)
	6.42	78	55	100	100	90	92	0
	6.43	20 (312)	5	100	100	92	(31)	-
	6.44	20 (312)	10	95	100	100	19	-
	6.45	78	22	100	100	100	-	15
	6.46	78	10	100	100	100	-	15
	6.47	78	5	100	100	100	-	5
15	6.48	39	0	100	28	90	0	0
	6.49	39	10	100	0	0	0	0
	6.50	64	-	65	100	65	0	-
	6.51	64	-	45	0	0	0	-
	6.52	64	-	45	20	0	0	-
	6.53	64	-	100	30	0	0	-
	6.55	512	-	100	100	43	0	-
	6.56	512	-	85	100	100	0	-
20	6.57	512	-	100	100	100	0	-
	6.58	64	-	100	100	50	65	-
	6.59	64	-	80	0	20	0	-
	perme- thrin	156	71	-	-	94	36	100
25		39	30	100	100	93	-	33
		10	10	75	100	54	-	15
	Blind _d prøve	-	0	0	5	10	0	0

a. Struktur i tabel IV

b. Koncentration i dele
per million (ppm)c. Data i parentes
taget ved koncentra-
tion vist i parentes

d. Ubehandlet prøve

1. *Oncopeltus faciatus* [Dallas]2. *Epilachna varivestis* Muls.3. *Spodoptera eridania* [Cram.]4. *Acyrtosiphon pisum* [Harris]5. *Tetranychus urticae* [Koch]6. *Conatrachelus nenuphar* [Herbst]

TABEL VI

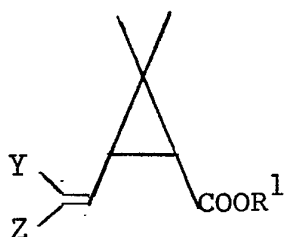
	Forbin- delse*	SAW ¹	Cl ²	Relativ styrke mod			
				BAW ³	CEW ⁴	MBB ⁵	MWB ⁶
5	6.16	1,3	0,8	1,6	0,7	0,7	3,6
	6.17	1,8	1,7	2,8	-	1,6	6,6
	6.18	0,1	0,06	-	-	-	-
	6.19	0,9	0,5	-	-	-	-
10	6.20	0,08	<0,001	-	-	-	-
	6.21	12,2	11,8	24,1	-	7,9	67,6
	6.22	6,4	8,2	7,9	-	3,8	55,7
	6.38	1,3-1,6	0,9	-	-	-	-
15	6.39	0,4	0,1	-	-	-	-
	6.40	0,03	<0,001	-	-	-	-
	6.41	0,01	<0,001	-	-	-	-
	6.42	0,1	<0,001	-	-	-	-
20	6.43	0,08	0,09	-	-	-	-
	6.44	0,2	0,05	-	-	-	-
	6.45	0,2	0,6	-	-	-	-
	6.46	0,05	0,3	-	-	-	-
25	6.47	0,06	0,05	-	-	-	-
	6.48	<0,001	<0,001	-	-	-	-
	6.49	<0,001	<0,001	-	-	-	-
	6.50	0,06	-	-	-	0,06	0,6
30	6.51	0,05	-	-	-	0,01	0,4
	6.52	0,01	-	-	-	1,0	0,07
	6.53	0,04	-	-	-	0,5	<0,001
	6.54	0,05	0,06	-	-	-	-
35	6.55	0,03	0,04	-	-	-	-
	6.57	0,01	-	-	-	-	-
	6.58	0,4	0,2	-	-	-	-
	6.59	0,2	0,2	-	-	-	-

- 35
1. *Spodoptera eridania* [Cram.]
 2. *Trichoplusia ni* [Hubner]
 3. *Spodoptera exigua* [Hubner]
 4. *Heliothis zea* [Boddie]
 5. *Epilachna varivestis* Muls.
 6. *Oncopeltus fasciatus* [Dallas]

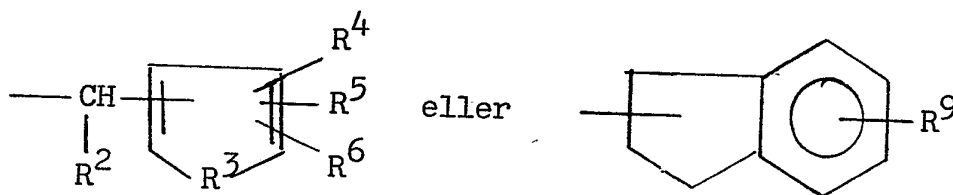
* Se tabel IV med henblik på struktur.

P a t e n t k r a v :

1. Perhalogenalkylvinylcyclopropancarboxylater med den
almene formel



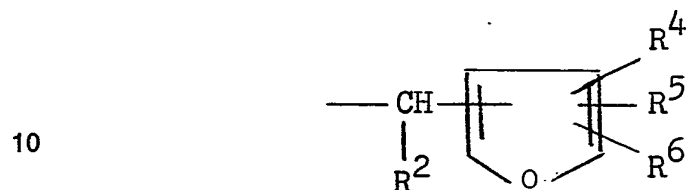
hvor i én af Y og Z er en perhalogenalkylgruppe med 1-4
carbonatomer, og den anden er hydrogen eller halogen, og
 R^1 er allethrolonyl, tetrahydrophthalimidomethyl eller en
gruppe med formelen



hvor R^2 er hydrogen eller trihalogenmethyl, R^3 er diva-
lent oxygen eller vinylen, R^4 , R^5 og R^6 hver for sig er
hydrogen, lavere alkyl, halogen, phenyl, phenoxy eller
benzyl, eller to vilkårlige af R^4 , R^5 og R^6 tilsammen
danner en divalent methylenedioxygruppe knyttet til to na-
bocarbonatomer i en phenylring, og hvis en eller flere af
 R^4 , R^5 og R^6 er phenoxy, kan dennes phenylring være sub-
stitueret med 1 eller 2 substituenten valgt blandt halo-
gen og lavere alkyl, og R^9 er hydrogen, halogen, lavere

alkoxy, phenyl eller nitro, med den begrænsning at R^1 ikke kan være 3-phenoxybenzyl.

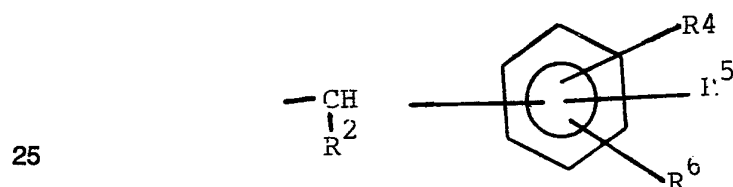
2. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved,
5 at R^1 er en gruppe med formlen



15 hvori R^2 , R^4 , R^5 og R^6 er som defineret i krav 1.

3. Forbindelse ifølge krav 2, k e n d e t e g n e t ved,
at R^1 er 5-benzyl-3-furylmethyl.

4. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved,
20 at R^1 er en gruppe med formlen



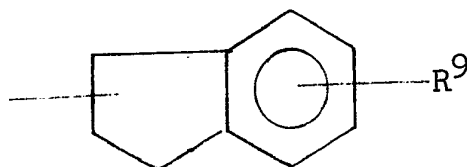
30 hvori R^2 er som defineret i krav 1, R^4 er phenyl, og R^5 og R^6 hver for sig er som defineret i krav 1 undtagen phenyl.

5. Forbindelse ifølge krav 4, k e n d e t e g n e t ved,
at R^1 er 3-phenylbenzyl.

35

6. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved,
at R^1 er en gruppe med formlen

5



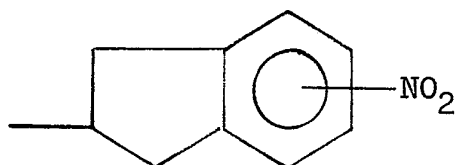
10

hvor R^9 er som defineret i krav 1.

7. Forbindelse ifølge krav 6, k e n d e t e g n e t ved,
at R^1 er

15

20



25

8. Forbindelse ifølge ethvert af kravene 1-7, k e n d e -
t e g n e t ved, at en af Y og Z er trifluormethyl, og
den anden er halogen.

30

9. Insecticid, k e n d e t e g n e t ved, at det inde-
holder en forbindelse ifølge ethvert af kravene 1-8 i
blanding med et kompatibelt landbrugsmæssigt acceptabelt
bærestof eller adjuvans.

35