



URAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

216540
(11) (B2)

(51) Int. Cl.³
A 01 N 53/00

(22) Přihlášeno 10 09 80
(21) (PV 4075-81)
(32) (31) (33) Právo přednosti od 12 09 79
(P 29 36 864.7)
Německá spolková republika
(40) Zveřejněno 31 12 81
(45) Vydáno 15 12 84

(72) Autor vynálezu FUCHS RAINER dr., GALLENKAMP BERND dr., STENDEL WILHELM dr., WUPPERTAL (NSR)
(73) Majitel patentu BAYER AKTIENGESELLSCHAFT, LEVERKUSEN (NSR)

(54) Ektoparaziticidní prostředek a způsob výroby účinných látek

1

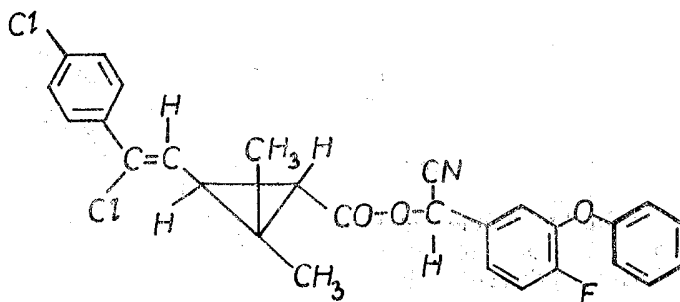
Vynález popisuje ektoparaziticidní prostředek obsahující jako účinnou látku $(\pm)$ -(α -kyan-3-fenoxy-4-fluorbenzyl)ester $(\pm)$ -trans-3-[2-chlor-2-(4-chlorfenyl)vinyl]-2,2-dimethylcyklopropankarboxylové kyseliny, jakož i způsob výroby tohoto Z-isomeru.

Je již známo, že směsi $(+)$ -cis- a $(\pm)$ -trans-forem $(\pm)$ -(α -kyan-3-fenoxy-4-fluorbenzyl)esteru 3-[E,Z-2-chlor-2-(4-chlorfe-

2

nyl)vinyl]-2,2-dimethylcyklopropan-1-karboxylové kyseliny jsou insekticidně a akaricidně účinné (viz příklad 17 DOS číslo 2 730 515).

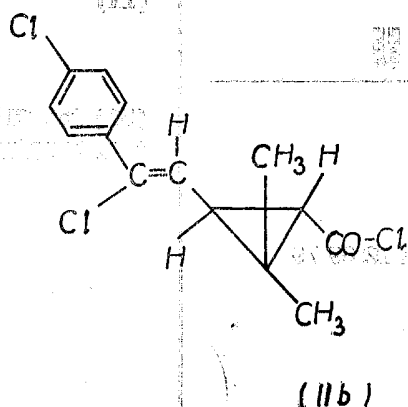
Nyní byl nalezen Z-isomer $(\pm)$ -(α -kyan-3-fenoxy-4-fluorbenzylesteru $(\pm)$ -trans-3-[2-chlor-2-(4-chlorfenyl)vinyl]-2,2-dimethylcyklopropan-1-karboxylové kyseliny vzorce Ib.



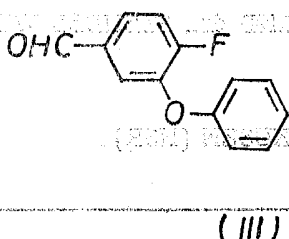
(Ib)

Novou sloučeninu shora uvedeného vzorce Ib je možno získat tak, že se Z-isomer chloridu $(\pm)$ -trans-3-[2-chlor-2-(4-chlorfe-

nyl)vinyl]cyklopropan-1-karboxylové kyseliny vzorce IIb



nechá reagovat s 3-fenoxy-4-fluorbenzaldehydem vzorce III



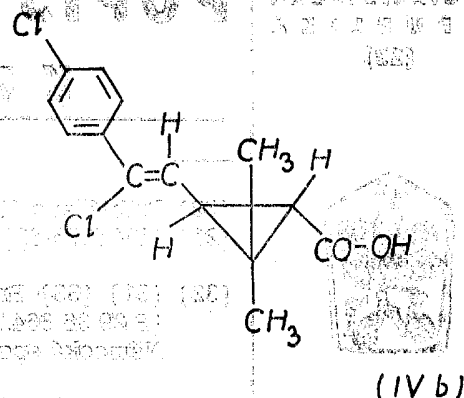
v přítomnosti nejméně ekvimolárního množství kyanidu alkalického kovu, popřípadě v přítomnosti katalyzátoru a popřípadě za použití ředidel, při teplotě mezi 0 a 100 °C.

V našem souvisejícím československém patentovém spisu č. 216 539 je popsán ektoparazitocidní prostředek obsahující jako účinnou látku směs E- a Z-isomerů $(\pm)$ 3-[2-chlor-2-(4-chlorfenyl)vinyl]-2,2-dimethylcyklopropan-1-karboxylové kyseliny a způsob výroby této směsi isomerů. Je pochopitelné, že individuální Z-isomer podle tohoto vynálezu je možno rovněž získat o sobě známým rozštěpením výše zmíněné směsi E,Z-isomerů na jednotlivé antipody.

Nová sloučenina vzorce Ib se vyznačuje vysokou insekticidní a akaricidní účinností.

Překvapivě vykazuje nová látka podle vynálezu značně vyšší insekticidní a akaricidní, zejména ektoparazitocidní účinnost, než z dosavadního stavu techniky známé směsi isomerů $(\alpha$ -kyan-3-fenoxy-4-fluorbenzyl)esteru 3-[2-chlor-2-(4-chlorfenyl)vinyl]-2,2-dimethylcyklopropan-1-karboxylové kyseliny.

Chlorid kyseliny shora uvedeného vzorce IIb, používaný jako výchozí materiál, není dosud v literatuře popsán. Tuto sloučeninu je možno získat tak, že se Z-isomer $(\pm)$ -trans-3-[2-chlor-2-(4-chlorfenyl)vinyl]-2,2-dimethylcyklopropan-1-karboxylové kyseliny vzorce IVb

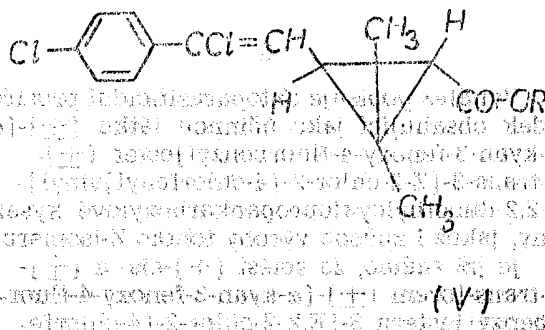


nechá reagovat s chloračním činidlem, například s thionylchloridem, popřípadě v přítomnosti ředidla, například tetrachlormethanu, při teplotě mezi 10 a 100 °C.

Kyselina vzorce IVb není dosud popsána v literatuře.

Tuto kyselinu je možno získat rozdělením $(\pm)$ -trans-3-[E,Z-2-chlor-2-(4-chlorfenyl)vinyl]-2,2-dimethylcyklopropan-1-karboxylové kyseliny na individuální E- a Z-isomery.

$(\pm)$ -trans-3-[E,Z-chlor-2-(4-chlorfenyl)vinyl]-2,2-dimethylcyklopropan-1-karboxylová kyselina vzorce IV se získá tak, že se odpovídající alkylester obecného vzorce V,



ve kterém

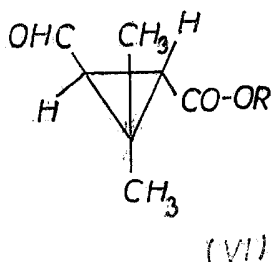
R znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, obvyklým způsobem zmýdelní, například tak, že se shora zmíněný ester zahřívá s alkalickým louhem, například s vodně alkoholickým louhem sodným, na teplotu mezi 50 a 100 °C.

K zpracování reakční směsi se popřípadě alkohol oddestiluje, produkt se extrahuje rozpouštědlem nemísitelným s vodou, například methylenchloridem, a extrakční činidlo se oddestiluje za sníženého tlaku.

Jako příklady esterů shora uvedeného obecného vzorce V se uvádějí methylester, ethylester, n-propylester, isopropylester, n-butylester, isobutylester, sek.butylester a terc.butylester $(\pm)$ -trans-3-[E,Z-2-chlor-2-(4-chlorfenyl)vinyl]cyklopropan-1-karboxylové kyseliny.

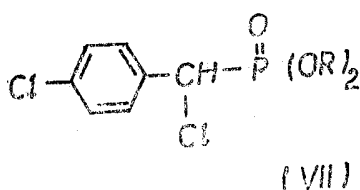
Estery obecného vzorce V nejsou dosud v

literatuře popsány. Tyto látky se získají tak, že se ester $(\pm)$ -trans-3-formyl-2,2-dimethylcyklopropan-1-karboxylové kyseliny obecného vzorce VI,



ve kterém

R znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, nechá reagovat s esterem 4-chlor- α -chlorbenzylfosfonové kyseliny obecného vzorce VII,



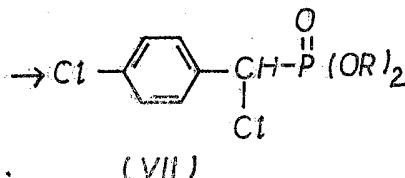
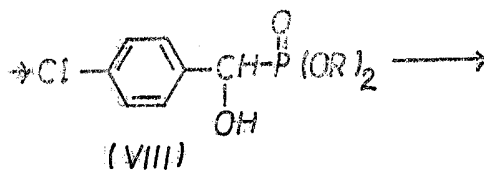
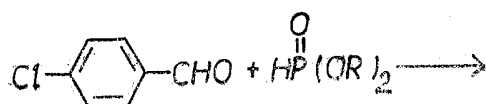
ve kterém

R znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, v přítomnosti báze, například methoxidu sodného, popřípadě v přítomnosti ředidla, například ethanolu nebo/a tetrahydrofuranu, při teplotě mezi -10 a $+50^\circ\text{C}$.

K zpracování se reakční směs zředí vodou a extrahuje se rozpouštědlem nemísitelným s vodou, například methylenchloridem. Extrakty se vysuší, zfiltrují se a rozpouštědlo se oddestiluje za sníženého tlaku.

Estery shora uvedeného obecného vzorce VI jsou již známy (viz DOS č. 2 615 160). Jako příklady těchto látek se uvádějí methylester, ethylester, n-propylester, isopropylester, n-butylester, isobutylester, sek.butylester a terc.butylester $(\pm)$ -trans-3-formyl-2,2-dimethylcyklopropan-1-karboxylové kyseliny.

Estery 4-chlor- α -chlorbenzylfosfonové kyseliny shora uvedeného obecného vzorce VII se připravují ze známého 4-chlorbenzaldehydu podle následujícího reakčního schématu:



Reakcí 4-chlorbenzaldehydu s estery kyseliny fosforité, například s diethylesterem kyseliny fosforité, popřípadě v přítomnosti katalyzátoru, například triethylaminu, při teplotě mezi 20 a 100°C , se získají estery 4-chlor- α -hydroxybenzylfosfonové kyseliny shora uvedeného obecného vzorce VIII. Tyto estery je možno reakcí s chloračnickými činidly, například s thionylchloridem, při teplotě mezi 20 a 100°C převést na estery 4-chlor- α -chlorbenzylfosfonové kyseliny obecného vzorce VII.

Jako příklady sloučenin obecného vzorce VII se uvádějí dimethylester, diethylester, diisopropylester a di-sec.butylester 4-chlor- α -chlorbenzylfosfonové kyseliny.

Směs E,Z-isomerů $(\pm)$ -trans-3-[2-chlor-2-(4-chlorfenyl)vinyl]-2,2-dimethylcyklopropan-1-karboxylové kyseliny je možno dělit tak, že se směs E,Z-isomerů této kyseliny rozpustí v rozpouštědle nemísitelném s vodou, například v methylenchloridu, přidávkou $0,001$ až 1 , s výhodou $0,1$ až 1 ekvivalentu báze, například vodného louhu sodného, v X stupních, přičemž X je číslo o hodnotě mezi 1 a ∞ , přičemž ∞ znamená kontinuální pracovní postup, s výhodou 2 až 100 , se převede na sůl, po každém přidání báze se sůl extrahuje vodou v X stupních, jednotlivé vodné frakce se okyslí minerální kyselinou, například kyselinou chlorovodíkovou, extrahují se rozpouštědlem nemísitelným s vodou, jako například methylenchloridem, každý jednotlivý extrakt se zpracuje obvyklým způsobem, například vysušením, filtrací a oddestilováním rozpouštědla a frakce, v nichž převažuje jeden z isomerů E nebo Z (podle analýzy NMR spektroskopii) se překrystalují z organického rozpouštědla, s výhodou z uhlovodíku obsahujícího 5 až 10 atomů uhlíku.

Směs E,Z-isomerů $(\pm)$ -trans-3-[2-chlor-2-(4-chlorfenyl)vinyl]-2,2-dimethylcyklopropan-1-karboxylové kyseliny je možno dělit rovněž tak, že se směs E, Z-isomerů této

kyseliny rozpustí ve vodném alkalickém louhu, například v louhu sodném, který obsahuje přesně jeden ekvivalent báze, přídavkem 0,001 až 1, s výhodou 0,1 až 1 ekvivalentu minerální kyseliny v X stupních, přičemž X je číslo o hodnotě mezi 1 a ∞ , kde ∞ znamená kontinuální pracovní postup, s výhodou mezi 2 a 100, se znovu vyrobí kyselina, po každém přidání kyseliny se provede extrakce organickým rozpouštědlem nemísitelným s vodou, například methylenchloridem, každý jednotlivý extrakt se zpracuje obvyklým způsobem, například vysušením, filtrací a oddestilováním rozpouštědla a frakce, v nichž převažuje jeden z isomerů E nebo Z (podle analýzy NMR spektroskopii) se překrystalují z organického rozpouštědla, s výhodou z uhlovodíku obsahujícího 5 až 10 atomů uhlíku.

3-Fenoxy-4-fluorbenzaldehyd vzorce III, který se používá jako výchozí materiál při výrobě nové sloučeniny obecného vzorce Ib, je již znám (viz DOS č. 2'709 264).

Jako kyanidy alkalických kovů, které se používají k přípravě nové sloučeniny vzorce Ib, je možno s výhodou jmenovat kyanid sodný a kyanid draselný.

Způsob výroby nové sloučeniny vzorce Ib se s výhodou provádí za použití ředidel. Jako tato ředidla přicházejí v úvahu prakticky všechna inertní organická rozpouštědla, k nimž náleží zejména alifatické a aromatické, popřípadě chlorované uhlovodíky, jako pentan, hexan, heptan, cyklohexan, benzen, toluen, xylen, methylenchlorid, chloroform, tetrachlormethan, chlorbenzen a o-dichlorbenzen, ethery, jako diethylether, dibutylether, tetrahydrofuran a dioxan, ketony, jako aceton, methylethylketon, methylisopropylketon a methylisobutylketon, jakož i nitrily, jako acetonitril a propionitril.

S výhodou se z výše jmenovaných rozpouštědel používají rozpouštědla nemísitelná s vodou v kombinaci s vodou jako druhou složkou rozpouštědlového systému, tzn., že se postup provádí ve dvoufázovém systému.

V daném případě je možno používat jako katalyzátory sloučeniny, které obvykle slouží při reakcích ve vícefázových prostředích jako pomocná činidla k fázovému přenosu reakčních složek. V dané souvislosti je možno jmenovat zejména tetraalkyl- a trialkylaralkylamoniové soli, jako například tetra-butylamoniumbromid, methyltrioktylamoniumchlorid a trimethylbenzylamoniumhydrogensulfát.

Reakční teplota se obecně udržuje mezi 0 a 100 °C, s výhodou mezi 10 a 50 °C. Reakce se obvykle provádí za normálního tlaku.

K práci způsobem podle vynálezu se výchozí látky obvykle nasazují v ekvimolárních množstvích. Nadbytek některé z reakčních komponent nepřináší žádné podstatnější výhody. Reakce se obecně provádí ve vhodných rozpouštědlech, popřípadě v přítomnosti katalyzátoru. Reakční směs se několik hodin míchá při potřebné teplotě, pak

se k ní přidá organické rozpouštědlo, například toluen, a organická fáze se obvyklým způsobem zpracuje promytím, vysušením a oddestilováním rozpouštědla.

Nová sloučenina podle vynálezu rezultuje v olejovité formě a nelze ji destilovat bez rozkladu, čistí se však tzv. „dodestilováním“, tj. delším záhřevem za sníženého tlaku na středně zvýšenou teplotu, jímž se zbaví posledních zbytků těkavých podílů. K charakterizaci této látky slouží ¹H-NMR-spektrum.

Účinná látka podle vynálezu vykazuje při nízké toxicitě pro teplokrevně silný a rychlé nastupující ektoparazitocidní (insekticidní a akaricidní) účinek, zejména proti roztočům, kteří jako zvířecí ektoparaziti napadají domácí zvířata, jako hovězí dobytek, ovce a králíky. Popisovaná sloučenina se tedy velmi dobře hodí k potírání zvířecích ektoparazitů z řádu roztočů (Acarina).

Účinnou látku podle vynálezu je možno převádět na obvyklé prostředky, jako jsou roztoky, emulze, smáčitelné prášky, suspenze, prášky, popraše, pěny, pasty, rozpustné prášky, granuláty, aerosoly, koncentráty na bázi suspenzí a emulzí, prášková mořidla osiva, přírodní a syntetické látky impregnované účinnými látkami a enkapsulované formy v polymerních látkách.

Tyto prostředky se připravují známým způsobem, například smísením účinné látky s plnidly, tedy kapalnými rozpouštědly, zkapalněnými plyny nacházejícími se pod tlakem nebo/a pevnými nosnými látkami, popřípadě za použití povrchově aktivních činidel, tedy emulgátorů nebo/a dispergátorů nebo/a zpěňovacích činidel. V případě použití vody jako plnidla je možno jako pomocná rozpouštědla používat například také organická rozpouštědla. Jako kapalná rozpouštědla přicházejí v podstatě v úvahu: aromáty, jako xylen, toluen nebo alkylnaftaleny, chlorované aromáty nebo chlorované alifatické uhlovodíky, jako chlorbenzeny, chlorethyleny nebo methylenchlorid, alifatické uhlovodíky, jako cyklohexan nebo parafiny, například ropné frakce, alkoholy, jako butanol nebo glykol, jakož i jejich ethery a estery, dále ketony, jako aceton, methylethylketon, methylisobutylketon nebo cyklohexanon, silně polární rozpouštědla, jako dimethylformamid a dimethylsulfoxid, jakož i voda. Zkapalněnými plynými plnidly nebo nosnými látkami se míní takové kapaliny, které jsou za normální teploty a normálního tlaku plynné, například aerosolové propelanty, jako halogenované uhlovodíky, jakož i butan, propan, dusík a kysličník uhlíčitý. Jako pevné nosné látky přicházejí v úvahu přírodní kamenné moučky, jako kaoliny, aluminy, mastek, křída, křemen, attapulgit, montmorillonit nebo křemelina, a syntetické kamenné moučky, jako vysoce disperzní kyselina křemičitá, kysličník hlinitý a křemičitany. Jako pevné nosné látky pro přípravu granulátů přicházejí v úvahu drcené a frakcionované přírodní kamenné materiá-

ly, jako vápenec, mramor, pemza, sepiolit a dolomit, jakož i syntetické granuláty z anorganických a organických mouček a granuláty z organického materiálu, jako z pilin, skořápek kokosových ořechů, kukuřičných palic a tabákových stonků. Jako emulgátory nebo/a zpěňovací činidla přicházejí v úvahu neionogenní a anionické emulgátory, jako polyoxyethylenestery mastných kyselin, polyoxyethylenethery mastných alkoholů, například alkylarylpolyglykolether, alkylsulfonáty, alkylsulfáty, arylsulfonáty a hydrolyzáty bílkovin, a jako dispergátory například lignin, sulfitové odpadní louhy a methylcelulóza.

Prostředky podle vynálezu mohou obsahovat adheziva, jako karboxymethylcelulózu, přírodní a syntetické práškové, zrnité nebo latexovité polymery, jako arabskou gumu, polyvinylalkohol a polyvinylacetát.

Dále mohou tyto prostředky obsahovat barviva, jako anorganické pigmenty, například kysličník železitý, kysličník titaničitý a ferrokyanidovou modř, a organická barviva, jako alizarinová barviva a kovová azo-ftalocyaninová barviva, jakož i stopové prvky, například soli železa, manganu, boru, mědi, kobaltu, molybdenu a zinku.

Koncentráty obsahují obecně mezi 0,1 a 95 % hmotnostními, s výhodou mezi 0,5 a 90 % hmotnostních účinné látky.

Účinnou látku podle vynálezu je možno používat ve formě obchodních preparátů nebo/a v aplikačních formách připravených z těchto preparátů.

Obsah účinné látky v aplikačních formách připravených z obchodních preparátů se může pohybovat v širokých mezích. Koncentrace účinné látky v aplikačních formách se může pohybovat od 0,0000001 až do 100 procent hmotnostních, s výhodou od 0,0001 do 10 % hmotnostních.

Aplikace se provádí běžným způsobem, způsobeným použitím aplikační formě.

Prostředky podle vynálezu se připravují o sobě známým způsobem smísením jednotlivých komponent v potřebných hmotnostních poměrech, přičemž pořadí přidávání účinných a pomocných látek obecně nehraje žádnou významnou roli.

Ve veterinární oblasti se účinná látka podle vynálezu aplikuje o sobě známým způsobem, jako orálně ve formě například tablet, kapslí, nápojů nebo granulátů, dermálně ve formě například ponořovacích lázní, postříků, prostředků k polévání (pour-on a spot-on) a pudrů, jakož i parenterálně ve formě například injekcí.

Příklad I

Test na klíště (Boophilus microplus — rezistentní kmen Biarra)/test in vitro

rozpouštědlo:

35 hmotnostních dílů ethylenglykolmonomethyletheru

+35 hmotnostních dílů nonylfenolpolyglykoletheru

K přípravě vhodného účinného prostředku se 3 hmotnostní díly účinné látky smísí se 7 hmotnostními díly shora uvedeného rozpouštědla a takto získaný koncentrát se zředí vodou na žádanou koncentraci.

Do testovaného účinného prostředku se na 1 minutu ponoří 10 dospělých klíštěte Boophilus microplus (rezistentní kmen). Ošetřené exempláře se přenesou do kádinky z plastické hmoty, v nichž se dále uchovávají při teplotě místnosti, načež se zjistí mortalita.

Při tomto testu vykazuje sloučenina podle vynálezu lepší účinek než látka známá z dosavadního stavu techniky.

Dosažené výsledky jsou uvedeny v následující tabulce I.

Tabulka I

Test na klíště (Boophilus microplus — rezistentní kmen Biarra)/test in vitro

účinná látka	koncentrace účinné látky v ppm	mortalita v %
známá účinná látka	8	100
z příkladu 17	4	90
DOS č. 2 730 515*	2	80
	1	20
	0,5	10
	0,25	0
účinná látka z příkladu 1	10	100
	3	100
	1	100
	0,3	100
	0,1	100

Legenda:

*) produktem v příkladu 17 DOS č. 2730515 je směs (+)-cis- a (+)-trans-formy (+)- α -kyan-3-fenoxy-4-fluorbenzylesteru 3-[E,Z-2-chlor-2-(4-chlorfenyl)vinyl]-2,2-dimethylcyklopropan-1-karboxylové kyseliny

Příklad II

Test s parazitujícími dospělci bodalky stájové (*Stomoxys calcitrans*)

rozpuštědlo:

35 hmotnostních dílů ethylenglykolmonomethyletheru
+ 35 hmotnostních dílů nonylfenolpolyglykoletheru

K přípravě vhodného účinného prostředku se 3 hmotnostní díly účinné látky smísí se 7 hmotnostními díly shora uvedeného rozpuštědla a takto získaný koncentrát se zředí vodou na žádanou koncentraci.

10 dospělých exemplářů bodalky stájové (*Stomoxys calcitrans*) se vnese do Petriho misek obsahujících sendviče, které byly den před započítáním testu napuštěny 1 ml testovaného účinného prostředku. Po 3 hodinách se zjistí mortalita v procentech. 100 % znamená, že byly usmrceny všechny pokusné bodalky. 0 % znamená, že žádná bodalka nebyla usmrcena.

Účinné látky, koncentrace účinných látek a dosažené výsledky jsou uvedeny v následující tabulce II.

Tabulka II

Test s parazitujícími dospělci bodalky stájové (*Stomoxys calcitrans*)

účinná látka	koncentrace účinné látky v ppm	mortalita v %
známá účinná látka	300	100
z příkladu 17	100	0
DOS č. 2730515		
účinná látka z příkladu č. 1	300	100
	100	50
	30	0

Příklad III

Test s prašivkou králíčí (*Psoroptes cuniculi*)

rozpuštědlo:

35 hmotnostních dílů ethylenglykolmonomethyletheru
+ 35 hmotnostních dílů nonylfenolpolyglykoletheru

se 7 hmotnostními díly shora uvedeného rozpuštědla a takto získaný koncentrát se zředí vodou na žádanou koncentraci.

Asi 10 až 25 exemplářů prašivky králíčí (*Psoroptes cuniculi*) se vnese do 1 ml testovaného účinného prostředku, napipetovaného do důlků v hlubokotažných obalech pro balení tablet. Po 24 hodinách se zjistí mortalita v %.

Při tomto testu vykazují například následující sloučeniny z příkladů provedení lepší účinek než sloučeniny známé z dosavadního stavu techniky:

K přípravě vhodného účinného prostředku se 3 hmotnostní díly účinné látky smísí

Tabulka III

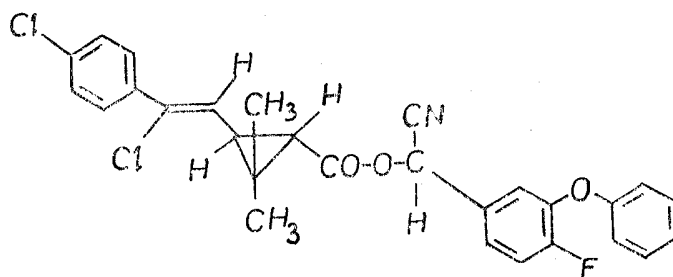
Test s prašivkou králíčí (*Psoroptes cuniculi*)

účinná látka	koncentrace účinné látky v ppm	mortalita v %
známá účinná látka	1000	100
z příkladu 17	300	0
DOS č. 2730515		
účinná látka z příkladu 1	100	100
	30	0

Přípravu účinných látek podle vynálezu ilustrují následující příklady provedení, ji-

miž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

Příklad 1



1,08 g (0,005 mol) 3-fenoxy-4-fluorbenzaldehydu a 1,52 g (0,005 mol) chloridu ($\pm$)-trans-3-[Z-2-chlor-2-(4-chlorfenyl)vinyl]-2,2-dimethylcyklopropankarboxylové kyseliny se za míchání při teplotě 20 až 25 °C společně přikape k směsi 0,4 g kyanidu sodného, 0,6 ml vody, 20 ml n-hexanu a 0,1 g tetrabutylamoniumbromidu. Reakční směs se 4 hodiny míchá při teplotě 20 až 25 °C, pak se k ní přidá 100 ml toluenu a výsledná směs se dvakrát vytřepe vždy 60 ml vody. Organická fáze se oddělí, vysuší se síranem sodným a rozpouštědlo se oddestiluje ve vakuu vodní vývěvy. Poslední zbytky rozpouštědla se odstraní krátkým dodestilováním při teplotě 60 °C za tlaku 133 Pa. Získá se 1,8 g (70,6 % teorie) ($\pm$)-(α -kyan-3-fenoxy-4-fluorbenzyl)esteru ($\pm$)-trans-3-[Z-2-chlor-2-(4-chlorfenyl)vinyl]-2,2-dimethylcyklopropankarboxylové kyseliny ve formě viskózního oleje. Strukturu produktu potvrzuje $^1\text{H-NMR}$ spektrum.

$^1\text{H-NMR}$ spektrum (deuteriochloroform/tetramethylsilan, hodnoty τ v ppm):

aromatické protony:

2,3—3,1 (multiplet, 12 H),

proton benzylového zbytku:

3,60 (singlet, 1/2 H) a

3,62 (singlet, 1/2 H),

proton vinylového zbytku:

4,14 (dublet, 1 H),

protony cyklopropanového zbytku:

7,26—7,57 (multiplet, 1 H) a

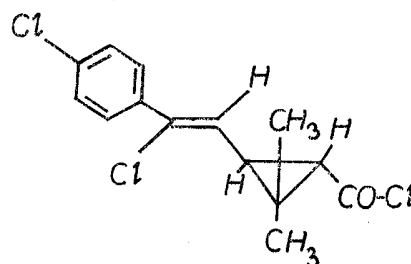
8,26 (dublet, 1 H),

protony dimethylového seskupení:

8,50—8,80 (multiplet, 6 H).

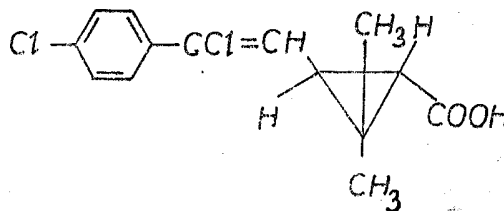
Následující příklady popisují přípravu výchozích látek.

Příklad A1



1,0 g (0,0035 mol) ($\pm$)-trans-3-[Z-2-chlor-2-(4-chlorfenyl)vinyl]-2,2-dimethylcyklopropankarboxylové kyseliny se rozpustí ve 20 ml tetrachlormethanu a k roztoku se při teplotě 25 °C za míchání pomalu přikape 5 mililitrů thionylchloridu. Reakční směs se ještě 4 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, načež se nadbytek thionylchloridu a tetrachlormethan oddestilují ve vakuu vodní vývěvy. Poslední zbytky rozpouštědla se odstraní krátkým dodestilováním za tlaku 267 Pa při teplotě lázně 60 °C. Získá se 1,03 g (96,9 % teorie) chloridu ($\pm$)-trans-3-[Z-2-chlor-2-(4-chlorfenyl)vinyl]-2,2-dimethylcyklopropankarboxylové kyseliny ve formě olejovité kapaliny.

Příklad A2

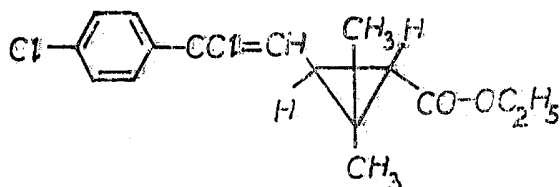


22,2 g (0,071 mol) ethylesteru ($\pm$)-trans-3-[E,Z-2-chlor-2-(4-chlorfenyl)vinyl]-2,2-dimethylcyklopropankarboxylové kyseliny se

rozpustí ve 100 ml ethanolu, k roztoku se přidá roztok 5,7 g hydroxidu sodného ve 100 mililitrech vody a směs se 4 hodiny zahřívá za míchání k varu pod zpětným chladičem. Ethanol se oddestiluje ve vakuu vodní vývěvy, zbytek se vyjme 300 ml teplé vody a extrahuje se jednou 300 ml methylenchloridu. Vodná fáze se oddělí, okyslí se koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje se dvakrát vždy 300 ml methylenchloridu. Organická fáze se oddělí, vysuší se síranem hořečnatým a rozpouštědlo se oddestiluje ve vakuu vodní vývěvy. Poslední zbytky rozpouštědla se odstraní krátkým dodesťlováním za tlaku 267 Pa při teplotě lázně 60 °C. Získá se 15,5 g (76,6 % teorie) ($\pm$)-trans-3-[E,Z-2-chlor-2-(4-chlorfenyl)vinyl]-2,2-dimethylcyklopropankarboxylové kyseliny ve formě viskózního oleje, který po určité době zkrystaluje a po překrystalování z acetonitrilu taje při 120 až 132 °C.

Příklad A3

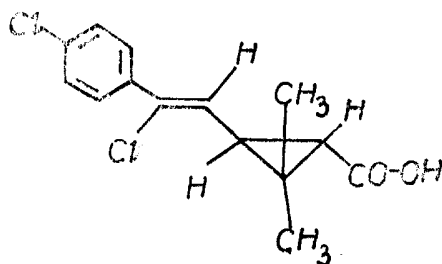
Jako výchozí materiál používaný ester o-becného vzorce V je možno připravit následujícím způsobem:



2,53 g (0,11 mol) sodíku se po částech rozpustí v 50 ml ethanolu. Po rozpuštění všeho sodíku se přidá 150 ml bezvodého tetrahydrofuranu a ke směsi se při teplotě 0 °C přikape za míchání 29,7 g (0,1 mol) diethylesteru 4-chlor- α -chlorbenzylfosfonové kyseliny, rozpuštěného ve 30 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Výsledná směs se ještě 2 hodiny míchá při teplotě 0 až 5 °C, načež se k ní za míchání při teplotě 0 °C přikape 17 g (0,1 mol) ethylesteru ($\pm$)-trans-2,2-dimethyl-3-formylcyklopropankarboxylové kyseliny, rozpuštěného ve 30 ml bezvodého tetrahydrofuranu. Reakční směs se ještě 12 hodin míchá při teplotě 20 až 25 °C, pak se k ní přidá 500 ml vody a výsledná směs se extrahuje dvakrát vždy 300 ml methylenchloridu. Organická fáze se oddělí, vysuší se síranem hořečnatým, rozpouštědlo se oddestiluje ve vakuu vodní vývěvy a zbytek se podrobí vakuové destilaci.

Získá se 23,2 g (74,1 % teorie) ethylesteru ($\pm$)-trans-3-[E,Z-2-chlor-2-(4-chlorfenyl)vinyl]-2,2-dimethylcyklopropankarboxylové kyseliny ve formě žlutého oleje o teplotě varu 155–165 °C/133 Pa.

Příklad A4



130,2 g (0,4568 mol) ($\pm$)-trans-[E,Z-2-chlor-2-(4-chlorfenyl)vinyl]-2,2-dimethylcyklopropankarboxylové kyseliny s poměrem isomerů E/Z=60/40 se suspenduje v 500 ml vody a za míchání se přidá 18,27 g (0,4568 mol) hydroxidu sodného, rozpuštěného ve 100 ml vody, převede na sodnou sůl. Vodný roztok soli se převrství 100 ml methylenchloridu a za intenzivního míchání se k němu přidá 0,04568 mol chlorovodíku ve formě 37% vodného roztoku. Výsledná směs se ještě 5 minut míchá, načež se methylenchloridová fáze oddělí. Okyselování a oddělování se stejným způsobem opakuje ještě 9×. Takto získaných 10 methylenchloridových fází se vysuší síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Tímto způsobem se získá 10 frakcí shoda uvedeně kyseliny s rozdílným poměrem isomerů E a Z. Poměr E/Z se stanovuje pomocí $^1\text{H-NMR}$ spektra.

Frakce I (nejprve oddělena kyselina) má poměr E/Z=85/15;

Frakce IX má poměr E/Z=46/60.

Frakce IX (10,4 g) se při teplotě 30 až 40 stupňů Celsia rozpustí v cyklohexanu. Stáním při teplotě místnosti vykřystaluje ($\pm$)-trans-3-[Z-2-chlor-2-(4-chlorfenyl)vinyl]-2,2-dimethylcyklopropankarboxylová kyselina ve formě bezbarvých krystalů o teplotě tání 141 až 142 °C. Strukturu produktu potvrzuje $^1\text{H-NMR}$ spektrum.

$^1\text{H-NMR}$ spektrum (deuteriochloroform/tetramethylsilan, hodnoty τ v ppm):

aromatické protony:

2,37–2,81 (multiplet, 4 H),

proton vinylového zbytku:

4,10 (dublet, 1 H),

protony cyklopropanového zbytku:

7,26–7,56 (multiplet, 1 H) a

8,26 (dublet, 1 H),

protony dimethylového seskupení:

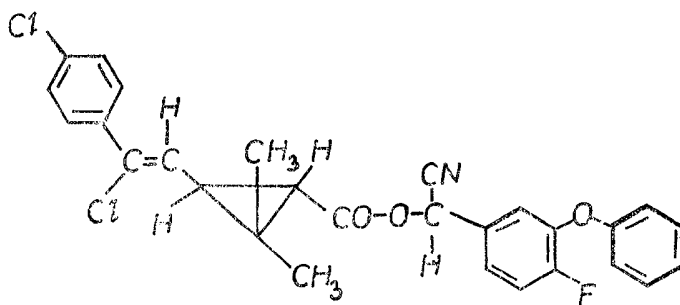
8,55 (singlet, 3 H) a

8,70 (singlet, 3 H).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Ektoparazitický prostředek, vyznačující se tím, že jako účinnou látku obsahuje $(\pm)$ -(α -kyan-3-fenoxy-4-fluorbenzyl)ester

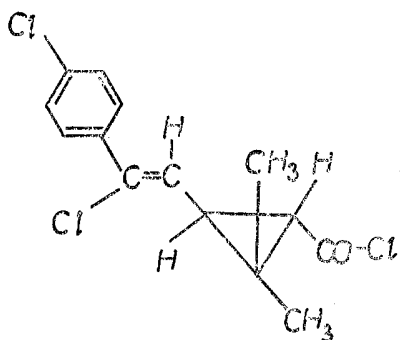
$(\pm)$ -trans-3-[Z-2-chlor-2-(4-chlorfenyl)vinyl]-2,2-dimethylcyklopropankarboxylové kyseliny vzorce Ib.



(Ib)

2. Způsob výroby $(\pm)$ -(α -kyan-3-fenoxy-4-fluorbenzyl)esteru $(\pm)$ -trans-3-[Z-2-chlor-2-(4-chlorfenyl)vinyl]-2,2-dimethylcyklopropankarboxylové kyseliny shora uvedeného vzorce Ib, vyznačující se tím, že se chlorid $(\pm)$ -trans-3-[Z-2-chlor-2-(4-chlorfenyl)vinyl]cyklopropan-1-karboxylové kyseliny vzorce IIb

nechá reagovat s 3-fenoxy-4-fluorbenzaldehydem v přítomnosti nejméně ekvimolárního množství kyanidu alkalického kovu, popřípadě v přítomnosti katalyzátoru a popřípadě za použití ředidel, při teplotě mezi 0 a 100 °C.



(IIb)