

NORGE



**STYRET
FOR DET INDUSTRIELLE
RETTSVERN**

Utlegningskrift nr. 127497

Int. Cl. C 07 c 69/74 Kl. 12 o-25
A 01 n 9/24 45 1-9/24

Patentsøknad nr. 4849/69 Inngitt 8.12.1969

Løpedag -

Søknaden alment tilgjengelig fra 10.6.1970

Søknaden utlagt og utlegningskrift utgitt 2.7.1973

Prioritet begjært fra: 9.12.1968 Storbritannia,
nr. 58354/68

F.Hoffmann-La Roche & Co. Aktiengesellschaft,
Grenzacherstrasse 124-184, CH-4002 Basel, Sveits.

Oppfinnere: John Mervyn Osbond, 4 Lodge Drive, The Ryde,
Hatfield, Herts. og James Charles Wickens, 63
Barnfield Road, St. Albans, Herts., England.

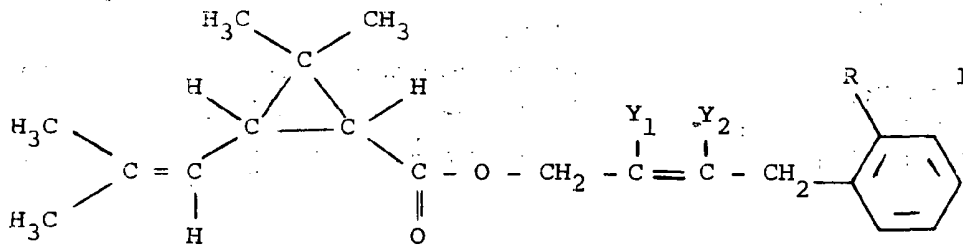
Fullmektig: A/S Oslo Patentkontor Dr. ing. K. O. Berg.

Krysantemumsyreestere med insekticid virkning.

Nærværende oppfinnelse vedrører nye krysantemumsyreestere
med den generelle formel:

127497

2



hvor R betegner et hydrogenatom eller en lavere alkylgruppe, og

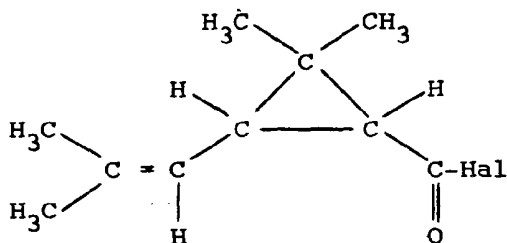
Y₁ og Y₂ betegner hydrogenatomer eller sammen en ytterligere binding.

De er verdifulle som insekticider.

Det er å forstå at uttrykket "lavere alkyl" slik det er anvendt i foreliggende beskrivelse betyr både rettkjedede og forgrenede alkylgrupper inneholdende et relativt lavt antall karbonatomer, f.eks. metyl, etyl og isopropyl. Metylgruppen er den foretrukne lavere alkylgruppe.

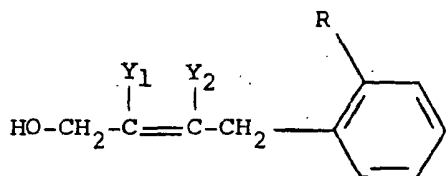
En interessant esterklasse ifølge oppfinnelsen omfatter de hvor R er et hydrogenatom, f.eks. 4-fenyl-2-butynyl (+)-cis/trans-2,2-dimetyl-3-(2-metyl-propenyl)-cyklopropan-karboksylat og trans-4-fenyl-2-butenyl (±)-cis/trans-2,2-dimetyl-3-(2-metyl-propenyl)-cyklopropankarboksylat. En annen interessant esterklasse ifølge oppfinnelsen omfatter de hvor R er en metylgruppe; f.eks. 4-(2-metyl-fenyl)-2-butynyl (±)-cis/trans-2,2-dimetyl-3-(2-metyl-propenyl)-cyklopropan-karboksylat.

De foran nevnte krysantemumsyreestere kan fremstilles ved å la et syrehalogenid med den generelle formel



II

hvor Hal er et halogenatom, spesielt et kloratom,
reagere med en alkohol med den generelle formel

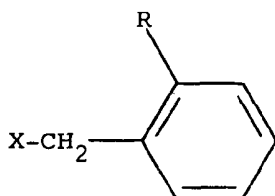


III

hvor R, Y₁ og Y₂ har de foran angitte
betydninger.

Syrehalogenidutgangsmaterialene med formel II er kjente forbindelser og kan fremstilles ved halogenering, f.eks. klorering av de tilsvarende karboksylsyrer, f.eks. ved å anvende tionylklorid eller lignende.

Acetylenalkoholutgangsmaterialene med formel III kan fremstilles f.eks. ved å la propargylalkohol reagere med et alkyl-magnesium-halogenid, f.eks. etyl-magnesiumbromid, behandling av det resulterende Grignard-kompleks med kobberklorid eller kobbercyanid, behandling av den resulterende blanding med et halogenid med den generelle formel



IV

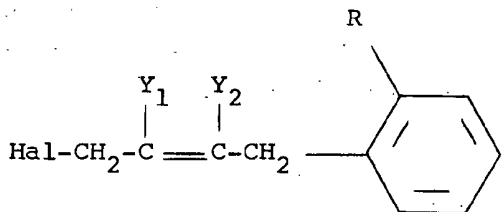
hvor R har foran angitte betydning, og X er et klor- eller bromatom, og spaltning av produktet ved konvensjonell teknikk som f.eks. behandling med vandig ammoniumklorid. De kan også fremstilles f.eks. ved reaksjon av det egnede aryl-magnesiumhalogenid, f.eks. fenyl-magnesiumbromid, med 4-klor-2-butyn-1-ol og spaltning av produktet ved konvensjonell teknikk slik som f.eks. ved behandling med vandig ammoniumklorid.

Olefinalkoholutgangsmaterialene med formel III kan fremstilles f.eks. ved å redusere et tilsvarende acetylenalkoholutgangsmateriale enten med et alkalimetallaluminiumhydrid eller med hydrogen i nærvær av en delvis deaktivert palladiumkatalysator. Reduksjonen av en acetylenalkohol med et alkalimetallaluminiumhydrid, f.eks. litiumaluminiumhydrid, gir et olefinisk alkoholutgangsmateriale med formel III med transkonfigurasjon ved 2,3-stillingen og utføres passende i et inert organisk oppløsningsmiddel, f.eks. en eter slik som dietyleter, ved forhøyet temperatur, f.eks. tilbakeløpstemperaturen for reduksjonsblandingen. På den annen side gir reduksjonen med hydrogen i nærvær av en delvis deaktivert palladiumkatalysator et olefinalkoholutgangsmateriale med formel II med cis konfigurasjon ved 2,3-stillingen. Reduksjonen utføres passende i nærvær av en palladiumkatalysator, som er blitt delvis deaktivert med bly med tilsetning av kinolin og i nærvær av et inert organisk oppløsningsmiddel slik som petroleter, ved værelsetemperatur og atmosfæretrykk.

Reaksjonen av et syrehalogenidutgangsmateriale med formel II med et alkoholutgangsmateriale med formel III utføres passende i nærvær av et syre-bindende middel. Egnede syre-bindende midler

er alkali-metallkarbonater, f.eks. natriumkarbonat, alkali-metallbikarbonater, f.eks. natriumbikarbonat, og tertiære organiske aminer, f.eks. trietylamin, pyridin og lignende. Pyridin er det foretrukne syrebindende middel. Reaksjonen utføres passende i nærvær av et inert oppløsningsmiddel som f.eks. et hydrokarbon, f.eks. benzen, toluen eller xylene, en eter, f.eks. dietyleter eller dioksan, et halogenert hydrokarbon, f.eks. metylenklorid, kloroform, klorbenzen eller lignende. Reaksjonen utføres passende ved en temperatur innen det omtrentlige området fra 0°C til 30°C, fortrinnsvis ved ca. 20°C, under atmosfæren av en inert gass slik som nitrogen eller argon.

Krysantemumsyreesterne med formel I kan også fremstilles ved reaksjon av et alkalimetallsalt, sølvsalt eller tri(lavere alkyl)aminsalt av en krysantemumkarboksylsyre med et halogenid med formelen



hvor R, Y₁ og Y₂ har de foran angitte betydninger, og Hal står for et halogenatom.

Alkalimetallsaltene og tri(lavere alkyl)aminsaltene henvist til tidligere kan fremstilles, f.eks. ved behandling av en krysantemumkarboksylsyre i et inert oppløsningsmiddel slik som en lavere-alkanol, f.eks. etanol, med den beregnede mengde av en alkalimetallhydroksydoppløsning eller et tri(lavere alkyl)amin. De foretrukne alkalimetallsalter er natrium- og kaliumsaltene og de foretrukne tri(lavere alkyl)aminsalter er trietylaminsaltene. Sølvsaltet kan fremstilles ved behandling av

et alkalimetallsalt, slik som natriumsaltet, med sølvnitrat.

Halogenidutgangsmaterialet med formel V kan fremstilles, f.eks. ved å behandle en alkohol med formel III med et egnet halogeneringsmiddel, f.eks. tionylklorid, fosfortribromid i pyridin eller natriumjodid i aceton. De foretrukne halogenidutgangsmaterialer med formel V er kloridene og bromidene.

Reaksjonen av et alkalimetallsalt, sølvsaltet eller et tri- (lavere alkyl)aminsalt av en krysantemumkarboksylsyre med et halogenid med formel V utføres passende i et inert organisk oppløsningsmiddel. Ethvert egnet inert organisk oppløsningsmiddel kan anvendes, men det er foretrukket å anvende et keton som f.eks. aceton eller metyletylketon eller diglym. Reaksjonen utføres passende ved forhøyet temperatur, fortrinnsvis ved tilbakeløpstemperaturen for reaksjonsblandingen. Det er også fordelaktig å utføre reaksjonen under atmosfæren av en inert gass, slik som nitrogen eller argon.

Det er å forstå at krysantemesyredelen med formel I kan vise både geometrisk isomeri og optisk isomeri. Alkoholdelen kan også vise geometrisk isomeri når en dobbelt-binding er tilstede i 2,3-stillingen. Det vil følgelig være underforstått at esterene ifølge oppfinnelsen omfatter alle de forskjellige geometriske og optiske isomerer såvel som blandinger derav. En type blanding oppnås ved anvendelse av en syrekloridutgangsmaterialblanding, en alkalimetallsaltutgangsmaterialblanding, en sølvsaltutgangsmaterialblanding eller en tri(lavere alkyl)aminsaltutgangsmaterialblanding oppnådd fra en kommersiell karboksylsyre som er en racemisk cis/trans-blanding inneholdende et cis/trans-forhold på ca. 30 : 70 %.

Som omtalt tidligere er esterene ifølge oppfinnelsen verdifulle som insekticider. De er aktive mot forskjellige sorter insekter (spesielt mot *Musca domestica*) og er funnet å være spesielt effektive når de blandes med velkjente pyretrin-synergister slik som piperonylbutoksyd,

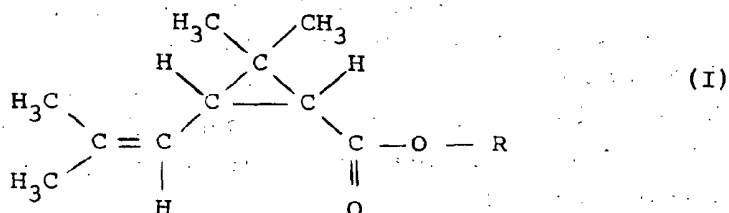
(1,2-metylendioksy)-4-[2-(oktylsulfinyl)-propyl]-benzen og lignende. Videre er de blitt funnet å ha en meget lav patte-dyrtoksisitet. F.eks. 4-fenyl-2-butynyl (\pm)-cis/trans-2,2-dimetyl-3-(2-metylpropenyl)-cyklopropankarboksylatet har en LD₅₀ på 1600 mg/kg p.o. hos mus og har vist seg å ha en aktivitet mot *Musca domestica* av størrelsesordenen for pyretrineks-trakt og DDT. Den viser også en aktivitet mot bladlus, eple-vikler og coloradobiller.


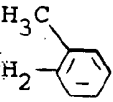

En av esterene av formel (I), nemlig 4-fenyl-2-butynyl (\pm)-cis/trans-2,2-dimetyl-3-(2-metylpropenyl)-cyklopropan-karboksylsyre-ester, ble med hensyn på aktivitet mot *Musca domestica* sammenlignet med analoge estere som er kjent fra de japanske patent-publikasjoner 8019/68 og 17.732/69, nemlig 2-butyn-1,4-diol-henholdsvis hekso-2,5-dien-1-ol-estere. Ved disse forsøk viste det seg at ved overflatepåføring av 10 mikrogram pr. flue av forbindelsen ifølge oppfinnelsen er mortaliteten 73%, mens ved den samme konsentrasjon er de to kjente estere inaktive.

Det ble videre utført sammenligningsforsøk mellom tre av esterene ifølge oppfinnelsen med formel I, nemlig Ib, Ic og Id i den vedlagte tabell på den ene side og den fra japansk patentpubli-kasjon nr. 17.732/68 kjente ester Ia. Som det fremgår av denne tabell er den sistnevnte ester først insekticid virksom ved en konsentrasjon på 10^{-3} g/cm³, mens de tre estere ifølge oppfin-nelsen allerede er virksomme ved en konsentrasjon mellom $10^{-5,3}$ og $10^{-3,5}$ g/cm³.

Det fremgår av etterfølgende tabell at 4-fenyl-2-butynyl (\pm)-cis/trans-2,2-dimetyl-3-(2-metyl-propenyl)-cyklopropan-karbok-sylat er særlig virksom. Denne forbindelse er derfor foretruk-
ket.

TABELL



Forbindelse	Betydning av resten R	Husfluer	Bønnebladlus	Eplespinner
Ia (Kjent fra jap. pat. nr. 17732/68)	$-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-\text{OH}$	10^{-3}	10^{-3}	10^{-3}
Ib	$-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$ 	$10^{-5,3}$	$10^{-4,1}$	10^{-5}
Ic	$-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$ 	-	-	$10^{-4,3}$
Id	$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 	$10^{-4,5}$	$10^{-4,7}$	$10^{-3,5}$

Esterne ifølge oppfinnelsen kan anvendes i form av konvensjonelle insekticide blandinger som inneholder dem i forbindelse med et forenelig bæremateriale. Blandingene kan fremstilles, f.eks. som konsentrater eller med bærere som forblandinger eller som sprayer, aerosoler eller stöv. I visse tilfelle kan det være ønskelig at bærematerialene omfatter emulsjoner, oppløsninger eller oppløsningsmidler. Faste bærere som kan anvendes omfatter f.eks. talkum, silisiumoksyd og lignende pulvere som ikke forårsaker spaltning av esterne. De insekticide blandinger kan, hvis ønsket, inneholde konvensjonelle tilsetninger som emuleringsmidler, fuktningsmidler eller lignende og kan også inneholde andre forenelige insekticider og/eller synergister.

De følgende eksempler illustrerer fremstillingen av de aktive forbindelser ifølge oppfinnelsen. Krysantemummonokarboksylysyrekloridet nevnt deri oppnås fra den kommersielle (±) karboksylsyre som består av en cis/trans-blanding i forholdet 30 : 70.

E K S E M P E L 1

En oppløsning av 14,0 g krysantemum-monokarboksylysyreklorid i 50 ml tørr benzen tilsettes dråpevis over en periode på 0,25 timer ved 20°C under en nitrogenatmosfære til en rørt oppløsning av 12,0 g 4-fenyl-2-butyn-1-ol og 11,85 g tørr pyridin i 120 ml tørr benzen. Den resulterende blanding røres ved 20°C i ytterligere 16 timer, så filtreres det bunnfelle pyridinhydroklorid fra og vaskes med benzen. De forenede filtrater og vaskevæsker vaskes kontinuerlig med fortynnet vandig klorhydrogensyre, 2 N vandig natriumhydroksydoppløsning, fortynnet vandig klorhydrogensyre, mettet vandig natriumbi-

karbonatoppløsning og saltvann, tørkes over vannfritt natriumsulfat, filtreres og fordampes. Resten destilleres for å gi 19,5 g 4-fenyl-2-butynyl (\pm) cis/trans-2,2-dimetyl-3-(2-metyl-propenyl)-cyklopropankarboksylat med kokepunkt $172 - 174^{\circ} \text{C}/0,65 \text{ mm}$; $n_{\text{D}}^{20} = 1,5277$.

4-fenyl-2-butyn-1-ol anvendt som et av utgangsmaterialene i foran nevnte fremgangsmåte, kan oppnås som følger:

Etylmagnesiumbromid fremstilles fra 97,2 g magnesium og 436 g etylbromid i 300 ml tørr eter og 500 ml tørr tetrahydrofuran og den resulterende oppløsning dekanteres fri for ureagert magnesium. Alle etterfølgende operasjoner utføres under en atmosfære av nitrogen. 112,8 g omdestillert propargylalkohol tilsettes over en periode på 0,5 timer, så oppvarmes blandingen under tilbakelöp i 2 timer og avkjöles delvis. 12,0 g kobbercyanid tilsettes, etterfulgt over en periode av 0,5 timer av 275 g benzylbromid. Blandingens oppvarmes så under tilbakelöp i 92 timer, behandles med mettett vandig ammoniumkloridoppløsning i overskudd og ekstraheres med eter. Eterekstraktet tørkes over vannfri natriumsulfat, filtreres og fordampes. Resten destilleres og refraksjoneres (for å fjerne alle spor av benzylbromid) for å gi 95,5 g 4-fenyl-2-butyn-1-ol med kokepunkt $116^{\circ} \text{C}/0,2 \text{ mm}$.

En annen metode å fremstille 4-fenyl-2-butyn-1-ol er som følger:

En suspensjon av 12,2 g tørr magnesium i 120 ml tørr eter behandles med en krystall jöd og 78,5 g brombenzen tilsettes dråpevis over en periode på 0,75 timer med röring og avkjöling. Den resulterende blanding röres i ytterligere 0,25 time ved $0^{\circ} - 10^{\circ} \text{C}$. Den resulterende Grignardoppløsning dekanteres fra ureagert magnesium, 20 ml tørr eter anvendes for å hjelpe overföringen. En oppløsning av 26,3 g 4-klor-2-butyn-1-ol i 20 ml tørr eter tilsettes til den röerte Grignardoppløsning over en periode på 20 minutter ved 20°C . Den resulterende blanding röres ved 20°C i ytterligere 0,75 time, oppvarmes så under

svakt tilbakelöp i 80 minutter, avkjöles, helles i en blanding av mettet vandig ammoniumkloridopplösning og is og ekstraheres tre ganger med eter. Eterekstraktene vaskes to ganger med saltvann, tørkes over vannfritt natriumsulfat, filtreres og fordampes. Resten destilleres for å gi 24,7 g 4-fenyl-2-butyn-1-ol med kokepunkt $143 - 150^{\circ} \text{C}/15 \text{ mm}$; $n_D^{20} = 1,5581$.

E K S E M P E L 2

Ved en fremgangsmåte analog til den i eksempel 1 beskrevne, oppnås fra 8,8 g 4-(2-metyl-fenyl)-2-butyn-1-ol og 9,33 g krysantemum-monokarboksylysyreklorid 12,9 g 4-(2-metyl-fenyl)-2-butynyl (+)-cis/trans-2,2-dimetyl-3-(2-metyl-propenyl)-cyklopropankarboksylylat med kokepunkt $190^{\circ} - 200^{\circ} \text{C}/0,9 \text{ mm}$.

E K S E M P E L 3

Ved en fremgangsmåte analog til den i eksempel 1 beskrevne, oppnås fra 10,5 g trans-4-fenyl-2-buten-1-ol (inneholdende spor av hydrokinon) og 12,5 g krysantemum-monokarboksylysyreklorid 15,5 g trans-4-fenyl-2-butenyl (+)-cis/trans-2,2-dimetyl-3(2-metyl-propenyl)-cyklopropankarboksylylat i form av en fargeløs sirup med kokepunkt $168^{\circ} - 170^{\circ} \text{C}/1,4 \text{ mm}$; $n_D^{20} = 1,5200$.

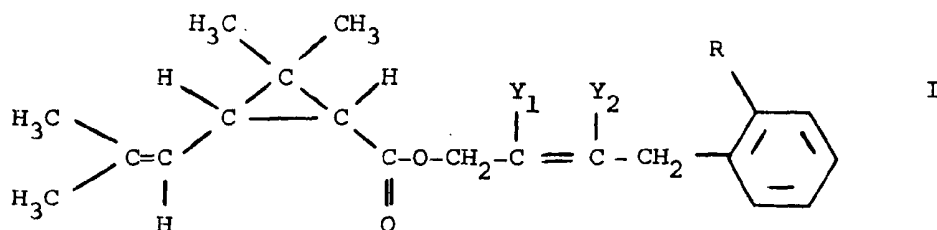
E K S E M P E L 4

7,2 g natriumsalt av krysantemum-monokarboksylysyre pulveriseres fint og suspenderes i 400 ml diglym. En opplösning av 6,3 g 1-klor-4-fenyl-2-butyn i 50 ml diglym tilsettes og blandingen røres og oppvarmes i et oljebad ved 140°C under en nitrogenatmosfære i 100 timer. Det utfelte natriumklorid filtreres fra og diglymet fjernes under redusert trykk. Resten behandles med vann og ekstraheres tre ganger med 150 ml eter hver gang. Eterekstraktene kombineres, vaskes kontinuerlig med 2 N natriumhydroksydopplösning, vann og natriumkloridopplösning og tørkes så over natriumsulfat. Oppløsningen filtreres så, fordampes og resten destilleres. 5,1 g av produktet ved kokepunkt $112^{\circ} - 150^{\circ} \text{C}/1,0 - 0,8 \text{ mm}$ (badtemperatur 185°C) oppnås. Rensning av produktet ved kromatografi på aluminiumoksyd ved å anvende petroleter (kokepunkt $40^{\circ} - 60^{\circ} \text{C}$) som

elueringsmiddel gir 3,3 g 4-fenyl-2-butynyl (+)-cis/trans-2,2-dimetyl-3-(2-metyl-propenyl)-cyklopropankarboksylat;
 $n_D^{20} = 1,5285$.

P a t e n t k r a v

1. Krysantemumsyreestere for anvendelse som insekticider, karakterisert ved at de har den generelle formel I,



hvor R betegner et hydrogenatom eller en lavere alkylgruppe, og

Y_1 og Y_2 betegner hydrogenatomer eller sammen en ytterligere binding.

2. Krysantamumsyreester ifølge krav 1, karakterisert ved at den er 4-fenyl-2-butynyl (+)-cis/trans-2,2-dimetyl-3-(2-metyl-propenyl)-cyklopropankarboksylat.

Anførte publikasjoner:

U.S. patent nr. 2857309 (424-306), 3485916 (424-186).