

(19) DANMARK



(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 166208 B

Patentdirektoratet
TAASTRUP

(21) Patentansøgning nr.: 6116/86

(51) Int.Cl.5

C 07 D 231/06
A 01 N 47/38

(22) Indleveringsdag: 18 dec 1986

(41) Alm. tilgængelig: 22 jun 1987

(44) Fremlagt: 22 mar 1993

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 21 dec 1985 DE 3545786 22 aug 1986 DE 3628647

(71) Ansøger: *SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT; Berlin und Bergkamen; Muellerstrasse 170-178; D-W-1 Berlin 65, DE

(72) Opfinder: Haribert *Neh; DE, Ulrich *Buehmann; DE, Peter *Wegner; DE, Hartmut *Joppien; DE, David *Giles; DE, Graham P. *Rowson; GB

(74) Fuldmægtig: Firmaet Chas. Hude

(54) Insekticide pyrazolinderivater og fremgangsmåde til fremstilling deraf, middel indeholdende derivaterne samt derivaternes anvendelse til bekæmpelse af insekter og spindemider

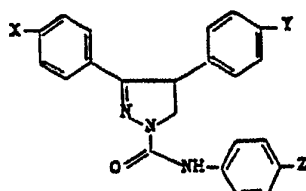
(56) Fremdragne publikationer

DK ans.nr. 6034/83 (=EP 113213 A2)
DK freml.skrift nr. 142028
EP off.g.skrift nr. 21506
EP pat. nr. 58424

(57) Sammendrag:

6116-86

Pyrazolinderivater med den almene formel I



(I).

hvor X, Y og Z har de i beskrivelsen nævnte betydninger.
Fremgangsmåde til deres fremstilling og deres anvendelse som
skadedyrsbekæmpelsesmiddel med insekticid og akaricid virk-
ning.

DK 166208 B

Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte pyrazolinderivater, insekticidemidler indeholdende derivaterne, fremgangsmåder til fremstilling deraf og deres anvendelse til skadedyrsbekæmpelse.

5

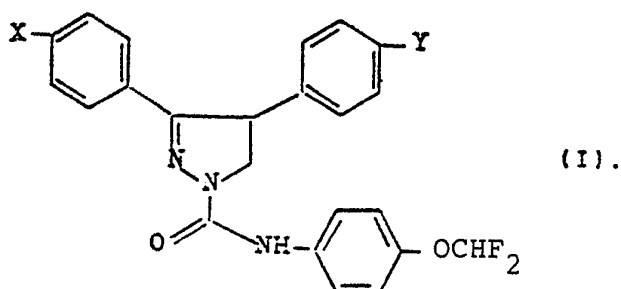
Der kendes allerede pyrazolinforbindelser med insekticid virkning (se f.eks. EP 4733, EP 21506, EP 50424, EP 113213, EP 153127, GB 1514285 og GB 2166137).

10

Formålet med den foreliggende opfindelse er at tilvejebringe pyrazolinderivater, der har en kraftigere virkning og en bedre selektivitet.

Pyrazolinderivaterne ifølge opfindelsen er kendetegnet ved den almene formel I

15



20

hvor

25

X er 2,2-difluor-cyklopropylmethoxy eller 2,2,2-trifluorethoxy, og

Y er hydrogen, halogen, C₁₋₄-alkyl, trifluormethyl eller C₁₋₄-alkoxy.

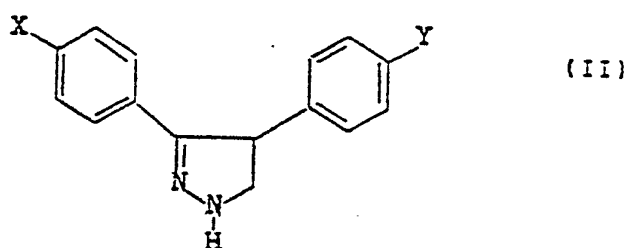
30

Ved halogen forstås især fluor, chlor og brom. Det foretrækkes generalt, at Y er halogen, især fluor.

Opfindelsen omfatter alle af de ved hjælp af formel I karakteriserede forbindelsers isomere former og blandinger deraf.

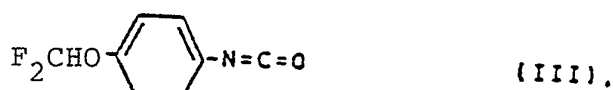
35

Forbindelserne ifølge opfindelsen kan fremstilles ved, at man omsætter en pyrazolin med den almene formel II



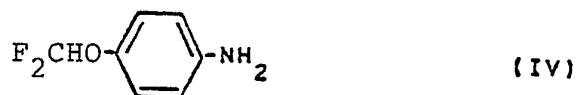
hvor X og Y har samme betydning som i formel I, enten

A) med et isocyanat med formelen III



eventuelt under anvendelse af et opløsningsmiddel, eller

B) med reaktionsproduktet af chlormyresyretetrachlormethylester og en anilin med formelen IV



eventuelt under anvendelse af et opløsningsmiddel.

Som opløsningsmiddel egner sig væsker, som er indifferente over for reaktanterne, såsom alifatiske, alicykliske og aromatiske hydrocarboner, som eventuelt kan være chlorerede, f.eks. hexan, cyklohexan, petroleumsether, benzen, toluen, xylene, methylenchlorid, chloroform, carbontetrachlorid, 1,2-dichlorethan, trichlorethylen og chlorbenzen; ethere, såsom diethylether, methylethylether, diisopropylether, dibutylether, dioxan og tetrahydrofuran; nitriler, såsom acetonitril, propionitril og benzonitril; estere, såsom ethylacetat og amylacetat; amider, såsom dimethylformamid, N-methylpyrrolidon eller hexamethylphosphorsyretetriamid, samt sulfoner og sulfoxider, såsom dimethylsulfoxid og sulfolan.

Reaktionsvarianterne A) og B) kan gennemføres inden for et bredt temperaturområde. I almindelighed gennemføres de ved en temperatur mellem -20°C og 100°C , som regel ved stuetemperatur.

- 5 Omsætningen kan gennemføres ved normalt atmosfærisk tryk, men den kan også gennemføres ved højere eller lavere tryk.

De ved den oven for nævnte fremgangsmåde fremstillede forbindelser ifølge opfindelsen kan isoleres fra reaktionsblandingen ved hjælp af de sædvanlige fremgangsmåder, f.eks. ved afdestillation af det anvendte opløsningsmiddel ved normalt eller formindsket tryk, ved udfældning med vand eller ved ekstraktion. En højere renhedsgrad kan som regel opnås ved søjlekromatografisk oprensning eller omkrystallisation.

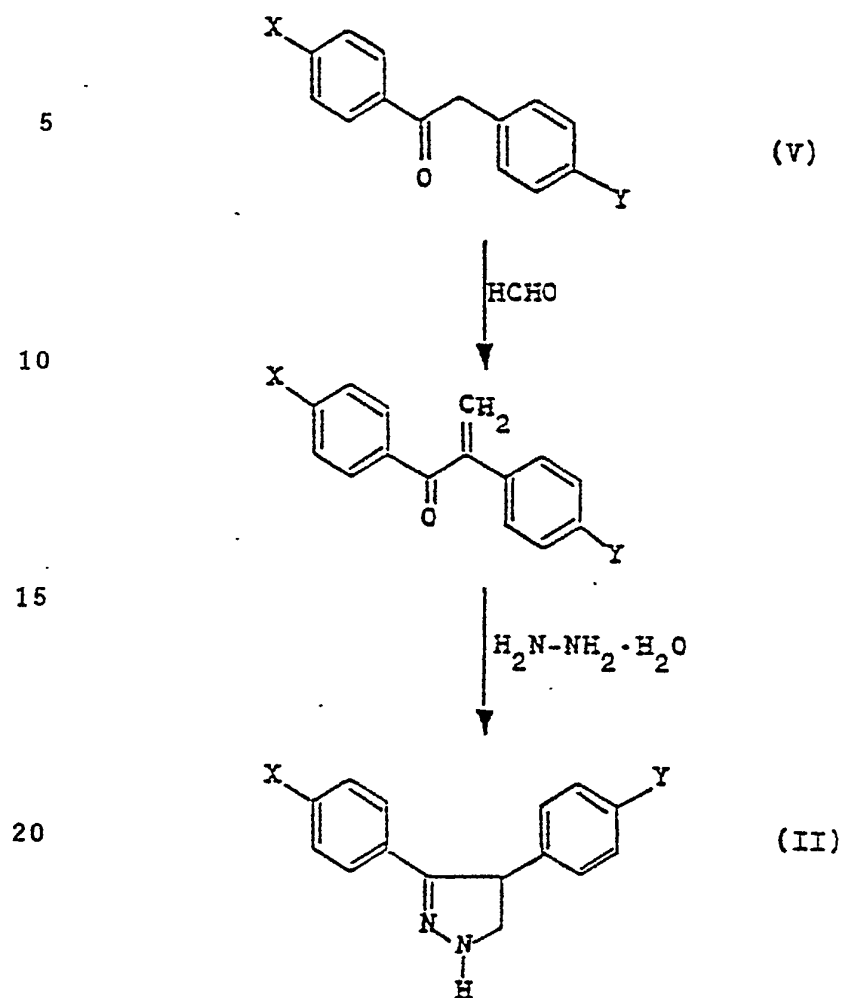
15 Pyrazolinderivaterne ifølge opfindelsen er farveløse og lugtløse og i de fleste tilfælde krystallinske forbindelser. De er meget lidt opløselige i vand og toluen, en smule mere opløselige i ethylacetat og let opløselige i dimethylformamid.

20 Fremstillingen af udgangsmaterialerne med formlen II kan udføres på i og for sig kendt måde i overensstemmelse med følgende reaktionsskema:

25

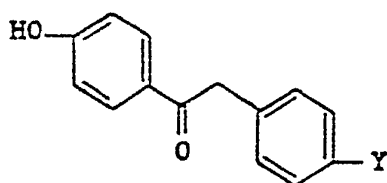
30

35

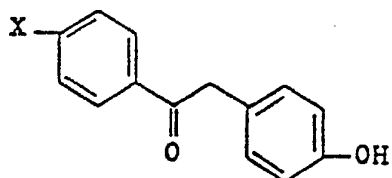


Ketonerne med den almene formel V er enten kendte eller kan fremstilles på i og for sig kendt måde.

I det tilfælde, hvor X eller Y er en halogenalkoxygruppe, fremstilles ketonen V ved omsætning af den tilsvarende hydroxyketon Va eller Vb



(Va)



(Vb)

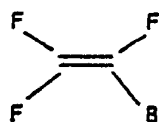
med et alkyleringsmiddel med formlen R-A ved hjælp af sædvanlige metoder, hvor

A er en egnet leavinggruppe, såsom f.eks. chlor, brom, jod, p-toluensulfonyloxy, methansulfonyloxy eller trifluormethylsulfonyloxy, og

R er en halogenalkyl- eller halogenalkylcykloalkylgruppe.

Hydroxyketonerne Va og Vb er kendte eller kan fremstilles ved hjælp af kendte metoder.

En yderligere mulighed for at fremstille de halogenalkoxysubstituerede ketoner med formlen V består i på i og for sig kendt måde at omdanne de tilsvarende hydroxyforbindelser med formlen Va eller Vb med polyfluorerede olefiner med den almene formel VI



(VI).

i nærværelse af et syrebindende middel. I denne betegner B halogen eller en lavere perfluoralkylgruppe.

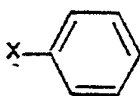
I det tilfælde, hvor X eller Y betegner en halogenalkenyloxygruppe, foregår fremstillingen af ketonen V på i og for sig kendt måde, enten ud fra de beskrevne halogenalkoxyforbindel-

ser ved eliminering af hydrogenhalogenid i nærværelse af en stærk base, eller ved en substitutionsreaktion, hvor hydroxyforbindelsen Va eller Vb omsættes med en polyfluoreret olefin med formlen VI.

5

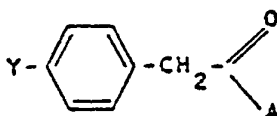
I det tilfælde, hvor X eller Y er en eventuelt substitueret phenoxy-, phenylthio- eller halogenalkylthiogruppe, kan ketonen med formlen V fremstilles på i og for sig kendt måde ved omsætning af benzenderivatet VII

10



(VII)

15 med en carboxylsyre eller et carboxylsyrederivat med den almene formel VIII



(VIII).

20

eventuelt i nærværelse af en Friedel-Crafts-katalysator, hvor A betegner en egnet leavinggruppe, såsom halogen, hydroxy eller acyloxy.

25

Fremstillingen af ketoner med formlen V, hvor X eller Y er en eventuelt substitueret pyridyloxygruppe, kan udføres på kendt måde ved behandling af hydroxyketonen Va eller Vb med en halogenpyridin i nærværelse af et syrebindende middel.

30

Ketoner med den almene formel V, hvori X eller Y betegner en sulfinyl- eller sulfonylgruppe, kan fremstilles ved hjælp af i og for sig kendte metoder ud fra de tilsvarende thioethere ved oxidation med et egnet oxidationsmiddel som f.eks. hydrogenperoxid.

35

Forbindelserne ifølge opfindelsen har insekticid og akaricid virkning og er derfor egnede til bekæmpelse af en række økonomisk vigtige insekter og mider indbefattet ektoparasitter i dyr. F.eks. skal nævnes Lepidoptera, såsom *Plutella xylostella*, *Spodoptera littoralis*, *Heliothis armigera* og *Pieris brassicae*; Diptera, såsom *Musca domestica*, *Ceratitis capitata*, *Erioischia brassicae*, *Lucilia sericata* og *Aedes aegypti*; Homoptera indbefattet bladlus, såsom *Megoura viciae* og *Nilaparvata lugens*; Coleoptera, såsom *Phaedon cochleariae*, *Anthonomus grandis*, *Epilachna varivestis* og majsrodorm (*Diabrotica* spp., f.eks. *Diabrotica undecimpunctata*); Orthoptera, såsom kakerlakker, f.eks. *Blatella germanica*; Hymenoptera, såsom myrer, f.eks. *Monomorium pharaonis*; mange mider, f.eks. *Sarcoptes* spp.; flåter, såsom *Boophilus microplus* og lus, såsom *Damalinia bovis* og *Linognathus vituli*; samt spindemider, såsom *Tetranychus urticae* og *Panonychus ulmi*.

Forbindelserne ifølge opfindelsen udmærker sig ved en overraskende høj virkningsgrad overfor vigtige skadedyrarter, især skadelige insekter, hvilket indebærer en værdifuld berigelse af teknikkens stade.

Forbindelserne ifølge opfindelsen kan anvendes i koncentrationer fra 0,0005 til 5,0%, fortrinsvis fra 0,001 til 1%, beregnet som gram virksomt stof pr. 100 ml af præparatet.

Forbindelserne ifølge opfindelsen kan enten anvendes alene, i blanding med hinanden eller i blanding med et andet insekticid. Eventuelt kan der også tilsættes andre plantebeskyttelsesmidler eller skadedyrsbekæmpelsesmidler, f.eks. insekticider, akaricider eller fungicider, afhængigt af det ønskede resultat.

En forøgelse af virkningsintensiteten og virkningshastigheden kan f.eks. opnås ved hjælp af virkningsforøgende tilsætninger, såsom organiske opløsningsmidler, befugtningsmidler og olier. Sådanne tilsætninger kan muliggøre en formindskelse af doseringen af virksomt stof.

Egnede blandingspartnere kan indbefatte fosfolipider, f.eks. phosphatidylcholin, de hydratiserede phosphatidylcholiner, phosphatidylethanolamin, N-acylphosphatidylethanolaminer, phosphatidylinositol, phosphatidylserin, lysolecithin og phosphatidylglycerol.

De omhandlede virksomme stoffer eller blandinger heraf anvendes hensigtsmæssigt i form af f.eks. pulvere, puddere, granuler, opløsninger, emulsioner eller suspensioner, med tilsætning af flydende og/eller faste bærestoffer og/eller fortynningsmidler og eventuelt klæbe-, befugtnings-, emulgerings- og/eller dispergeringshjælpemidler.

Egnede flydende bærestoffer er f.eks. vand, alifatiske og aromatiske hydrocarboner, såsom benzen, toluen, xylene, cyclohexanon, isophoron, dimethylsulfoxid, dimethylformamid, andre mineraloliefraktioner og planteolier.

Egnede faste bærestoffer er mineraljordarter, f.eks. bentonit, silicagel, talkum, kaolin, attapulgit, kalksten, kiseltsyre og vegetabiliske produkter, f.eks. melarter.

Som overfladeaktive stoffer kan der f.eks. anvendes calciumligninsulfonat, polyoxyethylenalkylphenylether, naphthalensulfonsyrer og salte heraf, phenolsulfonsyrer og salte heraf, formaldehydkondensater, fedtalkoholsulfater samt substituerede benzensulfonsyrer og salte heraf.

Præparater kan f.eks. fremstilles ud fra de følgende bestanddele:

A. Befugteligt pulver

- 20 vægt% virksomt stof
- 35 - blegejord (eller valkejord)
- 5 8 - calciumsalt af ligninsulfonsyre
- 2 - natriumsalt af N-methyl-N-oleyl-aurin
- 35 - kiselsyre

B. Pasta

10

- 45 vægt% virksomt stof
- 5 - natriumaluminiumsilikat
- 15 - cetylpolvglycolether med 8 mol ethylenoxid
- 2 - spindelolie
- 15 10 - polyethylenglycol
- 23 dele vand

C. Emulgerbart koncentrat

- 20 20 vægt% virksomt stof
- 75 - isophoron
- 5 - af en blanding på basis af nonylphenylpolyoxyethylen og calciumdodecylbenzosulfonat
- 25 De følgende eksempler belyser fremstillingen af forbindelserne ifølge opfindelsen.

Eksempel 1

- 30 3-[(4-fluorphenoxy)phenyl]-4-(4-fluorphenyl)-4,5-dihydro-pyrazol-1-carboxamid

- 3 g (8,6 mmol) 3-[4-(fluorphenoxy)phenyl]-4-(4-fluorphenyl)-4,5-dihydroxypyrazol opløses i 25 ml dichlormethan og behandles med 1,04 g (7,6 mmol) 4-fluorphenylisocyanat under omrøring ved stuetemperatur. Efter 1 time filtreres reaktionsblandingen over kiselgel, filtratet indampes og behandles med 50
- 35

ml diisopropylether. De udfældede krystaller fraskilles og tørres i vacuum (100 mm Hg).

Udbytte: 2,2 g (59% af det teoretiske)

5 Smp: 108°C

Eksempel 2

10 N,4-bis-(4-chlorphenyl)-3-{4-[(3-chlor-5-trifluormethyl)-2-pyridyloxy]phenyl}-4,5-dihydropyrazol-1-carboxamid

Dette blev fremstillet på lignende måde som beskrevet i eksempel 1.

15 Udbytte: 2,66 g (80% af det teoretiske)

Smp: 153°C

Fremstilling af udgangsmaterialet

20 4-(4-chlorphenyl)-3-{4-[(3-chlor-5-trifluormethyl)-2-pyridyloxy]-phenyl}-4,5-dihydropyrazol

25 Til en blanding af 17,3 g (0,07 mol) 4-chlorbenzyl-4'-hydroxyphenylketon og 11,6 g (0,084 mol) kaliumcarbonat i 50 ml dimethylformamid dryppes ved stuetemperatur 15,1 g (0,07 mol) 2,3-dichlor-5-trifluormethylpyridin, opløst i 20 ml dimethylformamid. Der efterrøres i 3 timer ved stuetemperatur, og derpå hældes materialet på 250 ml isvand. De udfældede krystaller frasuges. Efter omkrystallisation ud fra ethanol opnås

30 rent 4-chlorbenzyl-4'-[(3-chlor-5-trifluormethyl)-2-pyridyloxy]phenylketon.

Udbytte: 19,9 g (67% af det teoretiske)

Smp: 106°C

35

8,5 g (0,02 mol) 4-chlorbenzyl-4'-[(3-chlor-5-trifluormethyl)-2-pyridyloxy]-phenylketon, 7,2 ml 37% formaldehydopløsning,

0,3 ml piperidin og 0,3 ml eddikesyre opvarmes i 50 ml methanol i 1 time under tilbagesvaling. Reaktionsblandingen indampes v.h.a. en rotationsinddamper, tilsættes 100 ml vand og ekstraheres 3 gange med 100 ml dichlormethan ad gangen. Efter tørring af de organiske faser over magnesiumsulfat indampes v.h.a. en rotationsinddamper. Den olieagtige rest optages uden yderligere rensning i 30 ml ethanol og tilsættes 3 ml hydrazinhydrat, og blandingen opvarmes i 5 min. til 60°C. Efter afkøling frasuges de udfældede krystaller og vaskes med kold ethanol.

Det således opnåede rå 4-chlorphenyl-3-{4-[(3-chlor-5-trifluormethyl)-2-pyridyloxy]-phenyl}-4,5-dihydropyrazol anvendes uden yderligere rensning.

Udbytte: 5,8 g (64% af det teoretiske)

¹H-NMR: (CDCl₃, TMS, 80 MHz, ppm)

3,3-4,6 (3H,m), 6,8-7,7 (8H,m, phenyl-H).

7,8-8,3 (2H,m, pyridyl-H).

Eksempel 3

4-phenyl-3-[4-(2,2,2-trifluorethylthio)-phenyl]-N-(4-trifluormethylphenyl)-4,5-dihydropyrazol-1-carboxamid

Dette blev fremstillet på en måde svarende til den i eksempel 1 beskrevne.

Udbytte: 3,5 g (80% af det teoretiske)

Smp: 154-155°C

Fremstilling af udgangsmaterialet

4-phenyl-3-[4-(2,2,2-trifluorethylthio)-phenyl]-N-(4-trifluormethylphenyl)-4,5-dihydropyrazol

Til en blanding af 22 g (0,165 mol) aluminiumtrichlorid og 23,2 g (0,15 mol) phenyleddikesyrechlorid i 150 ml dichlor-

methan tildryppes under isafkøling 28,8 g (0,15 mol) 2,2,2-trifluorethylthiobenzen i løbet af 20 min. under omrøring. Der efterrøres i 30 min. ved stuetemperatur, hældes på 1000 ml isvand og ekstraheres to gange, hver gang med 300 ml dichlormethan, og de forenede organiske faser vaskes med vand. Efter tørring over magnesiumsulfat afdestilleres opløsningsmidlet. Krystallisation fra ethanol giver ren benzyl-4-(2,2,2-trifluorethylthio)-phenylketon.

Udbytte: 25,3 g (55% af det teoretiske)
Smp: 60-61°C

Denne blev derpå behandlet med hydrazinhydrat på en måde svarende til den i eksempel 2 beskrevne til opnåelse af titeludgangsmaterialet.

¹H-NMR: (CDCl₃, TMS, 80 MHz, ppm)
3,4 (2H,q, J = 5 Hz), 3,3-4,6 (3H,m),
7,2-7,7 (9H,m).

Eksempel 4

N-(4-chlorphenyl)-4-(4-fluorphenyl)-3-[4-(2,2,3,3-tetrafluorpropoxy)-phenyl]-4,5-dihydropyrazol-1-carboxamid

Dette blev fremstillet på en måde svarende til den i eksempel 1 beskrevne.

Smp.: 163°C

Eksempel 5

N-(4-bromphenyl)-4-phenyl-3-[4-(2,2-difluorvinyloxy)phenyl]-4,5-dihydropyrazol-1-carboxamid

Dette blev fremstillet på en måde svarende til den i eksempel 1 beskrevne.

Smp.: 153-155°C

5

Fremstilling af udgangsmaterialet

3-[4-(2,2-difluorvinyloxy)-phenyl]-4-phenyl-4,5-dihydropyrazol

10 Til 30,4 g (0,3 mol) diisopropylamin i 400 ml tetrahydrofuran dryppes ved 0°C under nitrogen 190 ml 1,6 N butyllithium i hexan. Der efterrøres i 30 min. ved 0°C, og blandingen nedkøles derefter til -70°C.

15 Ved denne temperatur tildryppes langsomt 29 g (0,1 mol) benzyl-4-(2,2,2-trifluorethoxy)-phenylketon, opløst i 70 ml tetrahydrofuran. Der dannes en mørkerød opløsning. Efter afslutningen af tilsætningen efterrøres 1 time ved -70°C, og derpå tildryppes 20 ml eddikesyre, hvorved reaktionsblandin-
20 gens temperatur ikke må overskride -65°C. Derefter opvarmes til stuetemperatur, og reaktionsblandingen hældes på 2000 ml isvand. Der ekstraheres 3 gange, hver gang med 500 ml diethyl-
25 ether, og de forenede organiske faser vaskes med natriumhydrogencarbonat, tørres over magnesiumsulfat og inddampes på rotationsinddamper. Ved omkrystallisation af resten fra ethanol opnås ren benzyl-4-(2,2difluorvinyloxy)-phenylketon.

Udbytte: 17,1 g (64% af det teoretiske)

Smp.: 81-85°C

30

Denne blev derpå behandlet med hydrazinhydrat på en måde svarende til den i eksempel 2 beskrevne til opnåelse af titel-udgangsmaterialet.

35

¹H-NMR: (CDCl₃, TMS, 80 MHz, ppm)

3,3-4,6 (3H,m), 6,0 (1H,dd, J₁ = 15 Hz,

J₂ = 3,5 Hz)

7,0-7,7 (9H,m).

Eksempel 6

N-(4-chlorphenyl)-4-(4-fluorphenyl)-3-[4-(1,1,2,3,3,3-hexa-fluorpropoxy)-phenyl]-4,5-dihydropyrazol-1-carboxamid

5

Dette blev fremstillet på en måde svarende til den i eksempel 1 beskrevet.

¹H-NMR (CDCl₃, TMS, 80 MHz, ppm)

10 3,9-4,9 (3H,m), 5,0 (1H, dublet 45 Hz, sekstet 6 Hz.
 6,9-7,8 (12H,m), 8,1 (1H,s).

Fremstilling af udgangsmaterialet

15 4-(4-fluorphenyl)-3-[4-(1,1,2,3,3,3-hexafluorpropoxy)-phenyl]-
 4,5-dihydroxypyrazol

2,88 g af en 80% natriumhydridsuspension i paraffin (0,1 mol) sættes til 300 ml tetrahydrofuran. 46 g (0,2 mol) 4-fluor-benzyl-4'-hydroxyphenylketon, opløst i 200 ml tetrahydrofuran, tildryppes under iskøling og omrøring. Efter at gasudviklingen er ophørt, afkøles blandingen til -50°C. Apparatet evakueres under omrøring til cirka 100 mm Hg, og man lader 36 g (0,24 mol) hexafluorpropen boble gennem. Blandingen omrøres ved 20 -50°C i 1 time, opvarmes til stuetemperatur i løbet af 2 timer og omrøres i yderligere 14 timer ved stuetemperatur. Reaktionsblandingen sættes til 1000 ml isvand og ekstraheres 3 gange, hver gang med 250 ml dichlormethan. De forenede organiske faser vaskes 2 gange med 100 ml 5% natronlud og 1 gang med 200 25 ml vand, tørres over magnesiumsulfat og inddampes på rotation-sinddamper. Ved omkrystallisation af det rå produkt fra ethanol opnås ren 4-fluorbenzyl-4'-(1,1,2,3,3,3-hexafluorpropoxy)-phenylketon i form af farveløse krystaller.

35

Udbytte: 56 g (72% af det teoretiske)

Smp.: 38°C

Denne blev derpå behandlet med hydrazinhydrat på en måde svarende til den i eksempel 2 beskrevne til opnåelse af titel-
5 udgangsmaterialet.

¹H-NMR: (CDCl₃, TMS, 80 MHz, ppm)

3,3-4,6 (3H,m), 5,0 (1H, dublet 45 Hz, sekstet 6 Hz),
10 6,9-7,8 (8H,m).

Eksempel 176

N-(4-chlorphenyl)-3-[4-(2,2-difluorcyclopropylmethoxy)phenyl]-
15 4-(4-fluorphenyl)-4,5-dihydropyrazol-1-carboxamid

Dette blev fremstillet på en måde svarende til den i eksempel 1 beskrevne.

20 Smp.: 150-151°C

Fremstilling af udgangsmaterialet

3-[4-(2,2-difluorcyclopropylmethoxy)phenyl]-4-(4-fluorphenyl)-
25 4,5-dihydropyrazol

Til en blanding af 23 g (0,1 mol) 4-fluorbenzyl-4'-(hydroxy)-phenylketon, 15,2 g (0,11 mol) kaliumcarbonat og 2 g natriumjodid i 70 ml dimethylformamid tildryppes ved 80°C 17,1 g (0,1
30 mol) 2,2-difluorcyclopropylmethylbromid. Reaktionsblandingen omrøres i 3 timer ved 80°C, og efter afkøling udhældes den i 300 ml isvand. Efter frafiltrering og omkrystallisation af resten fra diisopropylether opnås ren 4-(2,2-difluorcyclopropylmethoxy)phenyl-4'-fluorbenzylketon i form af farveløse kry-
35 staller.

Udbytte: 23,3 g (72,7% af det teoretiske)

Smp.: 93°C

Disse blev derpå behandlet med hydrazinhydrat på en måde svarende til den i eksempel 2 beskrevne til opnåelse af titeludgangsmaterialet.

¹H-NMR: (CDCl₃, TMS, 80 MHz, ppm)

1,0-2,3 (3H,m, cyclopropyl-H), 3,3-4,6 (5H,m),
6,6-7,7 (8H,m).

Eksempel 177

3,4-bis-(4-chlorphenyl)-N-[4-(2,2-difluorcyclopropyloxy)-phenyl]-4,5-dihydropyrazol-1-carboxamid

1,85 g (10 mmol) 4-(2,2-difluorcyclopropyloxy)anilin opløses i 10 ml dioxan og behandles med 0,6 ml trichlormethylchlorformiat. Blandingen opvarmes til 100°C i 3 timer under udelukkelse af fugtighed. Efter afkøling af blandingen til stuetemperatur tilsættes 2,64 g (9 mmol) 3,4-bis-(4-chlorphenyl)-4,5-dihydropyrazol, opløst i 30 ml dichlormethan, under omrøring. Efter 3 timer indampes reaktionsblandingen, og resten kromatograferes på kiselgel.

Udbytte: 2,67 g (59% af det teoretiske)

Smp.: 187-188°C

Eksempel 184

N-(4-chlorphenyl)-4-phenyl-3-[4-(2,2,2-trifluorethoxy)-phenyl]-4,5-dihydropyrazol-1-carboxamid

Dette blev fremstillet på lignende måde som det i eksempel 1 beskrevne.

Smp.: 183°C

Fremstilling af udgangsmaterialet

4-phenyl-3-[4-(2,2,2-trifluorethoxy)phenyl]-4,5-dihydropyrazol

- 5 En blanding af 12,5 g (0,059 mol) benzyl-4-hydroxyphenylketon, 11,2 g (0,08 mol) kaliumcarbonat og 0,5 g natriumjodid i 80 ml dimethylformamid opvarmes til 130°C. Ved denne temperatur til-
- dryppes i løbet af 30 min. 16,4 g (0,066 mol) 2,2,2-trifluor-
- ethyl-p-toluensulfonat, opløst i 30 ml dimethylsulfoxid. Der
- 10 omrøres derpå i 45 min. ved 130°C. Efter afkøling udhældes re-
- aktionsblandingen i 500 ml isvand, og det udfældede materiale
- fraskilles. Ved omkrystallisation fra diisopropylether/hexan
- opnås ren benzyl-4(2,2,2-trifluorethoxy)phenylketon.

- 15 Udbytte: 13,5 g (77,7% af det teoretiske)
- Smp.: 108°C

- Denne blev derpå behandlet med hydrazinhydrat på en måde sva-
- rende til den i eksempel 2 beskrevne til opnåelse af titel-
- 20 udgangsmaterialet.

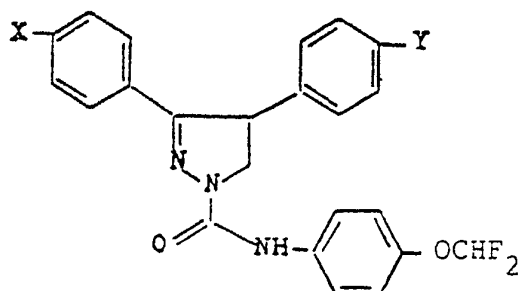
¹H-NMR: (CDCl₃, TMS, 80 MHz, ppm)

- 3,3-4,6 (3H,m), 4,25 (2H,q, J = 8 Hz, -OCH₂-CF₃),
- 4,0-6,6(1H, meget bredt signal, N-H),
- 25 6,7 (2H,d, J = 9 Hz), 7,2 (5H,s), 7,45 (2H,d, J = 9 Hz).

På analog måde fremstilles de følgende forbindelser:

30

35



	Eksempel Nr.	X	Y	smp. (°C)
5	(236) 1		F	153 - 154
	(198) 2		F	154 - 155
	(227) 3	OCH ₂ CF ₃	Cl	183
10	(237) 4		Cl	168
	(242) 5	"	H	161
	(250) 6	OCH ₂ CF ₃	"	145

Tal i parenteser refererer til gamle eksempler.

15

Testeksempel A

Virkning mod larver af kålmøl (*Plutella xylostella*).

20 Forbindelserne ifølge opfindelsen anvendtes med 0,04% virksomt stof, idet de som acetoneopløsninger eller som emulsionskoncentrater blev tilsat vand til den ønskede koncentration. Blomkålsblade (*Brassica Oleracea* var. botrytis) i polystyrenpetriskåle blev besprøjtet (4 mg sprøjtevæske/cm²) med disse

25 præparater af virksomt stof. Efter tørring af de besprøjtede overflader blev der i hver petriskål anbragt 10 unge larver af kålmøllet (*Plutella xylostella*), som derved blev udsat for det behandlede foder i de lukkede petriskåle. Derefter fulgte i

30 yderligere 3 forsøgsdage med fodring med ubehandlede blomkålsblade. Den procentiske dødelighed af larverne efter 5 dage angav virkningsgraden.

I det beskrevne forsøg udviste forbindelserne ifølge eksemplerne 1, 2, 3 og 4 en virkning på 90 - 100%.

35

Testeksempel B

Virkning mod larver (L 3) af den mexikanske bønnebille (*Epilachna varivestis*).

5

Forbindelserne ifølge opfindelsen blev benyttet i en koncentration på 0,04% virksomt stof, idet de som acetoneopløsninger eller som emulsionskoncentrater blev tilsat vand til den ønskede koncentration. Snitbønneplanter (*Phaseolus vulgaris*) på det primære bladstadium blev dyppet i præparaterne. Per forsøgsrække blev 3 plantestængler med ialt 6 primærblade anbragt i med vand fyldte glasvaser og lukket inde i plexiglas cylindere. Derefter blev der optalt 5 larver af den mexikanske bønnebille (*Epilachna varivestis*) på 3. larvestadium til hver plexiglas cylinder og holdt deri i 5 dage under forlængede dagslysbetingelser. Den procentiske dødelighed af larverne efter 5 dage angav virkningsgraden.

20

I de beskrevne forsøg udviste forbindelserne ifølge eksemplerne 1 og 3 en dødelighedsvirkning på 90 - 100%.

Testeksempel C

25

Virkning mod larver (L 2) af den ægyptiske bomuldsorm (*Spodoptera littoralis*).

30

Forbindelserne ifølge opfindelsen blev anvendt i en koncentration på 0,04% virksomt stof, idet de som acetoneopløsninger eller som emulsionskoncentrater blev tilsat vand til den ønskede koncentration. Par af småblade af hestebønne (*Vicia faba*) samt 10 larver (L 2) af den ægyptiske bomuldsorm (*Spodoptera littoralis*) per forsøgsrække blev besprøjtet med 4 mg sprøjtevæske/cm² af disse præparater i polystyrenpetriskåle. De lukkede petriskåle blev henstillet i laboratoriet under forlængede dagslysbetingelser i 2 dage. Derefter fulgte en fodring med ubehandlede hestebønneblade i yderligere 3 dage. Den procentiske dødelighed af larverne efter 5 dage angav virkningsgraden.

35

I det beskrevne forsøg udviste forbindelsen ifølge eksempel 1 en dødelighedsvirkning på 90 - 100%.

Testeksempel D

5

Virkning mod *Lucilia sericata*.

10

15

Aliquot mængder på 1 ml af en acetoneopløsning indeholdende testforbindelser i forskellige koncentrationer blev påført på 1 cm x 2 cm tandtrådsruller af bomuld, der var indeholdt i små glas (diameter 2 cm, længde 5 cm). Efter tørring blev de behandlede materialer imprægneret med 1 ml næringsopløsning, inficeret med larver af fårespyfluen (*Lucilia sericata*), lukket inde med en bomuldsprop og opbevaret ved 25°C i 24 timer. For kontrolforbindelserne var dødeligheden mindre end 5%, medens forbindelserne ifølge eksemplerne 1, 2, 3 og 5 havde en LC₅₀-værdi på 300 ppm eller mindre.

Testeksempel E

20

Insekticid virkning mod *Musca domestica*.

25

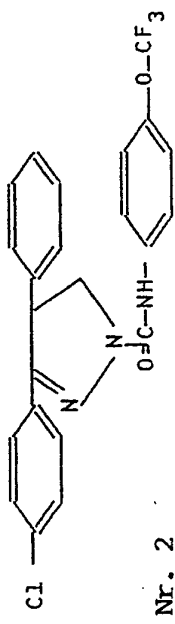
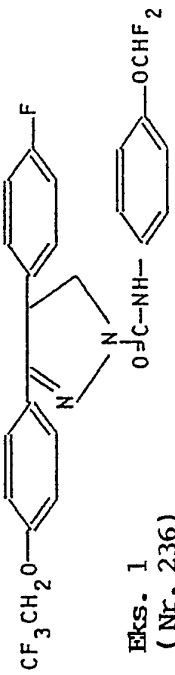
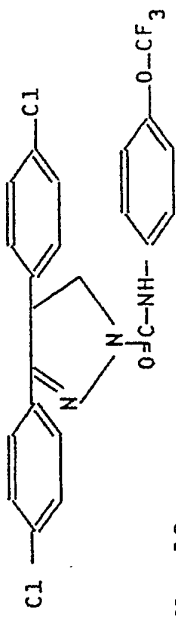
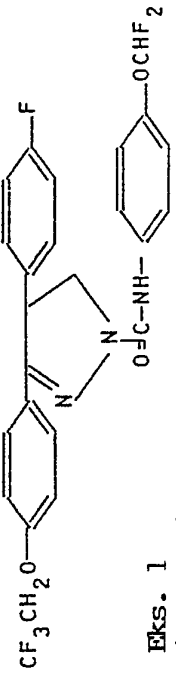
30

Aliquot mængder af acetoneopløsninger af forsøgsforbindelser i forskellige koncentrationer blev påført på filtrerpapir med en størrelse på 9 cm i diameter, der var placeret på bunden af petriskåle med en størrelse på 9 cm i diameter, som var lukket ved hjælp af glaslåg. Efter fordampning af opløsningsmidlet blev de behandlede overflader sammen med kontroloverflader, der var behandlet kun med acetone, derpå inficeret med voksne hunstuefluer (*Musca domestica*) og opbevaret ved 22°C i 24 timer. Den nødvendige koncentration til opnåelse af LD₅₀-værdien i µg aktiv forbindelse pr. dyr blev derpå registreret. Resultaterne er vist i tabel I.

35

Tabel I

Musca domestica
voksne hunner,
topisk

Forbindelse kendt fra EP-A-0021 506	LD ₅₀ (µg/lyr)	Forbindelse iflg. opfindelsen	LD ₅₀ (µg/lyr)
 Nr. 2	1,0	 Eks. 1 (Nr. 236)	0,5
 Nr. 10	1,0	 Eks. 1 (Nr. 236)	0,5

Testeksempel F

Insekticid virkning mod *Musca domestica*.

5 Aliquot mængder af acetoneopløsninger af testforbindelser i en
koncentration på 1 µg/ml blev påført på filtrerpapir med en
størrelse på 9 cm i diameter, der var placeret på bunden af
petriskåle med en størrelse på 9 cm i diameter, der var lukket
ved hjælp af glaslæg. Efter fordampning af opløsningsmidlet
10 blev de behandlede overflader sammen med kontrolflader, der
kun var blevet behandlet med acetone, derpå inficeret med
voksne hunstuefluer (*Musca domestica*) og opbevaret ved 22°C i
24 timer. Inkubationstiden mellem absorption af 1 µg aktiv
forbindelse og forekomst af eksternt synlige kontaminerings-
15 symptomer blev derpå registreret. Resultaterne er vist i tabel
II.

20

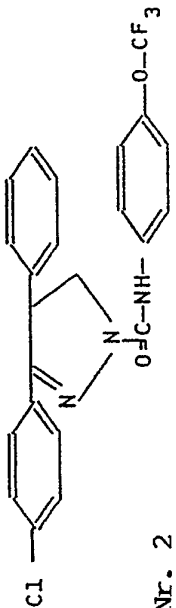
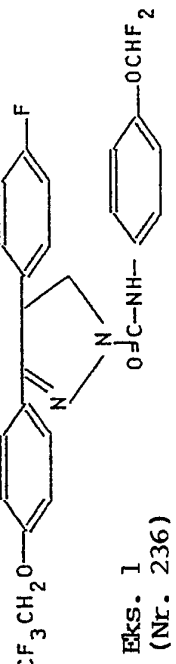
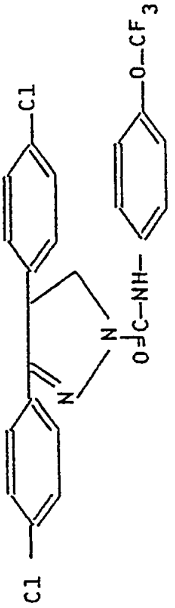
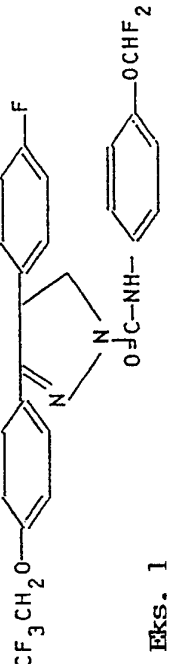
25

30

35

Tabel II Inkubationstid mellem absorption af 1 µg aktiv forbindelse og forekomst af eksternt synlige kontamineringssymptomer.

Musca domestica
voksne hunner,
topisk

Forbindelse kendt fra EP-A-0021 506	Tidsrum indtil virkning timer	Forbindelser iflg. opfindelsen	Tidsrum indtil virkning timer
Nr. 2 	3,0	Eks. 1 (Nr. 236) 	2,5
Nr. 10 	5,0	Eks. 1 (Nr. 236) 	2,5

Testeksempel G

Virkning ved helbredende behandling af hestebønner (*Vicia fabae* L.) mod sorte bønnebladlus (*Aphis fabae* scop.).

5

I et opvarmet drivhus blev spirer af hestebønne (*Vicia fabae* L.) (1 plante per potte) dyrket indtil en højde på ca. 6 cm. Planterne blev derpå behandlet med kulturer af sorte bønnebladlus (*Aphis fabae* scop.). Efter at planterne var blevet påført 100 - 200 voksne bladlus, blev de derpå besprøjtet indtil de var drypvåde med vandige præparater af hvert aktivt materiale indeholdende 400 og 1000 ppm aktivt materiale samt anbragt i et drivhus ved ca. 24°C. Efter 2 dage blev mængden af døde bladlus bestemt. Virkningen blev beregnet ifølge Abbott i sammenligning med flere ubehandlede kontrolpotter. Resultaterne er vist i tabel III.

20

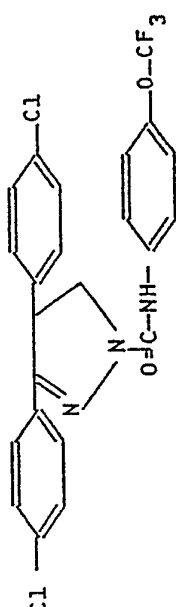
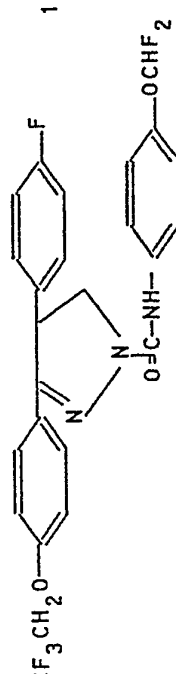
25

30

35

Tabel III

Aphis fabae

Forbindelse kendt fra	Dosis ppm	Dødelighed %	Forbindelse iflg. opfindelsen	Dosis ppm	Dødelighed %
EP-A-0021 506					
	1000	40		1000	85
	400	25		400	85
Nr. 10			Exs. 1 (Nr. 236)		

Testeksempel H

Virkning mod larver (L2) af bomuldsbladhørormen (*Spodoptera littoralis*).

5

Forbindelser ifølge opfindelsen og sammenligningsforbindelsen blev indstillet til koncentrationer på 4, 10, 25 og 64 ppm, enten som en acetoneopløsning eller et emulgerbart koncentrat. Bønnesmåblade (*Vicia fabae*) samt 10 larver (L2) af bomulds-
10 bladhørormen blev per forsøg besprøjtet med 4 mg spray/cm² af disse præparater i polystyren-petriskåle. De lukkede petriskåle blev henstillet i laboratoriet under forlængede dagslysbe-
tingelser i 2 dage. Fodring med ubehandlede bønneblade fulgte derpå i yderligere 3 dage. Den procentiske knock down (% KD)
15 efter 48 timer og den procentiske dødelighed af larverne efter 5 dage angav virkningsgraden. Resultaterne er vist i den følgende tabel IV.

20

25

30

35

Tabel IV

Spodoptera littoralis

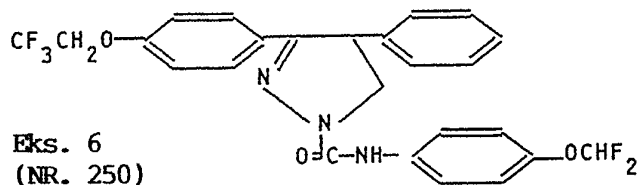
5

Koncen- tration i ppm	% KD after 48 timer	% dødelighed after 5 dage
-----------------------------	---------------------------	---------------------------------

10

Forbindelse ifølge opfindelsen

15



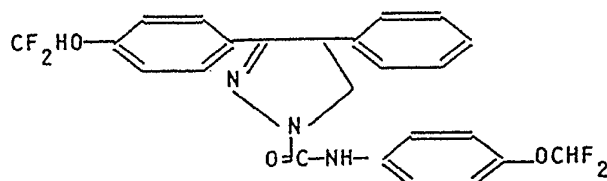
64	100	100
25	90	98
10	35	63
4	5	18

20

Forbindelse kendt fra

EP-A-0058 424

25



64	100	100
25	65	50
10	25	23
4	5	0

30

Nr. 77

35

Testeksempel I

Kontaktaktivitet mod larver (L2) af bomuldsfrøkapselormen (*Heliothis virescens*).

5

Formuleringer af forbindelser ifølge opfindelsen og af sammenligningsforbindelsen blev indstillet til et indhold af aktiv bestanddel på 4, 10, 25 og 64 ppm. Den ønskede koncentration blev opnået ved fortynding af opløsninger i acetone eller emulgerbare koncentreter med vand. Den indre overflade af petriskåle blev besprøjtet med 4 mg spray/cm² af disse præparater. Efter tørring af spraybelægningen blev 5 larver af bomuldsfrøormen per petriskål udsat for spraybelægningen i 24 timer. Larverne blev derpå placeret i ubehandlede petriskåle og fodret med en ikke-toksisk kunstig kost i yderligere 4 dage. Forsøgene blev udført i laboratoriet under forlængede dagslysbetingelser. Den procentiske knock down (% KD) af larverne efter 24 timer og 48 timer samt den procentiske dødelighed af larverne efter 5 dage viste aktivitetsniveauet. Resultaterne er vist i den følgende tabel V.

10

15

20

25

30

35

Tabel V

Heliothis virescens

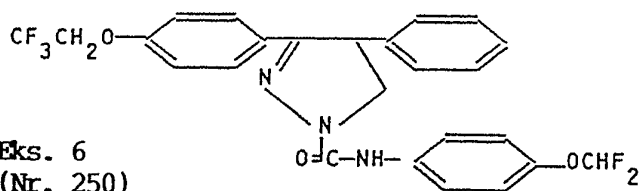
5

Koncen- tration ppm	% KD after 24 t.	% KD after 48 t.	% dødelighed after 5. dage
---------------------------	------------------------	------------------------	----------------------------------

10

Forbindelse ifølge opfindelsen

15



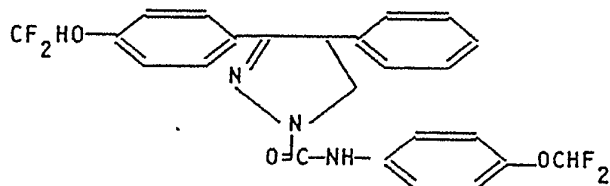
64	15	20	45
25	20	20	45
10	30	30	30
4	25	25	25

20

Forbindelse kendt fra

EP-A-0058 424

25



64	10	10	25
25	25	25	30
10	20	20	25
4	5	10	25

30

35

Testeksempel K

Kontaktaktivitet mod larver (L2) af bomuldsfrøkapselormen (*Heliothis virescens*).

5

Formuleringer af forbindelserne blev indstillet til et indhold af aktiv bestanddel på 0,0064% og 0,0025%. Den ønskede koncentration opnåedes ved fortynding af emulsionkoncentrater med vand. Den indre overflade af petriskåle blev besprøjtet med 4 mg spray/cm² af disse præparater. Efter tørring af spraybelægningen blev 5 larver af bomuldsfrøkapselormen (*Heliothis virescens*) per petriskål udsat for spraybelægningen i 24 timer. Derefter blev larverne anbragt i ubehandlede petriskåle og fodret med en ikke-toksisk kunstig kost i yderligere 3 dage. Forsøgene blev udført i laboratoriet under forlængede dagslysbetingelser. Den procentiske dødelighed af larverne efter henholdsvis 2 og 4 dage viste aktivitetsniveauet. Resultaterne er vist i den efterfølgende tabel VI.

20

25

30

35

Tabel VI

Heliothis virescens

5

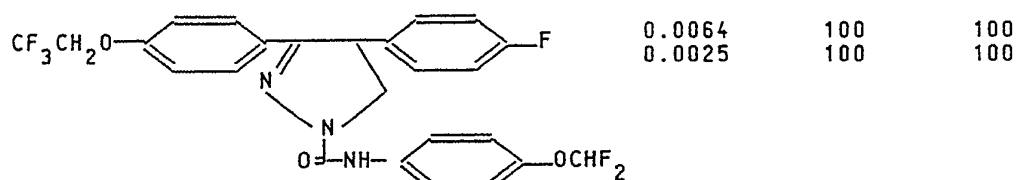
dosis
(%)aktivitet (%)
efter

2 dage 4 dage

10

Forbindelse ifølge opfindelsen

15

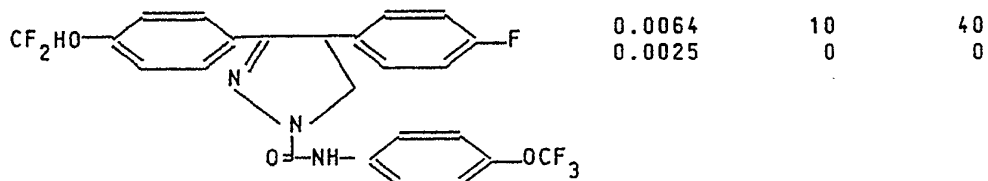
Eks. 1
(Nr. 236)

20

25

Forbindelse kendt fra

EPA-A-0058 424



30

Nr. 103

35

Testeksempel L

Virkning mod larver (L2) af kålmøl (*Plutella maculipennis*).

- 5 Forbindelserne ifølge opfindelsen og sammenligningsforbindelsen påføres som vandig suspensioner med koncentrationer af aktivt stof på 4, 10, 25 og 64 ppm. To blomkålsblade per forsøg besprøjtes med 4 mg præparat indeholdende aktivt stof per cm^2 , idet doseringen sker i petriskåle af polystyren. Efter
- 10 tørring af spraybelægningen anbringes 10 larver af den nævnte kålmølsart i hver petriskål og udsættes for den behandlede føde i laboratoriet i 48 timer og i 5 dage. Kriterierne for bestemmelse af effektiviteten er den procentiske knock down (% KD) af larverne efter 48 timer samt den procentiske dødelighed
- 15 af larverne efter 5 dage. Resultaterne er vist i den følgende tabel VII.

20

25

30

35

Tabel VII

Plutella maculipennis

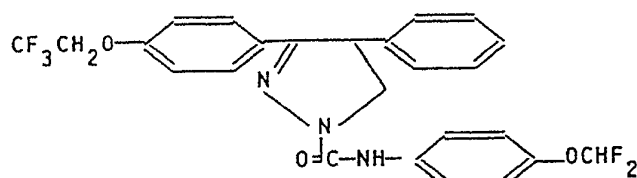
5

Koncen- tration ppm	% KD after 48 timer	% dødelighed after 5 dage
---------------------------	---------------------------	---------------------------------

10

Forbindelse ifølge opfindelsen

15



64	100	100
25	100	98
10	25	65
4	15	50

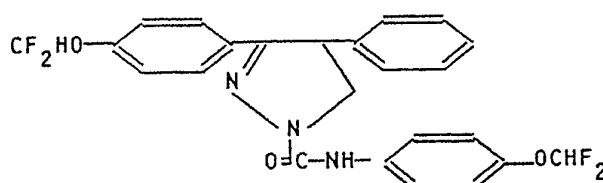
Eks. 6
(Nr. 250)

20

Forbindelse kendt fra

EP-A-0058 424

25



64	100	100
25	90	100
10	60	50
4	10	25

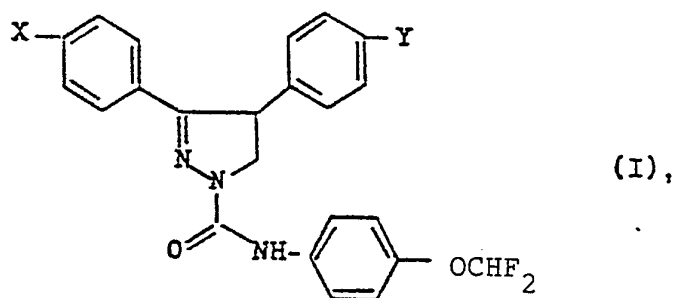
Nr. 77

30

35

P a t e n t k r a v .

1. Pyrazolinderivater, k e n d e t e g n e t ved den almene
5 formel I



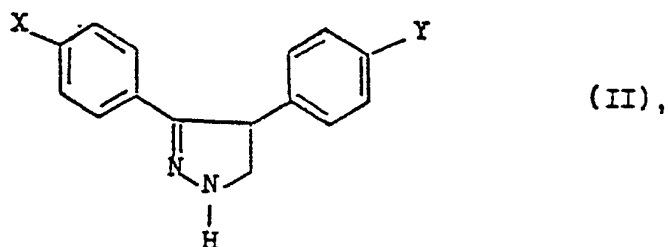
hvor i

15 X betegner 2,2-difluorcyclopropylmethoxy eller 2,2,2-trifluor-ethoxy, og

Y betegner hydrogen, halogen, C₁-4-alkyl, trifluormethyl eller C₁-4-alkoxy.

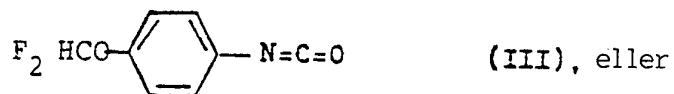
20 2. Pyrazolinderivat ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at Y betegner halogen.

3. Fremgangsmåde til fremstilling af pyrazolinderivater ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at man omsætter en pyrazo-
25 lin med den almene formel II



hvor

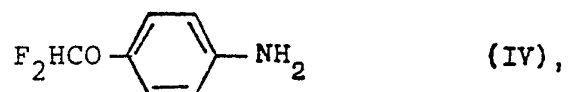
35 X og Y har samme betydning som i formel I, enten
A) med et isocyanat med formlen III



5

B) med reaktionsproduktet af chlormyresyretetrachlormethylester og en anilin med formlen IV

10



15

ved begge fremgangsmådevarianter ved en temperatur fra -20°C til 100°C , fortrinsvis ved stuetemperatur, eventuelt under anvendelse af et indifferent opløsningsmiddel.

20

4. Insekticide og akaricide midler, kendt ved et indhold af mindst én forbindelse ifølge et af de foregående krav 1 eller 2 i blanding med bære- og/eller hjælpestoffer.

25

5. Anvendelse af forbindelserne ifølge et af de foregående krav 1 eller 2 til bekæmpelse af insekter og spindemider.

30

35