



NORGE

(12) PATENT

(19) NO

(11) 309263

(13) B1

(51) Int Cl<sup>7</sup> C 07 C 43/29, 41/18, 69/716, 67/30

### Patentstyret

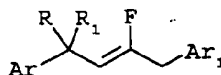
(21) Søknadsnr	19982811	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	1998.06.18	(85) Videreføringsdag	
(24) Løpedag	1998.06.18	(30) Prioritet	1997.06.19, US, 50166
(41) Alm. tilgj.	1998.12.21		
(45) Meddelt dato	2001.01.08		

(71) Patenthaver	American Cyanamid Co, 5 Giralda Farms, Madison, NJ 07940-0874, US
(72) Oppfinner	Brian Lee Buckwalter, Yardley, PA, US Timothy Claude Barden, Holland, PA, US
(74) Fullmektig	Bryn & Aarflot AS, 0104 Oslo

(54) Benevnelse **Fremgangsmåte og mellomproduktforbindelser for fremstilling av pesticide fluorolefinforbindelser**

(56) Anførte publikasjoner Ingen

(57) Sammendrag Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en fremgangsmåte for fremstilling av pesticide fluorolefinforbindelser som har strukturformelen I



(I)

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer også mellomproduktforbindelser som anvendes i fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse.

**BAKGRUNN FOR FORELIGGENDE OPPFINNELSE**

Fluorolefinforbindelser som er nyttige som pesticide midler er beskrevet i WO 94/06741 og GB 2,288,803-A. Disse patentsøknader beskriver også prosesser for fremstilling av fluorolefinforbindelser. Imidlertid er disse prosesser  
5 ikke fullstendig tilfredsstillende fordi de krever anvendelse av Grignard-reagenser, alkalimetall-forbindelser og overgangsmetall-katalysatorer. I tillegg gir disse prosesser fluorolefinforbindelsene i relativt lave utbytter.

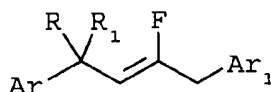
Det er derfor et mål for foreliggende oppfinnelse å tilveiebringe en ny, effektiv og virkningsfull fremgangsmåte for fremstilling av pesticide  
10 fluorolefinforbindelser som ikke krever anvendelse av Grignard-reagenser, alkalimetallforbindelser og overgangsmetallkatalysatorer.

Det er også et mål for foreliggende oppfinnelse å tilveiebringe mellomproduktforbindelser som er nyttige for fremstilling av pesticide fluorolefinforbindelser.

15 Andre mål og fordeler ifølge foreliggende oppfinnelse vil bli klare for fagfolk på området fra beskrivelsen nedenfor og de medfølgende krav.

**SAMMENFATNING AV FORELIGGENDE OPPFINNELSE**

Foreliggende omfatter en fremgangsmåte for fremstilling av en pesticid fluorolefinforbindelse som har strukturformelen I



(I)

5 hvor

R er hydrogen eller C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkyl og

R<sub>1</sub> er C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkyl eller cyklopropyl, eller R og R<sub>1</sub> danner sammen med det karbonatom til hvilket de er knyttet en cyklopropylgruppe;

Ar er fenyl eventuelt substituert med opptil tre grupper uavhengig valgt fra

10 halogenatomer, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkylgrupper, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkylgrupper, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkoksygrupper eller C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkoksygrupper, eller

1- eller 2-naftyl eventuelt substituert med opptil tre grupper uavhengig valgt fra halogenatomer, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkylgrupper, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkylgrupper, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkoksygrupper eller C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkoksygrupper;

15 Ar<sub>1</sub> er fenoksyfenyl eventuelt substituert med opptil fem grupper uavhengig valgt fra halogenatomer, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkylgrupper, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkylgrupper, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkoksygrupper eller C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkoksygrupper,

bifenyl eventuelt substituert med opptil fem grupper uavhengig valgt fra halogenatomer, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkylgrupper, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkylgrupper, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkoksygrupper eller C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkoksygrupper,

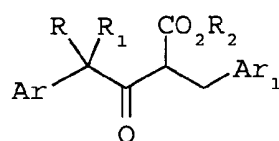
20 benzylfenyl eventuelt substituert med opptil fem grupper uavhengig valgt fra halogenatomer, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkylgrupper, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkylgrupper, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkoksygrupper eller C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkoksygrupper, eller

25 benzoylfenyl eventuelt substituert med opptil fem grupper uavhengig valgt fra halogenatomer, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkylgrupper, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkylgrupper, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkoksygrupper eller C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkoksygrupper;

og

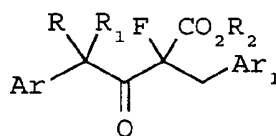
konfigurasjonen til gruppene  $\text{ArCRR}_1$ - og  $-\text{CH}_2\text{Ar}_1$  rundt enkeltbindingen er overveiende innbyrdes trans, hvilken fremgangsmåte omfatter

- 5 a) fluorering av en 4-aryl-3-okso-2-(substituert benzyl)butanoat forbindelse som har strukturformelen II



(II)

hvor  $\text{R}_2$  er  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ alkyl, og  $\text{Ar}$ ,  $\text{Ar}_1$ ,  $\text{R}$  og  $\text{R}_1$  er som beskrevet ovenfor i nærvær av en første base for å danne en 4-aryl-2-fluor-3-okso-2-(substituert benzyl)butanoat forbindelse som har strukturformelen III

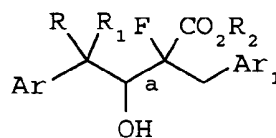


(III)

10

hvor  $\text{Ar}$ ,  $\text{Ar}_1$ ,  $\text{R}$ ,  $\text{R}_1$  og  $\text{R}_2$  er som beskrevet ovenfor;

- b) reduksjon av formel III forbindelsen for å danne en 4-aryl-2-fluor-3-hydrokso-2-(substituert benzyl)butanoatforbindelse som har strukturformelen IV

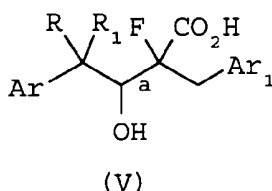


(IV)

15

hvor  $\text{Ar}$ ,  $\text{Ar}_1$ ,  $\text{R}$ ,  $\text{R}_1$  og  $\text{R}_2$  er som beskrevet ovenfor, og konfigurasjonen til gruppene  $\text{ArCRR}_1\text{CH}(\text{OH})$ - og  $-\text{CF}(\text{CO}_2\text{R}_2)\text{CH}_2\text{Ar}_1$  knyttet til bindingen merket "a" er overveiende R,S eller S,R eller en blanding derav;

c) forsåpning av formel IV forbindelsen for å danne en 4-aryl-2-fluor-3-hydroksey-2-(substituert benzyl)smørsyre-forbindelse som har strukturformelen V



5 hvor Ar, Ar<sub>1</sub>, R og R<sub>1</sub> er som beskrevet ovenfor, og konfigurasjonen til gruppene ArCRR<sub>1</sub>CH(OH)- og -CF(CO<sub>2</sub>H)CH<sub>2</sub>Ar<sub>1</sub> knyttet til bindingen merket «a» er overveiende R,S eller S,R eller en blanding derav; og

d) omsetning av formel V forbindelsen med en sulfonylhalogenid-forbindelse og en andre base.

10 Foreliggende oppfinnelse omfatter videre mellomproduktforbindelser med formler III, IV og V.

### **DETALJERT BESKRIVELSE AV FORELIGGENDE OPPFINNELSE**

En foretrukket utførelsesform ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter

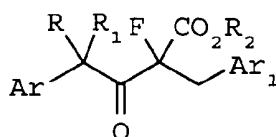
15 a) fluorering av formel II forbindelsen med minst omtrent én molar ekvivalent av et fluoreringsmiddel i nærvær av minst omtrent én molar ekvivalent av en første base, fortrinnsvis i et temperaturområde på omtrent -15 °C til 100 °C, i nærvær av et første oppløsningsmiddel for å danne et 4-aryl-2-fluor-3-okso-2-(substituert benzyl)butanoat med formel III;

20 b) reduksjon av formel III forbindelsen med minst omtrent én molar ekvivalent av et reduksjonsmiddel, fortrinnsvis i et temperaturområde på omtrent -50 °C til 80 °C, i nærvær av et andre oppløsningsmiddel for å danne et 4-aryl-2-fluor-3-hydroksey-2-(substituert benzyl)butanoat med formel IV;

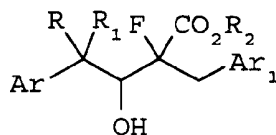
25 c) forsåpning av formel IV forbindelsen ved reaksjon med minst omtrent én molar ekvivalent av en første base, fulgt av minst omtrent én molar ekvivalent av en syre, fortrinnsvis i et temperaturområde på omtrent -15 °C til 80 °C og i nærvær av et tredje oppløsningsmiddel, for å danne en 4-aryl-2-fluor-3-hydroksey-2-(substituert benzyl)smørsyre med formel V; og

d) omsetning av formel V forbindelsen med minst omtrent én molar ekvivalent av en sulfonylhalogenidforbindelse og minst omtrent én molar ekvivalent av en andre base, fortrinnsvis i et temperaturområde på omtrent 0 °C til 130 °C, eventuelt i nærvær av et fjerde oppløsningsmiddel.

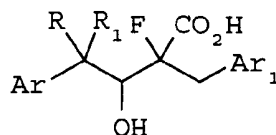
5 Foreliggende oppfinnelse omfatter også 4-aryl-2-fluor-3-okso-2-(substituert benzyl)butanoatforbindelsene, 4-aryl-2-fluor-3-hydroksey-2-(substituert benzyl)-butanoatforbindelsene og 4-aryl-2-fluor-3-hydroksey-2-(substituert benzyl)smørsyreforbindelsene som anvendes i fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse. Disse forbindelser er representert ved  
10 strukturformelene henholdsvis III, IV og V ,



(III)



(IV)



(V)

hvor

- 15 R er hydrogen eller C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkyl og  
R<sub>1</sub> er C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkyl eller syklopropyl, eller R og R<sub>1</sub> sammen med karbonatomet til hvilket de er knyttet danner en syklopropylgruppe;

Ar er fenyl eventuelt substituert med opptil tre grupper uavhengig valgt fra halogenatomer, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkylgrupper, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkylgrupper, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkoksygrupper eller C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkoksygrupper, eller 1- eller 2-naftyl eventuelt substituert med opptil tre grupper uavhengig valgt fra halogenatomer, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkylgrupper, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkylgrupper, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkoksygrupper eller C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkoksygrupper;

Ar<sub>1</sub> er fenoksyfenyl eventuelt substituert med opptil fem grupper uavhengig valgt fra halogenatomer, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkylgrupper, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkylgrupper, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkoksygrupper eller C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkoksygrupper,

bifenyl eventuelt substituert med opptil fem grupper uavhengig valgt fra halogenatomer, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkylgrupper, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkylgrupper, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkoksygrupper eller C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkoksygrupper,

benzylfenyl eventuelt substituert med opptil fem grupper uavhengig valgt fra halogenatomer, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkylgrupper, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkylgrupper, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkoksygrupper eller C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkoksygrupper, eller

benzoylfenyl eventuelt substituert med opptil fem grupper uavhengig valgt fra halogenatomer, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkylgrupper, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkylgrupper, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkoksygrupper eller C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkoksygrupper;

og

R<sub>2</sub> er C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl; og

de optiske isomerer og diastereomerene derav.

Eksempler på halogen ovenfor er fluor, klor, brom og jod. Betegnelsene "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkyl" og "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkoksy" er definert som en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkylgruppe og en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkoksygruppe substituert med ett eller henholdsvis flere halogenatomer.

Formel I produktforbindelser kan isoleres ved fortynning av reaksjonsblandingen med vann og ekstrahering av produktet med et egnet ekstraksjonsløsningsmiddel. I isolasjonsmetoden kan vanlige ekstraksjonsløsningsmidler så som eter, etylacetat, toluen, metylenklorid og lignende anvendes.

Fordelaktig tilveiebringer den unike fremgangsmåte ifølge foreliggende oppfinnelse pesticide fluorolefinforbindelser i relativt høye utbytter. I tillegg

benytter fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse ikke de uøkonomiske reagenser som kreves ved tidligere kjente prosesser.

Fluoreringsmidler egnet for anvendelse i foreliggende oppfinnelse omfatter, men er ikke begrenset til, fluor, dietylaminosvoveltrifluorid, 1-fluor-4-hydroksy-1,4-diazoniabicyklo[2,2,2]oktan bis(tetrafluorborat), N-fluorpyridinium-pyridin-  
5 heptafluordiborat, N-fluorbensensulfonimid, N-fluor-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-1,2-benzotiazol-1,1-dioksyd, et N-fluoroksatiazinon dioksyd og lignende og blandinger derav. N-Fluor-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-1,2-benzotiazol-1,1-dioksyd er et foretrukket fluoreringsmiddel.

10 Reduksjonsmidler egnet for anvendelse i foreliggende oppfinnelse gir formel IV forbindelser hvor konfigurasjon til gruppene  $\text{ArCRR}_1\text{CH(OH)-}$  og  $-\text{CF(CO}_2\text{R}_2)\text{CH}_2\text{Ar}_1$  er overveiende R,S eller S,R eller en blanding derav. Reduksjonsmidler som kan anvendes i foreliggende oppfinnelse omfatter, men er ikke begrenset til, enzymatiske reduksjonssystemer, helcelle- mikroorganismer,  
15 borhydrider så som natrium-borhydrid, natriumcyano- borhydrid, sinkborhydrid og lignende, substituerte aluminumhydrider så som litium tri-*tert*-butoksyaluminumhydrid og lignende, aluminum- $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoksyd/ $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoholkomplekser så som et aluminum-isopropoksyd/isopropanolkompleks og lignende og hydrogen i nærvær av en  
20 edelmetallkatalysator. Borhydrider er foretrukne reduksjonsmidler.

Baser egnet for anvendelse i forsåpningstrinnet ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter, men er ikke begrenset til, alkalimetallkarbonater så som natriumkarbonat og kaliumkarbonat, jordalkalimetallkarbonater så som kalsiumkarbonat, alkalimetallhydroksyder så som natriumhydroksyd og  
25 kaliumhydroksyd, jordalkalimetallhydroksyder så som kalsiumhydroksyd, alkalimetall  $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoksyder så som natriumetoksyd og kalium-*tert*-butoksyd, jordalkalimetall  $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoksyder, tallium(I)karbonat, tallium(I)  $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkoksyder og tallium(I)hydroksyd og blandinger derav, idet alkalimetallhydroksyder er foretrukne. Syrer egnet for anvendelse i foreliggende oppfinnelse omfatter  
30 mineralsyrer så som saltsyre, bromhydrogensyre, svovelsyre og lignende og sterke organiske syrer så som trifluoreddiksyre og lignende og blandinger derav, idet mineralsyrer er foretrukne.

Sulfonylhalogenidforbindelser egnet for anvendelse i foreliggende oppfinnelse omfatter, men er ikke begrenset til, alkylsulfonylklorider så som metansulfonylklorid og lignende og arylsulfonylklorider så som *p*-toluensulfonylklorid, benzensulfonylklorid og lignende og blandinger derav.

5 Første baser egnet for anvendelse i foreliggende oppfinnelse omfatter, men er ikke begrenset til, alkalimetall C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkoksyder så som natrium- etoksyd og kalium *tert*-butoksyd, alkalimetallhydrider så som natriumhydrid, alkalimetallhydroksyder så som natriumhydroksyd og kaliumhydroksyd, jordalkalimetallhydroksyder så som kalsiumhydroksyd, alkylitiumer så som *n*-  
10 butyllitium og *s*-butyllitium, aryllitiumer så som fenyl-litium, jordalkalimetall C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkoksyder, tallium(I) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkoksyder og tallium(I) hydroksyd og blandinger derav. Foretrukne første baser omfatter alkalimetall C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkoksyder og alkalimetallhydrider. Andre baser egnet for anvendelse i foreliggende oppfinnelse omfatter, men er ikke begrenset til, tertiære aminer så som tri(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkyl)aminer,  
15 pyridin og substituerte pyridiner, idet pyridin er foretrukket.

Første oppløsningsmidler egnet for anvendelse i fluoreringstrinnet ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter, men er ikke begrenset til, etere så som tetrahydrofuran, dioksan og lignende, aromatiske hydrokarboner så som toluen, benzen, xylener, mesitylen og lignende, halogenerte aromatiske hydrokarboner så  
20 som klorbenzen, fluorbenzen og lignende og karboksylsyre- amider så som N,N-dimetylformamid og lignende og blandinger derav. Foretrukne første oppløsningsmidler omfatter etere, idet tetrahydrofuran er særlig foretrukket.

Andre og tredje oppløsningsmidler (som kan være like eller forskjellige) egnet for anvendelse i foreliggende oppfinnelse omfatter, men er ikke begrenset  
25 til, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkoholer så som metanol, etanol og lignende og etere så som tetrahydrofuran, dioksan og lignende og blandinger derav. Foretrukne andre og tredje oppløsningsmidler omfatter C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkoholer idet metanol er mer foretrukket.

Fjerde oppløsningsmidler egnet for anvendelse i foreliggende oppfinnelse omfatter, men er ikke begrenset til, aromatiske hydrokarboner så som toluen,  
30 benzen, xylenes, mesitylen og lignende, halogenerte aromatisk hydrokarboner så som klorbenzen, fluorbenzen og lignende, etere så som tetrahydrofuran, dioksan og lignende, karboksylsyre-amider så som N,N-dimetylformamid og lignende,



Ar<sub>1</sub> er 3-fenoksyfenyl eventuelt substituert med opptil fem grupper uavhengig valgt fra halogenatomer, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkylgrupper, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkylgrupper, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkoksygrupper eller C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkoksygrupper,

3-bifenyl eventuelt substituert med opptil fem grupper uavhengig valgt fra halogenatomer, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkylgrupper, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkylgrupper, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkoksygrupper eller C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkoksygrupper,

3-benzylfenyl eventuelt substituert med opptil fem grupper uavhengig valgt fra halogenatomer, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkylgrupper, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkylgrupper, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkoksygrupper eller C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkoksygrupper, eller

3-benzoylfenyl eventuelt substituert med opptil fem grupper uavhengig valgt fra halogenatomer, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkylgrupper, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkylgrupper, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkoksygrupper eller C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkoksygrupper.

Fremgangsmåten ifølge foreliggende oppfinnelse er spesielt nyttig for fremstilling av pesticide fluorolefiner med formel I hvor

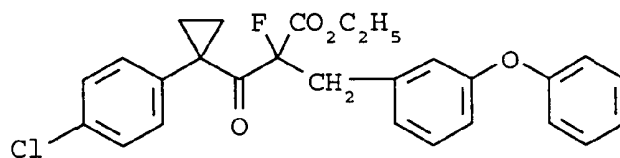
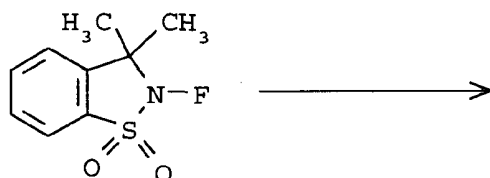
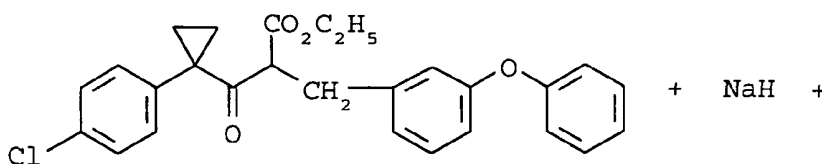
R er hydrogen og R<sub>1</sub> er isopropyl eller syklopropyl, eller R og R<sub>1</sub> er metyl eller R og R<sub>1</sub> er sammen med karbonatomet til hvilket de er knyttet danner en syklopropylgruppe;

Ar er 4-klorfenyl, 4-fluorfenyl, 4-(trifluormetoksy)fenyl eller 4-etoksyfenyl; og

Ar<sub>1</sub> er 4-fluor-3-fenoksyfenyl eller 3-fenoksyfenyl.

Foretrukne formel II utgangsforbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse er de hvor R<sub>2</sub> er C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkyl.

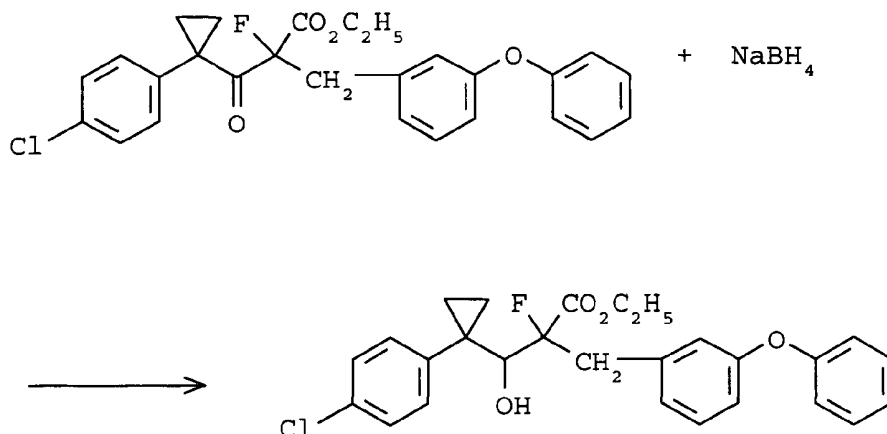
For å lette en ytterligere forståelse av foreliggende oppfinnelse, er de følgende eksempler fremlagt primært i den hensikte å illustrere mer spesifikke detaljer derav. Omfanget ifølge foreliggende oppfinnelse bør ikke anses begrenset av eksemplene, men omfatter alt materiale som er definert i kravene.

**EKSEMPEL 1****Fremstilling av etyl 1-(p-klorfenyl)- $\alpha$ -fluor- $\beta$ -okso- $\alpha$ -(m-fenoksybenzyl)cyklopropanpropionat**

- 5 En 60% natriumhydriddispersjon i olje (0,17 g, 4,3 mmol) blir vasket med heksaner, tørket og dispergert i tetrahydrofuran. Den resulterende blanding blir avkjølt med et is-vannbad, behandlet med en oppløsning av etyl 1-(p-klorfenyl)- $\beta$ -okso- $\alpha$ -(m-fenoksybenzyl)cyklopropanpropionat (1,72 g, 3,84 mmol) i tetrahydrofuran, omrørt ved 0 °C i 4 timer, behandlet med en oppløsning av N-
- 10 fluor-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-1,2-benzotiazol-1,1-dioksyd (1,10 g, 5,12 mmol) i tetrahydrofuran, omrørt ved 0 °C i 90 minutter, omrørt ved romtemperatur i én time, avkjølt i et is-vannbad, behandlet med 10 ml saltvann og fortynnet med etylacetat og vann. Den organiske fasen blir separert, vasket i rekkefølge med vann og saltvann, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert i *vaku*um ,
- 15 hvilket gir en rest. Kromatografi av resten ved anvendelse av silikagel og en 19:1 heksaner/etylacetatløsning gir tittelproduktet som en fargeløs olje (1,25 g, 70%) som identifiseres ved NMR spektralanalyse.

**EKSEMPEL 2**

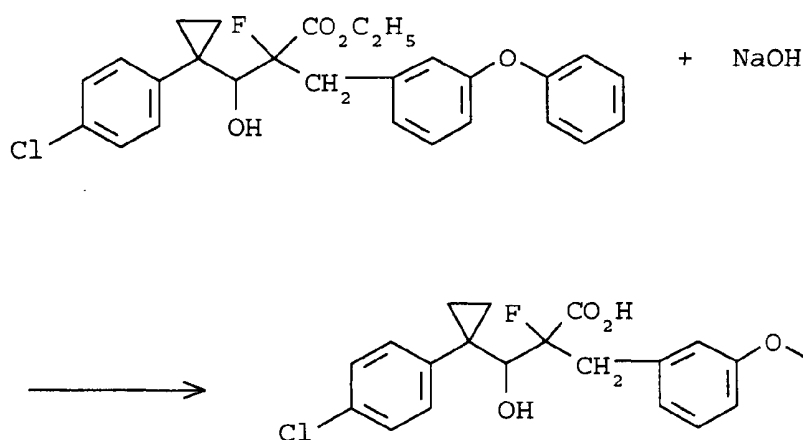
**Fremstilling av etyl 1-(p-klorfenyl)- $\alpha$ -fluor- $\beta$ -hydroksy- $\alpha$ -(m-fenoksybenzyl)cyklopropanpropionat, 9:1 [R,S og S,R] til [R,R og S,S] ratio**



- 5 Natrium-borhydrid (20 mg, 0,53 mmol) blir satt til en oppløsning av etyl 1-(p-klorfenyl)- $\alpha$ -fluor- $\beta$ -okso- $\alpha$ -(m-fenoksybenzyl)cyklopropanpropionat (214 mg, 0,46 mmol) i metanol ved 0 °C. Reaksjonsblandingen blir omrørt ved 0 °C i 20 minutter, behandlet med vann (2 ml) og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir en rest. En oppløsning av resten i etylacetat blir vasket i rekkefølge med vann og saltvann,
- 10 tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir tittelproduktet som en fargeløs gummi (224 mg, 100%) som er funnet å ha et 9:1 [R,S og S,R] til [R,R og S,S] forhold ved NMR spektralanalyse.

**EKSEMPEL 3**

- 15 **Fremstilling av 1-(p-klorfenyl)- $\alpha$ -fluor- $\beta$ -hydroksy- $\alpha$ -(m-fenoksybenzyl)cyklopropanpropionsyre, 9:1 [R,S og S,R] til [R,R og S,S] forhold**

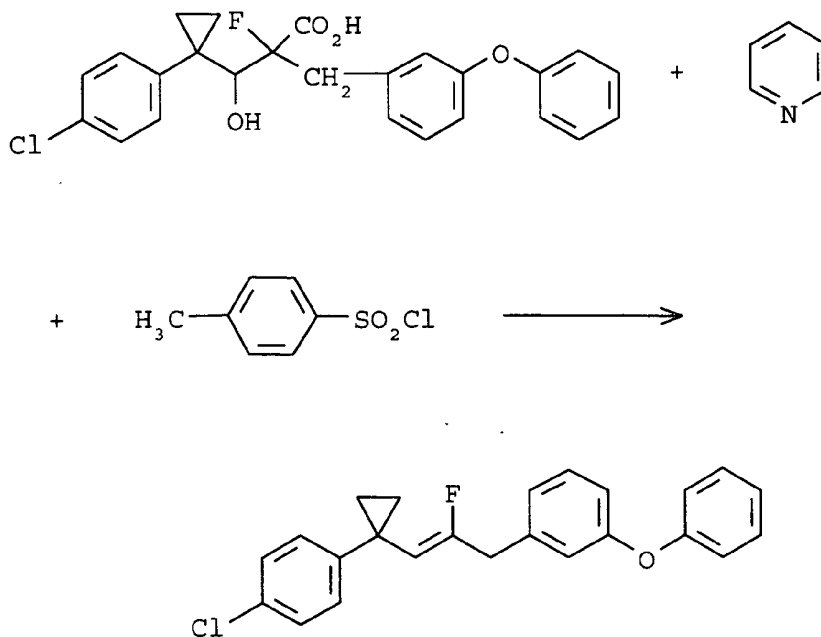


Natriumhydroksyd løsnning (3 ml av en 1 M løsnning) settes til en oppløsning av etyl 1-(p-klorfenyl)- $\alpha$ -fluor- $\beta$ -hydroksy- $\alpha$ -(m-fenoksybenzyl)cyklopropanpropionat som har et 9:1 [R,S og S,R] til [R,R og S,S] forhold (224 mg, 0,48 mmol) i metanol ved 0 °C. Reaksjonsblandingen blir rørt ved romtemperatur natten over, 5 surgjort til pH 1 med konsentrert saltsyre og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir en rest. En oppløsning av resten i etylacetat blir vasket i rekkefølge med vann og saltvann, tørket over vannfritt natriumsulfat, konsentrert *i vakuum*, fortynnet med dietyleter og heksaner og konsentrert *i vakuum*, hvilket gir tittelproduktet som et 10 hvitt skum (210 mg, 100%) som identifiseres ved NMR spektralanalyse.

#### **EKSEMPEL 4**

**Fremstilling av 1-(p-klorfenyl)-1-[2-fluor-3-(m-fenoksyfenyl)propenyl]cyklopropan, (9:1) Z til E forhold**

-14-



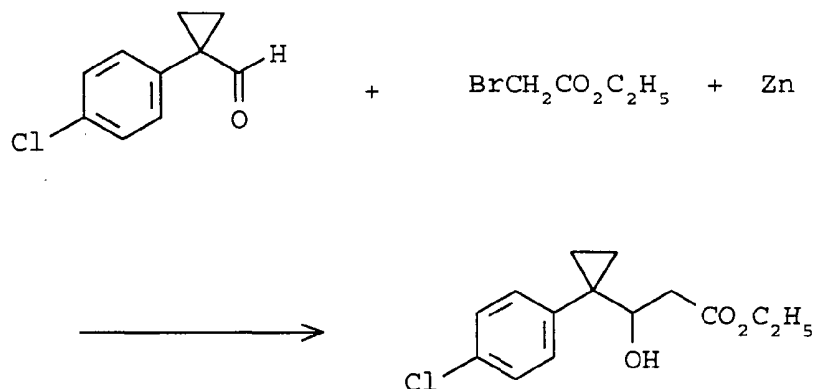
*p*-Toluensulfonylklorid (19,07 mg, 0,10 mmol) settes til en oppløsning av 1-(*p*-klorfenyl)- $\alpha$ -fluor- $\beta$ -hydroksy- $\alpha$ -(*m*-fenoksybenzyl)cyklopropan-propionsyre som har et 9:1 [R,S og S,R] til [R,R og S,S] forhold (20 mg, 0,05 mmol) i pyridin (2 ml).

- 5 Reaksjonsblandingen blir oppvarmet til 60 °C og hellet i vann. Den vandige blanding blir ekstrahert med dietyleter. De organiske ekstrakter samles, vaskes i rekkefølge med 2 N saltsyre, vann, 10% natrium- hydrogenkarbonatløsning og saltvann, tørkes over vannfritt natriumsulfat og inndampes *i vakuum*, hvilket gir tittelproduktet som en fargeløs olje (18 mg, 100%) som blir funnet å ha et 9:1 Z til
- 10 E forhold med NMR spektralanalyser.

#### **EKSEMPEL 5**

#### **Fremstilling av etyl 1-(*p*-klorfenyl)- $\beta$ -hydroksycyklopropanpropionat**

-15-



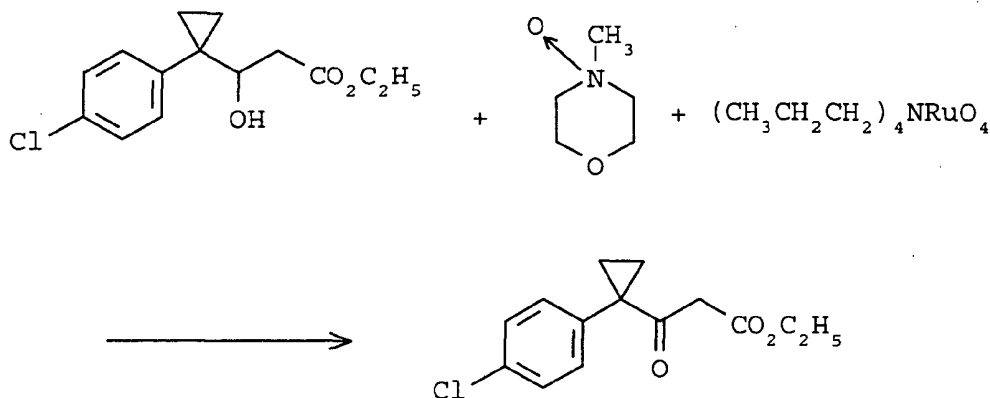
En blanding av sinkstøv (4,0 g, 61,2 mmol), etylbromacetat (6,5 ml, 58,3 mmol) og 1-(*p*-klorfenyl)cyklopropankarboksaldehyd (10,0 g, 55,4 mmol) i toluen blir rørt ved 70 °C i 45 minutter, avkjølt med et is-vannbad, behandlet med 100 ml

5 10% svovelsyre, rørt ved romtemperatur i én time og fortynnet med etylacetat. Den organiske fasen blir skilt fra, vasket i rekkefølge med 10% svovelsyre, vann, 10% natriumhydrogenkarbonat-løsning og saltvann, tørket over vannfritt natriumsulfat og inndampet *i vakuum*, hvilket gir en olje. Kromatografi av oljen ved anvendelse av silikagel og en 9:1 til 7:3 heksaner/etylacetat-gradient gir

10 tittelproduktet som en fargeløs olje (11,3 g, 76%) som identifiseres ved NMR spektralanalyser.

### EKSEMPEL 6

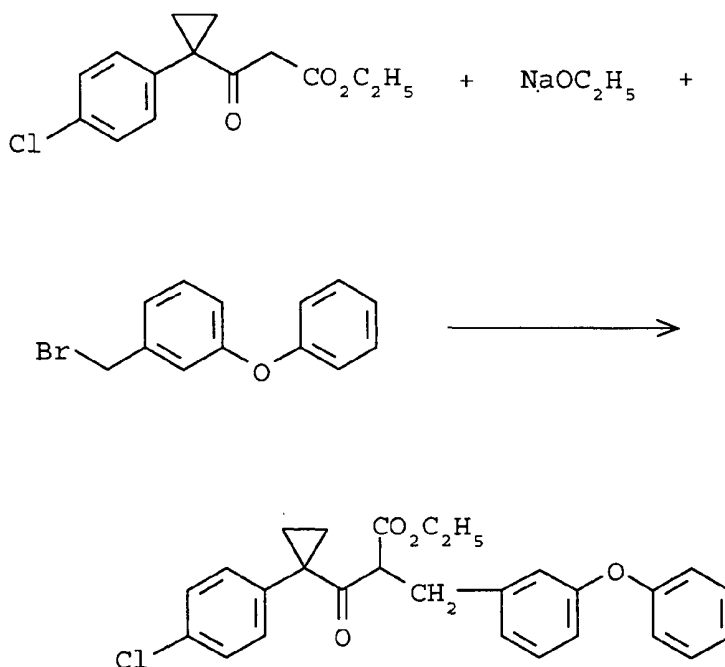
#### Fremstilling av etyl 1-(*p*-klorfenyl)- $\beta$ -okso-cyklopropanpropionat



En oppløsning av etyl 1-(*p*-klorfenyl)- $\beta$ -hydroksycyklopropanpropionat (7,9 g, 29,4 mmol) og 4-metylmorfolin N-oksyd (14,0 g, 120 mmol) i acetonitril inneholdende 30 4Å molekylsiler blir rørt ved romtemperatur i 20 minutter, behandlet med tetrapropylammonium-perrutenat (0,8 g, 2,3 mmol), rørt i to timer mens reaksjonsblandingens temperatur holdes ved romtemperatur med et is-vann bad, fortynnes med dietyleter, filtreres gjennom diatoméjord og konsentreres *i vaku*um, hvilket gir en rest. En oppløsning av resten i dietyleter blir vasket i rekkefølge med vann, 5% svovelsyre, vann og saltvann, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert *i vaku*um, hvilket gir en mørk olje. Kromatografi av oljen ved anvendelse av silikagel og en 1:19 til 3:17 etylacetat/heksaner-gradient gir tittelproduktet som en blek gul olje (4,3 g, 55%) som identifiseres ved NMR spektralanalyser.

### EKSEMPEL 7

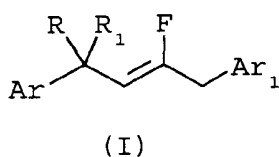
15 Fremstilling av etyl 1-(*p*-klorfenyl)- $\beta$ -okso- $\alpha$ -(*m*-fenoksybenzyl)cyclopropanpropionat



En blanding av natrium (0,31 g, 13,5 mmol) i etanol (90 ml) blir rørt ved romtemperatur inntil natriumet er løst. Den resulterende løsning blir oppvarmet til 70 °C, behandlet dråpevis med en oppløsning av etyl 1-(*p*-klorfenyl)- $\beta$ -oksocyklopropanpropionat (3,4 g, 12,8 mmol) i etanol, omrørt ved 70 °C for én  
5 time, behandlet dråpevis med en oppløsning av  $\alpha$ -brom-*m*-tolyl-fenyl-eter (4,0 g, 15,2 mmol) i etanol, rørt ved tilbakesløp natten over, rørt ved romtemperatur i to dager og inndampet *i vakuum*, hvilket gir en rest. En oppløsning av resten i etylacetat blir vasket i rekkefølge med vann, 10% natriumhydrogenkarbonat løsning og saltvann, tørket over vannfritt natriumsulfat og konsentrert *i vakuum*,  
10 hvilket gir en olje. Kromatografi av oljen ved anvendelse av silikagel og en 19:1 heksaner/etylacetat-løsning gir tittelproduktet som en fargeløs olje (5,24 g, 92%) som identifiseres ved NMR spektralanalyse.

## PATENTKRAV:

1. Fremgangsmåte for fremstilling av en fluorolefinforbindelse med strukturformelen I



hvor

R er hydrogen eller C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkyl og

R<sub>1</sub> er C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkyl eller cyklopropyl eller R og R<sub>1</sub> danner sammen med karbonatomet til hvilket de er knyttet en cyklopropylgruppe;

Ar er fenyl eventuelt substituert med opptil tre grupper uavhengig valgt fra halogenatomer, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkylgrupper, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkylgrupper, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkoksygrupper eller C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkoksygrupper, eller 1- eller 2-naftyl eventuelt substituert med opptil tre grupper uavhengig valgt fra halogenatomer, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkylgrupper, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkylgrupper, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkoksygrupper eller C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkoksygrupper;

Ar<sub>1</sub> er fenoksyfenyl eventuelt substituert med opptil fem grupper uavhengig valgt fra halogenatomer, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkylgrupper, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkylgrupper, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkoksygrupper eller C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkoksygrupper,

bifenyl eventuelt substituert med opptil fem grupper uavhengig valgt fra halogenatomer, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkylgrupper, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkylgrupper, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkoksygrupper eller C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkoksygrupper,

-19-

benzylfenyl eventuelt substituert med opptil fem grupper uavhengig

valgt fra halogenatomer, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkylgrupper,

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkylgrupper, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkoksygrupper eller

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkoksygrupper, eller

benzoylfenyl eventuelt substituert med opptil fem grupper uavhengig

valgt fra halogenatomer, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkylgrupper,

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkylgrupper, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkoksygrupper eller

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkoksygrupper;

og

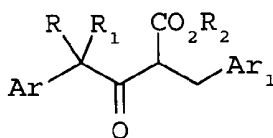
konfigurasjonen til gruppene ArCRR<sub>1</sub>- og -CH<sub>2</sub>Ar<sub>1</sub> rundt enkeltbindingen er

overveiende innbyrdes trans,

karakterisert ved at fremgangsmåten omfatter

a) fluorering av en 4-aryl-3-okso-2-(substituert benzyl)butanoat-

forbindelse som har strukturformelen II

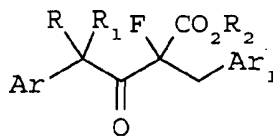


(II)

hvor R<sub>2</sub> er C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>alkyl og Ar, Ar<sub>1</sub>, R og R<sub>1</sub> er som beskrevet ovenfor, i nærvær

av en første base for å danne en 4-aryl-2-fluor-3-okso-2-(substituert

benzyl)butanoat forbindelse som har strukturformelen III

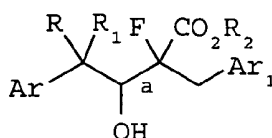


(III)

hvor Ar, Ar<sub>1</sub>, R, R<sub>1</sub> og R<sub>2</sub> er som beskrevet ovenfor;

-20-

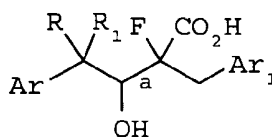
b) reduksjon av formel III forbindelsen for å danne en 4-aryl-2-fluor-3-hydroksy-2-(substituert benzyl)butanoat forbindelse som har strukturformelen IV



(IV)

hvor Ar, Ar<sub>1</sub>, R, R<sub>1</sub> og R<sub>2</sub> er som beskrevet ovenfor, og konfigurasjonen til gruppene ArCRR<sub>1</sub>CH(OH)- og -CF(CO<sub>2</sub>R<sub>2</sub>)CH<sub>2</sub>Ar<sub>1</sub> knyttet til bindingen merket «a» er overveiende R,S eller S,R eller en blanding derav;

c) forsåpning av formel IV forbindelsen for å danne en 4-aryl-2-fluor-3-hydroksy-2-(substituert benzyl)smørsyre-forbindelse som har strukturformelen V



(V)

hvor Ar, Ar<sub>1</sub>, R og R<sub>1</sub> er som beskrevet ovenfor, og konfigurasjonen til gruppene ArCRR<sub>1</sub>CH(OH)- og -CF(CO<sub>2</sub>H)CH<sub>2</sub>Ar<sub>1</sub> knyttet til bindingen merket «a» er overveiende R,S eller S,R eller en blanding derav; og

d) omsetning av formel V forbindelsen med en sulfonylhalogenid-forbindelse og en andre base.

2. Fremgangsmåte ifølge krav 1, karakterisert ved at den første base er valgt fra gruppen bestående av et alkalimetallhydroksyd, et

jordalkalimetallhydroksyd, et alkalimetall C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkoksyd, et jordalkalimetall-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkoksyd, et tallium(I) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkoksyd, tallium(I) hydroksyd, et alkalimetallhydrid, et alkylitium og et aryllitium, og de andre base er et tertiært amin valgt fra gruppen bestående av et tri(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkyl)amin, pyridin og et substituert pyridin.

3. Fremgangsmåte ifølge krav 1, karakterisert ved at nevnte fluoreringstrinn omfatter omsetning av formel II forbindelsen med et fluoreringsmiddel valgt fra gruppen bestående av fluor, dietylaminosvoveltrifluorid, 1-fluor-4-hydroksy-1,4-diazoniabicyklo[2,2,2]oktan bis(tetrafluorborat), N-fluorpyridinium pyridin heptafluordiborat, N-fluorbensensulfonimid, N-fluor-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-1,2-benzotiazol-1,1-dioksyd og et N-fluor oksatiazinon-dioksyd.

4. Fremgangsmåte ifølge krav 1, karakterisert ved at nevnte reduksjonstrinn omfatter omsetning av formel III forbindelsen med et reduksjonsmiddel valgt fra gruppen bestående av et borhydrid, et substituert aluminiumhydrid, et aluminium-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkoksyd/C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkohol-kompleks og hydrogen i nærvær av en edelmetallkatalysator.

5. Fremgangsmåte ifølge krav 1, karakterisert ved at nevnte forsåpningstrinn omfatter omsetning av formel IV forbindelsen med en base valgt fra gruppen bestående av et alkalimetallkarbonat, et jordalkalimetallkarbonat, et alkalimetallhydroksyd, et jordalkalimetallhydroksyd, et alkalimetall C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkoksyd, et jordalkalimetall C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkoksyd, tallium(I) karbonat, et tallium(I) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkoksyd og tallium(I)hydroksyd.

6. Fremgangsmåte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d a t sulfonylhalogenidforbindelsen er valgt fra gruppen bestående av et alkylsulfonylchlorid og et arylsulfonylchlorid.

7. Fremgangsmåte ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d a t R er hydrogen og R<sub>1</sub> er isopropyl eller cyklopropyl, eller R og R<sub>1</sub> er metyl eller R og R<sub>1</sub> danner sammen med karbonatomet til hvilket de er knyttet en cyklopropylgruppe;

Ar er fenyl eventuelt substituert med opptil tre grupper uavhengig valgt fra halogenatomer, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkylgrupper, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkylgrupper, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkoksygrupper eller C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkoksygrupper;

Ar<sub>1</sub> er 3-fenoksyfenyl eventuelt substituert med opptil fem grupper uavhengig valgt fra halogenatomer, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkylgrupper, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkylgrupper, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkoksygrupper eller C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkoksygrupper,

3-bifenyl eventuelt substituert med opptil fem grupper uavhengig valgt fra halogenatomer, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkylgrupper, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkylgrupper, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkoksygrupper eller C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkoksygrupper,

3-benzylfenyl eventuelt substituert med opptil fem grupper uavhengig valgt fra halogenatomer, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkylgrupper, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkylgrupper, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkoksygrupper eller C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkoksygrupper, eller

3-benzoylfenyl eventuelt substituert med opptil fem grupper uavhengig valgt fra halogenatomer, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkylgrupper, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkylgrupper, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkoksygrupper eller C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkoksygrupper; og

R<sub>2</sub> er C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkyl.

8. Fremgangsmåten ifølge krav 7, k a r a k t e r i s e r t v e d a t Ar er 4-klorfenyl, 4-fluorfenyl, 4-(trifluormetoksy)fenyl eller 4-etoksyfenyl; og Ar, er 4-fluor-3-fenoksyfenyl eller 3-fenoksyfenyl.

9. Fremgangsmåte ifølge krav 7 k a r a k t e r i s e r t v e d a t den andre base er et tertiær amin valgt fra gruppen bestående av et tri(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkyl)amin, pyridin og et substituert pyridin;

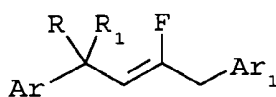
nevnte fluoreringstrinn omfatter omsetning av formel II forbindelsen med minst omtrent én molar ekvivalent av et fluoreringsmiddel valgt fra gruppen bestående av fluor, dietylaminosvoeltrifluorid, 1-fluor-4-hydroksey-1,4-diazonia-bicyklo[2,2,2]oktan-bis(tetrafluorborat), N-fluorpyridinium-pyridin-heptafluordiborat, N-fluorbenzensulfonimid, N-fluor-3,3-dimetyl-2,3-dihydro-1,2-benzotiazol-1,1-dioksyd og et N-fluor-oksatiazinon-dioksyd, i nærvær av minst omtrent én molarekvivalent av den første base, som er valgt fra gruppen bestående av et alkalimetallhydrokseyd, et jordalkalimetallhydrokseyd, et alkalimetall C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkokseyd, et jordalkalimetall C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkokseyd, et tallium(I) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkokseyd, tallium(I) hydrokseyd, et alkalimetallhydrid, et alkylitium og et aryllitium, i nærvær av et første oppløsningsmiddel, ved en temperatur i det omtrentelige området -15°C til 100°C;

nevnte reduksjonstrinn omfatter omsetning av formel III forbindelsen med minst én molarekvivalent av et reduksjonsmiddel valgt fra gruppen bestående av et borhydrid, et substituert aluminumhydrid, et aluminum C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkokseyd/C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkohol-kompleks og hydrogen i nærvær av en edelmetallkatalysator, ved en temperatur i det omtrentelige området -50°C til 80°C, i nærvær av et andre oppløsningsmiddel;

nevnte forsåpningstrinn omfatter omsetning av formel IV forbindelsen med minst omtrent én molarekvivalent av en base valgt fra gruppen bestående av et alkalimetallkarbonat, et jordalkalimetallkarbonat, et alkalimetallhydroksyd, et jordalkalimetallhydroksyd, et alkalimetall C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkoksyd, et jordalkalimetall C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkoksyd, tallium(I)-karbonat, et tallium(I) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkoksyd og tallium(I)hydroksyd, fulgt av minst omtrent én molarekvivalent av en syre, ved en temperatur i det omtrentelige område -15°C til 80°C, i nærvær av et tredje oppløsningsmiddel; og

nevnte reaksjon med sulfonylhalogenidforbindelsen omfatter minst omtrent én molarekvivalent av en sulfonylhalogenidforbindelse valgt fra gruppen bestående av et alkylsulfonylchlorid og et arylsulfonylchlorid og minst én molarekvivalent av en andre base syre, ved en temperatur i det omtrentelige område 0°C til 130°C, i nærvær av et fjerde oppløsningsmiddel.

10. Fremgangsmåte for fremstilling av en fluorolefinforbindelse som har strukturformelen I



(I)

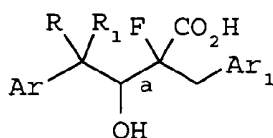
hvor

R er hydrogen eller C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkyl og

R<sub>1</sub> er C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkyl eller cyklopropyl, eller R og R<sub>1</sub> danner sammen med karbonatomet til hvilket de er knyttet en cyklopropylgruppe;

Ar er fenyl eventuelt substituert med opptil fem grupper uavhengig valgt fra halogenatomer, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkylgrupper, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkylgrupper, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkoksygrupper eller C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkoksygrupper, eller 1- eller 2-naftyl eventuelt substituert med opptil tre grupper uavhengig valgt fra halogenatomer, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkylgrupper, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkylgrupper, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkoksygrupper eller C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkoksygrupper; Ar<sub>1</sub> er fenoksyfenyl eventuelt substituert med opptil fem grupper uavhengig valgt fra halogenatomer, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkylgrupper, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkylgrupper, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkoksygrupper eller C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkoksygrupper, bifenyl eventuelt substituert med opptil fem grupper uavhengig valgt fra halogenatomer, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkylgrupper, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkylgrupper, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkoksygrupper eller C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkoksygrupper, benzylfenyl eventuelt substituert med opptil fem grupper uavhengig valgt fra halogenatomer, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkylgrupper, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkylgrupper, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkoksygrupper eller C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkoksygrupper, eller benzoylfenyl eventuelt substituert med opptil fem grupper uavhengig valgt fra halogenatomer, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkylgrupper, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkylgrupper, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkoksygrupper eller C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkoksygrupper; og konfigurasjonen til gruppene ArCRR<sub>1</sub>- og -CH<sub>2</sub>Ar<sub>1</sub> rundt enkeltbindingen er overveiende innbyrdes trans,

k a r a k t e r i s e r t v e d a t fremgangsmåten omfatter omsetning av en 4-aryl-2-fluor-3-hydrokxy-2-(substituert benzyl)smørsyre-forbindelse som har strukturformelen V

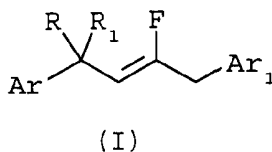


(V)

hvor Ar, Ar<sub>1</sub>, R og R<sub>1</sub> er som beskrevet ovenfor, og konfigurasjonen til gruppene ArCRR<sub>1</sub>CH(OH)- og -CF(CO<sub>2</sub>H)CH<sub>2</sub>Ar<sub>1</sub> knyttet til bindingen merket «a» er overveiende R,S eller S,R eller en blanding derav, med en sulfonylhalogenidforbindelse og en base.

11. Fremgangsmåte ifølge krav 10, k a r a k t e r i s e r t v e d a t sulfonylhalogenidforbindelsen er valgt fra gruppen bestående av et alkylsulfonylchlorid og et arylsulfonylchlorid, og basen er et tertiært amin.

12. Fremgangsmåte for fremstilling av en fluorolefinforbindelse som har strukturformelen I



hvor

R er hydrogen eller C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkyl og

R<sub>1</sub> er C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkyl eller cyklopropyl eller R og R<sub>1</sub> danner sammen med karbonatomet til hvilket de er knyttet en cyklopropylgruppe;

Ar er fenyli eventuelt substituert med opptil tre grupper uavhengig valgt fra halogenatomer, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkylgrupper, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkylgrupper, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkoksygrupper eller C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkoksygrupper, eller 1- eller 2-naftyl eventuelt substituert med opptil tre grupper uavhengig valgt fra halogenatomer, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkylgrupper, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkylgrupper, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkoksygrupper eller C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkoksygrupper;

Ar<sub>1</sub> er fenoksyfenyl eventuelt substituert med opptil fem grupper uavhengig

valgt fra halogenatomer, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkylgrupper,

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkylgrupper, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkoksygrupper eller

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkoksygrupper,

bifenyl eventuelt substituert med opptil fem grupper uavhengig valgt fra

halogenatomer, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkylgrupper, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkylgrupper,

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkoksygrupper eller C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkoksygrupper,

benzylfenyl eventuelt substituert med opptil fem grupper uavhengig

valgt fra halogenatomer, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkylgrupper,

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkylgrupper, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkoksygrupper eller

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkoksygrupper, eller

benzoylfenyl eventuelt substituert med opptil fem grupper uavhengig

valgt fra halogenatomer, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkylgrupper,

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkylgrupper, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkoksygrupper eller

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkoksygrupper;

og

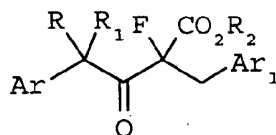
konfigurasjonen til gruppene ArCRR<sub>1</sub>- og -CH<sub>2</sub>Ar<sub>1</sub> rundt enkeltbindingen er

overveiende innbyrdes trans,

k a r a k t e r i s e r t v e d at fremgangsmåten omfatter

a) reduksjon av en 4-aryl-2-fluor-3-okso-2-(substituert benzy)butanoat-

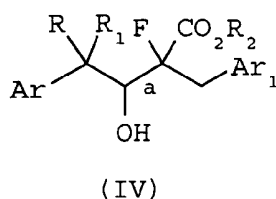
forbindelse som har strukturformelen III



(III)

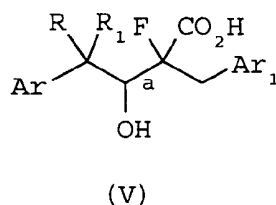
-28-

hvor  $R_2$  er  $C_1$ - $C_6$ alkyl og Ar,  $Ar_1$ , R og  $R_1$  er som beskrevet ovenfor, for å danne en 4-aryl-2-fluor-3-hydroksey-2-(substituert benzyl)butanoat-forbindelse som har strukturformelen IV



hvor Ar,  $Ar_1$ , R,  $R_1$  og  $R_2$  er som beskrevet ovenfor og konfigurasjonen til gruppene  $ArCRR_1CH(OH)$ - og  $-CF(CO_2R_2)CH_2Ar_1$  knyttet til bindingen merket «a» er overveiende R,S eller S,R eller en blanding derav;

b) forsåpning av formel IV forbindelsen for å danne en 4-aryl-2-fluor-3-hydroksey-2-(substituert benzyl)smørsyre-forbindelse som har strukturformelen V



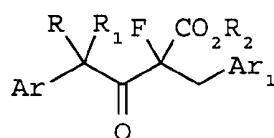
hvor Ar,  $Ar_1$ , R og  $R_1$  er som beskrevet ovenfor, og konfigurasjonen til gruppene  $ArCRR_1CH(OH)$ - og  $-CF(CO_2H)CH_2Ar_1$  knyttet til bindingen merket «a» er overveiende R,S eller S,R eller en blanding derav; og

c) omsetning av formel V forbindelsen med en sulfonylhalogenid-forbindelse og en base.

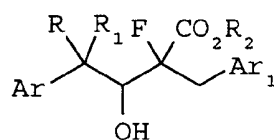
13. Fremgangsmåte ifølge krav 12 karakterisert ved at nevnte reduksjonstrinn omfatter omsetning av formel III forbindelsen med et

reduksjonsmiddel valgt fra gruppen bestående av et borhydrid, et substituert aluminumhydrid, et aluminum-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkoksyd/C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkohol-kompleks og hydrogen i nærvær av en edelmetallkatalysator; nevnte forsåpningstrinn omfatter omsetning av formel IV forbindelsen med en base valgt fra gruppen bestående av et alkalimetallkarbonat, et jordalkalimetallkarbonat, et alkalimetallhydroksyd, et jordalkalimetallhydroksyd, et alkalimetall-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkoksyd, et jordalkalimetall C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkoksyd, tallium(I)karbonat, et tallium(I) C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkoksyd og tallium(I) hydroksyd; sulfonylhalogenidforbindelsen er valgt fra gruppen bestående av et alkylsulfonylchlorid og et arylsulfonylchlorid; og basen er et tertiært amin.

## 14. Forbindelse karakteriseret ved strukturformelen

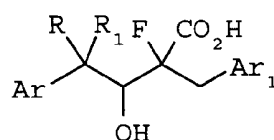


(III)



(IV)

eller



(V)

hvor

R er hydrogen eller C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkyl og

R<sub>1</sub> er C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkyl eller cyklopropyl eller R og R<sub>1</sub> danner sammen med karbonatomet til hvilket de er knyttet en cyklopropylgruppe;

Ar er fenyl eventuelt substitueret med op til tre grupper uafhængig valgt fra

halogenatomer, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkylgrupper, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkylgrupper,

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkoxygrupper eller C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkoxygrupper, eller

1- eller 2-naftyl eventuelt substitueret med op til tre grupper uafhængig valgt

fra halogenatomer, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkylgrupper, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkylgrupper,

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkoxygrupper eller C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkoxygrupper;

$Ar_1$  er fenoksyfenyl eventuelt substituert med opptil fem grupper uavhengig valgt fra halogenatomer,  $C_1$ - $C_4$ alkylgrupper,  $C_1$ - $C_4$ halogenalkylgrupper,  $C_1$ - $C_4$ alkoksygrupper eller  $C_1$ - $C_4$ halogenalkoksygrupper, bifenyl eventuelt substituert med opptil fem grupper uavhengig valgt fra halogenatomer,  $C_1$ - $C_4$ alkylgrupper,  $C_1$ - $C_4$ halogenalkylgrupper,  $C_1$ - $C_4$ alkoksygrupper eller  $C_1$ - $C_4$ halogenalkoksygrupper, benzylfenyl eventuelt substituert med opptil fem grupper uavhengig valgt fra halogenatomer,  $C_1$ - $C_4$ alkylgrupper,  $C_1$ - $C_4$ halogenalkylgrupper,  $C_1$ - $C_4$ alkoksygrupper eller  $C_1$ - $C_4$ halogenalkoksygrupper, eller benzoylfenyl eventuelt substituert med opptil fem grupper uavhengig valgt fra halogenatomer,  $C_1$ - $C_4$ alkylgrupper,  $C_1$ - $C_4$ halogenalkylgrupper,  $C_1$ - $C_4$ alkoksygrupper eller  $C_1$ - $C_4$ halogenalkoksygrupper;

og

$R_2$  er  $C_1$ - $C_6$ alkyl; og  
de optiske isomerer og diastereomerene derav.

15. Forbindelse ifølge krav 14 karakterisert ved at  $R$  er hydrogen og  $R_1$  er isopropyl eller syklopropyl, eller  $R$  og  $R_1$  er metyl, eller  $R$  og  $R_1$  danner sammen med karbonatomet til hvilket de er knyttet en syklopropylgruppe;
- $Ar$  er fenyl eventuelt substituert med opptil tre grupper uavhengig valgt fra halogenatomer,  $C_1$ - $C_4$ alkylgrupper,  $C_1$ - $C_4$ halogenalkylgrupper,  $C_1$ - $C_4$ alkoksygrupper eller  $C_1$ - $C_4$ halogenalkoksygrupper;
- $Ar_1$  er 3-fenoksyfenyl eventuelt substituert med opptil fem grupper uavhengig valgt fra halogenatomer,  $C_1$ - $C_4$ alkylgrupper,  $C_1$ - $C_4$ halogenalkylgrupper,  $C_1$ - $C_4$ alkoksygrupper eller  $C_1$ - $C_4$ halogenalkoksygrupper,
- 3-bifenyl eventuelt substituert med opptil fem grupper uavhengig valgt fra halogenatomer,  $C_1$ - $C_4$ alkylgrupper,  $C_1$ - $C_4$ halogenalkylgrupper,  $C_1$ - $C_4$ alkoksygrupper eller  $C_1$ - $C_4$ halogenalkoksygrupper,
- 3-benzylfenyl eventuelt substituert med opptil fem grupper uavhengig valgt fra halogenatomer,  $C_1$ - $C_4$ alkylgrupper,  $C_1$ - $C_4$ halogenalkylgrupper,  $C_1$ - $C_4$ alkoksygrupper eller  $C_1$ - $C_4$ halogenalkoksygrupper, eller



bifenyl eventuelt substituert med opptil fem grupper uavhengig valgt fra halogenatomer, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkylgrupper, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkylgrupper, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkoksygrupper eller C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkoksygrupper, benzylfenyl eventuelt substituert med opptil fem grupper uavhengig valgt fra halogenatomer, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkylgrupper, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkylgrupper, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkoksygrupper eller C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkoksygrupper, eller benzoylfenyl eventuelt substituert med opptil fem grupper uavhengig valgt fra halogenatomer, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkylgrupper, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkylgrupper, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkoksygrupper eller C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkoksygrupper;

og

R<sub>2</sub> er C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>alkyl; og

de optiske isomerer derav.

18. Forbindelse ifølge krav 17 k a r a k t e r i s e r t v e d a t R og R<sub>1</sub> er metyl eller R og R<sub>1</sub> danner sammen med karbonatomet til hvilket de er knyttet en cyklopropylgruppe;
- Ar er fenyl eventuelt substituert med opptil tre grupper uavhengig valgt fra halogenatomer, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkylgrupper, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkylgrupper, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkoksygrupper eller C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkoksygrupper;
- Ar<sub>1</sub> er 3-fenoksyfenyl eventuelt substituert med opptil fem grupper uavhengig valgt fra halogenatomer, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkylgrupper, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkylgrupper, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkoksygrupper eller C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkoksygrupper,
- 3-bifenyl eventuelt substituert med opptil fem grupper uavhengig valgt fra halogenatomer, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkylgrupper, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkylgrupper, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkoksygrupper eller C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkoksygrupper,
- 3-benzylfenyl eventuelt substituert med opptil fem grupper uavhengig valgt fra halogenatomer, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkylgrupper, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkylgrupper, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkoksygrupper eller C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkoksygrupper, eller
- 3-benzoylfenyl eventuelt substituert med opptil fem grupper uavhengig valgt fra halogenatomer, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkylgrupper,

C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkylgrupper, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkoksygrupper eller  
C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>halogenalkoksygrupper;

og

R<sub>2</sub> er C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>alkyl.

19. Forbindelse ifølge krav 18, k a r a k t e r i s e r t v e d a t  
Ar er 4-klorfenyl, 4-fluorfenyl, 4-(trifluormetoksy)fenyl eller 4-etoksyfenyl; og  
Ar<sub>1</sub> er 4-fluor-3-fenoksyfenyl eller 3-fenoksyfenyl.