

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

(19) ES	(11) NUMERO	(10) A1
(21)	478426	
(22)	FECHA DE PRESENTACION	
	27 FEB. 1979	

(Case K. 2557 + K. 2558  
+ K. 2682 + K. 2692)

**PATENTE DE INVENCION**

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		
20714-A/78	28 Febrero 1.978	Italia
20713-A/78	28 Febrero 1.978	Italia
31310-A/78	27 Diciembre 1.978	Italia
19703-A/79	30 Enero 1.979	Italia

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	E07C 69/14; A01N 9/24	

(64) TITULO DE LA INVENCION

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ESTERES DE ACIDOS 2,2-DIMETIL-CICLOPROPAN CARBOXILICOS"

(71) SOLICITANTE (ES)

MONTEDISON, S.p.A.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

MILAN (Italia)

(72) INVENTOR (ES)

Paolo PICCARDI - Francesco CORDA - Franco GOZZO -  
Augusto MENCONI - Angelo LONGONI

(73) TITULAR (ES)

MONTEDISON, S.p.A.

(74) REPRESENTANTE

D. JAIME ISERN CUYAS, Agente Oficial de la Propiedad Industrial

POOR  
QUALITY

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a una nueva clase de piretroides, y más particularmente se refiere a nuevos ésteres de ácidos 2,2-dimetil-ciclopropanocarboxílicos substituidos en posición 3 del anillo ciclopropílico con una cadena polihalogenada saturada o insaturada de tres átomos de carbono, y su empleo como insecticidas. Además se refiere también a los nuevos ácidos ciclopropanocarboxílicos antes citados, sus ésteres con alquilos inferiores y sus procedimientos de síntesis.

Los piretrinos (o pyrethrum), o sea ésteres de ácido crisantémico (ácido 2,2-dimetil-3-isobutenil-ciclopropanocarboxílico) con una retronolona (2-alquencil-3-metil-ciclopent-2-en-4-olona), son insecticidas de origen natural cuyas características son una rápida y elevada actividad insecticida combinada con una baja toxicidad para mamíferos.

Sin embargo, el pyrethrum es fácilmente degradable bajo agentes atmosféricos y este comportamiento hace que el pyrethrum resulte inapropiado para la protección de cultivos agrícolas, limitando su empleo a aplicaciones interiores. Además tiene un elevado coste debido a en parte la complejidad de los procedimientos de extracción y, en parte, a la exigencia de un apareamiento con sustancias sinérgicas apropiadas.

Para superar todos estos problemas se ha sintetizado un gran número de sustancias estructuralmente similares al pyrethrum (piretroides) con el fin de conservar la actividad insecticida y la baja toxicidad frente a los mamíferos y al propio tiempo para obtener moléculas que sean más resistentes a los agentes atmosféricos (véase, por ejemplo "Synthetic Pyrethroids" (M. Elliott Ed.) ACS

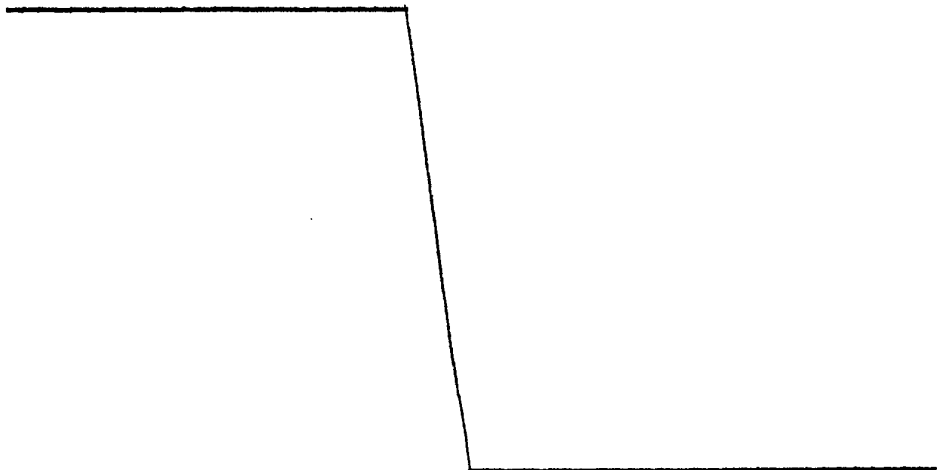
Symposium Series nº 42, Washington 1977).

La investigación se ha dirigido hacia la síntesis de nuevos derivados de ácido 2,2-dimetil-ciclopropancarboxílico y de sustancias análogas, así como hacia la síntesis de alcoholes análogos a las el-lopertenolonas, así como hacia nuevos grupos con funciones alcohólicas para ser esterificados con los derivados o análogos de ácido 2,2-dimetil-ciclopropancarboxílico. Son numerosos los derivados de ácido 2,2-dimetil-ciclopropancarboxílico sustituidos en la posición 3.

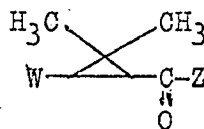
Entre éstos los más prometedores desde el punto de vista de la estabilidad son aquellos que en la posición 3 comportan un grupo beta,beta-dihalovinílico [J. Parkas et al., Chem. Listy 52, 688 (1958); M. Elliott et al., Nature (London) 246, 1969 (1973); M. Elliot et al., J. chem. Soc., Perkin 1, 1974, 2470].

En la tabla 1 que sigue se han recogido algunos de los piretroides sintéticos que muestran propiedades interesantes.

20

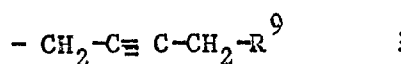
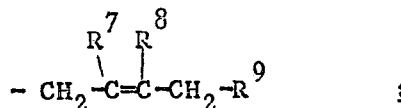
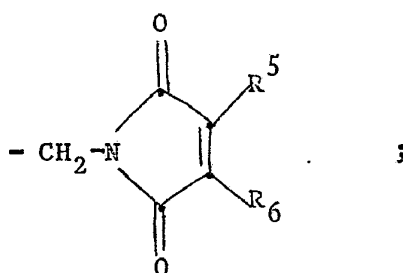


T A B L A 1



Nombre común	W	Z	Fuente bibliográfica
Piretrino I			Origen natural
Alettrino			Schechter et al. J.A.C.S. <u>71</u> , 3165 (1949)
Rosmetrino			Elliott et al., Nature (London), <u>213</u> , 493 (1967)
Tetrametrino			Kato et al., Agric. Biol. Chem. <u>28</u> , 914 (1964)
Fenotri-no			Fujimoto et al., Agric. Biol. Chem., <u>37</u> , 2681 (1973)
Permetrino			M. Elliott et al., Nature (London); <u>246</u> , 169 (1973) Pestic. Sci., <u>6</u> , 537 (1975)
Cipermetrino			M. Elliott - ACS Symposium Series n° 42 - Washington 1977
Decametrino			M. Elliott - ACS Symposium Series n° 42 - Washington 1977





donde  $\text{R}^1 = \text{H}, \text{CN}, \text{C}\equiv\text{CH}$

15  $\text{R}^2 = 3\text{-fenoxilo}, 3\text{-bencilo}, 4\text{-alilo}, 4\text{-propargilo},$

$\text{R}^3 = \text{H},$  alquilo enlazado al anillo heterocíclico en  
posición 3 o 2;

$\text{R}^4 =$  (en posición 4 o 5 del anillo heterocíclico)  
bencilo, benzilo, fenoxilo, alilo, propargilo;

20  $\text{Y}' = \text{O}, \text{S};$

$\text{R}^5$  y  $\text{R}^6 =$  alquilo  $\text{C}_1\text{-C}_3$ , o  $\text{R}^5$  y  $\text{R}^6$  forman, conjunta-  
mente, un anillo ortocondensado, aromático, hete-  
roaromático o alifático (saturado o insaturado);

$\text{R}^7$  y  $\text{R}^8$  (iguales o distintos entre sí) = H, halógeno,

25

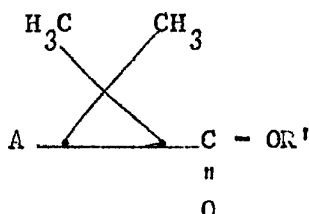
$\text{CH}_3,$   
 $\text{R}^9 =$  fenilo, vinilo, vinilo substituido, fenoxilo.

Los compuestos de la fórmula general I  
están dotados de elevada actividad insecticida así como aca-  
ricida.

30 Además se han descubierto, y ello consti-  
tuye otro objeto de este invento, nuevos derivados de áci-  
do 2,2-dimetil-ciclopropanocarboxílico cubiertos por la fór-

mula general (II) siguiente:

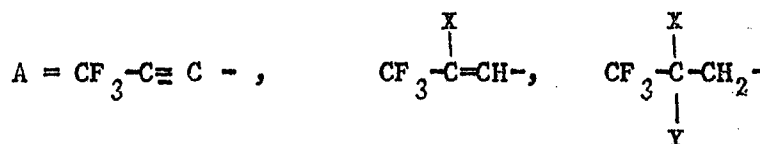
5



en donde

10

R' = H, alquilo inferior;



en donde

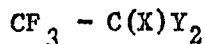
15

X = H, F, Cl, Br o Y = Cl, Br).

Los compuestos de la fórmula II son útiles intermediarios para la síntesis de los nuevos piretroides de la fórmula general I.

20

Uno de los procedimientos para la preparación de los derivados de la fórmula general (II), que constituye otro objeto de este invento, se lleva a cabo a partir de etanos polifluoro halogenados de la fórmula:



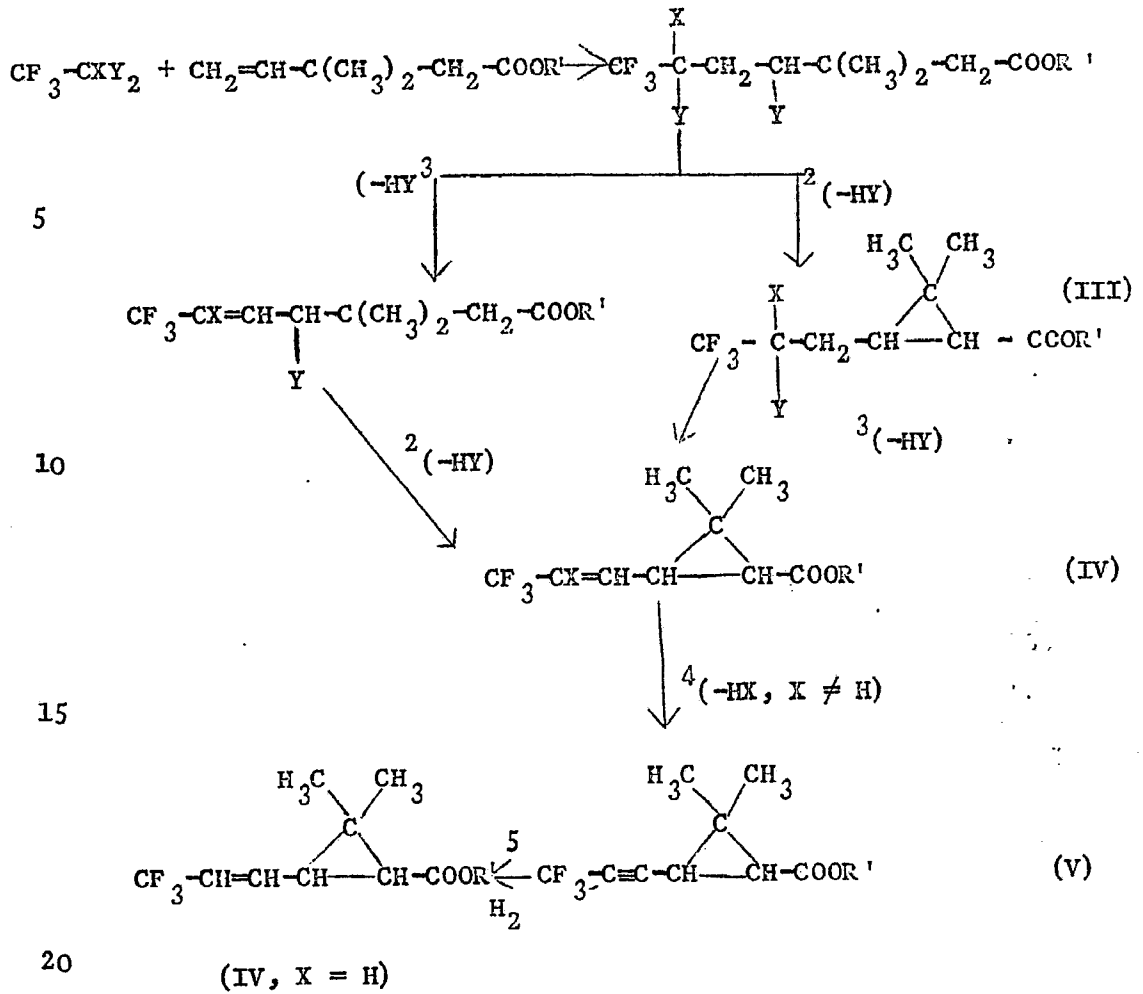
25

(en donde X e Y tienen el mismo significado que el expuesto para la fórmula general (I) y se desarrolla según las etapas expuestas en el esquema I.

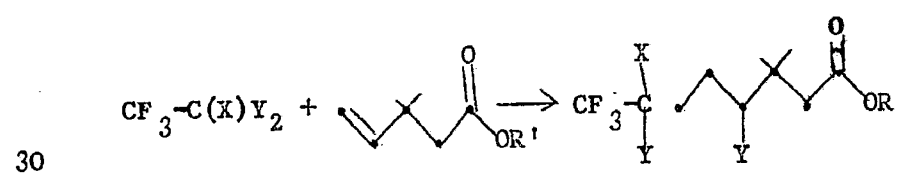
Esquema 1 (R', X e Y tienen el significado antes indicado)

30

---

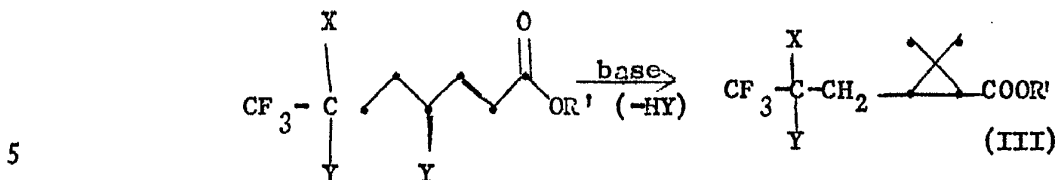


1) Adición de un compuesto  $\text{CF}_3\text{-C(X)Y}_2$  al doble enlace de un éster de ácido 3,3-dimetil-4-pentenoico, en presencia de promotores de reacción radicalica, según la ecuación:



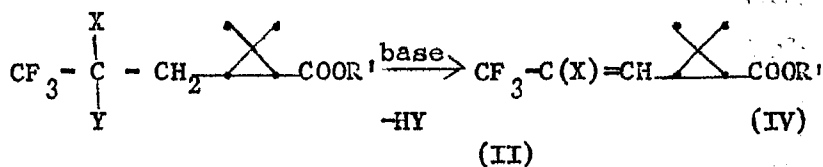
2) Ciclización del aducto así obtenido en presencia de

una base:



3) Deshidrohalogenación mediante tratamiento ulterior con una base:

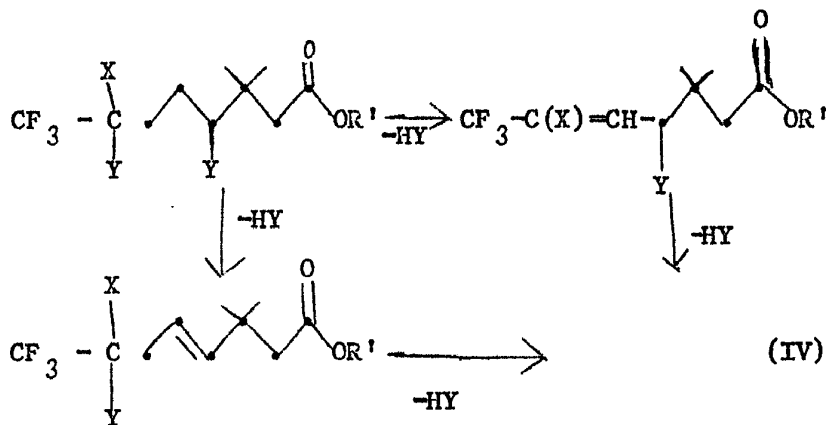
10



15

dependiendo de las condiciones bajo las que se lleven a cabo las últimas dos reacciones y de la neutralidad del halógeno Y, la etapa 3) puede obtenerse a medida que prosiga la etapa 2) o puede aún precederla según también las se-

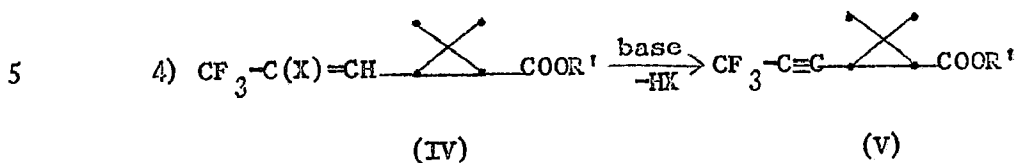
20



30

Quando en los compuestos de la fórmula

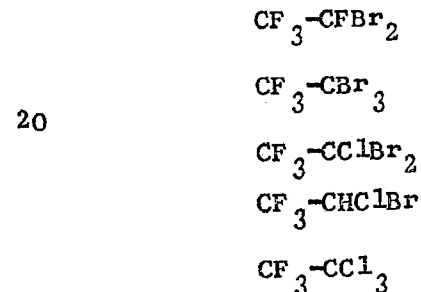
IV, X representa un halógeno, los compuestos pueden someterse a una reacción ulterior de deshidrohalogenación según la ecuación:



10 Asimismo esta reacción, si se desea, puede llevarse a cabo junto con las etapas 2 y 3, sin aislar los compuestos de la fórmula general IV.

Los compuestos de partida del tipo  $\text{CF}_3-\text{C}(\text{X})\text{Y}_2$  son todos productos conocidos, fácilmente obtenibles a partir de polifluoro-etanos que se encuentran en el mercado, por medio de reacciones de redordenación conocidas.

15 Algunos ejemplos de compuestos del tipo  $\text{CF}_3-\text{C}(\text{X})\text{Y}_2$  son:



25 Los promotores apropiados de la reacción de adición 1) son los peróxidos orgánicos tal como tercibutil-peróxido, benzoil-peróxido, o diacetil-peróxido, azo-derivados tal como azo-bis-isobutironitrilo, complejos conteniendo metales de transición tal como, por ejemplo, los formados mediante sales de hierro o cobre con aminas alifáticas, o de nuevo sistemas de transferencia Redox.

30 La reacción 1) se lleva a cabo haciendo reac-

cionar, en presencia de cantidades catalíticas de uno de los promotores de reacción radicálicos citados, el polihalogenetano con un éster de ácido 3,3-dimetil-pentenoico, de preferencia en una relación molar polihalogenetano/éster superior a 1, a temperaturas comprendidas entre 50° y 200°C.

La reacción puede llevarse a cabo, convenientemente, en una autoclave, bajo presión autógena, o a presión atmosférica, en un disolvente inerte a la temperatura de reflujo.

La reacción de ciclización 2) tiene lugar bajo la acción de una base fuerte tal como un alcoholato alcalino o hidruro sódico, en un disolvente polar a temperaturas comprendidas entre -20° y + 50°C.

Un tratamiento prolongado con la misma base o bajo condiciones de temperatura ligeramente más drásticas puede causar la ulterior deshidrohalogenación según la ecuación 3) y, cuando X es un átomo de halógeno, según la ecuación 4).

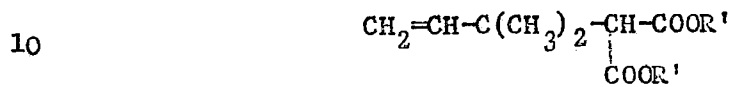
Alternativamente la reacción de eliminación del ácido HY puede llevarse a cabo ya sea antes como después de la etapa de ciclización, mediante la acción de bases inorgánicas o de aminas aceptoras de ácido.

Los compuestos preparados de conformidad con el procedimiento descrito anteriormente son, en general, ésteres etílicos o ésteres metílicos, de los que son fácilmente obtenibles los ácidos correspondientes mediante reacciones de hidrólisis comunes.

Cuando las reacciones de eliminación de los ácidos HY y de ácidos HX se llevan a cabo con bases inorgánicas tales como hidróxido sódico o potásico, se obtiene contemporáneamente la hidrólisis del grupo éster de

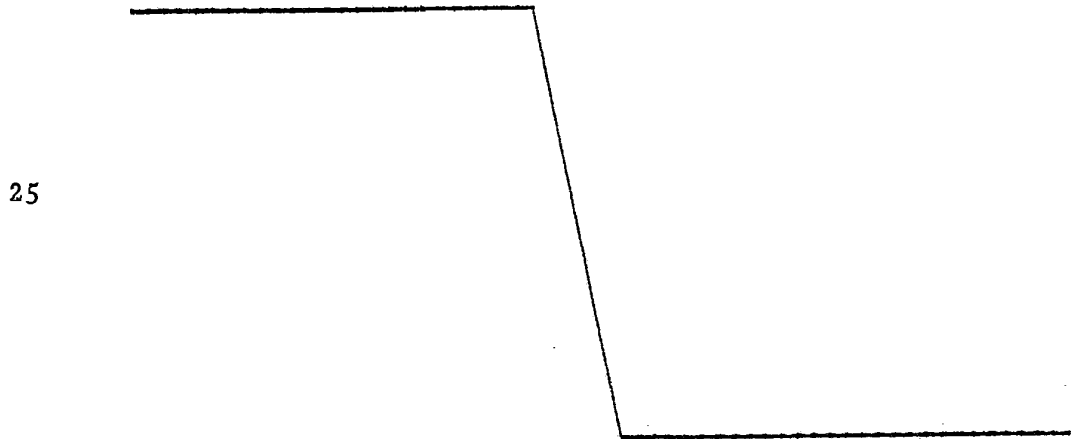
modo que, mediante una acidificación subsiguiente se obtienen directamente los compuestos en forma de ácido libre.

Los compuestos de la fórmula II pueden prepararse también siguiendo otro procedimiento, y ello constituye un objeto adicional del presente invento, que tiene como una primera etapa la adición de un compuesto de la fórmula:  $CF_3-CXY_2$  a un éster de ácido 2-alcóxicarbonil-3,3-dimetil-4-pentenoico de la fórmula:

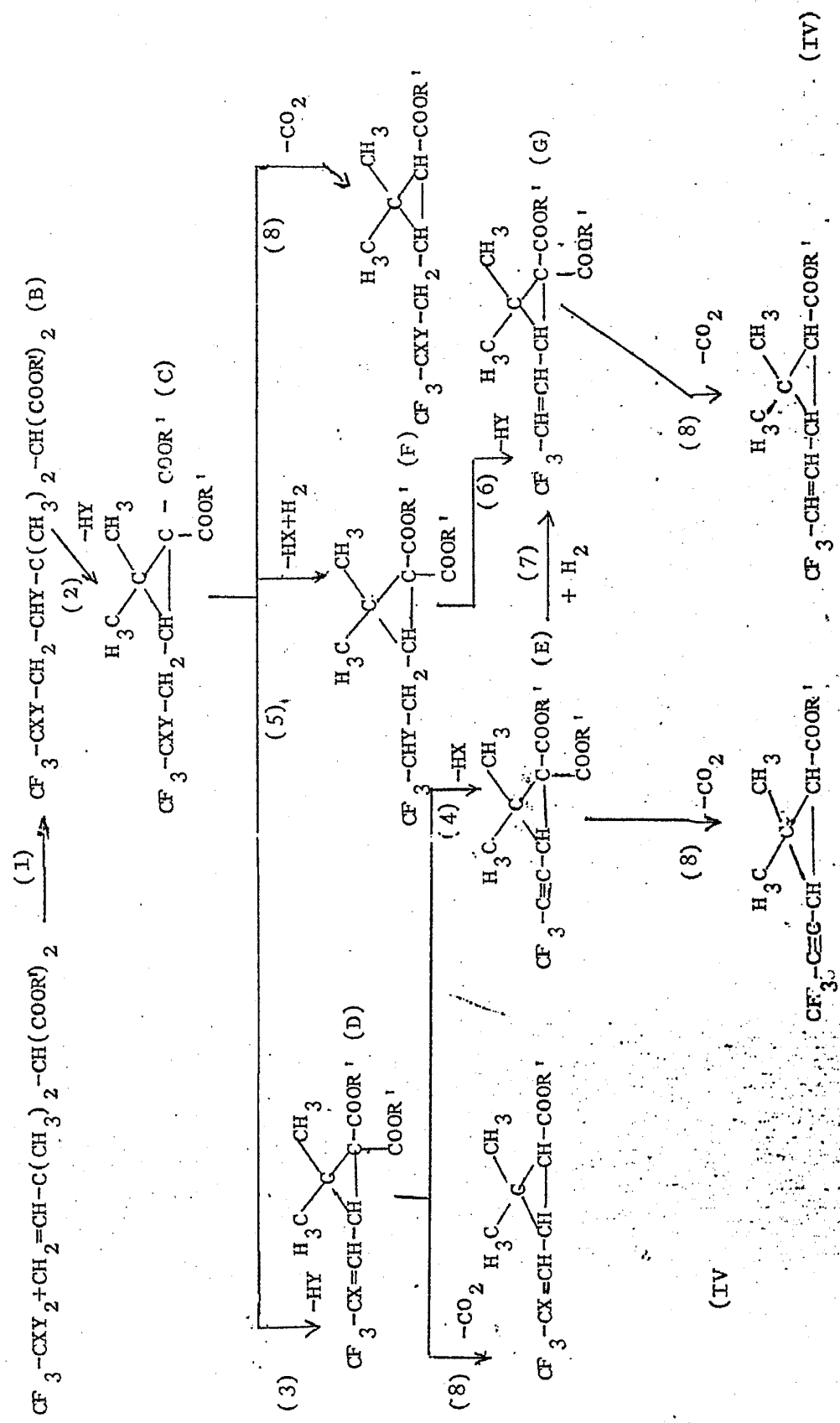


y que se desarrolla según dos formas distintas, dependiendo del sustituyente A que se desee situar en posición 3 del anillo ciclopropílico. El compuesto de partida (éster 2-alcóxicarbonil-3,3-dimetil-4-pentenoico) puede obtenerse fácilmente por reacción de 3-cloro-3-metil-buteno (1) y un éster malónico (Patente belga nº 851.524).

En el esquema siguiente se han resumido las etapas que, según este segundo procedimiento, conduce a la obtención de los compuestos de la fórmula general II.



Esquema 2 (R', X e Y tienen el significado antes indicado)



Ahora se expondrán con detalle las diversas etapas resumidas en el esquema 2.

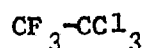
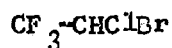
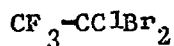
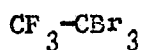
Reacción 1 (esquema 2)

5 La reacción 1 se lleva a cabo en presencia de promotores de reacción radicalicos tal como peróxidos orgánicos, por ejemplo tercibutil-peróxido, benzoil-peróxido o diacetil-peróxido; azo-derivados tal como azo-bis-isobutironitrilo, complejos conteniendo sales de metales de transición tal como, por ejemplo, los formados por sales de hierro o de cobre con aminas alifáticas, o sistemas de transferencia redox.

10 La reacción (1) se lleva a cabo haciendo reaccionar, en presencia de cantidades catalíticas de uno de los promotores de reacción radicalicos antes citados, polihalogenetano de la fórmula  $CF_3-CXY_2$  con un éster de ácido 2-alcoxicarbonil-3,3-dimetil-4-pentenoico, de preferencia en una relación molar polihalogen-etano/éster superior a 1, a temperaturas comprendidas entre 50° y 200°C.

15 La reacción puede llevarse a cabo, convenientemente, en una autoclave, bajo presión autógena o presión atmosférica, en disolventes inertes a la temperatura de reflujo.

Algunos ejemplos de compuestos del tipo  $CF_3-C(X)Y_2$  son:



Reacción 2 (esquema 2)

Se lleva a cabo tratando el aducto obtenido mediante la reacción 1 (B) con un equivalente de una base alcalina ( $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{KOH}$ ,  $\text{NaOH}$ ,  $\text{C}_2\text{H}_5\text{ONa}$ ), en un disolvente orgánico.

5

De este modo se obtiene el diéster del ácido 1,1-ciclopropanodicarboxílico indicado con la letra (C) en el esquema 2.

10

A partir del compuesto (C) se pueden seguir diversos métodos para modificar la cadena polihalogenada en posición 3 del anillo ciclopropílico y para llevar a cabo la descarboxilación.

Reacción 3 (esquema 2)

15

El derivado ciclopropánico obtenido en la etapa 2 se deshidrohalogena mediante tratamiento con un equivalente de una base alcalina, siendo ésta, de preferencia, un alcoholato sódico.

20

Opcionalmente el mismo tipo de intermedio puede obtenerse directamente a partir del aducto descrito en la etapa 1, mediante tratamiento con dos equivalentes de una base alcalina.

De este modo se obtiene el ciclopropanodicarboxilato indicado con la letra (D).

Reacción 4 (esquema 2)

25

El compuesto D se deshidrohalogena ulteriormente (cuando  $X = \text{Cl}$ ,  $\text{Br}$ ) mediante tratamiento con un exceso de una base, de preferencia un alcoholato alcalino o mediante  $\text{NaNH}_2$  en un disolvente orgánico.

30

De este modo se obtiene el intermedio (E).

Reacción 5 (esquema 2)

El ciclopropandicarboxilato (C) se somete a hidrogenólisis mediante la acción de polvo de zinc en ácido clorhídrico, en ácido acético o en metil- o etil-alcohol, obteniéndose de este modo el intermediario (F).

5 Esta reacción se lleva a cabo cuando X = Cl, Br, y resulta en la introducción de un átomo de hidrógeno en lugar de un halógeno (X = H).

Reacción 6 (esquema 2)+

10 El intermediario (F) se somete a deshidrohalogenación bajo las mismas condiciones reaccionales de la reacción 3, obteniéndose de este modo el intermediario (G) que puede obtenerse también mediante hidrogenación catalítica (reacción 7, esquema 2) del triple enlace de la cadena en posición 3 del anillo ciclopropílico del interme-

15 diario (E). El sistema catalítico utilizado en la reacción 7 puede elegirse entre los convencionalmente utilizados para las reducciones selectivas del triple enlace al doble enlace, tal como por ejemplo: hidrógeno sobre catalizador paladiado;

20 Na/NH<sub>3</sub> líquido;  
Hidrobtoración seguido de hidrólisis con ácidos alifáticos (tetrahedro 1977, 33, pág. 1845).

Por medio de las reacciones descritas hasta ahora se obtienen ciclopropandicarboxilatos (C,D,E,-

25 F,G,) que ya comportan, en la posición 3, las cadenas polihalogenadas correspondientes a los distintos significados del sustituyente A en la fórmula general.

A partir de éstos, mediante descarboxilación (Reacción 8) se obtienen los compuestos de la fórmula general.

30 Reacción 8 (esquema 2)

Los intermediarios (C,D,E,F,G) se somete-

ten a descarboxilación bajo una de las otras condiciones siguientes:

- 5 8a) hidrólisis total o parcial con ácidos o álcali en alcohol, seguido de calentamiento de los ácidos correspondientes en disolventes orgánicos neutros o básicos, a temperaturas comprendidas entre 100° y 250°C.
- 8b) hidrólisis como en 8a), seguido de calentamiento en quinolina en presencia de cobre, a temperaturas comprendidas entre 100° y 250°C.
- 10 8c) Calentamiento en disolventes polares apróticos tal como sulfóxido de dimetilo en presencia de haluros o cianuros alcalinos, y de cantidades estequiométricas de agua (2 equivalentes).

Así pues se obtienen compuestos de la fórmula general en forma de ácidos carboxílicos ( $R = H$ ), a partir de los cuales, si se desea, es posible preparar los ésteres correspondientes por medio de reacciones de esterificación convencionales, o en forma de ésteres a partir de los cuales, si se desea, es posible preparar los ácidos correspondientes por medio de reacciones de hidrólisis convencionales.

15

20

En la tabla 2 que sigue se resumen las reacciones que conducen a los distintos compuestos comprendidos en la fórmula general II, según el procedimiento expuesto en el esquema 2.

25

T A B L A 2

Reacciones para la preparación de los compuestos de la fórmula:



( $R' = H$ , alquilo inferior)

Sustituyente A	Reacciones
$CF_3 - C \equiv C-$	1 - 2 - 3 - 4 - 8
$CF_3 - CX = CH-$	1 - 2 - 3 - 8
5 $CF_3 - CH = CH-$	$\left\{ \begin{array}{l} 1 - 2 - 5 - 6 - 8 \\ 1 - 2 - 3 - 4 - 7 - 8 \end{array} \right.$
(X = H)	
$CF_3 - CXY - CH_2$	1 - 2 - 8

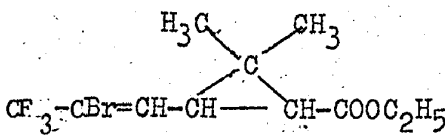
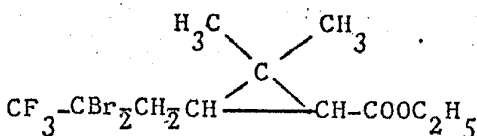
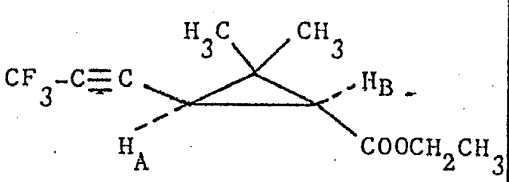
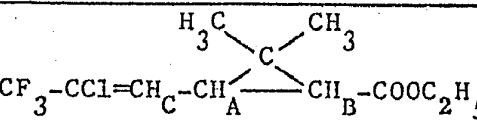
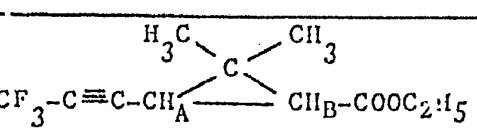
10 Siguiendo los procedimientos anteriormente descritos se prepararon los compuestos de la fórmula general II expuestos en la Tabla 3 que sigue.

TABLA 3

Compuestos de la fórmula general II

Compuesto	Fórmula	Caracterización
15 a	$CF_3 - CF = CH - CH \begin{array}{l} \diagup H_3C \\ \diagdown CH_3 \end{array} - CH - COOC_2H_5$	<u>MS</u> (a) $(C_{11}H_{14}F_4O_2)$ 254 ( $M^+$ , 1,68%) 226 ( $M^+ - C_2H_4$ ) 209 ( $M^+ - CH_3CH_2O$ ) 185 ( $M^+ - CF_3$ ) 181 ( $M^+ - COOC_2H_5$ , 100%)
20 b	$CF_3 - CFBr - CH_2 - CH \begin{array}{l} \diagup H_3C \\ \diagdown CH_3 \end{array} - CH - COOC_2H_5$	<u>MS</u> (a) $(C_{11}H_{15}FBrO_2)$ 334-336 ( $M^+$ , 0.16%, 0.24%) 289-291 ( $M^+ - CH_3CH_2O$ ) 255 ( $M^+ - Br$ ) 247, 249, 227, 209
25 c	$CF_3 - CF = CH - CH \begin{array}{l} \diagup H_3C \\ \diagdown CH_3 \end{array} - CH - COOH$	<u>R.I.</u> (b) $n_D^{20} = 1,4180$

30

Com- puesto	Formula	Caracterización
5.	<p>d</p>  <p><math>CF_3-CBr=CH-CH(CH_3)_2-COOC_2H_5</math></p>	<p>(a)</p> <p><u>MS</u></p> <p>(<math>C_{11}H_{14}F_3BrO_2</math>)            314-316 (<math>M^+</math>, 0,15%, 0,16%)            269-271 (<math>M^+-CH_3CH_2O</math>)            241-243 (<math>M^+-COOC_2H_5</math>)            235 (<math>M^+-Br</math>)            207 (<math>M^+-C_2H_4Br</math>)</p>
10	<p>e</p>  <p><math>CF_3-CBr_2-CH_2-CH(CH_3)_2-COOC_2H_5</math></p>	<p><u>MS</u> (a)</p> <p>(<math>C_{11}H_{15}F_3Br_2O_2</math>)            394-396-398 (<math>M^+</math>, 3, 4%, 5, 9%, 3, 4%)            313-315 (<math>M^+-Br</math>)            314-316 (<math>M^+-HBr</math>)</p>
15	<p>f</p>  <p>(isómero trans)</p>	<p><u>MS</u> (a)</p> <p>(<math>C_{11}H_{13}F_3O_2</math>) 234 (<math>M^+</math>, 0.15%)            206 (<math>M^+-C_2H_4</math>)            189 (<math>M^+-CH_3CH_2O</math>)            161 (<math>M^+-COOC_2H_5</math>)            141 (<math>M^+-C_3F_3</math>)</p> <p><u>NMR</u> (c) (<math>\delta</math>, ppm)</p> <p>1,23 (t, 3H, <math>\underline{CH_3-CH_2}</math>)            1,3 (6H, metilos geminales)            1,7-2,1 (m, 2H, <math>H_A+H_B</math>)            4,1 (q, 2H, <math>\underline{CH_2-CH_3}</math>)</p>
20		
25	<p>g</p> 	<p><u>NMR</u> (c) (<math>\delta</math>, ppm)</p> <p>1,2-1,4 (9H, metilos geminales y <math>\underline{CH_3-CH_2}</math>)            1,5-2,8 (2H, <math>H_A+H_B</math>)            4,06-4,12 (q, 2H, <math>\underline{CH_3-CH_2}</math>)            5,5-7 (1H, <math>H_C</math>)</p>
30	<p>h</p> 	<p><u>NMR</u> (c) (<math>\delta</math>, ppm)</p> <p>1,28 (t, 3H, <math>\underline{CH_3-CH_2}</math>)            1,3-1,45 (6H, metilos geminales)            1,7-2,15 (m, 2H, <math>H_A+H_B</math>)            4,15 (q, 2H, <math>\underline{CH_2-CH_3}</math>)</p> <p><u>IR</u> (d) (<math>cm^{-1}</math>)</p> <p>2250 (<math>C\equiv C</math>)            1820 (<math>C=O</math>)</p>

com- puesto	Fórmula	Caracterización
5	<p>isomero trans.</p>	<p><u>NMR</u> <sup>(c)</sup> (<math>\delta</math>, ppm)</p> <p>1,28 (t, 3H, <math>\underline{\text{CH}_3\text{-CH}_2}</math>)            1,24 (6H, metilos geminales)            1,65 (d, 1H, <math>\text{H}_\text{B}</math>)            2,4 (m, 1H, <math>\text{H}_\text{A}</math>)            4,15 (q, 2H, <math>\underline{\text{CH}_2\text{-CH}_3}</math>)            5,75 (m, 2H, <math>\text{H}_\text{C}+\text{H}_\text{D}</math>)  <math>J(\text{H}_\text{A}-\text{H}_\text{B}) = 5 \text{ HZ}</math>  <math>J(\text{H}_\text{A}-\text{H}_\text{C}) = 9 \text{ HZ}</math>  <math>J(\text{CH}_2-\text{CH}_3) = 7 \text{ HZ}</math>  <math>\int</math> <sup>19F</sup> <u>NMR</u> <sup>(e)</sup> 59.5 (d, 3F, <math>\text{CF}_3</math>)  <u>IR</u> <sup>(d)</sup> (<math>\text{cm}^{-1}</math>)            1650 (C=C), sin bandas a 2260 (C<math>\equiv</math>C)</p>
10		<p>mp <sup>(f)</sup> = 49-50°C</p>
15		<p><u>NMR</u> <sup>(c)</sup> (<math>\delta</math>, ppm)</p> <p>1,2 (m, 9H, metilos geminales <math>\underline{\text{CH}_3\text{-CH}_2}</math>)            1,7-2,7 (m, 2H, <math>\text{H}_\text{A}+\text{H}_\text{B}</math>)            1,5-2,2 (m, 2H, <math>\underline{\text{CH}_2\text{-CHCl}}</math>)            4,1 (m+q, 3H, <math>\text{CHCl}+\underline{\text{CH}_2\text{-CH}_3}</math>)</p>
20		<p><u>NMR</u> <sup>(c)</sup> (<math>\delta</math>, ppm)</p> <p>1,25 (t, 3H, <math>\underline{\text{CH}_3\text{-CH}_2}</math>)            1,3 (s, 6H, metilos geminales)            1,8 } (d, d, 1H, <math>\text{H}_\text{B}</math>)            1,85 }            2,15 (d, d, 1H, <math>\text{H}_\text{A}</math>)            4,15 (q, 2H, <math>\underline{\text{CH}_2\text{-CH}_3}</math>)            6 (m, 2H, <math>\text{H}_\text{C}+\text{H}_\text{D}</math>)  <math>J(\text{H}_\text{A}-\text{H}_\text{B}) = 5 \text{ HZ}</math>  <math>J(\text{H}_\text{A}-\text{H}_\text{C}) = 8 \text{ HZ}</math>  <math>J(\text{CH}_2-\text{CH}_3) = 7 \text{ HZ}</math>  <u>R.I.</u> <sup>(b)</sup>  <math>n_{\text{D}}^{23} = 1,4266</math></p>
25	30	

Notas de la Tabla 3

- (a) MS = datos espectroscópicos de masa, indicándose únicamente los iones principales.
- (b) R.I. = Índice de refracción.
- 5 (c) NMR = Datos espectroscópicos de resonancia magnética nuclear  $^1\text{H}$ . El espectro de NMR se registró utilizando  $\text{CDCl}_3$  como disolvente y TMS como es tandard interno.
- 10 s = singlete, d = doblete, t = triplete, q = cuar tete, m = multiplete; J = constante de acoplamiento.
- (d) IR = Datos espectroscópicos de infrarrojos, indicándose únicamente las bandas mas significativas.
- (e) El espectro de NMR  $^{19}\text{F}$  se registró utilizando  $\text{CDCl}_3$  como disolvente y  $\text{CFCl}_3$  como estandard interno; d = doblete.
- 15 (f) el punto de fusión no se ha corregido.

Los piretroides de la fórmula general I pueden obtenerse facilmente a partir de los ácidos y ésteres ciclopropanocarboxílicos de la fórmula general II por medio de métodos totalmente comunes en la práctica de la química orgánica.

20

Por ejemplo, es posible transformar los ácidos y ésteres de la fórmula general II en los haluros de acilo correspondientes que, mediante reacción con alcoholes de la fórmula  $\text{R-OH}$  (en donde R tiene el significado indicado en la fórmula general I) dan los compuestos de la fórmula general I.

25

La estructura peculiar de los ácidos y ésteres de la fórmula general II admite la existencia de diversos isómeros geométricos y configuracionales cuya

30

existencia se debe a la presencia de los factores siguientes:

- la naturaleza asimétrica de los átomos de carbono 1 y 3 del anillo ciclopropílico (enantiómeros);
- 5 - disposición espacial relativa del grupo COOR' y del sustituyente A con respecto al plano situado por el anillo ciclopropílico (cis o trans);
- isomerismo cis o trans de los sustituyentes presentes en el doble enlace en el caso en donde  $A = \text{CF}_3 - \underset{\text{X}}{\text{C}} = \text{CH} -$ .

10

La separación de las diversas mezclas isoméricas son los diversos estereoisómeros y sus enantiómeros puede obtenerse aplicando técnicas químicas conocidas tales como, por ejemplo, métodos cromatográficos y, respectivamente, precipitación de sales con bases ópticamente activas. Bajo el espíritu de este invento entra también el aislamiento y empleo para la síntesis de los compuestos de la fórmula general I y de todos los isómeros estéricos y/o configuracionales obtenibles a partir de la mezcla de compuestos de la fórmula II preparados según el procedimiento descrito, así como el empleo de las propias mezclas y de las derivadas de su separación parcial o completa en los estereoisómeros.

20

De modo análogo, los nuevos picrotoídeos de la fórmula general I, debido a la presencia de centros de asimetría y de la posibilidad de isomerismo cis-trans, pueden ser también mezclas de isómeros. Una característica peculiar de estas mezclas es el hecho de que la separación de los componentes puede llevarse a cabo mediante simples técnicas químicas tal como cromatografía de columna o cromatografía de capa delgada.

30

Bajo el espíritu del presente invento entra

también el aislamiento y el empleo como insecticida de cada isómero estérico o configuracional, así como el empleo directo de las mezclas obtenidas mediante la síntesis o mediante una separación incompleta de los isómeros.

5 Los compuestos de la fórmula general I, objeto de este invento, además de una actividad muy elevada contra insectos pertenecientes a clases entre las más significantes e importantes por su nocividad en los campos agrícolas y civiles, tal como, por ejemplo, hemipteros, lepidópteros, coleópteros, dípteros y blattoidea, han mostrado también una satisfactoria actividad acaricida que es claramente superior que la de muchos piretroides conocidos.

10 El interés de los compuestos reivindicados resulta particularmente evidente si se considera el elevado nivel de actividad insecticida observada, junto con su baja toxicidad aguda, como se desprende respectivamente de los datos expuestos en la Tabla 4, en donde se expone una comparación con dos piretroides sintéticos conocidos y del ejemplo 30.

20 Los piretroides objeto de este invento reúnen, además, la exigencia de una buena estabilidad como se evidencia en el ejemplo 31.

Los ejemplos que siguen se ofrecen para ilustrar mejor este invento.

25 EJEMPLO 1

Preparación del éster etílico intermediario de ácido 3,3-dimetil-4,6-dibromo-6,7,7,7-tetrafluoro-heptanoico.

30 En una autoclave de 200 cc de capacidad se cargaron, en atmósfera de nitrógeno, los reactivos siguientes: 17 g de éster etílico de ácido 3,3-dimetil-4-pentenoico (0,105 moles); 55 g de 1,1,1,2-tetrafluorodibromoetano

(0,21 moles); 0,5 cc de tercibutilperóxido.

Luego se dispuso la autoclave en un baño de aceite y se sacudió mecánicamente durante 5 horas a una temperatura de 120°C. Después de enfriamiento se diluyó el contenido con 100 cc de: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Luego se lavó esta solución con H<sub>2</sub>O (3 X 50 cc) conteniendo pequeñas cantidades de FeSO<sub>4</sub>, se secó con CaCl<sub>2</sub> anhidro y se evaporó el disolvente bajo vacío. De este modo se obtuvieron 43,3 g de producto bruto que se destiló bajo vacío, recogiendo la fracción hirviente entre 97° y 99°C a 0,25 mm de Hg.

Se obtuvieron: 39 g de 3,3-dimetil-4,6-dibromo-6,7,7,7-tetrafluoroheptanoato de etilo.

Análisis elemental:

Bromo: teórico 38,41%; Hallado: 37,83%.

EJEMPLO 2

Preparación del éster etílico de ácido 2,2-dimetil-3-(beta-fluoro-beta-trifluorometil-vinil)-ciclopropan-carboxílico y del ácido libre.

A una solución de 3,3-dimetil-4,6-dibromo-6,7,7,7-tetrafluoroheptanoato de etilo (25 g, 0,06 moles), obtenida como se ha descrito en el ejemplo 1, en etanol (50 cc), se adicionó a una temperatura comprendida entre 23° y 32°C y bajo agitación, una solución de etilato sódico (0,132 moles) en etanol (150 cc).

Una vez completada la adición se mantuvo la solución resultante a la temperatura del ambiente durante 3 horas. A continuación de la solución se extrajeron 50 cc que se concentraron hasta volumen reducido. A continuación se virtió la solución resultante en agua

e hielo. Luego se extrajo la solución con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 cc) y se lavó la fase orgánica con agua hasta obtener un pH neutro, después de lo cual se secó con  $\text{CaCl}_2$  anhidro y se separó el disolvente bajo vacío.

5 De este modo se obtuvieron 3,6 g de un producto reaccional bruto que, analizado mediante cromatografía de masa asociado con espectrometría de masa, demostró estar constituido, predominantemente, por el éster etílico del ácido 2,2-dimetil-3-(beta-fluoro-beta-tri-  
10 fluorometil-vinil)ciclopropancarboxílico (compuesto a, tabla 3) que es aislable del producto bruto mediante cromatografía de columna y por el éster etílico de ácido 2,2-dimetil-3-(beta-bromo-beta,gamma,gamma,gamma-tetra-  
15 fluoropropil)ciclopropancarboxílico (alrededor del 20% del producto bruto) (compuesto n<sup>o</sup> b, tabla 3).

La parte restante de la solución etanólica, de la que se había tomado la porción de 50 cc, se trató con 6 g de KOH con concentración del 85% en 30 cc de etanol.

20 Se calentó luego la mezcla reaccional durante 2 horas a la temperatura de reflujo para llevar a cabo la hidrólisis del éster y para completar la deshidrobromación del grupo beta-bromo-beta,gamma,gamma,gamma-tetrafluoropropílico. La mezcla reaccional se concentró  
25 luego hasta un volumen reducido y a continuación se vertió en agua e hielo. Se acidificó la mezcla con  $\text{H}_2\text{SO}_4$  diluido, luego se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 50 cc) y luego se lavó la fase orgánica con una solución acuosa de NaCl (2 x 100 cc) y se secó sobre  $\text{CaCl}_2$  anhidro.

30 El disolvente se separó bajo vacío con lo que se obtuvieron 8 g de ácido 2,2-dimetil-3-(beta-fluoro

ro-beta-trifluorometil-vinil)-ciclopropancarboxílico en forma de un aceite viscoso color amarillo paja (compuesto nº c, Tabla 3).

EJEMPLO 3.

5 Preparación del intermediario éster etílico de ácido 3,3-dimetil-4,6,6-tribromo-7,7,7-trifluoro-heptánico

En una autoclave, con una capacidad de 200 cc, se cargaron en atmósfera de nitrógeno, los reactivos siguientes:

10 13 g de éster etílico de ácido 3,3-dimetil-4-pentenoico (0,083 moles); 53 g de 1,1,1-trifluoro-2,2,2-tribromooctano (0,166 moles); 0,5 cc de peróxido tercibutílico.

A continuación se dispuso la autoclave en un baño de aceite y se sacudió mecánicamente durante 5  
15 horas a una temperatura de 120°C y durante 1 hora a 130°C. Después de enfriamiento se diluyó el contenido con 100 cc de cloruro de metileno. Luego se lavó la solución con agua (3 x 50 cc), conteniendo pequeñas cantidades de sulfato ferroso y luego se secó sobre CaCl<sub>2</sub>, anhidro. Después de  
20 eliminación del disolvente mediante evaporación se destiló el producto bruto bajo vacío con lo que se recogió la fracción con punto de ebullición 117°C-118°C (a 0,15 mm de Hg), constituida por 31,3 g de éster etílico de ácido 3,3-dimetil-4,6,6-tribromo-7,7,7-trifluoro-heptanoico.

25 Análisis elemental:

Bromo: teórico = 50,26%; hallado = 48,57%.

EJEMPLO 4

A una solución de éster etílico de ácido 3,3-dimetil-4,6,6-tribromo-7,7,7-trifluoro-heptanoico  
30 (4,7 g preparado como se ha descrito en el ejemplo 3) en etanol (10 cc), se adicionó bajo agitación, mientras se mantenía una temperatura entre 19°C y 23°C, una solución de

etilato sódico (0,022 moles) en etanol (60 cc). La solución resultante se mantuvo a la temperatura del ambiente durante 3 horas, hasta que el control cromatográfico gaseoso mostró la completa desaparición del éster de partida.

5

Luego se concentró la solución hasta volumen reducido, se virtió en agua e hielo y luego se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 40 cc). A continuación se lavó la solución orgánica con agua hasta alcanzar un pH neutro y luego se secó sobre  $\text{CaCl}_2$  anhidro. A continuación se separó el disolvente bajo vacío con lo que se obtuvieron 2,6 gramos de producto bruto que se separó mediante cromatografía de columna en 4 fracciones. Tres de estas fracciones, analizadas mediante cromatografía gaseosa e identificadas mediante cromatografía gaseosa combinada con espectrometría de masa, mostró las composiciones siguientes:

10

15

Fracción I (0,3 g) = éster etílico de ácido 2,2-dimetil-3-(beta-bromo-beta-trifluorometil-vinil)ciclopropanocarboxílico (compuesto d, tabla 3);

20

Fracción II (0,5 g) = mezcla constituida por alrededor del 55% de compuesto d, alrededor del 20% del compuesto que forma la fracción III (compuesto f) y alrededor del 25% de éster etílico de ácido 2,2-dimetil-3-(beta,beta-dibromo-gamma,gamma,gamma-trifluoro-propil)-ciclopropanocarboxílico (compuesto e, tabla 3);

25

Fracción III (0,6 g) = éster etílico de ácido 2,2-dimetil-3-(beta-trifluorometil-etinil)-ciclopropanocarboxílico (compuesto f,

30

tabla 3).

(isómero trans)

EJEMPLO 5.

Preparación del intermediario éster etílico de ácido 3,3-  
5 dimetil-4,6,6-tricloro-7,7,7-trifluoro-heptánico.

En un matraz de 100 cc se cargó, bajo atmósfera de nitrógeno, los reactivos siguientes:

7,8 g de éster etílico de ácido 3,3-dimetil-4-pentenoico  
(0,05 moles);

10 18,75 g de 1,1,1-trifluoro-triclorooctano (0,1 mol);

0,25 g de cloruro cuproso;

3,5 cc de etanolamina;

50 cc de alcohol terciobutílico.

15 Luego se calentó la mezcla reaccional a la temperatura de reflujo durante 10 horas. Después de enfriamiento se separó por evaporación el alcohol terciobutílico.

20 El residuo, diluido con 50 cc de éter dietílico, se trató con HCl diluido hasta alcanzar un pH ácido. Luego se lavó la fase etérica con agua, se neutralizó con  $\text{NaHCO}_3$ , se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se evaporó el disolvente, obteniéndose 17,2 g de un aceite que, mediante destilación bajo vacío, dió 13,2 g de una fracción con un punto de ebullición de 105-110°C a 0,6 mm de Hg y constituida por éster etílico de ácido 3,3-dimetil-4,6,6-tricloro-7,7,7-trifluoro-heptanoico (título de cromatografía gaseosa = 93%).

Análisis elemental: cloro

Teórico = 30,96%, hallado 30,36%

30 El espectro de I.R. y N.M.R. de este producto fueron consistentes con la estructura indicada.

EJEMPLO 6.

Preparación del éster etílico del ácido (+)-cis,trans-2,2-dimetil-3-(beta-cloro-beta-trifluorometil-vinil)-ciclopropanocarboxílico (mezcla de isómeros) (compuesto g)

5 A una solución de 0,06 moles de etilato  
sódico en 30 cc de etanol absoluto, se adicionó, a una  
temperatura de -20°C, una solución de 11 g del intermediario  
preparado según el ejemplo 5 (0,03 moles) en 10 cc de eta-  
nol. La mezcla reaccional se mantuvo bajo agitación duran-  
10 te 1 hora a 0°C y, después de reposar durante una noche  
se reanudó la agitación durante 2 horas a 50-60°C.

Después de enfriamiento y separación por  
filtración del cloruro sódico que se había formado (3,8 g)  
se vertió la solución en agua e hielo y luego se extrajo  
15 con éter dietílico (3 x 30 cc). Se lavó el extracto orgá-  
nico con agua, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se evaporó  
el disolvente, obteniéndose 8,1 g de un aceite que, en  
base al análisis cromatográfico gaseoso seguido por la  
caracterización de cromatografía gaseosa de masa, demostró  
20 estar constituido, predominantemente, por los isómeros del  
compuesto g (alrededor del 83%) y por una menor cantidad  
(alrededor del 12%) del compuesto f. El espectro de I.R.  
de esta mezcla mostró la presencia de absorciones caracte-  
rísticas para el doble enlace.

25  $\nu = \text{C} = \text{C} (\nu) = 1650 \text{ cm}^{-1}$ , del triple enlace  $\text{C} \equiv \text{C} (\nu) = 2250 \text{ cm}^{-1}$   
y del grupo estérico  $\text{C}=\text{O} (\nu) = 1720 \text{ cm}^{-1}$ .

EJEMPLO 7

Preparación del éster etílico de ácido (+)-cis,trans-2,2-  
-dimetil-3-(beta-trifluorometil-etinil)-ciclopropanocarboxí-  
30 lico (mezcla de isómeros).

En un matraz de fondo redonde y bien se

co, de 250 cc de capacidad, equipado con condensador de reflujo, se introdujo 8 g de una suspensión con concentración del 25 % de amida sódica en aceite Degussa bajo 50 cc de benceno anhidro y luego, a 0°C, bajo atmosfera de nitrógeno, se adicionaron los reactivos siguientes:

5 13,5 g de éster etílico de ácido 2,2-dimetil-3-(beta-cloro-beta-trifluorometil-vinil)-ciclopropanocarboxílico  
(mezcla de isómeros)

5 cc de tercibutanol

10 5 cc de benceno anhidro.

La mezcla reaccional se mantuvo a 15-20°C mediante enfriamiento con un baño externo de hielo agua hasta que no se generó mas calor (alrededor de 1 hora). La mezcla reaccional se calentó luego a la temperatura de reflujo durante 6 horas y, después de enfriamiento a la temperatura del ambiente, se virtió en 100 cc de una solución acuosa de cloruro de hidrógeno 2N. Luego se separó la fase orgánica, se lavó con agua hasta pH neutro, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se filtró. Luego se separó el disolvente orgánico bajo vacío, lo que dió 12,5 g de producto bruto que se destiló en una columna vigreux (10 cm de alto), recogiénose la fracción hirviente a 93-99°C (35 mm de Hg) y constituida por el producto deseado (compuesto h, Tabla 3)

15

20

Mediante la comparación entre los datos de NMR (véase Tabla 3) del compuesto h y del compuesto f se aprecia que el último es el isómero trans.

25

#### EJEMPLO 8

Preparación del éster etílico de ácido (+)-trans-2,2-dimetil-3-(beta-trifluorometil(z)vinil)-ciclopropanocarboxílico (compuesto i, Tabla 3) y del ácido libre correspondien-

30

te (compuesto j, Tabla 3).

En un matraz de fondo redondo de 500 cc de capacidad, bajo atmósfera de nitrógeno, se introdujo:  
11,5 g de éster etílico de ácido 2,2-dimetil-3-(beta-trifluorometil-etinil)-ciclopropanocarboxílico ) compuesto  
5 f) 200 cc de n.hexano,  
2 g de paladio sobre carbonato cálcico ( $Pd/CaCO_3$ ) envenenado por plomo (preparado según Organic Synthesis, Coll. Vol. V. 880, John Wiley & Son, 1973).

10 El matraz se conectó luego a un aparato de hidrogenación y el contenido del matraz se agitó vigorosamente durante algunas horas hasta que no se absorbió más hidrógeno.

Luego se filtró la mezcla reaccional sobre  
15 Celite y se evaporó el disolvente, obteniéndose 10,5 g de producto bruto que se destiló a presión reducida.

Se recogió la fracción hirviente a 88°C  
(16 mm de Hg) y se analizó mediante espectroscopia de I.R. y NMR, lo que demostró ser el compuesto i (pureza:  $\geq 90\%$   
20 según GLC, cromatografía de gas-líquido).

A 7 g del compuesto i se adicionaron 4 g de KOH (concentración del 85%) y 50 cc de etanol (95%). El conjunto se calentó en reflujo durante 4 horas. Luego se evaporó la mayor parte del disolvente y se adicionaron 50  
25 cc de agua. Se adicionaron 10 g de una solución acuosa de ácido sulfúrico (1:1) a la mezcla resultante, que luego se extrajo con cloruro de metileno.

Luego se secó la fase orgánica sobre  $Na_2SO_4$  anhidro y se filtró. Con la separación del disolvente bajo vacío se obtuvieron 5,9 g de un aceite que cristalizado en n. pentano dió el compuesto j en forma de un sólido blanco (p.f. 49-50°C).  
30

EJEMPLO 9.

Preparación del éster etílico de ácido 2,2-dimetil-3-(2-cloro-3,3,3-trifluoro-propil) ciclopropanocarboxílico.

5 En un tubo de vidrio Pyrex para reacciones bajo presión, se cargó bajo atmósfera de nitrógeno, los reactivos siguientes:

- éster etílico de ácido 3,3-dimetil-4-pentenoico (15,6 g, 0,1 mol)
- 1,1,1-trifluoro-clorobrometano (59,2; 0,3 mol)
- 10 - etanolamina (3 cc)
- Cu Cl (0,6 g)

Luego el tubo de vidrio se selló con llama y se sacudió para obtener una mezcla homogénea; a continuación se introdujo en una autoclave conteniendo agua en 15 alrededor de 2/3 de su volumen. Se cerró la autoclave y se calentó a 120-140°C durante 20 horas. Después de enfriamiento se abrió el tubo de vidrio y se destiló bajo vacío el exceso de 1,1,1-trifluoro-clorobrometano.

20 Se recogió el residuo con éter dietílico, se lavó con una solución de cloruro de hidrógeno (2N); y luego con agua hasta pH neutro y se filtró.

Se secó la fase orgánica sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se separó el disolvente bajo vacío. Se destiló el residuo a presión reducida recogiendo la fracción hirviente 25 (20 g) a 70-75°C (0,06 mm de Hg) constituida por éster etílico de ácido 3,3-dimetil-4-bromo-6-cloro-7,7,7-trifluoroheptanoico ( $n_D^{24} = 1,4415$ . El análisis elemental y espectro de IR y NMR fueron consistentes con la estructura asignada).

30 Se disolvieron 10 g de este intermediario en 10 cc de etanol absoluto y se adicionó la solución resultante a la temperatura del ambiente, a una solución de etila

to sódico preparada disolviendo 1,5 g de sodio en 55 cc de etanol absoluto. Luego se calentó en reflujo la mezcla reaccional durante 1 hora y media, a continuación se evaporó el disolvente bajo vacío y se adicionaron al residuo 100 cc de agua.

El material orgánico se extrajo con éter dietílico (3 x 75 cc).

Luego se lavó la fase orgánica con agua hasta un pH neutro, se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se evaporó el disolvente bajo vacío. De este modo se obtuvieron 6,3 g de éster etílico de ácido 2,2-dimetil-3-(2-cloro-3,3,3-trifluoropropil)ciclopropanocarboxílico en forma de una mezcla de isómeros cis, trans (alrededor de 1:1) (compuesto k, tabla 3).

#### 15 EJEMPLO 10

Preparación del éster etílico de ácido (+)-cis,trans-2,2-dimetil-3-(beta-trifluorometil-E-vinil)-ciclopropanocarboxílico. Se disolvieron 2,5 g de  $\text{C}_2\text{H}_5\text{ONa}$  a  $-15^\circ\text{C}$  en 80 cc de dimetilformamida. A esta solución se adicionó una solución de 6,3 g de éster etílico de ácido (+)-cis,trans-2,2-dimetil-3-(2-cloro-3,3,3-trifluoropropil)-ciclopropanocarboxílico en 20 cc de dimetilformamida.

La mezcla reaccional se calentó lentamente desde  $-15^\circ\text{C}$  a  $0^\circ\text{C}$  durante 3 horas, adicionándose luego 100 cc de agua a  $0^\circ\text{C}$ . Luego se extrajo el material orgánico con éter dietílico (3 x 100 cc). A continuación se lavó la solución orgánica con agua hasta un pH neutro y se secó con  $\text{CaCl}_2$  anhidro y se separó el disolvente bajo vacío. De este modo se obtuvieron 5 g de éster etílico de ácido (+)-cis,trans-2,2-dimetil-3-(beta-trifluorometil-E-vinil)-ciclopropanocarboxílico en forma de una mezcla de

isómeros cis-trans en una relación de alrededor de 1:1 (Compuesto 1, tabla 3).

La misma reacción se llevó a cabo también a 0°C durante 15 horas. De este modo se obtuvo un producto constituido por alrededor del 90% del isómero trans, tal como lo evidencia la desaparición en el espectro de NMR de la señal a 1,85 ppm correspondiente al protón H<sub>B</sub> del isómero cis. (Véase la Tabla 3).

EJEMPLO 11.

10 Preparación de  $\text{CF}_3\text{-CFBr-CH}_2\text{-CHBr-C(CH}_3)_2\text{-CH(CO}_2\text{C}_2\text{H}_5)_2$ .

En una autoclave Hastelloy C de 250 cc, equipada con un oscilador de equilibrio, bajo atmósfera de nitrógeno, se introdujo:

- 208 g de  $\text{CF}_3\text{-CFBr}_2$  (0,8 moles)  
15 91,2 g de  $\text{CH}_2\text{=CH-C(CH}_3)_2\text{-CH(CO}_2\text{Et)}_2$  (0,4 moles)  
6 cc de peróxido dicitributílico.

Se calentó la autoclave hasta 140°C y se mantuvo a esta temperatura durante 2 horas. Después de enfriamiento se descargó el contenido y se separó el exceso de  $\text{CF}_3\text{-CFBr}_2$  mediante evaporación, después de lo cual se sometió el contenido de la autoclave a destilación molecular, recogiendo la fracción con punto de ebullición de 20 90°C ( $10^{-3}$  mm de Hg) que estuvo constituida por 120 g de (1,1-dimetil-2,4-dibromo-4,4,5,5,5-tetrafluoro)pentil-malonato de etilo.

25  $n_D^{22} = 1,4513$

El análisis de I.R. fue consistente con la estructura indicada.

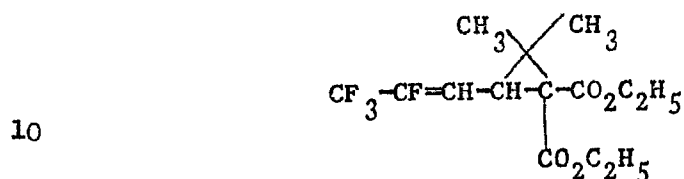
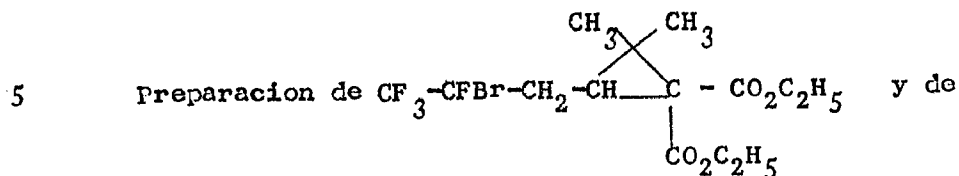
Análisis elemental: C hallado = 34,9%; teórico C = 34,5%

H hallado = 4,2%; teórico H = 4,1%

30 F hallado = 15,4%; teórico F = 15,6%

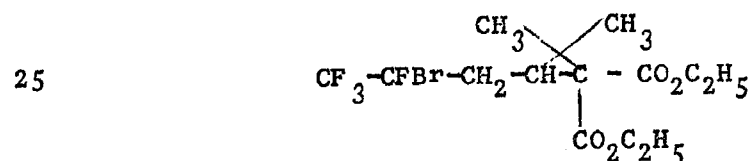
Br hallado = 31,9%; teórico Br = 32,8%

EJEMPLO 12



15 48,8 g (0,1 mol) de (1,1-dimetil-2,4-di  
bromo-4,5,5,5-tetrafluoro)-pentil-malonato de etilo, pre-  
parado tal como se ha descrito en el ejemplo 11, en 100 cc  
de etanol anhidro, se instilaron, bajo agitación en una so-  
lución etanólica de etilato sódico preparado a partir de  
2,4 g de sodio y 100 cc de etanol anhidro.

20 Una vez efectuada la adición se extrajo  
de la mezcla una muestra que se analizó luego en gas-masa  
y los resultados demostraron que la reacción de cicliza-  
ción ya se había completado totalmente para proporcionar  
el compuesto



Fragmentación de masa:

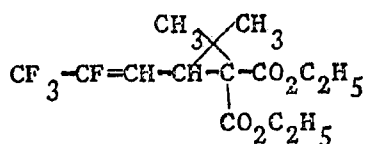
30  $(\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{F}_4\text{BrO}_4) : 406 (\text{M}^+)$   
327  $(\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5\text{O})$   
361  $(\text{M}^+ - \text{C}_2\text{H}_5\text{O})$

213 ( $M^+ - C_3F_4BrCl_2$ )  
315  
314  
185  
5 167  
43

En este punto se adicionó una cantidad adicional de etilato sódico en etanol (igual a la presente) y la mezcla reaccional se mantuvo bajo agitación a 40°C durante 5 horas.

Después de neutralización con HCl, 1:1, y filtración subsiguiente, se concentró la solución hasta pequeño volumen, se le adicionaron 200 cc de agua y luego se extrajo con  $CHCl_3$  (2 x 150 cc). Luego se anhidrificó el extracto clorofórmico sobre  $CaCl_2$  y luego se evaporó, lo que dió 31,4 g de éster dietílico de ácido 2,2-dimetil-3-(beta-fluoro-beta-trifluorometil-vinil) ciclopropan-1,1-dicarboxílico,  $n_D^{22} = 1,4303$

20



Fragmentación de masa:

25 ( $C_{14}H_{18}F_4O_4$ ) : 326 ( $M^+$ )  
281 ( $M^+ - C_2H_5O$ )  
253 ( $M^+ - C_3H_5O_2$ )  
225 ( $253 - C_2H_4$ )  
235  
30 207  
179

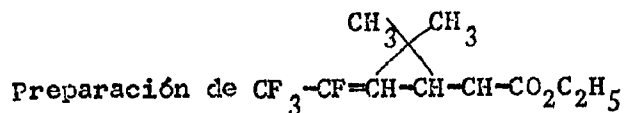
167

160

115

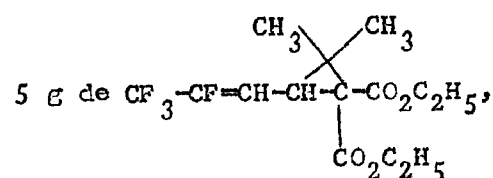
EJEMPLO 13

5



En un matraz sumergido en un baño de aceite y equipado con un condensador de reflujo se introdujeron en atmósfera de nitrógeno:

10



15

1 g de NaCl

12 cc de sulfóxido de dimetilo

0,6 cc de agua.

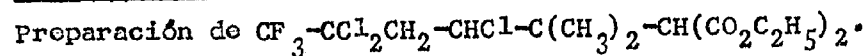
Luego la mezcla reaccional se calentó en reflujo durante 9 horas a 165-167°C.

20

Después de enfriamiento el análisis cromatográfico gaseoso mostró que el compuesto se había formado con una conversión del 75% y con una relación cis/trans en el anillo de alrededor de 1:1.

EJEMPLO 14.

25



En una autoclave Hastelloy, agitada mecánicamente, se introdujo bajo atmósfera de nitrógeno:

23 g de  $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{CH}(\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5)_2$  (0,1 mol)

82,5 g de  $\text{CF}_3-\text{CCl}_3$  (0,4 mol)

30

0,16 g de CuCl

3,5 g de etanolamina  
115 cc de alcohol tercibutílico.

Se calentó la autoclave a 100°C durante 2 horas y luego a 110°C durante 7 horas más.

5 Después del enfriamiento se filtró la mezcla reaccional y después de separación del exceso de  $CF_3CCl_3$  mediante evaporación se destiló la solución a presión reducida.

10 De este modo se recogieron 20 g de una fracción con punto de ebullición 105°C/0,05 mm de Hg, constituida por (1,1-dimetil-2,4,4-tricloro-5,5,5-trifluoro)-pentilmalonato de etilo.

I.R. (muestra pura): 1720 y 1740  $cm^{-1}$  (C=O); otras bandas a: 1460, 1362, 1300, 1255, 1227, 1205, 1175, 1040  $cm^{-1}$

15 Analisis elemental:

C(%) hallado	41,1	calc.	40,4
H(%) hallado	4,9	calc.	4,8
F(%) hallado	13,2	calc.	13,7
Cl(%) hallado	25,1	calc.	25,6

20 EJEMPLO 15

Preparación del éster n-fenoxibencilico de ácido (+)-cis, trans-2,2-dimetil-3-(beta-fluoro-beta-trifluorometil-vinil)-ciclopropancarboxílico y separación parcial de los isómeros geométricos.

25 Se convirtieron 9,5 g de ácido 2,2-dimetil-3-(beta-fluorometil-vinil)ciclopropancarboxílico en cloruro del ácido mediante tratamiento con 9,7 g de  $PCl_5$  en 200 cc de  $CCl_4$  a 23°C-24°C. Mediante destilación bajo vacío se recogieron 6,2 g de cloruro del ácido. (análisis elemental: hallado Cl = 14,29% teórico Cl = 14,49%).

30

Se esterificaron 2,2 g del cloruro del ácido así obtenido mediante tratamiento con 2,2 g de alcohol 3-fenoxibencílico en 100 cc de benceno anhidro, conteniendo 2 cc de piridina, a una temperatura comprendida entre  
5 18<sup>o</sup> y 24<sup>o</sup>C.

Después de filtrar la sal de piridinio se lavó la solución con 80 cc de una solución acuosa de HCl y luego con agua a 0<sup>o</sup>C hasta obtener un pH neutro.

Después de deshidratación se evaporó el disolvente bajo vacío, con lo que se obtuvieron 4,1 g de éster 3-fenoxi-bencílico del ácido (+)-cis,trans-2,2-dimetil-3-(beta-fluor,beta-trifluorometil-vinil)-ciclopropan-carboxílico bruto.  
10

Para obtener una separación parcial de los isómeros geométricos el producto así obtenido se cromatografío sobre una columna de gel [ Relleno: gel de sílice Kieselgel G (tipo 60) producido por Merck y producto análogo de C. Erba Código 453332, en una relación ponderal de 1:2, longitud de la columna: 20 cm, diámetro de la columna: 2,4 cm; eluente: n-hexano-benceno (2:1), a la temperatura del ambiente], recogiéndose las fracciones siguientes:  
15

- Fracción I: muestra 1-A (1 g)
- Fracción II: muestra 1-M (0,6 g)
- 25 - Fracción III: muestra 1-B (1,2).

En base al análisis de resonancia magnética Nuclear (NMR) la muestra 1-A demostró estar constituida, predominantemente (por lo menos el 90%) del isómero 3-fenoxibencil-éster de ácido (+)-cis-2,2-dimetil-3-(beta-fluoro,beta-trifluorometil(E)vinil-ciclopropan-carboxílico.  
30

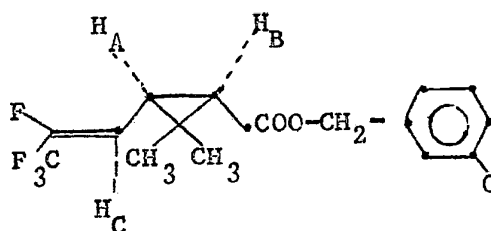
La muestra 1-B demostró estar constituida, predominantemente, (por lo menos el 80%) por el isómero 3-fenoxibencil-éster de ácido (+)-trans-2,2-dimetil-3-(beta-fluoro,beta-trifluorometil(E)-vinil)ciclopropan-carboxílico.

5

La muestra 1-M demostró estar constituida por una mezcla de los dos isómeros antes indicados en una relación cis:trans de alrededor de 1:3.

Las características de estas muestras se exponen a continuación.

10



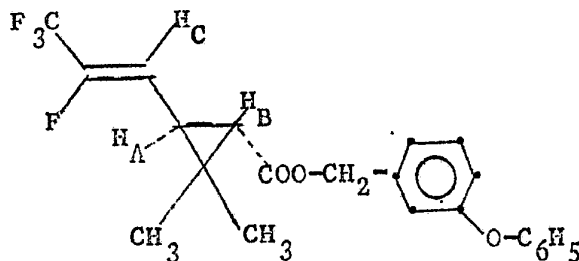
15

Compuesto 1-A

NMR ( $\delta$ , ppm) (+)

2 (m, H<sub>A</sub> + H<sub>B</sub>)  
 6,1 (dd, H<sub>C</sub>)  
 1,23 (s, metilos geminales)  
 5,06 (s, CH<sub>2</sub>)  
 6,8-7,5 (m, protones aromaticos)  
 J (H<sub>C</sub>, F trans) = 33 Hz  
 J (H<sub>C</sub>, H<sub>A</sub>) = 9 Hz

20



25

Compuesto 1-B

1,7 (d, H<sub>B</sub>)  
 2,33 (dd, H<sub>A</sub>)  
 5,23 (dd, H<sub>C</sub>)  
 1,16 (s, CH<sub>3</sub>)  
 1,25 (s, CH<sub>3</sub>)  
 5,05 (s, CH<sub>2</sub>)  
 6,8-7,4 (m, protones aromaticos)  
 J (H<sub>C</sub>, H<sub>A</sub>) = 9 Hz  
 J (H<sub>A</sub>, H<sub>B</sub>) = 5 Hz  
 J (H<sub>C</sub>, F Trans) = 21 Hz

30

(+) s = singlete; d = doblete; dd = doblete de doblete;  
m = multiplete; J = constante de acoplamiento

EJEMPLO 16

Preparación del éster 2-metil-5-bencil-3-furil-metilico  
5 del ácido (+)-cis, trans-2,2-dimetil-3-(beta-fluoro-beta-  
trifluorometil-vinil)ciclopropanocarboxilico y separación  
de los isómeros geométricos.

El compuesto antes indicado se obtuvo se-  
gún un procedimiento similar al descrito en el ejemplo 15 a  
10 partir de 2,2 g de cloruro de ácido 2,2-dimetil-3-(beta-  
fluoro-beta-trifluorometil-vinil)-ciclopropanocarboxilico  
y a partir de 2,3 g de alcohol 2-metil-5-bencil-3-furil-  
metilico.

Después de una elaboración análoga se ob-  
tuvieron 4,3 g de éster 2-metil-5-bencil-3-furil-metilico  
15 de ácido (+)-cis,trans-2,2-dimetil-3-(beta-fluoro,beta-  
trifluorometil(E)vinil)-ciclopropanocarboxilico bruto (la  
NMR fue consistente con la estructura).

Mediante cromatografía sobre una columna  
20 de gel de sílice, bajo las mismas condiciones descritas en  
el ejemplo 15 el éster bruto se resolvió en dos isómeros geo-  
métricos:

Fracción I: muestra 2 A (0,7 g) (cis)

Fracción II: muestra 2 B (1,8 g) (trans).

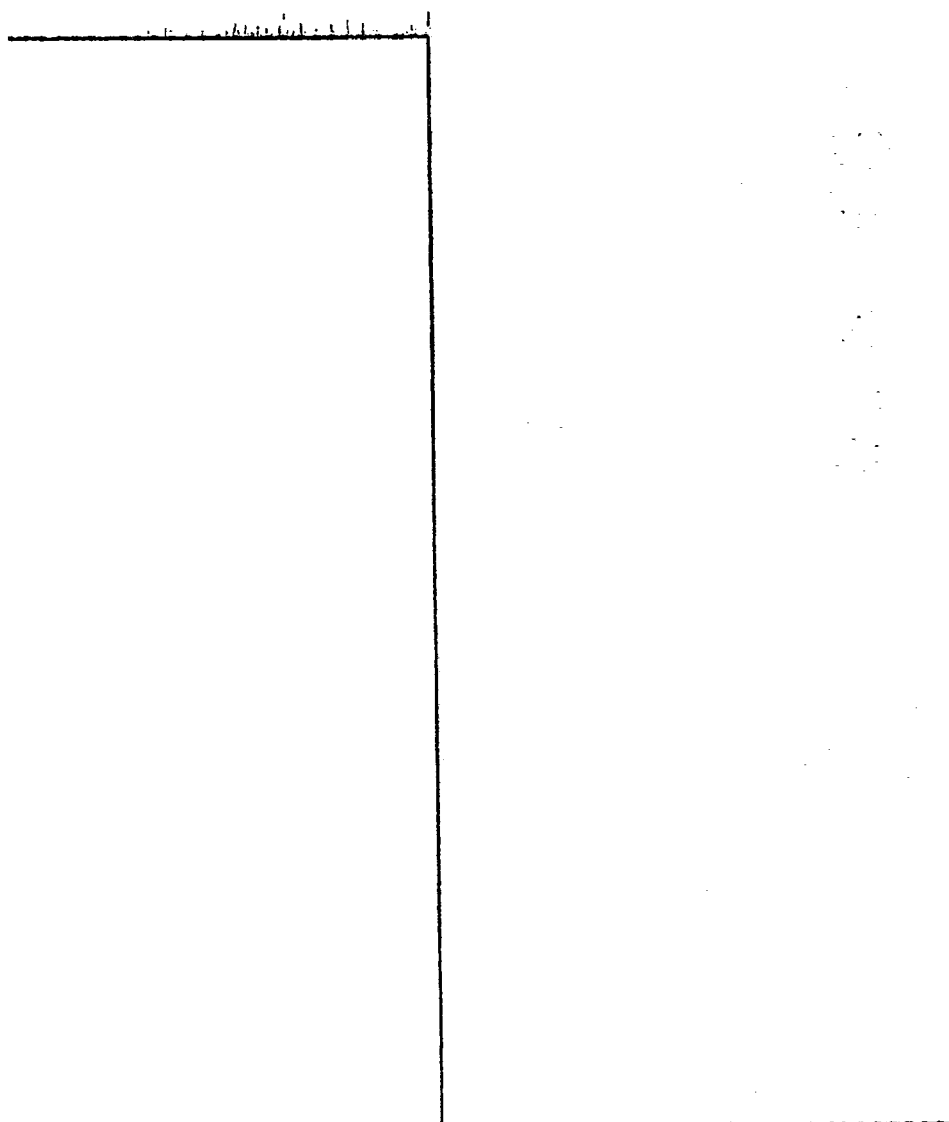
25 En base al análisis de resonancia magné-  
tica nuclear (NMR) la muestra 2A demostró estar constitui-  
da, predominantemente ( $\gg 90\%$ ) por el isómero éster 2-metil-  
-5-bencil-3-furil-metilico de ácido (+)-cis-2,2-dimetil-3-  
(beta-fluoro,beta-trifluorometil(E)vinil)ciclopropanocar-  
30 boxilico.

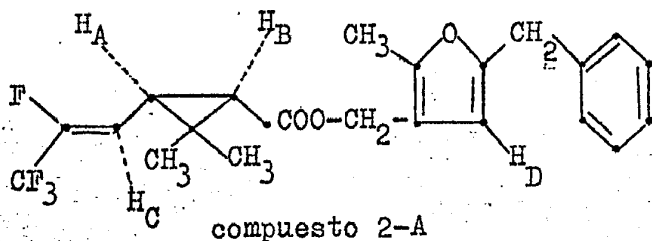
La muestra 2B demostró estar constituida

predominantemente, ( $\gg 90\%$ ) por el isomero éster 2-metil-5-bencil-3-furil-metilico de ácido (+)-trans-2,2-dimetil-3-(beta-fluoro-beta-trifluorometil(B)-vinil)-ciclopropan-carboxilico.

5

Los datos de NMR de las muestras 2A y 2B se exponen a continuación.





NMR ( $\delta$  ppm) (+)

1,2 (s, metilos geminales)

1,5+2 (m,  $H_A$  e  $H_B$ )

2,2 (s,  $CH_3-C=C$ )

3,8 (s,  $CH_2$ )

4,75 (s,  $OCH_2$ )

5,8 (s,  $H_D$ )

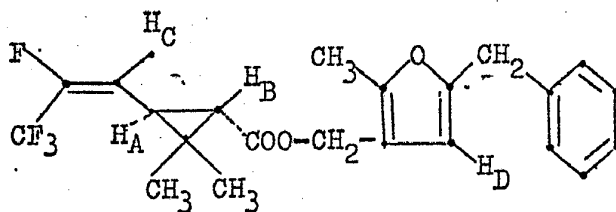
6,05 (dd,  $H_C$ )

7,1 (protones aromáticos)

$J (H_C, H_A) = 8$  Hz

$J (H_C, F) = 33$  Hz

10.



1,15;1,23 (s, metilos geminales)

1,57 (d,  $H_B$ )

2,27 (s,  $CH_3-C=C$ )

2,27 (dd,  $H_A$ )

3,8 (s,  $CH_2$ )

4,75 (s,  $OCH_2$ )

5,2 (dd,  $H_C$ )

5,76 (s,  $H_D$ )

7,1 (protones aromáticos)

$J (H_A, H_B) = 5$  Hz

$J (H_A, H_C) = 9$  Hz

$J (H_C, F) = 33$  Hz

15.

20.

25. (+) s = singlete; d = doblete; dd = doblete de doblete;  
m = multiplete; J = constante de acoplamiento.

+ s = singlete; d = doblete; dd = doblete de doblete  
m = multiplete; J = constante de acoplamiento

EJEMPLO 17

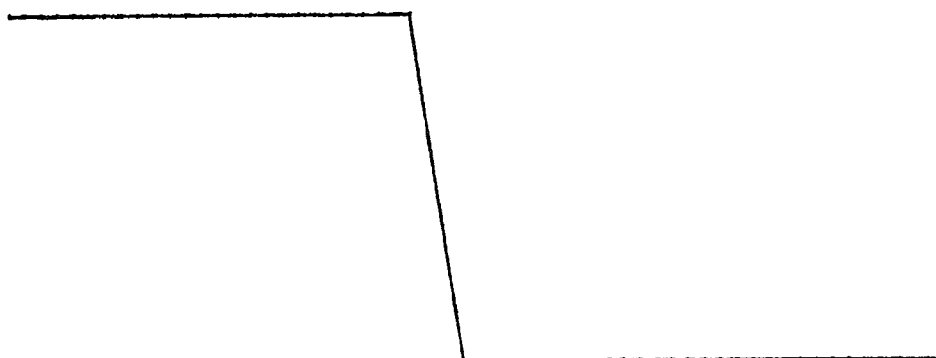
5 Siguiendo un procedimiento análogo al  
descrito en el ejemplo 15. a partir de ácido 2,2-dimetil-3-  
(beta-fluoro-beta-trifluorometil-vinil)-ciclopropancarboxi-  
lico y a partir de alcohol alfa-ciano-3-fenoxibencilico, se  
preparó el éster alfa-ciano-3-fenoxi-bencilico del ácido  
10 (+)-cis,trans-2,2-dimetil-3-(beta-fluoro-beta-trifluoro-  
metil-vinil)-ciclopropancarboxílico.

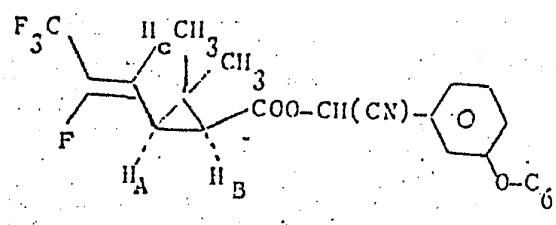
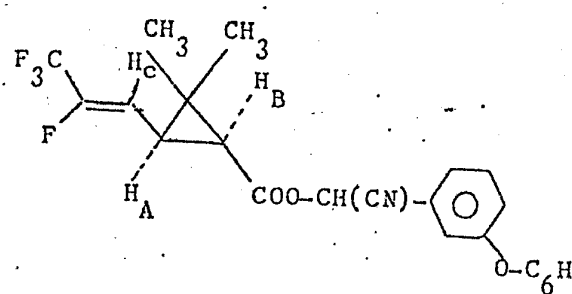
Una separación parcial de los isómeros  
geométricos mediante cromatografía sobre un gel de sílice  
tal como se ha descrito en el ejemplo 15 condujo a las mues-  
tras siguientes:

- 15 3-A: isómero cis, pureza  $\gg 90\%$  (NMR)  
3-B: isómero Trans, pureza  $\gg 90\%$  (NMR)  
3-M: una mezcla de isómeros 3-A y 3-E en una relación  
de alrededor de 3:5, índice de refracción  $n_D^{25,5} =$   
= 1,5097.

20 Los datos de NMR de la muestra 3-A y 3-B  
se han recogido a continuación.

25

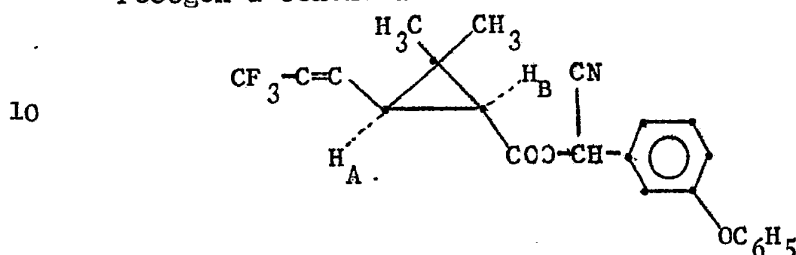


5	 <p>compuesto 3-A</p>	<p>NMR (<math>\delta</math>, ppm)*</p> <hr/> <p>1,8+2.35 (m, 2H; <math>H_A+H_B</math>)            5,9 (dd, 1H, <math>H_C</math>)            1,3 (s, 6H; metilos geminales)            6,22 (1H, CH-CN)            6,8 + 7,5 (m, 9H, protones aromáticos)  <math>J(H_A - H_C) = 9</math> Hz  <math>J(H_C - F_{trans}) = 31</math> Hz</p>
10		
15	 <p>compuesto 3-B</p>	<p>2,32 (dd, 1H, <math>H_A</math>)            1,7 (d, 1H, <math>H_B</math>)            5,23 (dd, 1H; <math>H_C</math>)            1,22 (s, 3H; <math>CH_3</math>)            1,32 (s, 3H; <math>CH_3</math>)            6,25 (d, 1H; CH-CN)            6,8 + 7,5 (m, 9H, protones aromáticos)  <math>J(H_A - H_B) = 5</math> Hz  <math>J(H_A - H_C) = 9</math> Hz  <math>J(H_C - F_{trans}) = 32</math> Hz</p>
20		
25		

-----  
 + s = singlete; d = doblete; dd = doblete de doblete  
 m = multiplete ; J = constante de acoplamiento

EJEMPLO 18

5 Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 15 y a partir de ácido 2,2-dimetil-3-trifluorometil-etinil-ciclopropanocarboxílico y a partir de alcohol alfa-ciano-3-fenoxi-bencilico, se preparó éster alfa-ciano-3-fenoxi-bencilico de ácido (+)-trans-2,2-dimetil-3-trifluorometil-etinil-ciclopropanocarboxílico cuyos datos de NMR se recogen a continuación:



15

Compuesto 4	
NMR <sup>+</sup> ( $\delta$ , ppm)	1,83-2,2 (m, 2H, $\text{H}_\text{A}+\text{H}_\text{B}$ )
	1,3 (s, 3H, $\text{CH}_3$ )
	1,35 (s, 3H, $\text{CH}_3$ )
	6,38 (s, 1H, CH-CN)
20	6,8-7,7 (m, 9H, protones aromáticos)

<sup>+</sup> s = singlete; m = multiplete

EJEMPLO 19

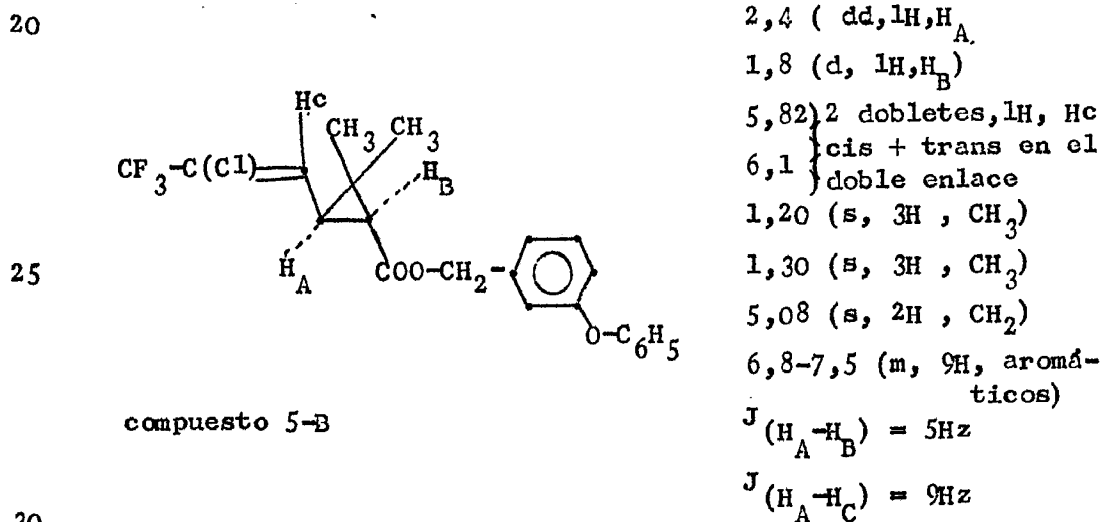
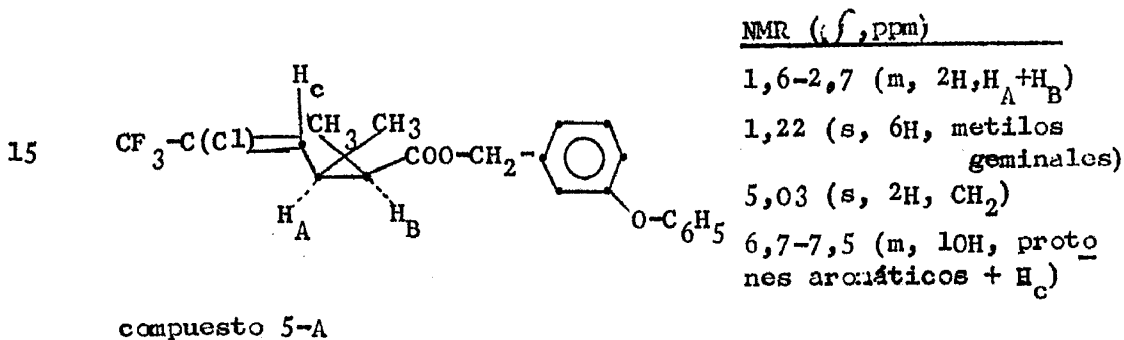
25 Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 15 y a partir de ácido 2,2-dimetil-3-(beta-cloro-beta-trifluorometil-vinil)-ciclopropanocarboxílico y a partir de alcohol 3-fenoxi-bencilico, se preparó éster 3-fenoxi-bencilico del ácido (+)-cis,trans-2,2-dimetil-3-(beta-cloro-beta-trifluorometilvinil)-ciclopropanocarboxílico.

30

Una separación parcial de los isómeros geométricos mediante cromatografía sobre gel de sílice, tal como se ha descrito en el ejemplo 15 condujo las muestras siguientes:

- 5 5-A: isómero cis, pureza  $\gg 90\%$  (NMR)  
 5-B: isómero trans, pureza  $\gg 90\%$  (NMR)  
 5-M: una mezcla de isómeros 5-A y 5-B, en una relación de alrededor de 3:7; índice de refracción  $n_D^{26} = 1,5266$ .

10 Los datos de NMR de las muestras 5-A y 5-B se exponen a continuación.



30

+ s = singlete; d = doblete; dd = doblete de doblete;  
m = multiplete; J = constante de acoplamiento

EJEMPLO 20.

Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el ejemplo 15 y a partir de ácido 2,2-dimetil-3-(beta-cloro-beta-trifluorometil-vinil)ciclopropancarboxílico y a partir de alcohol alfa-ciano-3-fenoxi-bencílico, se preparó el éster alfa-ciano-3-fenoxi-bencílico del ácido (+)-cis,trans-2,2-dimetil-3-(beta-cloro-beta-trifluorometil-vinil)ciclopropancarboxílico.

Una separación parcial de los isómeros geométricos mediante cromatografía sobre una columna de gel de sílice, tal como se ha descrito en el ejemplo 15 proporcionó las muestras siguientes:

6-A : isómero cis, pureza  $\gg$  90% (NMR)

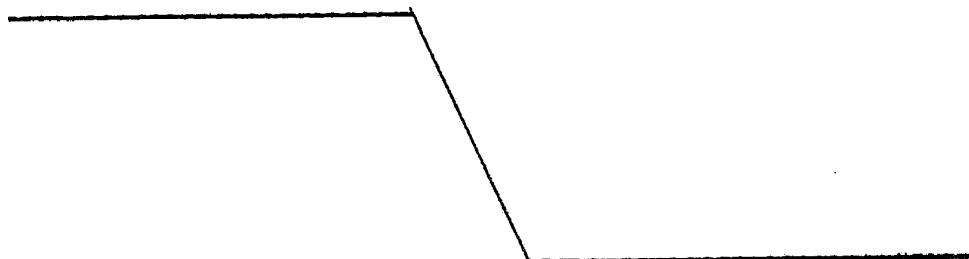
6-B : E, isómero trans, pureza  $\gg$  90% (NMR)

6-M : una mezcla de isómeros 6-A y 6-B, en una relación de aproximadamente 3:7; índice de refracción

$$-n_D^{26} = 1,5256.$$

Mediante una preparación análoga se aisló la mezcla de isómeros (E+Z)-trans. (Compuesto 6C).

Los datos de NMR de las muestras 6-A, 6-B y 6-C se exponen a continuación.



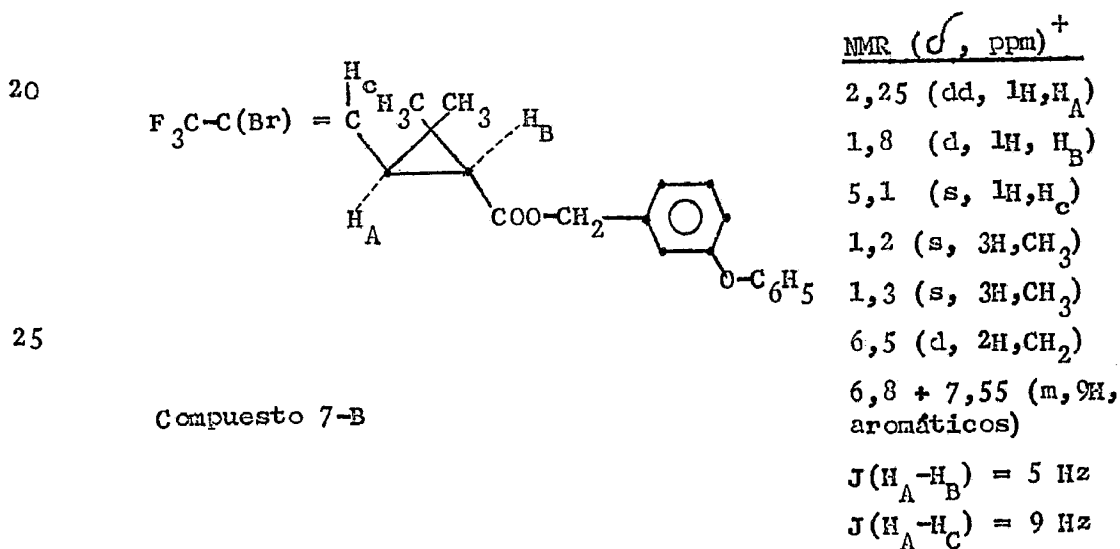
5	<p>compuesto 6-A</p>	<p><u>NMR (<math>\delta</math>, ppm)<sup>+</sup></u></p> <p>1,95-2,45 (m, 2H, H<sub>A</sub>+H<sub>B</sub>)</p> <p>1,3 (s, 6H, metilos geminales)</p> <p>6,22) s,s, 1H, CH-CN</p> <p>6,28(</p> <p>6,7 - 7,6 (m, 10H, protones aromaticos + H<sub>C</sub>)</p>
10	<p>compuesto 6-B</p>	<p>2,4 (d,d, 1H, H<sub>A</sub>)</p> <p>1,8 (d, 1H, H<sub>B</sub>)</p> <p>6,1 (d, 1H, H<sub>C</sub> un solo isomero)</p> <p>1,2-1,37 (s,s, 6H, metilos geminales)</p> <p>6,3 ) (s,s, 1H, CH-CN)</p> <p>6,37)</p> <p>6,8-7,6 (m, 9H, protones aromaticos)</p> <p>J (H<sub>A</sub>-H<sub>B</sub>) = 5Hz</p> <p>J (H<sub>A</sub>-H<sub>C</sub>) = 9 Hz</p>
20	<p>Compuesto 6-C</p>	<p><u>NMR (<math>\delta</math>, ppm)<sup>+</sup></u></p> <p>1,2-1,4 (6H, metilos geminales)</p> <p>1,76 (d, 1H, H<sub>B</sub>)</p> <p>2,4 (dd, 1H, H<sub>A</sub>)</p> <p>5,7 (d) } (1H, H<sub>C</sub>)</p> <p>6,08(d) }</p> <p>6,27 (1H, CH-CN)</p> <p>6,8-7,55 (m, 9H, protones aromaticos)</p>
25		
30		

<sup>+</sup> s = singlete, d = doblete, dd = doblete de doblete,  
m = multiplete, J = constante de acoplamiento

EJEMPLO 21

5 Siguiendo el mismo procedimiento que el descrito en el ejemplo 15 y a partir de ácido 2,2-dimetil-3-(beta-bromo-beta-trifluorometil-vinil)-ciclopropan-carbóxico y a partir de alcohol 3-fenoxi-bencílico, se preparó el éster 3-fenoxi-bencílico de ácido (+)-cis, trans-2,2-dimetil-3-(beta-bromo-beta-trifluorometil-vinil)-ciclopropan-carboxílico.

10 Una separación parcial de los isómeros geométricos por medio de cromatografía sobre una columna de gel de sílice, tal como se ha descrito en el ejemplo 15, condujo a la obtención de las muestras siguientes: 7-B = isómero trans, pureza >> 90% (NMR),  
15 7-M = mezcla de isómeros cis-trans en una relación de aproximadamente 1:1,2;  $n_D^{24} = 1,5326$ .



+ s = singlete; d = doblete; dd = doblete de doblete  
 m = multiplete; J = constante de acoplamiento

EJEMPLO 22.

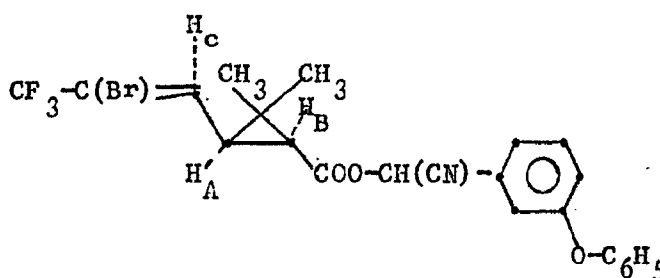
5 Siguiendo un procedimiento análogo al descri-  
 to en el ejemplo 15, a partir del ácido 2,2-dimetil-3(beta-  
 -bromo-beta-trifluorometil-vinil)-ciclopropancarboxílico  
 y a partir de alcohol alfa-ciano-3-fenoxi-bencilico, se  
 preparó el éster alfa-ciano-3-fenoxi-bencilico del ácido  
 (+)-cis,trans-2,2-dimetil-3-(beta-bromo-beta-trifluorome-  
 10 til-vinil)-ciclopropancarboxílico.

Una separación parcial de los isómeros geométricos median-  
 te cromatografía sobre gel de sílice, tal como se ha des-  
 crito en el ejemplo 15, condujo al aislamiento de las mues-  
 tras siguientes:

15 8-B : isómero trans, pureza  $\geq$  90% (NMR)

8-M : Mezcla de isómeros cis-trans en una relación de aproxi-  
 madamente 1:1,2; índice de refracción -  $n_D^{24}$  =  
 = 1,5310

20



25

Compuesto 8-B

NMR ( $\delta$ , ppm) +	
2,2-2,6	(m, 1H, H <sub>A</sub> )
1,8	(d, 1H, H <sub>B</sub> )
6,4	(2H, H <sub>C</sub> + CH-CN)
1,2-1,33	(m, 6H meti- los geminales)
6,9-7,6	(m, 9h, pro- tones aromáticos)
$J(H_A - H_B) = 5\text{Hz}$	
$J(H_A - H_C) = 9\text{Hz}$	

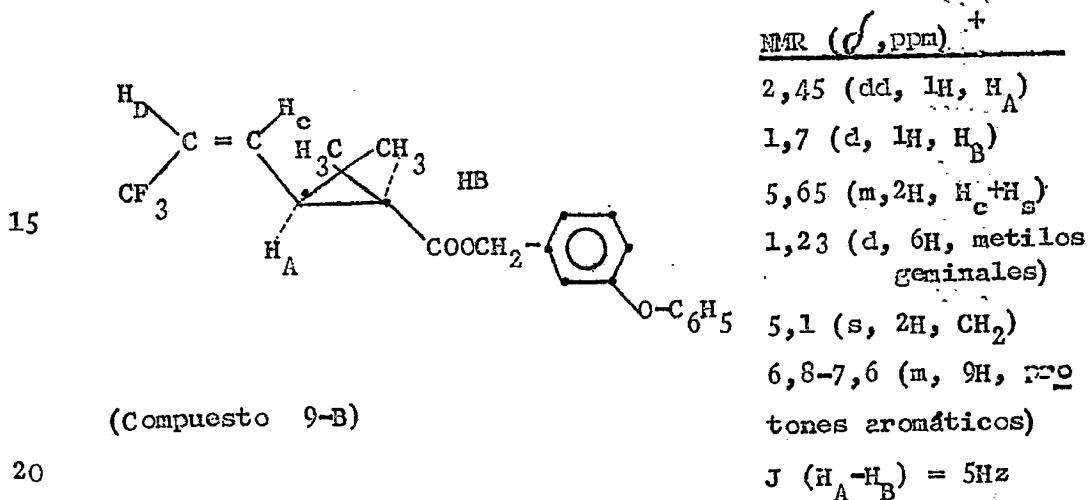
30

<sup>+</sup> s = singlete; d = doblete; dd = doblete de doblete;  
m = multiplete; J = constante de acoplamiento.

EJEMPLO 23

5 Siguiendo el mismo procedimiento que el descrito en el ejemplo 15 y a partir de ácido (+)trans-2,2-dimetil-3-(beta-trifluorometil-z-vinil)-ciclopropan-carboxílico y alcohol 3-fenoxibencílico, se preparó el éster 3-fenoxibencílico del ácido (+)-trans-2,2-dimetil-3-(beta-trifluorometil-z-vinil) ciclopropan-carboxílico.

10



(Compuesto 9-B)

20

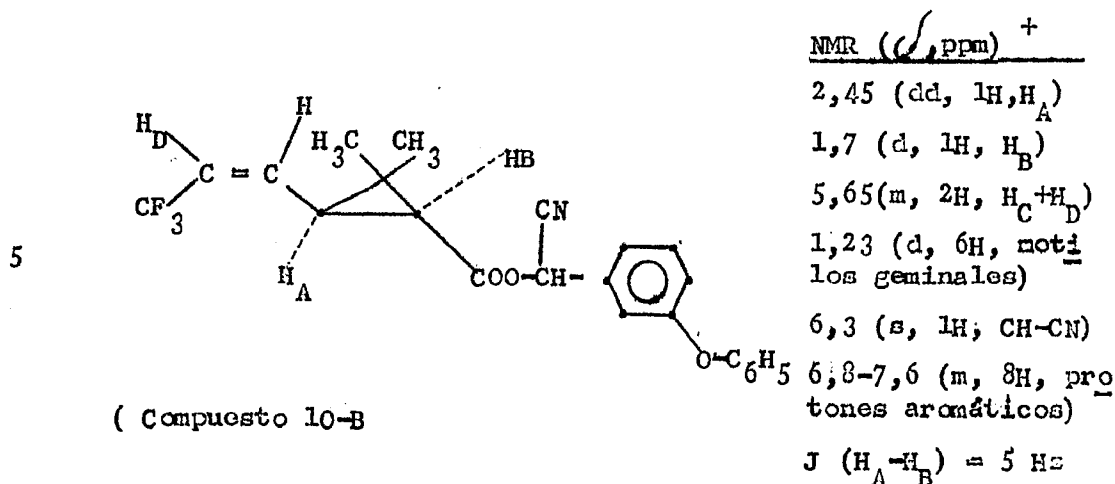
<sup>+</sup> s = singlete; d = doblete; dd = doblete de doblete;  
m = multiplete; J = constante de acoplamiento.

EJEMPLO 24

25

Siguiendo el mismo procedimiento que el descrito en el ejemplo 15 y a partir de ácido (+)trans-2,2-dimetil-3-(beta-trifluorometil-z-vinil)-ciclopropan-carboxílico y alcohol alfa-ciano-3-fenoxibencílico, se preparó éster alfa-ciano-3-fenoxibencílico de ácido (+)trans-2,2-dimetil-3-(beta-trifluorometil-z-vinil) ciclopropan-carboxílico.

30 (Compuesto 10-B).



10

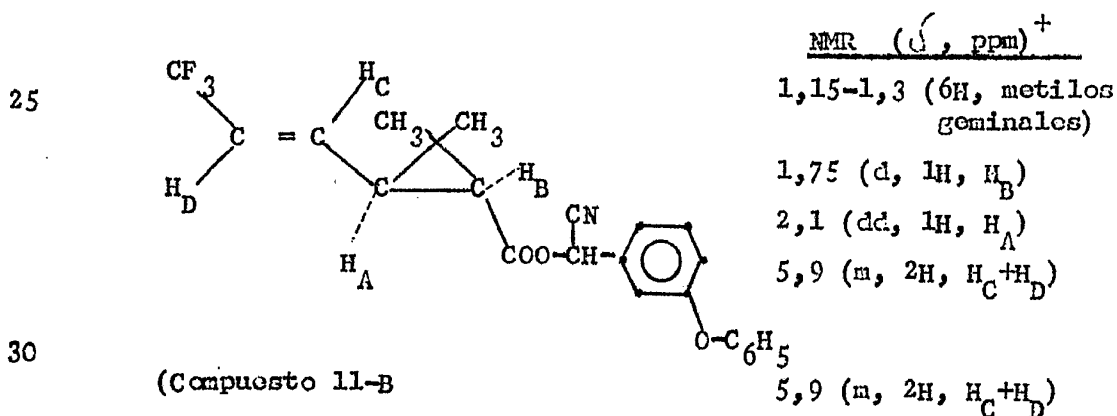
<sup>+</sup> s = singlete, d = doblete, dd = doblete de doblete,  
m = multiplete, J = constante de acoplamiento.

EJEMPLO 25.

15 Siguiendo el mismo procedimiento que el descrito en el ejemplo 15 y a partir de ácido (+)-trans-2,2-dimetil-3-(beta-trifluorometil-E-vinil)-ciclopropancarboxilico y alcohol alfa-ciano-3-fenoxibencilico, se preparó és ter alfa-ciano-3-fenoxi-bencilico de ácido (+)-trans-2,2-dimetil-3-(beta-trifluorometil-E-vinil)-ciclopropancarboxilico.

20

(compuesto 11-B) ( $n_D^{25} = 1,5224$ )



30

6,3 (s, 1H, CH-CN)

7,1 (m, 9H, protones aromáticos).

$J(H_A-H_B) = 5 \text{ Hz}$

$J(H_A-H_C) = 9 \text{ Hz}$

5

---

<sup>+</sup> s = singlete, d = doblete, dd = doblete de doblete

m = multiplete, J = constante de acoplamiento.

EJEMPLO 26

10 Preparación de éster alfa-ciano-3-fenoxibencilico de ácido (+)-cis,trans-2,2-dimetil-3-(2-cloro-3,3,3-trifluoropropil)-ciclopropancarboxílico. (compuesto 12)

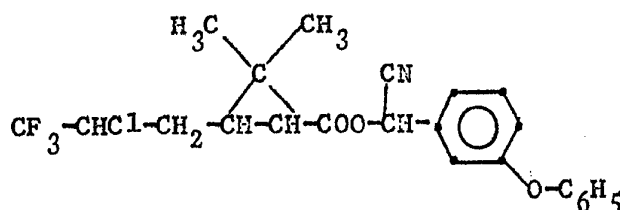
Una solución de 3 g de cloruro de ácido (+)-cis,trans-2,2-dimetil-3-(2-cloro-3,3,3-trifluoropropil)-ciclopropancarboxílico (obtenida a partir del éster etílico correspondiente mediante hidrólisis y reacción con  $\text{SOCl}_2$ ) en 50 cc de benceno anhidro, se adicionó a una solución de 2,9 g de alcohol alfa-ciano-3-fenoxibencilico en 50 cc de benceno anhidro.

20 A la solución resultante se adicionaron 2 cc de piridina, que luego se mantuvo a la temperatura del ambiente durante 24 horas.

Luego se lavó la solución con agua hasta un pH neutro. Se separó la fase orgánica y se secó, luego se evaporó el disolvente bajo vacío. De este modo se obtuvieron 5,1 g del producto desecado en forma de un aceite viscoso amarillo (Índice de refracción  $n_D^{24} = 1,5125$ ; el análisis elemental y los datos espectroscópicos de IR fueron consistentes con la estructura asignada).

30

---



5

(Compuesto 12)

EJEMPLO 27.

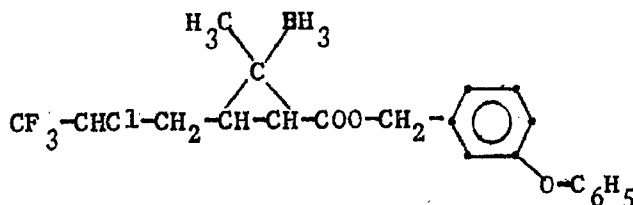
Preparación del éster 3-fenoxibencílico del ácido (+)-cis, trans-2,2-dimetil-3-(2-cloro-3,3,3-trifluoropropil)-ciclopropancarboxílico (compuesto 13).

10

Seguindo el procedimiento descrito en el ejemplo 26 y haciendo reaccionar 3 g de cloruro de ácido (+)-cis,trans-2,2-dimetil-3-(2-cloro-3,3,3-trifluoropropil)-ciclopropancarboxílico con alcohol 3-fenoxibencílico se obtuvieron 5 g del producto deseado en forma de un aceite incoloro viscoso (Indice de refracción  $n_D^{23}$  1,5160; los datos espectroscópicos de IR fueron consistentes con la estructura asignada).

15

20



(Compuesto 13)

25

El producto así obtenido se cromatografió luego sobre una columna de gel de sílice utilizando una mezcla de éter n-hexan-diético (95:5) en calidad de eluente.

Se recogieron dos muestras:

30

13-A, isómero cis,  $n_D^{24} = 1,5169$

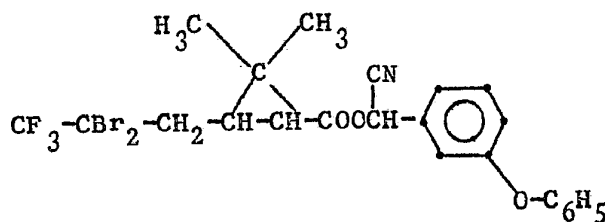
13-B, isómero trans,  $n_D^{24} = 1,5171$

EJEMPLO 28

Preparación del éster alfa-ciano-3-fenoxi-bencílico del ácido (+)-cis,trans-2,2-dimetil-3-(2,2-dibromo-3,3,3-trifluoropropil)-ciclopropanocarboxílico (compuesto 14).

5 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 26 y haciendo reaccionar 3 g de cloruro de ácido (+)-cis,trans-2,2-dimetil-3-(2,2-dibromo-3,3,3-trifluoropropil)-ciclopropanocarboxílico con alcohol alfa-ciano-3-fenoxibencílico se obtuvieron 4,5 g del producto deseado en forma de un aceite viscoso (El análisis elemental y los datos espectroscópicos de IR fueron consistentes con la estructura asignada)

15



(compuesto 14)

20

NMR (∫, ppm)<sup>+</sup>

1,2-2,7 (10H, protones de la fracción acilica)

6,3 (s, 1H, CH-CN)

6,7-7,6 (m, 9H, protones aromáticos)

25

<sup>+</sup> NMR = Datos espectroscópicos de resonancia magnética nuclear

s = singlete, m = multiplete.

EJEMPLO 29

30

Actividad insecticida de los compuestos del invento

Los compuestos de este invento se han probado sobre larvas y sobre adultos de las especies siguientes

de fitopatógenos, siguiendo los métodos indicados a continuación (los datos se han recogido en la Tabla 4).

A) Actividad biológica sobre *Macrosiphum euphorbiae* (áfidos)

5

Se infestaron pequeñas patateras desarrolladas en tiestos con hembras adultas de áficos, y, después de unas pocas horas, se rociaron con una dispersión acuosa de los productos bajo examen (véase la Tabla 4).

10

El porcentaje de mortalidad se evaluó 24 horas después del tratamiento (mortalidad de áficos sobre plantas sin tratar = 0) ;

B) Actividad biológica sobre *Pieris Brassicae* (lepidópteros)

15

Se rociaron hojas cortadas de coliflor con una dispersión acuosa del producto bajo examen (véase la Tabla 4) ; Después de secado se infestaron las hojas con larvas de 5 días.

El porcentaje de mortalidad de las larvas (mortalidad sobre hojas sin tratar = 0) se determinó 48 horas después del tratamiento.

C) Actividad biológica sobre *Leptinotarsa decemlineata* (Coleópteros)

20

Se infectaron pequeñas patateras desarrolladas en tiestos con larvas de 4 días y luego se rociaron con una dispersión acuosa de los productos bajo examen (véase la Tabla 4). El porcentaje de mortalidad (mortalidad de planta sin tratar = 0) se determinó 48 horas después del tratamiento.

25

D) Actividad biológica sobre *Musca domestica* (Dípteros).

30

Se trataron adultos de 4 días, mediante aplicación tópica, con una microjeringa, con una solución acetónica de los productos bajo examen (véase la Tabla 4). El porcentaje de mortalidad (mortalidad de insectos tratados

solo con acetona = 0) se determinó 24 horas después del tratamiento.

E) Actividad biológica sobre Culex pipens adultos (Dipteros)

5 Se trataron uniformemente tiras rectangulares de papel Whatman nº 1 con una solución acetónica de los productos bajo examen (véase la Tabla 4).

10 Después de la evaporación del disolvente se forro el interior o parte interna de un cilindro perspex (modelo OMS) con cada papel tratado y se cerró con una red. Luego se introdujeron en el cilindro hembras de 2-3 días. Después de una hora del inicio del contacto se transfirieron los insectos a un cilindro idéntico forrado de igual modo con papel sin tratar y se alimentaron con una solución azucarada.

15 El porcentaje de mortalidad (mortalidad de insectos sin tratar = 0) se determinó después de 24 horas a partir del inicio del tratamiento.

F) Actividad biológica sobre Blatta orientalis (Ortópteros)

20 Se trató uniformemente el fondo y paredes de cristalizadores de vidrio (cilindros) con una solución acetónica de los productos bajo examen (véase la Tabla 4).

25 Después de la evaporación del disolvente se introdujo en cada cristalizador neánidos de 80-100 días de vida, después de lo cual se cerraron los cristalizadores con una cubierta de red metálica. Después de 24 horas del inicio del tratamiento se transfirieron los insectos a cristalizadores similares sin tratar y alimentaron apropiadamente.

30 El porcentaje de mortalidad (mortalidad de insectos sin tratar = 0) se determinó 48 horas después del inicio del tratamiento.

G) Actividad biológica de adultos de Tetranychus urticae  
(Acaros).

Se infestaron discos de hojas de judias con ácaros adultos y sucesivamente se recojaron con una dispersión acuosa de los productos bajo examen (véase la Tabla 4). El porcentaje de mortalidad se determinó 24 horas después del tratamiento (mortalidad de ácaros sobre los discos sin tratar = 0).

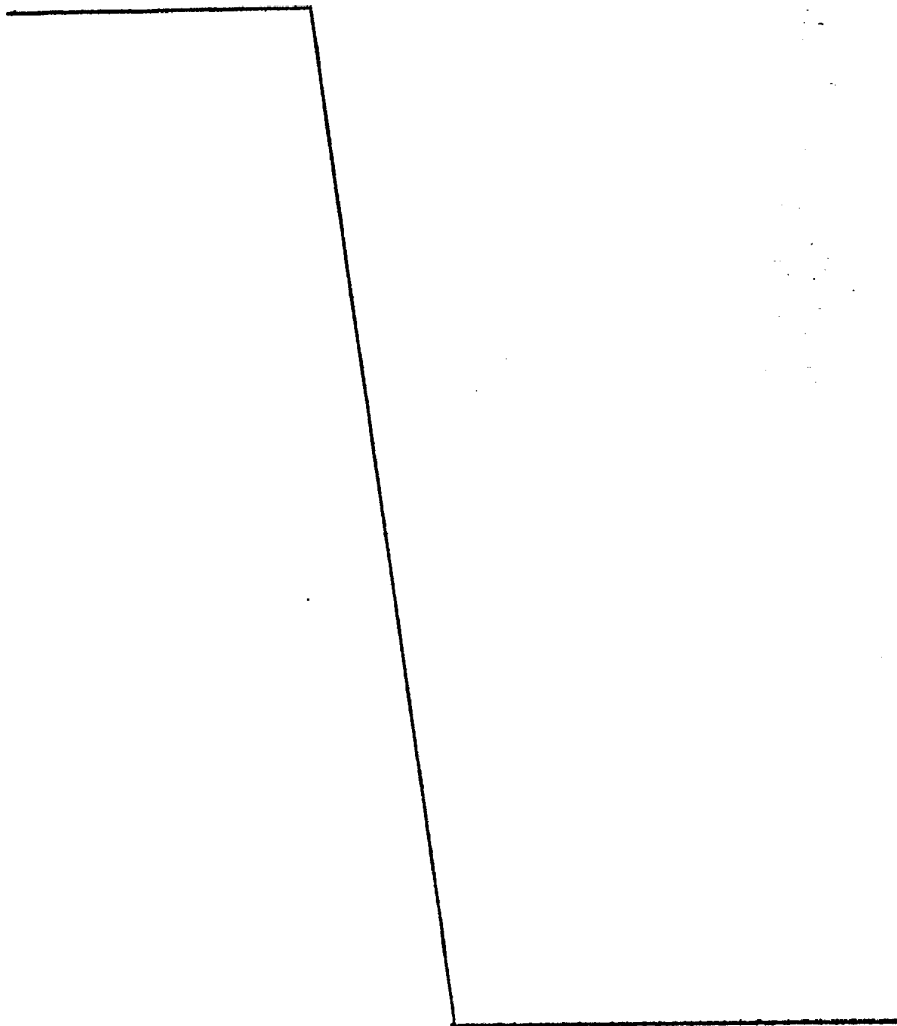


TABLA 4  
 Actividad insecticida y acaricida (expresada como porcentaje de mortalidad a las dosis indicadas)

	Macrosiphum		Pieris		Leptinotarsa		Musca		Culex		Blatta O.		Tetranychus	
	dosis (%)	mort. (%)	dosis (%)	mort. (%)	dosis (1/ins.)	mort. (%)	dosis (g/m <sup>2</sup> )	mort. (%)	dosis (g/m <sup>2</sup> )	mort. (%)	dosis (g/m <sup>2</sup> )	mort. (%)	dosis (%)	mort. (%)
1-A	0,01	100			0,01	100	0,2	100	0,1	100	0,1	100	0,1	100
	0,005	100	0,005	100	0,01		0,01		0,01	100	0,01	100		
1-B	0,01	100			0,05	100	0,2	57	0,1	100	0,1	100	0,1	90
	0,005	100	0,005	100	0,01	82	0,01		0,01	65	0,01			
1-N	0,01	100			0,05	100	0,2	100	0,1	100	0,1	100	0,1	86
	0,005	100	0,005	100	0,01	80	0,01		0,01	100	0,01			
2-A	0,01	100			0,05	35	0,2	100	0,1	100	0,1	100	0,1	60
	0,005	91	0,005	100	0,01		0,01		0,01	90	0,01			
2-B	0,01	100			0,05	85	0,2	50	0,1	80	0,1	80	0,1	37
	0,005	55	0,005	55	0,01	100	0,01		0,01	100	0,01			
3-A	0,01	100			0,05	100	0,2	100	0,1	100	0,1	100	0,1	100
	0,005	100	0,005	100	0,01	100	0,01		0,01	100	0,01			
3-B	0,01	100			0,05	100	0,2	100	0,1	100	0,1	100	0,1	100
	0,005	100	0,005	100	0,01	100	0,01		0,01	100	0,01			

TABLA 4 (continuación)  
 Actividad insecticida y acaricida (expresada como porcentaje de mortalidad a las dosis indicadas)

	Macrosiphum	Pieris	Leptinotarsa	Musca	Culex	Blatta O.	Tetranychus
	dosis E mort. (%)	dosis B mort. (%)	dosis D mort. (%)	dosis (1/ins.) mort. (%)	dosis (g/m <sup>2</sup> ) mort. (%)	dosis (g/m <sup>2</sup> ) mort. (%)	dosis U <sub>2</sub> (ad.) mort. (%)
3-M	0,005	0,005	0,01	0,05	0,2	0,01	0,1
				0,01			81
4	0,01	0,005	0,01	0,05	0,2	0,01	0,1
	76						100
9-11	0,01	0,005	0,01	0,05	0,2		0,1
	60		10				40
10-B	0,01	0,005	0,01	0,05	0,2		0,1
		100	100				80
		100					
Phenothrin (compuesto de referencia)	0,01	0,005					0,1
	53	0	0	0,05	0,2		0
Permethrin (compuesto de referencia)	0,01						
	100			0,05	0,2	0,1	100
	96	100	77	0,01		0,01	77
		0,005					47
		0,001					
		83					

EJEMPLO 30

Toxicidad aguda en ratas mediante administración oral

Animales bajo prueba: ratón albino; rama Wistar, 50% de machos y 50% de hembras.

5 Los animales, después de un período de confinamiento, se mantuvieron en ayunas durante un período de 6 horas antes y 2 horas después del tratamiento y se mantuvieron sucesivamente bajo observación durante 14 días, durante cuyo tiempo se alimentaron con pienso calibrado  
10 en pellas y agua libitum. El tratamiento se llevó a cabo introduciendo en el estomago de los animales cantidades establecidas del producto a través de una sonda gástrica conectada a una jeringa de precisión.

15 Durante todo el período de observación se registró la mortalidad y todos los síntomas posibles de intoxicación.

Se probó el compuesto 1-B sobre ratas según la metodología antes indicada, en una dosis de 200 mg de sustancia activa/kg de peso corporal, sin observar ninguna mortalidad de los animales probados después de la prueba.

20 EJEMPLO 31

Prueba de la actividad y persistencia de la eficacia sobre ácaros en campo abierto

25 La prueba se llevó a cabo en el campo abierto para probar la actividad y la persistencia de la acción sobre una serie de compuestos representativos contra ácaros (Tetranychus urticae) resistentes a los insecticidas comúnmente utilizados.

30 Los compuestos se aplicaron en forma de una dispersión hidroacetónica con la adición de un agente humectante ("Fitofil" Montedison en una concentración del 0,5%) nebulizándola uniformemente sobre el cultivo hasta el límite

te de goteo. (Concentración del principio activo = 0,3%).

Se recogieron datos a intervalos de tiempo a partir del inicio del tratamiento, contando el número de ácaros adultos presentes en hojas apropiadamente muestreadas.

5

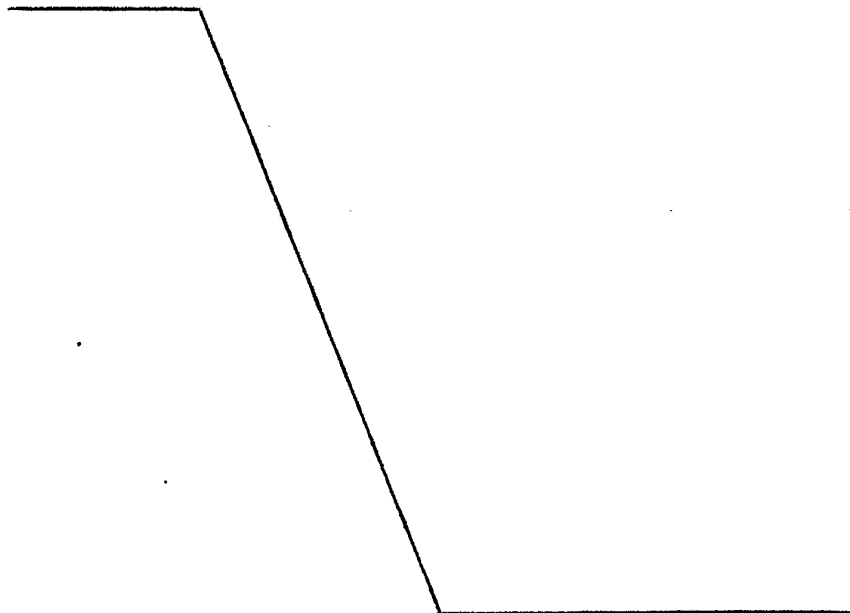
Es bien conocido que bajo las condiciones antes indicadas todos los piretroides indicados en la Tabla 1, con la excepción del Permethrin, Cypermethrin y Decamthrin, sufren un rápido decaimiento volviéndose totalmente inactivos después de un periodo de tiempo muy breve.

10

A partir de las pruebas de la peticionaria se aprecia que el Permethrin y Cypermethrin se vuelven totalmente inactivos después de 14 días. Por el contrario, los compuestos del presente invento presentan todavía una notable actividad después del mismo periodo de tiempo.

15

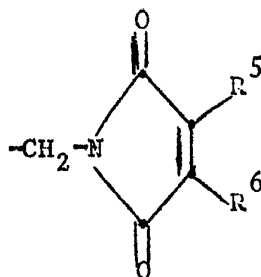
= . =





en posición 2 o 3, R<sup>3</sup> se enlaza al anillo heterocíclico en posición 3 o 2 y R<sup>4</sup> se enlaza al anillo heterocíclico en posición 4 o 5).

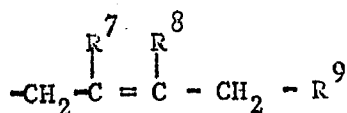
5



10

(en donde: R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> = alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, o R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> forman conjuntamente, un anillo ortocondensado aromático, heteroaromático o alifático, saturado o insaturado);

15

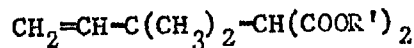


(en donde: R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup>, iguales o distintos entre sí, representan H, halógeno, CH<sub>3</sub>; R<sup>9</sup> = fenilo, vinilo, vinilo sustituido, fenoxilo); -CH<sub>2</sub>-C≡C-CH<sub>2</sub>-R<sup>9</sup>

20

(en donde: R<sup>9</sup> = fenilo, vinilo, vinilo sustituido, fenoxilo), caracterizado porque en su realización comprende una primera etapa en la que se hace reaccionar un compuesto de la fórmula CF<sub>3</sub>-C(X)Y<sub>2</sub> (en donde X e Y tienen el significado antes indicado) con un compuesto de la fórmula

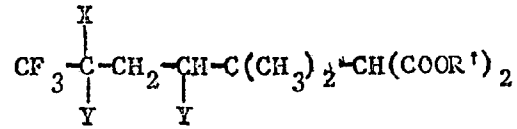
25



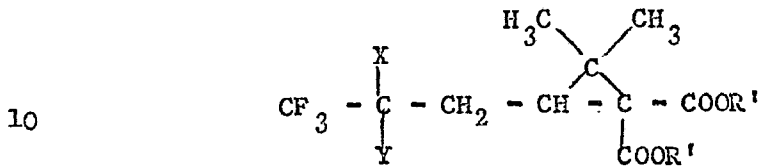
(en donde R' = alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), en presencia de promotores de reacciones radicálicas, con lo que se obtiene un compuesto de la fórmula

30

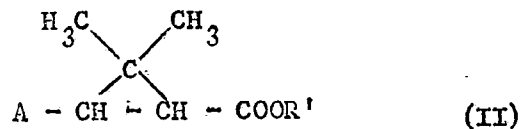




5 (en donde X, Y y R' tienen el significado antes indicado),  
que mediante tratamiento con un equivalente de una base  
ofrecen un compuesto de la fórmula



(en donde X, Y y R' tienen el significado antes indicado)  
del que, mediante una opcional deshidrohalogenación y/o  
hidrogenólisis, seguido de descarboxilación se obtienen  
15 compuestos de la fórmula



20 (en donde: A tiene el significado antes indicado y  
R' = H, alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), que en una segunda etapa se convierte  
te en el haluro de acilo correspondiente y, este último, se  
hace reaccionar luego en un disolvente inerte y en presen-  
cia de una base aceptora de ácido halogenhídrico, con un  
25 alcohol de la fórmula

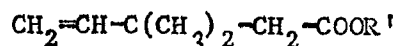


(en donde: R tiene el significado antes indicado).

30 2.- Un procedimiento de conformidad con  
la reivindicación 1, caracterizado porque, en una variante  
de realización de la primera etapa el proceso, los compues-  
tos de la fórmula general II se obtienen haciendo reaccioo

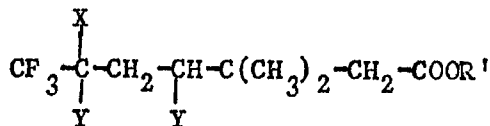
nar analogamente un compuesto de la fórmula  $CF_3-C(X)Y_2$ , (en donde X e Y tienen el significado expuesto en la reivindicación 1); con un éster de ácido 3,3-dimetil-4-pentenoico de la fórmula

5



(R' = alquilo de C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)

en presencia de promotores de reacciones radicálicas,  
10 con lo que se obtiene un compuesto de la fórmula



15 (en donde X, Y y R' tienen el significado expuesto en la reivindicación 1) en el que se efectúa similarmente el tratamiento sucesivo con bases orgánicas o inorgánicas sufriendo una o más reacciones de deshidrohalogenación con secutivas.

20 3.- Procedimiento para la preparación de ésteres de ácidos 2,2-dimetil-ciclopropanocarboxílicos.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 66 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

25

Madrid, a 27 FEB. 1979

P.a.

JAIME ISERN

p. p.

mc.

  
Firmado: JESUS PICAZO