

Synthesen von Pyrethroidsäuren

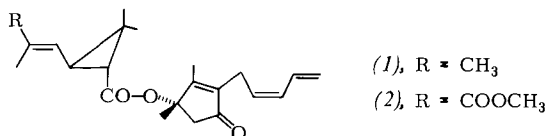
Von Dieter Arlt, Manfred Jautelat und Reinhard Lantzsch^[*]

Professor Herbert Grünwald zum 60. Geburtstag gewidmet

Im letzten Jahrzehnt wurde die Chemie der Insektizide durch neue Cyclopropancarbonsäureester spezifischer Struktur erweitert, die in ihrer Wirkung die bis dahin bekannten Insektizide aus anderen Stoffklassen und auch die natürlichen Vorbilder aus der Gruppe der Pyrethrum-Inhaltsstoffe bei weitem übertreffen. Diese Entdeckung hat eine Fülle vielfältiger synthetischer Arbeiten ausgelöst. Um selektive Synthesemethoden für komplizierte Kleinringe zu entwickeln, wurde ein umfangreiches Repertoire des synthetisch arbeitenden Chemikers aktiviert: So nutzt eine großtechnisch ausgeübte Synthese dieser Verbindungen sigmatrope Umlagerung, radikalische Addition und nucleophilen Ringschluß mit Carbanionen. Besondere Aktualität gewinnen diese neuen industriellen Synthesen durch die Anwendung stereospezifischer und enantioselektiver Methoden.

A) Einleitung

Seit dem frühen 19. Jahrhundert werden die Inhaltsstoffe (Pyrethrum) einiger Chrysanthemum-Arten als Insektizide verwendet. 1924 erkannten *Staudinger* und *Ruzicka*^[1], daß die Wirkstoffe, z. B. Pyrethrin I (1) und II (2), Ester der 2,2-Dimethyl-3-(2-methyl-1-propenyl)-1-cyclopropancarbonsäure [Chrysanthemumsäure, vgl. (49)] und der 3-(2-Methoxycarbonyl-1-propenyl)-2,2-dimethyl-1-cyclopropancarbonsäure [Pyrethrin säure] sind.



[*] Prof. Dr. D. Arlt, Dr. M. Jautelat
Bayer AG, Zentralbereich Forschung und Entwicklung
D-5090 Leverkusen
Dr. R. Lantzsch
Bayer AG, Pflanzenschutz - Chem. Forschung
D-5600 Wuppertal

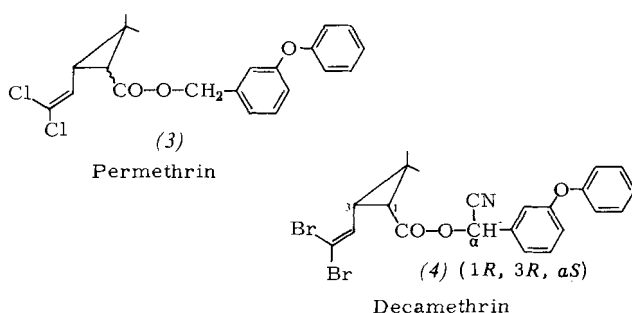
Die ersten synthetischen Analoga der natürlichen Chrysanthemumsäureester wurden bereits von *Staudinger* und *Ruzicka* hergestellt^[2]. Einige später synthetisierte Verbindungen dieser Gruppe zeigten Wirkungsvorteile gegenüber den Naturstoffen, blieben aber wegen ihrer Photolabilität in ihrer Anwendung auf den Hygiene-Sektor beschränkt.

Zu Beginn des letzten Jahrzehntes entdeckte ein Forscherteam der National Research and Development Corporation (NRDC)^[3] unter Leitung von *M. Elliott* neue Analoga der Pyrethrum-Wirkstoffe, z. B. (3), die sich gegenüber den bisher bekannten Chrysanthematen durch außerordentliche Wirksamkeit und Photostabilität auszeichneten.

Damit begann eine weltweite Entwicklung, die eine neue Klasse von Insektiziden erschloß, deren technische und wirtschaftliche Bedeutung bereits heute mit der von insektiziden Estern der Phosphorsäuren und von Carbamaten vergleichbar ist. Die ungewöhnlich rasche, fast spektakuläre Entwicklung verdanken diese neuen Pyrethroide – synthetische Nachfolger der natürlichen Pyrethrum-Insektizide – ihrer Stabilität gegenüber atmosphärischen Einflüssen. Im Unterschied zu den natürlichen Vorbildern las-

sen sie sich deshalb in der Landwirtschaft anwenden. Zugleich finden sich in dieser neuen Wirkstoffklasse die wirksamsten Insektizide, die bis heute bekannt sind. Diese Wirkungssteigerung ermöglicht es, die Aufwandmenge pro Flächeneinheit bis zu einem Hundertstel derjenigen von üblichen Estern der Phosphorsäuren zu verringern.

Farkas et al. haben bereits 1958^[4] beobachtet, daß bestimmte Ester der 3-(2,2-Dichlorvinyl)-2,2-dimethyl-1-cyclopropancarbonsäure [Permethrinsäure, vgl. (147)] ähnlich wirken wie analoge Chrysanthemumsäureester. Die genannte englische Forschergruppe^[3] benutzte diese Beobachtung und kombinierte diese Säure mit *m*-Phenoxybenzylalkohol zum Ester Permethrin (3). Wenige Jahre zuvor war Forschern der Sumitomo Chemical Co., Ltd. bereits der Chrysanthemumsäureester dieses Alkohols durch seine besondere insektizide Wirkung aufgefallen. Geringe Strukturänderungen führten zum enantiomerenreinen Wirkstoff Decamethrin (4), der sich durch noch größere Wirksamkeit auszeichnet.

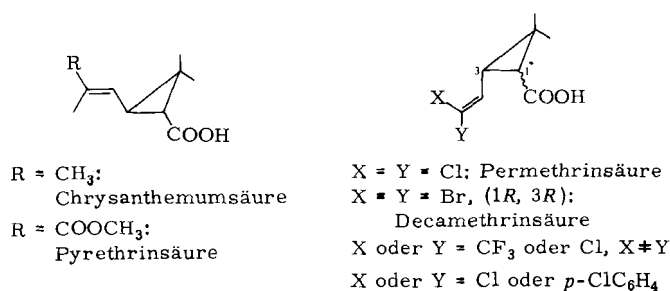


Es ist klar, daß die hervorragenden Eigenschaften der neuen Pyrethroide eine weltweite Forschungsaktivität auf diesem Gebiet induzierten. Insbesondere wurden Aktivität und Phantasie industrieller Forscher angeregt; dies führte zu einer Fülle neuer synthetischer Ergebnisse auf dem Gebiet der Pyrethroide. Von besonderer Bedeutung, auch im Hinblick auf die technische Realisierung, war die Erarbeitung rationeller und möglichst breit variierbarer Synthesewege der Säurekomponenten der neuen Wirkstoffe, die als Pyrethroidsäuren bezeichnet werden.

Die bisher wirksamsten Insektizide leiten sich von Cyclopropancarbonsäuren ab, bei denen der dreigliedrige Ring zwei geminale Methylgruppen und eine β -substituierte Vinylgruppe enthält. In Abschnitt B des vorliegenden Aufsatzes werden die Fortschritte der Synthese dieser wichtigen Wirkstoffkomponenten zusammenfassend dargestellt.

Die den wichtigsten Insektiziden zugrundeliegenden Cyclopropancarbonsäuren sind in Schema 1 aufgeführt.

Praktische Anwendung als Insektizide haben auch analoge Ester der 2,2,3,3-Tetramethyl-1-cyclopropan-



Schema 1. Wichtige Pyrethroidsäuren.

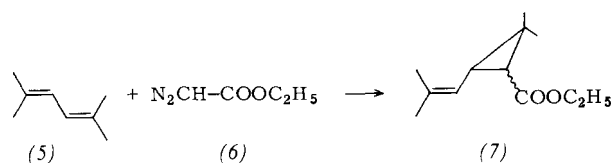
bonsäure (222) und der 2-(4-Chlorphenyl)-3-methylbuttersäure (241) gefunden, die vom Wirkungsbild her vergleichbar mit den beschriebenen Cyclopropancarbonsäure-Derivaten sind. Zweckmäßigerweise wird die Synthese dieser Verbindungen gesondert dargestellt (siehe Abschnitt D).

B) Synthesemethoden substituierter 2,2-Dimethyl-3-vinyl-1-cyclopropancarbonsäuren

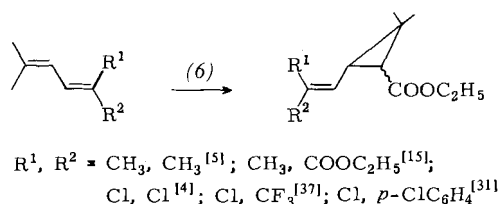
1. [2 + 1]-Addition

1.1. Diazoessigester-Synthese

Nach der Strukturaufklärung^[1] der natürlichen Pyrethroide gelang Staudinger und Ruzicka auch die Synthese des Chrysanthemumsäure-ethylesters (7)^[5] durch Umsetzung von 2,5-Dimethyl-2,4-hexadien (5) mit Diazoessigester (6). Die Ausbeute betrug allerdings nur 14%, da nur unreines Dien zur Verfügung stand und ohne Katalysator gearbeitet wurde. Campbell und Harper^[6] verwendeten



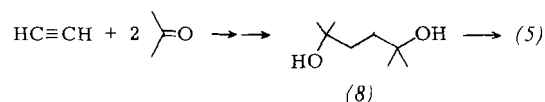
sehr reines Dien (5)^[7] und arbeiteten mit Kupferbronze als Katalysator bei höheren Temperaturen. Sie erzielten eine Ausbeute von 64% (*cis:trans* = 1:3). Bei kontinuierlich durchgeführter Synthese kann die Ausbeute bis auf 80% erhöht werden^[8]. Eine weitere Steigerung der Ausbeute gelang mit Rhodium(II)-acetat als Katalysator^[9].



Die Diazoessigester-Synthese ist sehr allgemein anwendbar, im Laboratorium relativ einfach durchzuführen und daher auch für nahezu alle pyrethroiden Säurekomponenten herangezogen worden. Sie wird auch in technischem Maßstab durchgeführt. Hauptproblem bei diesen Synthesen ist die Herstellung der Diene.

1.1.1. 2,5-Dimethyl-2,4-hexadien (5)

Staudinger et al.^[5] erhielten (5) nur in verunreinigter Form aus 2,5-Dichlor-2,5-dimethylhexan durch Abspaltung von Chlorwasserstoff. Eine sehr elegante Synthese geht von Acetylen und Aceton aus^[10] und führt über (8).



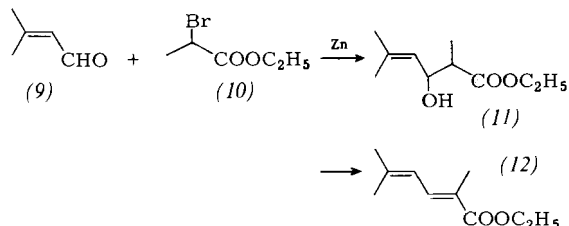
Bei weiteren Synthesen von (5) wird Methallylchlorid mit Magnesium^[7], Natrium^[11] oder Carbonylnickelverbindungen^[12] dimerisiert. Oberhalb 500 °C gelingt in geringer

Ausbeute auch die Addition von Methallylchlorid an Isobuten^[13]. Das Primärprodukt 2,5-Dimethyl-1,5-hexadien muß anschließend bei ca. 450 °C unter Säurekatalyse zu (5) isomerisiert werden^[7].

Das Dien (5) ist auch durch Wittig-Reaktion erhalten worden^[14].

1.1.2. 2,5-Dimethyl-2,4-hexadiensäure-ethylester (12)

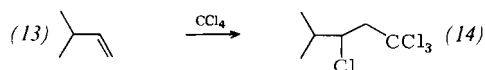
Das Dien (12) wurde durch Reformatsky-Reaktion von 3-Methylcrotonaldehyd (9) mit 2-Brompropionsäureester (10) und nachfolgende Dehydratisierung mit POCl₃ erhalten^[15].



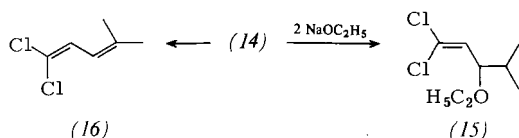
1.1.3. 1,1-Dichlor-4-methyl-1,3-pentadien (16)

Auch für die Herstellung der 3-(2,2-Dichlorvinyl)-2,2-dimethylcyclopropanecarbonsäure (Permethrinsäure) (147)^[4] war die Hauptschwierigkeit die Synthese des Edukts (16).

(16) aus 3-Methyl-1-buten (13): Um zu (16) zu gelangen, addierten Farkas et al.^[4] Tetrachlorkohlenstoff an 3-Methyl-1-buten (13). Es gelang jedoch nicht, aus dem Addukt

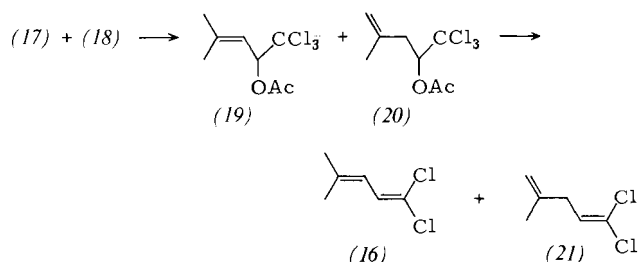
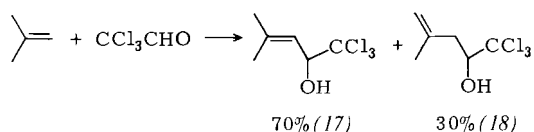


(14) zweimal Chlorwasserstoff zu (16) abzuspalten; thermisch wurde nur Teer erhalten, während das mit Natriumethanolat entstehende Allylchlorid sofort nucleophil zu (15) weiterreagierte.



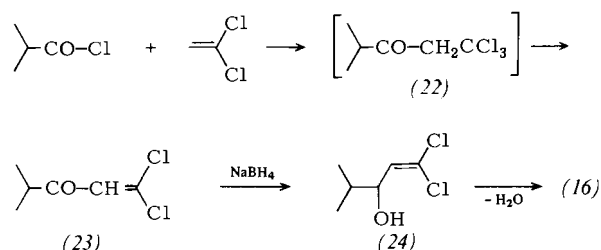
In der späteren Patentliteratur ist allerdings die zweifache Dehydrochlorierung beschrieben: mit Aminen^[16], mit Zinn(IV)-chlorid^[17] sowie mit Kaliumhydroxid in wasserfreien Lösungsmitteln^[18].

(16) aus Isobuten und Chloral: Wegen der beschriebenen Reaktionen führte Farkas die Chloratome nicht mit Tetrachlorkohlenstoff, sondern mit Chloral ein. Die Addition von Chloral an Isobuten war bereits bekannt^[19]. Die isomeren Alkohole (17) und (18) werden zu (19) bzw. (20) acetyliert und dann mit Zink in Eisessig in die isomeren Diene (16) bzw. (21) umgewandelt. Nachdem die Bedeutung der Permethrinsäure (vgl. Schema 1) als Basis auch für Freilandinsektizide erkannt worden war, bemühten sich zahl-



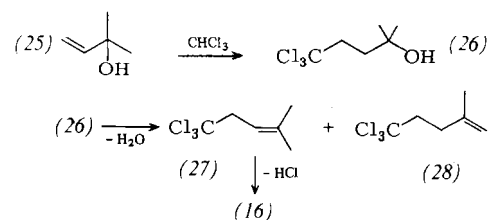
reiche Forscher aus der Industrie^[20] zunächst um eine Verbesserung der Dien-Synthese von Farkas et al.^[4]. Es wurden jedoch auch vier völlig neue Synthesen gefunden, die im folgenden skizziert werden.

(16) aus Isobuttersäurechlorid: Durch Umsetzung von Isobuttersäurechlorid mit 1,1-Dichlorethen in Gegenwart von Aluminiumchlorid erhält man in sehr guten Ausbeuten 1,1-Dichlor-4-methyl-1-penten-3-on (23)^[21]. Aus dem zunächst entstehenden Trichlorketon (22) läßt sich Chlorwasserstoff thermisch durch Destillation^[21] oder besser, insbesondere zur Herstellung größerer Mengen, durch wäßrige Natronlauge in Gegenwart von Phasentransfer-Katalysatoren abspalten^[22]. Nach Reduktion mit NaBH₄ und anschließender Dehydratisierung erhält man das gewünschte Dien (16) in hoher Reinheit^[23].



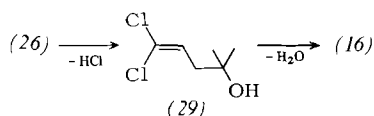
Der gleiche Syntheseweg wurde etwas später auch von anderer Seite zum Patent angemeldet^[24]. Unterschiedlich ist allein das Reduktionsmittel: Statt NaBH₄ wurde Al(OiPr)₃ verwendet.

(16) aus Isoprenol (25): Der zweite neue Syntheseweg geht vom bekannten^[25] Additionsprodukt (26) von Chloroform an 2-Methyl-3-buten-2-ol (25) aus. Durch Dehydrati-

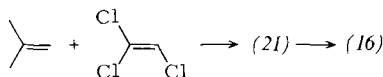


sierung und Dehydrochlorierung erhält man das gewünschte Dien (16). Aus (26) entsteht ein Gemisch aus 5,5,5-Trichlor-2-methyl-2-penten (27) und 5,5,5-Trichlor-2-methyl-1-penten (28)^[25-27]. (28) muß erst isomerisiert oder destillativ gereinigt werden, ehe Chlorwasserstoff abgespalten wird^[26].

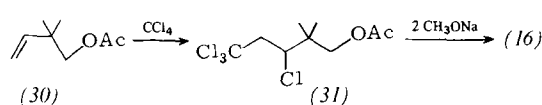
Vorteilhafter ist es – da die nicht quantitativ verlaufende Isomerisierung von (28) gespart wird – zunächst Chlorwasserstoff aus (26) abzuspalten und dann das Produkt (29) zu dehydratisieren^[27]. In diesem Fall tritt die neu gebildete Doppelbindung in Konjugation zur bereits vorhandenen, so daß neben (16) praktisch kein (21) entsteht.



(16) aus Isobuten und Trichlorethen: Durch radikalische Addition erhält man bei 500–540 °C aus Isobuten und Trichlorethen bei ca. 20% Umsatz 1,1-Dichlor-4-methyl-1,4-pentadien (21) in 65% Ausbeute; (21) muß noch zum gewünschten Dien (16) isomerisiert werden^[28].

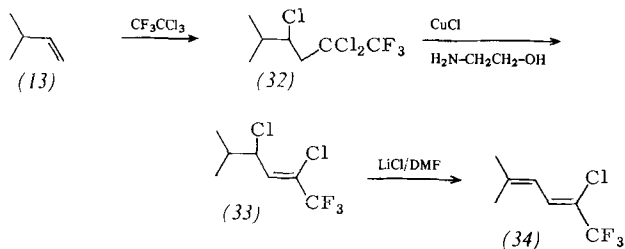


(16) aus Dimethylbutenol-Derivaten: Eine vierte Synthese^[29] geht vom Acetat (30) aus. Nach Addition von Tetrachlorkohlenstoff zu (31) wird mit Basen unter C—C-Spaltung 1,1-Dichlor-4-methyl-1,3-pentadien (16) erhalten.



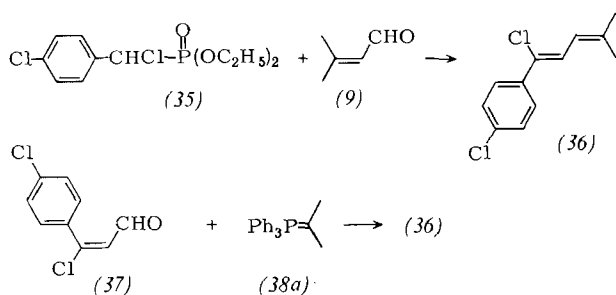
1.1.4. 2-Chlor-1,1,1-trifluor-5-methyl-2,4-hexadien (34)

Das Dien (34) wird im Prinzip nach dem gleichen Verfahren gewonnen wie 1,1-Dichlor-4-methyl-1,3-pentadien (16) aus 3-Methyl-1-buten (13), jedoch mußten zur Chlorwasserstoffabspaltung aus (32) und (33) spezielle Bedingungen gefunden werden^[30] (DMF = Dimethylformamid).

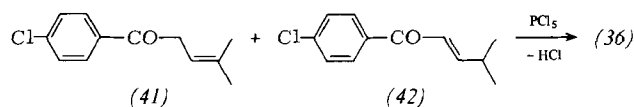
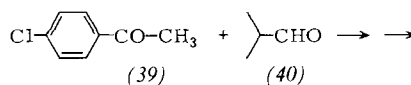


1.1.5. 1-Chlor-1-(4-chlorphenyl)-4-methyl-1,3-pentadien (36)

Das Dien (36) kann z. B. durch Wittig-Reaktion^[31] oder aber durch Umsetzung von *p*-Chloracetophenon (39) mit

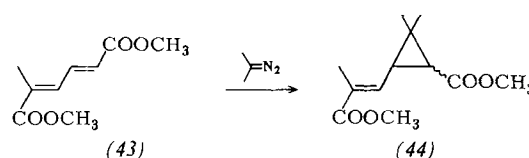


Isobutyraldehyd (40) erhalten werden^[31]. Es entsteht ein dimeres Kondensationsprodukt, das in ein Gemisch der isomeren Monomere (41) und (42) gespalten werden kann, das sich seinerseits in (36) umwandeln läßt.



1.2. Diazopropan-Synthese

Während die Einführung von C-1 durch den Diazoessigester eine der wichtigsten Synthesen für pyrethroide Säurekomponenten ist, gibt es für die Einführung von C-2 nur sehr wenige Beispiele. Wir wollen daher nur die Synthese des Pyrethrinsäureesters (44)^[32,33] aus Diazopropan und (*E,E*)- α -Methyl-muconsäureester (43)^[34] erwähnen. Die Pyrazolinzwischenstufe kann isoliert werden^[33].



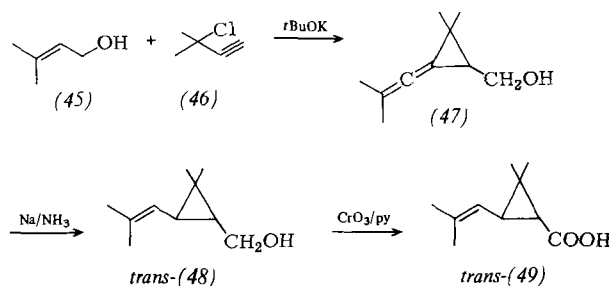
1.3. Intramolekulare Diazosynthesen

Durch intramolekularen Cyclopropanringschluß eines Diazoketons^[35] bzw. eines Diazoessigesters^[36] wurden *cis*-Chrysanthemumsäure bzw. *cis*-Permethrinsäure erhalten (siehe Abschnitt C).

1.4. Andere Carben- und Carbenoid-Additionen

Weitere Beispiele der Carben- und Carbenoid-Addition zeigen die präparative Breite dieser Methode. Die Bedeutung des Diazoessigester-Verfahrens erreicht sie jedoch nicht.

Nach einer Simmons-Smith-Variante ließ sich aus dem Dien (5) und Diiodessigester *cis/trans*-Chrysanthemumsäure-ethylester (7) herstellen^[38]. 1-Cyan-permethrinsäureester wurde durch Umsetzung des Dichlordiens (16) mit aktivierten Acetonitrilen wie Cyanessigester in Gegenwart von Kupfer(II)-salzen gewonnen^[39]. Auch die Reaktion von α -Halogenmalonsäure-Derivaten mit Kupfer oder mit Kupfersalzen und einer Base führte zu Permethrinsäure-Derivaten^[40].

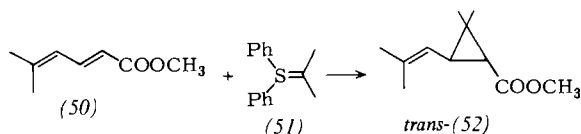


Mit Dimethylallencarben gelang es, aus Prenol (45) den Alkohol (48)^[41] als Vorstufe für Chrysanthemumsäure (49) zu synthetisieren.

1.5. Ylid-Additionen

1.5.1. Sulfurane

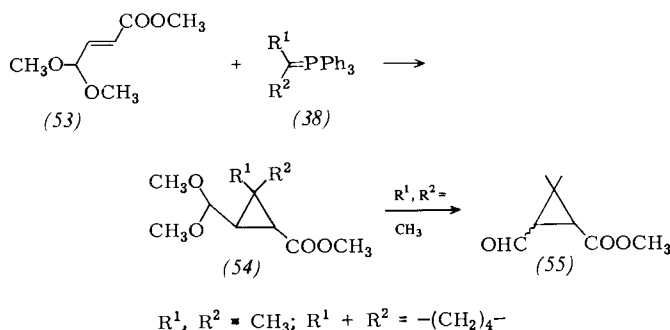
Die Verwendungsmöglichkeit von Sulfuranen wie (51) zur Synthese von Pyrethroiden wurde schon früh am Beispiel des Chrysanthemumsäure-methylesters (52) demon-



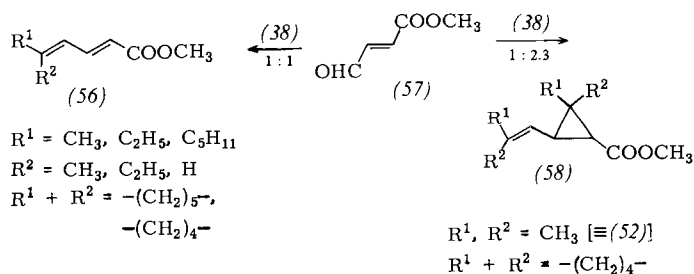
striert^[42]. Auch andere Pyrethroidsäuren^[43] und Zwischenprodukte^[44] wurden mit Sulfuranen erzeugt (siehe Abschnitt D).

1.5.2. Phosphorane

Die Dreiringbildung in dieser Serie mit Phosphoranen führten erstmals Krief et al. aus. Sie setzten 4,4-Dimethoxycrotonsäure-methylester (53)^[45] mit Phosphoranen (38) zu Cyclopropanen (54) um, die nach Verseifung zu Aldehyden wie (55) wichtige Zwischenprodukte für weitere Pyrethroide sind (siehe Abschnitt B 6).



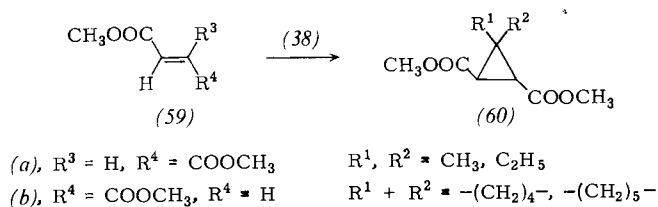
Aus dem Aldehyd (57) und den Phosphoranen (38) konnten je nach Molverhältnis (und Substituenten) Diencarbonsäureester (56) oder Vinylcyclopropan-carbonsäureester (58) hergestellt werden^[46].



Die Cyclopropanierung zu (58) gelang jedoch nur mit dem Isopropyliden- und dem Cyclopentyliden-Phosphoran (38)^[45], während die übrigen Phosphorane (38) ausschließlich die Diencarbonsäureester (56) ergaben. Nach einer mechanistischen Studie bildeten sich die Chrysanthemumsäure-Derivate (58) aus dem Aldehyd (57) über ein Betain^[47]. Aufgrund dieses Befundes konnte ein Eintopfverfahren zur Herstellung der Vinylcyclopropan-carbonsäureester (58) aus zwei verschiedenen Phosphoranen entwickelt werden^[48].

Einen stereospezifischen Zugang zu *trans*- und *cis*-Caronaldehydsäureester (55) eröffnet die Cyclopropanierung

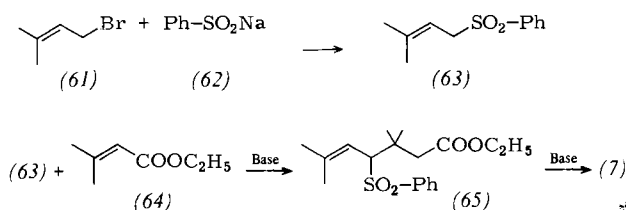
von Fumarsäure- (59a) bzw. Maleinsäureestern (59b)^[49] mit Phosphoranen (38). In beiden Fällen erhält man die *trans*-1,2-Cyclopropan-dicarbonsäureester (60), die selektiv in *trans*- bzw. *cis*-Formylcyclopropan-carbonsäureester umgewandelt werden (siehe Abschnitt C).



1.6. Ringschluß durch Addition-Eliminierung

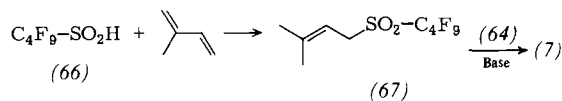
In diesem Abschnitt werden die Verfahren zusammengefaßt, bei denen der Dreiring über eine Addition-Eliminierung entsteht, obgleich mechanistisch eine strikte Trennung von den Ylid-Reaktionen nicht möglich ist.

Martel et al.^[50] setzten das Allylsulfon (63), das durch Alkylierung von Natriumbenzolsulfonat (62) zugänglich ist, mit Methylcrotonsäure-Derivaten wie (64) in Gegenwart von Basen um. In Abhängigkeit von der Basenmenge konnte *trans*-Chrysanthemumsäure-ethylester (7) in zwei getrennten Schritten oder im Eintopfverfahren erhalten werden. Dieses Verfahren ist später zur Herstellung zahl-

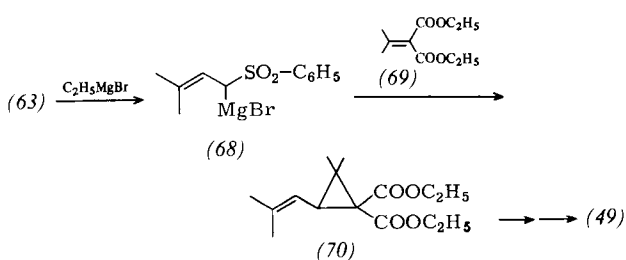


reicher Homologer^[51, 52] der Chrysanthemumsäure verwendet worden.

Ein besserer Zugang zu Allylsulfonen, die Addition von Perfluoralkansulfonsäuren^[53] an Isopren, vereinfachte die Gesamtsynthese.

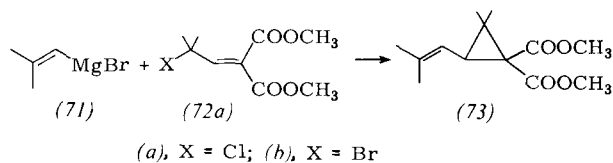


Eine spezielle Ausführungsform ist die Addition-Eliminierung der Grignard-Verbindung (68)^[54] an Isopropylidenmalonester (69) und die nachfolgende Umwandlung des Addukts (70) durch Verseifung und Decarboxylierung in Chrysanthemumsäure (49) (siehe Abschnitt B 5.3). Eine

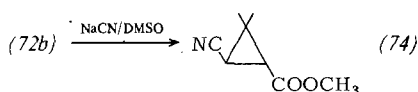


Variante bildet die Reaktion des Allylsulfons (63) mit 3-Brom-3-methyl-buttersäureester und Kalium-*tert*-butylalkoholat zu (7)^[55].

Anders verläuft die Umsetzung von 2-Methyl-1-propenylmagnesiumbromid (71) mit (2-Chlor-2-methylpropylen)malonester (72a)^[56], in der 1-Methoxycarbonyl-chrysanthemumsäure-methylester (73) als Hauptprodukt entsteht. Das entsprechende 2-Bromid (72b) ergibt überwiegend den (2-Methyl-1-propenyl)malonester.



Auf ähnlichem Wege synthetisierten Krief et al.^[57] *trans*-Caronaldehydsäureester. In einem Eintopfverfahren konnte aus dem Bromester (72b) und Natriumcyanid 3-Cyan-2,2-dimethyl-1-cyclopropan-carbonsäureester (74) erzeugt werden, der auf zwei Wegen in Aldehyde umgewandelt wurde (DMSO = Dimethylsulfoxid).



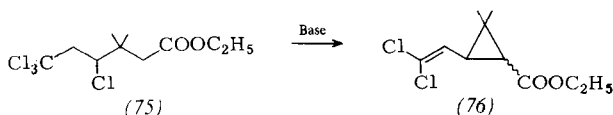
2. Nucleophile Substitution

Die wichtigsten Verfahren zur Herstellung von Vinylcyclopropan-carbonsäuren basieren auf dem Ringschluß durch 1,3-Eliminierung zwischen C-1 als nucleophilem Zentrum und C-2 oder C-3 als Substitutionsort. Aus präparativen Gründen kommt der Verknüpfung zwischen C-1 und C-3 die größere Bedeutung zu.

2.1. Ringschluß zwischen C-1 und C-3

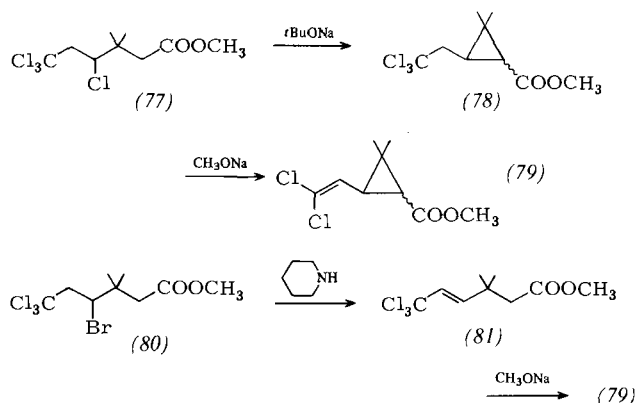
2.1.1. 1,3- und vinyllog 1,5-Eliminierung

Durch den aktivierenden Einfluß einer Carboxyfunktion läßt sich an C-1 durch Basen leicht ein Carbanion erzeugen, das unter Ringbildung eine austretende Gruppe an C-3^[58] oder vinyllog an C-5^[59] substituiert. Unter den nucleofugen Gruppen dominieren die Halogenatome und hier wieder das Chlor. In vielen Fällen wird mit dieser Cyclisierung die Dehydrohalogenierung gekoppelt, wie die letzte Stufe des Sagami-Verfahrens^[60] zeigt.

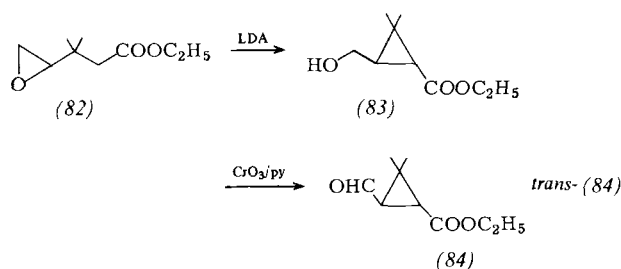


In zahlreichen Arbeiten wird dieses Reaktionsprinzip unter Veränderung der Carboxygruppe^[61,62], der Substituenten an der Vinylgruppe^[37,63,64], der Basen und der Lösungsmittel angewendet. Unter speziellen Bedingungen können die beiden Schritte getrennt und nacheinander ausgeführt werden^[65,66].

Die Anwesenheit einer weiteren aktivierenden Gruppe^[67] wie Carboxy, Alkoxycarbonyl, Cyan oder Acyl an C-1 ist durch die Zugänglichkeit geeigneter Vorprodukte bedingt. Solche Gruppen erleichtern den Ringschluß. Die Umwandlung in die Monocarbonsäure geschieht in nachfolgenden Schritten (siehe Abschnitt B 5).



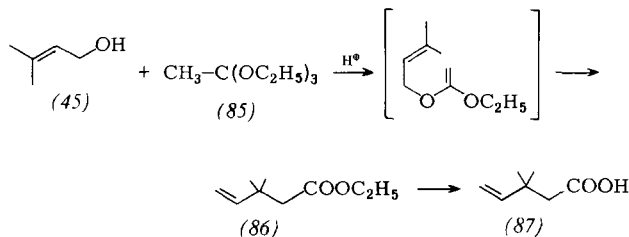
Ein Cyclopropanringschluß bei gleichzeitiger Öffnung eines Epoxids (82) wird für die Synthese des Caronaldehydsäureesters (84) genutzt^[68] (LDA = Lithium-diisopropylamid).



Die zur Cyclisierung fähigen Zwischenprodukte werden im wesentlichen durch radikalische Addition von Polyhalogenalkanen an 3,3-Dimethyl-4-pentensäure-Derivate, durch Claisen-Umlagerung entsprechend halogener Alkylvinylether und durch Ringöffnung von Lactonen hergestellt (siehe Abschnitt B 2.1.2 bis B 2.1.4).

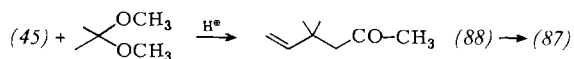
2.1.2. Addition von Polyhalogenalkanen an 3,3-Dimethyl-4-pentensäure (87) und Derivate

Synthesen von (87): Zwischenprodukte von zentraler Bedeutung für zahlreiche Pyrethroidsynthesen sind 3,3-Dimethyl-4-pentensäure (87) und ihre Derivate. Die Säure wurde erstmals durch eine Malonestersynthese hergestellt^[69]. In den siebziger Jahren wurden mehrere neue Wege erschlossen. Einen direkten Zugang eröffnete die Synthese des Sagami Chemical Research Centers^[60] aus Prenol (45) und Orthoessigester (85) oder Ketenacetal über eine Claisen-Umlagerung. Intermediär tritt ein Allyl-vinyl-



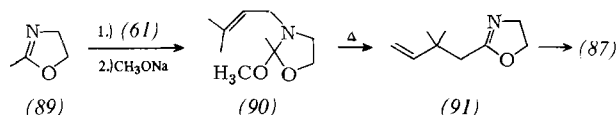
ether auf. – Basierend auf einer Claisen-Umlagerung waren zuvor schon andere 3,3-Dimethyl-4-penten-Derivate^[70,71] hergestellt worden.

Für zahlreiche Verfahrensvarianten^[72] ist diese Reaktion zum Ausgangspunkt geworden. So kann das Hexenon (88)^[73] gewonnen werden, das ebenfalls als Zwischenprodukt für Permethrinsäure (147) von Bedeutung ist.



Eine Thia-Claisen-Umlagerung liegt der Synthese von *N,N*-3,3-Tetramethyl-4-pentensäurethioamid aus Prenylchlorid und *N,N*-Dimethylthioacetamid zugrunde^[74].

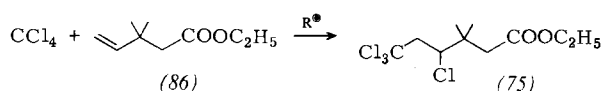
Ausgehend von 2-Methyloxazolin (89) und Prenylbromid (61) läßt sich ein 2-Methoxyoxazolidin (90) herstellen und durch Pyrolyse in 2-(2,2-Dimethyl-3-butenyl)oxazolin (91) umlagern^[75].



Die radikalische Addition von Ethanol^[76] und von Acetaldehyd^[77] an 3-Methylcrotonsäure-Derivate soll ebenfalls zu Derivaten von (87) führen.

Weitere Herstellungsmöglichkeiten für die Pentensäure (87) bestehen in der Oxidation von 3,3-Dimethyl-4-pentenal^[78] mit Silberoxid, der Addition von Vinylmagnesiumchlorid an 3-Methylcrotonitril^[79] und der kombinierten Substitution und Eliminierung mit Cyanid an 2,2-Dimethyl-1,3-butandisulfonaten^[80].

Addition an (87) und Derivate: Die radikalische Addition von Polyhalogenalkanen an Derivate der 3,3-Dimethyl-4-pentensäure (87) wird in bekannter Weise^[81] unter Initiierung durch Peroxide, Metallsalze, Metallkomplexe oder Licht ausgeführt^[60, 72, 82]. Als Polyhalogenalkane dienen

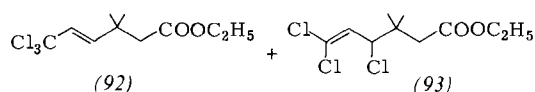
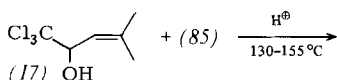


vorrangig Tetrahalogenmethane wie Tetrachlorkohlenstoff und Chlortribrommethan, aber auch chlorierte und/oder bromierte höhere Alkane^[83] sowie fluorierte Alkane^[37, 64]. Anstelle von Dimethylpentensäure-Derivaten^[84] können auch Analoga wie 4,4-Dimethyl-5-hexen-2-on (88)^[85], 3,3-Dimethyl-4-pentenal^[86] oder Isopentenyl-malonester-Derivate^[87] verwendet werden, wobei die Umwandlung in die Monocarbonsäure im späteren Stadium erfolgt (siehe Abschnitt 5).

2.1.3. Claisen-Umlagerung halogener Allylvinylderivate

Die in diesem Abschnitt besprochenen Reaktionen verlaufen über intermediäre halogenierte Allylvinylderivate. Es sei auf ein nicht halogeniertes Analogon verwiesen, das bei der Bildung von (86) aus (45) und (85) auftritt (Abschnitt B 2.1.2).

Während das Halogen beim Sagami-Verfahren nach der Claisen-Umlagerung eingeführt wird, ist dieser Schritt bei der von der Firma Kuraray ausgearbeiteten Synthese vor die Umlagerung gelegt. Das aus Chloral und Isobuten zu-

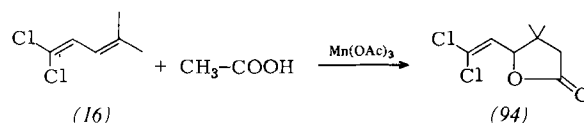


gängliche Alkoholgemisch (siehe Abschnitt B 1.1.1) wird nach Isomerisierung zu (17) mit Orthoessigester (85) oder Ketenacetalen in die Trichlordimethylhexensäureester (92) und (93) umgewandelt^[88]. Diese Reaktion ist nicht auf Chloral als Edukt beschränkt, sondern führt mit anderen halogenierten Aldehyden^[89] zu homologen Permethrinsäuren.

2.1.4. Herstellung und Ringöffnung sekundärer Lactone

Da die Ringöffnung von γ -Lactonen mit Halogenierungsreagentien in bekannter Weise^[90] zu γ -Halogen-carbonsäure-Derivaten führt, können auf diesem Wege die Vorprodukte für den Cyclopropanringschluß gut hergestellt werden. Für dieses Verfahren eignen sich sowohl sekundäre als auch tertiäre Lactone. Aus den tertiären Lactonen erhält man jedoch Zwischenprodukte für eine Verknüpfung zwischen C-1 und C-2, die in Abschnitt B 2.2 besprochen wird. Für einen Ringschluß zwischen C-1 und C-3 kommen nur die sekundären Lactone infrage, für deren Herstellung zahlreiche Möglichkeiten erschlossen wurden.

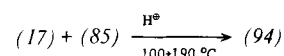
Aus 1,1-Dichlor-4-methyl-1,3-pentadien (16) und Carbonsäuren erhält man durch Oxidation Lactone wie (94)^[91].



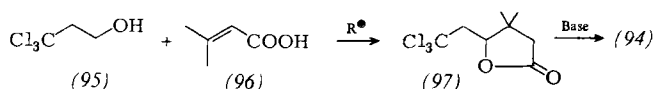
Ein origineller Zugang zu (94) besteht in der Umsetzung von 1,1,1-Trichlor-4-methyl-3-penten-2-ol (17) oder dessen Isomer (18) mit 1,1-Dichlorethen^[92] in Schwefelsäure.



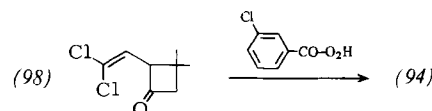
Die Claisen-Umlagerung des Alkohols (17) ergibt bei höheren Temperaturen ebenfalls das Lacton (94)^[93].



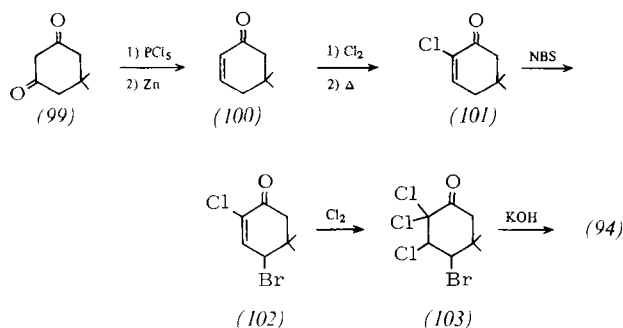
Die radikalische Addition von 3,3,3-Trichlor-1-propanol (95) an 3-Methylcrotonsäure (96) führt zum Trichlorethyl-Lacton (97), das zu (94) dehydrohalogeniert wird^[94].



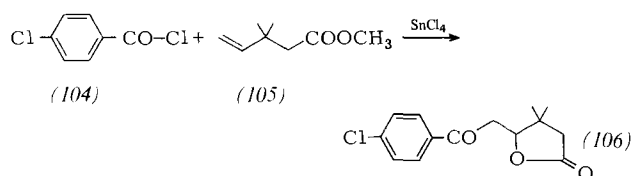
Auch das Cyclobutanon (98), das als Zwischenprodukt für die Favorskii-Umlagerung (siehe Abschnitt 3) von Bedeutung ist, bietet durch die Baeyer-Villiger-Oxidation einen Zugang zum Lacton (94)^[95].



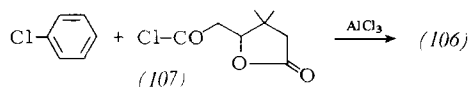
Die Vielfalt der Synthesen wird durch einen weiteren Weg, ausgehend von 5,5-Dimethyl-1,3-cyclohexandion (Dimedon) (99), über die alkalische Spaltung des Tetrahalogenocyclohexanons (103) demonstriert^[96] (NBS = *N*-Bromsuccinimid).



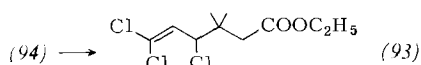
Die Acylierung von 3,3-Dimethyl-4-pentensäureester (105) mit Säurechloriden unter Zinntetrachlorid-Katalyse ergibt sekundäre Lactone (106), deren Ringöffnung die Herstellung von Styrylcyclopropan-carbonsäuren ermöglicht^[97].



Das Lacton (106) ist ebenfalls durch Friedel-Crafts-Acylierung zugänglich^[97].

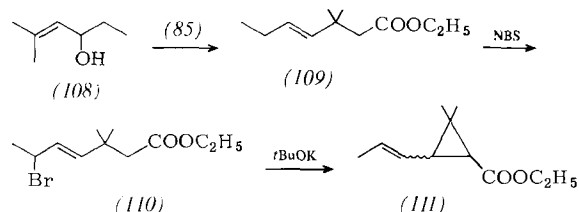


Die Spaltung des Lactonrings, z. B. in (94), geschieht konventionell mit Chlorwasserstoff und Alkoholen oder mit anorganischen Säurehalogeniden und Alkoholen^[91,98].

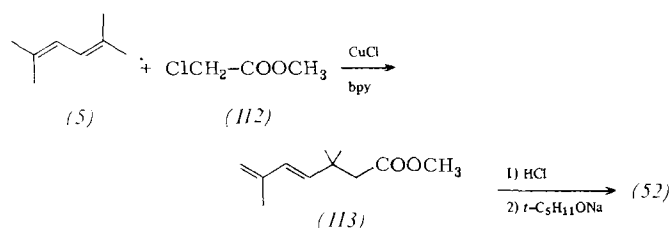


2.1.5. Übrige Halogenierungen

Als Sonderfälle zu betrachten sind die Allylhalogenierungen^[63,99] von 4-Alkensäureestern wie (110), die ebenfalls aus einer Claisen-Umlagerung hervorgehen. Diese Halogenierung ermöglicht eine Präparation von Chrysanthemumsäure-Analoga wie z. B. (111).



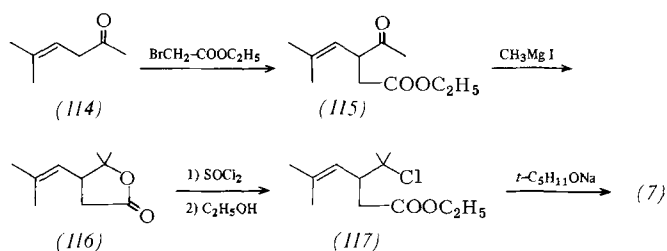
Als spezielle Bildungsweise für Chrysanthemumsäure-methylester (52) in geringen Ausbeuten beschrieben Julia et al.^[100] die Addition von Chloressigsäure-methylester



(112) an 2,5-Dimethyl-2,4-hexadien (5) unter Redoxkatalyse zum Dienester (113), der nach Chlorwasserstoffaddition mit Alkoholat zu (52) cyclisiert wird.

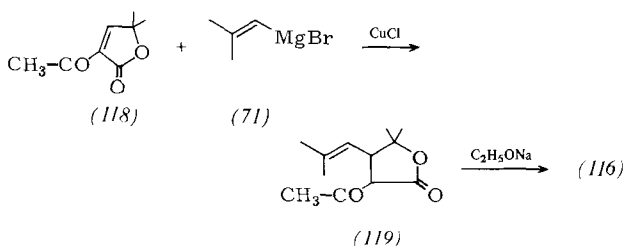
2.2. Ringschluß zwischen C-1 und C-2

Die Bindung zwischen C-1 und C-2 im Ring der Pyrethroide wird gleichfalls durch eine nucleophile 1,3-Eliminierung geknüpft, wobei durch Anwendung von Phasentransfer-Katalysatoren ähnlich gute Ausbeuten wie beim Ringschluß zwischen C-1 und C-2 erreicht werden. Die dazu notwendigen γ -Halogen-carbonsäuren werden aus tertiären Lactonen wie (116) erhalten. Auf diesem Weg sind von Julia vor allem Chrysanthemumsäure-Synthesen entwickelt worden. Er stellte auf der Basis Isobutyraldehyd und Aceton Pyrocin (116) her und gewann nach Ringöffnung und Cyclisierung *trans*-Chrysanthemumsäure-ethylester (7)^[101].

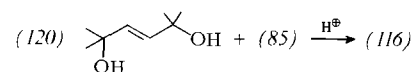


Eine ähnliche Synthese^[70] baut auf einer Claisen-Umlagerung auf.

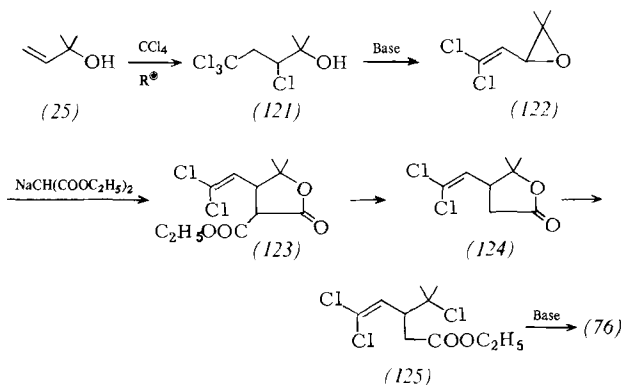
Einen neuen Zugang zum Lacton (116) fanden japanische Autoren^[102], die durch Michael-Addition aus dem Butenolid (118) das Acyllacton (119) herstellten und eine Ketonspaltung durchführten.



Auch die Claisen-Umlagerung des Butendiols (120) mit Orthoessigester (85) führt zum Pyrocin (116)^[103].



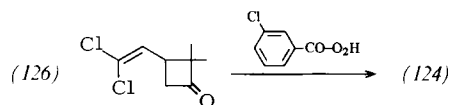
Verfahren zur Herstellung von (Halogenvinyl)cyclopropan-carbonsäuren über tertiäre Lactone als Zwischenstufe



wurden parallel bei Bayer und Cheminova erarbeitet^[104]. In beiden Fällen geht man von 2-Methyl-3-buten-2-ol (25) (Isoprenalkohol) aus und wandelt das Tetrachlormethan-Addukt (121) mit Base ins Epoxid (122) um^[105]. Die Umsetzung mit Natriummalonester ergibt das Lacton (123), das nach Decarboxylierung über den γ -Chloresther (125) Permethrinsäure-ethylester (76) liefert.

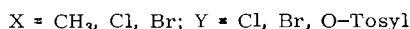
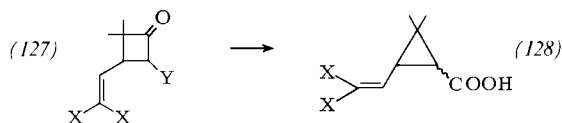
Nach der gleichen Methode wurden Chrysanthemumsäure, ausgehend von 4,5-Epoxy-2,5-dimethyl-2-hexen^[106], und Styrylcyclopropan-carbonsäuren^[107] synthetisiert.

Auch das tertiäre Lacton (124) kann durch Baeyer-Villiger-Oxidation aus 3-(2,2-Dichlorvinyl)-2,2-dimethylcyclobutanon (126) erhalten werden^[108].

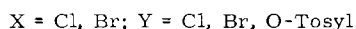
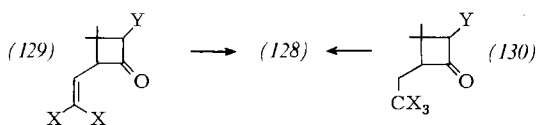


3. Favorskii-Umlagerung

Wie Conia et al.^[109] fanden, reagieren α -Halogenocyclobutanone meist in sehr guten Ausbeuten zu den Cyclopropan-carbonsäuren, so daß dieser Syntheseweg auch zur Herstellung von Pyrethroidsäuren des allgemeinen Typs (128) herangezogen wurde^[110, 111].



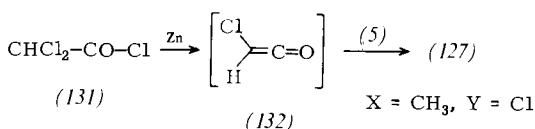
Auch die zu (127) isomeren Cyclobutanone (129) sowie deren Analoga (130) mit gesättigter Seitenkette reagieren zu den Cyclopropan-carbonsäuren (128)^[112].



Favorskii-Umlagerung und HX-Abspaltung werden bei (130) mit wäßriger Natronlauge in einem Schritt durchgeführt.

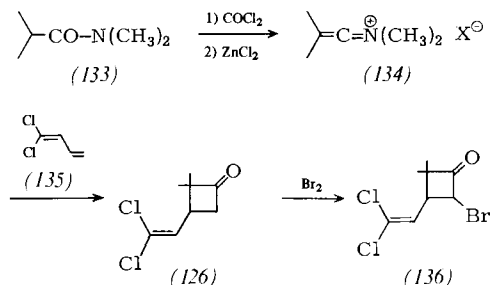
3.1. Herstellung der Cyclobutanone vom Typ (127) und (130)

Für die Herstellung der Cyclobutanone gibt es mehrere Möglichkeiten, doch handelt es sich grundsätzlich stets um eine [2 + 2]-Cycloaddition:

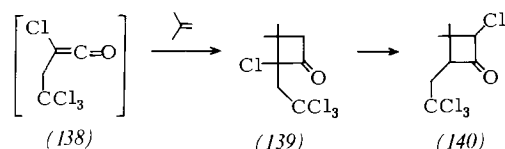
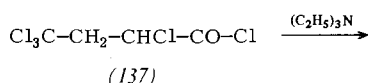


Für die Synthese von (127), $Y = \text{Halogen}$, werden die relativ schwer zugänglichen Monohalogenketene wie (132)

benötigt. Dies wird bei der Herstellung des Derivats (127), $X = \text{Cl}, Y = \text{Br}$ [\equiv (136)] umgangen, indem man 1,1-Dichlor-1,3-butadien (135)^[113] mit dem Alkenyldenammoniumsalz (134) zu (126) umsetzt^[111, 114]. Das 4-Bromatom wird nachträglich eingeführt.



Ein Syntheseweg für den Typ (130) geht vom Additionsprodukt (137)^[115] von Tetrachlorkohlenstoff an Acrylsäurechlorid aus. Die Umlagerung (139) \rightarrow (140) [\equiv (130),

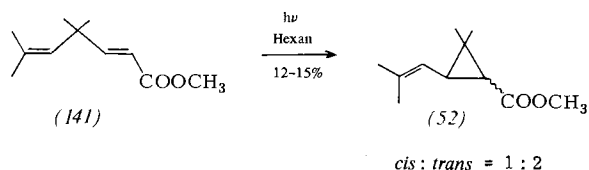


$X = Y = \text{Cl}$] erfolgt mit tertiären Aminen oder quartären Ammoniumsalzen^[112].

4. Photochemische Bildung des Cyclopropanrings

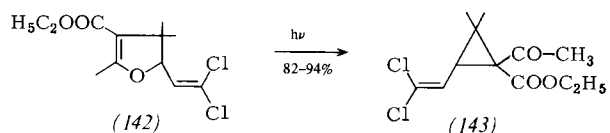
4.1. Di- π -Methanumlagerung

Eine relativ breit anwendbare photochemische Reaktion, die zu Cyclopropan-Derivaten führt, ist die Di- π -Methanumlagerung^[116]. Sie wurde auch zur Synthese des Chrysanthemumsäuremethylesters (52) aus dem Diensäureester (141) herangezogen^[117].

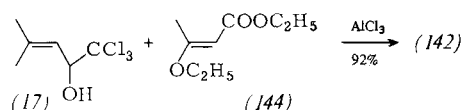
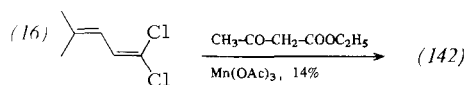


4.2. Dihydrofuranumlagerung

Beim Belichten von 5-(2,2-Dichlorvinyl)-2,4,4-trimethyl-4,5-dihydrofuran-3-carbonsäureester (142)^[118, 119] erhält man in sehr guter Ausbeute den Ester (143), eine Vorstufe der Permethrinsäure.



Auch Chrysanthemumsäure wurde auf diesem Weg hergestellt^[118]. – Man gewinnt (142) durch oxidative Kupplung von (16) mit Acetessigester^[120]. Bessere Ausbeuten an



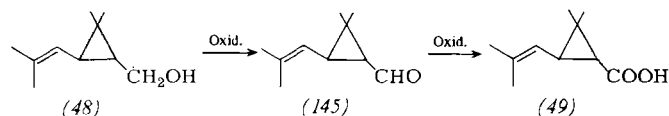
(142) ergibt die Umsetzung von (17) mit dem Isocrotonsäure-Derivat (144)^[121].

5. Umwandlungen an C-1

Bei einigen Synthesen liegen nach dem Ringschluß Vinylcyclopropane vor, in denen erst eine weitere Veränderung an C-1 zu Vinylcyclopropanmonocarbonsäuren führt. Diese Umwandlung wird durch Oxidationen (Abschnitt B 5.1), Hydrolyse (Abschnitt B 5.2) oder Decarboxylierungen und Carboxylierungen (Abschnitt B 5.3) erreicht.

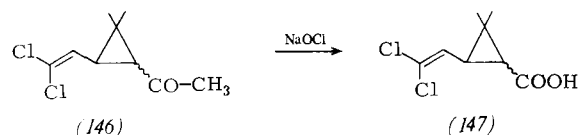
5.1. Oxidation

Vinylcyclopropanmethanole und -carbaldehyde, die zu den entsprechenden Carbonsäuren oxidiert werden können, sind auf den in Abschnitt B 1.4 und B 2.1 beschriebenen Wegen über Carben- und Polyhalogenmethan-Addition oder aus Naturstoffen wie 3-Caren (186)^[122] zugänglich. Die Oxidation des Alkohols (48) mit Sauerstoff am Platinkontakt^[123] oder mit Chromtrioxid^[124] führt zum Aldehyd (145). Mit Natriumperiodat und Rutheniumdioxid erhält man Gemische von Chrysanthemumaldehyd (145) und -säure (49)^[125]. Für die selektive Oxidation des Aldehyds zur Säure (49) eignen sich Chromtrioxid/Pyridin^[41, 126], Jones-Reagens^[126] und Silberoxid^[123, 126]. Im Falle des Permethrinaldehyds wurde auch alkalisches Wasserstoffperoxid als Oxidationsmittel beschrieben^[122].



Über ein intermediäres Oxim läßt sich der Permethrinaldehyd in das Carbonitril umwandeln^[127].

Durch oxidativen Abbau (Haloform-Reaktion) werden Methylketone wie (146) in Permethrinsäure (147) oder deren Ester^[128] übergeführt.

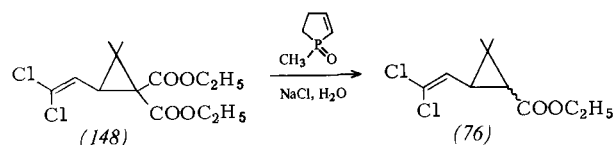


5.2. Hydrolyse

Häufig dienen Nitrile als Vorstufen, die durch Ringschluß zwischen C-1 und C-3 (Abschnitt B 2.1), durch Dehydratisierung von Oximen oder durch Decarboxylierung von 1-Cyancyclopropancarbonsäuren (Abschnitt B 5.3) gebildet werden. Durch Solvolysen der Nitrile wurden sowohl Säuren als auch Ester erhalten^[35, 129].

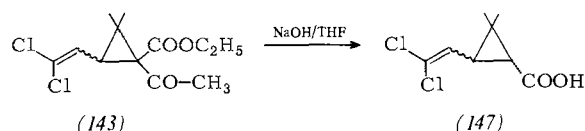
5.3. Decarboxylierung und Carboxylierung

Die aus Malonsäure-Derivaten und Acetessigester aufgebauten 1,1-difunktionellen Cyclopropane (Abschnitt B 2) müssen zum Abschluß der Synthese zu Cyclopropanmonocarbonsäure-Derivaten abgebaut werden. Die thermische Decarboxylierung der Dicarbonsäuren führt unter Cyclopropanringöffnung zu den Lactonen des Typs (124). Die gewünschten Produkte können beim Erhitzen in Chinolin in Gegenwart von Kupfer erhalten werden^[130]. Die Spaltung der Diester wie (148) gelingt in DMSO/H₂O mit Alkalimetallsalzen^[131] und mit cyclischen Amidinen und Aminen^[132] sowie besonders vorteilhaft beim Erhitzen mit Alkalimetallsalzen in Phosphinoxiden^[133].

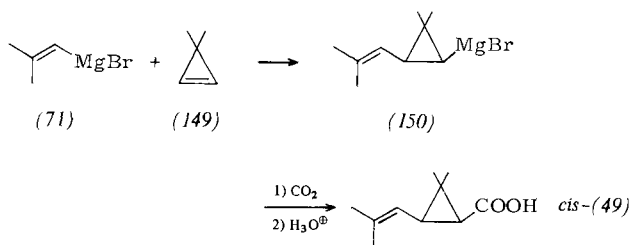


1-Cyan-cyclopropancarbonsäuren und -ester werden unter analogen Bedingungen zu Mononitrilen decarboxyliert^[67a, 134].

1-Acetyl-cyclopropancarbonsäureester wie (143) werden durch Säurespaltung in Permethrinsäure (147) umgewandelt (THF = Tetrahydrofuran)^[67b, 118].



Einen selektiven Zugang zu *cis*-Chrysanthemumsäure (49) eröffnet die Addition von Alkenyl-Grignard-Verbindungen (71)^[135] an 3,3-Dimethylcyclopropan (149), das z. B. aus Isobuten und Chloroform zugänglich ist. Die Carboxylierung des Additionsproduktes führt zur (*Z*)-Chrysanthemumsäure (49).

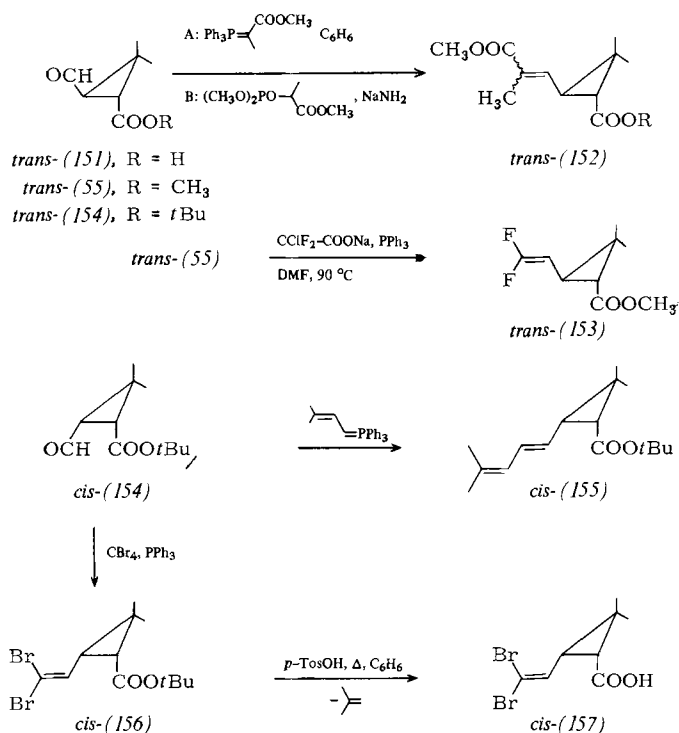


6. Umwandlungen an C-3

6.1. Von Caronaldehydsäure (151) ausgehende Synthesen

3-Formyl-2,2-dimethyl-1-cyclopropancarbonsäure (Caronaldehydsäure) (151) und ihre Ester (55) und (154) sind Zwischenprodukte, aus denen jede Pyrethroidsäure mit einer (substituierten) Vinylgruppe in 3-Position herstellbar ist.

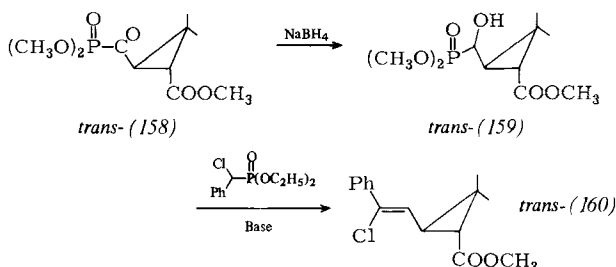
Die Wittig-Reaktion in ihren verschiedenen Ausführungsformen^[136a-f] und analoge Olefinierungen^[137] führen problemlos zu den erwünschten Produkten (*E:Z* siehe^[136g]). Aufwendig ist die Synthese der zentralen Synthesebausteine wie z. B. (151), (55) und (154). Die Addition von



Phosphoranen und Sulfuranen an geeignet substituierte ungesättigte Verbindungen wurde als Aufbaureaktion für diese Verbindungen bereits erwähnt (siehe Abschnitt B 1.5.2); sie wird, soweit sie stereospezifisch gelenkt ist, in Abschnitt C 4.5 dargestellt.

Die Ozonisierung von Chrysanthemumsäureestern wurde vielfach zur Herstellung von Caronaldehydsäureestern, z. B. dem besonders vorteilhaft weiterzuverarbeitenden *tert*-Butylester (154), genutzt. Martel^[166] entwickelte dieses Verfahren zu einer Methode, die aus enantiomerenreinem Chrysanthemat enantiomerenreine Pyrethroidsäuren sowohl der *trans*- als auch der *cis*-Reihe zugänglich macht (siehe Abschnitt C 4.5).

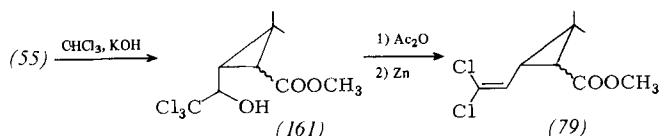
Auch andere Synthesen von Caronaldehydsäure (siehe z. B. Abschnitt B 1.6 und C 4.5) verlangen vielstufige, teilweise aufwendige Reaktionsfolgen, so daß neuerdings auch äquivalente Synthesebausteine für Olefinierungsreaktionen herangezogen wurden^[138]. (158) wird durch Umsetzung von Caronsäurehalbesterchlorid mit Phosphorigsäureester erhalten.



Auch Aldolkondensationen von Caronaldehydsäureestern wie (154) mit geeigneten Reaktionspartnern, z. B. Propionsäure-methylester, wurden zur Herstellung von Pyrethroidsäuren genutzt^[139].

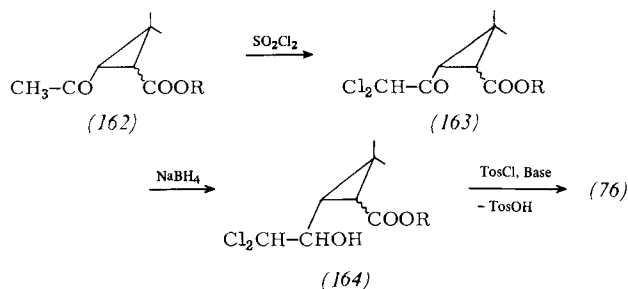
Eine Alternative zur Synthese der 3-(2,2-Dihalogenvinyl)pyrethroidsäureester wie (79) durch Wittig-Reaktion ist die Haloformaddition an Caronaldehydsäure(ester) in Ge-

genwart von Alkalimetallhydroxiden^[140]. (79) wird mit 65% Ausbeute erhalten [bezogen auf (55)].



6.2. Von 3-Acetyl-2,2-dimethyl-1-cyclopropancarbonsäureester (162) ausgehende Synthesen

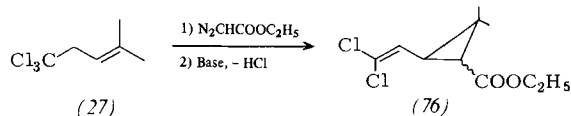
Durch Addition von Alkoxy-carbonylmethylensulfuran an Mesityloxid ist der Ester (162) zugänglich^[141]. Selektive Halogenierung zu (163), anschließende Reduktion zu (164) und Eliminierung wandeln diese Vorstufe in die wichtigen Dihalogenvinyl-pyrethroidester wie (76) um^[142].



6.3. Pyrethroidsäuren durch Eliminierungsreaktionen an Alkylgruppen in 3-Position

Mit zahlreichen Pyrethroidsäure-Synthesen unter basischen Bedingungen sind Eliminierungen verbunden, die zur Bildung der Vinylgruppe in 3-Position führen. Solche Folgereaktionen werden bei den entsprechenden Ringsynthesen dargestellt (siehe Abschnitt B 2.1.1, B 2.1.4, B 2.2, B 3, C 4.2 und C 4.3).

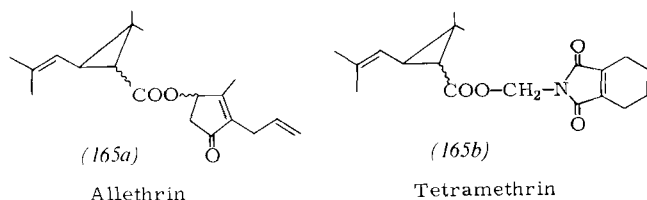
Mitunter kann es von Vorteil sein, die Eliminierung zum Abschluß der Synthese auszuführen, wenn dadurch aufwendiger herzustellende ungesättigte Vorstufen vermieden werden. So kann die Diazoessigester-Synthese (siehe Abschnitt B 1.1) auch mit (27) an Stelle des Diens (16) ausgeführt und das Cycloaddukt abschließend problemlos dehydrohalogeniert werden^[142].



C) Stereochemie

1. Überlegene Wirksamkeit bestimmter Enantiomere

Seit langem ist die überlegene Wirksamkeit von *trans*-Chrysanthemumsäureestern, insbesondere der Enantiomere mit *trans*-(1*R*,3*R*)-Konfiguration, in Kombination mit den natürlichen Pyrethroid-Alkoholkomponenten und in synthetischen Chrysanthematen wie Allethrin (165a)^[143] und Tetramethrin (165b) bekannt. Im Gegensatz dazu wurde gefunden, daß die 3-Phenoxybenzylester der Chrysanthemumsäure stärker wirksam sind, wenn die *cis*-Säure, insbesondere deren (1*R*,3*S*)-Enantiomer, als Säurekompo-



nente verwendet wird^[144]. Analoge sterische Struktur-Wirkungs-Beziehungen zeigten sich für die Insektizide, die sich von den Dihalogenvinyl(dimethyl)cyclopropancarbonsäuren ableiten. Der erste in die Praxis eingeführte enantiomerenreine Wirkstoff [Decamethrin, Decis®, (4)] enthält als Säurekomponente die *cis*-(1*R*,3*R*)-3-(2,2-Dibromvinyl)-2,2-dimethyl-1-cyclopropancarbonsäure (Decamethrinsäure). Es zeigte sich, daß auch die Ester von anderen *cis*-(1*R*)-Säuren^[145] vielfach wirksamer als ihre Enantiomere sind. Daraufhin wurden große Anstrengungen unternommen, um Herstellungsmethoden für sterisch einheitliche Pyrethroidsäuren zu entwickeln.

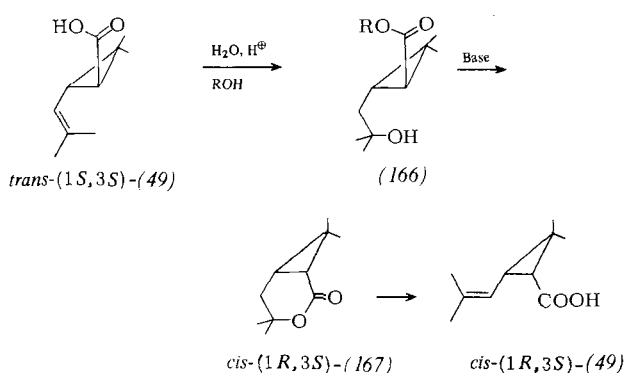
2. Trennverfahren

Die Trennung von *cis*/*trans*-Gemischen und Racematen durch fraktionierende Kristallisation der *cis*/*trans*-Säuren bzw. ihrer diastereomeren Salze mit optisch aktiven Basen wurde vielfach zur Herstellung der erwünschten Isomere genutzt^[146]. Reaktivitätsunterschiede der *cis*- und *trans*-Säuren ermöglichen Trennverfahren, die eine selektive Esterhydrolyse der *trans*-Chrysanthemumsäure^[147] oder eine selektive Salzbildung der *trans*-Permethrinsäure^[148] ausnutzen. Auch eine destillative Trennung der *cis*- und *trans*-Säuren ist möglich^[149].

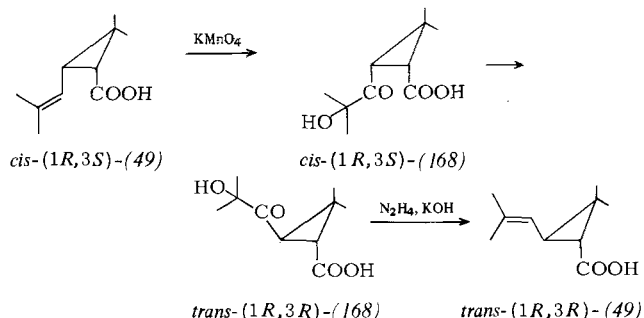
3. Isomerisierungen und analoge Umwandlungen

Die Isomerisierung der *cis*-Chrysanthemumsäure *cis*-(49) zur *trans*-Verbindung ist durch Einwirkung basischer Katalysatoren^[150] sowie auch durch Einwirkung von Lewis-Säuren auf das Säurechlorid möglich^[151]. Ähnliche Isomerisierungen treten beim Erhitzen von Permethrinsäureanhydriden in Gegenwart von Lewis-Säuren ein^[152].

Die Umwandlung von *trans*-Chrysanthemumsäure *trans*-(49) in die *cis*-Verbindung gelingt durch Hydratisierung der Dimethylvinylgruppe und Veresterung zu (166)^[153], nachfolgende Epimerisierung an C-1 unter gleichzeitiger Lactonbildung zu (167) und anschließende Eliminierung^[154].



Die Oxidation der Dimethylvinylgruppe der Chrysanthemumsäure zu einem Ketol (168), dessen Epimerisierung und nachfolgende Reduktion unter gleichzeitiger Eliminierung wurde zur Herstellung von optisch aktiver *trans*- aus optisch aktiver *cis*-Säure (49) genutzt^[155].



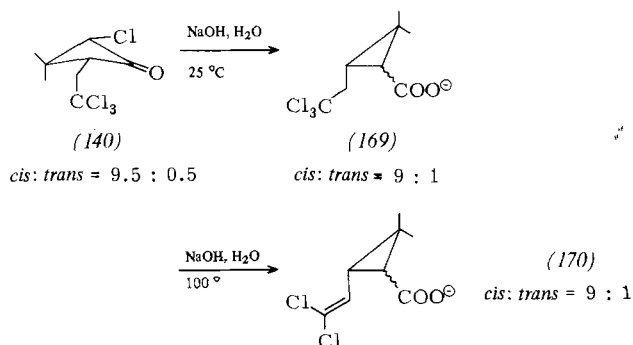
4. Stereoselektive Synthesen

4.1. Diazoessigester-Addition

Zahlreiche Bemühungen galten der stereo- und enantio-selektiven Synthese von Pyrethroidsäuren durch Anwendung spezieller Reaktionsbedingungen auf bekannte Synthesemethoden, die ohne eine solche Modifizierung wenig selektiv verlaufen. So wurde bei der Umsetzung von Diazoessigsäure-*tert*-butylester mit 2,5-Dimethyl-2,4-hexadien (5) in hoher Ausbeute *trans*-Chrysanthemumsäure-ester erhalten^[156]. Bei Verwendung von Kupfer(II)-Komplexen mit chiralen Liganden als Katalysator verläuft die Umsetzung von (5) sowohl mit Diazoessigestern^[157] als auch mit Diazomalonestern^[158] enantioselectiv. Die Synthese der *trans*-(1*R*)-Säure gelang durch Addition von Diazoessigsäure(-)-menthylester an (5) unter Verwendung chiraler Katalysatoren mit einer Enantioselectivität von ca. 90%^[159]. Mit Rhodium(II)-carboxylaten, z. B. dem Pivalat, als Katalysator erhielt man bei der Diazoessigester-Addition an 1,1-Dihalogen-4-methyl-1,3-pentadiene *cis*-angereicherte Pyrethroidsäureester^[160].

4.2. Favorskii-Umlagerung

Die Favorskii-Umlagerung der *cis*-Verbindung (140)^[112] führt überwiegend zum *cis*-Carboxylat (169), das bei der Eliminierung ohne sterische Veränderung am Cyclopropanssystem über (170) Permethrinsäure (147) mit überwiegender *cis*-Konfiguration ergibt^[161].

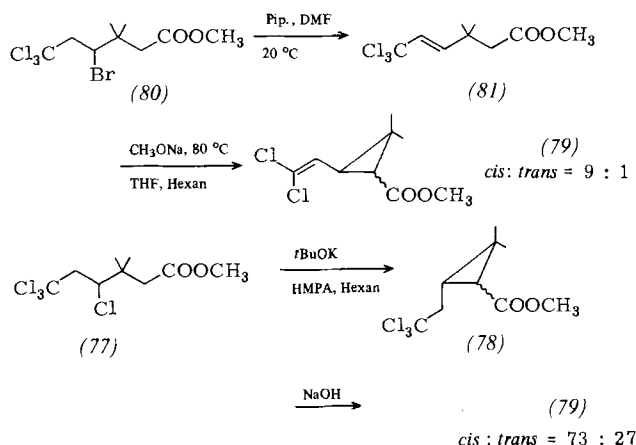


Dieser Syntheseweg kann auch zur Gewinnung von enantiomerenreinen Säuren dienen, wenn über Racemat-

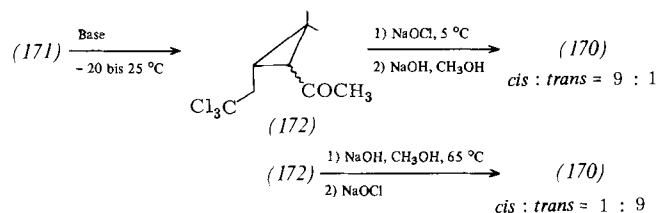
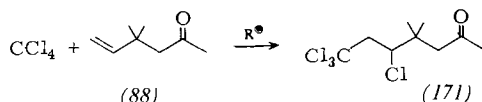
spaltung der Cyclobutanon-Hydrogensulfit-Addukte hergestellte Cyclobutanone als Edukte verwendet werden^[162].

4.3. 1,3-Ringschluß

Der 1,3-Ringschluß von 4,6,6-Tetrahalogen-3,3-dimethylhexansäureestern wie (80) und (77) kann durch spe-

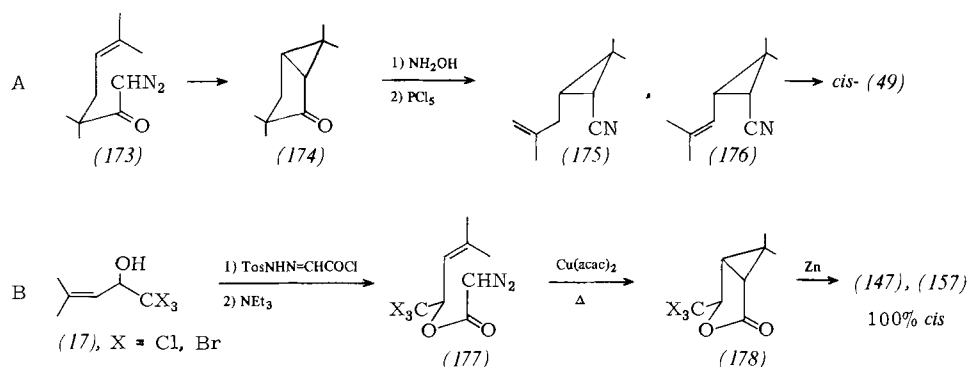


zielle Reaktionsbedingungen stereoselektiv gelenkt werden^[65, 163] (Pip. = Piperidin, HMPA = Hexamethylphosphorsäuretriämid).

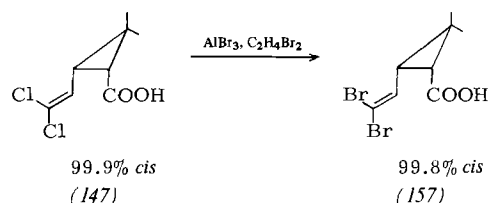


4.4. Intramolekulare [2 + 1]-Cycloaddition

Durch intramolekulare [2 + 1]-Cycloaddition gelang die Synthese von *cis*-substituierten Cyclopropan-Vorprodukten, die in einem Falle (A) zur *cis*-Chrysanthemumsäure *cis*-(49)^[150a], in einem anderen (B) zu *cis*-3-(2,2-Dihalogenvinyl)-2,2-dimethylcyclopropan-carbonsäuren *cis*-(147), X = Cl oder *cis*-(157), X = Br führten^[163]. Wird die Synthese B unter Verwendung von (2*R*)-1,1,1-Trichlor-4-methyl-3-penten-2-ol (17) als Edukt ausgeführt, so entsteht in 98% optischer Reinheit *cis*-(1*R*,3*R*)-Permethrinsäure *cis*-(147)^[163].



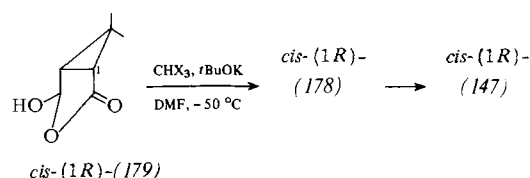
Es gelingt ohne sterische Änderung am Cyclopropanssystem, Chloratome der Permethrinsäure (147) durch Bromatome zu ersetzen^[163].



Die stereoselektive Steuerung eines analogen 1,3-Ringschlusses ausgehend vom Keton (171) führt zu einem *cis*-reichen Gemisch der isomeren Cyclopropyl-methyl-ketone (172). Dieses Gemisch kann durch Variation der Reaktionschritte und -bedingungen über die Carboxylate (170) einerseits zu *cis*-, andererseits zu *trans*-reichen Permethrinsäuregemischen umgesetzt werden^[164]. Damit steht eine stereoselektive Alternativ-Synthese zur Verfügung, die von 4,4-Dimethyl-5-hexen-2-on (88) ausgeht.

4.5. Isomerenreine Vorprodukte

Die Lactone (178) waren bereits zuvor von Martel et al.^[165] als Zwischenprodukte zur Herstellung von Pyrethroidsäuren verwendet worden, wobei in diesem Falle die Haloform-Addition^[140] an Hemiacylale (179) der *cis*-Caronaldehydsäure oder reine Enantiomere dieser Verbindung zum Ziele führte.

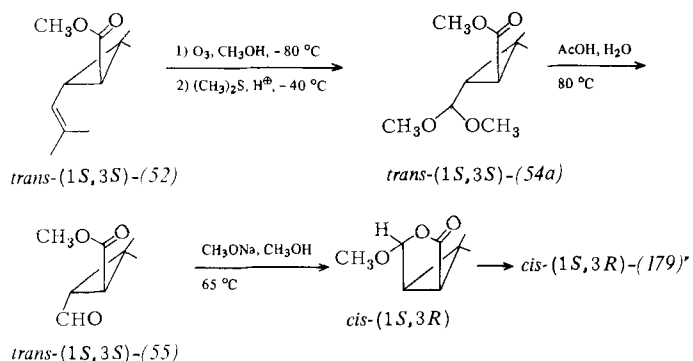


Derivate der 3-Formyl-2,2-dimethyl-1-cyclopropan-carbonsäure (Caronaldehydsäure) wie (179) sind als reine Stereoisomere oder Enantiomere wohl die wertvollsten Bausteine für Synthesen von sterisch einheitlichen Pyrethroidsäuren. Wittig-Reaktion^[136] und analoge Olefinierung-

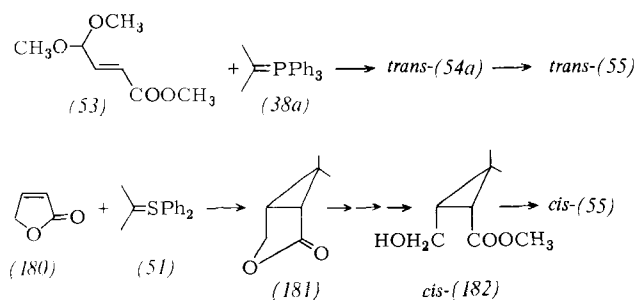
gen^[137, 138] führen unter Erhaltung der Konfiguration am Dreiring unmittelbar zu den Zielpunkten.

Wahrscheinlich am häufigsten als Edukte für sterisch einheitliche Caronaldehyd-Derivate werden die natürlichen oder synthetischen sterisch reinen Chrysanthemate benutzt, deren Ozonolyse direkt zu den erwünschten Zwischenprodukten führt.

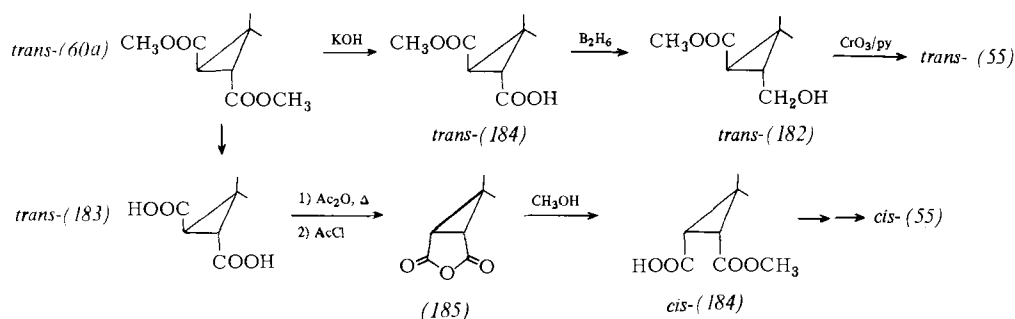
Martel führte diese Synthesemethode für Caronaldehydsäuren (151) ein und zeigte zugleich, daß durch Epimerisierung an C-3 aus der *trans*-Verbindung das 4-Hydroxy-6,6-dimethyl-3-oxabicyclo[3.1.0]hexan-2-on (179), ein Synthesäquivalent der *cis*-Caronaldehydsäure, hergestellt werden kann^[166].



Krief et al. haben mehrere Synthesewege sowohl zum *trans*- als auch zum *cis*-Caronaldehydsäureester (55) ausgearbeitet: Ausgangsstoff ist 4,4-Dimethoxycrotonsäureester (53)^[45] bzw. das Butenolid (180)^[167], deren Umsetzung mit Isopropyliden(diphenyl)sulfuran (51) stereoselektiv zu *trans*- bzw. *cis*-substituierten Cyclopropan-Derivaten (54a) und (181) führt, die durch Hydrolyse und gegebenenfalls Oxidation in entsprechende isomerenreine Caronaldehydsäureester umgewandelt werden.



In einem anderen Falle dient *trans*-Caronsäurediester (60a) (siehe Abschnitt B 1.5.2) als Zwischenprodukt. Diese Verbindung kann sowohl durch Ylid-Addition an Fumar- oder Maleinester^[49] oder 3-Methylcrotonester^[43] als auch durch 1,3-Ringschluß von α -Bromglutarsäureester erhalten



werden. Die weitere Synthese verläuft über den Caronsäurehalbester (184), der selektiv zur Hydroxysäure (182) reduziert und anschließend zum (*trans*-)Caronaldehydsäuremethylester (55) oxidiert wird. Der analogen Synthese von *cis*-(55) ist eine Isomerisierung der *trans*-Säure (183) vorgeschaltet^[168].

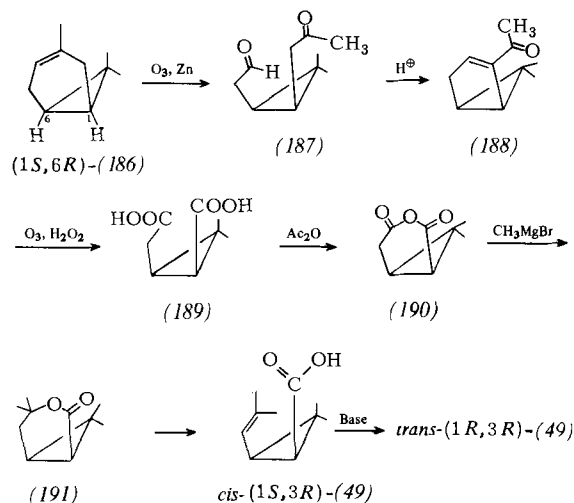
Auch diese neuen Reaktionen zeigen, daß der Zugang zu dem wertvollen Synthesebaustein Caronaldehydsäure, insbesondere zu den sterisch einheitlichen Isomeren, zur Zeit noch aufwendig ist. Dies gilt in noch höherem Maße für die Herstellung enantiomerenreiner Caronaldehydsäuren, z. B. aus Terpenen (siehe Abschnitt C 5).

Erwähnt werden müssen vor kurzem publizierte Methoden zur Herstellung von *cis*-Chrysanthemumsäure *cis*-(49) durch selektive Hydrierung der analogen Cyclopropencarbonsäuren, die durch Diazopropan-Addition an En-in-carbonsäureester^[169] oder durch Grignard-Addition^[135] an 3,3-Dimethylcyclopropan (siehe Abschnitt B 5.3) erhalten wurden.

5. Pyrethroidsäuren aus optisch aktiven Naturstoffen

Enantiomerenreine Pyrethroidsäuren – vor allem Chrysanthemumsäure – sind auch ausgehend von optisch aktiven Naturstoffen gewonnen worden. Als Ausgangsstoffe wurden (+)-3-Caren (186), (1*R*,5*R*)-(+)- α -Pinen und (2*R*)-(–) sowie (2*S*)-(+)-Pantolacton verwendet.

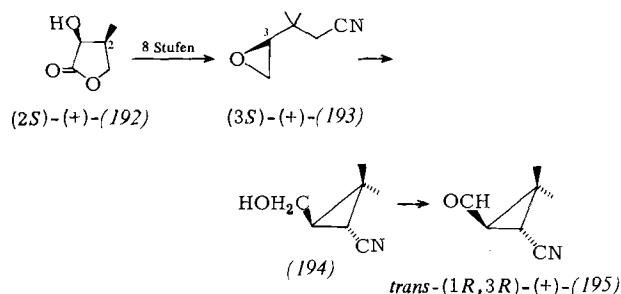
So erhielten Matsui et al.^[170] (1*R*,3*R*)-(+)-*trans*-Chrysanthemumsäure (49) aus (+)-3-Caren (186). Dieser Syn-



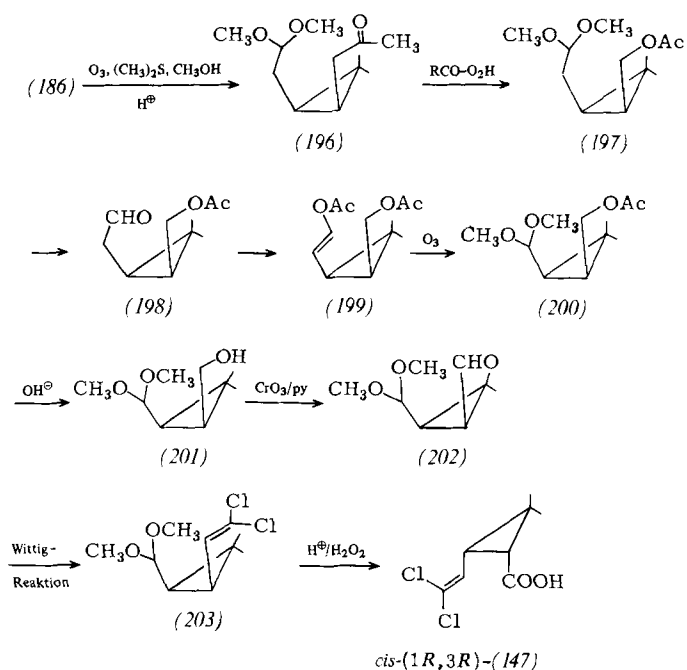
theseweg wurde in der Folgezeit von mehreren Arbeitsgruppen verbessert^[171].

Bei der Synthese der (+)-*trans*-Chrysanthemumsäure aus (1*R*,5*R*)-(+)- α -Pinen^[172] ist der entscheidende Schritt

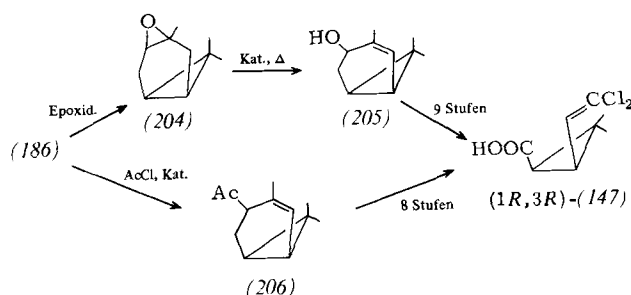
eine Favorskii-Umlagerung. – Die Synthese aus (2S)-(+)-Pantolacton (192)^[173] führt über das Caronaldehydcarbonitril (195).



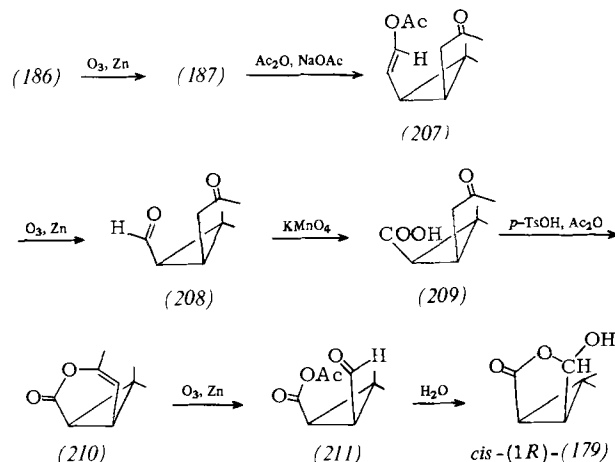
(+)-3-Caren (186) kann auch zur Synthese der (+)-cis-Permethrinsäure (147) verwendet werden^[122, 174].



Zwei weitere Synthesewege gehen von den Derivaten (205) und (206) des (+)-2-Carens^[175] aus, die aus (+)-3-Caren (186) erhalten werden. Diese beiden vielstufigen Synthesewege^[176, 177] beginnen mit einer Ozonisierung.



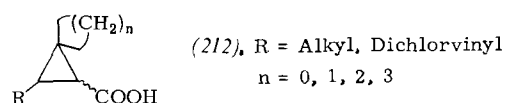
Ausgehend von 3-Caren wurde auch die cyclische Form (179) der cis-(1R)-Caronaldehydsäure erhalten^[178].



D) Synthesemethoden sonstiger Pyrethroidsäuren

1. Variation an C-2

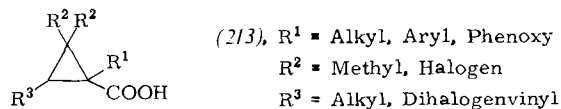
Für die insektizide Wirkung der Pyrethroid-Derivate ist die geminale Dimethylgruppe wesentlich^[179]. Der Ersatz einer Methyl- durch eine Ethylgruppe führt bereits zu starkem Wirkungsabfall^[180]. Säurekomponenten mit nur einer Methylgruppe^[181] sowie mit Spiroalkylgruppen an C-2 (212)^[112b, 182] sind beschrieben worden. Solche Säuren kön-



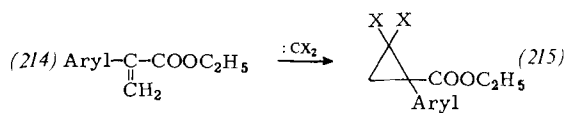
nen durch Favorskii-Umlagerung oder durch Diazoessig-ester-Synthese hergestellt werden.

2. Variation an C-1

Zusätzliche Substituenten an C-1 wirken sich auf die biologische Aktivität negativer aus als eine Änderung an C-3^[183]. Es sind jedoch vom Säuretyp (213) Ester mit guter insektizider Wirkung bekannt. Hier sind vor allem Säuren

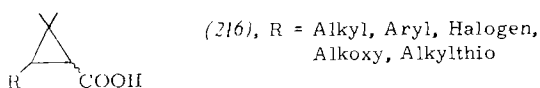


wie (215) zu nennen, die an C-1 eine Arylgruppe und an C-3 Wasserstoff enthalten. Diese Säuren sind ein Sonderfall, da statt der geminalen Methylgruppen an C-2 auch geminale Halogensubstituenten zu wirksamen Estern führen^[184]. Die Säuren (215) lassen sich durch Carbenaddition an die Atropasäureester (214) herstellen.



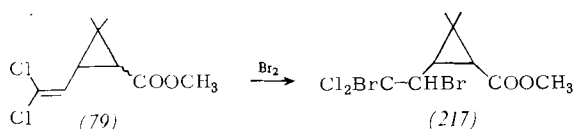
3. Variation an C-3

Bei den weitaus meisten Säurekomponenten wurden die Substituenten an C-3 variiert. Den Vincylcyclopropan-carbonsäuren strukturell am nächsten sind die Verbindungen

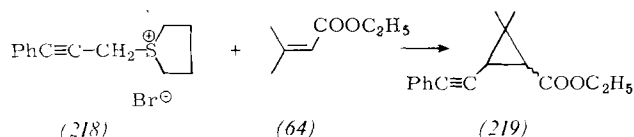


des Typs (216) mit einem Wasserstoffatom an C-3. Säuren (216) mit R = Aryl werden durch Diazoessigester-Synthese erhalten^[185]. In neueren Patentschriften^[186] werden aryl-substituierte Cyclopropan-carbonsäuren beschrieben, die eine besonders gute akarizide Wirkung haben sollen. Auch Säuren mit heterocyclischem Rest R sind patentiert^[187].

Säuren mit gesättigtem Rest R führen ebenfalls zu insektizid wirksamen Estern. R kann unsubstituiert (Methyl^[188], Isobutyl^[189]) oder durch Halogen^[190], Alkoxy^[191] oder Alkylthio^[192] substituiert sein. Beispielsweise werden halogenethylsubstituierte Säuren (217) durch Bromierung von Permethrinsäureester (79) erhalten^[193].

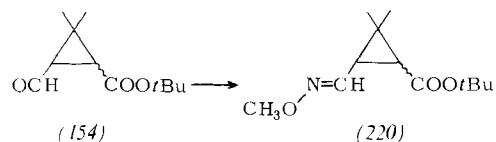


Ist R wie in (219) eine Alkynylgruppe, so ist die Wirkung schwächer als bei den entsprechenden vinylsubstituierten Estern. Säuren mit Dreifachbindung sind meist durch Halogenwasserstoffabspaltung hergestellt worden^[194]. Der 2,2-Dimethyl-3-(phenylethynyl)-cyclopropan-carbonsäureester (219) wurde jedoch aus dem Propargylsulfoniumsalz (218) und 3-Methylcrotonsäureethylester (64) synthetisiert^[195]:

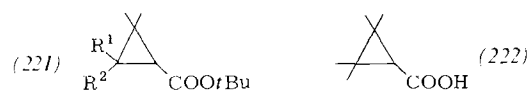


Schließlich sind auch pyrethroide Säurekomponenten mit R = Halogen^[196], Alkoxy^[183, 197] und Aryloxy^[183, 198] beschrieben worden.

Setzt man den Caronaldehydsäure-*tert*-butylester (154) mit Hydroxylamin oder *O*-substituierten Hydroxylaminen um^[199], so entstehen die Oximether (220), aus denen Ester mit guter „knock-down“-Aktivität erhalten werden^[179, 199, 200]. Unter „knock-down“-Aktivität versteht man eine rasch eintretende Lähmung der Insekten.



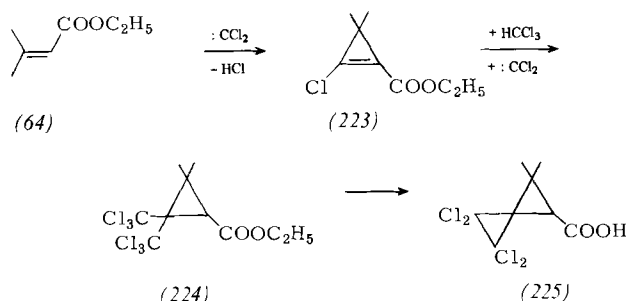
Von den Säuren des Typs (221), bei denen sich an C-3 kein Wasserstoffatom befindet, hat insbesondere die 2,2,3,3-Tetramethylcyclopropan-carbonsäure (222)^[201] Bedeutung erlangt. Sie kann leicht durch Diazoessigester-



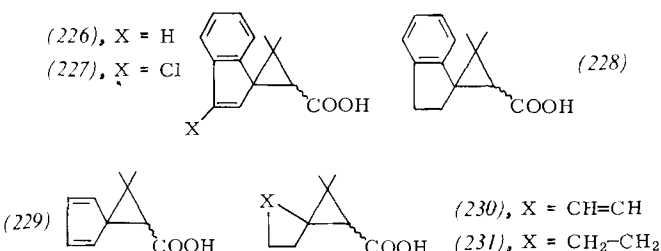
Synthese^[202] oder aus 4-Chlor-2,2,3,3-tetramethylcyclobutanon durch Favorskii-Umlagerung^[110] erhalten werden.

Breite Variation der Struktur (221) führte nur zu wenig wirksamen Verbindungen^[183, 203, 204].

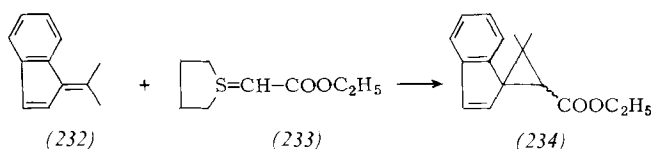
Bilden R¹ und R² in (221) einen Ring, so erhält man Spiroverbindungen wie die 4,4,5,5-Tetrachlor-2,2-dimethylspiro-pent-1-carbonsäure (225)^[205], die aus dem Ester (64) und Dichlorcarben unter Phasentransfer-Katalyse hergestellt wird^[206].



Größere Bedeutung haben Spiro[2.4]heptan-carbonsäuren (226)–(231)^[207], von denen zahlreiche Ester synthetisiert worden sind.

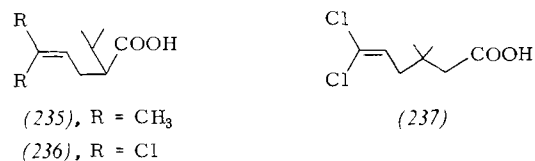


Den Ethylester (234) der Säure (226) erhält man aus Isopropyliden-inden (232) und dem Schwefel-Ylid (233)^[208].



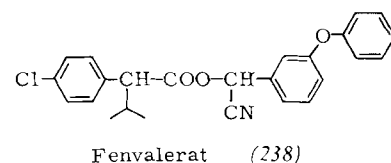
4. Pyrethroide Säurekomponenten ohne Cyclopropanring

Bereits Staudinger und Ruzicka^[209] untersuchten, ob der Cyclopropanring für die insektizide Wirkung unbedingt erforderlich ist. Die Ester der „aufgeschnittenen“ Chrysanthemumsäure (235) erwiesen sich jedoch als wirkungslos,

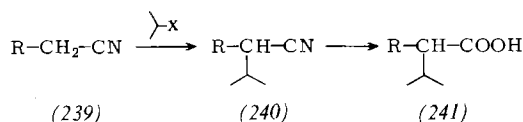


allerdings sollen die Ester (236) und (237) eine insektizide Wirkung haben^[210].

Etwa in der gleichen Größenordnung insektizid wirksam wie Permethrin (3) ist Fenvalerat (238)^[211].



Die 2-(4-Chlorphenyl)-3-methylbuttersäure (241) wird durch Alkylierung des (4-Chlorphenyl)acetonitrils (239) und anschließende Verseifung erhalten^[211,212]. Wesentlich

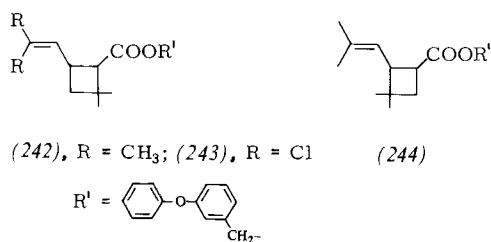


R = *p*-Cl-C₆H₄, X = Halogen

für die insektizide Wirkung von (238) ist die Isopropylgruppe; Methyl- oder Isobutylverbindungen sind nahezu wirkungslos, die Ethylverbindung hat etwa die halbe Aktivität^[211]. Auch die analogen Cyclopropylverbindungen^[212] sind gut wirksam.

Breit variierbar sind die Substituenten im Benzolring, der seinerseits auch durch Heterocyklen wie Furane^[211], Thiophene^[211] oder Pyrrole^[213] ersetzt werden kann.

Cyclobutancarbonsäureester (242) sind nur schwach wirksam^[214]; bei den isomeren Estern (244) konnte keine



Wirkung festgestellt werden^[214]. (Dichlorvinyl)cyclobutancarbonsäureester (243) sollen insektizide Wirkungen zeigen^[215].

E) Ausblick

Die Entwicklung der neuen Pyrethroidgeneration zu einer Insektizidklasse von großer wirtschaftlicher Bedeutung ist sicherlich noch nicht abgeschlossen. Eine wesentliche Rolle kommt jetzt der Erarbeitung kostengünstiger Herstellungsverfahren für die besonders wirksamen Verbindungen zu.

Die isomeren- oder enantiomerenreinen Wirkstoffe werden sich als Agrochemikalien nur dann behaupten können, wenn die Herstellungskosten vergleichbar mit denen ihrer Isomerengemische werden.

Hier sind die Phantasie und Kreativität des synthetisch arbeitenden Chemikers in besonderer Weise gefordert. Diese Aufgabe zeigt, daß stereo- und enantioselective Synthesemethoden auch für die industrielle organische Chemie von großer Bedeutung sein können.

Eingegangen am 13. Februar 1981 [A 371]

- [1] H. Staudinger, L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta* 7, 177, 201, 212, 236, 245, 377 (1924).
- [2] H. Staudinger, L. Ruzicka, *Helv. Chim. Acta* 7, 448 (1924).
- [3] M. Elliott, A. W. Farnham, N. F. Janes, P. H. Needham, D. A. Pulman, J. T. Stevenson, *Nature* 246, 169 (1973).
- [4] a) J. Farkas, P. Kourim, F. Šorm, *Chem. Listy* 52, 688 (1958); b) Collect. Czech. Chem. Commun. 24, 2230 (1959).
- [5] H. Staudinger, O. Muntwyler, L. Ruzicka, S. Seibt, *Helv. Chim. Acta* 7, 390 (1924).
- [6] I. G. M. Campbell, S. H. Harper, *J. Chem. Soc.* 1945, 283.
- [7] A. L. Henne, H. H. Chanan, A. Turk, *J. Am. Chem. Soc.* 63, 3474 (1941); 64, 826 (1942); 66, 395 (1944).

- [8] K. Y. Shim, D. J. Martin, DOS 2123989 (1970), Stauffer Chem. Co.; A. Nurrenbach, W. Böll, DOS 2400188 (1974), BASF AG.
- [9] A. J. Hubert, A. F. Noels, A. J. Anciaux, P. Teyssie, *Synthesis* 1976, 600.
- [10] H. J. Sanders, A. W. Taff, *Ind. Eng. Chem.* 46, 414 (1954).
- [11] S. Przybytek, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* 20, 3239 (1887).
- [12] DBP 886907 (1953), BASF AG; *Chem. Abstr.* 52, 13799c (1958).
- [13] D. Holland, D. J. Milner, *Chem. Ind. (London)* 1979, 707.
- [14] B. Bogdanovic, S. Konstantinovic, *Synthesis* 1972, 481.
- [15] L. Crombie, S. H. Harpes, K. C. Sleep, *J. Chem. Soc.* 1957, 2743.
- [16] J. H. Wevers, DOS 2624340 (1976), Shell Int. Res.
- [17] H. Pitt, DOS 2751435 (1978), Stauffer Chem. Co.
- [18] A. Lupichuk, US-Pat. 4070404 (1978), FMC Corp.
- [19] J. Colonge, A. Perrot, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1957, 204; vgl. auch: H. Normant, J. Ficini, *ibid.* 1956, 1441.
- [20] a) F. Mori, Y. Omura, T. Nishida, K. Itoi, DOS 2542377 (1976), Kuraray Co. Ltd.; b) P. J. V. Cleare, DOS 2616681 (1976), ICI Ltd.; c) I. T. Kay, A. G. Williams, DOS 2657148 (1977), ICI Ltd.; d) M. Alvarez, M. L. Fishman, US-Pat. 4022672 (1977), FMC Corp.; e) R. Voigtländer, H. Matschiner, H. Biering, *Z. Chem.* 20, 217 (1980).
- [21] R. L. Soulen, D. G. Kundiger, S. Earles, Jr., R. A. Sanchez, *J. Org. Chem.* 32, 2661 (1967).
- [22] E. Kysela, R. Lantzs, Bayer AG, unveröffentlicht.
- [23] E. Kysela, R. Lantzs, E. Klauke, DOS 2536503 (1977), Bayer AG.
- [24] W. G. Scharpf, DOS 2658283 (1977), FMC Corp.
- [25] J. B. Afanaser, J. V. Mamontora, T. M. Fillipora, G. J. Samokhalov, *J. Org. Chem. USSR* 7, 1 (1971).
- [26] Y. Fujita, Y. Omura, F. Mori, K. Hoi, T. Nishida, Y. Tamei, S. Aihara, T. Hosoga, F. Wada, DOS 2616528 (1976), Kuraray Co. Ltd.
- [27] R. Lantzs, D. Arlt, E. Kysela, DOS 2536504 (1977), Bayer AG.
- [28] W. Hewertson, D. Holland, J. David, DOS 2629868 (1977), ICI Ltd.; W. Hewertson, D. Holland, D. J. Milner, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* 1978, 1062; D. Holland, D. J. Milner, P. J. Thomas, *J. Chem. Res. (S)* 1979, 149.
- [29] D. Arlt, M. Jautelat, DOS 2756271 (1979), Bayer AG.
- [30] D. Holland, D. J. Milner, R. K. Huff, DOS 2920536 (1979); J. Crosby, B. W. H. Terry, DOS 2920591 (1979); J. Crosby, *Eur.-Pat.* 10856 (1980), alle ICI Ltd.
- [31] R. A. Fuchs, H. Harnisch, R. Lantzs, K. Naumann, H. J. Riebel, R. Schröder, DOS 2916343 (1980).
- [32] S. Takei, M. Ohno, Y. Inouye, US-Pat. 3009946 (1961), Inst. Insect Control.
- [33] H. D. Scharf, J. Mattay, *Chem. Ber.* 111, 2206 (1978).
- [34] P. L. Stetter, S. A. Roman, C. L. Edwards, *Tetrahedron Lett.* 1972, 4071.
- [35] S. Julia, M. Julia, G. Linstrumelle, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1966, 3499.
- [36] a) C. E. Hatch, K. Kondo, T. Takashima, D. Tunemoto, *Eur.-Pat.* 3666 (1979), FMC Corp.; b) K. Kondo, T. Takashima, A. Negishi, K. Matsui, T. Fujimoto, K. Sugimoto, C. E. Hatch 111, J. S. Baum, *Pestic. Sci.* 11, 180 (1980).
- [37] K. R. Huff, DOS 2802962 (1978), ICI Ltd.
- [38] K.-H. Büchel, F. Korte, *Z. Naturforsch. B* 17, 349 (1962).
- [39] P. J. V. Cleare, A. E. Kaye, D. J. Milner, DOS 2730755 (1977), ICI Ltd.
- [40] A. E. Kaye, A. C. Tucker, *Eur.-Pat.* 7154 (1979), ICI Ltd.
- [41] a) R. W. Mills, R. D. H. Murray, R. A. Raphael, *Chem. Commun.* 1971, 555; b) *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1973, 133.
- [42] E. J. Corey, M. Jautelat, *J. Am. Chem. Soc.* 89, 3912 (1967).
- [43] Y. Kishida, M. Yoshimoto, N. M. Ishida, DOS 2132761 (1971), Sankyo; W. W. Brand, DOS 2724734 (1977), Am. Cyanamid Co.
- [44] a) G. B. Payne, US-Pat. 3397223 (1968), Shell Oil Co.; b) *J. Org. Chem.* 32, 3351 (1967).
- [45] A. Krief, DOS 2615160 (1976), Roussel-Uclaf; M. J. Devos, L. Hevesi, P. Bayet, A. Krief, *Tetrahedron Lett.* 1976, 3911.
- [46] A. Krief, DOS 2922961 (1979), Roussel-Uclaf.
- [47] M. J. Devos, A. Krief, *Tetrahedron Lett.* 1979, 1511.
- [48] M. J. Devos, A. Krief, *Tetrahedron Lett.* 1979, 1515.
- [49] M. J. Devos, J. N. Denis, A. Krief, *Tetrahedron Lett.* 1978, 1847.
- [50] a) J. Martel, C. Huynh, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1967, 985; b) J. B. Martel, C. Huynh, E. Toromanoff, G. Nomine, DAS 1289046 (1969), Roussel-Uclaf.
- [51] L. Velluz, J. Martel, G. Nomine, C. R. Acad. Sci. Ser. C 268, 2199 (1969); J. Martel, C. Huynh, DAS 1668603 (1971), Roussel-Uclaf.
- [52] R. V. M. Campbell, L. Crombie, D. A. R. Findley, R. W. King, G. Patenden, D. A. Whiting, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1975, 897.
- [53] M. Hanack, T. Stoll, DOS 2926671 (1981), Bayer AG.
- [54] M. Julia, A. Guy-Rouault, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1967, 1411.
- [55] Z. Csuros, R. Soos, E. Fogassy, J. Palinkas, G. Hernadi, *Hung. Teljes* 1974, 8014; *Magy. Tud. Akad.; Chem. Abstr.* 81, 37316f (1974).
- [56] S. Torii, H. Tanaka, Y. Nagai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 50, 2825 (1977).
- [57] M. J. Devos, A. Krief, *Tetrahedron Lett.* 1979, 1891.
- [58] a) M. Julia, S. Julia, B. Bemont, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1960, 304; b) T. Sugiyama, A. Kobayashi, K. Yamashita, *Agric. Biol. Chem.* 38, 979 (1974); c) J. Ficini, J. d'Angelo, *Tetrahedron Lett.* 1976, 2441.

- [59] J. P. Genet, F. Piau, J. Ficini, *Tetrahedron Lett.* 1980, 3183; J. Ficini, J. P. Genet, *Eur. Pat.* 13 844 (1980), Roussel-Uclaf.
- [60] K. Kondo, K. Matsui, A. Negishi, DOS 2539895 (1976), Sagami Chem. Res.; K. Kondo, K. Matsui, A. Negishi, *ACS Symp. Ser.* 42, 128 (1977); Y. Nakada, R. Endo, S. Muramatsu, J. Ide, Y. Yura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 52, 1511 (1979).
- [61] a) M. Julia, S. Julia, B. Cochet, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1964, 1476; b) N. Punja, DOS 2621835 (1976), ICI Ltd.; c) F. Mori, Y. Omura, T. Nishida, K. Itoi, *Jap. Pat.* 77/125122 (1977), Kuraray Co. Ltd.; *Chem. Abstr.* 88, 62006g (1978).
- [62] Y. Omura, F. Mori, T. Nishida, K. Itoi, *Jap. Pat.* 77/14749 (1977), Kuraray Co. Ltd.; *Chem. Abstr.* 87, 67906q (1977).
- [63] a) M. Julia, S. Julia, M. Langlois, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1965, 1007; b) K. Kondo, K. Matsui, Y. Takahatake, *Tetrahedron Lett.* 1976, 4359; c) F. Mori, Y. Omura, T. Nishida, K. Itoi, *Jap. Pat.* 76/131857 (1976) und 77/83718 (1977), beide Kuraray Co. Ltd.; *Chem. Abstr.* 86, 189302q (1977) bzw. 88, 22208t (1978).
- [64] a) J. F. Engel, *Eur. Pat.* 3336 (1979), FMC Corp.; b) R. Lantzs, H. Hagemann, I. Hammann, W. Behrenz, B. Homeyer, DOS 2831193 (1980), Bayer AG.
- [65] K. Kondo, A. Negishi, K. Sugimoto, *Eur. Pat.* 3683 (1979), FMC Corp.
- [66] a) K. Kondo, K. Matsui, A. Negishi, T. Kanagawa, DOS 2658281 (1977); b) K. Kondo, K. Matsui, A. Negishi, S. Dobashi, Y. Takahatake, *Jap. Pat.* 76/82242 (1976), beide Sagami Chem. Res.; *Chem. Abstr.* 85, 176937e (1976); c) F. Mori, Y. Omura, T. Nishida, K. Itoi, *Jap. Pat.* 77/83438 (1977), Kuraray Co. Ltd.; *Chem. Abstr.* 88, 6393u (1978); d) T. Mizutani, N. Itaya, T. Matsuo, O. Magara, *Jap. Pat.* 78/40741 (1978), Sumitomo Chem. Co.; *Chem. Abstr.* 89, 108331k (1978).
- [67] a) N. Punja, DOS 2621830 (1976), ICI Ltd.; b) K. Kondo, K. Matsui, A. Negishi, Y. Takahatake, K. Sugimoto, DOS 2649531 (1977) und DOS 2649856 (1977), beide Sagami Chem. Res.; c) H. Austerhülle-Bertola, DOS 2727613 (1977), Shell Int. Res.; d) S. Omura, T. Hosogai, F. Mori, Y. Fujita, T. Nishida, K. Itoi, *Jap. Pat.* 77/151148 (1977), Kuraray Co. Ltd.; *Chem. Abstr.* 88, 136191n (1978).
- [68] J. H. Babler, A. J. Tortorello, *J. Org. Chem.* 41, 885 (1976).
- [69] N. R. Easton, R. D. Dillard, *J. Org. Chem.* 27, 3602 (1962).
- [70] a) M. Julia, S. Julia, M. Langlois, *C. R. Acad. Sci.* 256, 436 (1963); b) M. Julia, S. Julia, M. Langlois, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1965, 1014; c) M. Julia, *DAS* 1263760 (1968), Rhone-Poulenc.
- [71] P. Cresson, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1964, 2618.
- [72] a) K. Kondo, K. Matsui, A. Negishi, *Jap. Pat.* 76/131819 (1976), Sagami Chem. Res.; *Chem. Abstr.* 86, 139416j (1977); b) K. Kondo, A. Negishi, K. Matsui, *Jap. Pat.* 77/05708 (1977) und 77/27711 (1977), beide Sagami Chem. Res.; *Chem. Abstr.* 86, 189231r (1977) bzw. 87, 52809m (1977); c) M. Matsui, T. Matsuo, *Jap. Pat.* 77/46012 (1977), Sumitomo Chem. Co.; *Chem. Abstr.* 87, 84554r (1977); d) Y. Omura, S. Aihara, F. Mori, Y. Tamai, T. Hosogai, Y. Fujita, F. Wada, K. Itoi, *Jap. Pat.* 77/46013 (1977), Kuraray Co. Ltd.; *Chem. Abstr.* 87, 84550m (1977); e) Y. Omura, F. Yamamoto, T. Kawaguchi, *Jap. Pat.* 77/111513 (1977), Kuraray Co. Ltd.; *Chem. Abstr.* 88, 50311q (1978); f) H. Austerhülle-Bertola, R. v. Helden, DOS 2649711 (1977), Shell Int. Res.
- [73] a) F. Fujita, N. Itaya, O. Magara, *Jap. Pat.* 78/135917 (1978) und 78/135918 (1978), beide Sumitomo Chem. Co.; *Chem. Abstr.* 90, 151584c (1979) bzw. 90, 168065 (1979).
- [74] M. Jautelat, DOS 2752366 (1979), Bayer AG.
- [75] M. Jautelat, D. Arlt, *Eur. Pat.* 4070 (1979), Bayer AG.
- [76] Y. Ninagawa, T. Kawaguchi, T. Nishida, K. Itoi, *Jap. Pat.* 77/83412 (1977) und 77/83413 (1977), beide Kuraray Co. Ltd.; *Chem. Abstr.* 87, 184003d (1977) bzw. 87, 200815c (1977).
- [77] Y. Ninagawa, T. Kawaguchi, T. Nishida, K. Itoi, *Jap. Pat.* 77/83411 (1977), Kuraray Co. Ltd.; *Chem. Abstr.* 87, 184019p (1977).
- [78] P. Hayden, H. W. B. Reed, N. Punja, DOS 2728926 (1978), ICI Ltd.
- [79] N. Itaya, F. Fujita, H. Matsuo, *Jap. Pat.* 77/111509 (1977), Sumitomo Chem. Co.; *Chem. Abstr.* 88, 50289p (1978).
- [80] M. Jautelat, D. Arlt, DOS 2732075 (1979), Bayer AG.
- [81] a) Houben-Weyl: Methoden der Organischen Chemie. Thieme, Stuttgart 1962, Bd. V/3, S. 971; b) M. Asscher, D. Vofsi, *J. Chem. Soc.* 1963, 1887; c) H. Matsumoto, N. Toshimi, N. Yoichiro, *J. Org. Chem.* 41, 396 (1976).
- [82] a) Y. Yura, Y. Nakada, R. Endo, *Jap. Pat.* 77/83505 (1977) und 77/83522 (1977), beide Sankyo; *Chem. Abstr.* 87, 200806a (1977) bzw. 88, 22210n (1978); b) F. Mori, Y. Omura, T. Nishida, K. Itoi, *Jap. Pat.* 77/125121 (1977), Kuraray Co. Ltd.; *Chem. Abstr.* 88, 61998v (1978).
- [83] J. Ide, Y. Nakata, R. Endo, *Jap. Pat.* 78/103415 (1978), Sankyo; *Chem. Abstr.* 90, 22342y (1979).
- [84] N. Punja, DOS 2621831 (1976), ICI Ltd.
- [85] T. Matsuo, N. Itaya, O. Magara, *DAS* 2605398 (1976), Sumitomo Chem. Co.
- [86] P. J. V. Cleare, DOS 2650584 (1978), ICI Ltd.
- [87] T. Hosogai, Y. Omura, F. Mori, K. Itoi, T. Nishida, Y. Tamai, S. Aihara, Y. Fujita, F. Wada, *Jap. Pat.* 76/131820 (1976), Kuraray Co. Ltd.; *Chem. Abstr.* 86, 139415h (1977); N. Punja, *Brit. Pat.* 1520024 (1978), ICI Ltd.; *Chem. Abstr.* 90, 151603h (1979); H. Austerhülle-Bertola, F. Baardman, A. Reinink, DOS 2730359 (1978), Shell Int. Res.; R. A. Sheldon, M. Anderson, H. Verbrugge, J. L. M. Syrier, *Eur. Pat.* 3857 (1979), Shell Int. Res.
- [88] a) F. Mori, Y. Omura, T. Nishida, K. Itoi, DOS 2544150 (1976), Kuraray Co. Ltd.; b) K. Kondo, K. Matsui, A. Negishi, Y. Takahatake, DOS 2552615 (1976), Kuraray und Sagami; c) F. Mori, Y. Omura, T. Nishida, K. Itoi, *Jap. Pat.* 76/141812 (1976), Kuraray Co. Ltd.; *Chem. Abstr.* 87, 38905h (1977); d) T. Misutani, N. Itaya, T. Matsuo, O. Magara, *Jap. Pat.* 76/149221 (1976), Sumitomo Chem. Co.; *Chem. Abstr.* 87, 38908m (1977).
- [89] F. Mori, Y. Omura, T. Nishida, K. Itoi, *Jap. Pat.* 76/131815 (1976) und 76/131821 (1976), beide Kuraray Co. Ltd.; *Chem. Abstr.* 87, 5374 (1977) bzw. 86, 139417k (1977).
- [90] Houben-Weyl: Methoden der Organischen Chemie. Thieme, Stuttgart 1963, Bd. VI/2, S. 807, 808.
- [91] a) W. Costain, B. W. H. Terry, N. Punja, P. J. V. Cleare, DOS 2630981 (1977), ICI Ltd.; b) T. Hosogai, Y. Omura, F. Mori, S. Aihara, F. Wada, Y. Fujita, T. Onishi, T. Nishida, *Jap. Pat.* 77/57163 (1977), Kuraray Co. Ltd.; *Chem. Abstr.* 88, 37598u (1978).
- [92] a) N. Itaya, F. Fujita, DOS 2707104 (1977), Sumitomo Chem. Co.; b) N. Itaya, T. Matsuo, N. Ohno, T. Mizutani, F. Fujita, H. Yoshioka, *ACS Symp. Ser.* 42, 45 (1977).
- [93] P. Martin, DOS 2731483 (1978), Ciba-Geigy.
- [94] Y. Ninagawa, T. Kawaguchi, T. Nishida, K. Itoi, *Jap. Pat.* 77/83456 (1977), Kuraray Co. Ltd.; *Chem. Abstr.* 87, 200816d (1977).
- [95] H. Greuter, P. Martin, D. Bellus, DOS 2813336 (1978), Ciba-Geigy.
- [96] R. A. Raphael, DOS 2623777 (1976), ICI Ltd.
- [97] M. Jautelat, D. Arlt, R. Lantzs, R. A. Fuchs, H.-J. Riebel, R. Schröder, H. Harnisch, DOS 2916375 (1980) und DOS 2916417 (1980), beide Bayer AG.
- [98] a) T. Matsuo, N. Itaya, O. Magara, DOS 2624351 (1977), Sumitomo Chem. Co.; b) F. Mori, Y. Omura, T. Nishida, K. Itoi, *Jap. Pat.* 77/125150 (1977), Kuraray Co. Ltd.; *Chem. Abstr.* 88, 62039v (1978).
- [99] K. Kondo, K. Matsui, A. Negishi, S. Dobashi, Y. Takahatake, *Jap. Pat.* 76/82217 (1976), Sagami Chem. Res.; *Chem. Abstr.* 85, 142679g (1976); K. Kondo, K. Matsui, Y. Takahatake, *Jap. Pat.* 77/116440 (1977), Sagami Chem. Res.; *Chem. Abstr.* 88, 74106c (1978).
- [100] M. Julia, L. Saussine, G. Le Thillier, *J. Organomet. Chem.* 174, 359 (1979).
- [101] M. Julia, S. Julia, C. Jeanmart, *C. R. Acad. Sci.* 251, 249 (1960); M. Julia, S. Julia, C. Jeanmart, M. Langlois, *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1962, 2243; M. Matsui, M. Uchiyama, *Agric. Biol. Chem.* 26, 532 (1962).
- [102] A. Takeda, T. Sakai, S. Shinohara, S. Tsuboi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 50, 1133 (1977).
- [103] K. Kondo, F. Mori, *Chem. Lett.* 1974, 741; mit Ketten-O,N-acetal: W. Sucrow, W. Richter, *Tetrahedron Lett.* 1970, 3675.
- [104] P. D. Klemmensen, H. Kolind-Andersen, H. B. Madsen, DOS 2702222 (1977), Cheminova; R. Lantzs, DOS 2710151 (1978) und 2710174 (1978), beide Bayer AG; P. D. Klemmensen, H. Kolind-Andersen, H. B. Madsen, DBP 2723447 (1977); P. D. Klemmensen, H. Kolind-Andersen, DBP 2732455 (1978) und 2732456 (1978), alle Cheminova; P. D. Klemmensen, H. Kolind-Andersen, H. B. Madsen, A. Suendsen, *J. Org. Chem.* 44, 416 (1979); R. Lantzs, DBP 2747824 (1979), Bayer AG.
- [105] N. Itaya, F. Fujita, O. Magara, *Jap. Pat.* 77/113907 (1977), Sumitomo Chem. Co.; *Chem. Abstr.* 88, 50269g (1978).
- [106] M. J. Devos, A. Krief, *Tetrahedron Lett.* 1978, 1845.
- [107] M. Jautelat, D. Arlt, R. Lantzs, R. A. Fuchs, H.-J. Riebel, R. Schröder, H. Harnisch, DOS 2916401 (1980) und 2916321 (1980), beide Bayer AG.
- [108] H.-G. Heine, A. Hübner, W. Hartmann, DOS 2740849 (1979), Bayer AG.
- [109] J. M. Conia, J. R. Salem, *Acc. Chem. Res.* 5, 33 (1972).
- [110] M. J. van den Brink, H. Austerhülle-Bertola, P. A. Kramer, DOS 2539048 (1976), Shell Int. Res.
- [111] H. G. Heine, W. Hartmann, DOS 2638356 (1978) und 2654062 (1978), beide Bayer AG.
- [112] a) P. Martin, H. Greuter, D. Bellus, DOS 2909665 (1979), Ciba-Geigy; *J. Am. Chem. Soc.* 101, 5853 (1979); b) P. Martin, H. Greuter, E. Steiner, D. Bellus, DOS 2813337 (1978), Ciba-Geigy; c) P. Martin, H. Greuter, D. Bellus, DOS 2842601 (1980).
- [113] R. Lantzs, E. Kysela, DOS 2642006 (1978) und 2655007 (1978), beide Bayer AG.
- [114] H. G. Heine, W. Hartmann, DOS 2654060, 2654061 und 2715336 (1978), alle Bayer AG.
- [115] M. Asscher, D. Vofsi, A. Katschalski, *Isr. Pat.* 18771 (1965); *Chem. Abstr.* 63, 13089e (1965).
- [116] S. S. Hixson, P. S. Mariano, H. E. Zimmerman, *Chem. Rev.* 73, 531 (1973).
- [117] M. J. Bullivent, G. Pattenden, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* 1976, 256; P. Baekström, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1976, 476; *Tetrahedron* 34, 3331 (1978).
- [118] K. Ohkata, T. Isako, T. Hanafusa, *Chem. Ind. (London)* 1978, 274.
- [119] H. G. Schmidt, DOS 2812672 (1979), Dynamit Nobel.
- [120] E. I. Heiba, *J. Org. Chem.* 39, 3456 (1974).
- [121] H. G. Schmidt, DOS 2740479 und 2825363 (1979), beide Dynamit Nobel.

- [122] P. A. Verbrugge, P. A. Kramer, J. van Berkel, H. C. Kelderman, Eur. Pat. 2850 (1979), Shell Int. Res.
- [123] A. I. Dalton, DBP 2642672 (1977), Air Products.
- [124] T. Sasaki, S. Eguchi, M. Ohno, T. Umemura, J. Org. Chem. 38, 4095 (1973).
- [125] A. I. Dalton, H. J. Doran, R. D. H. Murray, DBP 2642671 (1977), Air Products.
- [126] S. C. Welch, T. A. Valdes, J. Org. Chem. 42, 2108 (1977).
- [127] N. Punja, DBP 2621832 (1976), ICI Ltd.
- [128] a) T. Matsuo, N. Itaya, O. Magara, DBP 2605398 (1976) und Jap. Pat. 77/57143 (1977), beide Sumitomo Chem. Co.; Chem. Abstr. 87, 134029w (1977); b) P. J. V. Cleare, DBP 2621833 (1976), ICI Ltd.
- [129] a) R. J. Lindsay, J. Ferguson, A. T. Costello, DBP 2751610 (1978), ICI Ltd.; b) J. L. M. Syrier, DBP 2831555 (1979) und Eur. Pat. 2077 (1979), beide Shell Int. Res.; c) A. T. Costello, R. J. Lindsay, DBP 2926890 (1980), ICI Ltd.
- [130] R. Lantzs, D. Arlt, DBP 2606635 (1977), Bayer AG.
- [131] N. Punja, DBP 2536145 (1976), ICI Ltd.
- [132] R. Lantzs, DBP 2623848 (1977), Bayer AG.
- [133] R. Lantzs, H. Hoffmann, DBP 2638453 (1978), Bayer AG.
- [134] P. A. Kramer, H. Austermühle-Bertola, DBP 2727612 (1978), Shell Int. Res.; A. T. Costello, R. J. Lindsay, DBP 2926852 (1980), ICI Ltd.
- [135] Shell Int. Res., Niederl. Pat. 74/02879 (1974); Chem. Abstr. 83, 27684b (1975); H. Lehmkuhl, K. Mehler, Justus Liebigs Ann. Chem. 1978, 1841.
- [136] a) Roussel-Uclaf, Fr. Pat. 2032526 (1970); b) J. Martel, DOS 1807091 (1969), Roussel-Uclaf; c) M. Elliott, N. F. Janes, D. A. Pulman, DOS 2439177 (1975), NRCD; d) M. Elliott, N. F. Janes, P. H. Needham, D. A. Pulman, Nature 244, 456 (1973); e) M. Elliott, N. F. Janes, D. A. Pulman, DOS 2326077 (1974), NRCD; f) J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1974, 2470; g) T. Sugiyama, A. Kobayashi, K. Yamashita, Agric. Biol. Chem. 36, 565 (1972).
- [137] W. G. Taylor, Synthesis 1980, 554.
- [138] H. Hoffmann, F. Maurer, U. Priesnitz, H. J. Riebel, DOS 2917620 (1980), Bayer AG.
- [139] J. Martel, J. Buendia, DOS 2024614 (1970), Roussel-Uclaf.
- [140] N. Itaya, T. Matsuo, N. Ohno, T. Mizutani, F. Fijita, H. Yoshioka, ACS Symp. Ser. 42, 51 (1977).
- [141] G. R. Lee, DOS 2639777 (1977), Wellcome Found. Ltd.
- [142] a) Kuraray Co. Ltd., Jap. Pat. 76/145168 (1975) und 76/146442 (1975); Chem. Abstr. 87, 140782 (1977) bzw. 87, 52854 (1977).
- [143] M. Elliott et al., J. Sci. Food Agric. 5, 509 (1954).
- [144] Y. Okuno, T. Masachika, H. Takeda, N. Itaya, DOS 2432951 (1975), Sumitomo Chem. Co.
- [145] J. Warnant, V. Prost-Marchal, P. Cosquer, DOS 2718039 (1977), Roussel-Uclaf.
- [146] a) J. G. M. Campbell et al., J. Sci. Food Agric. 2, 421 (1951); 3, 189 (1952); b) J. Martel, B. Goffinet, A. Locatelli, DAS 1768847 (1969), Roussel-Uclaf; c) M. Elliott et al., Pestic. Sci. 1971, 245; d) P. E. Burt et al., ibid. 1974, 791; e) K. Okada et al., Agric. Biol. Chem. 37, 2235 (1973); f) C. Pavan, J. Buldon, DOS 2949384 (1980), Roussel-Uclaf; g) T. Honda, N. Itaya, F. Horiuchi, O. Magara, T. Mitsutani, Jap. Pat.-Anm. 040563 (1975); Chem. Abstr. 84, 164251 (1976); T. Honda, N. Itaya, O. Magara, T. Mitsutani, Jap. Pat.-Anm. 108984 (1976); Chem. Abstr. 85, 108340 (1976); M. Matsui, F. Horiuchi, Jap. Pat.-Anm. 005772 (1974); Chem. Abstr. 83, 10504 (1975); F. Horiuchi, H. Yoshioka, Jap. Pat.-Anm. 097576 (1974), alle Sumitomo Chemical Co.; Chem. Abstr. 87, 120093 (1974); h) K. Naumann, DOS 2800922 (1979) und 2826952 (1980), beide Bayer AG.
- [147] T. Nagase, G. Suzukamo, M. Fukao, H. Yoshioka, DOS 2356702 (1974), Sumitomo Chem.
- [148] K. Naumann, DOS 2713538 (1978), Bayer AG.
- [149] K. Naumann, DOS 2716898 (1978), Bayer AG.
- [150] a) S. Julia, M. Julia, G. Linstrumelle, Bull. Soc. Chim. Fr. 1964, 2693; b) M. Julia, Fr. Pat. 1203902 (1959), Rhone-Poulenc; c) T. Nagase et al., DAS 2324473 (1973), Sumitomo Chem. Co.
- [151] a) G. Suzukamo, T. Nagase, DOS 2723383 (1977), b) T. Nagase, G. Suzukamo, DOS 2453639 (1976), beide Sumitomo Chem. Co.
- [152] T. Mizutani, N. Itaya, T. Honda, Brit. Pat. 1464327 (1977), Sumitomo Chem. Co.
- [153] S. H. Harper, R. A. Thompson, J. Sci. Food Agric. 3, 230 (1952).
- [154] J. Martel, J. Buendia, DOS 2010182 (1970), Roussel-Uclaf.
- [155] M. Matsui, K. Yoshioka, DOS 1225171 (1966), Sumitomo Chem. Co.
- [156] T. Matsumoto, A. Nagai, Y. Takahashi, Bull. Chem. Soc. Jpn. 36, 481 (1963).
- [157] a) T. Aratani, S. Nakamura, DAS 2240257 (1973), Sumitomo Chem. Co.; b) T. Aratani, Y. Yoneyoshi, F. Fujita, T. Nagase, DOS 2634633 (1975), Sumitomo Chem. Co.; c) T. Aratani, Y. Yoneyoshi, T. Nagase, Tetrahedron Lett. 1975, 1707.
- [158] T. Aratani, S. Nakamura, Jap. Pat. 49066-660 (1974), Sumitomo Chem. Co.; Chem. Abstr. 82, 43007 (1975).
- [159] T. Aratani, Y. Yoneyoshi, T. Nagase, Tetrahedron Lett. 1977, 2599.
- [160] D. Holland, D. J. Milner, J. Chem. Res. (S) 1979, 317.
- [161] P. Martin, H. Greuter, D. Bellus, Pestic. Sci. 11, 141 (1980).
- [162] J. G. Dingwall, H. Greuter, P. Martin, P. Ackermann, L. Gsell, Eur. Pat.-Anm. 0012722 (1980), Ciba-Geigy.
- [163] K. Kondo, T. Takashima, A. Negishi, K. Matsui, T. Fujimoto, K. Sugimoto, C. E. Hatch III, J. S. Baum, Pestic. Sci. 11, 180 (1980).
- [164] T. Matsuo, N. Itaya, O. Magara, DOS 2605398 (1976), Sumitomo Chem. Co.
- [165] J. Martel, J. Tessier, J.-P. Demonte, J. Tolly, DOS 2827627 (1979), Roussel-Uclaf.
- [166] a) J. Martel, DOS 1935320 (1970), 1935321 (1970), 1935386 (1970), 1966839 (1969), alle Roussel-Uclaf.
- [167] M. Sevrin, L. Hevesi, A. Krief, Tetrahedron Lett. 1976, 3915.
- [168] A. Krief, DOS 2758624 (1978), Roussel-Uclaf.
- [169] a) M. Franck-Neumann, C. Dietrich-Buchecker, Tetrahedron Lett. 21, 671 (1980); b) M. Franck-Neumann, C. Dietrich-Buchecker, M. Miesch, Eur. Pat. 7828 (1980), Roussel-Uclaf.
- [170] M. Matsui, H. Yoshioka, H. Sakamoto, Y. Yamada, T. Kitahara, Agric. Biol. Chem. 29, 784 (1965); 31, 33, 1143 (1967).
- [171] a) R. Sobri, S. Dev, Tetrahedron 30, 2927 (1974); b) Y. Gopichand, A. S. Khanra, R. B. Mitra, K. K. Chakravarti, Indian J. Chem. 13, 433 (1975); c) A. S. Khanra, R. B. Mitra, ibid. 14, 716 (1976); d) W. Cocker, H. S. J. Lander, P. V. R. Shannon, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1975, 337; 1974, 194; e) F. Horiuchi, N. Itaya, H. Yoshioka, DOS 2261611 (1973), Sumitomo Chem. Co.
- [172] R. B. Mitra, A. S. Khanra, Synth. Commun. 7, 245 (1977).
- [173] T. Matsuo, K. Mori, M. Matsui, Tetrahedron Lett. 1976, 1979.
- [174] S. A. Roman, DOS 2942618 (1980), Shell Int. Res.
- [175] a) K. Arata, J. O. Bledsoe, K. Tanabe, Tetrahedron Lett. 1976, 3861; b) B. B. Mutherejee, D. G. Brown, I. D. Hill, US-Pat. 3708528 (1973), Tenneco Chem. Inc.
- [176] a) R. A. Sheldon, DOS 2928840 (1980); b) J. L. M. Syrier, DOS 2928833 (1980) und 2928839 (1980); c) J. van Berkel, H. C. Kelderman, P. A. Verbrugge, P. A. Kramer, J. L. M. Syrier, Eur. Pat. 7142 (1980); d) J. L. M. Syrier, DOS 2928834 (1980); e) J. van Berkel, H. C. Kelderman, J. L. M. Syrier, DOS 2928835 (1980) und 2928836 (1980), alle Shell Int. Res.
- [177] P. A. Verbrugge, P. A. Kramer, DOS 2907730 (1979), 2917508 (1979) und 2917591 (1979), alle Shell Int. Res.
- [178] S. A. Roman, US-Pat. 4132717 (1979) und 4156692 (1979), beide Shell Oil Comp.
- [179] M. Elliott, N. F. Janes, Chem. Soc. Rev. 8, 473 (1979).
- [180] R. Lantzs, Bayer AG, unveröffentlicht.
- [181] J. Drabek, L. Gsell, F. Karrer, W. Meyer, DOS 2614648 (1976), Ciba-Geigy.
- [182] a) R. H. Davis, R. J. G. Searle, DOS 2447735 (1975) und 2553991 (1976), beide Shell Int. Res.; b) H. Greuter, S. Farooq, L. Gsell, P. Martin, DOS 2856791 (1979), Ciba-Geigy; c) R. H. Davis, R. J. G. Searle, US-Pat. 4118510 (1978), Shell Oil Comp.
- [183] H. Greuter, P. Bissig, P. Martin, V. Flück, L. Gsell, Pestic. Sci. 11, 148 (1980).
- [184] a) G. Holan, R. A. Walser, US-Pat. 4220591 (1980), CSIRO; b) G. Holan, D. F. O'Keefe, C. Virgona, R. Walser, Nature 272, 734 (1978).
- [185] a) J. Farkas, P. Kourim, F. Šorm, Collect. Czech. Chem. Commun. 24, 2460 (1959); b) S. Takei, Bochu-Kagaku 27, 51 (1962).
- [186] a) K. Ozawa, S. Ishii, M. Hayashi, M. Hirose, K. Hirota, DOS 2935575 (1980); b) K. Ozawa, S. Ishii, M. Hayashi, M. Hirose, R. Nonaka, DOS 2949342 (1980), beide Nissan Chem. Ind. Ltd.
- [187] K. Ozawa, S. Ishii, M. Hayashi, M. Hirose, R. Nonaka, Jpn. Kokai Tokkyo Koho 79, 151, 961 (1979), Nissan Chem. Ind. Ltd.
- [188] K. Okada, K. Fujimoto, Y. Okuno, M. Matsui, Agric. Biol. Chem. 37, 2235 (1973).
- [189] J. Drabek, S. Farooq, L. Gsell, O. Kristiansen, W. Meyer, DOS 2731033 (1978), Ciba-Geigy.
- [190] a) J. Martel, J. Tessier, J. P. Demonte, DOS 2742546 und 2742547 (1978), Roussel-Uclaf; b) J. Drabek, P. Ackermann, S. Farooq, L. Gsell, O. Kristiansen, W. Meyer, DOS 2805193, 2805226, 2805274 und 2805312 (1978); c) H. Greuter, P. Martin, L. Gsell, DOS 2843073 (1979), alle Ciba-Geigy.
- [191] Y. Katsuda, Y. Minamide, Jap. Kokai Tokkyo Koho 79, 130, 534 (1979); Chem. Abstr. 92, 75952v (1980).
- [192] S. A. Roman, US-Pat. 4219562 (1980), Shell Oil Co.
- [193] M. Hirano, T. Ohsumi, K. Kasamatsu, T. Kato, DOS 3006922 (1980), Sumitomo Chem. Co.
- [194] a) Y. Oomura, Y. Fujii, F. Mori, Y. Tamai, T. Hosogei, F. Wada, S. Aihara, T. Nishida, K. Itoi, Jap. Kokai 77, 14748 (1977), Kuraray Co. Ltd.; Chem. Abstr. 87, 52857a (1977); b) N. Soma, Y. Nakata, R. Endo, Y. Inoue, S. Ohno, T. Mizuno, Jap. Kokai 77, 122, 345 (1977); Sankyo Co. Ltd.; Chem. Abstr. 88, 62038u (1978); c) P. Piccardi, F. Corda, F. Gozzi, A. Mauconi, A. Longoni, DOS 2907609 (1979), Montedison S.p.A.
- [195] Y. Kishida, M. Yoshimoto, I. Noburo, DOS 2132761 (1972), Sankyo Co. Ltd.
- [196] J. H. Davis, M. J. Bull, DOS 2813552 (1978), Shell Int. Res.
- [197] a) Y. Katsuta, Jap. Kokai Tokkyo Koho 80, 22, 635 (1980); Chem. Abstr. 93, 39533w (1980); b) Y. Katsuda, Y. Minamide, DOS 2851428 (1979), Dainippon Jochugiku KK.

- [198] P. Bissig, H. Greuter, L. Gsell, Eur. Pat. 7446 (1980) und 4316 (1979), Ciba-Geigy.
- [199] M. Elliott, N. F. Janes, D. A. Pulman, US-Pat. 3922269 (1975), NRDC.
- [200] a) M. Elliott, A. W. Farnham, N. F. Janes, P. H. Needham, D. A. Pulman, Pestic. Sci. 1976, 492; b) S. A. Roman, S. B. Soloway, Eur. Pat. 5882 (1979), Shell Int. Res.
- [201] a) R. J. G. Searle, R. E. Woodall, DOS 2407024 (1974), Shell Int. Res.; b) T. Sugiyama, A. Kobayashi, K. Yamashita, Agric. Biol. Chem. 39, 1483 (1975).
- [202] M. Matsui, T. Kitahara, Agric. Biol. Chem. 31, 1143 (1967).
- [203] Y. Katsuta, Y. Minamide, Jap. Kokai Tokkyo Koho 79, 132, 554 (1979); Chem. Abstr. 92, 197997j (1980).
- [204] a) K. Tsushima, N. Kasamatsu, N. Ono, T. Matsuo, M. Mizutani, Jap. Kokai Tokkyo Koho 80, 38341 (1980), Sumitomo Chem. Co. Ltd.; Chem. Abstr. 93, 167731w (1980); b) R. J. G. Searle, R. E. Woodall, M. J. Bull, DOS 2422977 (1974), Shell Int. Res.; c) F. Karrer, S. Farooq, DOS 2732811 (1978), Ciba Geigy; d) T. Kitahara, K. Fugimoto, M. Matsui, Agric. Biol. Chem. 38, 1511 (1974).
- [205] R. A. Fuchs, I. Hammann, W. Stendel, DOS 2825314 (1979).
- [206] a) E. V. Dehmlow, Justus Liebigs Ann. Chem. 758, 148 (1972); b) E. V. Dehmlow, G. Höfle, Chem. Ber. 107, 2760 (1974).
- [207] a) R. W. Addor, M. S. Schrider, DOS 2605828 (1976), Am. Cyanamid Co.; b) S. Farooq, J. Drabek, L. Gsell, F. Karrer, W. Meyer, DOS 2642814 (1977), 2642850 (1977) und 2642861 (1977), alle Ciba-Geigy;
- c) M. S. Schrider, US-Pat. 4078080 (1978); d) D. G. Brown, US-Pat. 4203918 (1980), beide Am. Cyanamid Co.; e) I. Ohno, H. Takeda, M. Hirano, T. Umemura, T. Nishioka, N. Haya, T. Matsuo, Jap. Kokai 76, 148024 (1976), Sumitomo Chem. Co. Ltd.; Chem. Abstr. 86, 166407P (1977); f) S. Farooq, J. Drabek, L. Gsell, O. Kristiansen, W. Meyer, DOS 2723236 (1977) und 2727909 (1978), beide Ciba-Geigy.
- [208] W. W. Brand, DOS 2724734 (1977), Am. Cyanamid Co.
- [209] H. Staudinger, L. Ruzicka, Helv. Chim. Acta 7, 393, 405 (1924).
- [210] a) J. Drabek, S. Farooq, L. Gsell, O. Kristiansen, W. Meyer, DOS 2750182 (1978), Ciba-Geigy; b) P. Winternitz, DOS 2800073 (1978), Hoffmann-La Roche; c) F. Mori, Y. Omura, DOS 2810031 (1978), Kuraray Co. Ltd.
- [211] a) N. Ohno, K. Fujimoto, Y. Okuno, T. Mizutani, M. Hirano, N. Itaya, T. Honda, H. Yoshioka, Agric. Biol. Chem. 38, 881 (1974); b) K. Fujimoto, N. Ohno, T. Mizutani, I. Ohno, M. Hirano, N. Itaya, T. Matsuo, DAS 2335347, DOS 2365555 (1974), beide Sumitomo Chem. Co.
- [212] a) P. A. Verbrugge, E. W. Uurbanus, P. A. Kramer, W. Terlouw, DOS 2630633 (1977), Shell Int. Res.; b) N. Ohno, I. Ohno, T. Nishioka, H. Takeda, K. Kasamatsu, DOS 2647366 (1977), Sumitomo Chem. Co.; c) M. Elliott, N. F. Janes, D. A. Pulman, DOS 2717414 (1977), NRDC.
- [213] S. Farooq, J. Drabek, L. Gsell, W. Meyer, F. Karrer, DOS 2647368 (1977), Ciba-Geigy.
- [214] H. D. Scharf, J. Janus, E. Müller, Tetrahedron 35, 25 (1979).
- [215] H. Greuter, D. Bellus, DOS 2747616 (1968), Ciba-Geigy.

Chemie und Biochemie mikrobieller α -Glucosidasen-Inhibitoren

Von Ernst Truscheit, Werner Frommer, Bodo Junge, Lutz Müller,
Delf D. Schmidt und Winfried Wingender^[*]

Professor Herbert Grünewald zum 60. Geburtstag gewidmet

α -Glucosidasen gehören zu den wichtigsten Kohlenhydrat-abbauenden Enzymen. Sie katalysieren die Hydrolyse α -glucosidischer Bindungen; ihre Substrate sind – je nach Spezifität – Oligo- und Polysaccharide. Mikrobielle Inhibitoren von α -Amylasen und anderen intestinalen Kohlenhydrat-abbauenden Enzymen von Säugetieren sind bei der Behandlung von Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes mellitus von Interesse. Darüber hinaus erweitern sie das an strukturellen Variationen überaus reiche Spektrum der mikrobiellen sekundären Metaboliten, und sie tragen dazu bei, den Wirkungsmechanismus von α -Glucosidasen besser zu verstehen. Diese Inhibitoren gehören verschiedenen Substanzklassen an. Bisher am besten untersucht sind mikrobielle α -Glucosidasen-Inhibitoren, die Glieder einer homologen Reihe von Pseudooligosacchariden (4) sind. Ihnen gemeinsam ist ein für die Hemmwirkung essentielles Kernstück („core“), ein Pseudodisaccharidrest, der aus einer ungesättigten Cyclitol-Einheit und einer 4-Amino-4,6-didesoxy-glucose-Einheit besteht. Die in vieler Hinsicht interessanteste Verbindung dieser homologen Reihe ist Acarbose (5), ein Pseudotetrasaccharid mit stark ausgeprägter inhibitorischer Wirkung gegenüber intestinalen α -Glucosidasen wie Saccharase, Maltase und Glucoamylase. Dieser Beitrag gibt einen Überblick über dieses neue, in den letzten zehn Jahren eingehender bearbeitete Gebiet der mikrobiellen α -Glucosidasen-Inhibitoren.

1. Einleitung

Natürliche Enzyminhibitoren, insbesondere Inhibitoren von Hydrolasen, sind in pflanzlichen und tierischen Organismen sowie in Bakterien und Pilzen weit verbreitet und zum Teil schon seit langem bekannt. Ubiquitär vorkommend und bezüglich ihrer Struktur, ihrer Funktion und ihres Wirkungsmechanismus am besten untersucht sind die Proteasen-Inhibitoren^[1–4]. Bereits gegen Ende des vorigen Jahrhunderts wurde über Arbeiten, die sich mit Proteasen-Inhibitoren des Serums beschäftigten, berichtet^[5,6]. Die Li-

teratur über natürlich vorkommende α -Glucosidasen-Inhibitoren reicht bis in die frühen dreißiger Jahre dieses Jahrhunderts zurück. So beschrieben Chruszcz und Janicki^[7] 1933 eine in den Malzen mehrerer Getreidearten – besonders in Buchweizen-Malzen – vorkommende, proteinartige, in Wasser nahezu unlösliche Substanz, die sie wegen ihrer Malz- α -Amylase-inaktivierenden Eigenschaften als „Sistoamylase“ bezeichneten. Später beschrieben Kneen und Sandstedt^[8,9] wasserlösliche Präparationen mit Protein-Charakter und α -Amylase inhibierenden Eigenschaften, die sie aus Roggen- und Weizensamen-Mehl erhalten hatten. Es handelte sich um potente Inhibitoren von α -Amylasen aus menschlichem Speichel und Bakterien. Pankreas-Amylase, z. B. vom Schwein, wurde weniger stark gehemmt. Später wurden auch in anderen Pflanzen, z. B.

[*] Dr. E. Truscheit, Prof. Dr. W. Frommer, Dr. B. Junge, Dr. L. Müller, Dr. D. D. Schmidt, Dr. W. Wingender
Chemisch-wissenschaftliches Labor Pharma der Bayer AG
Postfach 10 1709, D-5600 Wuppertal I