



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU 199 916

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 16 11 77
(21) PV 7548-77

(11) (B1)

(51) Int. Cl.³ C 07 C 33/02

A 01 N 31/02

(40) Zveřejněno 30 11 79

(45) Vydáno 30 09 82

(75)

Autor vynálezu STREINZ LUDVÍK prom.chem.,
ROMAŇUK MIROSLAV ing.CSc.,
SLÁMA KAREL RNDr.CSc., PRAHA

(54) Způsob výroby nenasyčených sekundárních alkoholů

1

Předmětem vynálezu je způsob výroby nenasyčených sekundárních alkoholů. Tento vynález navazuje na vynález obsažený v autor. osvědčení 187 685 jehož předmětem jsou strukturálně obdobné sloučeniny mající účinky biologicky aktivovatelných juvenoidních komplexů. Uvedené organické sloučeniny vlivem účinku biotických faktorů rostlinného nebo hmyzího organismu, případně působením antibiotických faktorů uvolňují účinné látky, které omezují, případně zamezují reprodukci dalších generací nežádoucího hmyzu.

V současné světové technice je známo velké množství látek, které vykazují aktivitu juvenilního hormonu a které jsou obecně známy pod označením juvenoidy nebo regulátory růstu hmyzu. Popsali je například K. Sláma a další /Insect Hormones and Bioanalogues, Springer, Wien - New York 1974/ a J.J.Men a kol. /Insect Juvenile Hormones - Chemistry and Action, Academic Press, New York - London, 1972/. Společným znakem působení těchto a dalších látek, které mají nejrozličnější chemické struktury je vznik vývojových poruch u hmyzu, vedoucích až k zániku populace hmyzu. Látky proto patří mezi potenciální pesticidy třetí generace. Výhodou juvenoidů je jejich poměrně vysoká účinnost, specifická účinnost na určité druhy hmyzu, relativně nízká toxicita a široké spektrum biologické aktivity, do které jsou zahrnuty sterilizační a ovicidní vlivy, poruchy svlékání a narušení vývojových cyklů.

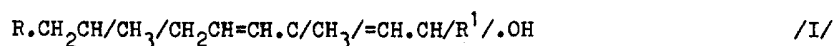
Praktické použití juvenoidů v polních podmínkách stěžuje časově omezená persistence účinné látky v terénu, což je zejména důsledkem těkavosti a nepostačující chemické stálosti

většiny juvenoidů, které až dosud byly zkoušeny. Tyto nedostatky se nepodařilo zcela odstranit ani velmi pečlivou a často nákladnou konečnou úpravou produktu.

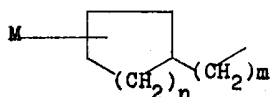
Dalším důvodem menší stálosti běžných juvenoidů je skutečnost, že mnohé z nich jsou v podstatě estery juvenoidních kyselin s nízkomolekulárními alkoholy. Je však známo, že estery tohoto druhu se v těle hmyzu hydrolizují za vzniku určité kyselinové a alkoholické složky, která je biologicky neúčinná. Takový proces je ve skutečnosti přirozeným inaktivačním mechanismem, který je jednou z příčin rezistence hmyzu proti podobným látkám.

Ukázalo se proto jako účelné a výhodné, aby byla nalezena juvenoidní látka a způsob její výroby, která nebude mít nedostatky dosud známých látek, zejména kterou bude možno výhodně uplatnit ve výrobě i v praktickém použití.

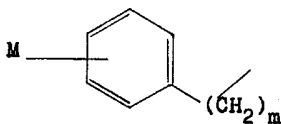
Uvedené cíle jsou dosaženy tímto vynálezem. Předmětem vynálezu je způsob výroby nenasycených sekundárních alkoholů obecného vzorce I :



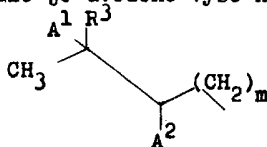
ve kterém symbol R znamená rovný nebo rozvětvený alkyl, alkenyl, cykloalkyl, všechny s třemi až 10 uhlíky nebo alicyklickou skupinou obecného vzorce



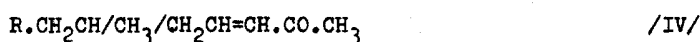
ve kterém symbol M značí vodík, nebo alkyl s 1 až 3 uhlíky, methoxylovou nebo ethoxylovou skupinu, m je celé číslo o hodnotě 0 až 3, a n číslo o hodnotě 1 až 2 nebo aromatickou skupinou obecného vzorce



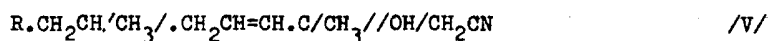
kde M a m mají stejný význam jako je uvedeno výše nebo skupinu dle vzorce



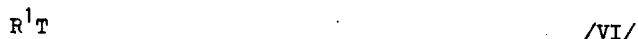
ve kterém R^3 znamená vodík, methyl, ethyl, nebo propyl, symbol A^1 značí vodík, chlór, methyl nebo skupinu R^4O- , v níž R^4 znamená vodík, nebo alkyl s rovným nebo rozvětveným řetězcem s 1 až 3 uhlíky, A^2 znamená vodík, methyl nebo methoxyl a m má význam uvedený výše, nebo A^1 a A^2 spolu tvoří dvojnou vazbu, symbol R^3 představuje rovný nebo rozvětvený alkyl s 1 až 4 uhlíky, nebo cyklopropylmethylovou skupinu, jehož podstatou je, že se nenasycený keton obecného vzorce IV



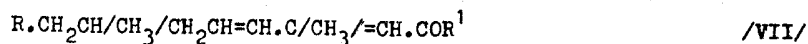
kde R má význam uvedený výše, nechá reagovat s acetonitrilem v organickém rozpouštědle za vzniku β -hydroxynitrilu obecného vzorce V



který se poté nechá reagovat s organokovovou sloučeninou obecného vzorce VI



kde R^1 má význam uvedený výše a T značí Li, MgCl, MgBr, MgI, za vzniku nenasyceného ketonu obecného vzorce VII



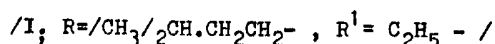
který se potom redukuje.

Reakce vedoucí k vzniku hydroxynitrilu obecného vzorce V se provádí v organickém rozpouštědle, které je netečné k reakčním složkám a probíhá v přítomnosti silné organické base, s výhodou se používá alkyllithium obecného vzorce VI / $\text{T}=\text{Li}$ /. Reakce vedoucí k přípravě ketonu obecného vzorce VII se provádí s výhodou v organických rozpouštědlech běžně používaných při reakcích organokovových sloučenin. Redukci ketonu některou z metod běžných pro přípravu sekundárních nenasycených alkoholů z nenasycených ketonů se získá nenasycený alkohol obecného vzorce I. S výhodou se k této redukci užívají komplexní hydridy.

Následující příklady objasňují podstatu vynálezu, aniž ho jakkoli omezují.

Příklad 1

Příprava 5,9,13-trimethyl-4,6-tetradekadien-3-olu



/a/ Roztok tetrahydrocytralu /45g/ v acetonu /180g/ se přidá k suspenzi krystalického hydroxidu barnatého /25,5g/ ve vodě /126 ml/. Reakční směs se pak míchá 5 h při teplotě 20 až 25 °C a poté se zahřívá k varu 3 h. Po ochlazení se reakční směs zředí 250 ml vody a vytřepe 3 krát 250 ml petroletheru. Petroletherický roztok se vytřepe 2 krát 20 ml vody a po vysušení síranem sodným se odpaří rozpouštědlo za sníženého tlaku. Odparek se poté přefiltruje přes sloupec kysličníku hlinitého /akt. III, 20ti násobek hmotnosti. Elucí 2,5 l petroletheru a odpařením se získá 29,1 g látky, která destilací za sníženého tlaku poskytne 24,9 g /40 %/ 6,10-dimethyl-3-undecen-2-onu o t.v. 135 až 138 °C /1400 Pa/ a IR spektru : 982, 1360, 1629, 1679, cm^{-1} .

/b/ K etherickému roztoku ethyllithia, připravenému z 2,8 g ethylbromidu a 0,3 g kovového lithia se přikape při teplotě -60 až 70 °C roztok acetonitrilu /2,4 g/ v 25 ml etheru. Reakční směs se nejprve udržuje při výše uvedené teplotě 1 h a poté se k ní přidá roztok 6,10-dimethyl-3-undecen-2-onu /3,9 g/ v 20 ml etheru ; teplota se nechá poté vystoupit na 0 °C a směs se míchá při této teplotě 30 až 60 min. Po skončení reakce se směs rozloží přidáním ledu /10 g/, zředí vodou /40 ml/, vodná vrstva se extrahuje etherem /50 ml/ a spojené organické podíly se zbaví etheru odpařením a perkolují se na 20tinásobku silikagelu. Elucí směs petrolether-15% etheru se získá 3,2 g /66%/ 2,6,10-tri-methyl-2-hydroxy-3-undecenylkyanidu o t.v. 130 až 134 °C /70 Pa/ a IR spektru : 3615, *2255, 1628, 1593, 976 cm^{-1} .

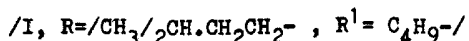
/c/ Etherický roztok 2,6,10-trimethyl-2-hydroxy-3-undecenyl-kyanidu /4,80 g/ se přikape k etherickému roztoku ethylmagnesiumbromidu připraveného z 2,50 g hořčíku a 14,0 g ethyl-

bromidu, a ochlazenému na 0 až 5 °C, a reakční směs se míchá při teplotě 20 až 25 °C 15 min. Poté se přidá 4,65 g 1,4-diazobicyklo-2,2,2-oktanu, ether se oddestiluje za současného přidávání benzenu /celkem 100 ml/, a reakční směs se pak zahřívá k varu 30 min. Směs se pak po ochlazení na 20 °C nalije na 120 ml ležavé 2 N-kyseliny sírové a vodná vrstva se vytřepe celkem 200 ml etheru. Spojené organické podíly se vytřejou 2 x 200 ml 5% hydrogenkarbonátu sodného, 20 ml nasyceného roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří. Takto získaný odparek /5,70 g/ se naředí 30 ml benzenu a po přidání 0,15 g kyseliny p-toluensulfonové se zahřívá k varu 1 hodinu. Po ochlazení se roztok vytřepe 2 krát 10 ml 5% bikarbonátu sodného, 20 ml nasyceného chloridu sodného vysuší síranem sodným a odparek se perkoluje přes sloupec 10ti nás. množství hmot. silikagelu. Elucí petroletherem s 10 % etheru se získá ketonická frakce, která se po odpaření rozpouštědla destiluje. Získá se tak 2,70 g /53 %/ 5,9,13-trimethyl-4,6-tetradekadien-3-onu o t.v. 145 až 149 °C /70 Pa/; IR spektrum 969, 1685, 1589 cm⁻¹ a hmotnostní spektrum M⁺ = 250.

/d/ Roztok 5,9,13-trimethyl-4,6-tetradekadien-3-onu /0,360 g/ v bezvodém etheru /5 ml/ se přikape za míchání při teplotě 5 až -15 °C k suspensi hydridu lithno-hlinitého /0,12 g/ v etheru /15 ml/ a reakční směs se zahřívá k varu 1 h. Po ochlazení na 0 až 10 °C se zbytek hydridu rozloží přidáním nadbytku ležavé vody a poté přidáním zředěné kyseliny sírové /10%/ do vyčerení sraženiny. Etherický extrakt se vytřepe nasyceným roztokem hydrogenkarbonátu sodného, vodou, a vysuší síranem sodným. Po odpaření rozpouštědla a vakuové destilací se získá 0,335 g /95 %/ konečného produktu o t.v. 150 až 55 °C /70 Pa/; IR spektrum 3625, 1060, 1000, 3075, 3030, 1650, 1627, 967 cm⁻¹ a hmotnostní spektrum : M⁺ = 252, ve výtěžku 15 % na výchozí aldehyd.

Příklad 2

Příprava 7,11,15-trimethyl-6,8-hexadekadien-5-olu



Postupem uvedeným v příkladu 1 se nejprve připraví z tetrahydrocitrálu /0,70 g/ 2,6,10-trimethyl-2-hydroxy-3-undecenylkvanid /0,31 g, 30 %/, z kterého se reakcí s n-butylmagnesiumbromidem získá 7,11,15-trimethyl-6,8-hexadekadien-5-on /0,21 g/ o t.v. 158 až 161 °C /75 Pa/; IR spektrum: 1688, 1635 cm⁻¹ a hmot. spektrum: M⁺ = 278, který se redukcí hydridem lithnohlinitým v etheru převede na konečný produkt /0,17 g/ o t.v. 169 až 172 °C /70 Pa/, IR sp.: 1625, 3075, 3625 cm⁻¹ a hmot. sp.: M⁺ = 280 ve výtěžku vztaženém na výchozí aldehyd 14,1 %.

Příklad 3

6,10-Dimethyl-11-cyklohexyl-5,7-undekadien-4-ol



Postupem podle příkladu 1 se připraví nejprve z 3-methyl-4-cyklohexylbutanolu /0,79 g/ 2,6-dimethyl-7-cyklohexyl-2-hydroxy-3-heptenylkvanid /0,40 g/, z kterého se reakcí s n-propylmagnesiumbromidem získá 6,10-dimethyl-11-cyklohexyl-5,7-undekadien-4-on /0,31 g/ o t.v. 145 až 147 °C /28 Pa/; IR spektrum 1588, 1632, 1684 cm⁻¹ a hmot. sp. M⁺ =

=276. Ten se redukcí hydridem lithnohlinitým převede na konečný produkt /0,25 g/ o t.v. 158 až 161 °C /30 Pa/, IR sp.: 1646, 1002, 970, 3620 cm^{-1} a hmot. sp.: $M^+ = 278$, ve výtěžku 17 % na výchozí aldehyd.

Příklad 4

4,8-Dimethyl-9-/3-methylfenyl/-3,5-nonadien-2-ol

/I, R = $\text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-}$, $\text{R}^1 = \text{CH}_3\text{-}$ /

Postupem podle příkladu 1 se připraví z 3-methyl-4-/3-methylfenyl/-butanalů /0,78 g/ 2,5-dimethyl-7-/3-methylfenyl/-2-hydroxy-3-heptenylkyanid /0,37 g/, z kterého se reakcí s methylmagnesiumbromidem získá 4,8-dimethyl-9-/3-methylfenyl/-3,5-nonadien-2-on o t.v. 152 až 155 °C /55 Pa/ a hmotnostním sp.: $M^+ = 256$, který se redukcí hydridem lithnohlinitým převede na konečný produkt /0,19 g/ o t.v. 158 až 161 °C /30 Pa/ a hmotnostním sp.: $M^+ = 258$ ve výtěžku na výchozí aldehyd 16 %.

Příklad 5

6,10,14-Trimethyl-14-methoxy-5,7-pentadekadien-4-ol

/I, R = $\text{CH}_3/\text{C}(\text{OCH}_3)/\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$, $\text{R}^1 = \text{C}_3\text{H}_7\text{-}$ /

Postupem podle příkladu 1 se nejprve připraví z 3,7-dimethyl-7-methoxyoktanalů /0,96 g/ 2,6,10-trimethyl-10-methoxy-2-hydroxy-3-undecenylkyanid /0,40 g/ /32 %/, z něhož se reakcí s n-propylmagnesiumbromidem získá 6,10,14-trimethyl-14-methoxy-5,7-pentadekadien-4-on /0,19 g/ o t.v. 157 až 162 °C /85 Pa/ a hmot. sp.: $M^+ = 282$. Ten se pak redukcí hydridem lithnohlinitým v etheru převede na konečný produkt /0,18 g/ o IR sp.: 982, 1360 a 1679 cm^{-1} , hmot.sp.: $M^+ = 284$ a výtěžku vztaheném na výchozí aldehyd 14 %.

Příklad 6

6,10-Dimethyl-11-/3-methoxycyklohexyl/-5,7-undekadien-4-ol

/I, R = $\text{CH}_3\text{O.C}_6\text{H}_{10}\text{-}$, $\text{R}^1 = \text{C}_3\text{H}_7\text{-}$ /

Postupem podle příkladu 1 se nejprve připraví z 3-methyl-4-/3-methoxycyklohexyl/-butanalů /1,41 g/ 2,5-dimethyl-10-/3-methoxycyklohexyl/-2-hydroxy-3-hexenylkyanid /0,57 g/ z kterého se reakcí s n-propylmagnesiumbromidem získá 6,10-dimethyl-11-/3-methoxycyklohexyl/-5,7-undekadien-4-on /0,31 g/ o t.v. 162 až 164 °C /80 Pa/ a hmot. spektrum: $M^+ = 306$, z kterého se redukcí hydridem lithnohlinitým v etheru připraví 0,29 g konečného produktu o t.v. 172 až 174 °C /150 Pa/, IR spektru: 1622, 3078, 3618 cm^{-1} a hmot. sp.: $M^+ = 308$ ve výtěžku na vých. aldehyd : 15 %.

Příklad 7

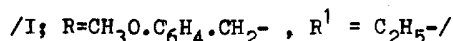
Příprava 6,9,13-trimethyl-4,6,12-tetradekatrien-3-olu

/I, R = $\text{CH}_3/\text{C} = \text{CH.CH}_2\text{-}$, $\text{R}^1 = \text{C}_2\text{H}_5\text{-}$ /

Postupem podle příkladu 1 se nejprve připraví z dihydrocitrálu /1,41 g/ 2,6,10-trimethyl-2-hydroxy-3,9-undekadienylkyanid /0,64 g/, z kterého se pak reakcí s ethylmagnesiumbromidem získá 5,9,13-trimethyl-4,6,12-tetradekatrien-3-on /338 mg/ o t.v. 147 až 50 °C /80 Pa/ a hmot. sp.: $M^+ = 248$, z kterého se redukcí hydridem lithnohlinitým v etheru připraví 318 mg konečného produktu /13,5 % vztaheno na výchozí aldehyd/ o hmot. spektrum $M^+ = 250$ a IR sp.: 3626, 1650, 1627, cm^{-1} .

Příklad 8

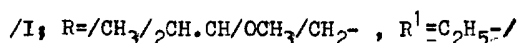
Příprava 5,9-dimethyl-11-/3-methoxyfenyl/-4,6-undekadien-3-olu



Postupem podle příkladu 1 se nejprve z 3-methyl-5-/3-methoxyfenyl/-2-hydroxy-3-oktenylkyanid /0,52 g /, z kterého se reakcí ethylmagnesiumbromidem získá 5,9-dimethyl-11-/3-methoxyfenyl/-4,6-undekadien-3-on o t.v. 165 až 169 °C /40 Pa / a hmot. spektrum $M^+ = 300$, z kterého se redukcí hydridem lithno-hlinitým získá konečný produkt /0,26 g, t.j. 14,5 % na výchozí aldehyd/, který má t.v. 179 až 183 °C /50 Pa / a hmotnostní sp.: $M^+ = 302$.

Příklad 9

Příprava 5,9,13-trimethyl-12-methoxy-4,6-tetradekadien-3-olu



Postupem podle příkladu 1 se nejprve připraví z 3,7-dimethyl-6-methoxyoktanal /0,84 g / 2,6,10-trimethyl-9-methoxy-2-hydroxy-3-undecenylkyanid /0,40 g/, z kterého se pak reakcí s ethylmagnesiumbromidem získá 5,9,13-trimethyl-12-methoxy-4,6-tetradekadien-3-on /0,21 g o t.v. 148 až 151 °C /50 Pa / a hmotnostním spektru $M^+ = 282$. Pro $C_{18}H_{34}O_2$ /282,5/ vypočteno : 76,54 % C, 12,13 % H; nalezeno: 76,74 %C, 12,21 %H.

Testování biologické účinnosti

Biologická účinnost nově připravených látek se testuje na bazi aktivity juvenilního hormonu vyšetřovaného hmyzu. Látky se aplikují topicky v 1 μ l acetonu na čerstvě svlečené larvy posledního instaru nebo na čerstvě svlečené kukly. Účinky se vyhodnotí pomocí běžně známých morfologických kritérií na základě inhibice metamorfozy. Dosažené výsledky jsou uvedeny v tabulce I, kde jsou vyjádřeny ve standardních jednotkách ID-50 Morph., přičemž uvedená čísla označují množství zkoušené látky v mikrogramech, které projeví svou účinnost vznikem jedince nesoucího polovinu vnějších znaků předchozího vývojového stádia.

Látky uvedené v příkladech 2,4,6 měly aktivitu juvenilního hormonu ID-50 Morph. v rozmezí 0,01-0,001 v testech na kuklách *Tenebrio molitor*. Ostatní látky v příkladech uvedené měly aktivitu ID-50 Morph. na *T. molitor* v rozmezí 0,1-0,01.

Ze srovnání se standardní látkou - bioanalogem juvenilního hormonu ethyl-3,7,11-trimethyl-2,4-dodekadien-3-átem, vyráběnou firmou ZOECON Corp. USA, pod značkou "Hydroprene" a mající ID-50 Morph. 10 /*T. molitor* / - vyplývá, že látky podle vynálezu jsou v tomto případě více než 1000 krát účinnější.

Příklad 11

Juvenilní aktivita zkoušených látek na larvy plošnice *Dysdercus cingulatus* v jednotkách ID-50 Morph. / μ m /

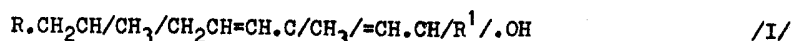
Druh látky:	D.cingulatus: topicky	ID-50 perorálně
5,9,13-trimethyl-4,6-tetradekadien-3-ol	10	20
7,11,15-trimethyl-6,8-hexadekadien-5-ol	2	-
6,10-dimethyl-11-cyklohexyl-5,7-undekadien-4-ol	5	-
4,8-dimethyl-9/3-methylfenyl/-4,5-nonadien-2-ol	1	-
6,10,14-trimethyl-14-methoxy-5,7-pentadekadien-4-ol	0,05	-
6,10-dimethyl-11-/3-methoxycyklohexyl/-5,7-undekadien-4-ol	0,3	-
5,9,13-trimethyl-4,6,12-tetradekadien-3-ol	20	-
5,9-dimethyl-11-/3-methoxyfenyl/-4,6-undekadien-3-ol	2	-
5,9,13-trimethyl-12-methoxy-4,6-tetradekadien-3-ol	0,1	-

Tabulka 1

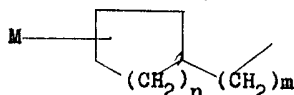
látko	T.molitor ID-50 Morph.
5,9,13-Trimethyl-4,6-tetradekadien-3-ol	0,006
6,10-dimethyl-11-cyklohexyl-5,7-undekadien-4-ol	0,01
ethyl-3,7,11-trimethyl-2,4-dodekadienoát / Hydroprene /	10

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

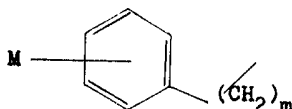
Způsob výroby nenasycených sekundárních alkoholů obecného vzorce I



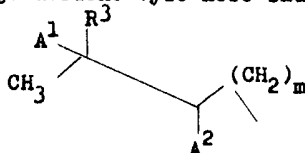
ve kterém symbol R znamená rovný nebo rozvětvený alkyl, alkenyl, cykloalkyl, všechny s třemi až 10 uhlíky nebo alicyklickou skupinou obecného vzorce



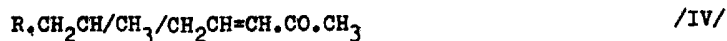
ve kterém symbol M značí vodík, nebo alkyl s 1 až 3 uhlíky, methoxylovou nebo ethoxylovou skupinu, m je celé číslo o hodnotě 0 až 3, a n číslo o hodnotě 1 až 2 nebo aromatickou skupinu obecného vzorce



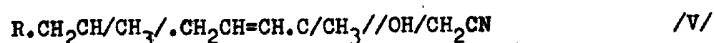
kde M a m mají stejný význam jako je uvedeno výše nebo skupinu dle vzorce



ve kterém R^3 znamená vodík, methyl, ethyl nebo propyl, symbol A^1 značí vodík, chlor, methyl nebo skupinu R^4O- , v níž R^4 znamená vodík, nebo alkyl s rovným nebo rozvětveným řetězcem s 1 až 3 uhlíky, A^2 znamená vodík, methyl nebo methoxyl a m má význam uvedený výše, nebo A^1 a A^2 spolu tvoří dvojnou vazbu, symbol R^1 představuje rovný nebo rozvětvený alkyl s 1 až 4 uhlíky, nebo cyklopropylmethylou skupinou, vyznačený tím, že se nenasycený keton obecného vzorce IV



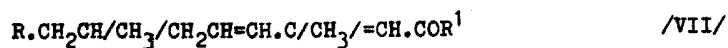
kde R má význam uvedený výše, nechá reagovat s acetonitrilem v organickém rozpouštědle za vzniku β -hydroxynitrilu obecného vzorce V



který se poté nechá reagovat s organokovovou sloučeninou obecného vzorce VI



kde R^1 má význam uvedený výše a T značí Li, MgCl, MgBr, MgI, za vzniku nenasyceného ketonu obecného vzorce VII



který se potom redukuje.