

Patent dodatkowy
do patentu _____

Kl. 12 o, 21'

Zgłoszono: 07. I. 1967 (P 118 365)

Pierwszeństwo: 19. VIII. 1966 Czechosłowacja

MKP C 07 c, 69/62

Opublikowano: 31. X. 1970

C. YIELNIA

UKD
Urzędu Patentowego
PRL

Współtwórcy wynalazku: Miroslav Romaňuk, Karol Sláma, František Šorm

Właściciel patentu: Československá akademie věd, Praga (Czechosłowacja)

Sposób wytwarzania nowych dwuchlorowodorków estrów
kwasu farnezyłowego

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych dwuchlorowodorków estrów kwasu farnezyłowego o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza rodnik alkilowy o 1—15 atomach węgla, rodnik aryloalkilowy o 7—12 atomach węgla lub rodnik cykloalkilowy o 3—10 atomach węgla. Związki te wykazują silne działanie na rozwój larwalny i rozmnażanie niektórych gatunków owadów.

Zaobserwowano, że działanie podobne do działania hormonów młodzieńczych, wpływających na rozwój i rozmnażanie owadów, wykazują wyciągi tłuszczowe z owadów, zawierające naturalnego pochodzenia estry wyższych kwasów tłuszczowych, pozbawione pierścienia aromatycznego i nietłoczne z parą wodną.

Podobne właściwości stwierdzono również w wyciągach tłuszczowych z innych gatunków zwierząt i w wyciągach z różnych organów kręgowców.

Podczas identyfikacji czynnych związków hormonu młodzieńczego, otrzymanych z wydzielin Tenebrio Molitor stwierdzono, że związkiem czynnym jest farnezol, będący seskwiterpenowym alkoholem o wzorze 2, w którym R oznacza atom wodoru.

Badania pochodnych farnezołu wykazały, że farnezyldwuetyloamina i eter metylowy farnezołu o wzorze 2, w którym R oznacza grupę metylową, są wysoce aktywne jako hormony młodzieńcze. Ponadto farnezyloaceton, octan farnezyłowy, eter dwufarnezyłowy, merkaptan farnezyłowy i far-

2

nezyłometyloamina wykazują podobne działanie do wymienionych pochodnych farnezołu natomiast eter dodecylometyłowy wykazuje aktywność zbliżoną do eteru metylowego farnezołu.

5 Znaczną aktywność, jako hormon młodzieńczy wykazują również związki zawarte w drewnie drzewa Abies Balsamea i niektórych innych drzew.

Działając gazowym chlorowodorem na czysty kwas farnezyłowy o wzorze 3, w którym R oznacza atom wodoru, otrzymano syntetycznie związki o wybitnie silnym działaniu jako hormon młodzieńczy. W procesie tym otrzymano jednak mieszaninę związków o nieznanym składzie. Próby chemicznego wyodrębnienia lub określenia chemicznych właściwości aktywnego związku były bezowocne.

Sposób według wynalazku umożliwia wytwarzanie ściśle określonych związków chemicznych w postaci dwuchlorowodorków estrów kwasu farnezyłowego o ogólnym wzorze 1, w którym R ma wyżej podane znaczenie. Sposób ten polega na tym, że estry kwasu farnezyłowego o wzorze 3, w którym R ma znaczenie podane w odniesieniu do wzoru 1, poddaje się działaniu chlorowodoru. Ten ostatni reagent może być stosowany w roztworze alkoholowym, a mianowicie w alkoholu alifatycznym takim jak metanol, w alkoholu cyklicznym, takim jak cykloheksanol otrzymany przez uwodornienie fenoli lub w alkoholu aromatyczno-alifatycznym, takim jak alkohol benzylowy.

Najkorzystniejsze jednak jest stosowanie tego alkoholu, który stanowi składnik alkoholowy estru użytego w reakcji. Estryfikacja kwasu farnezyłowego alkoholem może być prowadzona dowolnym znanym sposobem, który nie daje produktów ubocznych i przebiega z wystarczającą wydajnością, na przykład przy użyciu dwuazoalkanów lub przy użyciu alkoholu w obecności dwucykloheksylokarbodwuimidu bądź też z zastosowaniem estryfikacji azeotropowej.

Sposób według wynalazku wyjaśniają podane poniżej przykłady.

Przykład I. Dwuchlorowodorek farnezylanu benzylu. Do 10 ml III-rzęd. butanolu wprowadza się w ciągu 1 minuty w temperaturze 25–30°C suchy gazowy chlorowodór, następnie chłodzi roztwór w kąpeli lodowej do temperatury 5°C i traktuje 200 mg farnezylanu benzylu. Po rozpuszczeniu się estru, utrzymując temperaturę 5°C, do roztworu wprowadza się dalej chlorowodór, aż do nasycenia nim mieszaniny reakcyjnej, co trwa około 5 minut.

Otrzymaną mieszaninę pozostawia się do odstania w temperaturze 0°C w ciągu 15 minut, a następnie, w celu usunięcia nadmiaru chlorowodoru, odparowuje do połowy objętości w temperaturze 30°C pod ciśnieniem 20 mm Hg. Pozostałość rozcieńcza się 20 ml wody o temperaturze 5°C i ekstrahuje trzema porcjami po 15 ml eteru naftowego o temperaturze wrzenia 40–60°C. Połączone wyciągi przemywa się wodnym roztworem wodorowęglanu sodowego, a następnie wodą, suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym i odparowuje pod ciśnieniem atmosferycznym. Ślady rozpuszczalnika odparowuje się pod ciśnieniem 20 mm Hg.

Otrzymany surowy dwuchlorowodorek farnezylanu benzylu oczyszcza się chromatograficznie na warstwie żelu krzemionkowego z gipsem o grubości 0,5 mm, stosując jako rozpuszczalnik mieszaninę eteru naftowego i eteru dwuetylowego w stosunku objętościowym 9:1. Czysty produkt eluuje się eterem, odparowuje eter i pozostałość przedestylowuje, otrzymując 135 g przejrzystej, bezbarwnej, gęstej cieczy, którą suszy się następnie w temperaturze 40°C, pod ciśnieniem 0,1 mm Hg w ciągu 2 godzin, w celu usunięcia śladów rozpuszczalnika i wilgoci. Analiza elementarna produktu wykazuje zawartość 16,91% chloru, podczas gdy wzorowi $C_{22}H_{32}O_2Cl_2$ (399,5) odpowiada zawartość 17,77% chloru. Widmo produktu w podczerwieni: 1145, 1500, 1650 i 1720 cm^{-1} , a $n_D^{17}=1,5213$.

Stosowany w tym przykładzie jako produkt wyjściowy ester benzylowy kwasu farnezyłowego otrzymuje się w ten sposób, że do zawiesiny 700 mg suchego farnezylanu srebrowego w 20 ml bezwodnego eteru wkrapla się mieszając w ciągu 5 minut 340 mg świeżo przedestylowanego bromku benzylu. Otrzymaną mieszaninę ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w ciągu 3 godzin, a następnie przesącza przez kolumnę z 2 g ziemi okrzemkowej i osad przemywa 10 ml eteru. Przesącz i popłuczyny odparowuje się pod ciśnieniem atmosferycznym, otrzymując jako pozostałość

715 mg surowego estru benzylowego kwasu farnezyłowego.

Produkt ten rozcieńcza się 1 ml eteru naftowego o temperaturze wrzenia 40–60°C i oczyszcza chromatografując w kolumnie z 50 g żelu krzemionkowego o wielkości cząstek 30–60 mikronów dezaktywowanego przez dodanie 10% wody. Eluuje się mieszaniną zawierającą eter naftowy i eter dwuetylowy w stosunku 9:1, otrzymując czysty farnezylen benzylu, który przedestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymuje się 310 mg farnezylanu benzylu w postaci przejrzystej, gęstej cieczy o temperaturze wrzenia 160°C pod ciśnieniem 0,1 mm Hg. Widmo produktu w podczerwieni: 1140, 1500, 1645 i 1720 cm^{-1} , a $n_D^{18}=1,5245$.

Przykład II. Dwuchlorowodorek farnezylanu cykloheksyłu. Związek ten wytwarza się w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I, stosując jako produkt wyjściowy ester cykloheksyłowu kwasu farnezyłowego. Z 80 mg tego estru otrzymuje się 85 mg surowego dwuchlorowodoru farnezylanu cykloheksyłu, który oczyszcza się chromatograficznie w sposób podany w przykładzie I, otrzymując 60 mg czystego produktu. Produkt ten zawiera 17,60% chloru, podczas gdy wzorowi $C_{21}H_{36}O_2Cl_2$ (391,5) odpowiada zawartość 18,11% chloru. Widmo produktu w podczerwieni: 1155, 1655 i 1720 cm^{-1} , a $n_D^{18}=1,4905$.

Ester cykloheksyłowu kwasu farnezyłowego, stosowany jako produkt wyjściowy, wytwarza się następująco. 700 mg suchego farnezylanu srebrowego uciera się w temperaturze 20°C z 600 mg jodku cykloheksyłu. Mieszaninę, która samorzutnie ulega zagrzaniu i nabiera barwy żółtej na skutek wytrącania się jodku srebrowego, pozostawia się do odstania w ciągu 1 godziny, a następnie rozcieńcza 20 ml bezwodnego n-heksanu i pozostawia w temperaturze pokojowej na okres 1 godziny. Mieszaninę przesącza się następnie przez kolumnę z 2 g ziemi okrzemkowej i przemywa 10 ml n-heksanu.

Połączone przesącze odparowuje się pod ciśnieniem atmosferycznym do 1/10 pierwotnej objętości i pozostałość chromatografuje na kolumnie z 80 g żelu krzemionkowego o wielkości ziaren 30–60 mikronów, dezaktywowanego wodą w ilości 10% w stosunku wagowym. Po wyeluowaniu za pomocą mieszaniny eteru naftowego z eterem etylowym w stosunku 9:1 otrzymuje się czysty ester cykloheksyłowu kwasu farnezyłowego, który przedestylowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując 95 mg przejrzystej gęstej cieczy o temperaturze wrzenia 145°C pod ciśnieniem 0,1 mm Hg. Analiza elementarna produktu wykazuje zawartość 79,57% C i 10,52% H, podczas gdy wzorowi $C_{21}H_{34}O_2$ (318,5) odpowiada zawartość 79,19% C i 10,76% H. Widmo produktu w podczerwieni: 1155, 1650 i 1715 cm^{-1} , a $n_D^{19}=1,5002$.

Przykład III. Dwuchlorowodorek farnezylanu metylu. Roztwór 1,0 g farnezylanu metylu w 30 ml metanolu nasycy się w temperaturze 0°C w ciągu 15 minut bezwodnym gazowym chlorowodorem, po czym pozostawia do odstania w temperaturze

0°C w ciągu 10 minut i następnie odparowuje w temperaturze 20°C pod ciśnieniem 20 mm Hg do połowy pierwotnej objętości. Pozostałość rozcieńcza się 40 ml oziębionej wody i ekstrahuje trzema porcjami po 15 ml eteru naftowego.

Połączone przesącze przemywa się wodnym roztworem wodorowęglanu sodowego, a następnie wodą, suszy nad bezwodnym siarczanem sodowym i odparowuje pod ciśnieniem atmosferycznym, otrzymując 1,20 g surowego dwuchlorowodoru farnezytanu metylu. 20,0 mg surowego produktu oczyszcza się metodą chromatograficzną w sposób podany w przykładzie I, eluując czysty produkt eterem. Eluat odparowuje się, otrzymując 145 mg produktu w postaci przejrzystej, bezbarwnej cieczy o gęstości $d_4^{21}=0,9408$ i $n_D^{21}=1,4849$. Analiza elementarna produktu wykazuje zawartość 21,66% chloru, podczas gdy wzorowi $C_{16}H_{28}O_2Cl_2$ (323,3) odpowiada zawartość 21,93% chloru. Widmo produktu w podczerwieni: 1155, 1650 i 1715 cm^{-1} . Budowę produktu potwierdza się prowadząc trójetapową redukcję dwuchlorowodoru, w wyniku której otrzymuje się sześciowodorofarnezol o wzorze 4.

Stosowany jako produkt wyjściowy farnezytan metylu otrzymuje się następująco. Do roztworu 2 g surowego kwasu farnezylowego w 30 ml bezwodnego eteru wkrapla się w temperaturze 20°C niewielki nadmiar eterowego roztworu dwuazometanu i otrzymaną mieszaninę pozostawia do odstania w ciągu 15 minut. Następnie odparowuje się pod ciśnieniem atmosferycznym nadmiar dwuazometanu i rozpuszczalnik, otrzymując jako pozostałość 2,17 g surowego farnezytanu metylu. Produkt ten rozcieńcza się eterem naftowym o temperaturze wrzenia 40–60°C i oczyszcza chromatograficznie w kolumnie z żelu krzemionkowego o wielkości ziaren 30–60 mikronów.

Eluując za pomocą mieszaniny eteru naftowego i eteru dwuetylowego w stosunku 9:1, otrzymuje się 1,71 g czystego estru metylowego kwasu farnezylowego o temperaturze wrzenia 72°C pod ciśnieniem 0,1 mm Hg i $n_D^{17}=1,4858$. Analiza elementarna produktu wykazuje zawartość 76,84% C i 10,21% H, podczas gdy wzorowi $C_{16}H_{26}O_2$ (250,4)

odpowiada zawartość 76,75% C i 10,47% H. Widmo produktu w podczerwieni: 1155, 1650 i 1715 cm^{-1} .

- 5 **Przykład IV.** Dwuchlorowodorek farnezytanu etylu. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie III, lecz stosując jako produkt wyjściowy ester etylowy kwasu farnezylowego i prowadząc reakcję tego estru z chlorowodorem w środowisku etanolu w temperaturze 15°C w ciągu 15 minut, otrzymuje się dwuchlorowodorek farnezytanu etylu. Surowy produkt oczyszcza się w sposób opisany w przykładzie I, otrzymując czysty produkt o gęstości $d_4^{20}=0,9415$ i $n_D^{21}=1,4860$.
- 15 Widmo produktu w podczerwieni: 1145 i 1715 cm^{-1} .

- 20 **Przykład V.** Dwuchlorowodorek farnezytanu n-heksylu. Postępując w sposób analogiczny do opisanego w przykładzie I, lecz stosując jako produkt wyjściowy farnezytan n-heksylu i prowadząc reakcję z chlorowodorem w środowisku III-rzęd. butanolu w temperaturze 30°C w ciągu 25 minut, otrzymuje się dwuchlorowodorek farnezytanu n-heksylu. Surowy produkt oczyszcza się metodą chromatograficzną, otrzymując czysty dwuchlorowodorek farnezytanu n-heksylu w postaci cieczy o gęstości $d_4^{20}=0,9430$ i $n_D^{24}=1,4861$. Widmo produktu w podczerwieni: 1645 i 1720 cm^{-1} .

- 30 Aktywność związków o wzorze 1 jako hormonów młodzieńczych w porównaniu ze znanymi związkami określa się na larwach *Pyrrhocoris apterus* w ich ostatnim stadium rozwoju. Badany związek rozpuszcza się w 1 mikrolitrze acetonu i roztwór nanosi na ciało owada. Aktywność określa się według stopnia zachowania postaci larwalnej. Powstawanie normalnej dorosłej postaci (imago) oznaczono O, powstawanie postaci przejściowych pomiędzy larwą i imago oznaczono jako I — IV i powstawanie larwy (zamiast imago) to znaczy dalszy rozwój larwalny zamiast przeobrażenia oznaczono symbolem V. Wyniki uzyskane przy stosowaniu dwuchlorowodoru farnezytanu metylu i odpowiadających mu związków znanych podano w poniższej tablicy.

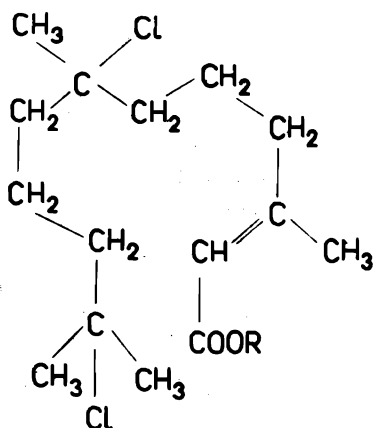
Tablica

Związek	Ilość aktywnego związku naniesiona na ciało doświadczalnego owada (w mikrogramach)					
	0,001	0,01	0,1	1,0	10,0	100,0
Farnezol (wzór 2, R=H)	O	O	O	O	O	O—I
Eter metylowofarnezylowy (wzór 2, R=CH ₃)	O	O	O	O	O—I	II—III
Farnezytan metylu wzór 3, R=CH ₃)	O	O	O	O	III—IV	
Dwuchlorowodorek farnezytanu metylu (wzór 1, R=CH ₃)	I—II	V	V	V	V	

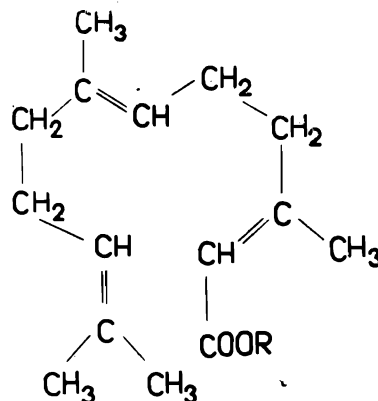
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych dwuchlorowodor-
ków estrów kwasu farnazyłowego o ogólnym
wzorze 1, w którym R oznacza rodnik alkilo-
wy o 1—15 atomach węgla, rodnik aryloalkilo-
wy o 7—12 atomach węgla lub rodnik cykloal-
kilowy o 3—10 atomach węgla, **znamienny tym**,
że estry alkoholi i kwasu farnazyłowego o ogólnym
wzorze 3, w którym R ma wyżej podane
znaczenie, poddaje się działaniu suchego ga-
zowego chlorowodoru.
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że
chlorowodem działa się na estry kwasu far-
nazyłowego i alkoholi alifatycznych, zwłaszcza
metanolu.

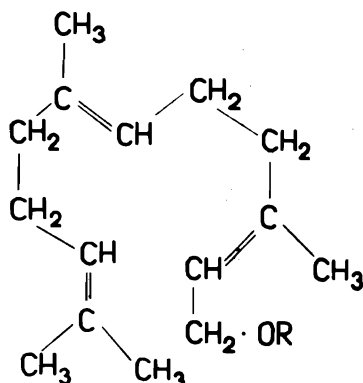
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że
chlorowodem działa się na estry kwasu far-
nazyłowego i alkoholi cyklicznych, zwłaszcza
cykloheksanolu.
4. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że
chlorowodem działa się na estry kwasu far-
nazyłowego i alkoholi aromatyczno-alifatycz-
nych zwłaszcza alkoholu benzylowego.
5. Sposób według zastrz. 1—4, **znamienny tym**, że
reakcję prowadzi się w roztworze alkoholowym.
6. Sposób według zastrz. 1—5 **znamienny tym**, że
jako środowisko reakcji stosuje się taki alko-
hol, którego ester z kwasem farnazyłowym pod-
daje się działaniu chlorowodoru.



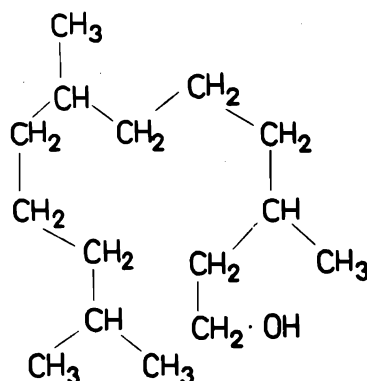
Wzór 1



Wzór 3



Wzór 2



Wzór 4