



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(51) Int. Cl.<sup>3</sup>: C 07 C 49/825  
C 07 C 49/84  
C 07 C 69/035  
C 07 C 149/32

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein  
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



(12) PATENTSCHRIFT A5

(11)

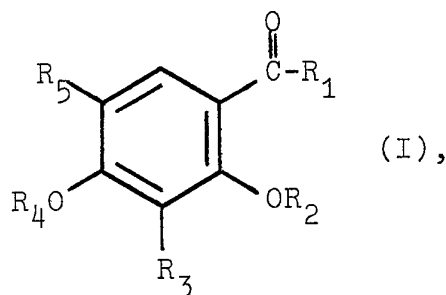
629 742

|                                    |                       |                 |   |
|------------------------------------|-----------------------|-----------------|---|
| (21) Gesuchsnummer:                | 4513/77               | (73) Inhaber:   | Dr. Karl Thomae Gesellschaft mit beschränkter Haftung, Biberach/Riss (DE)   |
| (22) Anmeldungsdatum:              | 12.04.1977            |                 |   |
| (30) Priorität(en):                | 14.04.1976 DE 2616479 | (72) Erfinder:  | Dr. Rolf Brickl, Biberach/Riss (DE)<br>Dr. Hans Eberhardt, Biberach/Riss (DE)<br>Dr. Karl-Richard Appel, Biberach/Riss (DE)<br>Dr. Uwe Lechner, Ummendorf (DE)<br>Dr. Walter Merk, Biberach/Riss (DE) |
| (24) Patent erteilt:               | 14.05.1982            |                 |   |
| (45) Patentschrift veröffentlicht: | 14.05.1982            | (74) Vertreter: | Brühwiler & Co., Zürich   |

(54) Verfahren zur Herstellung neuer substituierter Fluoracylresorcine.

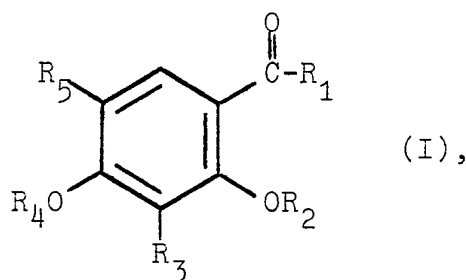
(57) Neue substituierte Fluoracylresorcine der Formel I werden durch Umsetzung eines in 1-Stellung unsubstituierten Resorcins mit einer Carbonsäure  $R_1$ -COY oder einem reaktionsfähigen Derivat davon, hergestellt. Die Umsetzung erfolgt in Gegenwart eines Friedel-Crafts-Katalysators und eines Lösungsmittels bei Temperaturen zwischen  $-80^\circ\text{C}$  und der Siedetemperatur des Lösungsmittels. Die Symbole in den Formeln haben die im Patentanspruch 1 angegebene Bedeutung.

Die Verbindungen der Formel I haben wertvolle pharmakologische und/oder pestizide Eigenschaften. Sie sind insbesondere wirksam gegen Bakterien, Dermatophyten, Hefen, Schimmelpilze und phytopathogene Pilze, sie wirken hemmend auf verschiedene Schlüsselenzyme des Kohlenhydratstoffwechsels und auf Zellkulturen.



## PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung neuer substituierter Fluoracylresorcine der Formel I

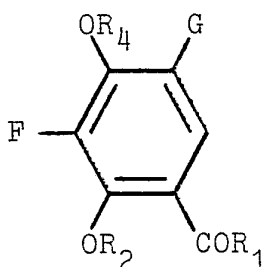


worin

R<sub>1</sub> eine perfluorierte Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder die 2,2,3,3-Tetrafluorocyclobutylgruppe;

R<sub>2</sub> und R<sub>4</sub>, die gleich oder voneinander verschieden sein können, ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, eine aliphatische Acylgruppe mit 2 bis 18 Kohlenstoffatomen, die Benzoyl-, Salicyloyl- oder Phenylacetylgruppe;

R<sub>3</sub> und R<sub>5</sub>, die gleich oder voneinander verschieden sein können, Alkylgruppen mit 3 bis 18 Kohlenstoffatomen, Halogenatome, die Nitrogruppe oder die p-Toluolsulfonylgruppe, die Cyclopentyl-, Cyclohexyl-, Cycloheptyl-, Cyclo-dodecyl-, Methylcyclohexyl-, Dimethylcyclohexyl-, Benzyl- oder Methylthiogruppe; oder eine Gruppe der Formel

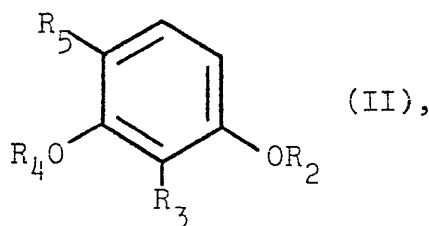


in der

entweder F die Gruppe -CH<sub>2</sub>- oder -S- bedeutet, sofern G die Gruppe R<sub>5</sub> darstellt oder F die Gruppe R<sub>3</sub> ist, sofern G die Gruppe -CH<sub>2</sub>- oder -S- darstellt und R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und R<sub>4</sub> wie oben definiert sind;

R<sub>3</sub> ausserdem die Hydroxy-, Methoxy-, Methyl- oder Cyangruppe;

R<sub>5</sub> auch eine Methylgruppe bedeuten, es kann aber auch einer der beiden Reste R<sub>3</sub> und R<sub>5</sub> ein Wasserstoffatom oder die Äthylgruppe bedeuten, sofern dann der andere dieser Reste R<sub>3</sub> und R<sub>5</sub> die übrigen oben angegebenen Bedeutungen mit Ausnahme der eines Wasserstoffatoms innehat oder sofern R<sub>1</sub> die oben angegebenen Bedeutungen mit Ausnahme der einer Trifluormethylgruppe besitzt oder sofern R<sub>2</sub> und R<sub>4</sub> die oben angegebenen Bedeutungen mit Ausnahme der eines Wasserstoffatoms oder einer Methylgruppe besitzen, dadurch gekennzeichnet, dass man Resorcine oder deren Derivate der Formel II



in der R<sub>2</sub> bis R<sub>5</sub> wie oben definiert sind, mit Carbonsäuren oder ihren reaktionsfähigen Derivaten der Formel III

R<sub>1</sub>-COY

(III),

in der R<sub>1</sub> die eingangs genannten Bedeutungen aufweist und Y die Hydroxy- oder Amino- oder eine Acyloxy- oder Alkoxygruppe oder ein Halogenatom bedeutet, in Gegenwart eines Friedel-Crafts-Katalysators und eines Lösungsmittels bei Temperaturen zwischen -80 °C und der Siedetemperatur des Lösungsmittels umgesetzt.

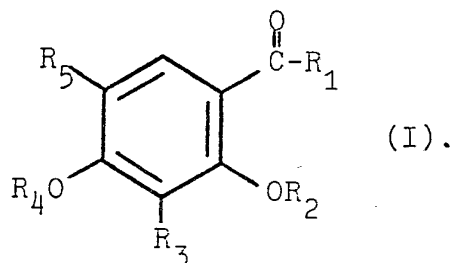
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Fluoracylresorcine der Formel I, in der R<sub>2</sub> und/oder R<sub>4</sub> Wasserstoff bedeuten, entsprechend veräthert.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Fluoracylresorcine der Formel I, in der R<sub>2</sub> und/oder R<sub>4</sub> Wasserstoff bedeuten, entsprechend verestert.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als Lösungsmittel aliphatische Kohlenwasserstoffe, Schwefelkohlenstoff, halogenierte aliphatische Kohlenwasserstoffe, Äther, aromatische Kohlenwasserstoffe oder Phosphoroxchlorid, Polyphosphorsäure, Phosphorsäure oder Schwefelsäure verwendet.

5. Verfahren nach den Ansprüchen 1 und 4, dadurch gekennzeichnet, dass man als Friedel-Crafts-Katalysator wasserfreies Aluminiumchlorid, Eisen(III)chlorid, Zinkchlorid, Bortrifluorid bzw. dessen Ätherate, Zinn(IV)chlorid, Antimontri- oder -pentahalogenide, Phosphortri- oder -pentahalogenide, Phosphorpentoxid oder anorganische Säuren, wie Salzsäure, Fluorwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Polyphosphorsäure oder Chlorsulfonsäure oder starke organische Säuren, wie p-Toluolsulfonsäure, verwendet.

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer substituierter Fluoracylresorcine der Formel I

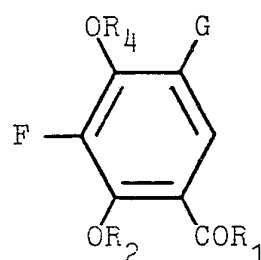


In der obigen Formel I bedeuten

R<sub>1</sub> eine perfluorierte Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen oder die 2,2,3,3-Tetrafluorocyclobutylgruppe;

R<sub>2</sub> und R<sub>4</sub>, die gleich oder voneinander verschieden sein können, ein Wasserstoffatom, eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, eine aliphatische Acylgruppe mit 2 bis 18 Kohlenstoffatomen, die Benzoyl-, Salicyloyl- oder Phenylacetylgruppe;

R<sub>3</sub> und R<sub>5</sub>, die gleich oder voneinander verschieden sein können, Alkylgruppen mit 3 bis 18 Kohlenstoffatomen, Halogenatome, die Nitrogruppe oder die p-Toluolsulfonylgruppe, die Cyclopentyl-, Cyclohexyl-, Cycloheptyl-, Cyclo-dodecyl-, Methylcyclohexyl-, Dimethylcyclohexyl-, Benzyl- oder Methylthiogruppe; oder eine Gruppe der Formel



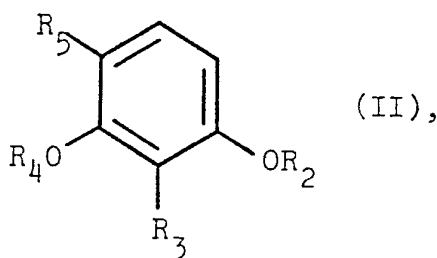
in der

entweder F die Gruppe  $-\text{CH}_2-$  oder  $-\text{S}-$  bedeutet, sofern G die Gruppe  $\text{R}_5$  darstellt oder F die Gruppe  $\text{R}_3$  ist, sofern G die Gruppe  $-\text{CH}_2-$  oder  $-\text{S}-$  darstellt und  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$  und  $\text{R}_4$  wie oben definiert sind,

$\text{R}_3$  ausserdem die Hydroxy-, Methoxy-, Methyl- oder Cyangruppe;

$\text{R}_5$  auch eine Methylgruppe, es kann aber auch einer der beiden Reste  $\text{R}_3$  und  $\text{R}_5$  ein Wasserstoffatom oder die Äthylgruppe bedeuten, sofern dann der andere dieser Reste  $\text{R}_3$  und  $\text{R}_5$  die übrigen oben angegebenen Bedeutungen mit Ausnahme der eines Wasserstoffatoms innehat oder sofern  $\text{R}_1$  die oben angegebenen Bedeutungen mit Ausnahme der einer Trifluormethylgruppe besitzt oder sofern  $\text{R}_2$  und  $\text{R}_4$  die oben angegebenen Bedeutungen mit Ausnahme der eines Wasserstoffatoms oder einer Methylgruppe besitzen.

Die substituierten Fluoracylresorcine der Formel I werden durch Acylierung von Resorcinen oder deren Derivaten der Formel II



in der  $\text{R}_2$  bis  $\text{R}_5$  wie oben definiert sind, mit Carbonsäuren oder ihren reaktionsfähigen Derivaten der Formel III



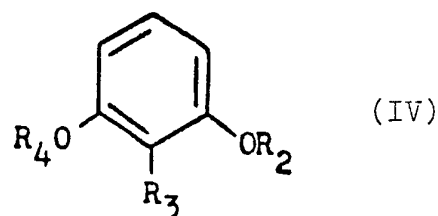
in der  $\text{R}_1$  die eingangs genannten Bedeutungen aufweist und Y die Hydroxy- oder Amino- oder eine Acyloxy- oder Alkoxygruppe oder ein Halogenatom bedeutet, in Gegenwart eines Friedel-Crafts-Katalysators und eines Lösungsmittels bei Temperaturen zwischen  $-80^\circ\text{C}$  und der Siedetemperatur des Lösungsmittels, vorzugsweise aber bei Raumtemperatur, hergestellt.

Als geeignete Lösungsmittel gelten aliphatische Kohlenwasserstoffe, Schwefelkohlenstoff, des weiteren halogenierte, insbesondere chlorierte, aliphatische Kohlenwasserstoffe, Äther, aromatische Kohlenwasserstoffe, wie Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Dichlorbenzol, aber auch anorganische Lösungsmittel, wie Phosphoroxchlorid, Polyphosphorsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure.

Als Katalysatoren eignen sich Lewis-Säuren, wie wasserfreies Aluminiumchlorid, Eisen(III)chlorid, Zindchlorid, Bortrifluorid bzw. dessen Ätherate, Zinn(IV)chlorid, Antimon-tri- oder -penta-halogenide, Phosphor-tri- oder -penta-halogenide, Phosphorpentoxid oder anorganische Säuren, wie Salzsäure, Fluorwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Polyphosphorsäure oder Chlorsulfonsäure oder starke organische Säuren, wie p-Toluolsulfonsäure.

Die nach dem vorstehend genannten Verfahren gewonnenen Verbindungen der Formel I, in der  $\text{R}_2$  und/oder  $\text{R}_4$  Wasserstoffatome sind, lassen sich gewünschtenfalls anschliessend durch Veräthern, z. B. mit Alkylhalogeniden, oder durch Verestern, z. B. mit Säurehalogeniden oder Säureanhydriden, in Verbindungen der Formel I überführen, in der  $\text{R}_2$  und/oder  $\text{R}_4$  die übrigen oben angegebenen Bedeutungen besitzen.

Die Ausgangsverbindungen der Formel II sind meistens literaturbekannt oder lassen sich in Anlehnung an literaturbekannte Verfahren herstellen, beispielsweise durch Acylierung von an sich bekannten Verbindungen der Formel IV



mit Verbindungen der Formel V

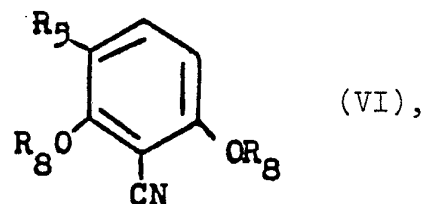


in der Y wie oben definiert ist und  $\text{R}_5'$  die für  $\text{R}_5$  angegebene Bedeutung eines gegebenenfalls auch substituierten Alkylrestes, der aber um eine  $-\text{CH}_2-$  Gruppe verkürzt ist, besitzt.

Die dabei entstehenden Acylverbindungen werden anschliessend katalytisch mit Wasserstoff zu den entsprechenden in 5-Stellung alkylierten Verbindungen der Formel II reduziert.

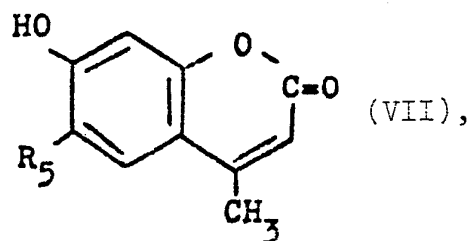
Andererseits lassen sich die Ausgangsstoffe der Formel II, in der  $\text{R}_5$  ein Halogenatom bedeutet, durch Halogenierung von Verbindungen der Formel IV gewinnen.

Die Verbindungen der Formeln II und IV können, sofern  $\text{R}_3$  ein Alkylrest ist, auch aus an sich bekannten Verbindungen der Formel VI

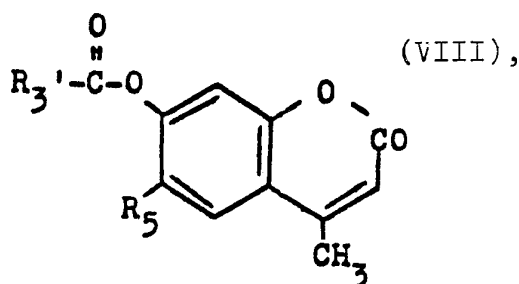


in der  $\text{R}_5$  wie oben definiert ist und  $\text{R}_8$  eine Alkylgruppe bedeutet, durch Umsetzung mit einer aliphatischen Grignard-Verbindung der Formel  $\text{R}_3'-\text{MgHal}$  erhalten werden

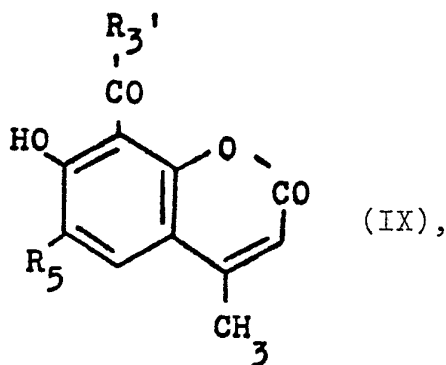
( $\text{R}_3'$  bedeutet eine Alkylgruppe, die gegenüber der für  $\text{R}_3$  beanspruchten Alkylgruppe um eine  $-\text{CH}_2-$  Gruppe verkürzt ist). Anschliessend wird durch Hydrolyse die entsprechende in 3-Stellung eine aliphatische Acylgruppe aufweisende Verbindung freigesetzt, mit wasserfreiem Aluminiumchlorid werden die Reste  $\text{R}_8$  gegebenenfalls abgespalten, und die aliphatische Acylgruppe zum Rest  $\text{R}_3$ , der die Bedeutung einer Alkylgruppe besitzt, reduziert. Will man Verbindungen der Formel II, in der  $\text{R}_2$  und  $\text{R}_4$  Wasserstoffatome bedeuten, erhalten, so geht man von entsprechend substituierten 4-Methyl-7-hydroxy-cumarinen der Formel VII aus



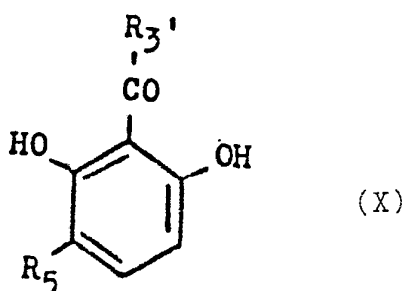
in der  $\text{R}_5$  wie oben definiert ist, verestert diese mit einer Carbonsäure oder ihrem Derivat der Formel  $\text{R}_3'-\text{COX}$ , in der  $\text{R}_3'$  und X die weiter oben beschriebenen Bedeutungen besitzen, zu einer Verbindung der Formel VIII



die anschliessend mittels wasserfreiem Aluminiumchlorid zu der entsprechenden Verbindung der Formel IX umgelagert wird



wobei sich hieraus durch Erhitzen mit Natronlauge und anschliessende Hydrolyse mit Schwefelsäure ein Keton der Formel X



bildet, welches katalytisch zu einer Verbindung der Formel II reduziert wird (vgl. Organic Synthesis Coll. Vol. 3, 281 ff.), z. B. mit amalgamiertem Zink und Salzsäure. Die so gewonnenen Verbindungen lassen sich gewünschtenfalls anschliessend beispielsweise durch Verätherung oder Veresterungen in entsprechende Verbindungen der Formel II überführen, in der R<sub>2</sub> und R<sub>4</sub> die übrigen Bedeutungen besitzen.

Es wurde überraschenderweise gefunden, dass die Verbindungen der Formel I wertvolle pharmakologische und/oder pestizide Eigenschaften besitzen: sie sind insbesondere wirksam gegen Bakterien, Dermatophyten, Hefen, Schimmelpilze und phytopathogene Pilze; sie wirken hemmend auf verschiedene Schlüsselenzyme des Kohlenhydratstoffwechsels und auf Zellkulturen, verlangsamen damit beschleunigte Zellteilungsvorgänge in und auf der Haut. Sie eignen sich deshalb zur Behandlung von Akne, Kopfschuppen, bakteriellen Hautinfektionen, Mykosen, Psoriasis, Ichthyosis, hyperkeratotischen Hautzuständen zur Bekämpfung boden- und samenbürtiger Pilze im Pflanzenanbau sowie als Herbizide, z. B. selektiv gegen Flughafer. Verschiedene Verbindungen der Formel I sind auch anthelmintisch wirksam.

So wurden zum Beispiel die folgenden bekannten Substanzen

|   |      |
|---|------|
| 2,4-Dihydroxy-trifluoracetophenon                               | = A, |
| 5-Äthyl-2,4-dihydroxy-trifluoracetophenon                       | = B, |
| 3-Äthyl-2,4-dihydroxy-trifluoracetophenon                       | = C, |
| 2,4-Dimethoxy-trifluoracetophenon                               | = D, |
| gegenüber den neuen Substanzen                                  |      |
| 2,4-Dihydroxy-5-n-hexyl-trifluoracetophenon                     | = E, |
| 2,4-Dihydroxy-3-iso-butyl-trifluoracetophenon                   | = F, |
| 2,4-Dihydroxy-5-iso-pentyl-trifluoracetophenon                  | = G, |
| 2,4-Dihydroxy-3-(4'-methyl)-cyclohexyl-trifluoracetophenon      | = H, |
| 2,4-Dihydroxy-5-(3',5'-dimethyl)-cyclohexyl-trifluoracetophenon | = I, |
| 2,4-Dihydroxy-5-n-nonyl-trifluoracetophenon                     | = J, |

4

|  |      |
|--|------|
| 2,4-Dihydroxy-3-iso-hexyl-trifluoracetophenon    | = K, |
| 2,4-Dihydroxy-3-cyclododecyl-trifluoracetophenon | = L, |
| 2,4-Dihydroxy-3-isodecyl-trifluoracetophenon     | = M, |
| 2,4-Dihydroxy-3-cyclopentyl-trifluoracetophenon  | = N, |
| 2,4-Dihydroxy-3-cycloheptyl-trifluoracetophenon  | = O, |
| 2,4-Dihydroxy-3-isopropyl-trifluoracetophenon    | = P, |
| 2,4-Dihydroxy-3-methyl-trifluoracetophenon       | = Q, |
| 2,4-Dihydroxy-5-chlor-trifluoracetophenon        | = R, |
| 2,4-Dihydroxy-3-methyl-pentafluoropropiophenon   | = S, |
| 2,4-Dihydroxy-5-n-decyl-trifluoracetophenon      | = T, |
| 2,4-Dihydroxy-3-n-pentyl-trifluoracetophenon     | = U, |
| 2,4-Dihydroxy-3-n-propyl-trifluoracetophenon     | = V, |

auf ihre Hemmwirkungen gegen Bakterien und Pilze, auf ihre Hemmwirkungen auf Zellkulturen und ihre Hemmwirkungen auf die Enzymaktivitäten vergleichend getestet.

Die Hemmwirkung auf Bakterien und Pilze wurde nach dem Reihenverdünnungstest und dem Agardiffusionstest (Loch-Test) geprüft. Als Bakterien wurden eingesetzt: *Staphylococcus aureus* SG 511, *Streptococcus Aronson*, *Streptococcus pyogenes* AT CC 8668; als Pilze: *Candida albicans* AT CC 10 231, *Trichophyton mentagrophytes* AT CC 9129 und *Aspergillus niger*.

25

#### Reihenverdünnungstest

##### Nährmedien

##### 1. Fleischextraktbouillon: für *St. aureus* SG 511

|         |  |              |
|---------|--|--------------|
| Rezept: | Pepton   | 10 g         |
|         | Fleischextrakt Oxoid                                 | 8 g          |
|         | Kochsalz   | 3 g          |
|         | Sek. Na-Phosphat (Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> ) | 2 g          |
|         | ad 1000 ml Aqua dest.                                | (pH 7,2-7,4) |
|         | Sterilisation; 15 Min. bei 120°C im Autoklav         |              |

##### 2. Glucosebouillon: für *Sc. Aronson* und *Streptococcus pyogenes*

Rezept wie bei Fleischextraktbouillon. Nach dem Sterilisieren 1% der Glucose als sterile 50%ige Lösung zusetzen.

##### 3. Sabouraudbouillon: für *C. alb.*, *Trich. mnt.*, *A. niger*

|         |  |      |
|---------|--|------|
| Rezept: | Pepton aus Casein  | 10 g |
|         | Glucose  | 40 g |
|         | Kochsalz   | 1 g  |
|         | Sek. Na-Phosphat (Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> )               | 1 g  |
|         | ad 1000 ml Aqua dest.  |      |
|         | Sterilisation: 5-10 Min. bei 120°C, ein pH wird nicht eingestellt. |      |

50

#### Einstellung der Keimdichte

Das Alter der Primärkulturen beträgt bei Bakterien 24 h und bei Pilzen 14 Tage. Die Einstellung der Keimsuspension erfolgt am Photometer «Eppendorf» (Reagenzglas Ø 14 mm, Filter 546 nm) nach Bariumsulfat-Vergleichssuspension (= Trübung einer Bariumsulfat-Aufschwemmung von 3,0 ml 1%iger Bariumchloridlösung und 97 ml 1%iger Schwefelsäure). Nach der Einstellung werden die Bakterien 1 : 1 000 mit Kochsalzlösung weiter verdünnt, die Pilze werden unverdünnt eingesetzt.

60

#### Vorbereitung der Substanzkonzentration

40 mg der Substanz werden in 10-ml-Messkolben eingewogen und mit dem Lösungsmittel bis zur Marke aufgefüllt (entspricht einer Verdünnung von 1 : 250 = 4 000 µg/ml). Die weitere Verdünnungsreihe wird mit Aqua dest. oder dem jeweiligen Lösungsmittel eingestellt und folgende Substanzkonzentrationen hergestellt: 1 000; 250; 62,5 µg/ml.

### Durchführung des Testes

Die Röhrchen werden mit 4,9 ml des entsprechenden flüssigen Nährmediums beschickt. Jedem Röhrchen werden nun 0,1 ml der oben hergestellten Substanzverdünnung zugegeben, so dass die erwähnten Endkonzentrationen vorliegen. Schliesslich wird jedes Röhrchen mit 0,1 ml der eingestellten Keimsuspension beimpft. Eine Lösungsmittelkontrolle ist immer mitzuführen.

### Bebrütung

Bakterien werden 18–20 Stunden bei 37 °C und Pilze 7 Tage bei 27 °C bebrütet.

### Auswertung

Die Ablesung erfolgt makroskopisch unter Angabe der Grenzkonzentration (= niedrigste noch mikrobiologisch wirksame Konzentration).

### Agardiffusionstest

#### Nährmedien

##### 1. Fleischextraktagar: für *St. aureus* SG 511

Rezept: Pepton 10 g  
Fleischextrakt Oxoid 8 g  
Kochsalz 3 g  
Sek. Na-Phosphat ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ) 2 g  
Pronagar 15 g  
ad 1000 ml Aqua dest. (pH 7,2–7,4)  
Sterilisation: 15 Min. bei 120 °C im Autoklav

##### 2. Glucoseagar: für *Sc. Aronson* und *St. pyogenes*

Rezept wie bei Fleischextraktagar. Nach dem Sterilisieren 1% Glucoseagar als sterile 50%ige Lösung zusetzen.

### Durchführung des Testes

In sterile Petrischalen von 8 cm Durchmesser werden 19 ml Nährmedium ausgegossen und vorgetrocknet. Anschliessend werden die Agarplatten mit 4 ml Saatagar beschickt. 100 ml Saatagar enthalten 1,25 ml Keimsuspension, eine Agarplatte enthält somit 0,05 ml Keimsuspension. Nach Erstarren des Agars werden 5 Löcher von 5 mm Durchmesser in die Platten gestanzt und mit 0,05 ml der entsprechend konzentrierten Substanzlösung gefüllt. Eine Lösungsmittelkontrolle ist immer mitzuführen.

### Bebrütung

Bakterien werden 18–20 Stunden bei 37 °C und Pilze 7 Tage bei 27 °C bebrütet.

### Auswertung

Gemessen wird der Durchmesser des Hemmhofes in mm (abzüglich des Lochdurchmessers). Wenn statt einer wachstumsfreien Zone nur deutlich vermindertes Wachstum zu verzeichnen ist, werden diese Werte in Klammern gesetzt.

#### Reihenverdünnungstest bei *Corynebacterium acnes* und *Pityrosporum ovale*

#### Nährmedium:

Bei *Corynebacterium acnes*: Thioglykolat-Bouillon,  
bei *Pityrosporum ovale*: Littmann's Bouillon,  
jeweils 5 ml pro Röhrchen.

#### 3. Sabouraudagar: für *C. albicans*, *Trich. ment.*, *A. niger*

Rezept: Pepton aus Casein 10 g  
Glucose 40 g  
Kochsalz 1 g  
Sek. Na-Phosphat ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ) 1 g  
Pronagar 15 g  
ad 1000 ml Aqua dest.  
Sterilisation: 5–10 Min. bei 120 °C. Ein pH wird nicht eingestellt.

### Einstellung der Keimdichte

Das Alter der Primärkulturen beträgt bei Bakterien 24 Stunden und bei Pilzen 14 Tage.

Die Einstellung der Keimsuspension erfolgt am Photometer «Eppendorf» (Reagenzglas Ø 14 mm, Filter 546 nm) nach Bariumsulfat-Vergleichssuspension (= Trübung einer Bariumsulfat-Aufschwemmung von 3,0 ml 1%iger Bariumchloridlösung und 97 ml 1%iger Schwefelsäure). Nach der Einstellung werden *St. aureus* SG 511, 1 : 1 000 und *Sc. pyogenes* und Aronson 1 : 100 mit Kochsalzlösung weiter verdünnt. Die Pilze werden unverdünnt eingesetzt.

### Vorbereitung der Substanzkonzentrationen

40 mg der Substanz werden in 10-ml-Messkolben eingewogen und mit dem Lösungsmittel bis zur Marke aufgefüllt (entspricht einer Verdünnung von 1 : 250 = 4 000 µg/ml).

Die Verdünnungen auf die zu prüfenden Konzentrationen erfolgen mit Aqua dest. oder dem jeweiligen Lösungsmittel.

### Keimdichte

Keimsuspension in 0,9%iger Kochsalzlösung, eingestellt am Photometer «Eppendorf» anhand einer Bariumsulfat-Vergleichssuspension bei *Corynebacterium acnes* in einer Verdünnung von 1 : 100, bei *Pityrosporum ovale* unverdünnt. Von den Suspensionen wurden jeweils 0,1 ml pro Probierröhrchen verwendet. Für die Substanzen diente Dimethylsulfoxid als Lösungsmittel.

Die Suspension mit *Corynebacterien acnes* wurde 48 Stunden bei 37 °C, die Suspension von *Pityrosporum ovale* 7 Tage bei 27 °C bebrütet. Die Ablesung erfolgte durch makroskopische Beurteilung des Keimwachstums und Registrierung der Grenzkonzentrationen.

#### Agardiffusionstest bei *Pityrosporum ovale* CBS 1878

### Nährboden

Littmann's Agar, 23 ml pro Petrischale, Schalendurchmesser 100 mm.

### Keimdichte

Keimsuspension in 0,9%iger Kochsalzlösung, eingestellt im Photometer «Eppendorf» anhand einer Bariumsulfat-Vergleichssuspension, hiervon wurden jeweils 0,05 ml pro Platte verwendet. Die Testsubstanzen waren in Dimethylsulfoxid gelöst. Die Bebrütungszeit betrug 7 Tage bei 27 °C; gemessen wurde der Hemmhofdurchmesser in mm, es wurden 0,05 ml Substanzlösung pro Stanzloch von 6 mm Durchmesser verwendet.

Die bei diesen Vergleichsversuchen gefundenen Werte sind in den nachfolgenden Tabellen 1 und 2 enthalten:

Tabelle 1  
Wirkung auf grampositive Bakterien und *Corynebacterium acnes*:  
MHK-Werte in µg/ml

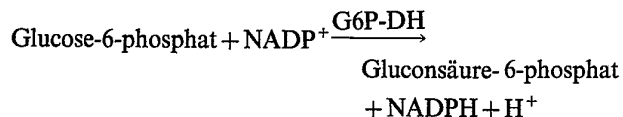
| Substanz | Staphylococcus aureus SG 111 |          | Streptococcus Aronson |           | Streptococcus pyogenes |             | Corynebacterium acnes |
|----------|------------------------------|----------|-----------------------|-----------|------------------------|-------------|-----------------------|
|          | L.T.                         | R.V.T.   | L.T.                  | R.V.T.    | L.T.                   | R.V.T.      | R.V.T.                |
| A        | 1000                         | 80       | 1000                  | 80        | ng                     | ng          | 80                    |
| B        | 250                          | 20       | 250                   | 20        | 250                    | 20          | 20                    |
| C        | 62,5                         | 5        | 62,5                  | 5         | 62,5                   | 1,25        | 1,25                  |
| D        | > 4000                       | > 80     | > 4000                | > 80      | > 4000                 | > 80        | > 80                  |
| E        | ≤ 15,6                       | 1,25     | ≤ 15,6                | 0,31      | ≤ 15,6                 | 0,31        | 0,08                  |
| F        | 62,5                         | 0,08     | ≤ 15,6                | 1,25      | ≤ 15,6                 | 1,25        | 0,31                  |
| G        | ≤ 15,6                       | 0,31     | ≤ 15,6                | 1,25      | ≤ 15,6                 | 0,31        | 1,25                  |
| H        | ≤ 15,6                       | 0,31     | ≤ 15,6                | 1,25      | ≤ 15,6                 | 0,31        | 1,25                  |
| I        | ≤ 15,6                       | 0,31     | ≤ 15,6                | 0,08      | ≤ 15,6                 | 0,31        | 0,08                  |
| J        | ≤ 15,6                       | 5 (1,25) | ≤ 15,6                | 5         | ≤ 15,6                 | 1,25 (0,08) | 0,02                  |
| K        | ≤ 15,6                       | 1,25     | ≤ 15,6                | 1,25      | ≤ 15,6                 | 0,31        | 0,08                  |
| L        | 62,5                         | 0,31     | ≤ 15,6                | 0,31      | 62,5                   | 0,08        | 1,25 (0,31)           |
| M        | 250                          | 1,25     | ≤ 15,6                | 20 (1,25) | ≤ 15,6                 | 1,25        | 0,31                  |
| N        | ≤ 15,6                       | 1,25     | ≤ 15,6                | 1,25      | 62,5                   | 0,31        | 0,31                  |
| O        | ≤ 15,6                       | 0,31     | ≤ 15,6                | 0,31      | ≤ 15,6                 | 0,08        | 1,25 (0,31)           |
| P        | 62,5                         | 1,25     | ≤ 15,6                | 1,25      | 62,5                   | 1,25        | 5 (1,25)              |

Werte in Klammern bedeuten, bei dieser Konzentration liegt Wachstumsminderung vor;  
ng = nicht geprüft, MHK = minimale Hemmkonzentration, L. T. = Lochtest, R. V. T. = Reihenverdünnungstest.

Tabelle 2  
Wirkung auf Hefen, Dermatophyten, Schimmelpilze und *Pityrosporum ovale*:  
MHK-Werte in µg/ml

| Substanz | Candida albicans |        | Trichophyton mentagrophytes |        | Aspergillus niger |        | Pityrosporum ovale |        |
|----------|------------------|--------|-----------------------------|--------|-------------------|--------|--------------------|--------|
|          | L.T.             | R.V.T. | L.T.                        | R.V.T. | L.T.              | R.V.T. | L.T.               | R.V.T. |
| A        | 1000             | 80     | 250                         | 20     | 250               | 20     | 1000               | 80     |
| B        | 1000             | 20     | 250                         | 5      | 250               | 20     | 1000               | 80     |
| C        | 1000             | 20     | 62,5                        | 1,25   | 1000              | 5      | 1000               | > 80   |
| D        | > 4000           | > 80   | > 4000                      | > 80   | > 4000            | > 80   | > 4000             | > 80   |
| R        | 1000             | 20     | 250                         | 5      | 250               | 20     | 1000               | 10     |
| S        | 4000             | 80     | 250                         | 20     | > 4000            | > 80   | 4000               | 20     |
| F        | 250              | 20     | ≤ 15,6                      | 1,25   | 250               | 20     | 250                | 80     |
| H        | 1000             | (80)   | ≤ 15,6                      | 1,25   | 62,5              | (80)   | 1000               | ≤ 80   |
| T        | 1000             | (20)   | ≤ 15,6                      | 1,25   | 250               | 5      | 250                | 80     |

Messung der Hemmung der  
Glucose-6-phosphatdehydrogenase  
Beobachtet wird das Gleichgewicht:



(NADP = Nikotinamid-adenin-dinukleotid-phosphat, G6P-DH = Gluconsäure-6-phosphat-dehydrogenase).

Die Bildungsgeschwindigkeit von NADPH ist ein Mass für die Enzymaktivität; sie kann anhand der Extinktionszunahme bei 340, 334 oder 366 nm pro Zeiteinheit verfolgt werden.

#### Methodik

0,025 ml Glucose-6-phosphat-dehydrogenase (Fa. Boehringer Mannheim) werden mit destilliertem Wasser auf 10 ml aufgefüllt (Lösung I). 100 mg Nikotinamid-adenin-dinukleotid-phosphat werden in 13 ml dest. Wasser gelöst (Lö-

sung II). 47,2 mg Glucose-6-phosphat löst man in weiteren 10 ml dest. Wasser (Lösung III). Nebenher wird eine Pufferlösung (Lösung IV) wie folgt bereitete:

0,28 g Triäthanolamin-hydrochlorid und 1,461 g Äthylendiamintetraessigsäure-dinatriumsalz werden in 1 Liter dest. Wasser gelöst und mit Natronlauge auf pH 7,6 eingestellt. Die zu untersuchende Substanz wird in Dimethylformamid oder Äthanol gelöst (Lösung V). Geprüfte Konzentrationen: 50; 25; 12,5; 6,25; 3,125; 1,56 und 0,78 µg/ml.

#### Bestimmung der Soforthemmung

0,1 ml Lösung I, 0,1 ml Lösung II, 2,67 ml Lösung IV und 0,03 ml Lösung V werden vermischt und 5 Minuten auf 25 °C gehalten. Dann wird 0,1 ml Lösung III zugegeben, durchmischt und die Extinktionsänderung bei 366 nm über 3 Minuten spektralphotometrisch bestimmt.

#### Bestimmung der Inkubationshemmung

0,1 ml Lösung I, 0,1 ml Lösung II, 2,67 ml Lösung IV und 0,03 ml Lösung V werden vermischt und 60 Minuten bei

37 °C gehalten. Dann wird 0,1 ml Lösung III zugegeben, durchmischt und die Extinktionsänderung bei 366 nm über 3 Minuten spektralphotometrisch gemessen.

Die Hemmwerte werden aus den Mittelwerten dreier Messungen (als Extinktionsänderung pro Minute) im Vergleich zu Kontrollen, bei denen als Inhibitorlösung das reine Lösungsmittel zugesetzt wird, berechnet. Dann wird aus den Hemmwerten für die unterschiedlichen Konzentrationen die ED<sub>50</sub> nach der Methode von Reed und Muench berechnet.

Die nachfolgende Tabelle enthält die so bestimmten Werte:

Tabelle 3  
G6PDH-Hemmung

| Substanz | ED <sub>50</sub> [µg/ml] |                    |
|----------|--------------------------|--------------------|
|          | Soforthemmung            | Inkubationshemmung |
| A        | > 50                     | 33                 |
| B        | 34,5                     | 30                 |
| C        | 37,5                     | 20                 |
| D        | > 50                     | > 50               |
| E        | 24,1                     | 22,3               |
| F        | 37,7                     | 27,7               |
| J        | 8,5                      | 3,62               |
| L        | 4,0                      | 3,25               |
| M        | 2,8                      | 2,9                |
| N        | 10,6                     | 6,5                |
| O        | 10,2                     | 6,9                |
| P        | 14,8                     | 9,9                |

#### Messung der Hemmung von Zellkulturen Methodik:

HeLa-Zellkultur wird abtropsiniert und in frischem Medium auf eine Zellzahl von 150 000 Zellen/ml eingestellt. Die Substanz wird stets in der gleichen Menge Dimethylsulfoxid angelöst und dann mit Wachstumsmedium weiter verdünnt. In Mikrotiterplatten werden je 0,1 ml der Substanzverdünungen pro Vertiefung eingefüllt und dann 0,2 ml Zellsuspension dazugegeben (pro Verdünnung 4 Vertiefungen). Es werden mehrere Wachstumskontrollen, die statt 0,1 ml Substanzverdünnung 0,1 ml Wachstumsmedium enthalten, angesetzt. Nach sorgfältigem Durchmischen werden die Kulturen 3 Tage bei 37 °C unter 5% CO<sub>2</sub>-Begasung bebrütet. Die Ablesung erfolgt im Vergleich zur dicht gewachsenen Wachstumskontrolle. Die Ablesergebnisse werden als Prozentsatz von Wachstumsausfall und Degenerationserscheinungen im Vergleich zur Wachstumskontrolle angegeben. Daraus wird die Grenzkonzentration ermittelt und die ED<sub>50</sub> nach Reed und Muench errechnet. Die Angaben beziehen sich auf µg Substanz pro ml Gesamtmedium.

Die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle enthalten:

Tabelle 4

| Substanz | Grenzkonzentration<br>µg/ml | ED <sub>50</sub><br>µg/ml |
|----------|-----------------------------|---------------------------|
| A        | 3,13                        | 12,5                      |
| B        | 6,25                        | 9,75                      |
| D        | 25                          | 90,1                      |
| E        | 0,78                        | 5,81                      |
| S        | ≤0,78                       | 1,5                       |
| F        | 0,78                        | 7,7                       |
| G        | 0,78                        | 5,8                       |
| H        | ≤0,78                       | 4,2                       |
| K        | 0,78                        | 2,27                      |
| N        | 3,13                        | 5,32                      |
| P        | 1,56                        | 3,52                      |

Die genannten Verbindungen sind chemisch stabil, zeigen hohe Lipophilie (Verteilungs-Koeffizient n-Octanol/Wasser > 1000) und lassen sich gut in Salben, Crèmes, Tinkturen, Sprays, Puder usw., die für topische Anwendung geeignet sind, einarbeiten.

Von besonderem Vorteil sind die gute Hautverträglichkeit (eine Crème, die 10% Verbindung E enthielt, wurde über 24 Stunden unter Okklusion reizlos vertragen) und geringe Toxizität:

Die akute Toxizität wurde an der Maus ermittelt. Bestimmt wurde die LD<sub>50</sub>, d.h. die Dosis, nach deren Verabreichung innerhalb von 14 Tagen 50% der Tiere verstarben.

#### LD<sub>50</sub> an der Maus:

|              |       |              |
|--------------|-------|--------------|
| Verbindung E | p.os. | > 3200 mg/kg |
|              | s.c.  | > 4000 mg/kg |
|              | i.p.  | 82 mg/kg     |

Im allgemeinen pharmakologischen Screening, das auf eine Beeinflussung wesentlicher Körperfunktionen, wie beispielsweise Herz/Kreislauf oder Zentralnervensystem, schliessen lässt, zeigten sich keine nennenswerten Wirkungen. Systemische Nebenwirkungen sind deshalb bei lokaler Anwendung nicht zu erwarten.

Wegen der hohen Lipophilie bei gleichzeitiger Anwesenheit polarer Gruppen penetrieren die Verbindungen gut in die Haut, werden aber, wie durch Untersuchung der Ausscheidung gezeigt werden konnte, nur zum geringen Teil resorbiert.

Bei Untersuchung auf Hautverträglichkeit und Sensibilisierung, die an Meerschweinchen durchgeführt werden, zeigte sich, dass die schwach sensibilisierenden Eigenschaften mancher Resorcine durch die Einführung der Trifluoracetylgruppe verschwindet. Da Resorcine, wie z. B. Hexylresorcin beim Menschen, in manchen Fällen Allergien hervorrufen, ist dies ein wesentlicher Vorteil.

Eine wirkungsvolle Therapie der Akne ist derzeit nur systemisch mit starken Antibiotika (Tetracycline, Erythromycin), lokal mit Schälmitteln, wie Vitamin-A-Säure und Benzoylperoxyd, möglich. Die Anwendung von Antibiotika bei einer keinesfalls lebensbedrohenden Krankheit ist wegen der Resistenzbildung prinzipiell problematisch, bei Anwendung von Schälmitteln ist stets mit erheblicher Hautreizung zu rechnen.

Bei der Akne-Therapie mit Antibiotika werden die bei der Akne wichtigen gram-positiven Bakterien, vor allem Corynebacterium acnes, vermindert, was eine Reduktion des Gehaltes an freien Fettsäuren, die durch diese Bakterien aus Triglyceriden abgespalten werden, im Sebum zur Folge hat.

Wie Tabelle 1 zeigt, sind die oben genannten Verbindungen stark gegen Corynebacterium acnes wirksam. Ausserdem konnte gezeigt werden, dass nach lokaler Anwendung eine erhebliche Reduktion des Gehaltes an freien Fettsäuren möglich ist. Es ist deshalb eine lokale Therapie, die in ihrer Wirkung der oralen Therapie mit Antibiotika vergleichbar ist, möglich.

Die genaue Ursache der Schuppenbildung ist bisher noch unbekannt. Man findet jedoch bei Schuppen eine Hyperkeratose, d.h. die Zellteilungsvorgänge in der Epidermis laufen beschleunigt ab; ausserdem ist die Verhornung gestört. Nach Aussage einiger Autoren, z. B. R. A. Gosse, R. W. VanderWyck, J. Soc. Cosmet. Chem. 20 (1969) 603, spielt die Hefe Pityrosporum ovale bei der Genese der Schuppen eine Rolle.

Tabelle 2 zeigt, dass einige der oben genannten Verbindungen eine starke Wirkung gegen Pit. ovale zeigen.

Aus Tabellen 3 und 4 ist ersichtlich, dass diese und andere Verbindungen beschleunigt ablaufende Zellteilungsvorgänge verlangsamen können. Mit Verbindungen, die in den

Tabellen 2, 3 und 4 gute Wirksamkeit zeigen, ist deshalb eine Therapie der Kopfschuppen möglich.

Eine wirkungsvolle Therapie der Psoriasis ist derzeit topisch nur mit Dithranol, Teerpräparaten und hochwirksamen Corticoiden, systemisch mit Antimetaboliten, wie Methothrexat, Corticosteroiden und Cytostatika, möglich. Ausserdem werden noch die physikalische Behandlung mit UV-Licht, Röntgen-Bestrahlung und die kombinierte Anwendung von Psoralenen (systemisch oder lokal) und UV-Licht angewendet. Alle diese Behandlungsmethoden sind entweder umständlich oder von erheblichen Nebenwirkungen begleitet. Eine einfache wirkungsvolle lokale Therapie ist deshalb von besonderem Vorteil. Die Tabellen 3 und 4 zeigen, dass einige der obengenannten Verbindungen zur Psoriasis-Therapie eingesetzt werden können.

Mykosen der Haut gewinnen zunehmend an Bedeutung. Da ein Erreger-Nachweis oft nicht durchgeführt werden kann, ist die Anwendung von breit gegen Dermatophyten, Hefen und Bakterien wirksamen Antimykotika von besonderem Vorteil.

Die Tabellen 1 und 2 zeigen, dass die oben genannten Verbindungen gegen diese Erreger stark wirksam sind. Sie können deshalb zur Therapie von Mykosen und bakteriellen Hautinfektionen eingesetzt werden.

Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung noch näher erläutern.

#### Beispiel 1

2,4-Dihydroxy-5-n-hexyl-trifluoracetophenon  
195 g 4n-Hexylresorcin (1 Mol) wird in 3 l Äthylenchlorid aufgeschlämmt. Unter Rühren werden bei ca. 20 °C 300 g (2 Mol) Aluminiumchlorid in mehreren Portionen eingetragen und anschliessend bei 15–20 °C 260 g (1,2 Mol) Trifluoracetanhydrid zugetropft (ca. 1 ½ Stunden Dauer). Es wird dabei mit Eiswasser gekühlt. Nach dem Zutropfen rührt man 3 Stunden nach und lässt dann den Ansatz für 1 bis 2 Tage stehen.

Zum Zersetzen des Ansatzes wird unter Rühren auf ca. 2,5 kg Eis gegossen (Aussenkühlung, Temperatur nicht über 25 °C steigen lassen!). Die organische Phase wird abgetrennt, die wässrige Phase dreimal mit je 500 ml Äthylenchlorid nachgewaschen. Die gesamte organische Phase wird mit 1 l Wasser gewaschen und über Calciumchlorid getrocknet. Der nach dem Einengen verbleibende Rückstand wird aus Heptan oder Petroläther umkristallisiert. F. 90 °C. Ausbeute: 246 g (85% der Theorie)

Auf diese Weise wurden folgende Verbindungen hergestellt:

- a) 2,4-Dihydroxy-3-methyl-trifluoracetophenon  
aus 2-Methylresorcin in Äthylenchlorid.  
F. 101 °C, Ausbeute: 90% der Theorie
- b) 2,4-Dihydroxy-5-n-propyl-trifluoracetophenon  
aus 4-n-Propylresorcin in Äthylenchlorid.  
F. 95 °C, Ausbeute: 87% der Theorie
- c) 2,4-Dihydroxy-5-isopropyl-trifluoracetophenon  
aus 4-Isopropylresorcin in Chloroform.  
F. 97 °C, Ausbeute: 70% der Theorie
- d) 2,4-Dihydroxy-3-n-propyl-trifluoracetophenon  
aus 2-n-Propylresorcin in Äthylenchlorid.  
F. 114 °C, Ausbeute: 88% der Theorie
- e) 2,4-Dihydroxy-3-isopropyl-trifluoracetophenon  
aus 2-Isopropylresorcin in Äthylenchlorid.  
F. 145 °C, Ausbeute: 85%
- f) 2,4-Dihydroxy-5-n-butyl-trifluoracetophenon  
aus 4-n-Butylresorcin in Äthylenchlorid.  
F. 96 °C, Ausbeute: 82%
- g) 2,4-Dihydroxy-5-isobutyl-trifluoracetophenon  
aus 4-Isobutylresorcin in Äthylenchlorid.  
F. 90 °C, Ausbeute: 84%

- h) 2,4-Dihydroxy-3-isobutyl-trifluoracetophenon  
aus 2-Isobutylresorcin in Äthylenchlorid.  
F. 114 °C, Ausbeute: 78%
- i) 2,4-Dihydroxy-5-tert.-butyl-trifluoracetophenon  
aus 4-tert.-Butylresorcin in Äthylenchlorid.  
F. 159 °C, Ausbeute: 80%
- j) 2,4-Dihydroxy-5-(2-methyl)-n-propyl-trifluoracetophenon  
aus 4-(2-Methyl)-n-propylresorcin in Äthylenchlorid.  
F. 90 °C, Ausbeute: 78%
- k) 2,4-Dihydroxy-5-n-pentyltrifluoracetophenon  
aus 4-n-Pentylresorcin in Äthylenchlorid.  
F. 97 °C, Ausbeute: 86%
- l) 2,4-Dihydroxy-5-cyclopentyl-trifluoracetophenon  
aus 4-Cyclopentylresorcin in Äthylenchlorid.  
F. 94 °C, Ausbeute: 75%
- m) 2,4-Dihydroxy-3-isopentyl-trifluoracetophenon  
aus 2-Isopentylresorcin in Äthylenchlorid.  
F. 101 °C, Ausbeute: 84%
- n) 2,4-Dihydroxy-3-n-pentyl-trifluoracetophenon  
aus 2-n-Pentylresorcin in Äthylenchlorid.  
F. 105 °C, Ausbeute: 87%
- o) 2,4-Dihydroxy-5-cyclohexyl-trifluoracetophenon  
aus 4-Cyclohexylresorcin in Äthylenchlorid.  
F. 80 °C, Ausbeute: 78%
- p) 2,4-Dihydroxy-5-n-heptyl-trifluoracetophenon  
aus 4-n-Heptylresorcin in Äthylenchlorid.  
F. 85 °C, Ausbeute: 79%
- q) 2,4-Dihydroxy-5-benzyl-trifluoracetophenon  
aus 4-Benzylresorcin in Äthylenchlorid.  
F. 114 °C, Ausbeute: 80%
- r) 2,4-Dihydroxy-3-(4-methyl)-cyclohexyl-trifluoracetophenon  
aus 2-(4-Methyl)-cyclohexyl-resorcin in Äthylenchlorid  
F. 143 °C, Ausbeute: 76%
- s) 2,4-Dihydroxy-5-(3,5-dimethyl)-cyclohexyl-trifluoracetophenon  
aus 4-(3,5-Dimethyl)cyclohexylresorcin in Äthylenchlorid.  
F. 125 °C, Ausbeute: 79%
- t) 2,4-Dihydroxy-5-n-nonyl-trifluoracetophenon  
aus 4-n-Nonylresorcin in Äthylenchlorid.  
F. 87 °C, Ausbeute: 85%
- u) 2,4-Dihydroxy-5-n-dodecyl-trifluoracetophenon  
aus 4-n-Dodecylresorcin in Äthylenchlorid.  
F. 92 °C, Ausbeute: 84%
- v) 2,4-Dihydroxy-5-chlor-trifluoracetophenon  
aus 4-Chlorresorcin in Äthylenchlorid.  
F. 110 °C, Ausbeute: 90%
- w) 2,4-Dihydroxy-5-brom-trifluoracetophenon  
aus 4-Bromresorcin in Äthylenchlorid.  
F. 81 °C, Ausbeute: 88%
- x) 2,3,4-Trihydroxytrifluoracetophenon  
aus Pyrogallol.  
F. 134 °C, Ausbeute: 75%
- y) 2,4-Dihydroxy-3-methoxy-trifluoracetophenon  
aus 2-Methoxy-resorcin in Äthylenchlorid.  
F. 79 °C, Ausbeute: 78%
- z) 2,4-Dihydroxy-5-(2,2,3,3-tetrafluor)-cyclobutylmethyl-trifluoracetophenon  
aus 4-Tetrafluorocyclobutylmethyl-resorcin in Äthylenchlorid.  
F. 122 °C, Ausbeute: 76%
- aa) 2,4-Dihydroxy-5-methylthio-trifluoracetophenon  
aus 4-Methylthio-resorcin in Äthylenchlorid.  
F. 57 °C, Ausbeute: 68%
- bb) 2,3,4-Trihydroxy-5-cyclohexyl-trifluoracetophenon  
aus 4-Cyclohexyl-pyrogallol in Äthylenchlorid.  
F. 128 °C, Ausbeute: 78%



cc) 2,3,4-Trihydroxy-5-äthyl-trifluoracetophenon aus 4-Äthyl-pyrogallol in Äthylenchlorid.

F. 82 °C, Ausbeute: 80%

dd) 2,4-Dihydroxy-3-chlor-trifluoracetophenon aus 2-Chlor-resorcin in Äthylenchlorid.

F. 113 °C, Ausbeute: 83% der Theorie

ee) 2,4-Dihydroxy-5-n-octyl-trifluoracetophenon aus 4-n-Octyl-resorcin in Äthylenchlorid.

F. 87 °C, Ausbeute: 74% der Theorie

ff) 2,4-Dihydroxy-3-cyano-trifluoracetophenon aus 2,6-Dihydroxybenzonitril in Äthylenchlorid.

F. 210 °C, Ausbeute: 62% der Theorie

gg) 2,2',4,4'-Tetrahydroxy-5,5'-ditrifluoracetyl-diphenylsulfid

aus 2,2',4,4'-Tetrahydroxy-diphenylsulfid in Äthylenchlorid.

F. 172 °C, Ausbeute: 10% der Theorie

hh) 2,2',4,4'-Tetrahydroxy-5-trifluoracetyl-diphenylsulfid

aus 2,2',4,4'-Tetrahydroxy-diphenylsulfid in Äthylenchlorid.

F. 204 °C, Ausbeute: 20% der Theorie

#### Beispiel 2

2,4-Dihydroxy-5-n-hexyl-trifluoracetophenon

Analog zu Beispiel 1 werden 19,4 g 4-n-Hexylresorcin in 300 ml Äthylenchlorid aufgeschlämmt, mit 27,2 g Zinkchlorid versetzt. Anschliessend werden bei 15–20 °C 25 g Trifluoracetanhydrid zugetropft, nach 1 bis 2 Tagen erfolgt die Aufarbeitung analog Beispiel 1.

Ausbeute: 25,5 g (87% der Theorie)

#### Beispiel 3

2,4-Dihydroxy-5-n-hexyl-trifluoracetophenon

Analog zu Beispiel 1 werden 19,4 g 4-n-Hexylresorcin in 300 ml Äthylenchlorid aufgeschlämmt, mit 32,4 g Eisen(III)-chlorid versetzt. Anschliessend werden bei 15–20 °C 25 g Trifluoracetanhydrid zugetropft und analog Beispiel 1 aufgearbeitet.

Ausbeute: 19,7 g (68% der Theorie)

#### Beispiel 4

2,4-Dihydroxy-5-n-hexyl-trifluoracetophenon

Analog zu Beispiel 1 werden 19,4 g 4-n-Hexylresorcin in 300 ml Äthylenchlorid aufgeschlämmt, mit 5 g p-Toluolsulfonsäure versetzt. Anschliessend werden bei 15–20 °C 25 g Trifluoracetanhydrid zugetropft und analog Beispiel 1 aufgearbeitet.

Ausbeute: 7,6 g (22% der Theorie)

#### Beispiel 5

2,4-Dihydroxy-5-n-hexyl-trifluoracetophenon

Analog zu Beispiel 1 werden 19,4 g 4-n-Hexylresorcin in 300 ml Äthylenchlorid aufgeschlämmt, mit 15 g Bortrifluoridätherat versetzt. Anschliessend werden bei 15–20 °C 25 g Trifluoracetanhydrid zugetropft und analog Beispiel 1 aufgearbeitet.

Ausbeute: 17 g (60% der Theorie)

#### Beispiel 6

2,4-Dihydroxy-5-n-hexyl-trifluoracetophenon

Analog den Beispielen 1 bis 4 wurden 19,4 g 4-n-Hexylresorcin in 150 ml Toluol mit den in der nachfolgenden Tabelle genannten Katalysatoren versetzt, hernach wurden 25 g Trifluoracetanhydrid zugetropft und das Reaktionsgemisch nach 1 bis 2 Tagen aufgearbeitet. Die dabei erzielten Ausbeuten sind ebenfalls in der nachfolgenden Tabelle angegeben:

| Katalysator          | Menge in g | Ausbeute in % |
|----------------------|------------|---------------|
| Aluminiumchlorid     | 30         | 10            |
| Zinkchlorid          | 30         | 65            |
| Eisen(III)chlorid    | 35         | 30            |
| Phosphorpentachlorid | 50         | 20            |
| p-Toluolsulfonsäure  | 10         | 25            |
| Bortrifluoridätherat | 15         | 35            |

#### Beispiel 7

2,4-Dihydroxy-5-n-hexyl-trifluoracetophenon

Analog den Beispielen 1 bis 4 wurde die Umsetzung in 100 ml Nitrobenzol als Lösungsmittel mit den in der Tabelle genannten Katalysatoren durchgeführt. Es wurden folgende Ergebnisse erzielt:

| Katalysator          | Menge in g | Ausbeute in % |
|----------------------|------------|---------------|
| Aluminiumchlorid     | 30         | 75            |
| Zinkchlorid          | 30         | 83            |
| Eisen(III)chlorid    | 35         | 45            |
| Phosphorpentachlorid | 50         | 20            |
| p-Toluolsulfonsäure  | 10         | 25            |

#### Beispiel 8

2,4-Dihydroxy-5-n-hexyl-trifluoracetophenon

Analog den Beispielen 1 bis 4 wurde die Umsetzung in 100 ml Phosphoroxchlorid als Lösungsmittel mit den in der Tabelle genannten Katalysatoren durchgeführt. Es wurden folgende Ergebnisse erzielt:

| Katalysator       | Menge in g | Ausbeute in % |
|-------------------|------------|---------------|
| Aluminiumchlorid  | 30         | 80            |
| Zinkchlorid       | 30         | 60            |
| Eisen(III)chlorid | 35         | 30            |
| Phosphorpentoxid  | 22         | 60*           |

\* Umsetzung erfolgte bei 100 °C in einem Zeitraum von 2 Stunden.

#### Beispiel 9

2,4-Dihydroxy-5-n-hexyl-trifluoracetophenon

Analog den Beispielen 1 bis 4 wurde die Umsetzung in 100 ml Äther als Lösungsmittel mit den in der Tabelle genannten Katalysatoren durchgeführt. Es wurden folgende Ergebnisse erzielt:

| Katalysator           | Menge in g | Ausbeute in % |
|-----------------------|------------|---------------|
| Bortrifluorid-ätherat | 15         | 70            |
| Zinkchlorid           | 30         | 15            |

#### Beispiel 10

2,4-Dihydroxy-5-n-hexyl-trifluoracetophenon

Analog den Beispielen 1 bis 4 wurden 19,4 g 4-n-Hexylresorcin in 300 ml Äthylenchlorid in Gegenwart von 10 g p-Toluolsulfonsäure mit 16 g Trifluoressigsäureäthylester 10 Stunden bei Rückflusstemperatur umgesetzt. Die Aufarbeitung geschah wie in Beispiel 1 angegeben.

F. 90 °C, Ausbeute: 7,4 g (25% der Theorie)

In analoger Weise lässt sich dieselbe Verbindung wie folgt herstellen: Aus 4-n-Hexylresorcin mit Trifluoressigsäureoctylester als Acylierungsmittel und Bortrifluorätherat als Katalysator unter 5stündigem Erhitzen bei Rückfluss-

temperatur; Ausbeute 5% (der Theorie). Mit p-Toluol-sulfonsäure als Katalysator erhält man diese Verbindung in 3%iger Ausbeute.

#### Beispiel 11

##### 2,4-Dihydroxy-5-n-hexyl-trifluoracetophenon

Analog Beispiel 1 wurde zu 19,4 g 4-n-Hexylresorcin in 300 ml Äthylenchlorid portionsweise 30 g Aluminiumchlorid zugegeben. Dann wurden unter Eiskühlung 15 g Trifluoracetylchlorid (gelöst in gekühltem Äther) zugegeben. Nach 1- bis 2tägigem Stehenlassen erfolgte die Aufarbeitung wie in Beispiel 1 angegeben.  
F. 90 °C, Ausbeute: 26,9 g (92% der Theorie)

#### Beispiel 12

##### 2,4-Dihydroxy-5-n-hexyl-trifluoracetophenon

Analog Beispiel 11 wurde in Gegenwart folgender Katalysatoren und Lösungsmittel 4-n-Hexylresorcin mit Trifluoracetylchlorid umgesetzt.

| Katalysator          | Lösungsmittel      | Ausbeute in % |
|----------------------|--------------------|---------------|
| Aluminiumchlorid     | Phosphoroxychlorid | 20            |
| Zinkchlorid          | Äthylenchlorid     | 30            |
| Bortrifluoridätherat | Äthylenchlorid     | 40            |

#### Beispiel 13

##### 2,4-Dihydroxy-5-n-hexyl-trifluoracetophenon

Es wurden 19,4 g 4-n-Hexylresorcin in 300 ml Äthylenchlorid gelöst. Dann wurden 50 g Phosphorpentachlorid portionsweise zugegeben. Nach Zutropfen von 14 g Trifluoressigsäure liess man 1 bis 2 Tage stehen und arbeitete wie in Beispiel 1 beschrieben auf F. 90 °C; Ausbeute: 15,6 g (54% der Theorie)

Verwendet man anstelle von Phosphorpentachlorid p-Toluolsulfonsäure als Katalysator, so beträgt die Ausbeute 30%, bei Bortrifluoridätherat und 2stündigem Kochen unter Rückfluss 40%.

#### Beispiel 14

##### 2,4-Dihydroxy-5-n-hexyl-trifluoracetophenon

Analog Beispiel 12 ergibt 4-n-Hexylresorcin mit Trifluoressigsäureamid als Acylierungsmittel und Bortrifluoridätherat als Katalysator bei 5stündigem Erhitzen unter Rückflusstemperatur das 2,4-Dihydroxy-5-n-hexyl-trifluoracetophenon in 55%iger Ausbeute; mit p-Toluolsulfonsäure als Katalysator erhält man diese Verbindung in 20%iger Ausbeute.

Aus 4-n-Hexylresorcin mit Trifluoressigsäurepropylamid als Acylierungsmittel und Bortrifluorätherat als Katalysator erhält man dieselbe Verbindung nach 5stündigem Erhitzen bei Rückflusstemperatur in 15% Ausbeute; mit p-Toluolsulfonsäure als Katalysator erhält man diese Verbindung in ca. 5%iger Ausbeute.

#### Beispiel 15

##### 2,4-Dihydroxy-5-n-hexyl-perfluorpropiofenon

Analog Beispiel 1 werden 1,94 g Hexylresorcin mit 30 ml Äthylenchlorid mit 3 g Aluminiumchlorid versetzt und 3,6 g Perfluorpropionsäureanhydrid zugetropft. Nach 1 bis 2 Tagen Rühren bei Raumtemperatur wird wie in Beispiel 1 aufgearbeitet.

Ausbeute: 70% der Theorie, Fp. = 62 °C.

In analoger Weise wurden hergestellt:

a) 2,4-Dihydroxy-perfluorpropiofenon  
aus Resorcin,  
F. 80 °C, Ausbeute 72% der Theorie

b) 2,4-Dihydroxy-3-methyl-perfluorpropiofenon  
aus 2-Methylresorcin,  
F. 69 °C, Ausbeute: 76% der Theorie

c) 2,4-Dihydroxy-5-methyl-perfluorpropiofenon  
aus 4-Methylresorcin,  
F. 140 °C, Ausbeute: 75% der Theorie

d) 2,3,4-Trihydroxy-perfluorpropiofenon  
aus Pyrogallol,  
F. 105 °C, Ausbeute: 60% der Theorie

#### Beispiel 16

##### 2,4-Dihydroxy-perfluorbutyrophenon

Hergestellt aus Resorcin und Perfluorbuttersäureanhydrid analog Beispiel 15  
F. 90 °C, Ausbeute: 66% der Theorie

b) 2,4-Dihydroxy-3-methyl-perfluorbutyrophenon  
aus 2-Methylresorcin,  
F. 75 °C, Ausbeute: 65% der Theorie

c) 2,4-Dihydroxy-5-n-hexyl-perfluorbutyrophenon  
aus 4-n-Hexylresorcin,  
F. 57 °C, Ausbeute: 60% der Theorie

#### Beispiel 17

##### 2,4-Dihydroxy-5-n-hexyl-perfluorpropiofenon

Es wurden 1,94 g 4-n-Hexylresorcin in 30 ml Äthylenchlorid mit Bortrifluoridätherat und 2,2 g Perfluorpropionsäure versetzt und 5 Stunden am Rückfluss erhitzt. Aufarbeitung analog Beispiel 1.  
F. 65 °C, Ausbeute: 1,4 g (41% der Theorie)

Analog wurde hergestellt:

2,4-Dihydroxy-3-methyl-perfluorcaprylophenon  
aus 2-Methylresorcin, R<sub>F</sub>-Wert: 0,87  
(Laufmittel: Petroläther 3, Chloroform 6, Essigester 1)

#### Beispiel 18

##### 2,4-Dihydroxy-3-methyl-trifluoracetophenon-monoacetat

4,4 g (0,02 Mol) 2,4-Dihydroxy-3-methyl-trifluoracetophenon werden in 25 ml Benzol gelöst und unter Rühren 3,2 g (0,04 Mol) Acetylchlorid und 3,6 g (0,045 Mol) Pyridin zugefügt. Nach 2 Stunden Rühren bei Zimmertemperatur wird in Wasser gegossen und die Benzollösung abgetrennt.  
Diese wird mit 50 ml Wasser ausgewaschen und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Einengen am Rotationsverdampfer wird aus n-Hexan umkristallisiert.  
F. 49–50 °C, Ausbeute: 4,5 g (86,5% der Theorie)

In analoger Weise wurden hergestellt:

2,4-Dihydroxy-5-chlor-trifluoracetophenon-monoacetat

aus 2,4-Dihydroxy-5-chlor-trifluoracetophenon und Acetylchlorid.

F. 80–83 °C, Ausbeute: 71,5% der Theorie

2,4-Dihydroxy-5-chlor-trifluoracetophenon-monostearat

aus 2,4-Dihydroxy-5-chlor-trifluoracetophenon und Stearoylchlorid.

F. 51 °C, Ausbeute: 40% der Theorie

2,4-Dihydroxy-3-methyl-trifluoracetophenon-monoundecylenat

aus 2,4-Dihydroxy-3-methyl-trifluoracetophenon und 11-Undecylensäurechlorid. Diese Verbindung wurde durch Destillation gereinigt.

Kp<sub>0,07</sub>: 165 °C, Ausbeute: 64% der Theorie

2,4-Dihydroxy-5-chlor-trifluoracetophenon-monoundecylenat

aus 2,4-Dihydroxy-5-chlor-trifluoracetophenon und 11-Undecylensäurechlorid. Diese Verbindung wurde durch Destillation gereinigt.

Kp<sub>0,07</sub>: 168 °C, Ausbeute: 65% der Theorie

2,4-Dihydroxy-5-hexyl-trifluoracetophenon-monoacetat

aus 2,4-Dihydroxy-5-hexyl-trifluoracetophenon und Acetylchlorid

Fp.: 30 °C, Ausbeute: 83% der Theorie

2,4-Dihydroxy-5-hexyl-trifluoracetophenon-monostearat

aus 2,4-Dihydroxy-5-hexyl-trifluoracetophenon und Stearoylchlorid.

Ausbeute: 77% der Theorie

2,4-Dihydroxy-3-methyl-trifluoracetophenon-diphenylacetat

aus Phenylacetylchlorid und 2,4-Dihydroxy-3-methyl-trifluoracetophenon.

Fp. 65 °C, Ausbeute: 90% der Theorie

#### Beispiel 19

Gemisch eines Mono- und Disalicylates von 2,4-Dihydroxy-3-methyl-trifluoracetophenon 32 g Natriumsalicylat und 2,2 g 2,4-Dihydroxy-3-methyl-trifluoracetophenon werden in 20 ml Benzol gelöst, 3,2 g Phosphoroxychlorid zugegeben und die Mischung zwei Stunden zum Rückfluss erhitzt. Zum Zersetzen des Phosphoroxychlorids wird dann auf 150 g Eis gegossen, die benzolische Lösung abgetrennt und nochmals mit 50 ml Benzol die wässrige Phase extrahiert. Die vereinigten Benzollösungen werden mit 100 ml Wasser ausgewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und eingengt. Der Rückstand wird aus 75%igem Methanol umkristallisiert. Fp.: 94–98 °C, Ausbeute: 40% der Theorie Laut UV-, IR- und NMR-Spektren handelt es sich um eine Mischung von Mono- und Disalicylat.

#### Beispiel 20

a) 2-Hydroxy-4-decyloxy-trifluoracetophenon und

2,4-Didecyloxy-trifluoracetophenon

10,3 g (0,05 Mol) 2,4-Dihydroxy-trifluoracetophenon werden mit 7 g (0,05 Mol) Kaliumcarbonat (getrocknet), 26,8 g (0,1 Mol) Decyljodid und 100 ml Aceton 5 Stunden am Rückfluss erhitzt. Das Aceton wird danach am Rotationsverdampfer eingengt und zu dem Rückstand 100 ml Wasser gegeben. Mit 100 ml Essigester wird ausgeschüttelt und diese Lösung mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Einengen am Rotationsverdampfer wird das Gemisch aus Mono- und Diäther destilliert. Im Vorlauf wird bei  $K_{p,1} = 80$  °C das nicht umgesetzte Decyljodid erhalten. Die Äther werden danach in Methanol umkristallisiert.

Monoäther:  $K_{p,1} = 150$  °C, Fp.: 27–28 °C,

Ausbeute: 9,2 g (53,2% der Theorie)

Diäther:  $K_{p,1} = 200$  °C, Fp.: 37–38 °C,

Ausbeute: 5,6 g (23,0% der Theorie)

5 In analoger Weise wurden hergestellt:

2-Hydroxy-4-butoxy-trifluoracetophenon

aus 2,4-Dihydroxy-trifluoracetophenon

F. 66 °C, Ausbeute: 28,5% der Theorie

2,4-Dimethoxy-5-n-hexyl-trifluoracetophenon

10 aus 2,4-Dihydroxy-5-n-hexyl-trifluoracetophenon

F. 52 °C, Ausbeute: 30,5% der Theorie

b) 2,4-Dimethoxy-trifluoracetophenon

3 g (0,015 Mol) 2,4-Dihydroxytrifluoracetophenon werden in 75 ml Methylenchlorid gelöst, dazu gibt man 0,6 g

15 (0,002 Mol) Tetrabutylammoniumbromid, eine Lösung von 2 g (0,05 Mol) Natriumhydroxyd in 75 ml Wasser sowie 5 g (0,04 Mol) Dimethylsulfat. Nach 5 Stunden sehr kräftigem

Rühren wird in 100 ml Wasser gegossen, mit 15%iger Salzsäure angesäuert, die organische Phase abgetrennt und letz-

20 tere nach trocknen mit Natriumsulfat eingengt. Der Rückstand wird aus n-Pentan umkristallisiert.

Fp. 49 °C; Ausbeute: 2 g (57% der Theorie)

Die Verbindungen der Formel I lassen sich in die üblichen pharmazeutischen Zubereitungsformen einarbeiten.

25 Als solche kommen beispielsweise Schaumaerosole, Puder-Sprays, Puder, Rachensprays, Shampoos, Crèmes, Salben, Tinkturen, Pasten oder Gelee in Betracht. Die Dosierung der Wirkstoffe liegt zwischen 0,05 und 1% vorzugsweise 0,1 bis 0,8 Gew.-%.

30 Für den Einsatz im Pflanzenschutz werden die erfindungsgemäss hergestellten Verbindungen zu üblichen Formulierungen verarbeitet, insbesondere zu Lösungs- oder Emulsionskonzentraten, Stäubemitteln, Granulaten, Spritzpulvern, Beizpulvern und Beizlösungen. Der Wirkstoffgehalt in den Spritzbrühen und Stäubemitteln beträgt zwischen 0,01 und etwa 3 Gew.-%. Höhere Wirkstoffkonzentrationen weisen die Beizlösungen (etwa 10 bis 50 Gew.-%) und Beizpulver (etwa 20 bis 90 Gew.-%) sowie die Konzentrate (bis etwa 95 Gew.-%) auf.

40 Die Beizmittel werden aufgesprüht (Beizlösung) oder mit dem Saatgut vermischt. Sie dienen zur Bekämpfung vor allem der Pilzgattungen *Tilletia*, *Helmintosporium* *Ustilago* und *Fusarium*. Die anderen Verbindungen der Formel I können entsprechend angewendet werden.

45