



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

252584

(11) (B1)

(51) Int. Cl.⁴

C 07 C 69/40

(22) Přihlášeno 02 01 86

(21) PV 2-86

(40) Zveřejněno 12 02 87

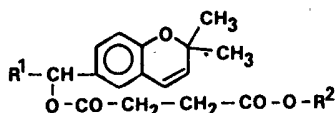
(45) Vydáno 15 03 88

(75)
Autor vynálezu

KAHOVCOVÁ JITKA ing. CSc., KŘEČEK JAN RNDr. CSc.,
STREINZ LUDVÍK RNDr. CSc., SLÁMA KAREL RNDr. CSc.,
ZEMANOVÁ MARCELA RNDr., HRDÝ IVAN RNDr. DrSc.,
ROMAŇUK MIROSLAV ing. DrSc., PRAHA

(54) Smíšený ester kyseliny jantarové s 1-(2,2-dimethyl-2H-chromen-6-yl)-1-alkanolem a 5,9,13-trimethyl-4,6-tetradekadien-3-olem, respektive jeho 13-hydroxy-, 13-alkoxy- a 13-aralkoxy-karbonylalkylkarboxyderivátem a způsob jeho přípravy

Podstatou řešení je smíšený ester kyseliny jantarové s 1-(2,2-dimethyl-2H-chromen-6-yl)-1-alkanolem a 5,9,13-trimethyl-4,6-tetradekadien-3-olem, respektive jeho 13-hydroxy-, 13-alkoxy- a 13-aralkoxykarbonylalkylkarboxyderivátem

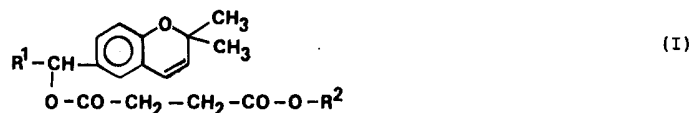


Způsob přípravy smíšeného esteru kyseliny jantarové spočívá v reakci monoesterového derivátu v reakci s alkoholem za přítomnosti katalytického množství 4-dimethylaminopyridinu a dicyklohexylkarbodiimidu v prostředí bezvodého dietyléteru při teplotě 15 až 25 °C.

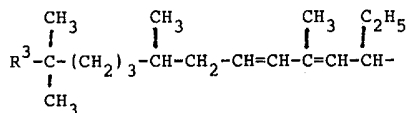
Vynález se týká smíšeného esteru kyseliny jantarové s 1-(2,2-dimethyl-2H-chromen-6-yl)-1-alkanolem a 5,9,13-trimethyl-4,6-tetradekadien-3-olem, respektive jeho 13-hydroxy-, 13-alkoxy- a 13-aralkoxykarbonylalkylkarboxyderivátem jako biologicky účinné látky a způsobu jeho přípravy.

Mezi látky způsobující ve svém výsledném účinku u hmyzu vývojovou deviaci náleží sloučeniny podle vynálezu. Jejich specifikem je, že obsahují v molekule část odpovědnou za vývojovou deviaci způsobenou účinkem typickým pro analoga juvenilního hormonu a část odpovědnou za vývojovou deviaci způsobenou účinkem typickým pro analoga precocenového typu.

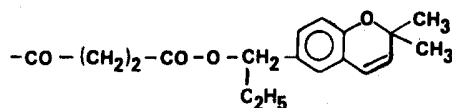
Podstatou předmětného vynálezu je smíšený ester kyseliny jantarové s 1-(2,2-dimethyl-2H-dimethyl-2H-chromen-6-yl)-1-alkanolem a 5,9,13-trimethyl-4,6-tetradekadien-3-olem, respektive jeho 13-hydroxy-, 13-alkoxy- a 13-aralkoxykarbonylalkylkarboxyderivátem obecného vzorce I



kde symbol R^1 značí alkylskupinu s rovným či rozvětveným řetězcem s maximálně 3 atomy uhlíku, symbol R^2 značí skupinu



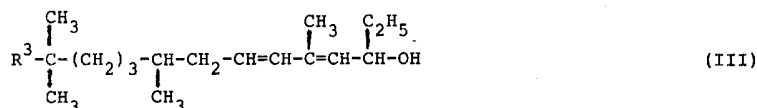
kde symbol R^3 značí vodík nebo hydroxyskupinu nebo alkoxy skupinu s rovným či rozvětveným řetězcem s maximálně 3 atomy uhlíku nebo skupinu $-\text{OR}^4$, kde symbol R^4 značí skupinu



Způsob přípravy smíšeného esteru kyseliny jantarové obecného vzorce I (R^1 , R^2 mají výše uvedený význam, R^3 značí vodík nebo hydroxylovou skupinu nebo alkoxylovou skupinu s rovným či rozvětveným řetězcem s maximálně 3 atomy uhlíku) se vyznačuje tím, že se nechá reagovat monoesterový derivát obecného vzorce II



kde symbol R^1 má výše uvedený význam s alkoholem obecného vzorce III



kde symbol R^3 má výše uvedený význam za přítomnosti ekvimolárního množství dicyklohexylkarbodiimidu a katalytického množství 4-di-

methylaminopyridinu v prostředí bezvodého diethyléru při teplotě 15 až 25 °C.

Způsob přípravy smíšeného esteru kyseliny jantarové obecného vzorce I (R^1 , R^2 mají výše uvedený význam, R^3 značí skupinu OR^4 , kde R^4 má výše uvedený význam) se vyznačuje tím, že se nechá reagovat dvojnásobné množství molární monoesterového derivátu obecného vzorce II, kde symbol R^1 má výše uvedený význam, s alkoholem obecného vzorce III, kde R^3 značí hydroxyskupinu za přítomnosti dvojnásobného molárního množství dicyklohexylkarbodiimidu a katalytického množství 4-dimethylaminopyridinu v prostředí bezvodého diethyléru při teplotě 15 až 25 °C.

V dalším je vynález blíže objasněn na příkladech provedení, aniž se na tyto výlučně omezuje.

P ř í k l a d 1

Reakční směs 64 mg (0,2 mmol) monoesteru kyseliny jantarové s 1-(2,2-dimethyl-2H-chromen-6-yl)-1-propanolem, 56 mg (0,2 mmol) 5,9,13-trimethyl-13-methoxy-4,6-tetradekadien-3-olu a 41 mg (0,2 mmol) dicyklohexylkarbodiimidu v 5 ml bezvodého diethyléru byla za přítomnosti katalytického množství 4-dimethylaminopyridinu míchána při teplotě 15 až 25 °C po dobu 2 hodin a pak byla ponechána stát přes noc.

Po odfiltrování N,N'-dicyklohexylmočoviny byl filtrát postupně promyt 5% vodným roztokem kyseliny solné, nasyceným roztokem chloridu sodného. Ěterická vrstva byla vysušena nad bezvodým síranem sodným a za sníženého tlaku byla odpařena. Odparek byl dělen sloupcovou chromatografií na silikagelu s 8 hmotnostními % vody (eluční činidlo: petroléter obsahující až 20 % diethyléru). Bylo získáno 55 mg (47 %) produktu reakce.

MS analýza: 582 (M^+ , $C_{36}H_{54}O_6$), 567 ($C_{35}H_{51}O_6$), 535 ($C_{34}H_{47}O_5$), 346 ($C_{20}H_{26}O_5$), 331 ($C_{19}H_{23}O_5$), 303 ($C_{17}H_{19}O_5$), 201 ($C_{14}H_{17}O$), 185 ($C_{13}H_{13}O$);

IČ analýza (CCl_4): 2830 (ν_{CH_3} v OCH_3), 1740, 1729 ($\nu_{C=O}$), 1652, 1643 ($\nu_{C=C}$), 1615, 1494 ($\nu_{arom.}$), 1392, 1378, 1365 ($\delta_{CH_3}^-$) cm^{-1} .

Stejným způsobem byl připraven smíšený ester kyseliny jantarové s 1-(2,2-dimethyl-2H-chromen-6-yl)-1-propanolem a 5,9,13-trimethyl-4,6-tetradekadien-3-olem.

MS analýza: 552 (M^+ , $C_{35}H_{52}O_5$), 486 ($C_{30}H_{46}O_5$), 471 ($C_{29}H_{43}O_5$), 457 ($C_{28}H_{41}O_5$), 346 ($C_{20}H_{26}O_5$), 331 ($C_{19}H_{23}O_5$), 318 ($C_{18}H_{22}O_5$), 303 ($C_{17}H_{19}O_5$), 201 ($C_{14}H_{17}O$), 185 ($C_{13}H_{13}O$), 101 ($C_4H_5O_3$);

IČ analýza (CCl_4): 1738 ($\nu_{C=O}$), 1652, 1643 ($\nu_{C=C}$), 1615, 1494 ($\nu_{arom.}$), 1393, 1382, 1362, ($\delta_{CH_3}^-$), 1265 (ν_{C-O} ester.) cm^{-1} .

P ř í k l a d 2

Reakční směs 64 mg (0,2 mmol) monoesteru kyseliny jantarové s 1-(2,2-dimethyl-2H-chromen-6-yl)-1-propanolem, 27 mg (0,1 mmol) 5,9,13-trimethyl-4,6-tetradekadien-3,13-olu a 41 mg (0,2 mmol) dicyklohexylkarbodiimidu v 5 ml bezvodého diethyléru byla za přítomnosti katalytického množství 4-dimethylaminopyridinu míchána při teplotě 15 až 25 °C po dobu 2 hodin a pak byla ponechána stát přes noc. Po odfiltrování N,N'-dicyklohexylmočoviny byl filtrát postupně promyt 5% vodným roztokem kyseliny solné, nasyceným roztokem chloridu sodného. Ěterická vrstva byla vysušena nad bezvodým síranem sodným a za sníženého tlaku byla pak odpařena. Odparek byl dělen sloupcovou chromatografií na silikagelu s 8 hmot. % vody (elucí petrolérem obsahujícím až 20 obj. % diethyléru). Bylo získáno 42 mg (48 %) produktu reakce.

MS analýza: 652 ($C_{38}H_{52}O_9$), 597 ($C_{35}H_{49}O_8$), 581 ($C_{35}H_{49}O_7$), 346 ($C_{20}H_{26}O_5$), 331 ($C_{19}H_{23}O_5$), 303 ($C_{17}H_{19}O_5$), 201 ($C_{14}H_{17}O$), 185 ($C_{13}H_{13}O$), 101 ($C_4H_5O_3$);

IR analýza (CCl_4): 1742, 1729 ($\nu_{C=O}$), 1651, 1643 ($\nu_{C=C}$), 1614, 1494 ($\nu_{arom.}$), 1375 ($\delta_{CH_3}^s$), 1266 (ν_{C-O} v COOR) cm^{-1} .

Biologické účinky byly sledovány.

u termitů:

I. ovlivnění vývoje vojáků a bílých vojáků, celkové zpomalení vývoje. Jako testovacího organismu bylo použito *Prorhinotermes simplex* (aplikace na chromatografický papír Whatman č. 1, v acetonu). Pro sledování antijuvenilizačního účinku byl nejprve vyvolán použitím juvenilizačního agens metoprénu vysoký stupeň determinace vývoje na vojenskou kastu. Ovlivnění, tj. snížení počtu vojáků nebo úplné zabránění jejich vzniku, eventuálně vznik přechodných jedinců mezi vojáky a larvami zvaných interkastů je pak uváděno ve formě zlomku, kde v čitateli je uvedeno procento vzniklých plně vyvinutých bílých vojáků, ve jmenovateli se uvádí procento vzniklých interkastů.

Smíšený ester kyseliny jantarové s 1-(2,2-dimethyl-2H-chromen-6-yl)-1-propanolem a 5,9,13-trimethyl-4,6-tetradekadien-3,13-diolem (0,2 hmot. % v acetonu): 0/0 po 11 dnech, 0/0 po 13 dnech, 0/0 po 15 dnech, 0/0 po 17 dnech, 0/0 po 19 dnech, 0/0 po 21 dnech.

Účinek metoprénu (0,1 hmot. % v acetonu): 10/0 po 11 dnech, 30/0 po 13 dnech, 40/0 po 15 dnech, 60/0 po 17 dnech, 80/0 po 19 dnech, 80/0 po 21 dnech.

II. antifeedantní účinek.

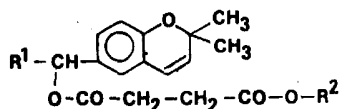
Jako testovací organismus byl použit *Coptotermes formosanus* (aplikace na chromatografický papír Whatman č. 2, v acetonu). Pro smíšený ester kyseliny jantarové s 1-(2,2-dimethyl-2H-chromen-6-yl)-1-propanolem a 5,9,13-trimethyl-4,6-tetradekadien-3-olem (1 hmot. % v acetonu): nastává u termitů snížení žravosti o 84 % proti kontrolním skupinám termitů. Pro smíšený ester kyseliny jantarové s 1-(2,2-dimethyl-2H-chromen-6-yl)-1-propanolem a 5,9,13-trimethyl-13-methoxy-4,6-tetradekadien-3-olem (0,01 hmot. % v acetonu) nastává snížení žravosti o 67 % proti kontrolním skupinám termitů.

Pro smíšený ester kyseliny jantarové s 1-(2,2-dimethyl-2H-chromen-6-yl)-1-propanolem s alkoholem obecného vzorce III, kde R^3 značí skupinu $-OR^4$ (symboly R^3 , R^4 mají výše uvedený význam) (0,1 hmot. % v acetonu) nastává snížení žravosti o 52 % oproti kontrolním skupinám termitů.

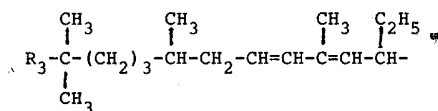
Biologické účinky byly rovněž sledovány u brouka *Tenebrio molitor*. Aktivita byla hodnocena na základě inhibice metamorfózy a je vyjádřena v množství látky v mikrogramech na hmyzího jedince, které vyvolává při topické aplikaci vznik intermediárních forem: ID_{50} vzorku smíšeného esteru kyseliny jantarové podle vynálezu (R^1 = ethylskupina, R^3 = methoxyskupina) = 0,03; ID_{50} vzorku smíšeného esteru podle vynálezu (R^1 = ethylskupina, R^3 = OR^4 , kde R^4 má výše uvedený význam) = 1.

P R Ě D M Ě T V Y N Á L E Z U

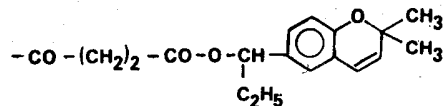
1. Smíšený ester kyseliny jantarové s 1-(2,2-dimethyl-2H-chromen-6-yl)-1-alkanolem a 5,9,13-trimethyl-4,6-tetradekadien-3-olem, respektive jeho 13-hydroxy-, 13-alkoxy- a 13-alkoxykarbonylalkylderivátem obecného vzorce I



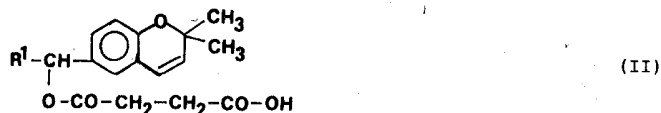
kde symbol R^1 značí alkylskupinu s rovným či rozvětveným řetězcem s maximálně 3 atomy uhlíku, symbol R^2 značí skupinu



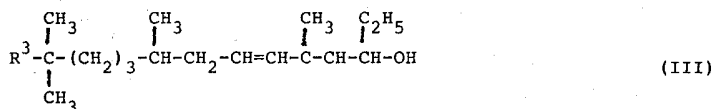
kde symbol R^3 značí vodík nebo hydroxyskupinu nebo alkoxyskupinu s rovným či rozvětveným řetězcem s maximálně 3 atomy uhlíku nebo skupinu $-\text{OR}^4$, kde symbol R^4 značí skupinu



2. Způsob přípravy smíšeného esteru kyseliny jantarové obecného vzorce I, kde R^1 a R^2 mají výše uvedený význam, R^3 značí vodík nebo hydroxylovou skupinu nebo alkoxylovou skupinu s rovným nebo rozvětveným řetězcem s maximálně 3 atomy uhlíku, vyznačený tím, že se nechá reagovat monoesterový derivát obecného vzorce II



kde symbol R^1 má výše uvedený význam s alkoholem obecného vzorce III



kde symbol R^3 má výše uvedený význam

za přítomnosti ekvimolárního množství dicyklohexylkarbodiimidu a katalytického množství 4-dimethylaminopyridinu v prostředí bezvodého diethyléteru při teplotě 15 až 25 °C.

3. Způsob přípravy smíšeného esteru kyseliny jantarové obecného vzorce I, kde R^1 a R^2 mají výše uvedený význam, R^3 značí skupinu $-\text{OR}^4$, kde R^4 má výše uvedený význam, vyznačený tím, že se nechá reagovat dvojnásobné molární množství monoesterového derivátu obecného vzorce II, kde symbol R^1 má výše uvedený význam, s alkoholem obecného vzorce III, kde symbol R^3 značí hydroxyskupinu za přítomnosti dvojnásobného molárního množství dicyklohexylkarbodiimidu a katalytického množství 4-dimethylaminopyridinu v prostředí bezvodého diethyléteru při teplotě 15 až 25 °C.