



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

252629

(11) (B1)

(51) Int. Cl.⁴

A 01 N 43/16
C 07 D 311/04

(22) Přihlášeno 01 09 83

(21) PV 2875-86

(40) Zveřejněno 12 02 87

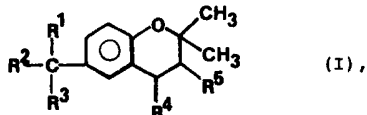
(45) Vydáno 16 05 88

(75)
Autor vynálezu

KAHOVCOVÁ JITKA ing. CSc., KŘEČEK JAN RNDr. CSc.,
HRDÝ IVAN RNDr. DrSc., ROMAŇUK MIROSLAV ing. DrSc.,
BENNETTOVÁ BLANKA RNDr. CSc., PRAHA, NĚMEC VÁCLAV RNDr. CSc.,
ČESKÉ BUDĚJOVICE

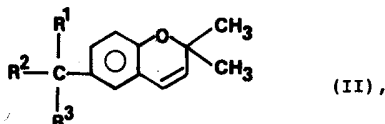
(54) Biologicky účinné deriváty 2H-benzopyranu obsahující halogen
v molekule a způsob jejich přípravy

Podstatou řešení jsou deriváty 2H-benzopyranu obsahující halogen v molekule obecného vzorce I



kde R¹ až R³ značí nezávisle na sobě alkylskupinu s maximálně 3 atomy uhlíku, fenylskupinu, fenylskupinu substituovanou hydroxyskupinou nebo alkykarbonyloxyskupinou s maximálně 4 atomy uhlíku v alkyly, nebo R² a R³ tvoří spolu skupinu =O, R⁴ a R⁵ značí halogen nebo alkoxy skupinu s maximálně 6 atomy uhlíku takovým způsobem, že značí-li R⁴ halogen, R⁵ značí alkoxy skupinu a naopak.

Způsob přípravy derivátů 2H-benzopyranu obsahujících halogen obecného vzorce I spočívá v reakci 2H-benzopyranového derivátu obecného vzorce II

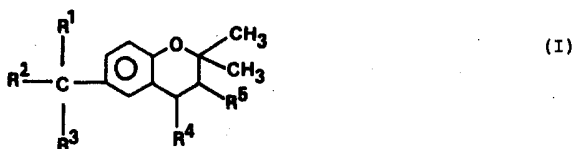


kde symboly R¹ až R³ mají výše uvedený význam, s alkanolem s maximálně 6 atomy uhlíku v alkyly a N-halogensukcinimidem při teplotě 0 až 5 °C.

Vynález se týká derivátů 2H-benzopyranu obsahujících halogen v molekule a způsobu jejich přípravy, které se jeví jako biologicky účinné látky.

Sloučeniny, jež jsou předmětem přihlášky vynálezu, způsobují ve svém výsledném účinku u hmyzu vývojovou deviaci.

Podstatou předmětného vynálezu jsou deriváty 2H-benzopyranu obsahující halogen v molekule obecného vzorce I

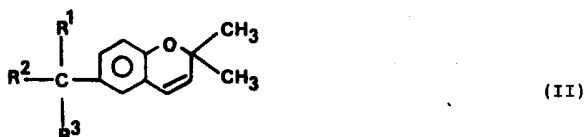


kde

R¹ až R³
skupinu

značí nezávisle na sobě alkylskupinu s maximálně 3 atomy uhlíku, fenylskupinu substituovanou hydroxyskupinou nebo alkylkarbonyloxyskupinou, s maximálně 4 atomy uhlíku v alkylu nebo R² a R³ tvoří spolu skupinu =O, značí halogen nebo alkoxyskupinu s maximálně 6 atomy uhlíku takovým způsobem, že značí-li R⁴ halogen, R⁵ značí alkoxyskupinu a naopak.

Způsob přípravy derivátů 2H-benzopyranu obsahujících halogen v molekule se vyznačuje tím, že se 2H-benzopyranový derivát obecného vzorce II



kde symboly

R¹ až R³ mají výše uvedený význam

nechá reagovat s alkanolem s maximálně 6 atomy uhlíku v alkylu a N-halogensukcinimidem při teplotě 0 až 5 °C.

V dalším je vynález blíže objasněn na příkladu provedení, aniž se na tento výlučně omezuje.

P ř í k l a d

K roztoku 0,32 g (0,0015 mol) 2,2-dimetyl-6-propionyl-2H-benzopyranu v 5 ml bezvodého metanolu bylo v atmosféře suchého dusíku přidáno při teplotě 0 až 5 °C 0,53 g (0,003 mol) N-bromsukcinimidu. Reakční směs byla míchána při této teplotě ještě 15 minut a poté byla zředěna vodou a extrahována dietyléterem. Éterická vrstva byla vysušena nad bezvodým síranem hořečnatým a za sníženého tlaku odpařena. Zbytek byl chromatografován na silikagelu s 8 hmot. % vody (eluční činidlo petroléter obsahující až 20 obj. % dietyléteru).

Chromatografie poskytla 0,3 g (61 %) 2,2-dimetyl-3-brom-3,4-dihydro-4-metoxi-6-propionyl-2H-benzopyranu. IČ analýza (CCl₄, 3%): 2823 (VC-H v OCH₃), 1686 (V C=O), 1607, 1591, 1491 (V arom.), 1460 (δ_{as}CH₃ v OCH₃), 1386, 1371 (δ_sCH₃) cm⁻¹.

MS analýza: 326/8 (C₁₅H₁₉BrO₃), 311/3 (C₁₄H₁₆BrO₃), 297/9 (C₁₃H₁₄BrO₃), 265/7 (C₁₂H₁₀BrO₂), 247 (C₁₅H₁₉O₃), 231 (C₁₄H₁₅O₃), 215 (C₁₄H₁₅O₂), 201 (C₁₃H₁₃O₂), 193 (C₁₁H₁₃O₃), 192 (C₁₁H₁₂O₃), 185 (C₁₂H₁₉O₂), 163 (C₉H₇O₃), 73 (C₄H₉O), 57 (C₃H₅O).

NMR analýza (CDCl_3/TMS), δ (ppm): 1,2 t(3H) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CO}$, 1,49 s(3H), 1,60 s(3H) $(\text{CH}_3)_2\text{C}$, 2,95 q(2H) CH_2 , 3,57 s(3H) OCH_3 , 4,3 d(H), 4,7 d(H) CH , 6,86-7,92 m(3H) ArH.

Stejným způsobem byl připraven

2,2-dimetyl-3-metoxi-3,4-dihydro-4-brom-6-[dimetyl-(4-acetoxifenyl)]-metyl-2H-benzopyran; IČ analýza (CCl_4 3%): 2827 (v CH_3 v OCH_3), 1767, 1753 (v C=O), 1613, 1588, 1507, 1496 (v arom.), 1467 ($\delta_{\text{as}} \text{CH}_3$ v OCH_3), 1370, 1385 $\delta_{\text{s}} \text{CH}_3$ cm^{-1} . MS analýza: 446/8 ($\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{BrO}_4$), 431/3 ($\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{BrO}_4$), 404/6 ($\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{BrO}_3$), 389/91 ($\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{BrO}_3$), 346/8 ($\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{BrO}_3$), 331/3 ($\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{BrO}_3$), 321 ($\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{O}_3$), 313 ($\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{O}_3$), 255 ($\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{O}_3$), 135 ($\text{C}_8\text{H}_7\text{O}_2$), 73 ($\text{C}_4\text{H}_9\text{O}$). NMR analýza (CDCl_3/TMS): 1,44 s, 1,56 s(6H) $(\text{CH}_3)_2\text{C-O}$, 1,65 s(6H) $(\text{CH}_3)_2\text{C-arom.}$, 2,27 s(3H) CH_3COO , 3,43 s(3H) OCH_3 , 4,29 d(H), CH-OCH_3 , 4,67 d(H), CHBr , $J=7,6$, 6,69 d(H) arom.kondens. s heterocyklem, $J=8,6$, 6,90-7,05 m(3H) arom.kondens. s heterocyklem, 2H arom., 7,05-7,25 m(3H) arom.kondens. s heterocyklem, 2H arom.

a 2,2-dimetyl-3-metoxi-3,4-dihydro-4-brom-6-[dimetyl-(4-hydroxyfenyl)]metyl-2H-benzopyran; IČ analýza (CCl_4 3%): 3609, 3527 (vOH), 2827 (v CH_3 v OCH_3), 1767, 1722 (v C=O), 1613, 1588, 1507, 1496 (v arom.), 1385, 1370 ($\delta_{\text{s}} \text{CH}_3$) cm^{-1} . MS analýza: 404/6 ($\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{BrO}_3$), 389/91 ($\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{BrO}_3$), 372/4 ($\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{BrO}_2$), 357/9 ($\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{BrO}_2$), 342/4 ($\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{BrO}_2$), 294 ($\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_3$), 279 ($\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{O}_3$), 264 ($\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{O}_3$), 263 ($\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{O}_2$), 149/51 ($\text{C}_4\text{H}_6\text{BrO}$), 83 ($\text{C}_5\text{H}_7\text{O}$).

Biologické účinky byly sledovány:

u termitů: bylo zjištěno ovlivnění vývoje vojáků a bílých vojáků, ovlivnění zastoupení kast a z toho plynoucí nesoběstačnost a zánik kolonií, rovněž tak byla zjištěna celková retardace vývoje.

Jako testovacího organismu bylo použito *Prorhinotermes simplex* (aplikace na chromatografický papír Whatman č. 1, v acetonu). V laboratorních koloniích testovacího hmyzu v době trvání pokusu, tj. cca 20 dnů je třeba pro úspěšné sledování antijuvenilního účinku nejprve vyvolat metoprénem nebo jiným silným juvenilizačním agensem efekt vysokého stupně determinace vývoje na vojenskou kastu. Antijuvenilní látky zabraňují účinku metoprénu nebo jinému silnému juvenilizačnímu agens, což vede v závislosti na poměru koncentrací obou látek v systému ke snížení počtu vojáků, případně je vzniku vojáků zcela zabráněno. V řadě případů vznikají přechodné formy mezi vojáky a larvami, tzv. interkasty. Ovlivnění je uváděno ve formě zlomku, kde v čitateli je uvedeno procento vzniklých plně vyvinutých bílých vojáků, zatímco ve jmenovateli se uvádí procento vzniklých interkastů.

2,2-dimetyl-3-brom-3,4-dihydro-4-metoxi-6-propionyl-2H-benzopyran (0,1 hmot. %) + metoprén (0,1 hmot. %): 0/0 po 9 dnech, 0/0 po 10 dnech, 13/0 po 13 dnech, 13/53 po 15 dnech, 13/53 po 19 dnech

2,2-dimetyl-3-metoxi-3,4-dihydro-4-brom-6-[dimetyl-(4-acetoxifenyl)metyl]-2H-benzopyran (0,2 hmot. %): 0/0 po 12 dnech, 0/0 po 14 dnech, 0/0 po 16 dnech

srovnání s účinky precocenu:

metoprén (0,1 hmot. %) + precocen (0,1 hmot. %): 7/3 po 13 dnech, 37/3 po 15 dnech, 43/7 po 17 dnech, 43/20 po 21 dnech, 43/20 po 33 dnech

metoprén (0,1 hmot. %): 0/0 po 9 dnech, 40/0 po 12 dnech, 53/0 po 15 dnech, 53/0 po 17 dnech;

Antifeedantní účinky:

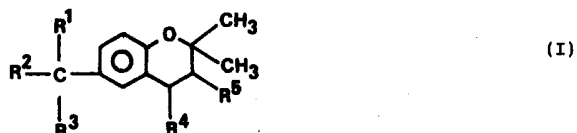
jako testovací organismus byl použit *Coptotermes formosanus* (aplikace na chromatografický papír Whatman č. 2 v acetonu). Pro 2,2-dimetyl-3-brom-3,4-dihydro-4-metoxi-6-propionyl-2H-benzopyran (0,001 hmot. %) v acetonu nastává u termitů snížení žravosti o 61 % oproti kontrolním skupinám termitů.

Pro 2,2-dimetyl-3-metoxy-3,4-dihydro-4-brom-6-[dimetyl-(4-acetoxifenyl)metyl]-2H-benzopyran (0,001 hmot. %) o 62 %.

Pro 2,2-dimetyl-3-metoxy-3,4-dihydro-4-brom-6-[dimetyl-(4-hydroxyfenyl)metyl]-2H-benzopyran (0,01 hmot. %) o 60 %."

P R E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Biologický účinné deriváty 2H-benzopyranu obsahující v molekule obecného vzorce I



kde

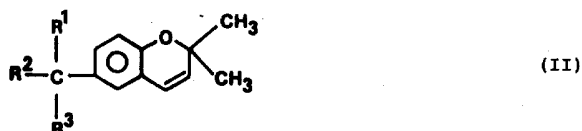
R¹ a R²

fenylskupin

R⁴ a R⁵

značí nezávisle na době alkylskupinu s maximálně 3 atomy uhlíku, fenylskupinu, fenylskupinu substituovanou hydroxyskupinou nebo alkylkarbonyloxyskupinou s maximálně 4 atomy uhlíku v alkylu, nebo R² a R³ tvoří spolu skupinu =O, značí halogen nebo alkoxy skupinu s maximálně 6 atomy uhlíku tak, že značí-li R⁴ halogen, R⁵ značí alkoxy skupinu a naopak.

2. Způsob přípravy derivátů 2H-benzopyranu obsahujících halogen v molekule obecného vzorce I podle bodu 1, vyznačený tím, že se nechá reagovat 2H-benzopyranový derivát obecného vzorce II



kde symboly

R¹ až R³

mají výše uvedený význam,

s alkanolem s maximálně 6 atomy uhlíku v alkylu a N-halogensukcinimidem při teplotě 0 až 5 °C.