



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

213 703

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

(11)

(B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 22 09 79
(21) (PV 6390-79)

(51) Int. Cl.³ A 01 N 31/00

(40) Zveřejněno 15 09 81
(45) Vydáno 01 04 84

(75)
Autor vynálezu KAHOVCOVÁ JITKA ing.CSc., ROMAŇUK MIROSLAV ing.CSc., SLÁMA KAREL RNDr.CSc.,
PRAHA

(54) Biologicky aktivovatelné juvenoidogenní látky s epoxidovou vazbou v
molekule, způsob jejich přípravy.

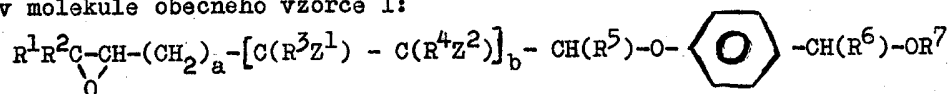
1

Vynález se týká biologicky aktivovatelných juvenoidních látek s epoxidovou vazbou v
molekule, způsobu jejich přípravy.

V čs. autorském osvědčení 199376 a v čs. autorském osvědčení (PV 783-79) jsou popsá-
ny alifaticko-aromatické etéry s alkoxy-(aryloxy-) skupinou, respektive cykloacetalovou
vazbou v molekule, které vykazovaly přes svou stericky náročně substituovanou aromatickou
část molukuly při aplikaci na hmyz morfologický účinek analogický juvenilnímu hormonu.
Jak bylo prokázáno již dříve (Sláma K., Romaňuk M., J.Insect Biochem. 6, 579(1976); Sláma K.,
Kahovcová J., Romaňuk M., Pesticide Biochemistry and Physiology 2, 313(1978), takovéto
juvenoidogenní látky jsou v hmyzím organismu biotickým (nebo i abiotickým v součinnosti
s aplikací na rostlinný organismus) účinkem hydrolyzovány na fyziologicky aktivní složku.

Příkladem dalších juvenoidogenních látek stejného typu vazby aktivní složky, estero-
vého typu vazby, jsou látky, které jsou předmětem této přihlášky vynálezu.

Podstatou vynálezu jsou biologicky aktivovatelné juvenoidogenní látky s epoxidovou
vazbou v molekule obecného vzorce I:



(I),

ve kterém

symbol a značí 0 nebo 2,

symbol b značí 0 nebo 1,

symboly R^1 , R^2 značí methyl - nebo ethylskupinu,

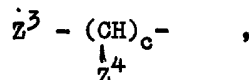
symboly R^3 až R^5 představují vodík nebo methyl - nebo ethylskupinu,

symbol R^6 znamená rovný nebo rozvětvený alkyl s maximálně 6 atomy uhlíku nebo fenylskupinu,

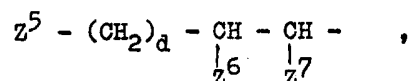
symboly Z^1 , Z^2 značí vodík nebo spolu tvoří dvojnou vazbu nebo vazbu - O -,

symbol R^7 značí: vodík nebo skupinu - COR^8 , kde symbol R^8 znamená:

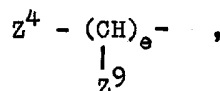
rovný nebo rozvětvený substituent vzorce



kde symboly Z^3 a Z^4 značí vodík nebo rozvětvený alkyl s maximálně 5 atomy uhlíku, symbol c značí celé číslo o hodnotě v rozmezí 1 až 20, substituent vzorce

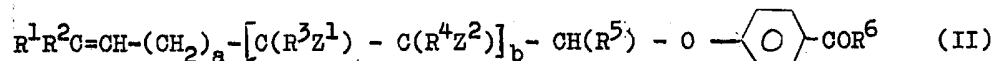


kde symbol Z^5 značí vodík nebo skupinu - COOZ^8 ; symboly Z^6 a Z^7 značí vodík nebo methyl - nebo ethylskupinu nebo skupinu - CH_2COOZ^8 ; symbol d značí celé číslo v rozmezí 0 až 2; symbol Z^8 značí rovný nebo rozvětvený alkyl s 1 až 14 atomy uhlíku, rovný nebo rozvětvený substituent vzorce

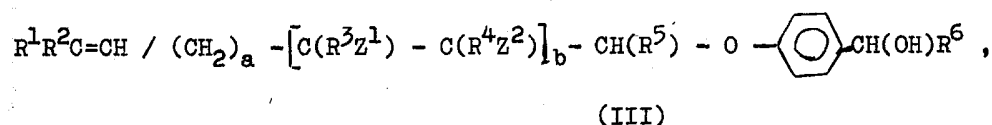


kde symbol Z^4 má význam uvedený výše; symbol e značí celé číslo v rozmezí 0 až 15; symbol Z^9 , který je ve vzorci zastoupen maximálně třikrát, znamená chlor nebo brom nebo skupinu - COZ^{10} nebo skupinu Z^{11}  nebo skupinu - COOZ^8 ; symbol Z^{10} značí rovný nebo rozvětvený alkyl s maximálně 6 atomy uhlíku; symbol Z^{11} značí vodík nebo chlor nebo brom nebo skupinu - NO_2 nebo skupinu - COOZ^8 ; symbol Z^8 má význam uvedený výše.

Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I spočívá v reakci ketonu obecného vzorce II



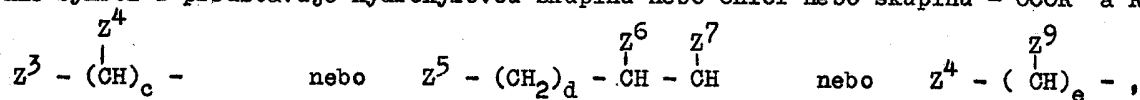
kde symboly R^1 až R^6 , Z^1 , Z^2 , a, b mají význam uvedený výše s hydridem lithno-hlinitým v bezvodém prostředí organických rozpouštědel netečných k reakčním složkám, například v bezvodém diethyleteru za vzniku alkoholu obecného vzorce III:



kde symboly R^1 až R^6 , Z^1 , Z^2 , a, b mají význam uvedený výše který dále reaguje se sloučeninami obecného vzorce IV:

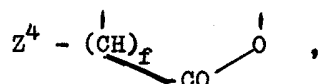


kde symbol Y představuje hydroxylovou skupinu nebo chlor nebo skupinu $-\text{OCOR}^8$ a R^8 značí:

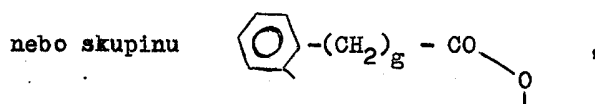


kde symboly Z^3 až Z^7 , Z^9 , c, d, e mají význam výše uvedený

nebo symboly Y a R^8 tvoří spolu skupinu

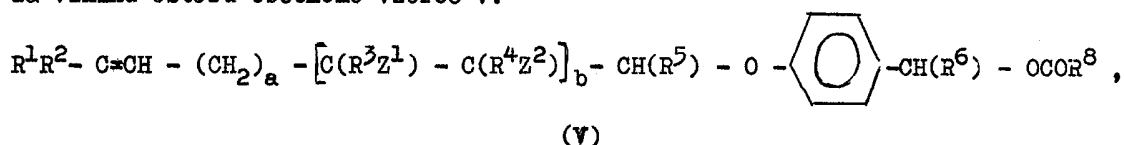


kde symbol Z^4 má význam uvedený výše; symbol f značí 2 nebo 3



kde symbol g značí 0 nebo 1

za vzniku esteru obecného vzorce V:



kde symboly R^1 až R^6 , R^8 , Z^1 , Z^2 , a, b mají význam uvedený výše, který stejně jako alkohol obecného vzorce III reakcí s perkyselinou, s výhodou s kyselinou monoperftalovou při teplotě 0 až 20 °C poskytuje konečný produkt obecného vzorce I.

V dalším je podstata vynálezu blíže objasněna na příkladech provedení, aniž se na tyto výlučně omezuje.

Příklad 1

Roztok 934 mg 4-(3,7-dimethyl-2,6-oktadienyloxy) propiofenonu v 15 ml bezvodého diethyl-éteru se přikapal při teplotě 10 až 20 °C za míchání a za nepřístupu vzdušné vlhkosti k suspenzi 70 mg LiAlH_4 v 30 ml bezvodého diethyléteru. Reakční směs se poté zahřívala půl hodiny pod zpětným chladičem k varu. Po ochlazení ledem a zředění diethyléterem se za intenzivního míchání rozložil nezreagovaný hydrid ledovou vodou a rovněž tak vysrážený hydroxid hlinitý 10 až 20 %-ním vodným roztokem H_2SO_4 . Oddělená éterická vrstva se promyla nasyceným roztokem NaCl, vysušila nad bezvodým MgSO_4 a za sníženého tlaku odpařila. Získaný odparek se potom dělil sloupcovou chromatografií na silikagelu s 8 hmot.% vody (eluční činidlo: petroléter obsahující až 50 obj.% diethyléteru) za vzniku 720 mg (80 %) chromatograficky čistého [(3,7-dimethyl-2,6-oktadienyloxy)fenyl] propanolu (teplota varu 157 až -60 °C/13,3 Pa). Elementární analýza pro $\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_2$ (288): vypočteno 78,42 % C, 9,85 % H; nalezeno 78,72 % C, 9,81 % H. IČ spektrum (7%v CCl_4): 3623 (γ OH volné), 3465 (γ OH váz.), 1670 (γ C=C), 1613, 1585, 1515 cm^{-1} (γ aromatika).

K 700 mg [(3,7-dimethyl-2,6-oktadienyloxy)fenyl] propanolu bylo za míchání přikapáno při teplotě 10 až 20 °C 10ml roztoku kyseliny monoperftalové v bezvodém diethyléteru (50 mg/ml). Po půlhodinovém stání při teplotě 10 - 20 °C bylo vše vytřepáno mezi nasycený roztok NaHCO_3 a diethyléter. Po promytí, vysušení a odpaření za sníženého tlaku byl obdržený odparek oddělené éterické vrstvy dělen chromatografií na silikagelu (8 hmot.%

vody; eluční činidlo: petroléter obsahující až 75 % obj. diethyléteru). Bylo získáno 300 mg (40 %) [(3,7-dimethyl-6,7-epoxy-2-oktenyloxy)fenyl] propanolu (teplota varu 165–8 °C/13,3 Pa). Elementární analýza pro $C_{19}H_{28}O_3$ (304): vypočteno 74,96 % C, 9,27 % H; nalezeno 74,71 % C, 9,39 % H. IČ spektrum (4 % v CCl_4): 3623 (ν OH volné), 3490 (ν OH váz.), 1675 (ν C=C), 1613, 1586, 1516 (ν aromatika).

Stejným pracovním postupem byl získán [(3,7-dimethyl-6,7-epoxyoktyloxy)fenyl] propanol; IČ spektrum (4 % v CCl_4): 3619 (ν OH volné), 3480 (ν OH vázané), 1614, 1586, 1522, 1517 cm^{-1} (ν aromatika).

Příklad 2

K 2,3 g [(3,7-dimethyl-2,6-oktadienyloxy)fenyl] propanolu bylo přidáno 632 mg bezvodého pyridinu a 816 mg acetanhydridu. Po půlhodinovém míchání reakční směsi při teplotě 10 až 20 °C bylo vše vytřepáno mezi diethyléter a vodu. Dělením vysušené a odpařené éterické vrstvy na sloupci silikagelu (8 hmot. % vody; eluční činidlo: petroléter obsahující až 20 % diethyléteru) bylo získáno 2,54 g (96 %) [(3,7-dimethyl-2,6-oktadienyloxy)fenyl] propylesteru kyseliny octové (teplota varu 146 až 148 °C/13,3 Pa). Elementární analýza pro $C_{21}H_{30}O_3$ (330): vypočteno 76,33 % C, 9,15 % H; nalezeno 76,30 % C, 9,29 % H.

K 2,2 g [(3,7-dimethyl-2,6-oktadienyloxy)fenyl] propylesteru kyseliny octové bylo přikapáno za míchání při teplotě 10 až 20 °C 12 ml roztoku kyseliny monoperftalové v bezvodém diethyléteru (102 mg/ml). Po půlhodinovém stání při teplotě 10 až 20 °C byla reakční směs vytřepána mezi nasycený roztok $NaHCO_3$ a diethyléter. Oddělená, promytá a vysušená organická vrstva poskytla po odpaření rozpouštědla za sníženého tlaku odparek, který byl dále dělen na sloupci silikagelu (8 hmot. % vody; eluční činidlo: petroléter obsahující až 50 obj.% diethyléteru). Chromatografie poskytla 750 mg (33%) [(3,7-dimethyl-6,7-epoxy-2-oktenyloxy)fenyl] propylesteru kyseliny octové (teplota varu 163 – 165 °C/13,3 Pa). Elementární analýza pro $C_{21}H_{30}O_4$ (346): vypočteno 72,80 % C, 8,72 % H; nalezeno 72,63 % C, 8,55 % H. MS spektrum (70eV): 346 (M^+), 303 ($C_{19}H_{27}O_3$), 287 ($C_{19}H_{27}O_2$), 194 ($C_{11}H_{14}O_3$), 165 ($C_9H_9O_3$), 153 ($C_{10}H_{17}O$), 135 ($C_9H_{11}O$), 71 (C_4H_7O).

Stejným postupem byl připraven fenyl-4-[(3,7-dimethyl-6,7-epoxy-2-oktenyloxy)fenyl] methylester kyseliny octové. IČ spektrum (4 % v CCl_4): 1745 (ν C=O ester.), 1671 (ν C=C), 1615, 1587, 1516 cm^{-1} (ν aromatika).

Příklad 3

K roztoku 1 g [(3,7-dimethyl-2,6-oktadienyloxy)fenyl] propanolu v 10 ml bezvodého dimethylformamidu bylo přidáno 280 mg bezvodého pyridinu a 1,05 g chloridu kyseliny stearové. Vše bylo zahříváno na 60 až 70 °C po dobu dvou hodin a poté bylo ponecháno stát při teplotě 10 až 20 °C přes noc. Reakční směs byla potom vytřepána mezi diethyléter a vodu, organická fáze po promytí a vysušení byla za sníženého tlaku odpařena. Sloupcovou chromatografií na silikagelu (8 hmot. % vody; eluční činidlo: petroléter obsahující až 20 obj. % diethyléteru), bylo získáno 1,16 g (60 %) [(3,7-dimethyl-2,6-oktadienyloxy)fenyl]-propylesteru kyseliny oktadekanové. Elementární analýza pro $C_{37}H_{62}O_3$ (554): vypočteno 80,08 % C,

11,26 % H; nalezeno 79,80 % C, 11,05 % H.

IČ spektrum (4 % v CCl_4): 1738 ($\nu \text{ C=O}$ ester.), 1673, ($\nu \text{ C=C}$), 1615, 1587, 1517 cm^{-1} (ν aromatika).

K roztoku 1 g [(3,7-dimethyl-2,6-oktadienyloxy)fenyl]propylesteru kyseliny okta-dekanové bylo přikapáno při teplotě 10 až 20 °C a za míchání 5,2 ml roztoku kyseliny mono-perftalové v bezvodém diethyléteru (70 mg/ml). Po půl hodině byla reakční směs vytřepána mezi nasycený roztok NaHCO_3 a diethyléter. Oddělená, promytá a vysušená éterická vrstva byla odpařena za sníženého tlaku a odparek byl dále dělen sloupcovou chromatografií na silikagelu (8 hmot. % vody; eluční činidlo: petroléter obsahující až 50 obj. % diethyl-éteru). Bylo získáno 360 mg (35 %) [(3,7-dimethyl-6,7-epoxy-2-oktenyloxy)fenyl]propyl-esteru kyseliny okta-dekanové. Elementární analýza pro $\text{C}_{37}\text{H}_{62}\text{O}_4$ (570): vypočteno 77,84 % C, 10,94 % H; nalezeno 77,53 % C, 10,70 % H.

IČ spektrum (4 % v CCl_4): 1737, 1730 ($\nu \text{ C=O}$ ester.), 1673 ($\nu \text{ C=C}$), 1614, 1587, 1516 cm^{-1} (ν aromatika).

Stejným pracovním postupem byly připraveny (3,7-dimethyl-6,7-epoxy-2-oktenyloxy)fe-nyl propylester kyseliny chloroctové. IČ spektrum (4 % v CCl_4): 1763, 1742 ($\nu \text{ C=O}$ ester.), 1672 ($\nu \text{ C=C}$), 1615, 1587, 1517 cm^{-1} (ν aromatika) a [(3,7-dimethyl-6,7-epoxyoktyloxy)fenyl]propylester kyseliny 4-chlorbenzoové. IČ spektrum (4 % v CCl_4): 1724, 1712 ($\nu \text{ C=O}$ ester.), 1615, 1597, 1522, 1517 cm^{-1} (ν aromatika).

Příklad 4

Směs 2,88 g [(3,7-dimethyl-2,6-oktadienyloxy)fenyl]propanolu, 790 mg bezvodého pyridinu a 1 g anhydridu kyseliny jantarové byla zahřívána za míchání na 60 až 70 °C po dobu 2 hodin. Poté byla vytřepána mezi diethyléter a nasycený roztok NaHCO_3 . Oddělená, promytá, vysuše-ná a za sníženého tlaku odpařená organická vrstva, respektive její odparek byl nakonec dělen průchodem přes sloupec silikagelu (8 hmot. % vody; eluční činidlo: petroléter obsa-hující až 75 % obj. diethyléteru). Frakce odpovídající 1,5 g [(3,7-dimethyl-2,6-oktadienyl-oxy)fenyl]propylesteru kyseliny 3-karboxypropionové byla ponechána zreagovat při teplotě 10 až 20 °C s éterickým roztokem diazomethanu. Po odpaření přebytečného éterického rozto-ku diazomethanu a po opětovném průchodu odparku sloupcem silikagelu (8 hmot. % vody; elu-ční činidlo: petroléter obsahující až 50 obj. % diethyléteru) bylo získáno 1,28 g [(3,7-dimethyl-2,6-oktadienyloxy)fenyl]propylesteru kyseliny 3-methoxypropionové. Elementární analýza pro $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_5$ (402): vypočteno 71,61 % C, 8,51 % H; nalezeno 71,40 % C, 8,26 % H. IČ spektrum (4 % v CCl_4): 1744, 1732 ($\nu \text{ C=O}$ ester.), 1671, ($\nu \text{ C=C}$), 1614, 1587, 1517 cm^{-1} (ν aromatika).

Reakcí 1,2 g [(3,7-dimethyl-2,6-oktadienyloxy)fenyl]propylesteru kyseliny 3-methoxy-propionové se 7,8 ml roztoku kyseliny mono-perftalové v bezvodém diethyléteru (70 mg/ml) při teplotě 10 až 20 °C získaná reakční směs byla po půlhodinovém stání vytřepána mezi nasycený roztok NaHCO_3 a diethyléter. Oddělená, promytá a vysušená organická vrstva pos-kytla po odpaření diethyléteru odparek, který byl dále dělen na sloupci silikagelu (8 hmot. % vody; eluční činidlo: petroléter obsahující až 50 obj. % diethyléteru).

Chromatografie poskytla 487 mg (38 %) [(3,7-dimethyl-6,7-epoxy-2-oktenyloxy)fenyl] propylesteru kyseliny 3-methoxykarbonyl propionové. Elementární analýza pro $C_{24}H_{34}O_6$ (418): vypočteno 68,87 % C, 8,18 % H; nalezeno 68,82 % C, 8,31 % H. IČ spektrum (4% v CCl_4): 1744, 1732 (ν C=O ester.), 1673 (ν C=C), 1614, 1587, 1517 cm^{-1} (ν aromatika).

Stejným postupem byl připraven [(3,7-dimethyl-6,7-epoxy-2-oktenyloxy)fenyl] propylester kyseliny 2-methoxykarbonylbenzoové ; IČ spektrum (4 % v CCl_4): 1733 (ν C=O ester.), 1675 (ν C=C), 1613, 1585, 1516 cm^{-1} (ν aromatika).

Biologická účinnost sloučenin připravených podle vynálezu byla testována na základě aktivity hmyzího juvenilního hormonu. Látky byly aplikovány topicky v 1 mikrolitru acetonu v ředění 1:10, 1:100 atd. na čerstvě svlečené kukly brouků (čeleď Tenebrionidae) a na čerstvě svlečené larvy posledního instaru ploštic (čeleď Pyrrhocoridae a Pentatomidae) a pod. Aktivitu zkoušených látek byly vyhodnoceny na základě inhibice metamorfózy. Některé získané výsledky uvedené v tabulce 1 jsou vyjádřeny ve standartních jednotkách ID_{50} , což značí množství látky v mikrogramech na hmyzího jedince, které vyvolává za výše uvedených experimentálních podmínek vznik intermediárních forem mezi kuklou a dospělcem (u brouků), respektive mezi larvou a dospělcem (u ploštic).

Tabulka 1

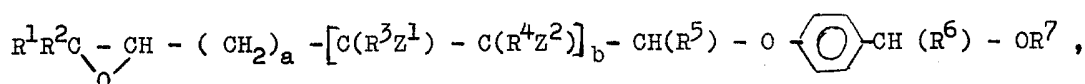
Příklady aktivit sloučenin připravených podle vynálezu v jednotkách ID_{50} na hmyzího jedince při topické aplikaci na hmyz čeledě Pyrrhocoridae, Pentatomidae a Tenebrionidae

Látka	Dyspercus cingulatus	Graphosoma italicum	Tenebrio molitor
(3,7-dimethyl-6,7-epoxy-2-oktenyloxy)fenyl propylester kyseliny oktadekanové	0,05		
(3,7-dimethyl-6,7-epoxy-2-oktenyloxy)fenyl propylester kyseliny octové	0,3	0,3	7
(3,7-dimethyl-6,7-epoxy-2-oktenyloxy)fenyl propylester kyseliny monochlorbenzoové	0,1		
(3,7-dimethyl-6,7-epoxy-2-oktenyloxy) propanol	0,5	1	0,6
Srovnávací látka:			
methylester kyseliny cis-10, 11-epoxy-3,7, 11 trimethyl-trans, trans-2,6-tridekadienové	0,4	1	3
(3,7-dimethyl-6,7-epoxyoktyloxy)fenyl propanol	0,1	1	10
(3,7-dimethyl-6,7-epoxy-2-oktenyloxy)fenyl propylester kyseliny oktadekanové			10
(3,7-dimethyl-6,7-epoxy-2-oktenyloxy)fenyl propylester kyseliny monochloroctové		5	40
(3,7-dimethyl-6,7-epoxyoktyloxy)fenyl propylester kyseliny 4-chlorbenzoové	0,1	8	
1-fenyl-1-4-(3,7-dimethyl-6,7-epoxy-2-oktenyloxy- fenyl methylester kyseliny octové	10		

Látka	Dyspercus cingulatus	Graphosoma italicum	Tenebrio molitor
(3,7-dimethyl-6,7-epoxy-2-oktenyloxy)fenyl propylester kyseliny 2-methoxykarbonylbenzoové	10		
(3,7-dimethyl-6,7-epoxy-2-oktenyloxy)fenyl propylester kyseliny 3-methoxykarbonylpropionové	1	7	

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Biologicky aktivovatelné juvenoidogenní látky s epoxidovou vazbou v molekule obecného vzorce I

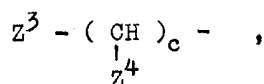


I

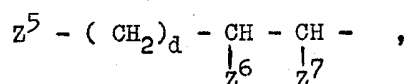
kde:

symbol a značí 0 nebo 2,

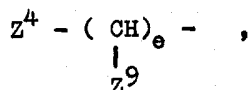
symbol b značí 0 nebo 1,

symboly R^1 , R^2 značí methyl- nebo ethylskupinu,symboly R^3 až R^5 představují vodík nebo methyl- nebo ethylskupinu,symbol R^6 znamená rovný nebo rozvětvený alkyl s maximálně 6 atomy uhlíku nebo fenylskupinu,symboly Z^1 , Z^2 značí vodík nebo spolu tvoří dvojnou vazbu nebo vazbu - O -,symbol R^7 značí: vodík nebo skupinu $-\text{COR}^8$, kde symbol R^8 znamená rovný nebo rozvětvený substituent vzorce

kde symboly Z^3 a Z^4 značí vodík nebo rovný nebo rozvětvený alkyl s maximálně 5 atomy uhlíku, symbol c značí celé číslo o hodnotě v rozmezí 1 až 20, substituent vzorce

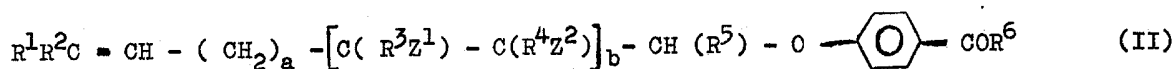


kde symbol Z^5 značí vodík nebo skupinu $-\text{COOZ}^8$; symboly Z^6 a Z^7 značí vodík nebo methyl- nebo ethylskupinu nebo skupinu $-\text{CH}_2\text{COOZ}^8$; symbol d značí celé číslo v rozmezí 0 až 2; symbol Z^8 značí rovný nebo rozvětvený alkyl s 1 až 14 atomy uhlíku. rovný nebo rozvětvený substituent vzorce



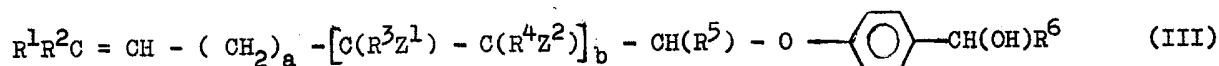
kde symbol Z^4 má význam uvedený výše; symbol e značí celé číslo v rozmezí 0 až 15; symbol Z^9 , který je ve vzorci zastoupen maximálně třikrát, znamená chlor nebo brom nebo skupinu $-\text{COZ}^{10}$ nebo skupinu Z^{11}  - nebo skupinu $-\text{COOZ}^8$; symbol Z^{10} značí rovný nebo rozvětvený alkyl s maximálně 6 atomy uhlíku; symbol Z^{11} značí vodík nebo chlor nebo brom nebo skupinu $-\text{NO}_2$ nebo skupinu $-\text{COOZ}^8$; symbol Z^8 má význam uvedený výše.

2. Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I podle bodu 1, vyznačený tím, že spolu reaguje keton obecného vzorce II



kde symboly R^1 až R^6 , Z^1 , Z^2 , a , b mají význam uvedený výše a hydrid lithnohlinitý v bezvodém prostředí organických rozpouštědel netečných k reakčním složkám, například v bezvodém diethyléteru

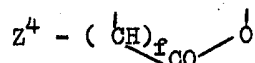
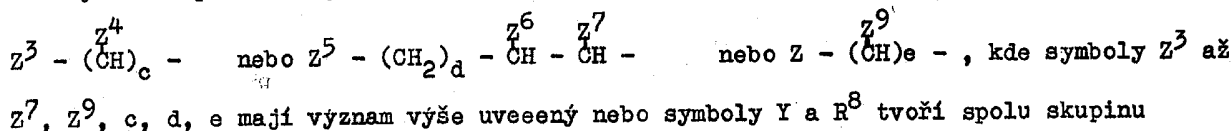
za vzniku alkoholu obecného vzorce III



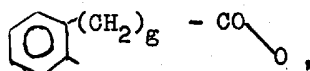
kde symboly R^1 až R^6 , Z^1 , Z^2 , a , b mají význam uvedený výše, který reaguje dále se sloučeninou obecného vzorce IV



kde symbol Y představuje hydroxylovou skupinu nebo chlor nebo skupinu $-\text{OCOR}^8$ a R^8 značí:

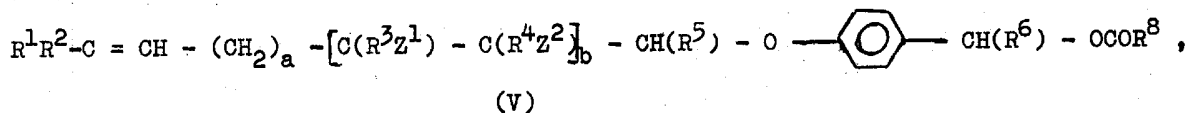


kde symbol Z^4 má význam uvedený výše; symbol f značí 2 nebo 3 nebo skupinu



kde symbol g značí 0 nebo 1

za vzniku esteru obecného vzorce V:



kde symboly R^1 až R^6 , R^8 , Z^1 , Z^2 , a , b mají význam uvedený výše, který stejně tak jako alkohol obecného vzorce III reakcí s perkyselinou při teplotě 10 až 20 °C s výhodou s kyselinou monoperftalovou, poskytuje konečný produkt obecného vzorce I.