



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

206421

(11)

(B1)

(22) Přihlášeno 11 12 79

(21) (PV 8640-79)

(40) Zveřejněno 29 08 80

(40) Vydáno 02 05 84

(51) Int. Cl.³
C 07 C 43/305
A 01 N 35/02

(75)

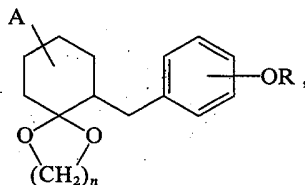
Autor vynálezu

WIMMER ZDENĚK ing. CSc.,
ROMAŇUK MIROSLAV ing. CSc., PRAHA,
HRDÝ IVAN doc. RNDr. CSc., ZBRASLAV,
KULDOVÁ JELENA prom. biol. CSc. a SLÁMA KAREL RNDr. CSc.,
PRAHA

(54) Deriváty acetalů hydroxybenzylcyklohexan-2-onu a způsob jejich výroby

Předmětem vynálezu jsou deriváty acetalů hydroxybenzylcyklohexan-2-onu a způsob jejich výroby. Uvedené látky mají zpravidla schopnost imitovat účinek hmyzího juvenilního hormonu a lze je tudíž použít jako insekticidyjuvenoidy. Společným znakem působení juvenoidů je vznik vývojových poruch u hmyzu, vedoucích až k zániku populace hmyzu. Jejich výhodou je poměrně vysoká specifická účinnost na určité druhy hmyzu při velmi nízké toxicitě pro obratlovce a široké spektrum biologické aktivity, do které jsou zahrnuty sterilizační a ovicidní vlivy, poruchy svlékání a narušení vývojových cyklů. V čs. autorském osvědčení č. 195530 byly popsány novodobé insekticidy, jejichž aktivní složku tvořily deriváty hydroxybenzylcyklohexanolu, případně hydroxybenzylcyklopentanolu. U tohoto typu látek však byla zjištěna velmi malá aktivita při testech na mšice *Acyrtosiphon pisum*, které jsou významným hospodářským škůdcem. Látky, které jsou předmětem tohoto vynálezu, jsou pak zvláště zajímavé svou vysokou aktivitou proti mšicím, např. Kyjatce hrachové (*Acyrtosiphon pisum*).

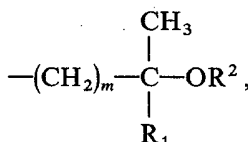
Uvedené cíle jsou dosaženy tímto vynálezem, jehož podstatou jsou deriváty acetalů hydroxybenzylcyklohexan-2-onu obecného vzorce I



(I)

ve kterém R znamená

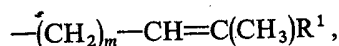
— skupinu obecného vzorce



206 421

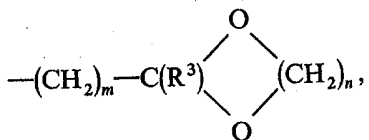
ve kterém m je celé číslo v hodnotě jedna až tři, R^1 značí vodík nebo rovný nebo rozvětvený alkyl s jedním až třemi uhlíky a R^2 značí vodík nebo rovný nebo rozvětvený alkyl s jedním až čtyřmi uhlíky

– skupinu obecného vzorce



kde m a R^1 značí totéž co v předchozím příkladě nebo

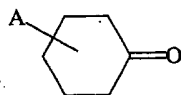
– skupinu obecného vzorce



kde m značí totéž co v předchozím případě, n je celé číslo o hodnotě dvě nebo tři a R^3 značí vodík, methyl, nebo ethyl a

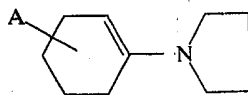
A značí vodík, hydroxylovou skupinu, skupinu $O-THP$ nebo $OCOCH_3$ (THP je mezinárodně používaná zkratka pro označení zbytku 3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-ylového). Jde o chemické sloučeniny, pro něž je typická přítomnost 1,4-dioxaspiro[4,5]dec-6-ylové, případně 1,5-dioxaspiro[5,5]undec-7-ylové skupiny, n je celé číslo o hodnotě 2 nebo 3.

Předmětem vynálezu je také způsob výroby nové látky obecného vzorce I. Jeho podstatou je, že nejprve se nechá reagovat cyklický keton obecného vzorce II



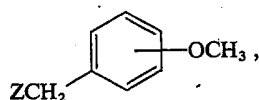
(II)

s dusíkatou basí, s výhodou pyrrolidinem, v benzenu za teploty varu benzenu po dobu 4 až 7 hodin na enamin obecného vzorce III



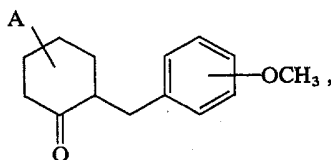
(III)

který pak reakcí s methoxybenzylhalogenidem obecného vzorce IV



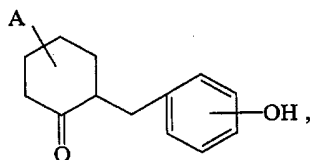
(IV)

kde Z představuje chlor nebo brom, v dioxanu za teploty 80 až 120 °C po dobu 5 až 8 hodin poskytne methoxybenzylcykloalkanon obecného vzorce v



(V)

načež uvedený meziprodukt se dealkyluje zahříváním s azeotropickou kyselinou bromovodíkovou v acetonhydridu za teploty 110 až 150 °C po dobu 1 až 4 hodin na ketofenol obecného vzorce VI



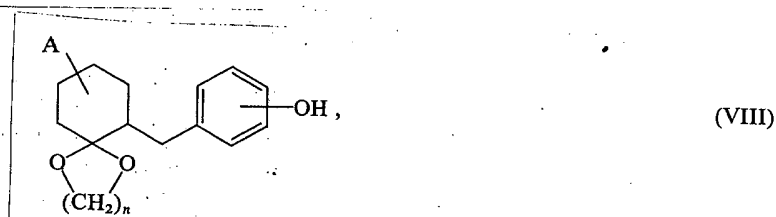
(VI)

který se poté převede reakcí s diolem obecného vzorce VII

206 421



kde n je celé číslo o hodnotě dvě nebo tři, prováděnou v benzenu za teploty varu rozpouštědla, na acetal látky vzorce VI, obecného vzorce VIII



kde n má význam výše uvedený, načež tento meziprodukt se nechá reagovat ve 2-butanonu za přítomnosti bezvodého uhlíčitanu draselného za teploty 100 až 130 °C po dobu 4 až 8 hodin s látkou obecného vzorce IX



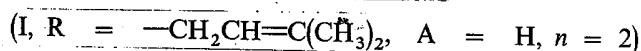
kde R má význam stejný jako ve vzorci I a X je chlor, brom, skupina $-\text{OSO}_2\text{CH}_3$ nebo $-\text{OSO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$, na konečný produkt.

Uvedená dealkylace se provádí běžnou metodou, například účinkem bromovodíku nebo ethyl-merkaptidu sodného.

Dále jsou uvedeny příklady, které vyjasňují podstatu vynálezu, aniž by ho jakýmkoli způsobem omezovaly.

Příklad 1

Příprava 2-[4-(3-methyl-2-butenyloxy)benzyl]-1-cyklohexanon-ethylenacetatu



a) Roztok cyklohexanonu (73,5 g) a pyrrolidinu (85 g) v benzenu (350 ml) se zahřívá po přidání 50 mg kyseliny *p*-toluensulfonové 7 hodin k varu za současného oddestilování reakční vody. Reakční směs se pak ochladí na teplotu okolí (15 až 20 °C) a frakčně se destiluje na 10 cm dlouhé vpichové destilační kolonci. Takto byl získán N-(1-cyklohexenyl)pyrrolidin (III, A = H, 109 g, 96,5%). Konstanty: t.v. 113 °C (1,8 kPa).

b) Roztok N-(1-cyklohexenyl)pyrrolidinu (13,6 g) a 4-methoxybenzylchloridu (9,1 g) v dioxanu (50 ml) byl zahříván k varu 5 hodin. K reakční směsi bylo poté přikapáno 15 ml vody a směs byla zahřívána k varu další hodinu, ochlazená na 20 °C, dioxan odpařen a směs zředěna vodou (50 ml) a extrahována etherem (150 ml). Etherický roztok byl po vytřepání 5%ní kyselinou solnou a 5%ním uhlíčitanem sodným a vodou vysušen síranem sodným. Odpařením etheru a destilací surového odparku byl získán 2-(4-methoxybenzyl)-1-cyklohexanon (V, A = H, 6,63 g, 52,5%).

Konstanty: t.v. 165 až 71 °C (66 Pa), IČ spektrum: 1250, 1694, 1710, 2840 cm^{-1} , hmotové spektrum: $M^+ = 218$.

c) K roztoku 2-(4-methoxybenzyl)-1-cyklohexanonu (5,1 g) v acetanhydridu (12 g) se přikape při 20 °C kyselina bromovodíková 48%ní (12 g) a reakční směs se zahřívá k varu dvě hodiny. Po ochlazení na 20 °C se směs vlije na led (50 g), za míchání se přidá pevný uhlíčitan vápenatý (23,5 g) a směs se extrahuje etherem (400 ml). Etherický roztok se poté vysuší síranem sodným, odpaří a produkt se čistí chromatografií na 30tinásobku silikagelu. Elucí směsí petroletheru s 30% etheru se po odpaření eluentu získá 2,60 g (55%) 2-(4-hydroxybenzyl)-1-cyklohexanonu (VI, A = H).

Konstanty: t.v. 97 °C, IČ spektrum: 838, 1518, 1597, 1615, 1706, 1794, 3605 cm^{-1} , hmotové spektrum: $M^+ = 204$.

d) K roztoku 2-(4-hydroxybenzyl)-1-cyklohexanonu (2 g, 9,8 mmol) v benzenu (50 ml) byl přidán ethylen-glykol (2 ml) a kyselina *p*-toluensulfonová (5 mg). Poté byla po dobu 6 hodin azeotropicky oddestilována reakční voda. Po ukončení reakce a odpaření benzenu za sníženého tlaku bylo získáno 2,2 g (90,5%) 2-(4-hydroxybenzyl)-1-cyklohexanonethylenacetatu (VIII, $n = 2$, A = H).

Konstanty: t.v. 86 až 88 °C, IČ sp.: 3400, 3612 cm^{-1} , hmotové spektrum: $M^+ = 248$.

e) Roztok 2-(4-hydroxybenzyl)-1-cyklohexanonethylenacetatu (1,86 g, 7,5 mmol) a 1-brom-3-methyl-2-butenu (1,8 g, 12 mmol) ve 2-butanonu (15 ml) byl refluxován 2,5 hodiny při 100 až 110 °C za přítomnosti bezvodého uhlíčitanu draselného (4,2 g, 30 mmol). Po ochlazení byla reakční směs zředěna vodou do úplného rozpuštění pevné fáze, organická vrstva byla vytřepána do etheru a sušena síranem sodným. Po odpaření

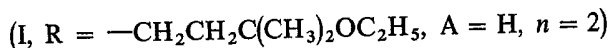
206 421

etheru za sníženého tlaku bylo získáno 1,8 g (73,2 %) 2-[4-(3-methyl-2-butenyl-oxy)benzyl]-1-cyklohexanonethylenacetalu.

Konstanty: IČ sp.: 1019, 1089, 1239, 1680 cm^{-1} , hmotové spektrum: $M^+ = 316$.

Příklad 2

Příprava 2-[4-(3-ethoxy-3-methyl-1-butoxy)benzyl]-1-cyklohexanonethylenacetalu

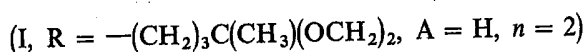


K roztoku trifluoroctanu rtuťnatého (1,54 g, 3,6 mmol) v absolutním ethanolu (7 ml) byl za míchání a teploty 17 až 18 °C přikapán během 10 minut roztok 2-[4-(3-methyl-2-butenyloxy)benzyl]-1-cyklohexanonethylenacetalu (1,03 g, 3,27 mmol), připraveného dle příkladu 1, v absolutním ethanolu (5 ml) a reakční směs byla při této teplotě míchána asi jednu hodinu. Poté byla ochlazená na 2 až 3 °C a pomalu byl přikapán nejprve 3N-roztok hydroxidu draselného v absolutním ethanolu (4,3 ml) a poté roztok borohydridu sodného (0,1 g, 2,5 mmol) v 3N-ethanolicém roztoku hydroxidu draselného (4,3 ml). Postupně se vylučovala kovová rtuť. Míchání při teplotě 2 až 3 °C pokračovalo jednu hodinu. Pak byla vyloučená rtuť odfiltrována a filtrát zahuštěn odpařením ethanolu za sníženého tlaku. K odparku byl přidán nasycený roztok chloridu sodného (30 ml), organická vrstva byla vytřepána do etheru a vysušena síranem sodným. Sloupcovou chromatografií na stonásobku silikagelu eluční směsí petroletheru s 5 až 10 % etheru bylo získáno 0,42 g (35,5 %) 2-[4-(3-ethoxy-3-methyl-1-butoxy)benzyl]-1-cyklohexanonethylenacetalu.

Konstanty: IČ sp.: 1019, 1089, 1157, 1239 cm^{-1} , hmotové spektrum: $M^+ = 362$.

Příklad 3

Příprava 2-[4-(4-ethylendioxy-1-pentyloxy)benzyl]-1-cyklohexanonethylenacetalu

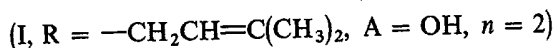


K roztoku 2-(4-hydroxybenzyl)-1-cyklohexanonethylenacetalu (1,5 g, 6,05 mmol), připraveného dle příkladu 1, v dimethylsulfoxidu (20 ml) byl přidán na prach rozetřený hydroxid sodný (0,3 g) a reakční směs byla za míchání zahřívána na 100 °C po dobu dvou hodin. Poté byl přidán 5-chlor-2-pentanon-ethylenacetal (1,09 g, 6,65 mmol) a reakční směs byla zahřívána na 110 °C další dvě hodiny. Po ochlazení na pokojovou teplotu (20 °C) byla reakční směs zředěna vodou (30 ml) a extrahována etherem. Po vysušení extraktu síranem sodným a po odpaření etheru za sníženého tlaku bylo získáno 2,1 g (92 %) 2-[4-(4-ethylen-dioxy-1-pentyl-oxy)benzyl]-1-cyklohexanonethylenacetalu.

Konstanty: t.v. 57 až 58 °C, IČ sp.: 1052, 1065, 1128, 1247 cm^{-1} , hmotové sp.: $M^+ = 376$.

Příklad 4

Příprava 4-hydroxy-2-[4-(3-methyl-2-butenyloxy)benzyl]-1-cyklohexanonethylenacetalu

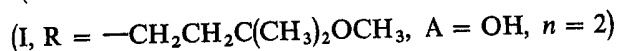


Postupem analogickým postupem uvedenému v příkladu 1 se nejprve připraví 4-hydroxy-2-(4-hydroxybenzyl)-1-cyklohexanonethylenacetal (3 g, 11,4 mmol), který reakcí s 1-brom-3-methyl-2-butenem (2,7 g, 18 mmol) poskytne 3,4 g (90 %) 4-hydroxy-2-[4-(3-methyl-2-butenyloxy)benzyl]-1-cyklohexanonethylenacetalu.

Konstanty: IČ sp.: 1019, 3615 cm^{-1} , hmotové sp.: $M^+ = 332$.

Příklad 5

Příprava 4-hydroxy-2-[4-(3-methoxy-3-methyl-1-butoxy)benzyl]-1-cyklohexanonethylenacetalu

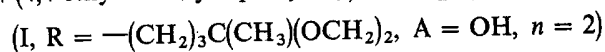


Postupem uvedeným v příkladu 2 se z 4-hydroxy-2-[4-(3-methyl-2-butenyloxy)benzyl]-1-cyklohexanonethylenacetalu (1,5 g, 4,5 mmol) působením trifluoroctanu rtuťnatého (1,97 g, 4,6 mmol) v absolutním ethanolu (15 ml) a následující redukcí borohydridem sodným (0,2 g, 5 mmol) v alkoholickém prostředí získá 0,6 g (36,5 %) 4-hydroxy-2-[4-methoxy-3-methyl-1-butoxy)benzyl]-1-cyklohexanon-ethylenacetalu.

Konstanty: IČ sp.: 1019, 1089, 1157, 1239, 3615 cm^{-1} , hmotové sp.: $M^+ = 364$.

Příklad 6

Příprava 3-hydroxy-2-[4-(4-ethylendioxy-1-pentyloxy)benzyl]-1-cyklohexanonethylenacetalu

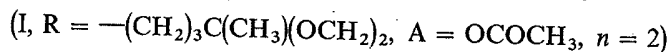


Postupem analogickým postupu uvedenému v příkladu 1 se nejprve připraví 3-hydroxy-2-(4-hydroxybenzyl)-1-cyklohexanonethylenacetal (2 g, 7,6 mmol), který reakcí s 5-chlor-2-pentanonethylenacetalem (1,31 g, 8 mmol), popsanou v příkladu 3, poskytne 2,4 g (80 %) 3-hydroxy-2-[4-(4,4-ethylenedioxy-1-pentyloxy)benzyl]-1-cyklohexanonethylenacetalu.

Konstanty: IČ sp.: 1019, 1052, 1065, 1089, 1157, 1239, 3615 cm^{-1} , hmotové sp.: $M^+ = 392$.

Příklad 7

Příprava 4-acetoxy-2-[4-(4,4-ethylenedioxy-1-pentyloxy)benzyl]-1-cyklohexanonethylenacetalu

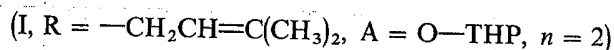


Postupem analogickým postupu uvedenému v příkladu 1 se nejprve připraví 4-acetoxy-2-(4-hydroxybenzyl)-1-cyklohexanonethylenacetal (2 g, 6,55 mmol), který reakcí s 5-chlor-2-pentanonethylenacetalem (1,15 g, 7 mmol), popsanou v příkladu 3, poskytne 2,2 g (75 %) 4-acetoxy-2-[4-(4,4-ethylenedioxy-1-pentyloxy)benzyl]-1-cyklohexanonethylenacetalu.

Konstanty: IČ sp.: 1019, 1052, 1239, 1725 cm^{-1} , hmotové sp.: $M^+ = 434$.

Příklad 8

Příprava 3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-2-[4-(3-methyl-2-butenyloxy)benzyl]-1-cyklohexanonethylenacetalu.

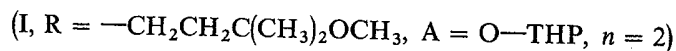


Postupem analogickým postupu uvedenému v příkladu 1 se nejprve připraví 3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-2-(4-hydroxybenzyl)-1-cyklohexanonethylenacetal (3,48 g, 10 mmol), který reakcí s 1-brom-3-methyl-2-butenem (2,7 g, 19 mmol) poskytne 3,8 g (88 %) 3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-2-[4-(3-methyl-2-butenyloxy)benzyl]-1-cyklohexanonethylenacetalu.

Konstanty: IČ sp.: 1019, 1052, 1065, 1239 cm^{-1} , hmotové sp.: $M^+ = 416$.

Příklad 9

Příprava 3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-2-[4,3-methoxy-3-methyl-1-butoxy]benzyl]-1-cyklohexanonethylenacetalu.



Postupem uvedeným v příkladu 2 se z 3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-2-[4-(3-methyl-2-butenyloxy)benzyl]-1-cyklohexanonethylenacetalu (2,15 g, 5 mmol) působením trifluoroctanu rtuťnatého (2,18 g, 5,1 mmol) v absolutním methanolu (25 ml) a následující redukcí borohydridem sodným (0,22 g, 5,5 mmol) v alkalickém prostředí získá 0,8 g (34,5 %) 3-(3,4,5,6-tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-2-[4-(3-methoxy-3-methyl-1-butoxy)benzyl]-1-cyklohexanonethylenacetalu.

Konstanty: IČ sp.: 1019, 1089, 1239 cm^{-1} , hmotové sp.: $M^+ = 448$.

Jako příklad využití jsou v tabulce 1 uvedeny výsledky pokusů se mšicí Kyjatkou hrachovou (*Acyrtosiphon pisum*).

Biologická aktivita nově připravených látek se hodnotí podle morfogenetických efektů, případně podle ovlivnění vývoje a plodnosti shodně jako účinnost juvenilních hormonů hmyzu. Zkoušené látky se aplikují ve vodné emulzi postřikem na listy živé rostliny; na ošetřené listy se sponují vzorky pokusného hmyzu [metodika viz: Hrdý I.: Effects of juvenoids on insecticide susceptible and resistant aphids (*Myzus persicae*, *Aphis fabae* and *Theoripaphis maculata*; Homoptera, Aphididae): Acta ent. bohemoslov. 71, 367–381 (1974)]. Účinky se hodnotí podle: změn tvaru kaudy (morfogenetický účinek – retence larválního tvaru kaudy signalizuje vývojovou poruchu, která je v korelaci s ovlivněním plodnosti), početnosti životaschopného potomstva a přežití pokusného hmyzu po celé období pokusu (od prvního instaru do dospělosti a začátku reprodukční aktivity).

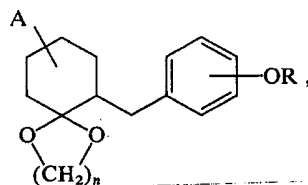
Biologická účinnost je vyjádřena hodnotami LC 50, tj. v hodnotách koncentrace zkoušené látky, která ovlivní vývoj a reprodukční schopnost zhruba 50 % jedinců vyšetřovaného souboru. Pro srovnání účinnosti nově připravených látek (acetalů – viz sloučenina 2 v tabulce 1) jsou uvedena data o účinnosti komerčního juvenoidu Methoprene (ZR 512, Altosid – firma Zoecon, CA, USA). Z tabulky je zřejmé, že nejúčinnější je 2-[4-(3-ethoxy-3-methyl-1-butoxy)benzyl]-1-cyklohexanonethylenacetal. Menší účinnost má Methoprene. 2-[4-(6-methoxy-6-methyl-2-heptyloxy)benzyl]-1-cyklohexanol a (2E)-2-[4-(3-ethoxykarbonyl-2-methyl-2-propenyloxy)benzyl]-1-cyklohexanol nepůsobily na mšice ani při aplikaci v koncentraci 0,1 %.

Tabulka 1. Biologická účinnost juvenoidů na *Acyrtosiphon pisum*

juvenoid	LC 50
(1) methoprene	0,02
(2) 2-[4-(3-ethoxy-3-methyl-1-butoxy)benzyl]-1-cyklohexanonethylenacetal	0,01
(3) 2-[4-(6-methoxy-6-methyl-2-heptyloxy)benzyl]-1-cyklohexanol	neúč.
(4) (2E)-2-[4-(3-ethoxykarbonyl-2-methyl-2-propenyloxy)benzyl]-1-cyklohexanol	neúč.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

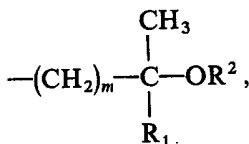
1. Deriváty acetalů hydroxybenzylcyklohexan-2-onu obecného vzorce I



(I)

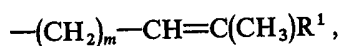
ve kterém R znamená

– skupinu obecného vzorce

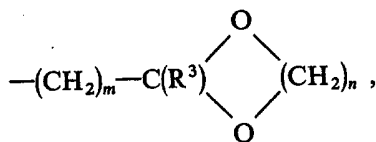


ve kterém m je celé číslo v hodnotě jedna až tři, R^1 značí vodík nebo rovný nebo rozvětvený alkyl s jedním až třemi uhlíky a R^2 značí vodík nebo rovný rozvětvený alkyl s jedním až čtyřmi uhlíky

– skupinu obecného vzorce

kde m a R^1 značí totéž co v předchozím případě nebo

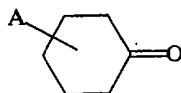
– skupinu obecného vzorce



kde m značí totéž co v předchozím případě, n je celé číslo o hodnotě dvě nebo tři a R^3 značí vodík, methyl nebo ethyl a

A značí vodík, hydroxylovou skupinu, skupinu O-THP nebo OCOCH₃, n je celé číslo o hodnotě 2 nebo 3.

2. Způsob výroby derivátů podle bodu 1, vyznačený tím, že nejprve se nechá reagovat cyklický keton obecného vzorce II



(II)

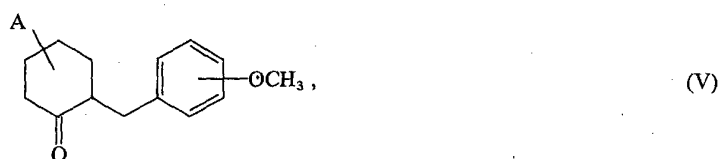
s dusíkatou basí s výhodou pyrrolidinem v benzenu za teploty varu benzenu po dobu 4 až 7 hodin na enamin obecného vzorce III



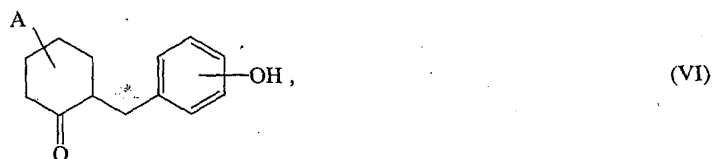
který pak reakcí s methoxybenzylhalogenidem obecného vzorce IV



kde Z představuje chlor nebo brom, v dioxanu za teploty 80 až 120 °C po dobu 5 až 8 hodin poskytne methoxybenzylcykloalkanon obecného vzorce V



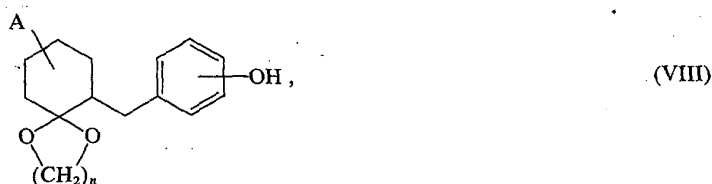
načež uvedený meziprodukt se dealkyluje zahříváním s azeotropickou kyselinou bromovodíkovou v acetanhydridu za teploty 110 až 150 °C po dobu 1 až 4 hodin na ketofenol obecného vzorce VI



který se poté převede reakcí s diolem obecného vzorce VII



kde n je celé číslo o hodnotě dvě nebo tři, prováděnou v benzenu za teploty varu rozpouštědla, na acetal látky vzorce VI, obecného vzorce VIII



kde n má význam výše uvedený, načež tento meziprodukt se nechá reagovat ve 2-butanonu za přítomnosti bezvodého uhličitanu draselného za teploty 100 až 130 °C po dobu 4 až 8 hodin s látkou obecného vzorce IX



kde R má význam stejný jako v bodě 1 a X je chlor, brom, skupina $-\text{OSO}_2\text{CH}_3$ nebo $-\text{OSO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$, na konečný produkt.