



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

213 702

(11)

(B1)

(61)

(23) Výstavní priorita
(22) Přihlášeno 05 02 79
(21) PV 783 - 79

(51) Int. Cl.³ A 01 N 43/04
C 07 D 307/00
C 07 D 309/00

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

(75)

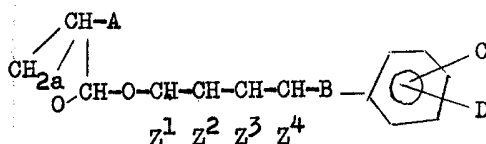
Autor vynálezu

KAHOVCOVÁ JITKA ing.,CSc., ROMANUK MIROSLAV ing.,CSc.,
SLÁMA KAREL RNDr.,CSc., PRAHA

(54) Insekticidní prostředek na bázi juvenoidogenních látek s cykloacetálovou vazbou v molekule a způsob přípravy účinných látek

1

V autorských osvědčeních č. 176325 a 176663 jsou popsány alifatickoaromatické étery s cykloacetálovou vazbou v molekule obecného vzorce :



kde značí:

A chlor nebo vodík,

B kyslík nebo síru

C, D vodík, chlor, skupinu NO₂, NH₂, alkyl, alkenyl, alkoxy, alkovyalkyl s 1 až 4 atomy uhlíku s rovným i rozvětveným řetězcem, OCOR, RS, RCOR, COR C/OCH₂/ ₂R, CH/OH/R, CH/OCOR/R, COOR, RNH, R₂N / = alkyl nebo alkenyl s 1 až 4 atomy uhlíku s rovným i rozvětveným řetězcem, u skupiny COOR též cyklopropyl/nebo značí spolu OCH₂O,

Z¹ až Z⁴ vodík, metyl nebo ethylskupinu,

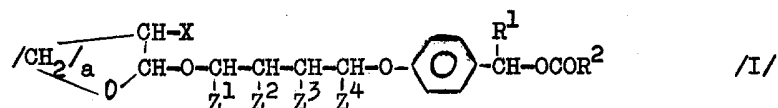
a číslo 2 nebo 3.

Tyto látky po aplikaci na hmyz vykazovaly fyziologické účinky stejné jako hmyzí juvenilní hormon.

V posledních letech se ukázalo, že látky analogické chemické struktury jako shora

uvedené juvenoidy, avšak s větší molekulou, respektive se stericky mnohem náročnější aromatickou částí molekuly výše zmíněných éterů, jsou rovněž morfologicky účinné, neboť je z nich v hmyzím organismu biotickým /nebo i abiotickým účinkem uvolňována fyziologicky aktivní složka. Příkladem takovýchto juvenoidogenních látek jsou i estery, jež jsou předmětem této přihlášky vynálezu.

Podstatou předmětného vynálezu je insekticidní prostředek na bázi juvenoidogenních látek s cykloacetálovou vazbou v molekule obecného vzorce I,



ve kterém značí :

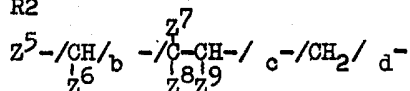
a číslo 2 nebo 3

X chlor nebo vodík.

Z1 až Z4 vodík, methyl- nebo ethylskupinu,

R1 rovný nebo rozvětvený alkylmaximálně se 6 atomy uhlíku nebo fenylskupinu,

R2



kde symboly b, d značí celé číslo v rozmezí 0 až 6,

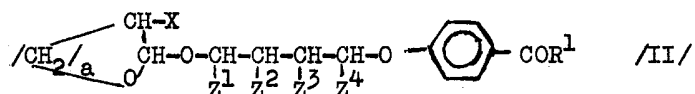
symbol c značí celé číslo v rozmezí 0 až 2,

symboly Z^5 , Z^6 představují vodík nebo rovný nebo rozvětvený alkyl maximálně se 4 atomy uhlíku, nebo chlor nebo brom nebo skupinu Z^{10}  nebo skupinu $-COOZ^{11}$,

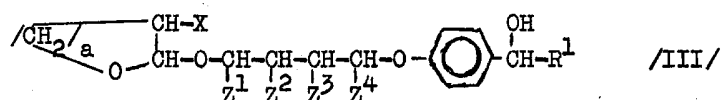
kde symboly Z^{10} značí vodík nebo chlor nebo brom, nebo skupinu $-COOZ^{11}$ a symbol Z^{11} značí vodík, nebo rovný nebo rozvětvený alkyl maximálně se 4 atomy uhlíku,

symbol Z^7 značí vodík nebo methyskupinu nebo skupinu $-\text{COOZ}^{11}$, symboly Z^8 , Z^9 tvoří spolu dvojnou vazbu nebo Z^8 značí vodík nebo methylenovou skupinu a Z^9 značí vodík.

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



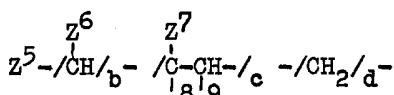
kde symboly a, X, Z¹ až Z⁴, R¹ mají význam uvedený výše, s hydridem lithno-hlinitým v bezvodém prostředí organických rozpouštědel netečných k reaktivním složkám, například v bezvodém diethyleteru za vzniku alkoholu obecného vzorce III.



kde symboly a, X, Z^1 až Z^4, R^1 mají význam výše uvedený, jenž dále reaguje se sloučeninami obecného vzorce IV.

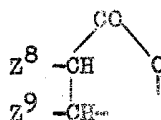
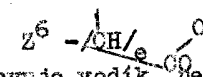
$$R^2 -CO- Y \text{ /IV/}$$

kde symbol R^2 značí:

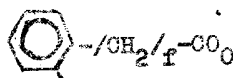


kde symboly b, c, d, Z^5 až Z^9 mají význam výše uvedený, a symbol Y představuje hydroxylovou skupinu nebo chlor nebo skupinu $-COOR^2$,
nebo symboly Y a R^2 tvoří spolu skupinu

kde symbol e značí 2 nebo 3 a symbol Z^6 představuje vodík, nebo rovný nebo rozvětvený alkyl maximálně se 4 atomy uhlíku nebo skupinu



kde symboly Z^8, Z^9 mají význam výše uvedený,
nebo skupinu



kde symbol f značí 0 nebo 1, na konečný produkt obecného vzorce I.

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

Příklad 1

Roztok 320 mg (0,001 mol) 4-(2-tetrahydropyranyloxy)-4-methylbutyl-4-propionylfenyl éteru v 5 ml bezvodého diethyléteru se přikapal při teplotě 10-20 °C za míchání a za nepřístupu vzdušné vlhkosti k suspenzi 20 mg $LiAlH_4$ v 10 ml bezvodého diethyléteru. Reakční směs se pak zahřívala půl hodiny pod zpětným chladičem k varu. Po ochlazení ledem a zředění diethyléterem se za intenzivního míchání rozložil nezreagovaná hydrid ledovou vodou a rovněž tak vysrážený hydroxid hlinitý 10-20 % vodným roztokem H_2SO_4 . Oddělená ésterická vrstva se promyla nasyceným roztokem NaCl, vysušila nad bezvodým $MgSO_4$ a za sníženého tlaku se odpařila. Získaný odparek se pak dělil sloupcovou chromatografií na silikagelu s 8 hmot. % vody (eluční činidlo: petroléter, obsahující až 50 objem. % diethyléteru) za vzniku 260 mg (80 %) chromatograficky čistého 1-[4-[4-(2-tetrahydropyranyloxy)-4-methylbutyloxy]fenyl]propanolu; elementární analýza pro $C_{19}H_{30}O_4$ (322) : vypočteno 70,79 % C, 9,38 % H; nalezeno 71,10 % C, 9,50 % H. IČ spektrum (3 % roztok v $CHCl_3$) : 3609 (δ OH), 1612, 1585, 1515 cm^{-1} (Aromatika).

Směs 660 mg (0,002 mol) 1-[4-[4-(2-tetrahydropyranyloxy)-4-methylbutyloxy]fenyl]propanolu, 200 mg sukeinanhydridu a 160 mg bezvodého pyridinu byla zahřívána 10 hodin na 60 °C a ponechána pak stát při laboratorní teplotě přes noc. Reakční směs byla poté rozdělena na sloupci silikagelu s 8 hmot. % vody (eluční činidlo: petroléter, obsahující až 75 obj. % diethyléteru). Isolovaná frakce, odpovídající 1-[4-[4-(2-tetrahydropyranyloxy)-4-methylbutyloxy]fenyl]propylesteru kyseliny 3-karboxypropionové (480 mg, 57 %, $n_D^{21,5} = 1,4760$), zreagovala pak s éterickým roztokem diazomethanu a byla znovu čistěna sloupcovou chromatografií na silikagelu (8 hmot. % vody, eluční činidlo: petroléter, obsahující až 50 obj. % diethyléteru). Bylo získáno 433 mg (88 %) 1-[4-[4-(2-tetrahydropyranyloxy)-4-methylbutyloxy]fenyl]propylesteru kyseliny 3-methoxykarbonylpropionové; elementární analýza pro $C_{24}H_{36}O_7$ (436) : vypočteno 66,03 % C, 8,31 % H; nalezeno 66,02 % C, 8,65 % H. IČ spektrum (3%ní roztok v CCl_4): 1743 (δ C = O ester.), 1614, 1587, 1516 cm^{-1} (Aromatika).

Příklad 2

Analogicky postupu uvedenému v příkladu 1 byl připraven:

[1-[4-[4-(3-chlor-2-tetrahydrofuryloxy) butyloxy] fenyl] - propylester kyseliny 3-methoxykarbonyl propionové; IČ spektrum (5 % roztok v CCl_4) : 1743 ($\gamma \text{C}=\text{O}$), 1614, 1587, 1516 (γ aromatika, 1249 $^{-1}$ ($\gamma \text{C}-\text{O}$). MS spektrum (70eV) : 442 (M^+), 311 ($\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{ClO}_3$), 266 ($\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_5$), 134 ($\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}$), 115 ($\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_3$), 105 ($\text{C}_4\text{H}_6\text{ClO}$); [1-[4-[4-(3-chlor-2-tetrahydrofuryloxy) butyloxy] fenyl] propylester kyseliny 3-karboxypropilové; IČ spektrum (5 % ní roztok v CCl_4) : 1739 ($\gamma \text{C}=\text{O}$ ester.), 1719 ($\gamma \text{C}=\text{O}$ kyselina dimer.), 2600 (γOH kyselina dimer.), 1615, 1587, 1516, (γ aromatika), 1250 cm^{-1} ($\gamma \text{C}-\text{O}$). MS spektrum (70eV) : 428 (M^+), 311 ($\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{ClO}_3$), 134 ($\text{C}_9\text{H}_{10}\text{O}$), 105 ($\text{C}_4\text{H}_6\text{ClO}$) [1-[4-[4-(3-chlor-2-tetrahydrofuryloxy) butyloxy] fenyl] propylester kyseliny itakonové; IČ spektrum (3 % ní roztok CCl_4) : 1739 ($\gamma \text{C}=\text{O}$ ester.), 1709 ($\gamma \text{C}=\text{O}$ kyselina dimer.), 1656 ($\gamma \text{C}=\text{O}$), 1614, 1585, 1516 (γ aromatika), 1248 cm^{-1} ($\gamma \text{C}-\text{O}$); [1-[4-[4-(3-chlor-2-tetrahydrofuryloxy) butyloxy] fenyl] propylester kyseliny octové. IČ spektrum (5 % ní roztok v CCl_4) : 1740 ($\gamma \text{C}=\text{O}$ ester.), 1615, 1588, (γ aromatika), 1252 cm^{-1} ($\gamma \text{C}-\text{O}$), [1-[4-[4-(3-chlor-2-tetrahydrofuryloxy) butyloxy] fenyl] propylesteru kyseliny 2-karboxybenzoové. IČ spektrum (3 % roztok v CCl_4) : 2550 (γOH kyselina dimer), 1728 ($\gamma \text{C}=\text{O}$ ester.), 1710 ($\gamma \text{C}=\text{O}$ kyselina dimer), 1615, 1600, 1584, 1521, 1517 (γ aromatika) cm^{-1} ; [1-[4-[4-(3-chlor-2-tetrahydrofuryloxy) butyloxy] fenyl] propylester kyseliny 2-methoxykarbonylbenzoové. IČ spektrum (3 % roztok v CCl_4) : 1736, 1731, ($\gamma \text{C}=\text{O}$ ester.), 1615, 1585, 1517 cm^{-1} (γ aromatika a 1-fenyl-1-[4-[4-(3-chlor-2-tetrahydrofuryloxy) butyloxy] fenyl]-methylester kyseliny octové.

Příklad 3

[K roztoku 103 mg (0,0003 mol) 1-[4-[4-(3-chlor-2-tetrahydropyranyloxy) butyloxy] fenyl] propanolu v 5 ml bezvodého pyridinu a 40 mg chloridu kyseliny kapronové. Reakční směs byla pak ponechána stát při laboratorní teplotě přes noc. Po zředění směsi vodou a extrakci diethyleterem se odparek promyté a vysušené éterické vrstvy dělil sloupcovou chromatografií (silikagel s 8 hmot. % vody; eluční činidlo; petroleter obsahující až 20 obj. % diethyleteru). Bylo získáno 70 mg (55 %) 1-[4-[4-(3-chlor-2-tetrahydropyranyloxy) butyloxy] fenyl] propylesteru kyseliny hexanové. Elementární analýza pro $\text{C}_{24}\text{H}_{37}\text{ClO}_5$ (440,5) : vypočteno 65,36 % C, 8,45 % H; nalezeno 65,05 % C, 8,53 % H. MS spektrum (70eV): 324 ($\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{ClO}_3$), 304 ($\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_3$), 189 ($\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{O}$), 119 ($\text{C}_5\text{H}_8\text{ClO}$).

Příklad 4

Stejným pracovním postupem jako v příkladu 3 byly připraveny: 1-[4-[4-(3-chlor-2-tetrahydrofuryloxy) butyloxy] fenyl] propylester kyseliny elaidové; IČ spektrum (3 % roztok v CCl_4) : 1737 ($\gamma \text{C}=\text{O}$ ester.) cm^{-1} , 1-[4-[4-(3-chlor-2-tetrahydrofuryloxy) butyloxy] fenyl] propylester kyseliny 4-chlorbenzoové; IČ spektrum (5 % roztok v CCl_4) : 1723 ($\gamma \text{C}=\text{O}$ ester.), 1613, 1597, 1515 (γ aromatika), 1250 ($\gamma \text{C}-\text{O}$) cm^{-1} ; 1-[4-[4-(3-chlor-2-tetrahydrofuryloxy (butyloxy) fenyl] propylester kyseliny -3-(2-furyl) propionové; IČ spektrum (5 % ní roztok v CCl_4) : 1735 ($\gamma \text{C}=\text{O}$ ester) cm^{-1} , [1-[4-[4-(3-chlor-2-tetrahydrofuryloxy) butyloxy] fenyl] propylester kyseliny pyrohroznové; IČ spektrum (5 % roztok CCl_4) : 1683 cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$ konj.);

[1-[4-[4- (3-chlor-2- tetrahydrofuryloxy) butyloxy] fenyl]propylester kyseliny monochlor-
octové; IČ spektrum (3 % roztok v CCl_4) : 1762 ,1744 (ν C=O ester.) 1615,1586,1517
(γ aromatika); MS spektrum (17eV): 404 (M^+), 375 ($\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{ClO}_{25}$), 228 ($\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ClO}_3$),
177 ($\text{C}_8\text{H}_{14}\text{ClO}_2$), 105 ($\text{C}_4\text{H}_6\text{ClO}$)

[a 1- 4- 4- (3-chlor-2- tetrahydrofuryloxy) butyloxy fenyl propylester kyseliny 3-methyl-
-2- butenové; IČ spektrum (3 % roztok v CCl_4) : 1720 (ν C=O ester.) cm^{-1} .

Biologická účinnost sloučenin připravených podle vynálezu byla testována na základě
aktivity juvenilního hormonu. látka 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 Penta-
tomidae) apod. Aktivity zkošených 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 ploštice).

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	Dysdercus cingulatus	Tenebrio molitor
1-[4-[4- (3-chlor-2-tetrahydrofuryloxy)- butyloxy] fenyl]propylester kyseliny 3-methoxykarbonylpropionové	0,08	-
1-[4-[4- (3-chlor-2-tetrahydrofuryloxy)- butyloxy] fenyl]propylester kyseliny 3- karboxypropionové	0,5	100
1-[4-[4- (3-chlor-2-tetrahydropyryloxy)- butyloxy] fenyl]propylester kyseliny hexanové	10	-
1-[4-[4- (3-chlor-2- tetrahydrofuryloxy)- butyloxy] fenyl]propylester kyseliny 4-chlorbenzoové	0,1	-
1-[4-[4- (3-chlor-2-tetrahydrofuryloxy)- butyloxy] fenyl]propylester kyseliny octové	0,06	-
1-[4-[4- (3-chlor-2-tetrahydrofuryloxy)- butyloxy] fenyl]propylester kyseliny 2-methoxykarbonylbenzoové	8	-
1-[4-[4- (3-chlor-2-tetrahydrofuryloxy)- butyloxy] fenyl]propylester kyseliny elaidové	0,08	-
1-[4-[4- (3-chlor-2-tetrahydrofuryloxy)- butyloxy] fenyl]propylester kyseliny monochloroctové	0,06	-
1-[4-[4- (3-chlor-2-tetrahydrofuryloxy)- butyloxy] fenyl]propylester kyseliny itakonové	0,1	-

213 702

1- 4- 4. (3-chlor-2-tetrafurxyloxy)- butyloxy fenyl propylester kyseliny karboxybenzoové	5	-
1- 4- 4- (3-chlor-2-tetrahydrofurxyloxy)- butyloxy fenyl propylester kyseliny 2-methoxykarbonylbenzoové	8	-
1- 4- 4- (3-chlor-2-tetrahydrofurxyloxy)- butyloxy fenyl propylester kyseliny elaidové	0,08	-
1- 4- 4- (3-chlor-2-tetrahydrofurxyloxy)- butyloxy fenyl propylester kyseliny monochloroctové	0,06	-
1- 4- 4- (2-tetrahydropyranyloxy)- -4 -methylbutyloxy fenyl propylester kyseliny 3-karboxypropionové	1	-
1- 4- 4- (2-tetrahydropyranyloxy)- -4 -methylbutyloxy fenyl propylester kyseliny 3-methoxykarbonylpropionové	0,5	-

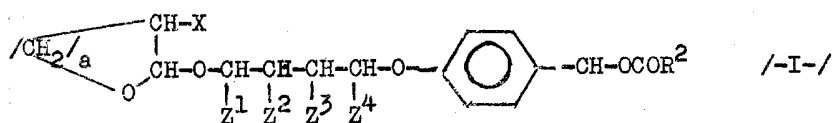
srovnávací látka :

metylester kyseliny cis-10,11-epoxy-3,7,11-trymethyl-trans-2,6-tridekadienové

0,4 3

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

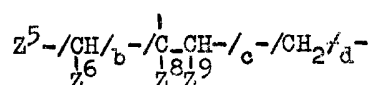
1. Insekticidní prostředek na bázi juveidogenních látek s cykloacetálovou vazbou v molekule obecného vzorce I,



ve kterém značí

symbol a číslo 2 nebo 3,

symbol X chlor nebo vodík,

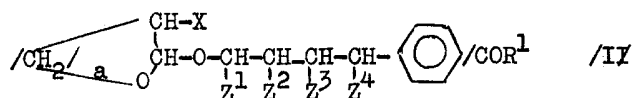
symbol Z¹ až Z⁴ vodík, methyl-neboethylskupinu,symbol R¹ rovný nebo rozvětvený alkyl maximálně 6 atomů uhlíku nebo fenylskupinu,symbol R²

kde značí symboly b, d značí celé číslo v rozmezí 0 až 6, symbol c celé číslo v rozmezí

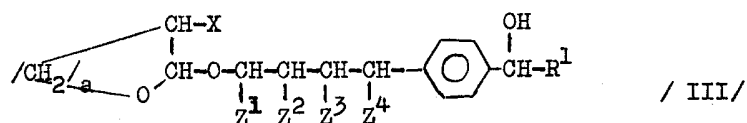
0 až 2, symboly Z⁵ Z⁶ představují vodík nebo rovný nebo rozvětvený alkyl maximálně se4 atomy uhlíku nebo chlor nebo brom nebo skupinu Z¹⁰ - nebo skupinu -COOZ¹¹,kde symboly Z¹⁰ značí vodík nebo chlor nebo brom, nebo skupinu -COOZ¹¹ a symbol Z¹¹ značí vodík nebo rovný nebo rozvětvený alkyl maximálně se 4 atomy uhlíku, symbol Z⁷

značí vodík nebo methylskupinu nebo skupinu $-\text{COOZ}^{11}$, symboly Z^8, Z^9 tvoří spolu dvojnou vazbu nebo Z^8 značí vodík nebo methylenovou skupinu a Z^9 značí vodík.

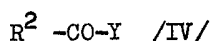
2. Způsob přípravy sloučenin podle bodu 1, vyznačený tím, že spolu reaguje keton obecného vzorce II,



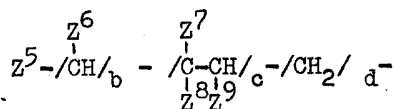
kde symboly a, X, Z^1 až Z^4 , R^1 mají význam výše uvedený, a hydrid lithno-hlinitý v bezvodém prostředí organických rozpouštědel netečných k reakčním složkám, např. v bezvodém dietyléteru, za vzniku alkoholu obecného vzorce III,



kde symboly a, X, Z^1 až Z^4 , R^1 mají význam výše uvedený, jenž reaguje dále se sloučeninami obecného vzorce IV,



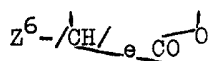
kde R^2 značí



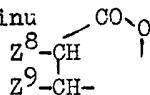
kde symboly b, c, d, Z^5 až Z^9 mají význam uvedený výše,

a symbol Y představuje hydroxylovou skupinu nebo chlor nebo skupinu $-\text{OCOR}^2$,

nebo symboly Y a R^2 tvoří spolu skupinu



kde symbol e značí 2 nebo 3 a symbol Z^6 představuje vodík, nebo rovný nebo rozvětvený alkyl maximálně se 4 atomy uhlíku nebo skupinu



kde symboly Z^8, Z^9 mají význam výše uvedený, nebo skupinu $\text{C}_6\text{H}_4 \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{f} \text{---} \text{CO} \text{---} \text{O}$

kde symbol f značí 0 nebo 1, na konečný produkt obecného vzorce I.