



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

209065

(11)

(B1)

(51) Int. Cl.³
A 01 N 33/24

(22) Přihlášeno 22 05 80

(21) (PV 3596-80) . .

(40) Zveřejněno 30 01 81

(45) Vydáno 01 07 83

(75)

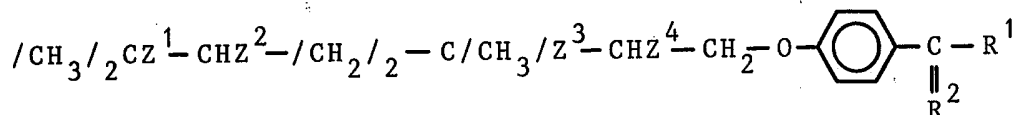
Autor vynálezu

KAHOVCOVÁ JITKA ing. CSc., ROMAŇUK MIROSLAV ing. CSc. a
SLÁMA KAREL RNDr. CSc., PRAHA

(54) Insekticidní prostředek s účinkem juvenilního hormonu a způsob přípravy jeho účinné látky

Vynález se týká nových insekticidních prostřed-

ků s účinkem juvenilního hormonu a způsobu jejich přípravy. Jsou to etherické látky obecného vzorce I



kde symboly Z^1 , Z^2 spolu tvoří vazbu -O- nebo Z^1 značí alkoxykupinu s rovným nebo rozvětveným řetězcem s maximálně 3 atomy uhlíku a Z^2 značí vodík

symboly Z^3 , Z^4 představují vodík nebo spolu tvoří dvojnou vazbu

symbol R^1 značí methyl- nebo ethylskupinu

symbol R^2 značí skupinu NOH nebo NOR³ nebo NOCH₂COOR⁴, kde symbol R^3 značí alkyl nebo alkoxyalkyl obojí s rovným nebo rozvětveným

řetězcem s maximálně 6 atomy uhlíku, symbol R^4 představuje vodík nebo alkyl s rovným nebo rozvětveným řetězcem s maximálně 3 atomy uhlíku.

Připravují se kondenzací ketoetheru s hydroxylaminem a následující reakcí se substituovaným nebo nesubstituovaným alkylbromidem.

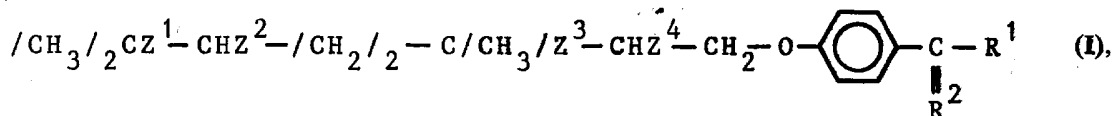
Byly zkoušeny na hmyzu čeledi Pentatomidae, Pyrrhocoridae a Tenebrionidae.

Vynález se týká insekticidního prostředku s účinkem juvenilního hormonu a způsobu jeho přípravy.

Dosud bylo připraveno a popsáno mnoho látek s fyziologickým účinkem juvenilního hormonu přítomného v hmyzím organismu. Tyto tzv. juvenoidy náleží svou chemickou strukturou k nejružnějším typům organických sloučenin (K. Sláma, M.

Romaňuk, F. Šorm „Insect Hormones and Bioanalogues“, Vídeň 1974). Sloučeniny popsané v přihlášce vynálezu jsou dalším příkladem juvenoidních látek syntetického původu.

Podstatou předmětného vynálezu je insekticidní prostředek s účinkem juvenilního hormonu vyznačený tím, že jako účinnou látku obsahuje sloučeniny obecného vzorce I



kde symboly Z^1, Z^2 spolu tvoří vazbu -O- nebo Z^1 značí alkoxykupinu s rovným nebo rozvětveným řetězcem a maximálně 3 atomy uhlíku a Z^2 značí vodík

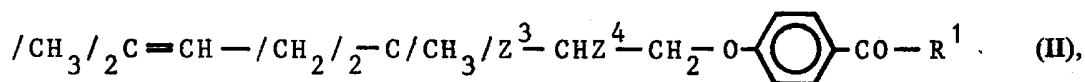
symboly Z^3, Z^4 představují vodík nebo spolu tvoří dvojnou vazbu

symbol R^1 značí methyl- nebo ethylskupinu

symbol R^2 značí skupinu NOH nebo NOR³ nebo

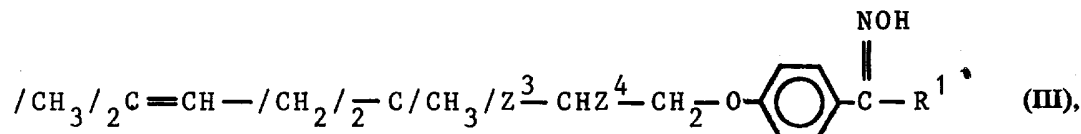
NOCH₂COOR⁴, kde symbol R^3 značí alkyl nebo alkoxyalkyl obojí s rovným nebo rozvětveným řetězcem s maximálně 6 atomy uhlíku, symbol R^4 představuje vodík nebo alkyl s rovným nebo rozvětveným řetězcem s maximálně 3 atomy uhlíku.

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



kde symboly Z^3, Z^4, R^1 značí totéž co ve vzorci I s hydroxyaminem hydrochloridem v prostředí

EtOH za přítomnosti NaOH při teplotě 15–20 °C za vzniku oximu ketoetheru obecného vzorce III

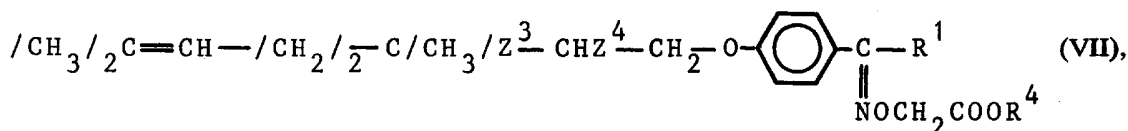
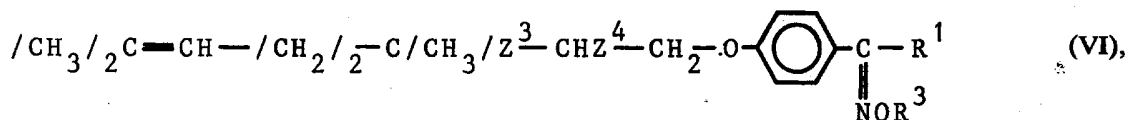


kde symboly Z^3, Z^4, R^1 značí totéž co ve vzorci I jenž pak reaguje za přítomnosti NaH se sloučeninami obecného vzorce IV nebo V



kde symboly R^3, R^4 mají výše uvedený význam

za vzniku sloučenin obecného vzorce VI nebo VII



kde symboly Z^3, Z^4, R^1, R^3, R^4 mají význam uvedený výše

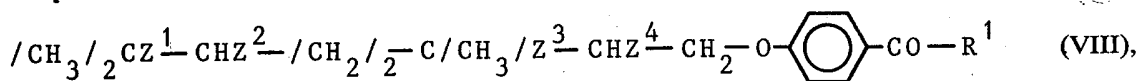
a ty dále reagují s kyselinou monoperftalovou při teplotě 15–20 °C nebo se sloučeninami Z^1H , kde symbol Z^1 značí totéž co ve vzorci I, v přítomnosti rtuťnaté sole s výhodou octanu rtuťnatého za

vzniku reakčního meziproductu reagujícího in situ s NaBH₄ na konečné produkty obecného vzorce I.

Uvedené reakční pochody lze provést i ve změněném pořadí, tj. ketoether obecného vzorce II reaguje spolu se sloučeninami Z^1H v přítomnosti

rtuťnaté sole s výhodou octanu rtuťnatého za vzniku reakčního meziproductu reagujícího in situ s NaBH_4 nebo s kyselinou monoperftalovou při

teplotě 10–20 °C poskytující sloučeniny obecného vzorce VIII



kde symboly Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , R^1 značí totéž co ve vzorci I

které dále reagují s hydroxylaminem hydrochloridem za přítomnosti NaOH v prostředí EtOH při teplotě 15–20 °C a pak reagují za přítomnosti NaH se sloučeninami obecného vzorce IV nebo V na konečné produkty obecného vzorce I.

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

Příklad 1

K roztoku 3,30 g (3,7-dimethyl-2,6-oktadienyl)-(4-propionylfenyl)etheru v 50 ml 96 % EtOH bylo za míchání přidáno při teplotě 15–20 °C nejprve 0,92 g jemně upráškovaného NaOH a po jeho úplném rozpuštění 2,75 g $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$. Vše bylo ponecháno stát přes noc. Pak byla z reakční směsi destilací za vakua odstraněna převážná část ethanolu a zbytek byl vytřepán mezi nasycený roztok NaHCO_3 ve vodě a diethylether. Po promytí, vysušení a odpaření etherické vrstvy byl odparek dělen sloupcovou chromatografií na Al_2O_3 s 2 hmotn. % vody (eluent: petrolether obsahující až 20 obj. % diethyletheru). (Bylo získáno 2,80 g (80 %) oximu ethyl-4-(3,7-dimethyl-2,6-oktadienyl-2-oxo-3-fenyl)ketonu (b. v. 171–3 °C/13Pa). Elementární analýza pro $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}$, (301, 414): vypočteno 75,71 % C, 9,03 % H, 4,64 % N; nalezeno 75,52 % C, 9,15 % H, 4,44 % N. IČ spektrum [5 % CCl_4 (3602) v OH volné], 1673 (v C=C), 1606 cm^{-1} (v C=N).

Příklad 2

Postupem popsaným v příkladě 1 byly z ethyl-4-(6,7-epoxy-3,7-dimethyl-2-oktenyloxyfenyl)ketonu, ethyl-4-(7-ethoxy-3,7-dimethyl-2-oktenyloxyfenyl)ketonu a ethyl-4-(7-methoxy-3,7-dimethyl-2-oktenyloxyfenyl)ketonu připraveny oxim ethyl-4-(6,7-epoxy-3,7-dimethyl-2-oktenyloxyfenyl)ketonu, oxim ethyl-4-(7-ethoxy-3,7-dimethyl-2-oktenyloxyfenyl)ketonu a oxim ethyl-4-(7-methoxy-3,7-dimethyl-2-oktenyloxyfenyl)ketonu.

Elementární analýza pro oxim ethyl-4-(6,7-epoxy-3,7-dimethyl-2-oktenyloxyfenyl)ketonu $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_3$ (317, 414): vypočteno 71,89 % C, 8,57 % H, 4,41 % N; nalezeno 71,71 % C, 8,23 % H, 4,47 % N. MS spektrum (70 eV): 317 ($\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_3$), 165 ($\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_2$), 153 ($\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{O}$), 71 ($\text{C}_4\text{H}_7\text{O}$).

Elementární analýza pro oxim ethyl-4-(7-ethoxy-3,7-dimethyl-2-oktenyloxyfenyl)ketonu $\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{NO}_3$ (347, 482): vypočteno 72,58 % C, 9,57 % H, 4,03 % N; nalezeno 72,69 % C, 9,60 %

H, 4,12 % N. IČ spektrum (5 %, CCl_4): 3602 (v OH volné), 1673 (v C=C), 1607 cm^{-1} (v C=N). MS spektrum (70 eV): 347 ($\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{NO}_3$), 332 ($\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{NO}_3$), 302 ($\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{NO}_3$), 165 ($\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}_2$), 87 ($\text{C}_5\text{H}_{11}\text{O}$). Elementární analýza pro oxim ethyl-4-(7-methoxy-3,7-dimethyl-2-oktenyloxyfenyl)ketonu $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{NO}_3$ (333, 456): vypočteno 72,03 % C, 9,37 % H, 4,20 % N; nalezeno 72,24 % C, 9,38 % H, 4,39 % N.

Příklad 3

K roztoku 610 mg oximu ethyl-4-(3,7-dimethyl-2,6-oktadienyl-2-oxo-3-fenyl)ketonu v 5 ml bezvodého dimethylformamidu bylo přidáno za míchání při teplotě 15–20 °C 49 mg NaH . Po skončení vývinu plynu bylo do reakční směsi přidáno při téže teplotě 340 mg destilovaného bromoctanu ethyl-4-(3,7-dimethyl-2,6-oktadienyl-2-oxo-3-fenyl)ketonu a vše bylo ponecháno stát přes noc. Po zředění směsi vodou a extrakci diethyletherem se odparek promyté a vysušené etherické vrstvy dále dělil sloupcovou chromatografií (Al_2O_3 s 2 hmotn. % vody; eluční činidlo: petrolether obsahující až 20 obj. % diethyletheru). Bylo získáno 587 mg (75 %) O-ethoxykarbonylmethyloximu ethyl-4-(3,7-dimethyl-2,6-oktadienyl-2-oxo-3-fenyl)ketonu.

Elementární analýza pro $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{NO}_4$ (387, 502): vypočteno 71,28 % C, 8,58 % H, 3,61 % N; nalezeno 71,05 % C, 8,52 % H, 3,50 % N.

Příklad 4

Analogicky postupu uvedenému v příkladě 3 byly připraveny z oximu ethyl-4-(3,7-dimethyl-2,6-oktadienyl-2-oxo-3-fenyl)ketonu, oximu ethyl-4-(6,7-epoxy-3,7-dimethyl-2-oktenyloxyfenyl)ketonu a oximu ethyl-4-(7-ethoxy-3,7-dimethyl-2-oktenyloxyfenyl)ketonu:

O-methoxykarbonylmethyloxim ethyl-4-(3,7-dimethyl-2,6-oktadienyl-2-oxo-3-fenyl)ketonu, O-karboxymethyloxim ethyl-4-(3,7-dimethyl-2,6-oktadienyl-2-oxo-3-fenyl)ketonu, O-ethoxykarbonylmethyloximethyl-4-(6,7-epoxy-3,7-dimethyl-2-oktenyloxyfenyl)ketonu a O-karboxymethyloximethyl-4-(7-ethoxy-3,7-dimethyl-2-oktenyloxyfenyl)ketonu. Pro O-methoxykarbonylmethyloxim ethyl-4-(3,7-dimethyl-2,6-oktadienyl-2-oxo-3-fenyl)ketonu $\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NO}_4$ (373, 476): vypočteno 70,74 % C, 8,37 % H, 3,75 % N; nalezeno 70,82 % C, 8,12 % H, 3,73 % N. MS spektrum (70 eV): 373 ($\text{C}_{22}\text{H}_{31}\text{NO}_4$), 342 ($\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{NO}_3$), 284 ($\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{NO}$), 237 ($\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_4$), 148 ($\text{C}_9\text{H}_{10}\text{NO}$), 69 (C_5H_9).

Pro O-karboxymethyloxim ethyl-4-(3,7-dimethyl-2,6-oktadienyl-2-oxo-3-fenyl)ketonu $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}_4$ (359, 450): vypočteno 70,16 % C, 8,13 % H,

209065

3,89 % N; nalezeno 69,84 % C, 8,10 % H, 3,73 % N.

Pro O-ethoxykarbonylmethyloxim ethyl-4-(6,7-epoxy-3,7-dimethyl-2-oktenyloxyfenyl)ketonu $C_{23}H_{33}NO_5$ (403, 502) vypočteno 68,46 % C, 8,24 % H, 3,47 % N; nalezeno 68,22 % C, 7,90 % H, 3,65 % N.

Pro O-karboxymethyloxim ethyl-4-(7-ethoxy-3,7-dimethyl-2-oktenyloxyfenyl)ketonu $C_{23}H_{35}NO_5$ (405, 518): vypočteno 68,11 % C, 8,70 % H; nalezeno 68,44 % C, 8,53 % H. IČ spektrum (4 %, CCl_4): 1764, 1732 (γ C=O), 1676 (γ C=C), 1610 cm^{-1} (γ C=N). MS spektrum (70 eV): 405 ($C_{23}H_{35}NO_5$), 390 ($C_{22}H_{32}NO_5$), 360 ($C_{21}H_{30}NO_5$), 223 ($C_{11}H_{13}NO_4$), 148 ($C_9H_{10}NO$), 87 ($C_5H_{11}O$).

Příklad 5

Ke 400 mg oximu ethyl-4-(3,7-dimethyl-2,6-oktadienyloxyfenyl)ketonu bylo při teplotě 10–20 °C za intenzivního míchání přikapáno 5 ml roztoku kyseliny monoperftalové v bezvodém diethyletheru (50 mg/ml). Pak bylo vše ponecháno stát při téže teplotě přes noc. Po odfiltrování vzniklé kyseliny ftalové byl filtrát vytřepán mezi nasycený vodný roztok $NaHCO_3$ a diethylether. Odparek promyté a vysušené etherické vrstvy byl pak dělen na sloupci Al_2O_3 se 2 hmotn.% vody. Bylo tak získáno (eluční činidlo: petrolether obsahující až 50 obj. % diethyletheru) 210 mg (50 %) oximu ethyl-4-(6,7-epoxy-3,7-dimethyl-2-oktenyloxyfenyl)ketonu (b. t. 55–8 °C). Produkt byl podle plynově chromatografické analýzy schodný se sloučeninou připravenou způsobem popsáným v příkladě 2.

Příklad 6

Směs 700 mg oximu ethyl-4-(3,7-dimethyl-2,6-oktadienyloxyfenyl)-ketonu a 700 mg octanu rtuťnatého ve 12 ml bezvodého ethanolu byla 90 minut míchána při teplotě 15–20 °C. Reakční směs byla pak ochlazená ledem a byly k ní přidány 3 ml 3M NaOH a roztok 47 mg $NaBH_4$ ve 2 ml 3M NaOH. Vše bylo dále při teplotě 15–20 °C mícháno 3 hodiny. Po vytřepání reakční směsi mezi petrolether a vodou získaná organická vrstva byla

po vysušení nad bezvodým $MgSO_4$ a odpaření petroletheru za sníženého tlaku dělena chromatograficky na Al_2O_3 s 2 hmotn. % vody (eluční činidlo: petrolether obsahující až 20 obj.% diethyletheru). Získalo se 350 mg (44 %) chromatograficky čistého oximu ethyl-4-(7-ethoxy-3,7-dimethyl-2-oktenyloxyfenyl)ketonu (b. v. 180–2 °C/13 Pa). Produkt byl podle PCH analýzy totožný se sloučeninou připravenou způsobem popsáným v příkladě 2.

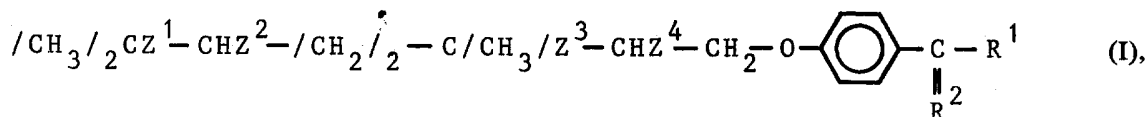
Biologická účinnost sloučenin podle vynálezu byla testována na základě aktivity hmyzího juvenilního hormonu. Látky byly aplikovány topicky v 1 mikrolitru acetonu v ředění 1 : 10, 1 : 100 atd. na čerstvě slevčené larvy posledního instaru ploštice (čeleď Pyrrhocoridae a Pentatomidae) respektive na čerstvě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

Tabulka 1

oxim ethyl-4-(6,7-epoxy-3,7-dimethyl-2-oktenyloxyfenyl)ketonu	Dysdercus cingulatus: 1 Graphosoma italicum: 5
oxim ethyl-4-(7-ethoxy-3,7-dimethyl-2-oktenoxyfenyl)ketonu	Tenebrio molitor: 1
0-ethoxykarbonylmethyloxim ethyl-4-(6,7-epoxy-3,7-dimethyl-2-oktenoxyfenyl)ketonu	Dysdercus singulatus: 1 Graphosoma italicum: 10
0-karboxymethyloxim ethyl-4-(7-ethoxy-3,7-dimethyl-2-oktenoxyfenyl)ketonu	Graphosoma italicum: 1 Tenebrio molitor: 1
Srovnávací látka: methylester kyseliny 3,6,10,10-teramethyl-2-undecenové	Dysdercus cingulatus: 5 Graphosoma italicum: 8 Tenebrio molitor: 10

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Insekticidní prostředek s účinkem juvenilního hormonu vyznačený tím, že jako účinnou látku obsahuje sloučeniny obecného vzorce I



kde symboly Z^1, Z^2 spolu tvoří vazbu -O- nebo Z^1 značí alkoxykupinu s rovným nebo rozvětveným řetězcem s maximálně 3 atomy uhlíku a Z^2 značí vodík

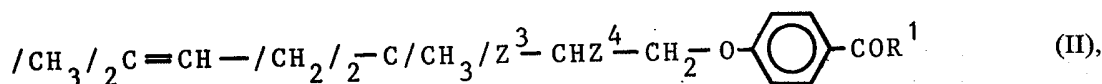
symboly Z^3, Z^4 představují vodík nebo spolu tvoří dvojnou vazbu

symbol R^1 značí methyl- nebo ethylskupinu

symbol R^2 značí skupinu NOH nebo NOR^3 nebo $NOCH_2COOR^4$, kde symbol R^3 značí alkyl nebo

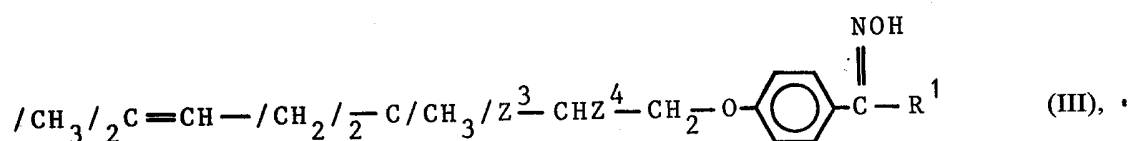
alkoxyalkyl obojí s rovným nebo rozvětveným řetězcem s maximálně 6 atomy uhlíku, symbol R^4 představuje vodík nebo alkyl s rovným nebo rozvětveným řetězcem s maximálně 3 atomy uhlíku.

2. Způsob přípravy sloučenin podle bodu 1 vyznačený tím, že se nechá reagovat ketoether obecného vzorce II



kde symboly Z^3, Z^4, R^1 značí totéž co ve vzorci I s hydroxylaminem hydrochloridem v prostředí ethanolu za přítomnosti NaOH při teplotě

15–20 °C za vzniku oximu ketoetheru obecného vzorce III

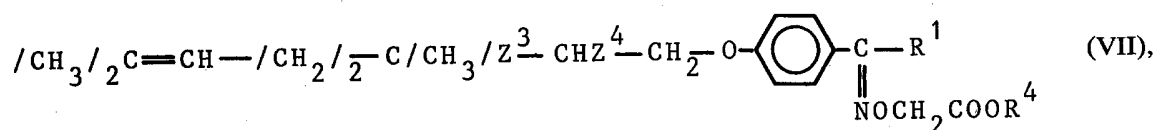
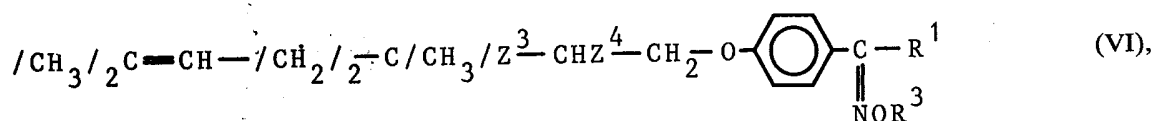


kde symboly Z^3, Z^4, R^1 značí totéž co ve vzorci I jenž pak reaguje za přítomnosti NaH se sloučeninami obecného vzorce IV nebo V



kde symboly R^3, R^4 mají výše uvedený význam za

vzniku sloučenin obecného vzorce VI nebo VII



kde symboly Z^3, Z^4, R^1, R^3, R^4 mají význam uvedený výše a ty dále reagují s kyselinou monoperftalovou při teplotě 15–20 °C nebo se sloučeninami Z^1H , kde symbol Z^1 značí totéž co ve vzorci I,

v přítomnosti rtuťnaté sole s výhodou octanu rtuťnatého za vzniku reakčního meziprojektu reagujícího in situ s $NaBH_4$ na konečné produkty obecného vzorce I.