

Syntéza esterov kyseliny *trans*-2,2-dichlór-3-fenylcyklopropánkarboxylovej a kyseliny (+)-*trans*-chryzantémovej

P. WINTERNITZ, E. BEŠKA, E. SOHLER, P. RAPOŠ

*Výskumný ústav agrochemickej technológie,
Bratislava*

Syntetizovalo sa sedem esterov kyseliny *trans*-2,2-dichlór-3-fenylcyklopropánkarboxylovej a kyseliny (+)-*trans*-chryzantémovej. Syntetizované látky nemajú pozoruhodnejší insekticídny účinok.

Syntetické pyretróidy sú látky chemickou štruktúrou príbuzné pyretrínom a cinerínom, prirodzeným insekticídnym zložkám extraktu z kvetov niektorých druhov rastlín rodu *Chrysanthemum* L. Sú to kontaktné insekticídy s neobyčajne rýchlym omračujúcim účinkom a vysokou toxicitou pre hmyz a súčasne s nepatrnou toxicitou pre teplokrvných živočíchov. Pri používaní pyretróidov nedochádza k vzniku rezistentných kmeňov hmyzu. Táto skutočnosť zvyrazňuje význam pyretróidov najmä v súvislosti s rýchle sa šíriacou rezistenciou hmyzu voči chlórovaným uhľovodíkom a organofosforovým insekticídom. Zo známych pyretróidov komerčný význam nadobudli aletrín, furetrín a cyketrín. Približne rovnakú účinnosť ako aletrín majú dosahovať jeho deriváty, v ktorých kyselina chryzantémová je nahradená kyselinou *trans*-2,2-dichlór-3-fenylcyklopropánkarboxylovou [1].

Nové štruktúry pyretróidov si v posledných rokoch chránila japonská firma Sumitomo [2—4]. Ide o estery kyseliny chryzantémovej, resp. kyseliny pyretróvej s *N*-hydroxymetylfalimidmi, *N*-hydroxymetylmaleínimidmi a *N*-hydroxymetylgutarimidmi.

Cieľom práce bolo pripraviť niekoľko nových typov pyretróidov, v ktorých na rozdiel od dosiaľ známych sme nahradili alkoholickú časť a v niektorých prípadoch aj kyselinovú časť molekuly ľahšie dostupnými látkami.

Experimentálna časť

Chlorid kyseliny trans-2,2-dichlór-3-fenylcyklopropánkarboxylovej

Reakciou etylesteru kyseliny škoricovej s práškovým trichlóroctanom sodným sme získali etylester kyseliny *trans*-2,2-dichlór-3-fenylcyklopropánkarboxylovej (b. v. 93 °C, 0,01 torr). Kyslou hydrolyzou vzniknutá voľná kyselina mala b. t. 109—110 °C (*n*-pentán—cyklohexán) [5]. Reakciou s tionylchloridom sme získali chlorid kyseliny *trans*-2,2-dichlór-3-fenylcyklopropánkarboxylovej s b. v. 112—113 °C (8 torr) [1].

Kyselina (+)-trans-chryzantémová

Roztok 100 g extraktu z pyretróvych kvetov (ca 20 % obsah insekticídnych zložiek) a 11,22 g hydroxidu draselného v 400 ml etanolu (90 %-ný) sme 5 hodín varili pod spätným chladičom. Po skončení hydrolyzy sme oddestilovali 375 ml zmesi etanol—voda. Posledné zvyšky rozpúšťadla sa oddestilovali za zníženého tlaku. Do odparku sme pridali 500 ml vody a 200 ml benzénu a zmes sme dôkladne pretrepali. Spodnú vodnú vrstvu sme

oddelili a extrahovali éterom (3×100 ml). Z vodnej vrstvy po okyslení koncentrovanou kyselinou solnou sa vylúčila tmavá olejovitá zmes karboxylových kyselín. Po jej pretrepaní s éterom (5×100 ml) sme spojené éterové extrakty vysušili bezvodým síranom sodným, odfarbili aktívnym uhlím a prefiltrovali. Jasnožltý roztok sme pretrepli s nasýteným vodným roztokom hydrouhličitanu sodného (10×100 ml) a vodný roztok sme okyslili koncentrovanou kyselinou solnou. Získanú zmes karboxylových kyselín sme opäť extrahovali éterom (3×100 ml), éterový roztok sme preprali s vodou, vysušili a rozpúšťadlo oddestilovali. Odparok vážiaci 8 g sme rozpustili v 50 ml *n*-pentánu, malú nerozpustnú časť sme oddelili filtráciou a filtrát sme zahustili do sucha. Zvyšok sme predestilovali s vodnou parou a destilát sme pretrepli s *n*-pentánom (3×100 ml). Po vysušení extraktu a oddestilovaní rozpúšťadla sme získali surový produkt o váhe 4,3 g. Frakčnou destiláciou sme získali 3,8 g kyseliny (+)-*trans*-chryzantémovej s b. v. 92—93 °C (0,2—0,3 torr), $n_D^{20} = 1,4753$ [6].

Analýza

Pre $C_{10}H_{16}O_2$ ($M = 168,23$)

vypočítané:	71,39 % C,	9,59 % H;
zistené:	71,16 % C,	9,31 % H.

Chlorid kyseliny (+)-*trans*-chryzantémovej

Roztok 3,36 g (0,02 mólu) kyseliny (+)-*trans*-chryzantémovej a 4,76 g (0,04 mólu) redestilovaného tionylchloridu v 50 ml bezvodého *n*-pentánu sme 13 hodín varili pod spätným chladičom. Po skončení reakcie sme za zníženého tlaku oddestilovali rozpúšťadlo a nadbytok tionylchloridu. Získali sme 3,68 g chloridu kyseliny (+)-*trans*-chryzantémovej vo forme jasnožltého oleja, ktorý sme pre ďalšie syntézy nečistili.

3,4-Dichlór-2(5H)-furanon-5-yl-ester kyseliny *trans*-2,2-dichlór-3-fenylcyklopropánkarboxylovej (III)

Zmes 4,99 g (0,02 mólu) chloridu kyseliny *trans*-2,2-dichlór-3-fenylcyklopropánkarboxylovej, 3,39 g (0,02 mólu) kyseliny mukochlórovej a 100 ml bezvodého xylénu sme 2 hodiny varili pod spätným chladičom. Po skončení vývoja chlorovodíka sme hnedožltý reakčný roztok pretrepli s nasýteným vodným roztokom hydrouhličitanu sodného (2×50 ml) a potom s vodou. Po oddelení a vysušení xylénovej vrstvy sme rozpúšťadlo oddestilovali za zníženého tlaku. Zvyšok vážiaci 7,4 g sme prekryštalizovali z etanolu a potom dvakrát z *n*-pentánu. Získali sme 2,3 g bezfarebnej kryštalickej látky (b. t. 121 — 122,5 °C).

Analýza

Pre $C_{14}H_8Cl_4O_4$ ($M = 382,04$)

vypočítané:	44,00 % C,	2,11 % H,	37,11 % Cl;
zistené:	44,31 % C,	2,19 % H,	37,27 % Cl.

3-Fenoxy-4-chlór-2(5H)-furanon-5-yl-ester kyseliny *trans*-2,2-dichlór-3-fenylcyklopropánkarboxylovej (IV)

Zmes 4,99 g (0,02 mólu) chloridu kyseliny *trans*-2,2-dichlór-3-fenylcyklopropánkarboxylovej, 4,53 g (0,02 mólu) kyseliny fenoxymukochlórovej (3-fenoxy-4-chlór-5-hydroxy-2(5H)-furanón) a 50 ml bezvodého xylénu sme 2 hodiny varili pod spätným chladičom.

Po pretrepaní s vodným roztokom hydrouhličitanu sodného a s vodou sme xylénovú vrstvu vysušili a rozpúšťadlo za zníženého tlaku oddestilovali. Zvyšok o váhe 7,6 g vykryštalizoval až po niekoľkých dňoch. Kryštalizáciou zo zmesi *n*-pentán—chloroform sme získali 3,4 g kryštalickej látky o b. t. 124—127 °C. Po opakovanej kryštalizácii a odfarbení aktívnym uhlím sme dostali 2,8 g bezfarebnej kryštalickej látky s b. t. 130—131 °C. Výťažok je 31,8 %.

Analýza

Pre $C_{20}H_{13}Cl_3O_5$ ($M = 439,69$)

vypočítané: 54,61 % C,	2,98 % H,	24,20 % Cl;
zistené: 54,90 % C,	3,30 % H,	24,25 % Cl.

3,4-Dichlór-2(5H)-furanon-5-yl-ester kyseliny (+)-trans-chryzantémovej (V)

Zmes 5,6 g (0,03 mólu) chloridu kyseliny (+)-*trans*-chryzantémovej, 5,07 g (0,03 mólu) kyseliny mukochlórovej a 80 ml bezvodého benzénu sme 4 hodiny varili pod spätným chladičom. Po oddestilovaní rozpúšťadla sme zvyšok vážiaci 10,5 g opätovne rozpustili v 200 ml chloroformu. Chloroformový roztok sme pretrepli s nasýteným vodným roztokom hydrouhličitanu sodného a potom s vodou. Po vysušení bezvodým síranom sodným sme roztok odfarbili aktívnym uhlím a rozpúšťadlo oddestilovali za zníženého tlaku. Zvyšok bol jasnožltý hustý olej o váhe 9 g, ktorý ani po dlhšom čase nevykryštalizoval. Po rozpustení v 100 ml *n*-pentánu a opätovnom odfarbení aktívnym uhlím sme rozpúšťadlo oddestilovali za zníženého tlaku. Získali sme jasnožltý olejovitý produkt o váhe 7,9 g s $n_D^{20} = 1,5100$. Výťažok je 82,6 %.

Analýza

Pre $C_{14}H_{16}Cl_2O_4$ ($M = 319,19$)

vypočítané: 52,66 % C,	5,10 % H,	22,21 % Cl;
zistené: 52,68 % C,	5,06 % H,	22,35 % Cl.

3-Fenoxy-4-chlór-2(5H)-furanon-5-yl-ester kyseliny (+)-trans-chryzantémovej (VI)

Zmes 3,73 g (0,02 mólu) chloridu kyseliny (+)-*trans*-chryzantémovej, 4,53 g (0,02 mólu) kyseliny fenoxymukochlórovej (3-fenoxy-4-chlór-5-hydroxy-2(5H)-furanón) a 50 ml bezvodého benzénu sme 4 hodiny varili pod spätným chladičom. Po skončení reakcie sme rozpúšťadlo oddestilovali a zvyšok sme rozpustili v 50 ml chloroformu. Chloroformový roztok sme pretrepli s nasýteným roztokom hydrouhličitanu sodného a s vodou. Po vysušení síranom sodným sme chloroform oddestilovali za zníženého tlaku. Zvyšok vo forme bezfarebného oleja vážil 7,28 g; $n_D^{20} = 1,5340$. Výťažok je 96,6 %.

Analýza

Pre $C_{20}H_{21}ClO_5$ ($M = 376,84$)

vypočítané: 63,75 % C,	5,61 % H,	9,43 % Cl;
zistené: 63,64 % C,	5,70 % H,	9,65 % Cl.

N-Ftalimidometyléster kyseliny trans-2,2-dichlór-3-fenylcyklopropánkarboxylovej (VII)

Zmes 2,49 g (0,01 mólu) chloridu kyseliny *trans-2,2-dichlór-3-fenylcyklopropánkarboxylovej*, 1,77 g (0,01 mólu) *N*-hydroxymetylfталimidu, 2,37 g (0,03 mólu) bezvodého pyridínu a 40 ml bezvodého benzénu sme za miešania zahrievali 5 hodín na teplotu 60—65 °C. Po skončení reakcie sme zmes obsahujúcu suspendovaný pyridíniumchlorid pretrepali so zriedenou kyselinou solnou, s nasýteným vodným roztokom hydrouhličitanu sodného a nakoniec s vodou. Benzénovú vrstvu sme po vysušení zbavili rozpúšťadla destiláciou za zníženého tlaku. Zvyšok o váhe 3,1 g predstavuje výtazok 79,5 %; b. t. 161—162 °C (etanol).

Analýza

Pre $C_{19}H_{13}Cl_2NO_4$ ($M = 390,23$)

vypočítané:	18,17 % Cl,	3,59 % N;
zistené:	18,23 % Cl,	3,60 % N.

2-Cyklohexylfenylester kyseliny trans-2,2-dichlór-3-fenylcyklopropánkarboxylovej (VIII)

Zmes 2,49 g (0,01 mólu) chloridu kyseliny *trans-2,2-dichlór-3-fenylcyklopropánkarboxylovej*, 1,76 g (0,01 mólu) 2-cyklohexylfenolu, 2,37 g (0,03 mólu) bezvodého pyridínu a 40 ml bezvodého benzénu sme za miešania varili 4 hodiny pod spätným chladičom. Reakčnú zmes sme pretrepali so zriedenou kyselinou solnou, s nasýteným vodným roztokom hydrouhličitanu sodného a nakoniec s vodou. Z benzénovej vrstvy po jej vysušení sme rozpúšťadlo oddestilovali za zníženého tlaku. Zvyšok váziaci 3,67 g po niekoľkých dňoch vykryštalizoval. Po kryštalizácii z etanolu sme získali bezfarebné ihličky o váhe 3,2 g s b. t. 105 °C. Výtazok je 82,3 %.

Analýza

Pre $C_{22}H_{22}Cl_2O_2$ ($M = 389,33$)

vypočítané:	67,85 % C,	5,69 % H,	18,20 % Cl;
zistené:	67,96 % C,	5,90 % H,	18,55 % Cl.

3,3-Dimetyl-5-cyklohexen-1-on-5-yl-ester kyseliny trans-2,2-dichlór-3-fenylcyklopropánkarboxylovej (IX)

Zmes 2,49 g (0,01 mólu) chloridu kyseliny *trans-2,2-dichlór-3-fenylcyklopropánkarboxylovej*, 1,40 g (0,01 mólu) 5,5-dimetyldihydrorezorcinolu, 2,37 g (0,03 mólu) bezvodého pyridínu a 40 ml bezvodého benzénu sme za miešania zahrievali 5 hodín na vodnom kúpeli. Reakčnú zmes sme pretrepali so zriedenou kyselinou solnou, s nasýteným vodným roztokom hydrouhličitanu sodného a nakoniec s vodou. Z benzénovej vrstvy sme po jej vysušení oddestilovali rozpúšťadlo za zníženého tlaku. Jasnožltý zvyšok o váhe 2,7 g postupne stuhol na sklovitú látku, ktorá sa z organických rozpúšťadiel nedala prekryštalizovať. Výtazok je 76,4 %.

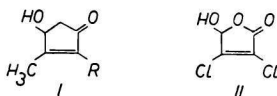
Analýza

Pre $C_{15}H_{18}Cl_2O_3$ ($M = 353,25$)

vypočítané:	61,20 % C,	5,13 % H,	20,07 % Cl;
zistené:	61,01 % C,	5,09 % H,	20,10 % Cl.

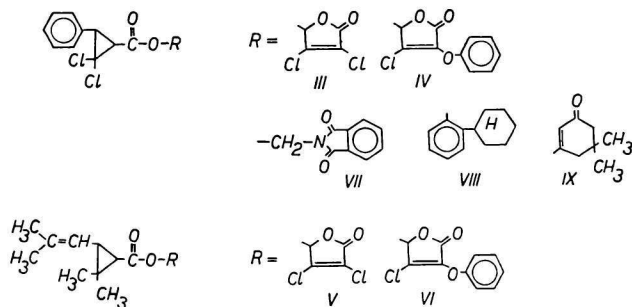
Výsledky a diskusia

K insekticídne najúčinnjším pyretroidom patria estery cyklopentenolónu (*I*). Vychádzajú zo štruktúrnej podobnosti s kyselinou mukochlórovou (*II*), považovali sme za zaujímavé pripraviť na jej báze nové typy pyretroidov a preskúmať ich insekticídnu účinnosť:



Sledovali sme i možnosť nahradiť kyselinu chryzantémovú kyselinou *trans*-2,2-dichlór-3-fenylcyklopropánkarboxylovou. S úspechom sa táto náhrada uskutočnila pri pyretroidoch na báze cyklopentenolónu [1]. Pokúsili sme sa rozšíriť tento poznatok aj na niektoré ďalšie alkoholy, ako je *N*-hydroxymetylftalimid, 2-cyklohexylfenol a 5,5-dimetyldihydrorezorcínol.

Pripravili sme sedem nových pyretroidov — esterov kyseliny *trans*-2,2-dichlór-3-fenylcyklopropánkarboxylovej a kyseliny (+)-*trans*-chryzantémovej.



Insekticídnu účinnosť zlúčenín sme stanovili na muche domácej (*Musca domestica*) topikálnou metódou a na zrniarovi čiernom (*Calandra granaria*) metódou Petriho misiek. Zistili sme, že testované látky majú len nepatrný, vcelku bezvýznamný insekticídny účinok.

Ak uvážime, že medzi geometrickými izomérmi aletrínu môže byť až stonásobný rozdiel v účinnosti voči muche domácej, nie je prekvapujúce, že i tá najmenšia zmena základnej štruktúry má ďalekosiahle dôsledky pre insekticídnu účinnosť. K insekticídne najúčinnším analógom aletrínu patria tie, ktoré majú na cyklopentenolónovom kruhu rovný β -nenасыtený bočný reťazec (R vo vzorci *I*).

Nасыtené bočné reťazce znižujú insekticídnu účinnosť. Zníženú účinnosť majú aj analógy s chlóralkenylovým radikálom. Jednou z príčin nízkej účinnosti nami syntetizovaných látok môže byť chlórová, resp. fenoxylóvá skupina v polohe 3. S ohľadom na poloacetálový charakter hydroxylovej skupiny pri kyseline mukochlórovej (*II*) možno predpokladať pri jej derivátoch zvýšenú citlivosť voči hydrolytickému štiepeniu, čo môže byť ďalšou príčinou nízkeho insekticídneho účinku.

Z poznatku, že *N*-ftalimidometylester kyseliny *trans*-2,2-dichlór-3-fenylcyklopropánkarboxylovej je insekticídne neúčinný, možno uzatvárať, že možnosť náhrady

kyseliny chryzantémovej nemá všeobecnú platnosť a bez straty insekticídnej účinnosti je možná náhrada iba pri derivátoch cyklopentenolónu.

СИНТЕЗ ЭФИРОВ *транс*-2,2-ДИХЛОР-3-ФЕНИЛЦИКЛОПРОПАНКАРБОНОВОЙ И (+)-*транс*-ХРИЗАНТЕМОВОЙ КИСЛОТ

П. Винтерниц, Э. Бешка, Э. Золер, П. Рапош

Исследовательский институт агрохимической технологии,
Братислава

Получилось 7 новых пиретроидов — эфиров *транс*-2,2-дихлор-3-фенилциклопропанкарбоновой и (+)-*транс*-хризантемовой кислот с некоторыми, более доступными соединениями содержащих в молекуле гидроксильную группу. Инсектицидная активность полученных веществ была определена на комнатной мухе (*Musca domestica*) топикальным методом и на *Calandra granaria* методом чашек Петри. Испытанные вещества обладают лишь незначительным инсектицидным действием.

Перевел М. Федоронько

SYNTHESIS OF ESTERS OF *trans*-2,2-DICHLORO-3-PHENYLCYCLOPROPANE CARBOXYLIC ACID AND (+)-*trans*-CHRYSANTHEMIC ACID

P. Winternitz, E. Beška, E. Sohler, P. Rapoš

Research Institute of Agrochemical Technology,
Bratislava

Seven new pyrethroides, esters of *trans*-2,2-dichloro-3-phenylcyclopropane carboxylic acid and (+)-*trans*-chrysanthemic acid with some easily available compounds containing hydroxyl group in the molecule were prepared. The insecticide activity of the substances thus synthesised was determined on *Musca domestica* by tropical method and on *Calandra granaria* by Petri-dish method. All substances subjected to testing revealed an insignificant insecticide activity only.

Translated by Z. Votický

LITERATÚRA

1. Novák J., Farkaš J., Šorm F., Čs. pat. 99 353 (1960).
2. Sumitomo Chemical Company, Ltd., Brit. pat. 985 006 (1965).
3. Sumitomo Chemical Company, Ltd., Franc. pat. 1 434 956 (1966).
4. Sumitomo Chemical Company, Ltd., Franc. pat. 1 430 939 (1966).
5. Novák J., Farkaš J., Šorm F., Čs. pat. 99 352 (1960).
6. Bátora V., *Chem. zvesti* 5, 104 (1951).

Do redakcie došlo 2. 2. 1967

V revidovanej podobe 16. 12. 1967

Adresa autorov:

Prom. biológ Pavel Winternitz, Ing. Emanuel Beška, RNDr. Ervín Sohler, Ing. Pavel Rapoš, CSc., Výskumný ústav agrochemickej technológie, Bratislava-Predmestie.