

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

19 ES	11 NUMERO	10 A1
	21 454.137	
	22 FECHA DE PRESENTACION	
	10-12-76	

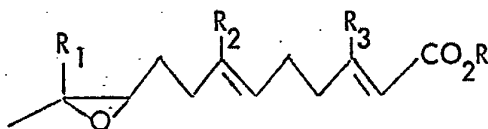
PATENTE DE INVENCION

50 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
Int. Cl. A-01 N 29/02 / C 07 C. 69/65 -		
- 5 OCT. 1977		
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C 07 C	
54 TITULO DE LA INVENCION		
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION POR SINTESIS DE TRIFLUOROMETIL ANALOGOS DE LAS HORMONAS JUVENILES DE INSECTOS"		
71 SOLICITANTE (ES)		
PATRONATO DE INVESTIGACION CIENTIFICA Y TECNICA "JUAN DE LA CIERVA"		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
SERRANO, 150 MADRID		
72 INVENTOR (ES)		
D. Francisco Camps Díez, D. José Coll Toledano, D. Angel Messeguer Peypoch y D. Adrian Roca Trescents		
73 TITULAR (ES)		
PATRONATO DE INVESTIGACION CIENTIFICA Y TECNICA "JUAN DE LA CIERVA"		
74 REPRESENTANTE		
D. JAVIER TRUEBA GUTIERREZ		

MEMORIA DESCRIPTIVA

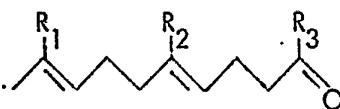
La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación por síntesis de trifluorometil análogos de las hormonas juveniles de insectos de fórmula general I

5

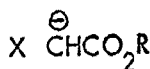


donde R representa un grupo alquilo de cadena corta, preferentemente metilo, y uno, dos o los tres grupos R₁, R₂ y R₃ pueden ser grupos trifluorometilo siendo los grupos restantes alquilos de cadena corta, lineal o ramificada, preferentemente grupos metilo o etilo, caracterizado porque se hace reaccionar una cetona de fórmula general II

10



con un anión de fórmula general III



15

donde R, R₁, R₂ y R₃ tienen el significado anterior y X es un grupo estabilizador del anión, tal como un grupo trifenilfosfonio un radical dialquilfosfonico, (RO)₂(O)P, donde R tiene el significado anterior, y el producto así obtenido, se trata con un agente oxidante apropiado, para la epoxidación selectiva del doble enlace terminal.

20

Entre las bases que preferentemente pueden emplearse para generar in situ el anión de fórmula general III se encuentran hidruros de metales alcalinos, tales como hidruro sódico, alcóxidos de metales alcalinos o alcalinotérreos, tales como etóxido sódico y ter-butóxido potásico, y derivados alquílicos de metales alcalinos o alcalinotérreos, tales como n-butil litio.

25

Entre los disolventes que preferentemente pueden emplearse en el primer paso del procedimiento de la presente invención se encuentran disolventes apolares, tales como n-hexano y benceno, disolventes hidroxílicos, tales como metanol y etanol y disolventes dipolares apróticos, tales como dimetilformamida o hexametilfosforotriamida.

30

La temperatura de esta reacción puede oscilar dentro del intervalo comprendido entre -30°C y la de reflujo del disolvente empleado, siendo el intervalo preferido de -10° a 100°C.

Aunque por variación de estas condiciones se puede controlar la estereoquímica de los dobles enlaces resultantes en la reacción, dicha variación no presupone una limitación en la aplicación de la presente invención.

5 La epoxidación selectiva del doble enlace terminal se logra preferentemente por tratamiento con perácidos orgánicos, tales como ácido m-cloroperbenzoico, ácido perbenzoico o ácido peracético, en hidrocarburos halogenados como disolvente, tales como cloroforno y cloruro de metileno, a temperaturas comprendidas entre -10°C y 30°C , o con ácidos inorgánicos oxidantes, tales como ácido hipocloroso o ácido hipobromoso, seguido de reacción con una base tal como etóxido sódico o hidróxido sódico
10 en una mezcla de agua y un disolvente miscible con ella tal como etanol o tetrahidrofurano, a temperaturas comprendidas entre -10°C y 30°C .

Se conoce que la cantidad de hormona juvenil natural presente en la hemolinfa y en el tejido "objetivo" de los insectos viene regulada por la formación de complejos con dos lipoproteínas sintetizadas en el cuerpo graso: una lipoproteína con una afinidad baja y una capacidad elevada frente a la hormona juvenil natural y una proteína enlazante ("binding protein") de menor tamaño que la anterior que exhibe una elevada afinidad, alta especificidad y pequeña capacidad frente a dicha hormona.
15

La función de estas lipoproteínas es prevenir el reparto no específico de la hormona juvenil natural en compartimentos celulares lipofílicos e inhibir su degradación por las esterazas generales de la hemolinfa. Cuando el insecto debe desembarazarse de las hormonas juveniles para que tenga lugar la metamorfosis, se liberan unas esterazas específicas del cuerpo graso que son capaces de convertir la hormona juvenil en ácido inactivo incluso aunque la hormona esté unida a la lipoproteína.
20

Aparentemente la afinidad entre la lipoproteína y la hormona es debida primordialmente a fuerzas no polares más bien que a fuerzas electrostáticas y se supone que el "punto de unión" (binding site) sobre la proteína acepta sólo aquellas moléculas con un balance correcto entre grupos polares y no polares.
25

Por otra parte, se ha comprobado que los procesos de degradación de la hormona juvenil dentro del insecto implican la hidrólisis del ester y la hidratación del epóxido, seguida de la excreción del diol ácido, presumiblemente en forma de sulfato. Los procesos oxidativos no parecen jugar un papel significativo en el catabolismo de las hormonas juveniles naturales, aunque se sabe que las oxidazas microsómicas son impor-
30

tantes en la degradación de los bioanálogos de dichas hormonas.

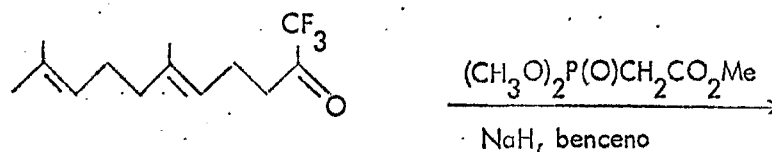
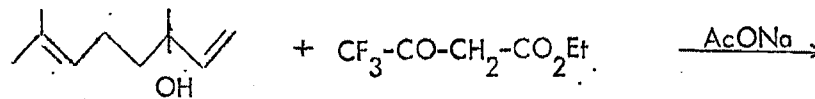
De los resultados observados al sustituir átomos de hidrógeno por átomos de flúor en fármacos (cf. R. Filler, Chem. Technology 4,752 (1974)) se puede esperar que la introducción del grupo trifluorometilo en las hormonas juveniles de insectos produzca efectos tales como: a) una mayor estabilidad a la degradación oxidativa y térmica. b) un aumento de la liposolubilidad. c) modificaciones conformacionales de la cadena carbonada debido a la mayor electronegatividad del grupo trifluorometilo respecto al grupo metilo.

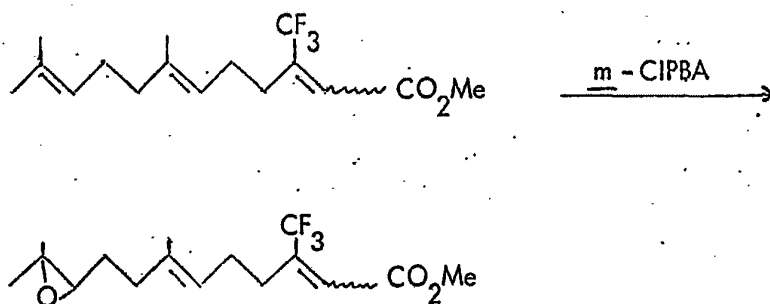
El primero de dichos efectos conferiría a los trifluorometil análogos de las hormonas juveniles de la presente invención una mayor resistencia que la exhibida por las hormonas juveniles naturales frente a la degradación ambiental así como frente a los mecanismos de degradación oxidativa de los propios insectos. Los otros dos efectos mencionados afectarían al transporte de estos análogos en la hemolinfa del insecto y a su catabolismo frente a los sistemas enzimáticos, lo que podría ocasionar un bloqueo o inhibición de dichos sistemas con la consiguiente influencia sobre la metamorfosis del insecto por persistencia de las propias hormonas juveniles naturales (efecto sinérgico) o del bioanálogo fluorado (efecto juvenilizador) en el último estadio pupal del insecto.

Es evidente que la actividad biológica apuntada capacitaría a los compuestos de la presente invención para el control de plagas agrícolas, empleados directamente como tales o como componentes de formulaciones apropiadas.

Sin que ello presuponga una limitación en el empleo del procedimiento de la presente invención, vamos a describir un ejemplo de aplicación específica a la preparación del 10-epoxi-3-trifluorometil-7,11-dimetildodeca-2,6-dienoato de metilo (I, $R_1=R_2=CH_3$, $R_3=CF_3$) de acuerdo con el siguiente esquema:

ESQUEMA





15 1,1,1-Trifluoro-6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona. Una mezcla de linalol (5,6 g, 0,036 mol), 3-oxo-4,4,4-trifluorobutanoato de etilo (18,41 g, 0,045 mol) y acetato sódico (0,055 g) se calentó a 150° durante 24 h, eliminándose el etanol formado por destilación. Al cabo de este tiempo, el análisis por cromatografía de gases (2m x 2 mm, QF sobre Chromosorb W al 5%, 90°), reveló la desaparición del linalol y la formación de la 1,1,1-trifluoro-6,10-dimetilundeca-5,9-dien-2-ona (relación de isómeros $\underline{E}/\underline{Z}$ = 60/40). Por destilación a presión reducida se obtuvieron 6,7 g (78% rendimiento) de dicha mezcla isomérica (p.e. 67-74°/12 torr). Por destilación a presión reducida en una columna rotatoria de 12 g de dicha mezcla se obtuvieron diversas fracciones en las que la proporción entre los isómeros \underline{E} y \underline{Z} era : A= 20/80 (1,43 g), B= 30/70 (0,43 g), C= 60/40 (3,20 g) y D= 80/20 (2,97 g).

20

25 1 g de la fracción D se cromatografió a través de una columna de 40 x 1 cm, rellena de una suspensión de 25 g de sílica (70-230 mallas) en hexano (40 ml). Se inició la elución con hexano y se prosiguió con mezclas de hexano/cloruro de metileno, en proporción creciente de este último. Así se obtuvieron fracciones en las que la relación entre los isómeros \underline{E} y \underline{Z} era: 70/30 (225 mg), 84/16 (438 mg), 91/9 (179 mg) y 95/5 (70 mg).

30 IR (CCl₄) (80% \underline{Z}) : ν_{\max} 1762 cm⁻¹ ;
 (95% \underline{E}) : ν_{\max} 1762 cm⁻¹ .

^1H RMN (CCl_4) (80% Z): τ 4,8-5,1 (2H, banda, H-C=C cadena),
7,2-7,8 (8H, multipletes, CH_2^-), 8,0 (3H, doblete,
5 CH_3 en C-6), 8,4 (6H, doblete, CH_3 en C-10 y me-
tilo terminal);
95% E): τ 4,8-5,1 (2H, banda, H-C=C cadena),
7,2-7,8 (8H, multipletes, CH_2^-), 8,0 (3H, doblete,
 CH_3 en C-6), 8,3 (6H, doblete, CH_3 en C-10 y CH_3
terminal).

^{19}F RMN (CF_3COOH ref. ext.): (80% Z): ppm 0,95,
10 (95% E): ppm 0,74.

Análisis: calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{O}$: 63,40% C y 6,97% H;
encontrado: 63,47% C y 7,30% H

3-Trifluorometil-7,11-dimetildodeca-2,6,10-trienoato de metilo. Se adicionó lenta-
mente fosfonoacetato de trimetilo (0,910 g, 5,03 mmol), disuelto en 10 ml de benceno,
15 sobre una suspensión de hidruro sódico (0,120 g) en 20 ml de benceno, bajo atmósfera
de nitrógeno y agitación magnética, a temperatura ambiente. Cuando cesó el despren-
dimiento de hidrógeno, se añadió una disolución de 1,1,1-trifluoro-6,10-dimetilundeca-
-5,9-dien-2-ona (0,980 g, 3,95 mmol) en 10 ml de benceno anhidro. A las cinco horas
de iniciada la reacción, el crudo se hidrolizó con agua acidulada, se lavó con solución
20 saturada de bicarbonato sódico y con agua. Las fracciones acuosas se extrajeron con
éter (3 x 30 ml). Los extractos reunidos se secaron sobre sulfato magnésico y el disol-
vente se eliminó por destilación a presión reducida. El análisis por cromatografía de ga-
ses reveló que la relación de los isómeros E y Z respecto del doble enlace formado era,
respectivamente, 66/34. El residuo (1,11 g) se cromatografió a través de una columna
25 de 24 x 2,2 cm, rellena con una suspensión de 38 g de sílica gel en 80 ml de hexano.
Al eluir con una mezcla de hexano/cloruro de metileno (3:1), se obtuvieron 0,658 mg
del isómero 2E del 3-trifluorometil-7,11-dimetildodeca-2,6,10-trienoato de metilo
(94% de rendimiento).

IR (CCl_4): ν_{max} 1738, 1670 cm^{-1}

^1H RMN (CCl_4): τ 3,76 (1H, s, H-C=C conj.), 4,8-5,2 (2H, banda,
30 H-C=C), 6,3 (3H, s, CH_3 ester), 8,02 (3H, doblete,
 CH_3 en C-7), 8,4 (6H, doblete, CH_3 en C-11 y -

CH₃ terminal).

¹⁹F RMN (CF₃COOH ref. ext.) (CCl₄): ppm -10.0

La elución con hexano/cloruro de metileno (7:3) dio 0,365 g del isómero Z:

5

IR (CCl₄): ν_{\max} 1748, 1670 cm⁻¹

¹H RMN (CCl₄): τ , 4,05 (1H, s, H-C=C conj.), 4,8-5,1 (2H, banda, H-C=C), 6,33 (3H, s, CH₃ ester), 7,7-8,0 (11H, multipletes, CH₂- y CH₃ en C-7), 8,4 (6H, doblete, CH₃ en C-11 y CH₃ terminal).

10

¹⁹F RMN (CF₃COOH ref. ext.) (CCl₄): ppm 15,9

Análisis: calculado para C₁₆H₂₃F₃O₂: 63, 16% C y 7,62% H;
encontrado: 62,95% C y 7,75% H.

10,11-Epoxi-3-trifluorometil-7,11-dimetildodeca-2,6-dienoato de metilo. Sobre una disolución de 2E-3-trifluorometil-7,11-dimetildodeca-2,6,10-trienoato de metilo -
15 (60% E respecto del doble enlace en C-6) (0,184 g, 0,6 mmol), en cloruro de metileno (2 ml), a temperatura ambiente, se adicionó ácido meta-cloroperbenzoico (0,139 g del 85% de riqueza, 0,69 mmol), disuelto en 2 ml de cloruro de metileno. A las cuatro horas de iniciada la reacción se filtró el crudo, se evaporó el disolvente y por cromatografía de capa fina preparativa sobre sílica, se obtuvieron 0,100 g de 10,11-epoxi-
20 -3-trifluorometil-7,11-dimetildodeca-2,6-dienoato de metilo.

IR (CCl₄): ν_{\max} 1730; 1670 cm⁻¹.

¹H RMN (CCl₄): τ , 3,80 (1H, s, H-C=C conj.), 4,75-5,15 (1H, banda, H-C=C), 6,35 (3H, s, CH₃ ester), 7,30-8,93 (18H, multipletes).

25

¹⁹F RMN (CF₃COOH ref. ext.) (CCl₄): pp, -9,92 (dos bandas correspondientes a los isómeros E, Z en C-6).

Por el mismo procedimiento se obtuvo el epóxido del isómero 2Z.

IR (CCl₄): ν_{\max} 1742, 1670 cm⁻¹

30

¹H RMN (CCl₄): τ , 4,08 (1H, s, H-C=C conj.), 4,8-5,1 (1H, banda, H-C=C), 6,33 (3H, s, CH₃ ester), 7,50 (1H, t, H-C = epox.), 7,65-8,05 (4H, multiplete, CH₂ C-5 y C-8), 8,23-9,00 (13H, multipletes, CH₂- en C-4 y C-9 y

3 grupos CH₃)

¹⁹F RMN (CF₃COOH ref. ext.) (CCl₄): ppm -16,0 (dos bandas correspondientes a los isómeros E, Z en C-6).

Análisis: calculado para C₁₆H₂₃F₃O₃, 60,00% C y 7,24% H;
encontrado: 59,59 % C y 7,47% H.

5

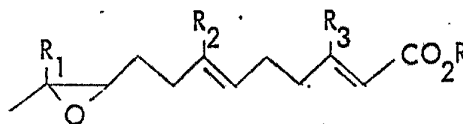
REIVINDICACIONES

10

Se reivindica como de nueva y propia invención la propiedad y explotación exclusiva de:

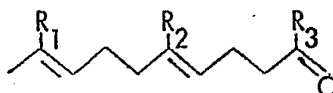
1) "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION POR SINTESIS DE TRIFLUOROMETIL ANALOGOS DE LAS HORMONAS JUVENILES DE INSECTOS" de fórmula general I:

15

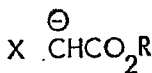


donde R representa un grupo alquilo de cadena corta, preferentemente metilo, y uno, dos o los tres grupos R₁, R₂ y R₃ pueden ser grupos trifluorometilo, siendo los grupos restantes, alquilos de cadena corta, lineal o ramificada, preferentemente grupos metilo o etilo, caracterizado porque se hace reaccionar una acetona de fórmula general II

20



con un anión de fórmula general III



25

donde R, R₁, R₂ y R₃ tienen el significado anterior y X es un grupo estabilizador del anión, y el producto así obtenido, se trata con un agente oxidante apropiado, para la epoxidación selectiva del doble enlace terminal.

30

2) Un procedimiento, según reivindicación 1, y caracterizado porque dicho grupo X, estabilizador del anión, es un grupo trifenilfosfonio.

3) Un procedimiento, según reivindicación 1, y caracterizado porque dicho grupo X, estabilizador del anión, es un radical dialquilsulfónico.

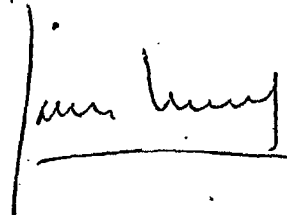
4) Un procedimiento, según reivindicaciones 1 y 3, y caracterizado por

que la epoxidación selectiva del doble enlace terminal se hace por tratamiento con pe
rácidos orgánicos, tales como ácido m-cloro-perbenzoico, ácido perbenzoico o ácido
peracético.

5 5) Un procedimiento, según reivindicaciones 1 y 3, y caracterizado por
que la epoxidación selectiva del doble enlace terminal se hace por tratamiento con áci
dos inorgánicos oxidantes, tales como ácido hipocloroso o ácido hipobromoso, seguido
de reacción con una base tal como etóxido sódico o hidróxido sódico.

10 6) Un procedimiento, según reivindicaciones anteriores, y caracterizado
porque interfiere la metamorfosis de los insectos y que pueden emplearse para el con-
trol de plagas.

7) "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION POR SINTESIS DE TRI
FLUOROMETIL ANALOGOS DE LAS HORMONAS JUVENILES DE INSECTOS", tal
y como se describe en el cuerpo de esta memoria y reivindicaciones que consta de 9 pá-
ginas escritas por una sola cara.

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Juan Luis", is written over a horizontal line. The signature is cursive and somewhat stylized.