

MINISTERIO DE INDUSTRIA  
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

19 ES	11	NUMERO	10 A1
	21	757138	
	22	FECHA DE PRESENTACION	
		10-12-76	

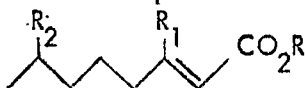
PATENTE DE INVENCIÓN

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
Int. Cl. 4: C07C 69/62. 69/608, A01N 37/06		
- 5 OCT. 1977		
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07C	
64 TITULO DE LA INVENCIÓN		
"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION POR SINTESIS DE DERIVADOS DE LOS ACIDOS 7-CICLOHEXIL-(o 7-FENIL)-3-ALQUIL-2-OCTENOICOS, CON ACTIVIDAD BIOMIMETICA DE 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 y Dña. María Elena Seba Font		
73 TITULAR (ES)		
PATRONATO DE INVESTIGACION CIENTIFICA Y TECNICA "JUAN DE LA CIERVA"		
74 REPRESENTANTE		
D. JAVIER TRUEBA GUTIERREZ		



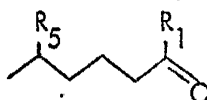
### MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación por síntesis de derivados de los ácidos 7-ciclohexil-(ó 7-fenil)-3-alkuil-2-octenoicos, con actividad biomimética de hormonas juveniles de insectos, de fórmula general I



5

donde R representa alquilo, alquenilo o aralquilo de cadena corta, lineal o ramificada, un cicloalquilo sencillo de 3-6 átomos de carbono o un policicloalquilo, como adaman-  
tilo, R<sub>1</sub> representa un alquilo de cadena corta, lineal o ramificada, y R<sub>2</sub> representa un  
ciclohexilo mono o disustituído, preferentemente en la posición cuatro, o en otra del  
10 anillo, por radicales R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> tales como hidrógeno, alquilo, de cadena corta lineal o  
ramificada, alcoxilo, de alcohol de cadena corta lineal o ramificada, epóxido, alco-  
xialquilo, hidroxialquilo, trifluorometilo, halógeno, alquiltio, alquiltioalquilo, nitro  
o hidroxilo, pudiendo tener ambos radicales el mismo o distinto significado, o R<sub>2</sub> repre-  
15 senta un fenilo sustituido preferentemente en la posición cuatro del anillo por uno de  
los radicales R<sub>3</sub> o R<sub>4</sub> indicados anteriormente, caracterizado porque se hace reaccionar  
una cetona de fórmula general II



II

20

con un reactivo apropiado para la introducción del grupo =CH-CO<sub>2</sub>R donde R<sub>1</sub> y R tie-  
nen el significado anterior y R<sub>5</sub> puede ser igual a R<sub>2</sub> o puede ser un precursor del mismo  
en el que los radicales R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se introduzcan después de la anterior reacción.

Entre los reactivos preferidos para la introducción del grupo =CH-CO<sub>2</sub>R  
cabe citar: aniones de fosonoacetatos, (RO)<sub>2</sub>P(O)CHCO<sub>2</sub>R; derivados de oxicarbonilme-  
tilidentrifenilfosforanos, (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>P=CHCO<sub>2</sub>R; aniones de trimetilsililacetatos, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>  
25 SiCHCO<sub>2</sub>R, donde R tiene el significado anterior.

25

Entre las bases que pueden emplearse preferentemente para generar in  
situ los aniones anteriores se encuentran hidruros de metales alcalinos, tales como hidru-  
ro sodico, alcóxidos de metales alcalinos o alcalinotérreos, tales como etóxido sódico  
y ter-butóxido potásico, y derivados alquílicos de metales alcalinos, tales como butil  
30 litio.

30



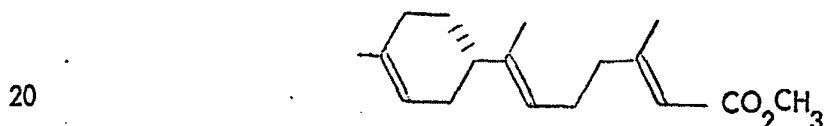
Entre los disolventes que pueden emplearse en el procedimiento de la presente invención se encuentran disolventes apolares, tales como n-hexano y benceno, disolventes hidroxilicos, tales como metanol y etanol, y disolventes dipolares apróticos, tales como dimetilformamida o hexametilfosforotriamida.

5 La temperatura de esta reacción puede oscilar dentro del intervalo comprendido entre  $-30^{\circ}\text{C}$  y la de reflujo del disolvente empleado, siendo el intervalo preferido de  $-10^{\circ}$  a  $100^{\circ}\text{C}$ .

El tiempo requerido para el procedimiento de la presente invención puede oscilar entre una y varias horas, preferentemente dentro del intervalo de 4 a 20 horas.

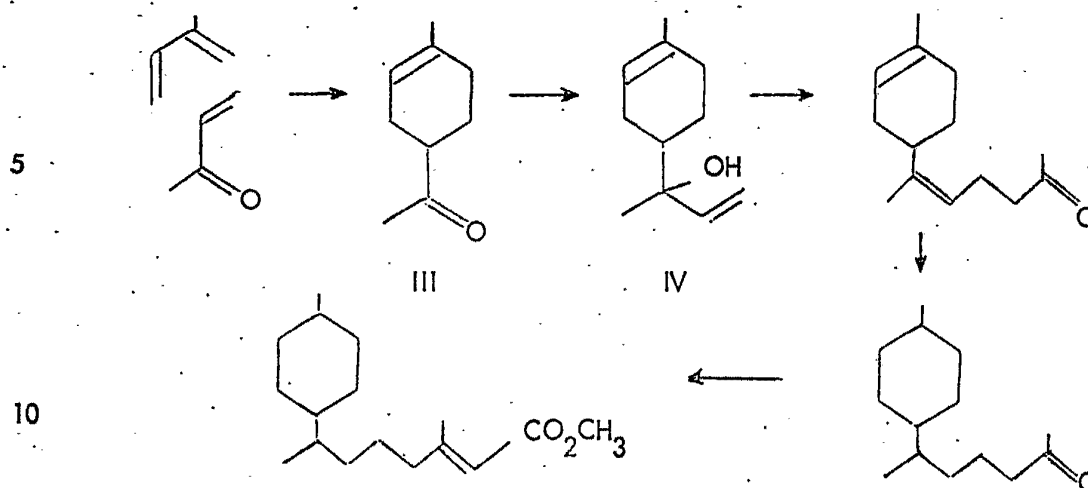
10 Aunque por variación de las condiciones experimentales, se puede variar la relación de estereoisómeros del doble enlace resultante en la reacción, dicha variación no presupone una limitación en la aplicación del procedimiento aquí descrito.

El esqueleto carbonado de los compuestos de la presente invención puede considerarse formalmente derivado de los esteres del ácido homofarnesoico, uno de los cuales es un precursor de una hormona juvenil natural de insectos, por formación de un enlace carbono-carbono entre un sustituyente y un punto adecuado de la cadena (cf F. Camps, J. Coll y M.E. Seba, An. Quim. 71, 322 (1975))



Como se describe más abajo en los ensayos biológicos, se ha comprobado que los compuestos de la presente invención, de fórmula general I, son útiles como plaguicidas no contaminantes, debido a sus propiedades biomiméticas de las hormonas juveniles de insectos y su aplicación en el último estadio preadulto de la metamorfosis de diversos insectos produce la muerte de los mismos, adultoides inviiables o inhibe la reproducción.

30 Sin que ello presuponga una limitación en el empleo del procedimiento de la presente invención vamos a describir un ejemplo de aplicación específica, correspondiente a la preparación del 3-metil-7-(4'-metilciclohexil)-2-octenoato de metilo (I:  $R_1 = \text{CH}_3$ ,  $R_2 = 4\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_{10}$ ,  $R = \text{CH}_3$ ), de acuerdo con el siguiente esquema:



Ejemplo

3-Metil-7-(4'-metilciclohexil)-2-octenoato de metilo (I:  $R_1 = CH_3$ ,  $R_2 = 4-CH_3C_6H_{10}$ ,  $R = CH_3$ ).

15 A una disolución de 6,8 g (10 ml, 0,1 mol) de isopreno y 7,0 g (8,1 ml, 0,1 mol) de metilvinilcetona en cloruro de metileno, se añadieron gota a gota y enfriando a 0° 2,6 g (1,1 ml, 0,01 mol) de tetracloruro de estaño. Transcurridas tres horas a dicha temperatura, la mezcla de reacción se dejó a la temperatura ambiente por espacio de una hora, y luego se trató sucesivamente con hidróxido sódico acuoso 2N, agua,

20 y solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secó con sulfato sódico, se eliminó el disolvente y destiló el residuo a presión reducida, dando 9,6 g de 4-metil-3-ciclohexenil metil cetona (III), p.e. 82-90° / 14 mm. IR ( $CCl_4$ )  $\nu_{max} = 1715\text{ cm}^{-1}$ . RMN ( $CCl_4$ )  $\tau = 4,65$  (1H, s, H-C=C), 7,95 (3H, s,  $CH_3$ -C=O), 8,35 (3H, s,  $CH_3$ -C=C), 7,5-8,2 (7H, protones ciclohexánicos).

25 El análisis del destilado por c.g.l. con columna de XE 60 a 110° reveló una pureza del 95% y la presencia de limoneno.

Se preparó bromuro de vinilmagnesio adicionando lentamente 3,21 g (30 mmol) de bromuro de vinilo a 0,63 g de magnesio (26 mmol) en 50 ml de tetrahidrofurano, y usando yoduro de metilo como iniciador de la reacción manteniendo la mezcla resultante a 65° durante una hora.

30

A la solución anteriormente preparada se adicionaron 2,76 g (20 mmol) de III tras dos horas a 65° se dejó a temperatura ambiente por espacio de otras dieciocho



horas. La mezcla de reacción se trató con solución acuosa de cloruro amónico, extra-  
jo varias veces con éter, y estos extractos reunidos se lavaron con solución acuosa satu-  
rada de cloruro sódico hasta neutralidad, se secaron y destilaron a presión reducida. Se  
obtuvieron 2,34 g de 3-(4-metil-3-ciclohexenil)-3-hidroxi-1-buteno (IV), p.e. 115°/  
5 /18 mm. RMN(CCl<sub>4</sub>)  $\tau$  = 3,9-5,15 (4H, absorción etilénica compleja, H-C=), 8,4  
(3H, s, ancho, CH<sub>3</sub>-C=), 8,8 (3H, s, CH<sub>3</sub>-COH), 7,5-8,5 (7H, protones ciclohexá-  
nicos).

Una mezcla de 2,32 g (14 mmol) de IV, 2,7 g (21 mmol) de acetilaceta-  
to de etilo y 24 mg (0,3 mmol) de acetato sódico, se calentó en un baño de aceite a -  
10 170° en un aparato equipado con una cabeza de destilación sobre una columna de re-  
lleno de 10 cm de longitud. Se recogió un destilado cuyo análisis demostró que se trata-  
ba de una mezcla de etanol y acetona, y una vez terminada la destilación de esta mez-  
cla se elevó la temperatura a 200°. Transcurridas veinte horas de reacción se recogió  
el crudo cuya destilación a presión reducida dió 1,9 g de 6-(4-metil-3-ciclohexenil)  
15 -5-hepten-2-ona, p.e. 90°/0,4 mm. RMN(CCl<sub>4</sub>)  $\tau$  = 4,7 (1H, banda ancha, H-C=  
ciclohexénico), 5,0 (1H, H-C= alifático, banda ancha), 7,95 (3H, s, CH<sub>3</sub>-C=O).

La elución mediante hexano conteniendo 2% de éter, a través de una -  
columna de silicagel (Merck 0,2-0,5 mm  $\phi$ , 30 g), de dicho destilado, permitió la se-  
paración de los isómeros Z y E con un elevado grado de pureza (90 y 93% respectiva-  
mente, c.g.l. en columna de Carbowax 20M a 180°).

Una mezcla de 824 mg (4 mmol) de 6-(4-metil-3-ciclohexenil)-5-hep-  
ten-2-ona, y 82 mg de platino sobre carbón activado (10% Pt), se hidrogenó en 30 ml  
de etanol absoluto, a temperatura ambiente y presión atmosférica, hasta completarse  
la absorción del gas. Tras separar el catalizador por filtración se eliminó el disolvente  
25 a presión reducida, obteniéndose la 6-(4-metilciclohexil)-2-heptanona (II: R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>,  
R<sub>2</sub>=4-CH<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>). IR(CCl<sub>4</sub>):  $\nu_{\max}$  = 1720 cm<sup>-1</sup>. RMN(CCl<sub>4</sub>):  $\tau$  = 7,7 (2H, t, CH<sub>2</sub>-  
-C=O), 7,98 (3H, s, CH<sub>3</sub>-C=O) C.G.L., en columna XE-60, a 100-170 (2°/min),  
da una relación de isómeros cis:trans 50:50.

Se lavaron con pentano (3X10ml) 448 mg de hidruro sódico disperso en  
30 aceite mineral (55-60% de HNa; 9,4 mmol), se secó el residuo con nitrógeno seco y se  
diluyó con 50 ml de benceno. A la suspensión resultante se añadió gota a gota, bajo  
atmósfera de nitrógeno y agitación, 1,7 g (9,4 mmol) de dimetilfosfonoacetato de meti-



lo en 10 ml de benceno. Cuando el desprendimiento de hidrógeno cesó por completo, se añadieron 495 mg (2,35 mmol) de 6-(4-metilciclohexil)-2-heptanona (II:  $R_1=CH_3$ ;  $R_2=4-CH_3C_6H_{10}$ ) y se reflujo la mezcla por espacio de dieciocho horas. Tras enfriar a cero °C se hidrolizó con solución de HCl 1N, extrayendo la capa acuosa con éter y a continuación lavando los extractos orgánicos reunidos con solución acuosa saturada de  $NaHCO_3$ , luego agua, se secó y evaporó el disolvente a presión reducida. El residuo se fraccionó mediante cromatografía en capa fina preparativa con sílica gel (5 placas 20x20x0,075 cm) eluyendo con una mezcla de hexano:éter (10:1), obteniéndose 107 mg de Z y 257 mg de E 3-metil-7-(4-metilciclohexil)-2-octenoato de metilo, (I:  $R_1=CH_3$ ;  $R_2=4-CH_3C_6H_{10}$ ;  $R=CH_3$ ).

Ambos esteres presentan en el IR( $CCl_4$ )  $\nu_{max}=1725\text{ cm}^{-1}$ , y sus bandas principales en RMN( $CCl_4$ ) son:  $\tau$  4,45 (1H, banda,  $=CH-C=O$ ) y 6,41 (3H, s,  $CO_2CH_3$ ) tanto el isómero Z como el E; 8,12 (3H, d  $J=1,5\text{ Hz}$ ,  $CH_3-C=$ ) el Z; y 7,89 (3H, d  $J=1,5\text{ Hz}$ ,  $CH_3-C=$ ).

#### 15 Ensayos de biomimetismo de la hormona juvenil de insectos

Los ensayos se han verificado sobre pupas frescas (menos de veinticuatro horas) de Tribolium confusum J. du Val (Coleoptero, Tenebrionidae), aplicando tópicamente sobre la cara ventral de los últimos tergitos abdominales volúmenes de 0,5  $\mu$ l de disolución acetónica conteniendo una cantidad predeterminada del compuesto a ensayar, normalmente 10  $\mu$ g.

Bajo estas condiciones, los resultados observados con el compuesto del ejemplo anterior fueron los siguientes:

Compuesto del ejemplo. La totalidad de las pupas tratadas pasan a adultoides gravemente malformados: cabeza y tórax con el tegumento intermedio pupa-adulto y quetotaxia pupal; élitros poco quitinizados y en posición típicamente pupal; abdomen pupal, con los urogonfios y espínulas laterales y apéndices-patas y antenas- plegados a la manera de la pupa.

Como puede deducirse de los resultados expuestos, los compuestos de la presente invención exhiben una actividad biológica considerable, que los capacita para el control de plagas agrícolas. Para lograr una acción biológica eficaz, estos compuestos pueden aplicarse como tales, directamente, en forma sólida, líquida o vaporizándolos, pero preferentemente en composiciones, mezclados con un vehículo. Estas -



composiciones pueden aplicarse como polvos, como aerosoles, como líquidos o propulsa  
dos por gases, y pueden contener, además de dicho vehículo portador, aditivos tales co  
mo emulsionantes, humectantes, perfumes, estabilizadores, gases comprimidos hasta el  
estado líquido, y otros agentes similares. En composiciones para el control de insectos  
5 pueden emplearse una gran variedad de vehículos líquidos y sólidos. Entre los ejemplos  
de vehículos líquidos, que no limitan el campo de aplicación de la presente invención  
se encuentran el agua, disolventes orgánicos tales como alcoholes, cetona, amidas y este  
res, aceites minerales, tales como queroseno, aceites ligeros, aceites medios, y acei  
tes vegetales, tales como aceite de semilla de algodón. Entre los ejemplos de vehículos  
10 sólidos, que no limitan el campo de aplicación de la presente invención se encuentran  
el talco, bentonita, tierra de diatomeas, tierra de relleno, yeso, harinas derivadas de  
semillas de algodón y cáscara de nuez, y diversas arcillas naturales y sintéticas.

La cantidad de los compuestos de esta invención empleados en composi  
ciones para el control de insectos puede variar de manera muy amplia, según el tipo de  
15 composición en el que el material se utilice, la naturaleza del control que se haya de  
ejercer y el método de aplicación. Como límite inferior para un control eficaz pueden  
ser suficientes concentraciones tan bajas, 0,0001 en peso por ciento de la composición  
total. En general, se obtienen excelentes resultados con composiciones conteniendo -  
0,05 en peso sobre un vehículo sólido o líquido. En algunos casos, sin embargo, pueden  
20 ser requeridas dosis mayores, de hasta un diez por ciento (10%).

En la práctica, las composiciones para el control de insectos se preparan  
generalmente en forma de concentrados que se diluyen en el campo hasta la concentra  
ción deseada para la aplicación. Por ejemplo, el concentrado puede ser un polvo humec  
table que contenga grandes cantidades de un compuesto de esta invención, y un vehícu  
25 lo con agentes humectantes y dispersantes. Dicho polvo puede diluirse antes de su apli  
cación dispersándolo, en agua para obtener una suspensión rociable que contenga la -  
concentración del agente de control de insectos deseada para la aplicación. Otros con  
centrados pueden presentarse en forma de soluciones que posteriormente puedan diluirse,  
por ejemplo con queroseno. Así, se encuentra dentro del campo de aplicación de esta  
30 invención, proporcionar composiciones de control de insectos que contengan hasta un -  
80% en peso de un compuesto de la presente invención. Por lo tanto, según estén prepa  
radas para la aplicación directa o en forma concentrada, las composiciones de control



de insectos proyectadas contienen entre un 0,0001 y un 80% en peso de la composición, un compuesto de control de insectos de esta invención y un vehículo sólido o líquido, como se ha definido hasta aquí.

5 Aunque la presente invención se ha descrito con realizaciones preferidas, ha de entenderse que puede recurrirse a modificaciones y variaciones sin desviarse de la idea primordial del campo de aplicación de esta invención, como aquellos versados en la materia comprenderán fácilmente.

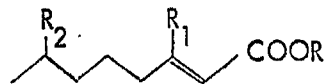
### REIVINDICACIONES

10

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

1) "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION POR SINTESIS DE DERIVADOS DE LOS ACIDOS 7-CICLOHEXIL-(o 7-FENIL)-3-ALQUIL-2-OCTENOICOS CON ACTIVIDAD BIOMIMETICA DE HORMONAS JUVENILES DE INSECTOS" de fórmula general I

15

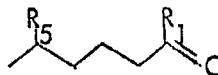


20

donde R representa alquilo, alquenilo o aralquilo de cadena corta, lineal o ramificada, un cicloalquilo sencillo de 3-6 átomos de carbono o un policicloalquilo, como adamantilo, R<sub>1</sub> representa un alquilo de cadena corta, lineal o ramificada, y R<sub>2</sub> representa un ciclohexilo mono o disustituído, preferentemente en la posición cuatro, o en otra del anillo, por radicales R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> tales como hidrógeno, alquilo, de cadena corta lineal o ramificada, alcoxilo, de alcohol de cadena corta lineal o ramificada, epóxido, alcoxialquilo, hidroxialquilo, trifluorometilo, halógeno, alquiltio, alquiltioalquilo, nitro o hidroxilo, pudiendo tener ambos radicales el mismo o distinto significado, o R<sub>2</sub> representa un fenilo sustituido preferentemente en la posición cuatro del anillo por uno de los radicales R<sub>3</sub> o R<sub>4</sub> indicados anteriormente, caracterizado porque se hace reaccionar una cetona de fórmula general II

25

30





con un reactivo apropiado para la introducción del grupo  $=\text{CH}-\text{CO}_2\text{R}$  donde  $\text{R}_1$  y  $\text{R}$  tienen el significado anterior y  $\text{R}_5$  puede ser igual a  $\text{R}_2$  o puede ser un precursor del mismo en el que los radicales  $\text{R}_3$  y  $\text{R}_4$  se introduzcan después de la anterior reacción.

5           2) Un procedimiento, según reivindicación 1, y caracterizado porque dicho reactivo es un anión de fosonoacetato de fórmula general  $(\text{RO})_2\text{P}(\text{O})\bar{\text{C}}\text{HCO}_2\text{R}$  en donde  $\text{R}$  tiene el significado anterior.

          3) Un procedimiento, según reivindicación 1, y caracterizado porque dicho reactivo es un derivado de oxícarbonilmetilidentrifenilfosforano, de fórmula general  $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{R}$ , donde  $\text{R}$  tiene el significado anterior.

10           4) Un procedimiento, según reivindicación 1, y caracterizado porque dicho reactivo es un anión de trimetilsililacetato de fórmula general  $(\text{CH}_3)_3\text{Si}\bar{\text{C}}\text{HCO}_2\text{R}$ , donde  $\text{R}$  tiene el significado anterior.

          5) Un procedimiento, según reivindicaciones anteriores y caracterizado porque los aniones mencionados en las reivindicaciones 2, 3 y 4 se generan "in situ" -  
15           empleando bases tales como hidruros de metales alcalinos, alcoxidos de metales alcalinos o alcalinotérreos o derivados alquílicos de metales alcalinos.

          6) Un procedimiento, según reivindicación 1, y caracterizado porque la reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre  $-30^\circ$  y la de reflujo del disolvente empleado, preferentemente entre  $-10^\circ$  y  $100^\circ\text{C}$ , pudiendo utilizarse un disolvente apolar, un disolvente hidroxílico, o un disolvente dipolar aprótico.  
20

          7) Un procedimiento, según reivindicaciones anteriores, y caracterizado porque los ácidos 7-ciclohexil-(o 7-fenil)-3-alquil-2-octenoicos, debido a su estructura muy próxima a la de las hormonas juveniles de insectos, son agentes plaguicidas no contaminantes.

25           8) "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION POR SINTESIS DE DERIVADOS DE LOS ACIDOS 7-CICLOHEXIL-(o 7-FENIL)-3-ALQUIL-2-OCTENOICOS, CON ACTIVIDADES BIOMIMETICA DE HORMONAS JUVENILES DE INSECTOS", tal



y como se describe en el cuerpo de esta memoria y reivindicaciones que consta de 10 páginas escritas por una sola cara.

Juan Luis