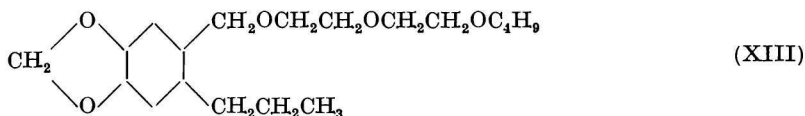


SYNTÉZA SYNERGETÍK PYRETRA NA BÁZE METYLÉNDIOXYBENZÉNU A ETYLÉNDIOXYBENZÉNU

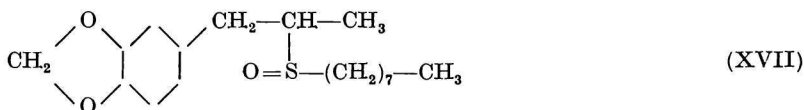
JOZEF DRÁBEK

Výskumný ústav agrochemickej technológie v Bratislave-Predmestí

Medzi najúčinnšie synergické látky pre pyretrum patria deriváty metyléndioxybenzénu. Popredné miesto v tejto skupine látok zaujíma α -[2-(butoxyetoxy)-2-propyl-4,5-metyléndioxytoluén:



známy pod obchodným názvom *piperonylbutoxid* a 1,2-metyléndioxy-4-[2-(*n*-oktylsulfinyl)propyl]benzén:

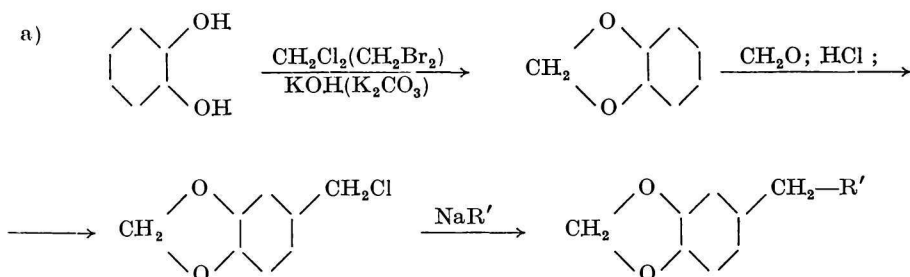


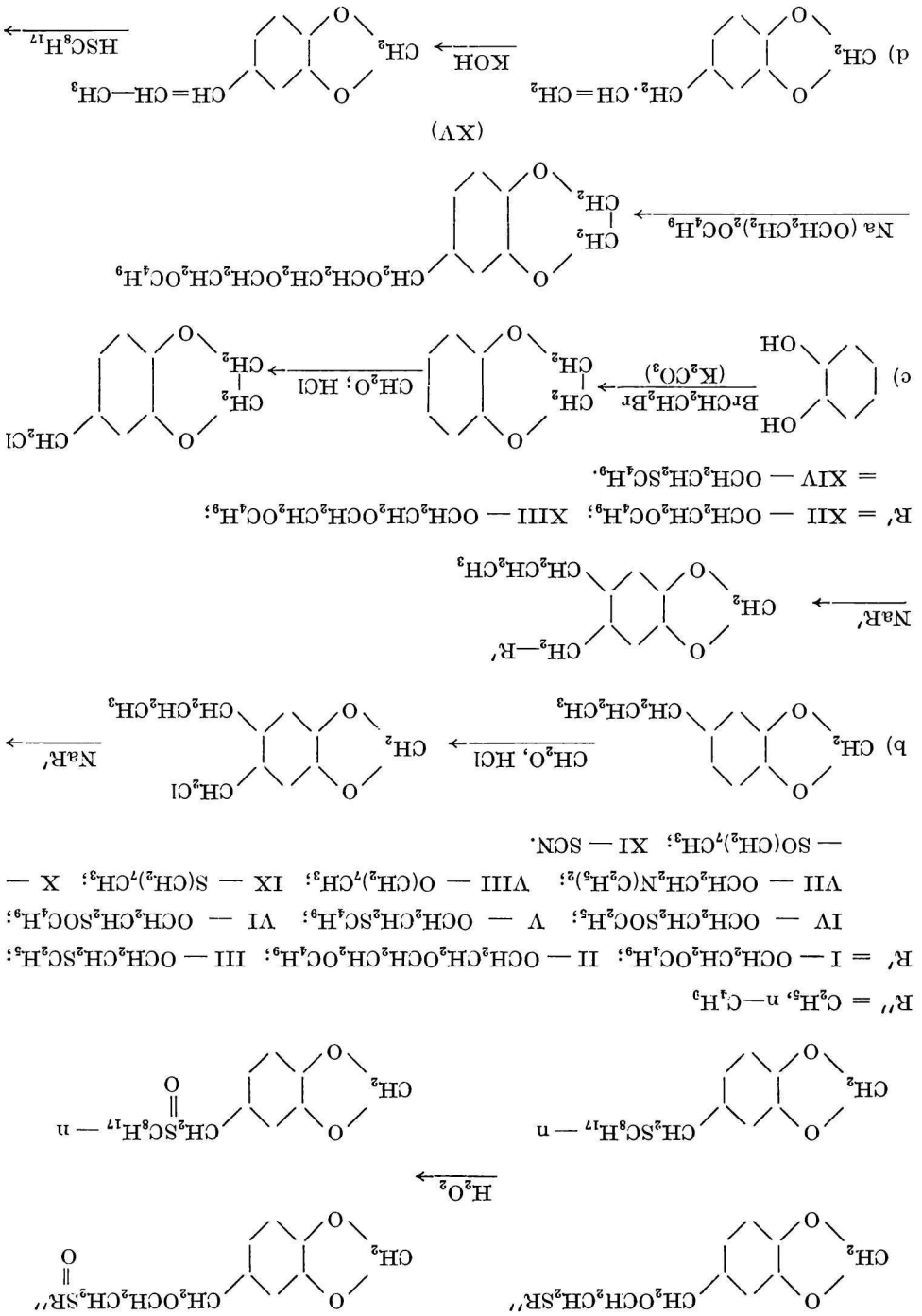
známy pod obchodným názvom *sulfoxid*.

Surovinou na prípravu uvedených látok je safrol.

V tejto práci sa riešila úloha pripraviť látky analogické XIII a XVII, pri ktorých by však nebol základnou surovinou safrol, ale metyléndioxybenzén, resp. etyléndioxybenzén, pripravené z pyrokatechínu. Súčasne sa skúšal vplyv vzájomnej zámene atómov kyslíka, síry, dusíka a skupiny $-\text{CH}_2\cdot\text{CH}_2-$ v bočnom alifatickom reťazci takýchto zlúčenín na synergický účinok pre pyretrum.

Základné schémy prípravy látok opísaných v tejto práci sú:





Tabuľka 1

číslo	názov zlúčeniny	b. v. °C/mm (b. t.)	n_D^{20}	analýza		
				% C vyp. náj.	% H vyp. náj.	% S vyp. náj.
I	α -[2-(butoxy)etoxy]-3,4-metyléndioxytoluén	140/0,04—0,06	1,5012	66,67 66,87	7,99 7,69	—
II	α -[2-(butoxyetoxy)etoxy]-3,4-metyléndioxytoluén	149/0,03—0,06	1,5001	64,86 65,06	8,17 8,16	—
III	α -[2-(etylmerkpto)etoxy]-3,4-metyléndioxytoluén	116—121/0,04	1,5476	59,98 60,36	6,70 6,83	13,35 13,16
IV	α -[2-(etylsulfinyl)etoxy]-3,4-metyléndioxytoluén	—	1,5506	—	—	—
V	α -[2-(butylmerkpto)etoxy]-3,4-metyléndioxytoluén	150—158/0,03	1,5365	62,63 62,98	7,50 7,56	11,94 11,51
VI	α -[2-(butylsulfinyl)etoxy]-3,4-metyléndioxytoluén	—	1,5400	59,15 58,94	7,09 7,29	—
VII	α -[2-(N,N-dietylamin)etoxy]-3,4-metyléndioxytoluén	115—117/0,06	1,5112	66,89 66,52	8,42 8,48	(N) (5,58) (5,80)
VIII	α -(<i>n</i> -oktyloxy)-3,4-metyléndioxytoluén	108/0,02	1,4949	72,71 72,30	9,15 9,18	—
IX	α -(<i>n</i> -oktylmerkpto)-3,4-metyléndioxytoluén	141/0,004	1,5269	68,53 68,43	8,63 8,64	11,43 11,45

číslo	názov zlúčeniny	b. v. °C/mm (b. t.)	n_D^{20}	analýza		
				% C vyp. náj.	% H vyp. náj.	% S vyp. náj.
X	α -(<i>n</i> -oktylsulfinyl)-3,4-metyléndioxytoluén	(69 °C)	—	64,83 65,04	8,16 8,07	—
XI	3,4-metyléndioxybenzylrodanid	130—132/0,02	1,6021	55,95 56,05	3,66 3,86	16,59 16,46
XII	α -[2-(butoxy)etoxy]-2-propyl-4,5-metyléndioxytoluén	160—163/0,64	1,5021	69,36 69,57	8,90 9,21	—
XIII	α -[2-(butoxyetoxy)etoxy]-2-propyl-4,5-metyléndioxytoluén	179—181/0,03	1,4983	67,44 67,25	8,94 9,12	—
XIV	α -[2-(butylmerkapt)etoxy]-2-propyl-4,5-metyléndioxytoluén	157—158/0,007	1,5285	65,77 65,40	8,44 8,34	10,32 10,12
XV	α -[2-(butoxyetoxy)etoxy]-3,4-etyléndioxytoluén	170—174/0,04	1,5045	65,77 65,25	8,44 8,47	—
XVI	1,2-metyléndioxy-4-[2-(oktylmerkapt)propyl]benzén	144—148/0,02	1,5178	70,08 70,02	9,14 9,21	10,39 10,15
XVII	1,2-metyléndioxy-4-[2-(oktylsulfinyl)propyl]benzén	—	1,5220	—	—	—

hydrosafrolu možno vykonať pomocou vodného formaldehydu a 37 %-nej kyseliny soľnej pri teplotách pod 20 °C [5].

Chlórmetyl-metyléndioxybenzén, -etyléndioxybenzén a -dihydrosafrol použité v tejto práci sa pripravili predĺženým uvádzaním chlorovodíka do zmesi príslušnej alkyléndioxyzlúčeniny a 40 %-ného formaldehydu pri teplote okolo 0 °C.

Produkty chlorometylácie sa izolovali frakcionáciou vo vákuu.

Vytvorené chlórmetrylované zlúčeniny majú chlórmetrylskupinu v parapolohe k jednému z éterových kyslíkov, čo bolo dokázané v prípade metyléndioxybenzénu [3]. Je však možné, že pri destilácii v predných frakciách chlórmetrylovaných zlúčenín je aj niečo ortoderivátu.

Chlorometyláciou metyléndioxybenzénu za vyššej teploty sa získal doteraz v literatúre neopísaný 1,2-*bis*-chlórmetyl-4,5-metyléndioxybenzén.

2-Butoxyetanol a 2-butoxyetoxyetanol, potrebné na prípravu látok I, II, XII, XIII a XV, pripravili sa uvádzaním etylénoxydu do vrúceho butylalkoholu, resp. butoxyetanolu za prítomnosti kyseliny sírovej ako katalyzátora [6, 7, 8].

2-Etylmerkaptóetanol a 2-butymerkaptóetanol, potrebné na prípravu látok III, IV, V, VI a XIV, pripravili sa zahrievaním sodnej soli príslušného merkaptánu a etylénchlórhydrínu v etanolovom prostredí.

n-Oktylmerkaptán, z ktorého sa vychádzalo pri príprave látok IX, X, XVI a XVII, pripravil sa z *n*-oktylbromidu postupom cez *n*-oktyltiouróniovú soľ [9].

Kondenzačné reakcie medzi chlórmetrylovanými zlúčeninami a príslušnými hydroxyderivátmi, resp. merkaptoderivátmi sa vykonali postupom podľa H. Wachsa [5, 10, 11] z príslušných alkoholátov sodných a chlórmetrylderivátov.

1,2-Metyléndioxy-4-[2-(*n*-oktylsulfinyl)propyl]benzén (XVII) sa pripravil adíciou oktylmerkaptánu na izosafrol a nasledujúcou oxydáciou vzniknutého sulfidu peroxydom vodíka v acetónovom prostredí [12].

Sulfoxydy IV, VI, X boli tak isto pripravené oxydáciou príslušných sulfidov peroxydom vodíka v acetónovom prostredí.

V tab. 1 sú uvedené názvy, fyzikálne vlastnosti a analýzy pripravených zlúčenín. Zlúčeniny I, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XIV a XV nie sú doteraz opísané v literatúre.

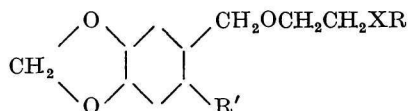
V tab. 2 uvádzame insekticídny účinok popraškov obsahujúcich zmes pyretra a látok uvedených v tab. 1, zmiešaných v pomere 1 : 10. Insekticídny účinok je udaný v percentách relatívnej toxicity, ak pyretrum samo osebe má účinnosť 100. Ako testovací hmyz sa použila mucha domáca (*Musca domestica*).

Tabuľka 2

	relatívna účinnosť v %
pyretrum	100
pyretrum 1 + I 10	1220
1 + II 10	1480
1 + III 10	839
1 + IV 10	630
1 + V 10	1260
1 + VI 10	1246
1 + VII 10	264
1 + VIII 10	725
1 + IX 10	871
1 + X 10	884
1 + XI 10	453
1 + XII 10	1599
1 + XIII 10	2264
1 + XIV 10	1806
1 + XV 10	142
1 + XVI 10	817
1 + XVII 10	1414

Na základe výsledkov insekticídnych testov možno vyvodit tieto závery:

1. Pri zlúčeninách typu

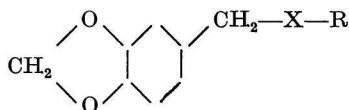


(X = —O—, —S—, —SO—, —CH₂—CH₂—,

R' = —H, —CH₂CH₂CH₃)

nemá zámena atómu kyslíka za atóm síry alebo sulfoxydovú skupinu takmer vplyv na synergický účinok; zámena atómu kyslíka skupinou —CH₂.CH₂— značne znižuje synergický účinok. Zlúčeniny, kde R' = —CH₂CH₂CH₃, sú účinnejšie ako analogické látky, pri ktorých R' = H.

2. V zlúčeninách typu



(X = O, S alebo SO,

R = alkyl)

znamená záměna atómu kyslíka atómom síry alebo sulfoxydovou skupinou zvýšenie synergického účinku.

3. Náhrada metyléndioxy skupiny etyléndioxy skupinou spôsobuje podstatný pokles účinnosti.

Experimentálna časť

Príprava metyléndioxybenzénu

Metóda a)

16,5 g pyrokatechínu sa rozpustilo v 22 ml metanolu. Tento roztok sa naliao do malého otáčavého autoklávu z nehrdzavejúcej ocele o obsahu asi 200 ml. Do autoklávu sa pridalo 15,3 g CH_2Cl_2 a zmes sa preliala 80 ml metanolu. Napokon sa pridalo roztok 16,5 g KOH v 22 ml vody a ca 3 g drobných bronzových stružlín. Autokláv sa uzavrel a za otáčania sa 15 hodín zahrieval na 100—110 °C. Po vychladnutí sa hnedá kvapalina preliala do destilačnej banky a preháňala sa vodnou parou. Získalo sa 6,30 g olejovitej kvapaliny, ktorá pri opakovanej destilácii vrelo pri 170—175 °C/755 mm (t. j. 34,3 % výťažok na použitý pyrokatechín).

Metóda b)

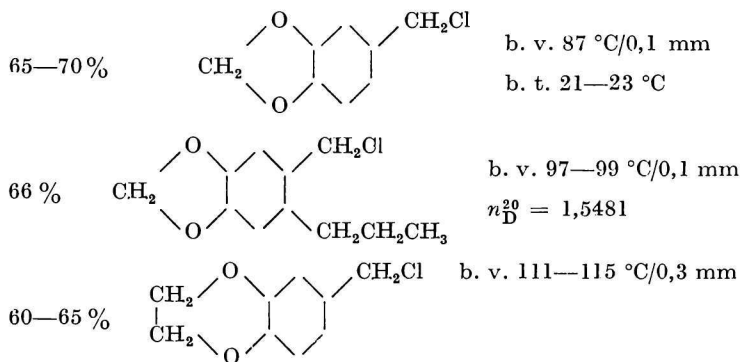
33 g pyrokatechínu, 150 g metylénbromidu a 120 ml etylénglykolu sa vyhrialo na teplotu 100 °C. Za miešania sa do tejto zmesi pridalo priebežom 1½ hodiny na 3 krát 41,4 g potaše. Reakčná zmes sa potom za miešania zahrievala ešte 3½ hodiny na teplotu 98—105 °C. Destiláciou s vodnou parou sa získalo 95,5 g zmesi metyléndioxybenzénu a nezreagovaného metylénbromidu. Frakčnou destiláciou sa získalo 75,5 g kvapaliny o b. v. 95—125 °C (v podstate CH_2Br_2) a 21,5 g kvapaliny s b. v. 126—175 °C. Opakovanou destiláciou kvapaliny o b. v. 126—175 °C sa získalo 16,6 g (45,3 % výťažok na použitý pyrokatechín) metyléndioxybenzénu s b. v. 170—175 °C/750 mm.

Príprava etyléndioxybenzénu (1,4-benzodioxánu)

33 g pyrokatechínu, 92 g etylénbromidu a 80 ml etylénglykolu sa vyhrialo na 120 °C. Za miešania sa do tejto zmesi priebežom 3 hodín prisypalo na 6 krát 41,4 g potaše. Reakčná zmes sa potom ešte 3 hodiny zahrievala na teplotu 130—135 °C a predestilovala sa s vodnou parou. Vo vode nerozpustná kvapalina sa frakciovala vo vákuu. Získalo sa 29,28 g (71,7 % výťažok na pyrokatechín) etyléndioxybenzénu s b. v. 105—108 °C/25 mm.

Príprava 1-chlórmetyl-3,4-metyléndioxybenzénu, 1-chlórmetyl-3,4-etyléndioxybenzénu a 1-chlórmetyl-2-propyl-4,5-metyléndioxybenzénu

0,2 mólu príslušného alkyléndioxybenzénu a 20—25 g 40 % formaldehydu sa za miešania ochladilo na 0 °C. Do tejto zmesi sa uviedlo ca 30 g plynného chlorovodíka (prípraveného z 37 %-nej HCl a H_2SO_4) pri teplote —3 až +3 °C. Privádzanie chlorovodíka trvalo 1½—2 hodiny. Reakčná zmes sa potom ešte jednu hodinu miešala za nižšej teploty, zriedila sa 80 ml benzénu a pomaly 100 ml vody (zriedenie vodou treba robiť za chladenia) a sfiltrovala sa pomocou filtračnej kremeliny. Z filtrátu sa oddelila benzénová vrstva, pretrepala sa ešte 100 ml vody a vysušila síranom sodným. Po odfiltrovaní síranu sodného a oddestilovaní benzénu sa produkt predestiloval vo vákuu. Okrem malej prednej frakcie sa získalo:



Pre $C_9H_9O_2Cl$ vypočítané 19,20 % Cl,
nájdene 18,80 % Cl.

Príprava 1,2-bis-chlórmetyl-4,5-metyléndioxybenzénu

Do reakčnej banky sa navážilo 12,2 g metyléndioxybenzénu, 20 g 40 % formaldehydu a 45 ml 37 % HCl. Za miešania sa priebehom 1 h 20 m vovádzal do reakčnej zmesi chlorovodík (ca 20 g) pri teplote 30—40 °C, potom 1½ hod. (ca 30 g) za zahrievania pri teplote 50—60 °C. Reakčný produkt sa rozpustil v benzéne, sfiltroval pomocou filtračnej kremeliny, filtrát sa pretrepal 100 ml vody, vysušil, benzén sa oddestiloval a produkt sa predestiloval vo vákuu. Okrem prednej frakcie (b. v. 85—116 °C/0,2 mm) sa získalo 11,0 g kvapaliny s b. v. 116—119 °C/0,2 mm, b. t. 76 °C (50,2 % výtazok na použitý metyléndioxybenzén).

Pre $C_9H_8O_2Cl_2$ vypočítané 32,37 % Cl,
nájdene 32,34 % Cl.

Príprava zlúčenín I, II, III, V, VII, VIII, IX, XII, XIII, XIV, XV

0,2 mólu príslušného alkoholu, 0,1 mólu NaOH a 60 ml benzénu sa zahrialo v prístroji na azeotropické oddestilovanie vody do varu. Destilovala zmes benzénu a vody. Keď už nijaká voda nedestilovala (6—18 hodín), nahradil sa zachytávač vody spätným chladičom, do reakčnej zmesi sa pridalo 0,1 mólu príslušnej chlórmetylovanej zlúčeniny a reakčná zmes sa 4 hodiny zahrievala na teplotu 80—90 °C. Vylúčený chlorid sodný sa vymyl vodou (2 krát po 50 ml), benzénový roztok produktu sa vysušil a benzén sa z produktu vylúčil. Surový produkt sa predestiloval vo vákuu.

Najprv destiloval nadbytočný alkohol, potom reakčný produkt. Výťažky sa pohybovali medzi 65—82 % na použitú chlórmetylovanú zlúčeninu.

Príprava 3,4-metyléndioxybenzylrodanidu

10,0 g KSCN a 17,05 g piperonylchloridu sa 5 hodín zahrievalo v 99 % etanole (100 ml) na refluxnú teplotu. Po ochladiení sa odfiltraval vyzrážaný chlorid draselný (7,2 g) a filtrát sa zriedil 300 ml vody. Vylúčený olej sa oddelil a vodná vrstva sa pretrepala ešte 50 ml benzénu. Obidve časti produktu sa spojili a vysušili síranom sodným. Po odfiltrovaní síranu sodného a oddestilovaní C_6H_6 sa produkt predestiloval vo vákuu; b. v.

130—132 °C/0,02 mm. Získalo sa 8,5 g produktu (35,0 % výťažok na použitý piperonylchlorid).

Príprava 1,2-metyléndioxy-4-[2-(oktylmerkaptó)propyl]benzénu (XVI)

32,4 g (0,2 mólu) izosafrolu a 29,3 g (0,2 mólu) *n*-oktylmerkaptánu sa 10 hodín zahrievalo na teplotu 200 °C v sklenej aparatúre za osvetľovania ultrafialovou lampou (vzdialenosť asi 8 cm od banky). Reakčná zmes sa potom frakciovala vo vákuu. Získalo sa 33,5 g zmesi nezreagovaného *n*-oktylmerkaptánu a izosafrolu a 24,70 g (40 % výťažok) XVI o b. v. 144—148 °C/0,05 mm.

Príprava sulfoxydov IV, VI, X, XVII

0,05 mólu príslušného sulfidu a 5,7 g 30 % peroxydu vodíka sa rozpustilo v 80 m acetónu a nechalo sa 24 hodín stáť za normálnej teploty. Z reakčného produktu sa potom vydestiloval acetón a vo vákuu voda. Produkty sa ďalej nečistili, okrem X, ktorý kryštaloval z petroléтеру.

Ďakujem prof. M. Furdíkovi za cenné pripomienky, J. Krskovi za vykonanie analýz a kolektívu inž. J. Pelikána za zhotovenie biologických testov.

Súhrn

Prípravilo sa 17 derivátov metyléndioxybenzénu so synergickým účinkom pre pyretrum. Základnými surovinami na prípravu týchto látok boli metyléndioxybenzén (I) a 1-propyl-3,4-metyléndioxybenzén (II). Chlorometyláciou I a II a kondenzáciou chlórmetylovaných produktov s alkoxyetanolátmi, alkylmerkaptóetanolátmi, N,N-dietylaminóetanolátom, oktanolátom a oktylmerkaptidom sodným sa získali látky s vysokým synergickým účinkom pre pyretrum. Dvanásť z nich nie je doteraz opísaných v literatúre. Na základe insekticídnych testov sa odvodili niektoré vzťahy medzi štruktúrou a synergickým účinkom. Pripravený α -[2-(butoxyetoxy)etoxy]-3,4-etyléndioxytoluén sa v porovnaní so svojím metyléndioxybenzénovým analógom ukázal synergicky neúčinným. Chlorometyláciou metyléndioxybenzénu za vyššej teploty sa získal doteraz neopísaný 1,2-bis-chlórmetyl-4,5-metyléndioxybenzén.

СИНТЕЗ СИНЕРГЕТИК ПИРЕТРА НА БАЗЕ МЕТИЛЕН- И ЭТИЛЕН-ДИОКСИБЕНЗЕНА

ИОСИФ ДРАБЕК

Исследовательский институт агрохимической технологии
Братислава-Предместье

Выводы

Были приготовлены 17 дериватов метилендиоксибензена со синергитическим действием для пиретрума. Основным сырьем для приготовления этих веществ были метилендиоксибензен (I) и 1-пропил-3,4-метилендиоксибензен (II). Хлор-

метилированием I и II и конденсацией хлорметилованных продуктов с алкоксиэтанолатами, алкилмеркаптоэтанолатами, N,N-диэтиламино-этанолатом, -октанолатом и октимеркаптитом натрия были получены вещества с высоким синергитическим действием для пиретрума. 12 из них не были до сих пор описаны в литературе. На основании инсектицидных тестов были выведены некоторые взаимоотношения между структурой и синергитическим действием. Приготовленный γ -[2-(бутоксизтокси)этокси]-3,4-этилендиокситолуен оказался при сравнении со своим метилendioксибензеновым аналогом синергитически неоказывающим елияния. Хлорметилованием метилendioксибензена при высшей теплоте был получен до сих пор неописанный 1,2-бис-хлорметил-4,5-метилendioксибензен.

Поступило в редакцию 6. I. 1956 г.

SYNTHESE VON SYNERGISTEN DES PYRETHRUMS AUF DER BASIS VON METHYLEN- UND ÄTHYLENDIOXYBENZOL

JOZEF DRÁBEK

Forschungsinstitut für agrochemische Technologie in Bratislava-Predmestie

Zusammenfassung

Es wurden insgesamt 17 Derivate des Methylendioxybenzols synthetisiert, welche synergistische Wirkung für Pyrethrum aufweisen. Grundrohstoffe für die Herstellung dieser Verbindungen waren Methylendioxybenzol (I) und 1-Propyl-3,4-methylendioxybenzol (II). Durch Chlormethylierung von I und II und Kondensation dieser chlormethylierten Produkte mit Alkoxyäthanolaten, Alkylmercaptoäthanolaten, N,N-Diäthylaminoäthanolat, -Oktanolat und Na-oktylmercaptid wurden Stoffe mit hoher synergistischer Wirkung für Pyrethrum erhalten. 12 dieser Verbindungen wurden bisher in der Literatur noch nicht beschrieben. Auf der Grundlage insektizider Teste wurden einige Beziehungen zwischen der Struktur dieser Stoffe und ihrer synergistischen Wirkung abgeleitet. Die hergestellte Verbindung α -[2-(butoxyäthoxy)äthoxy]-3,4-äthylendioxytoluol erwies sich im Vergleich mit seinem Methylendioxybenzol-Analog als synergistisch unwirksam. Durch Chlormethylierung von Methylendioxybenzol bei höherer Temperatur wurde das bisher nicht beschriebene 1,2-Bis-chlormethyl-4,5-methylendioxybenzol erhalten.

In die Redaktion eingelangt den 6. I. 1956

LITERATÚRA

1. Campbell K. N., Hopper P. F., Campbell B. K., J. org. Chem. 16, 1736—1741 (1951).
2. Heertjes M. P. H., Dahmen E. A. M. F., Wierda T. G., Rec. Trav. chim. Pays Bas 60, 569—576 (1941).
3. Šorigin P. P., Simonovskaja A. A., Bogdanova A. W., Ž. obšč. Chim. 8 (70), 975—980 (1938).
4. Brit. pat. 566 732 z 11. 1. 1945. 5. Wachs H., USP 2 485 680 z 25. 10. 1949.
6. Ashburn H. G., Collett A. R., Lazzell C. L., J. am. chem. Soc. 60, 2933 (1938).
7. Ashburn H. G., Collett A. R., Lazzell C. L., J. am. chem. Soc. 57, 1862 (1935).
8. Desseigne G., Bull. Soc. chim. France Mém. 8 (5), 98—99 (1946).
9. Org. Synth. 21, 38 (1941).
10. Wachs H., USP 2 485 681 z 25. 10. 1949.
11. Wachs H., USP 2 550 737 z 1. 5. 1951.
12. Synerholm M. E., Hartzell A., Cullmann V., Contribs. Boyce Thompson Inst. 15, 35—45 (1947).

Došlo do redakcie 6. I. 1956