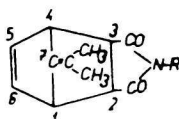


**O SYNERGETIKÁCH PYRETRA (V)**  
**SYNTÉZA ENDO-CIS A EXO-CIS-N-SUBSTITUOVANÝCH**  
**7-IZOPROPYLIDÉN-BICYKLO-[1,2,2]-HEPTÉN-(5)-2,3-**  
**-DIKARBOXIMIDOV**

M. FURDÍK, V. SUTORIS

Katedra organickej chémie a biochémie Prírodovedeckej fakulty Univerzity Komenského  
 v Bratislave

Nadväzujúc na doterajšie naše práce [1, 2, 3], skúmali sme v tejto práci vplyv ďalších štruktúrnych zmien na endo-mostíku, zavesenom na skelete cyklohexéndikarboximidov, na insekticídno-synergetickú účinnosť (na pyretrum), najmä sme sa zamerali na syntézu derivátov s endoizopropylidén-metylénovým mostíkom:

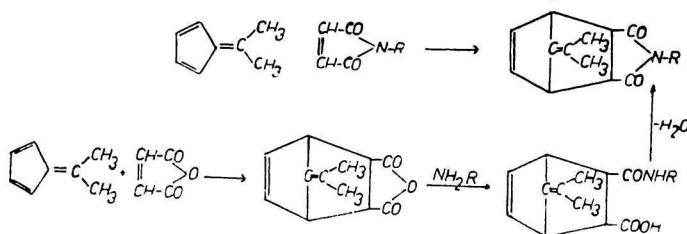


Okrem skúmania zmeny biologickej účinnosti vyvolanej zmenou štruktúry v porovnaní s korešpondujúcimi derivátmi uvedenej základnej zlúčeniny s rozličnými endo-mostíkmi, ktoré sme doteraz pripravili (endometylén-, endoetylén-, endoxo- i bez mostíka), zaujímal nás aj vplyv endoizopropylidén-metylénového mostíka na tvorbu endo-*cis*-izomérov a exo-*cis*-izomérov.

Východiskovú diénovú zložku diénovej syntézy, t. j. dimetylfulvén (izopropylidényklopentadién) sme pripravili postupom opísaným v literatúre, t. j. alkalickou kondenzáciou cyklopentadiénu s acetónom [4, 5, 6]. N-substituované maleínimidy ako dienofilnú zložku sme pripravili postupom opísaným v [1, 2] z anhydridu kyseliny maleínovej pôsobením príslušného primárneho amínu cez N-substituovanú maleínamidokyselinu nasledujúcou cyklodehydratáciou.

Pri príprave 7-izopropylidén-bicyklo-[1,2,2]-heptén-(5)-2,3-dikarboximidov sme sa opierali o základnú reakčnú schému Diels—Alderovej syntézy (schéma 1).

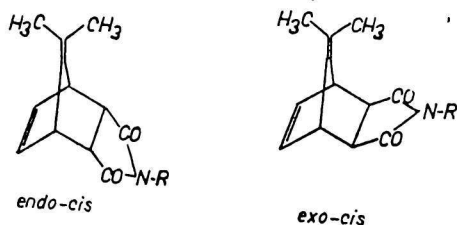
Schéma 1



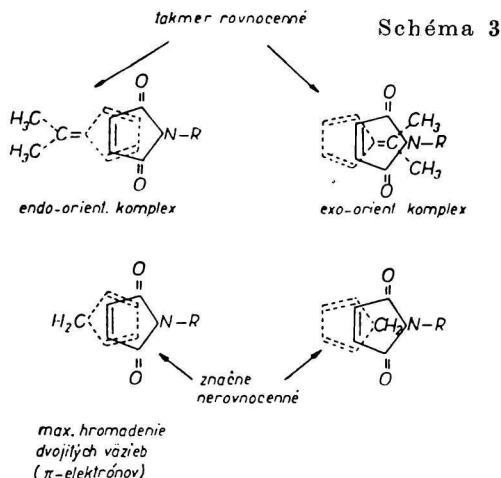
Z dvoch v schéme 1 uvedených postupov sme pokračovali podľa horného postupu, ktorý sme aplikovali i v predchádzajúcich prácach [1, 2, 3]. Postup druhého typu sa bežne používa, zatiaľ čo postup prvého typu sa obvykle v prácach cudzích autorov neuplatňuje.

Pri orientačných pokusoch prípravy diénových aduktov dimetylfulvénu s N-substituovanými maleínimidmi sme spozorovali vznik *endo-cis*-izomérov i *exo-cis*-izomérov na rozdiel od diénových analogických aduktov cyklopentadiénu s N-substituovanými maleínimidmi, pri ktorých vznikajú výlučne len *endo-cis*-izoméry [2, 3, 7, 8] (schéma 2).

Schéma 2

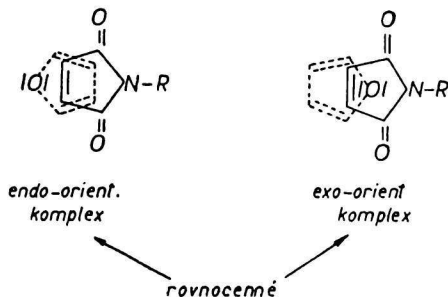


Na základe uvedeného pozorovania zamerali sme preto prípravu aduktov na báze dimetylfulvénu tak, aby zvolené reakčné podmienky boli vhodné jednak pre vznik *endo*-izomérov, jednak pre vznik *exo*-izomérov. Vznik oboidvoch izomérov pri dimetylfulvéne sme očakávali i v súhlase s teoretickými predpokladmi, v zmysle ktorých maximálne hromadenie dvojitych väzieb orientačného komplexu diénu a dienofilu je prakticky rovnocenné pre náklonnosť k tvorbe *endo*-izoméru i *exo*-izoméru [9, 10, 11], zatiaľ čo pri orientačných komplexoch cyklopentadiénu prevažné nahromadenie dvojitych väzieb sa ukazuje pri *endo*-izoméroch (schéma 3).



Keďže v prípade diénovej syntézy furánu s N-substituovanými maleínimidmi získali sme v súhlase s výsledkami našej predchádzajúcej práce [1] vždy zmes endo-izomérov a exo-izomérov, možno predpokladať, že pre platnosť pravidla o maximálnom hromadení (koncentracii) dvojitych väzieb v orientačnom komplexe stačí nahradiť dvojité väzby  $\pi$ -elektrónmi vôbec, čiže i voľnými elektrónovými párami furánového kyslíka (schéma 4).

Schéma 4

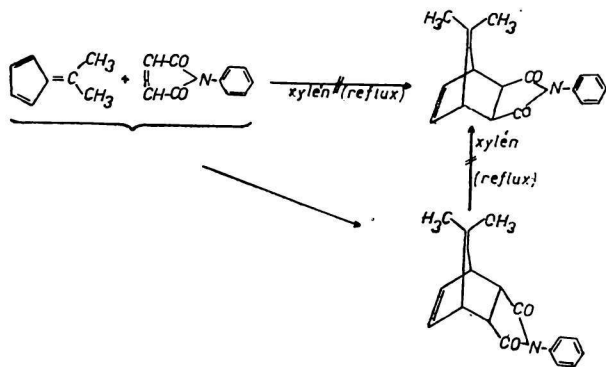


Je známe, že tvorba exo-izomérov vyžaduje spravidla vyššie teploty než tvorba endo-izomérov [12]. Pre vznik exo-izomérov aduktov dimetylfulvénu s N-substituovanými maleínimidmi sa nám najlepšie osvedčilo prostredie xylénu pri refluxnej teplote. Refluxná teplota v prípade použitia toluénu ako reakčného prostredia nebola dostatočne vysoká pre vznik exo-izoméru. Obidve reakčné zložky sa použili v ekvimolárnom pomere. Vzniknuté exo-izoméry boli dosť znečistené oxydačnými i polymérnymi látkami oboch zložiek, a preto ich izolácia vyžadovala obzvlášť starostlivý postup, ako to opisujeme v experimentálnej časti (chromatografovanie na stĺpci kysličníka hlinitého, prečistenie aktívnym uhlím alebo vyzrážanie surového produktu z reakčného roztoku petroléterom). Endo-izoméry sme získali z prostredia etylalkoholu, éteru alebo jeho zmesi s acetónom, prípadne s petroléterom pri teplote miestnosti alebo za chladenia až na  $-10^{\circ}\text{C}$ . V niekoľkých prípadoch sme ako reakčné prostredie použili aj benzén alebo xylén za zahrievania na teplotu bodu varu benzénu bez nebezpečenstva vzniku exo-izomérov. K. Alder a W. Trimborn [10] tvrdia, že tvorba exo-izomérnych foriem diénových aduktov s dimetylfulvénom prebieha už vo vrúcom benzéne. My sme naopak zistili, že pri diénovej syntéze dimetylfulvénu s N-substituovanými maleínimidmi v benzéne pri refluxnej teplote vznikajú ešte endo-izoméry, čiže uvedená teplota nestačí. Preto bolo potrebné použiť xylén ako prostredie (pri refluxnej teplote), aby vznikli exo-izoméry (ako sme zistili, ani toluén za refluxu na to nestačil). Toto tvrdenie zrejme platí pre adukty dimetylfulvénu s anhydridom kyseliny maleínovej, resp. s kyselinou maleínovou a ne-

platí v našom prípade pre adukty s N-substituovanými maleínimidmi. Pochopiteľne surové produkty pri endo-izoméroch boli v porovnaní so surovými produktmi exo-izomérov vzhľadom na aplikované značne nižšie reakčné teploty oveľa čistejšie, a preto aj izolácia čistých endo-látok prebiehala značne ľahšie, v dôsledku čoho i výťažky čistých látok boli vyššie. Zistili sme, že polarita prostredia pri príprave endo-izomérov nebola rozhodujúca, pretože s výnimkou pri N-alylovom deriváte sme získali vždy endo-izomér, bez prímеси exo-izoméru, ak sme nechali diénovú syntézu prebehnúť pri obvyčajnej laboratórnej teplote alebo sme neprekročili refluxnú teplotu benzénu.

Okrem spomenutej zvláštnosti pri N-alylovom deriváte, pri ktorom v prostredí acetónu už za obvyčajnej laboratórnej teploty vzniká aj menší podiel exo-izoméru (4/5 endo-, 1/5 exo-), narazili sme na ďalšiu zvláštnosť pri príprave N-fenylového derivátu, z ktorého sme pripravili len endo-izomér, pretože ani v reakčnom prostredí xylénu za refluxnej teploty, ba ani pri vyššej reakčnej teplote v prostredí dekalínu nedošlo k tvorbe exo-izoméru (refluxná teplota v dekalíne je však už príliš vysoká, produkt diénovej syntézy nie je stabilný a rozkladá sa). Trochu odlišné chovanie pri alylovom deriváte možno vysvetliť tým, že alylová skupina svojou dvojitou väzbou prispieva k zvýšeniu koncentrácie elektrónov v orientačnom komplexe exo-izoméru, v dôsledku čoho sa ešte viac priblíži na úroveň náklonnosti endo-izoméru k tvorbe aduktu, než je to pri N-alkylových derivátoch (čiže exo-izomér pri alylovom deriváte vzniká už za nižšej teploty). Pri N-fenylovom deriváte v zmysle uvedených teoretických predpokladov by sme očakávali podobné chovanie ako pri alylovom deriváte ešte vo zvýšenejšej miere. Skutočnosť je však taká, že nielen

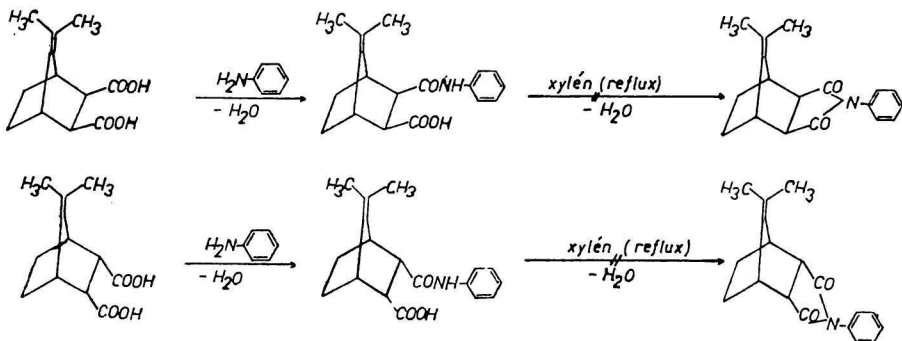
Schéma 5



nedochádza k predpokladanému javu, ale vôbec nedochádza ani k tvorbe exo-izoméru v xyléne za refluxnej teploty, ba ani pri ešte vyššej reakčnej teplote (schéma 5).

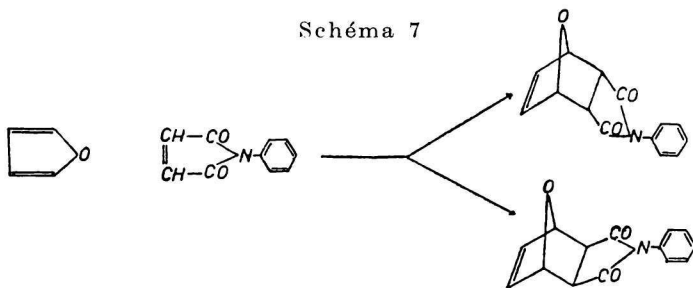
Pravdepodobnou príčinou nevznikania exo-izoméru pri N-fenylovom deriváte je priestorová zábrana, pretože ani pri dihydroderiváte exo-izoméru príslušnej N-fenyl-maleínamidokyseliny, ako vidieť z rakčnej schémy 6, nepodarilo sa dehydrocyklizáciou pripraviť žiadaný exo-izomér.

Schéma 6



Potrebné je pripomenúť, že pri N-fenylových derivátoch analogických diénových aduktov na báze furánu s endoxo-mostíkom, t. j. 1,4-endoxo-cyklohexén-(5)-2,3-dikarboximidov nezistili sme nijakú prekážku, ktorá by zabráňovala tvorbe exo-izoméru [1] (schéma 7).

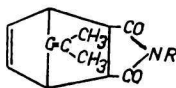
Schéma 7



O dôkaze endo-izomérov budeme hovoriť nižšie. Pripravené deriváty sú zachytené v tab. 1.

Ďalším predmetom výskumu našej práce bolo sledovanie prípadných zmien synergicko-insekticídnej účinnosti príslušných derivátov po hydrogenizácii izolovanej dvojitej väzby nachádzajúcej sa v polohe 5, ako aj derivátov, v ktorých obidve karbonylové skupiny boli zredukované na metylénové skupiny. Parciálnu hydrogenizáciu aduktov na dvojitej väzbe v polohe 5 sme vykonali v prostredí absolútneho metylalkoholu, etylalkoholu, acetónu alebo octanu etylatého bez ťažkostí na katalyzátore Pd-BaSO<sub>4</sub> za obvyčajnej laboratórnej teploty v trepacej tlakovej nádobe za pretlaku jednej atmosféry.

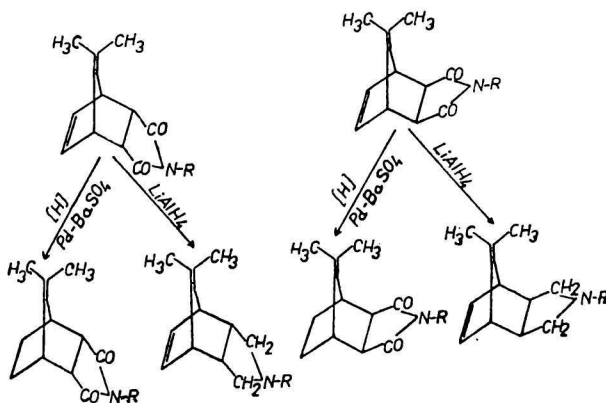
Tabuľka 1



R	Izo- mér	Vzorec	M	B. t. °C (Kofler)	Analýza					
					C %		H %		N %	
					vypo- čítané	zis- tené	vypo- čítané	zis- tené	vypo- čítané	zis- tené
CH <sub>3</sub>	endo	C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> O <sub>2</sub> N	217,2	145	71,81	71,61	6,95	6,68	6,44	6,80
	exo	C <sub>13</sub> H <sub>15</sub> O <sub>2</sub> N	217,2	101,5	71,81	71,73	6,95	6,47	6,44	6,85
CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	endo	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> O <sub>2</sub> N	231,3	129	72,38	72,12	7,37	7,31	6,03	5,93
	exo	C <sub>14</sub> H <sub>17</sub> O <sub>2</sub> N	231,3	98	72,38	72,08	7,37	7,10	6,03	5,94
CH \ / / \ CH <sub>3</sub>	endo	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> O <sub>2</sub> N	245,3	139	73,43	73,40	7,80	7,42	5,71	5,90
	exo	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> O <sub>2</sub> N	245,3	130	73,43	73,40	7,80	7,45	5,71	6,01
CH <sub>2</sub> —CH = =CH <sub>2</sub>	endo	C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> O <sub>2</sub> N	243,3	96	74,04	73,72	7,04	6,70	5,75	5,93
	exo	C <sub>15</sub> H <sub>17</sub> O <sub>2</sub> N	243,3	114	74,04	73,74	7,04	7,19	5,75	5,75
CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	endo	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> O <sub>2</sub> N	259,3	145	74,10	74,22	8,16	7,94	5,40	4,98
	exo	C <sub>16</sub> H <sub>21</sub> O <sub>2</sub> N	259,3	94	74,10	73,86	8,16	8,05	5,40	5,13
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	endo	C <sub>18</sub> H <sub>17</sub> O <sub>2</sub> N	279,3	161	77,39	77,58	6,13	5,92	5,01	4,97
CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	endo	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> O <sub>2</sub> N	293,3	172	77,77	77,9	6,52	6,47	4,77	4,96
	exo	C <sub>19</sub> H <sub>19</sub> O <sub>2</sub> N	293,3	158	77,77	77,4	6,52	6,66	4,77	4,73

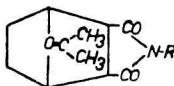
Redukciu karbonylových skupín sme uskutočnili LiAlH<sub>4</sub> vo vysušenom éteri alebo benzéne. Keďže sa pracovalo za miernych podmienok, nebolo v priebehu reakcie nijaké nebezpečenstvo premeny najmä endo-izomérov na exo-izoméry (schéma 8).

Schéma 8



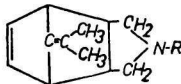
Obidva štruktúrne upravené typy — hydrogenizované i redukované deriváty — ktoré sme pripravili, prehľadne zachytávajú tab. 2 a 3 (pri redukovaných derivátoch sme pripravili len endo-izoméry).

Tabuľka 2



R	Izo- mér	Vzorec	M	B. t. °C (Kofler)	Analýza	
					N %	
					vypo- čítané	zis- tené
CH <sub>3</sub>	endo	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> O <sub>2</sub> N	219,3	142	6,38	6,37
	exo	C <sub>13</sub> H <sub>17</sub> O <sub>2</sub> N	219,3	102	6,38	6,54
CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	endo	C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> O <sub>2</sub> N	233,3	109	6,00	5,62
	exo	C <sub>14</sub> H <sub>19</sub> O <sub>2</sub> N	233,3	76	6,00	5,70
CH $\begin{matrix} / \text{CH}_3 \\ \backslash \text{CH}_3 \end{matrix}$	endo	C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> O <sub>2</sub> N	247,3	135,5	5,66	5,78
	exo	C <sub>15</sub> H <sub>21</sub> O <sub>2</sub> N	247,3	111	5,66	5,73
CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	endo	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> O <sub>2</sub> N	245,3	76	5,71	5,51
	exo	C <sub>15</sub> H <sub>19</sub> O <sub>2</sub> N	245,3	64	5,71	5,92
CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	endo	C <sub>16</sub> H <sub>23</sub> O <sub>2</sub> N	261,3	94	5,35	5,40
	exo	C <sub>16</sub> H <sub>23</sub> O <sub>2</sub> N	261,3	69	5,35	5,13
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	endo	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> O <sub>2</sub> N	281,3	171—172	4,97	5,12

Tabuľka 3

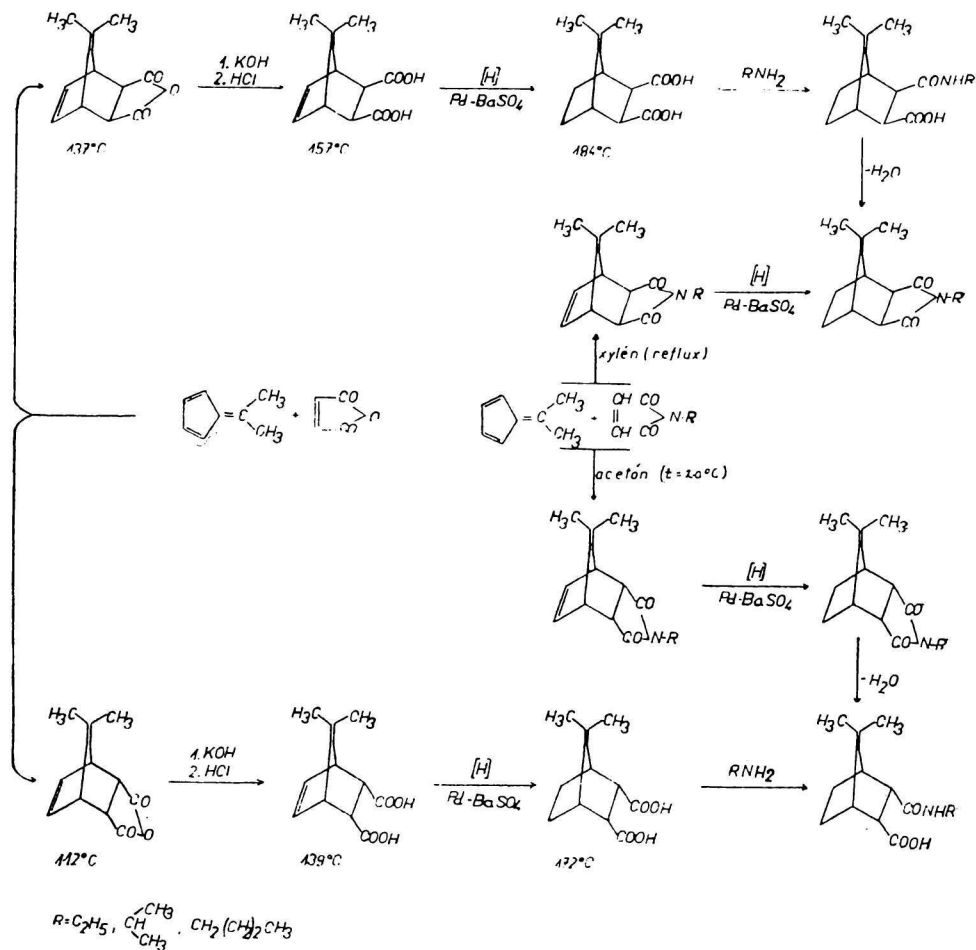


R	Izo- mér	Vzorec	M	B. t. (Kofler), resp. b. v. °C	Analýza	
					N %	
					vypo- čítané	zis- tené
CH <sub>3</sub>	endo	C <sub>13</sub> H <sub>19</sub> N	189,3	38	7,39	7,61
CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	endo	C <sub>14</sub> H <sub>21</sub> N	203,3	46	6,88	6,56
CH $\begin{matrix} / \text{CH}_3 \\ \backslash \text{CH}_3 \end{matrix}$	endo	C <sub>15</sub> H <sub>23</sub> N	217,3	67	6,44	6,50
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	endo	C <sub>18</sub> H <sub>21</sub> N	251,3	129	5,57	5,25
CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	endo	C <sub>19</sub> H <sub>23</sub> N	265,3	135/6 mm Hg	5,28	5,49

Dôkaz o tom, ku ktorému typu izoméru prináleží tá-ktorá pripravená látka, sme uskutočnili nasledujúcim spôsobom: Zvolený syntetický postup sa opieral o východiskové endo-izoméry a exo-izoméry 7-izopropylidén-bicyklo-[1,2,2]-heptén-(5)-2,3-dikarbónovej kyseliny, resp. jej anhydridu o dokázanej priestorovej konfigurácii [13]. Po alkalickom otvorení anhydridického kruhu za miernych podmienok a uvoľnení príslušnej dikarbónovej kyseliny (endo-izomérskej alebo exo-izomérskej) sme cyklickú izolovanú dvojitú väzbu hydro-

genizovali na Pd-BaSO<sub>4</sub>, načo na takto získaný „fixovaný“ izomér hydrogenizovanej dikarbónovej kyseliny (pri ktorej nemôže nastať retrodiénový rozpad) sme pôsobili príslušným primárnym aminom; vzniknutú N-substituovanú amidokyselinu, zachovávajúcu rovnakú priestorovú izométnu formu ako východiskový anhydrid, sme potom tepelne cyklodehydratovali na príslušný imid o rovnakej izométnej forme, akú mal východiskový anhydrid alebo dikarbónová kyselina. Uvedený dokazovací postup sme vykonali pri endo-izoméroch a exo-izoméroch: N-etylového, N-izopropylvého, N-n-butylvého derivátu 7-izopropylidén-bicyklo-[1,2,2]-heptén-(5)-2,3-dikarbomimidu. Body topenia izométnych foriem uvedených dihydrolátok súhlasili s bodmi topenia dihydrolátok získaných hydrogenizáciou izométnych foriem aduktov pripravených Diels—Alderovou reakciou dimetylfulvénu s prísluš-

Schéma 9





nými N-substituovanými maleínimidmi a zmesné body topenia látok získaných obidvoma spôsobmi o rovnakom bode topenia boli bez depresie, čím sa potvrdili zodpovedajúce izoméne formy príslušných derivátov (schéma 9).

V súvislosti s výsledkami našej predchádzajúcej práce [1] chceme poukázať na zaujímavú skutočnosť. Zatiaľ čo pri aduktoch furánu s N-substituovanými (alkyl-, alkenyl-, aryl-) maleínimidmi endo-izoméry mali vždy nižší bod topenia než exo-izoméry, pri korešpondujúcich izoméroch aduktov dimetylfulvénu s N-substituovanými maleínimidmi sa prejavil opačný jav, t. j. exo-izoméry mali nižší bod topenia než endo-izoméry, s výnimkou pri alylovom deriváte. Túto skutočnosť možno vysvetliť tým, že štruktúra molekúl exo-izomérov aduktov na báze dimetylfulvénu je menej symetrickejšia než štruktúra molekúl endo-izomérov a ovplyvňuje stavbu kryštálov o vyššej potenciálnej energii, zatiaľ čo pri aduktoch furánu s N-substituovanými maleínimidmi je situácia opačná. Pre porovnanie ešte uvádzame, že endo-izoméry aduktov dimetylfulvénu s anhydridom kyseliny maleínovej a s kyselinou maleínovou majú nižší bod topenia než ich exo-izoméry [13].

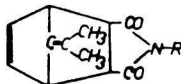
Aj pri dihydroderivátoch aduktov dimetylfulvénu s N-substituovanými maleínimidmi sme zistili v bodoch topenia endo-izomérov a exo-izomérov podobný vzťah ako pri nehydrogenizovaných aduktoch.

Biologické testy insekticídnej a synergicko-insekticídnej účinnosti vykonané metódou otočného stola na *Musca domestica* ukázali, že syntetizované látky uvedeného typu sú insekticídne veľmi slabo účinné, lepšie povedané, sú prakticky insekticídne neúčinné. Na druhej strane však po stránke synergicko-insekticídnej účinnosti v zmesiach s pyretrom sa prejavili ako dobré, účinné synergetiká.

Na synergicko-insekticídnu účinnosť v zmesi s pyretrom, vyjadrenú indexom toxicity podľa Yun-Pei-Suna [14], preskúšali sa všetky syntetizované, v tejto práci uvedené látky, a to v rade endo-izomérom i exo-izomérom, s výnimkou N-fenylového derivátu, z ktorého sme zo spomínaných príčin pripravili len endo-izomér, ktorý sme biologicky preskúšali. Výsledky biologických testov nasvedčujú tomu, že exo-izoméry (tab. 4) sú účinnejšie než im zodpovedajúce endo-izoméry (s výnimkou pri N-*n*-butylovom deriváte). Pre porovnanie uvádzame zaujímavú skutočnosť, že pri korešpondujúcich aduktoch furánu s N-substituovanými maleínimidmi sme dokázali opak [1], t. j. že endo-izoméry sú účinnejšie než exo-izoméry. Bude to pravdepodobne súvisieť s tým, ako to na inom mieste tejto práce uvádzame, že menej symetrická štruktúra molekúl endo-izomérov furánového radu ovplyvňuje stavbu kryštálov o vyššej potenciálnej energii než pri exo-izoméroch tohto radu, zatiaľ čo pri aduktoch dimetylfulvénu s N-substituovanými maleínimidmi je situácia opačná. Účinnejšie sú teda izoméry so sklonom k menej symetrickejšej stavbe kryštálov s vyššou potenciálnou energiou (energeticky

napnutejšie), s výnimkou pri N-alylových derivátoch, kde do biologickej účinnosti pomerne väčším podielom zasahuje svojim špecifickým účinkom alylový radikál, ktorý sa pri *exo*-forme skeletu 7-izopropylidén-bicyklo-[1,2,2]-

Tabuľka 4



R	Index toxicity*	
	endo-izomér	exo-izomér
CH <sub>3</sub>	243,9	253,8
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	318,4	357,0
CH $\begin{matrix} / \text{CH}_3 \\ \backslash \text{CH}_3 \end{matrix}$	318,4	342,6
CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	343,6	393,7
CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	292,4	274,7
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	210,0	—
CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	202,4	274,7
pyretrum	100	

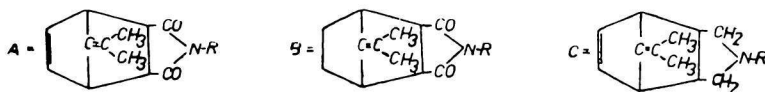
\* Index toxicity podľa Yun-Pei-Suna v zmesi obsahujúcej jednu váhovou časť pyretra a desať váhových častí synergetika.

-heptén-(5)-2,3-dikarboximidu viac uplatňuje než pri *endo*-forme (*endo*-forma má nižší bod topenia a vyššiu potenciálnu energiu, podľa čoho by mala byť účinnejšia než *exo*-forma; že tomu tak nie je, možno pripísať účinnosti samotnej alylovej skupiny).

Najúčinnéjšie sú N-alylové deriváty, za nimi nasledujú N-etylové a N-izopropylové deriváty. Synergicko-insekticídna účinnosť skúmaná pri niekoľkých dihydroderivátoch ukázala, že hydrogenizácia dvojitej väzby v polohe 5 vedie (s výnimkou N-metylového derivátu) k podstatnému zníženiu biologickej účinnosti. Pri dihydroderivátoch sú *exo*-izoméry takisto oniečo účinnejšie než zodpovedajúce *endo*-izoméry. V dvoch prípadoch pri *endo*-forme N-etylového a N-izopropylového derivátu, ktorých obidve karboxylové skupiny boli zredukované na metylénové skupiny, sa zistilo, že sú synergicko-insekticídne výrazne účinnejšie než neredukované substancie a dokonca prevýšili účinnosť neredukovanej *endo*-formy N-alylového derivátu, najúčinnějšího v rade neredukovaných derivátov (resp. takmer sa vyrovnali účinnosti neredukovanej *exo*-formy N-alylového derivátu).

Opierajúc sa o získané výsledky testov synergicko-insekticídnej účinnosti vo vzťahu k privodeným štruktúrnym zmenám, možno záverom konštatovať, že i keď skelet látok študovaného typu má základnú dôležitosť pre biologickú účinnosť substancie, štruktúrne zmeny na skelete môžu dosť značne ovplyvniť

Tabuľka 5



R	A		B		C
	Index toxicity		Index toxicity		Index toxicity
	endo-izomér	exo-izomér	endo-izomér	exo-izomér	endo-izomér
CH <sub>3</sub>	243,9	253,8	261,7	277,7	—
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	318,4	357,0	176,4	222,2	361,7
$\begin{array}{l} \text{CH} \diagup \text{CH}_3 \\ \quad \quad \diagdown \\ \quad \quad \text{CH}_3 \end{array}$	318,4	342,6	210,5	—	382,0
CH <sub>2</sub> -CH=CH <sub>2</sub>	343,6	393,7	272,6	—	—
pyretrum	100		100		100

úroveň biologickej, v danom prípade synergicko-insekticídnej účinnosti. Voľba substituenta *R* na imidickom dusíku môže značne ovplyvniť študovanú účinnosť. Ukázalo sa, že najväčšiu účinnosť vyvolávajú substituenty: alylový, etylový a izopropyllový (posledné dva prakticky vyvolávajú rovnakú účinnosť). Substituenty *R* kratšie i dlhšie než vyššie uvedené spôsobujú až dosť značný pokles účinnosti. Nasýtenie dvojitej väzby v polohe 5 hydrogenizáciou spôsobuje pomerne značný pokles biologickej účinnosti. Naopak, redukcia obidvoch karbonylových skupín na skupiny metylénové výrazne zvyšuje biologickú účinnosť. Dokázala sa aj skutočnosť, že exo-izoméry pri látkach študovaného typu (energeticky o vyššom potenciáli v porovnaní s endo-izomérmi) sú synergicko-insekticídne účinnejšie než zodpovedajúce endo-izoméry (výnimka: alylový derivát). Štúdium vplyvu štruktúrnych zmien na semicyklickej dvojitej väzbe bude predmetom našej ďalšej práce.

### Experimentálna časť

Analytické údaje o syntetizovaných zlúčeninách uvádzame v tab. 1, 2 a 3.

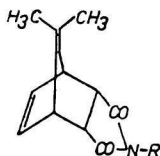
*Endo-izoméry N-substituovaných 7-izopropylidén-bicyklo-[1,2,2]-heptén-(5)-2,3-dikarboximidov*

(Substituent: metyl, etyl, izopropyl, alyl, *n*-butyl, fenyl, benzyl)

0,05 mólu východiskovej čerstvo pripravenej diénovej zložky, ktorú predstavuje dimetylfulvén, rozpustíme spolu s 0,05 mólu dienofilnej zložky, ktorú predstavuje zvolený *N*-substituovaný maleínimid (*N*-metyl-, *N*-etyl-, *N*-izopropyl-, *N*-alyl-, *N*-*n*-butyl-, *N*-fenyl-, *N*-benzylmaleínimid), v 100—150 ml (podľa rozpustnosti) niektorého z týchto rozpúšťadiel: éter, acetón, benzén, xylén. Reakcia prebehne pri refluxnej teplote benzénu za 3—4 hodiny, pri laboratórnej teplote za 48 hodín. V priebehu reakcie pozorujeme postupné ubúdanie intenzity žltého zafarbenia roztoku, ktoré pochádza od nezreagovaného dimetylfulvénu. Aj po skončení reakcie roztok je slabó žltó sfarbený. Potom rozpúšťadlo vákuovo oddestilujeme čo možno pri nízkej teplote a tuhý destilačný zvyšok viacnásobne prekryštalujeme z rozpúšťadla alebo zo zmesi rozpúšťadiel, uvedených

v tab. 6 pre každý zo spomínaných N-substituovaných produktov (substituent *R*). Použitie aktívneho uhlia nie je bezpodmienečne potrebné pri prečistení surového produktu endo-izomérov vzhľadom na jeho pomernú čistotu. Získané endo-izoméry sú biele kryštalické látky s ostrým bodom topenia. Výťažok uvedený v tab. 6 sa vzťahuje na čistú látku.

Tabuľka 6



<i>R</i>	Rozpúšťadlo pre kryštalizáciu	B. t. °C (Kofler)	Výťažok čistej látky v %
CH <sub>3</sub>	éter—acetón (5 : 1)	145	63
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	éter	129	73
CH $\begin{matrix} / \text{CH}_3 \\ \backslash \text{CH}_3 \end{matrix}$	éter	139	76
CH <sub>2</sub> —CH=CH <sub>2</sub>	éter—petroléter (3 : 1)	96	70
CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	éter—petroléter (1 : 3)	145	62
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	éter—acetón (2 : 1)	161	73
CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	etylalkohol	172	71

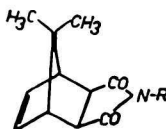
*Exo-izoméry*

*N*-substituovaných 7-izopropylidén-bicyklo-[1,2,2]-heptén-(5)-2,3-dikarboximidov

(Substituent: metyl, etyl, izopropyl, alyl, *n*-butyl, benzyl)

0,05 mólu východiskovej čerstvo pripravenej diénovej zložky, ktorú predstavuje dimetylfulvén, rozpustíme spolu s 0,05 mólu dienofilnej zložky, ktorú predstavuje zvolený *N*-substituovaný maleinimid (*N*-metyl-, *N*-etyl-, *N*-izopropyl-, *N*-alyl-, *N*-*n*-butyl-,

Tabuľka 7



<i>R</i>	Rozpúšťadlo pre kryštalizáciu	B. t. °C (Kofler)	Výťažok čistej látky v %
CH <sub>3</sub>	éter—acetón (1 : 3)	101,5	52
CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	éter—petroléter (2 : 1)	98	56
CH $\begin{matrix} / \text{CH}_3 \\ \backslash \text{CH}_3 \end{matrix}$	éter—petroléter (1 : 1)	130	54
CH—CH=CH <sub>2</sub>	éter	114	53
CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	etylalkohol—voda (4 : 1)	94	52
CH <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	éter—petroléter (1 : 1)	158	56

N-benzylmaleínimid) v 100 ml xylénu, a reakčnú zmes necháme 3 hodiny refluxovať v dusíkovej atmosfére. Po ukončení zahrievania roztok ostáva žltočerveno sfarbený (zafarbenie nezmizne ani po niekoľkonásobnom predĺžení reakčnej doby). Z reakčnej zmesi vákuove oddestilujeme xylén, destilačný zvyšok rozpustíme v acetóne a po prečistení aktívnym uhlím roztok prečistíme ešte na stĺpci  $\text{Al}_2\text{O}_3$  pre chromatografiu. Z takto získaného roztoku vákuove oddestilujeme acetón a destilačný zvyšok kryštalujeme z rozpúšťadla podľa tab. 7. Pre izoláciu produktu možno použiť aj variant, pozostávajúci z vyzrážania diénového aduktu z reakčného prostredia pridaním petroléteru, načo nasleduje uvedené prečistenie aduktu (pri tomto variante neraz stačí prečistenie aktívnym uhlím s nasledujúcim kryštalovaním z udaného rozpúšťadla). Viacnásobným prekryštalovaním z rozpúšťadla uvedeného v tab. 7 dostaneme biele kryštalické látky *exo-izomérnych* aduktov s ostrým bodom topenia. Výťažok uvedený v tabulke sa vzťahuje na čistú látku.

#### *Endo-izoméry a exo-izoméry*

##### *N-substituovaných 7-izopropylidén-bicyklo-[1,2,2]-heptán-2,3-dikarboximidov*

(Substituent: metyl, etyl, izopropyl, alyl, butyl, fenyl)

0,01 mólu zvoleného N-substituovaného 7-izopropylidén-bicyklo-[1,2,2]-heptén-(5)-2,3-dikarboximidu či už v *endo-izomérnej* alebo *exo-izomérnej* forme rozpustíme v 100—150 ml (podľa rozpustnosti) absolútneho metylalkoholu alebo niektorého z týchto rozpúšťadiel: etylalkohol, acetón, octan etylnatý. Do roztoku v sklenom trepacom automokláve pridáme 1 g Pd-BaSO<sub>4</sub>, načo hydrogenizujeme obvyklým spôsobom elektrolytickým vodíkom za pretlaku jednej atmosféry (stopy kyslíka odstránime premývaním vodíka alkalickým roztokom pyrogalolu). Doba hydrogenizácie sa pohybuje od 3 do 7 hodín. Spotreba vodíka je niečo vyššia, ako pripúšťa výpočet (absorpcia v rozpúšťadle). Ak pracujeme s odvodeným rozpúšťadlom, katalyzátor možno po dôkladnom premytí absolútnym alkoholom použiť až 5 krát.

Po ukončení hydrogenizácie katalyzátor odfiltrujeme, rozpúšťadlo oddestilujeme a destilačný zvyšok za tepla rozpustíme v 50—60 % etylalkohole, z ktorého kryštalizáciou získame biele kryštalické látky. Výťažok hydrogenizácie je prakticky kvantitatívny.

#### *Endo-izoméry*

##### *N-substituovaných 2,3-iminodimetyl-7-izopropylidén-bicyklo-[1,2,2]-heptén-(5)-ov*

(Substituent: metyl, etyl, izopropyl, fenyl, benzyl)

0,005 mólu príslušného východiskového N-substituovaného 7-izopropylidén-bicyklo-[1,2,2]-heptén-(5)-2,3-dikarboximidu rozpustíme v suchom éteri alebo benzéne na približne nasýtený roztok, ktorý po kvapkách za stáleho miešania pri laboratórnej teplote pridáme do éterického roztoku 0,0055 mólu LiAlH<sub>4</sub> (150 ml suchého éteru). Po skončení prikvapávania reakčnú zmes dve hodiny zahrievame na refluxnú teplotu. Nato reakčnú zmes ochladíme a opatrne pridáme do nej asi 10 ml vody, vzniknutý hydroxyd hlinitý odfiltrujeme a z roztoku produktu oddestilujeme príslušné rozpúšťadlo (éter), resp. zmes rozpúšťadiel (éter—benzén). Ostávajúci destilačný zvyšok je čistou redukovanou látkou typu terciárneho amínu, ktorý v prípade N-metylového, N-etylového, N-izopropylového a N-fenylového derivátu tvorí žltkastú kryštalickú látku a v prípade N-benzylového derivátu žltkastý viskózný olej. Výťažok čistého produktu je 85—90 % teórie.

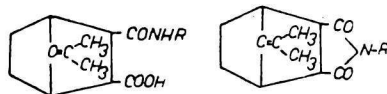
## Dôkaz endo-izomérov a exo-izomérov

*N*-substituovaných 7-izopropylidén-bicyklo-[1,2,2]-heptén-(5)-2,3-dikarboximidov(Substituent: etyl, izopropyl, *n*-butyl, fenyl)

Endo-izoméry a exo-izoméry anhydridu 7-izopropylidén-bicyklo-[1,2,2]-heptén-(5)-2,3-dikarbónovej kyseliny sa pripravili podľa [13] (b. t. endo-izoméru 112 °C, exo-izoméru 137 °C). Alkalické rozštiepenie anhydridického kruhu uvedených aduktov sa vykonalo 10 % alkoholickým KOH stáťm pri laboratórnej teplote počas 4—5 hodín. Okyslením zriedenou kyselinou solnou do slabo kyslej reakcie získame voľné kyseliny v endo-izomérskej a exo-izomérskej forme (b. t. endo-izoméru 139 °C, exo-izoméru 157 °C). Hydrogenizáciu izolovanej dvojitej väzby v polohe 5 pri obidvoch izomérsnych kyselinách vykonáme katalyticky na Pd-BaSO<sub>4</sub> podľa predpisu uvedeného pri príprave *N*-substituovaných 7-izopropylidén-bicyklo-[1,2,2]-heptán-2,3-dikarboximidov (b. t. endo-izoméru 172 °C, exo-izoméru 184 °C).

Na 0,01 mólu príslušného izoméru vyššie získanej 7-izopropylidén-bicyklo-[1,2,2]-heptán-2,3-dikarbónovej kyseliny rozpusteného v 20 ml chloroformu pôsobíme 0,01 mólu príslušného primárneho amínu za zahrievania na refluxnú teplotu po dobu 2 hodín. Kryštalické amidokyseliny sa vylúčia ochladením reakčnej zmesi, resp. oddestilovaním časti rozpúšťadla (b. t. pozri v tab. 8). Cyklodehydratáciu amidokyselín na príslušné

Tabuľka 8



<i>R</i>	Izomér	Amidokyselina B. t. °C (Kofler)	Imid B. t. °C (Kofler)
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	endo	168	110
	exo	117	76
CH $\begin{matrix} / \text{CH}_3 \\ \backslash \text{CH}_3 \end{matrix}$	endo	161	136
	exo	129	111
CH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	endo	166	94
	exo	119	69
C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	endo	184	171
	exo	154	*

\* Cyklodehydratácia na imid neprebehla (stérická príčina).

imidy vykonáme termicky v mikroskúmavke ponorenej do olejového kúpeľa udržovaného na teplotu o 10—20 °C vyššiu, než je bod topenia príslušnej amidokyseliny, a to po dobu 5—10 minút. Po kryštalizácii z 50—60%-ného etylalkoholu bod topenia získaných derivátov súhlasil s bodom topenia izomérov získaných Diels—Alderovou reakciou dimetylfulvénu s príslušnými *N*-substituovanými maleínimidmi.

Ďakujeme inž. J. Gahérovovi a kolektívu entomologického oddelenia Výskumného ústavu agrochemickej technológie v Bratislave za starostlivé preskúmanie synergickej účinnosti našich preparátov. Ďakujeme J. Krskovi z analytického oddelenia Výskumného ústavu agrochemickej technológie v Bratislave a inž. C. Peciarovi, vedúcemu analytického laboratória Oddelenia prírodných látok Chemického ústavu SAV v Bratislave, za starostlivé vykonanie analýz.

### Сúhrn

Opisuje sa syntéza N-substituovaných 7-izopropylidén-bicyklo-[1,2,2]-heptén-(5)-2,3-dikarboximidov na báze Diels—Alderovej reakcie dimetylfulvénu s N-substituovanými maleínimidmi. Podáva sa experimentálny dôkaz o konfigurácii endo-izomérov a exo-izomérov príslušných derivátov. Ďalej sa opisujú štruktúrne zmeny na skelete látok uvedeného typu, vykonané hydrogenizáciou izolovanej dvojitej väzby v polohe 5, ako aj redukciou obidvoch karbonylových skupín na metylénové skupiny. Experimentálne sa dokazuje nemožnosť vzniku exo-izoméru N-fenylového derivátu vyššie uvedeného základného radu zo sterických príčin.

Syntetizované látky sú insekticídne neúčinné, naproti tomu vykazujú dobrú synergicko-insekticídnu účinnosť v zmesiach s pyretom (pozri tab. 4 a 5). Zistoval sa vzťah štruktúry študovaných látok k ich biologickej aktivite, t. j. k synergicko-insekticídnej účinnosti. Najmä sa zistilo, že hydrogenizácia cyklickej dvojitej väzby v polohe 5 znižuje túto účinnosť, naproti tomu redukcia obidvoch karbonylových skupín na metylénové skupiny ju výrazne zvyšuje. Zo substituentov na dusíku synergicko-insekticídnu účinnosť najpriaznivejšie ovplyvňuje skupina alylová, potom etylová a izopropyllová. Z obidvoch izomérnych radov vyššiu účinnosť vykazuje exo-izomérny rad o vyššej potenciálnej energii než endo-izomérny rad, čím sa líši od aduktov furánu s N-substituovanými maleínimidmi, ktoré naopak vykazujú väčšiu účinnosť v endo-izomérnom rade o vyššej potenciálnej energii než v exo-izomérnom rade [1].

### О СИНЕРГЕТИКАХ ПИРЕТРА (V) СИНТЕЗ ЭНДО-ЦИС И ЭКСО-ЦИС-N-СУБСТИТИРОВАННЫХ 7-ИЗОПРОПИЛИДЕН-БИЦИКЛО-[1,2,2]-ГЕПТЕН-(5)-2,3-ДИКАРБО- КСИМИДОВ

М. ФУРДИК, В. СУТОРИС

Кафедра органической химии и биохимии Естественного факультета  
Университета имени Коменского в Братиславе

#### Выводы

В работе описывается синтез N-субституированных 7-изопропилиден-бицикло-[1,2,2]-гептен-(5)-2,3-дикарбоксимидов на базе Диелс—Альдеровой реакции диметилфульвена с N-субституированными малейнимидами. Дается экспериментальное доказательство о конфигурации эндо- и экзо-изомеров соответс. дериватов. Далее описываются структурные изменения на скелете веществ приведенного типа, вызванные гидрогенизацией изолированной двойной связи в положении 5 а также и редукцией обоих карбонильных групп на метиленовые группы. Экспериментально доказывается невозможность возникновения экзо-изомера N-фенилового деривата вышеприведенного основного ряда из за стерических причин.

Синтезированные вещества являются инсектицидно недействующими, но вопреки этому проявляют хорошее синергетическо-инсектицидное действие в смесях с пиретром (см. таб. 4 и 5). Выяснялась зависимость структуры изучаемых веществ в отношении к их биологической активности т. е. к синергетическо-инсектицидному действию, при чем выяснилось, что гидрогенизация циклической двойной связи в положении 5 понижает это действие, но редукция обоих карбонильных групп на метиленовые группы наоборот его значительно увеличивает. Из субституэнтов на азоте синергетическо-инсектицидное действие лучше всего оказывает группа аллиловая, потом этиловая и изопропиловая. Из обоих изомерных рядов высшее действие оказывает ряд экзо-изомерный с высшей потенциальной энергией, чем ряд эндо-изомерный, чем и отличается от соединений фурана с N-субstitированными малейнимидами, которые наоборот оказывают высшее действие в эндо-изомерном ряду и высшую потенциальную энергию, чем в ряду экзо-изомерном (см. цит. лит. [1]).

Поступило в редакцию 30. 4. 1960 г.

ÜBER SYNERGISTEN DES PYRETHRUMS (V)  
SYNTHESE VON ENDO-*CIS*- UND EXO-*CIS*-N-SUBSTITUIERTEN  
7-*ISOPROPYLIDEN*-BICYCLO-[1,2,2]-HEPTEN-(5)-2,3-  
-DICARBOXIMIDEN

M. FURDÍK, V. SUTORIS

Lehrstuhl für organische Chemie und Biochemie der Naturwissenschaftlichen Fakultät  
an der Komenský-Universität in Bratislava

Zusammenfassung

Die Autoren beschreiben die Synthese von N-substituierten 7-Isopropyliden-bicyclo-[1,2,2]-hepten-(5)-2,3-dicarboximiden auf der Basis der Diels—Alderschen Reaktion des Dimethylfulvens mit N-substituierten Maleinimiden. Es wird der experimentelle Nachweis der Konfiguration der Endo- und Exo-Isomeren der entsprechenden Derivate erbracht. Weiter werden die Strukturveränderungen am Skelett der Stoffe des angeführten Typs beschrieben, welche durch Hydrierung der isolierten Doppelbindung in Stellung 5, ebenso auch durch Reduktion der beiden Carbonylgruppen zu Methylgruppen durchgeführt wurden. Experimentell wird die Unmöglichkeit des Entstehens des Exo-Isomers des N-Phenylderivats der obenangeführten Grundreihe aus sterischen Gründen nachgewiesen.

Die synthetisierten Stoffe sind insektizid unwirksam, demgegenüber aber weisen sie eine gute synergistisch-insektizide Wirksamkeit in Gemischen mit Pyrethrum auf (siehe Tab. 4 und 5). Es wurde die Beziehung der Struktur der untersuchten Stoffe zu deren biologischer Aktivität festgestellt, d. i. zur synergistisch-insektiziden Wirksamkeit, namentlich wurde festgestellt, dass die Hydrierung der cyclischen Doppelbindung in Stellung 5 diese Wirksamkeit erniedrigt, die Reduktion der beiden Carbonylgruppen zu Methylgruppen hingegen erhöht diese im Gegenteil in ausgeprägter Weise. Von den Substituenten am Stickstoff beeinflusst die Allylgruppe die synergistisch-insektizide Wirksamkeit am günstigsten, dann folgt die Äthyl- und die Isopropylgruppe. Unter den beiden isomeren Reihen weist die höhere Wirksamkeit die exo-isomere Reihe auf, mit einer höheren potentiellen Energie, als die endo-isomere Reihe, wodurch sie sich von den Addukten des Furans mit N-substituierten Maleinimiden unterscheidet, welche



im Gegenteil eine grössere Wirksamkeit in der endo-isomeren Reihe aufweisen, mit einer höheren potentiellen Energie, als in der exo-isomeren Reihe (siehe zit. Lit. [1]).

In die Redaktion eingelangt den 30. 4. 1960

#### LITERATÚRA

1. Furdík M., Drábek J., Sutoris V., Pelikán J., Acta Facult. rer. natur. Univ. Comenianae, Tom. I, fasc. X (Chimia) 483 (1957). — 2. Furdík M., Sutoris V., Drábek J., Acta Facult. rer. natur. Univ. Comenianae, Tom. III, fasc. II—III (Chimia) 99 (1959). — 3. Furdík M., Sutoris V., Drábek J., Pospíšilová S., Chem. zvesti 13, 581 (1959). — 4. Thiele J., Balhorn H., Ann. 348, 1 (1906). — 5. Thompson R. B., Bloch H. S., USP 2512698; C. A. 44, 9728 (1949). — 6. Wawzonek S., Fan J. W., J. Am. Chem. Soc. 68, 2541 (1946). — 7. Wassermann A., J. Chem. Soc. 1935, 828, 1511. — 8. Wassermann A., J. Chem. Soc. 1936, 432. — 9. Alder K., Chambers F. W., Trimborn W., Ann. 566, 27 (1950). — 10. Alder K., Trimborn W., Ann. 566, 58 (1950).
11. Craig D., Shipman J. J., Kiehl J., Widmer F., Fowler R., Hawthorne A., J. Am. Chem. Soc. 76, 4575 (1954). — 12. Alder K., Stein G., Ann. 504, 219 (1933). — 13. Alder K., Rühmann R., Ann. 566, 1 (1950). — 14. Yun-Pei-Sun, J. Econ. Entomol. 43, 45 (1950).

Do redakcie došlo 30. 4. 1960

*Adresa autorov:*

*Prof. inž. Mikuláš Furdík, prom. chemik Viktor Sutoris, Bratislava, Šmeralova 2, Katedra organickej chémie a biochémie PFUK.*