

Zur Synthese von fungizid wirksamen Isocamphanderivaten: Synthesen in der Isocamphanreihe, 34. Mitt. [1]

Gerhard Buchbauer*, Helmut Spreitzer und Margarete Kneidinger [2]

Institut für Pharmazeutische Chemie, Universität Wien, A-1090 Wien, Österreich

Synthesis of Isocamphane Derivatives with Fungicidal Activity: Syntheses in the Isocamphane Series, XXXIV

Summary. Some esters of isocamphenilanic acid (**4**) have been prepared and tested for their fungicidal and insecticidal activity. Esters of various acids with isocamphanyl ethylalcohol (**5**) have also been synthesized and included in the fungicidal/acaricidal/insecticidal screening programme. All esters bear a geminal dimethyl group at C-3 of the bicyclus which is important because of its shielding effect.

Keywords. Bicyclic ester; α -Cyano ester; 1-(3,3-Dimethylbicyclo[2.2.1]hept-2-*exo*-yl)- ethanol; Fungicidal activity; Geminal dimethyl group; Insecticidal activity; Isocamphenilanic acid; Norbornane derivatives; Shielding effect.

Einleitung

Vor kurzem berichteten wir über die Synthese von fungizid wirksamen Norbornylharnstoffen [1], die – mit Ausnahme einiger Tricyclo[5.2.1.0^{2,6}]decanderivate – alle am C-3 des Bicyclus zwei Methylgruppen enthalten. Diese geminale Dimethylgruppe ist wegen ihres Schirmeffektes auf eine benachbarte pharmakophore Gruppe bekannt [3–8]. Man weiß, daß einerseits Ester der 3,3-Dimethylnorbornanessigsäure (**1**) bereits ab einer Konzentration von 0.05% fungizid wirksam sind [9], die Esterfunktion als pharmakophore Gruppe aber schon etwas aus dem „Schatten“ der geminalen Dimethylgruppe herausragt und daß andererseits Ester der tricyclischen Carbonsäure **2** (hier dient offensichtlich der anellierte Cyclopentanring als „Schirm“) nicht nur die Wirkung der Pyrethroide verstärken, sondern auch selbst insektizid wirken [10]. Es erschien daher interessant, auch Ester der Isocamphenilansäure (**4**) [11] (hier ist die Carboxylgruppe direkt mit dem C-2 des Bicyclus verknüpft) herzustellen und sie auf ihre fungizide und/oder insektizide Wirkung zu testen. Zusätzlich sollen auch noch Ester des Isocamphanylethylalkohols (**5**) [6] in diese Untersuchung miteinbezogen werden.

Ergebnisse und Diskussion

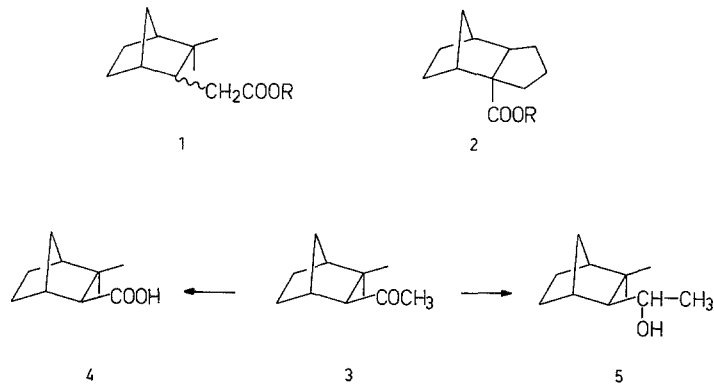
Zur Darstellung der Ester **7–11** wurde die aus dem bicyclischen Keton **3** leicht erhältliche [12] Isocamphenilansäure (**4**) als Säurechlorid mit den entsprechenden

Tabelle 1. Daten zu den synthetisierten Verbindungen

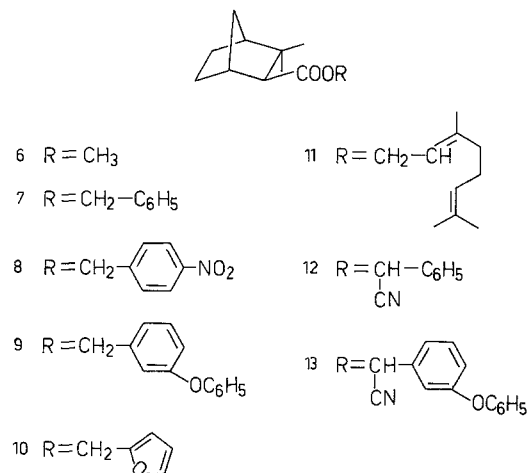
Ester Nr.	Summenformel	Mol. GW	M^+ /r. I.	Öle: Sdp. in °C/Torr bzw. Schmp. bei Kristallen
7	C ₁₇ H ₂₂ O ₂	258.35	258/5	141 – 142/2
8	C ₁₇ H ₂₁ NO ₄	303.35	303/16	52
9	C ₂₃ H ₂₆ O ₃	350.44	350/29	192 – 194/1.2
10	C ₁₅ H ₂₀ O ₃	248.31	248/4	116 – 118/1.2
11	C ₂₀ H ₃₂ O ₂	304.46	304/0.9	158/2.5
17	C ₁₃ H ₂₂ O ₂	210.31	210/0.3	112 – 114/12
18	C ₁₈ H ₂₄ O ₂	272.38	272/0.9	54 – 55
19	C ₁₇ H ₃₀ O ₂	266.21	266/2	129 – 130/2
20	C ₁₇ H ₂₃ NO ₂	273.36	273/5	153 – 154/1.3
21	C ₁₆ H ₂₂ O ₃	262.34	262/1	133 – 134/1.3
22	C ₁₈ H ₂₁ N ₂ O ₆	362.38	–	124 – 126 [6]
23	C ₁₉ H ₂₆ O ₂	286.40	286/4	46
24	C ₁₉ H ₂₆ O ₃	302.40	302/3	176/0.3
25	C ₁₈ H ₂₃ ClO ₂	306.84	271/1 (M^+ -35)	160 – 161/5
26	C ₂₂ H ₃₂ O ₂	328.48	328/0.7	181/0.3
27	C ₁₉ H ₂₃ F ₃ O ₂	340.37	–	164/0.3
28	C ₁₈ H ₂₃ FO ₂	290.36	–	144 – 146/0.3
29	C ₁₈ H ₂₃ FO ₂	290.36	–	150 – 153/0.4
30	C ₁₈ H ₂₃ FO ₂	290.36	–	125/0.3
31	C ₁₉ H ₂₃ F ₃ O ₂	340.37	–	142/0.3
32	C ₁₈ H ₂₃ BrO ₂	350.36	–	135 – 139/0.4
33	C ₁₈ H ₂₃ BrO ₂	350.36	–	143 – 147/0.4
34	C ₁₉ H ₂₃ F ₃ O ₂	340.37	–	161/0.3
35	C ₂₂ H ₂₆ O ₂	322.43	322/3	195 – 198/0.3
36	C ₂₂ H ₄₀ O ₂	336.54	336/0.1	182 – 185/0.3
37	C ₂₉ H ₅₄ O ₂	434.72	434/0.1	197 – 199/0.3
38	C ₁₉ H ₃₂ O ₂	292.45	292/7	145 – 146/0.3
39	C ₁₆ H ₂₂ O ₂ S	278.35	278/0.8	171 – 173/0.3
40	C ₂₁ H ₃₀ O ₂	314.45	314/0.7	124/0.3
41	C ₁₉ H ₂₅ ClO ₂	320.84	286/0.5 (M^+ -35)	148 – 149/0.2
42	C ₁₅ H ₂₄ O ₂	236.36	236/1	110/5
43	C ₁₈ H ₃₀ O ₂	278.43	278/1	150 – 151/5
44	C ₁₈ H ₂₂ F ₂ O ₂	308.62	–	148 – 152/5

Alkoholen umgesetzt. Die Ester wurden bis auf **8** als mehr oder weniger viskose Öle erhalten (Tabelle 1). **7** zeichnet sich überdies durch seinen deutlich wahrnehmbaren Geruch nach Marzipan aus, während **11** nach Zitronenmelisse duftet. Die Darstellung der beiden α -Cyanooester **12** und **13** erfolgte nach einer Patentschrift [10]. Die Toxizität dieses Estertyps gegenüber Warmblütern ist sehr niedrig [10], die insektizide Wirkung gegen Fliegen, Moskitos und Küchenschaben jedoch sehr gut. Außerdem soll die gegen Witterungseinflüsse im Freiland hervorragende Beständigkeit dieses Typs von Insektenbekämpfungsmitteln hervorgehoben werden. Hier kommt nämlich der Schirmeffekt des anellierten Cyclopentanrings bzw. der

geminalen Dimethylgruppe auf die benachbarte Esterfunktion zum Tragen: Diese Ester sind in sauren und alkalischen Lösungen hydrolysestabil, und ihre insektizide Wirkung tritt verzögert auf und hält dann lange an. Der Methylester **6** schließlich wurde durch azeotrope Veresterung erhalten [11].



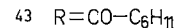
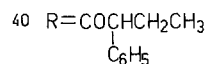
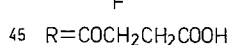
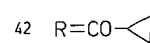
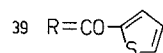
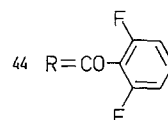
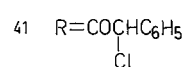
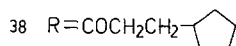
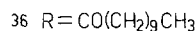
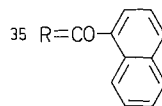
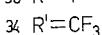
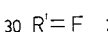
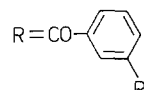
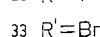
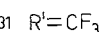
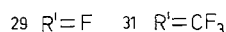
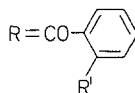
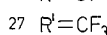
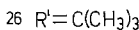
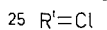
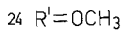
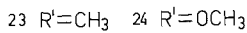
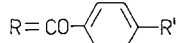
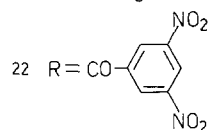
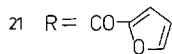
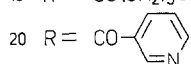
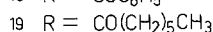
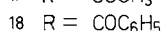
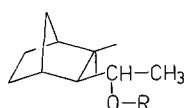
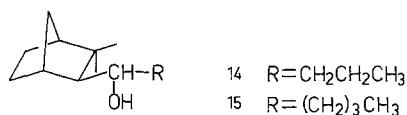
Bei der fungiziden Prüfung zeigen sich die Ester **8** und **13** jeweils in der Kontaktwirkungsprüfung in einer Konzentration von 0.02% wirksam gegen den den Weinstock befallenden Pilz *Plasmospora viticola*, **8** außerdem noch in der relativ hohen Konzentration von 0.1% schwach wirksam gegen Getreidemehltau. Der



Furfurylester **10** wirkt gegen die Kartoffelkrautfäule (Konzentration wieder 0.02%). Die insektizide Wirkung von **13** äußert sich auch gegen die die Pferdebohne (*Vicia faba*) befallende Milbe *Tetranychus urticae*, allerdings erst bei höherer Konzentration (0.1%). Die Ester **6**, **7**, **9**, **11** und **12** erwiesen sich dagegen im fungiziden/akariziden/insektiziden Grundscreening als unwirksam.

Ist bei den Estern der Isocamphenylsäure nur die geminale Dimethylgruppe an C-3 des Bicyclus für den „shielding effect“ verantwortlich, so sollte diese abschirmende Wirkung auf die Esterfunktion bei den Estern des Isocamphanylethylalkohols (**5**) durch die zusätzliche Beladung mit der Methylgruppe am Carbinol-C noch ausgeprägter sein. Ein „Zuviel“ an Abschirmung kann allerdings zu einem

Wirkungsverlust bis hin zur völligen Wirkungslosigkeit führen, wie wir schon am Beispiel der cholagog wirksamen Bicyclo[2.2.1]heptylalkylcarbinole zeigen konnten [6]. Um diese Grenze zwischen Wirkungsverlängerung (wie z. B. bei den insektiziden Estern **12** und **13**) und Wirkungsverlust (wie bei den als Cholagoga gedachten Alkoholen **14** und **15**) auch bei fungiziden Norbornanestern festzustellen, wurden die Ester **16** [7] und **17–44** aus **5** und entsprechenden, im Handel erhältlichen Säurechloriden in Gegenwart von Pyridin hergestellt. Der Bernsteinsäurehalbester **45** dagegen wurde aus **5** mit Bernsteinsäureanhydrid in absol. Benzol erhalten [6].



Von den biologisch geprüften Substanzen dieser Serie (nicht alle Ester konnten getestet werden) ist nur der Zimtsäureester **16** schwach fungizid gegen *Rebenperonospora* wirksam (Konzentration: 0.02%), schwach insektizid gegenüber *Drosophila melanogaster* und schließlich herbizid wirksam gegen einzelne dikotyle Testpflanzen im Voraufverfahren. Der Alkohol **5** sowie die Ester **17–22** und **45** erwiesen sich dagegen im fungiziden/akariziden/insektiziden Grundscreening als unwirksam. Die bisher vorliegenden Ergebnisse sprechen also für eine Überladung mit abschirmenden Gruppen bei diesen bicyclischen Estern.

Dank

Herrn Dipl.-Ing. G. Saischek (früher Chemie Linz AG) danken wir für die Ermöglichung des biologischen Screenings.

Experimenteller Teil

Allgemeines: Siehe Lit. [12]. Die spektroskopischen Daten (IR, $^1\text{H-NMR}$ und MS) der neuen Verbindungen beweisen deren Struktur.

Allgemeine Vorschrift für die Darstellung der Ester

Die berechnete Menge des zu veresternden Alkohols wird in der 5- bis 10fachen Menge an absol. Pyridin gelöst und unter Kühlung tropfenweise mit der berechneten Menge des Säurechlorids (eventuell in etwas CHCl_3 gelöst) versetzt. Man läßt mehrere h im Kältebad und danach 10–12 h bei RT stehen und fügt dann unter Kühlung 2 N HCl bis zum pH-Umschlag zu. Hierauf wird mit CHCl_3 ausgeschüttelt, die über Na_2SO_4 getrockneten organ. Phasen vereint und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wird entweder durch Vakuumdestillation oder durch Umkristallisieren aus einem geeigneten Lösungsmittel gewonnen.

Isocamphenilanyl- α -cyanobenzylester (12)

9.4 g (50.3 mmol) Isocamphenilansäurechlorid, 6.7 g (50.3 mmol) α -Cyanobenzylalkohol (= Mandelonitril) und 8.0 g (101.1 mmol) wasserfreies Pyridin werden 9 h in 200 ml wasserfreiem Toluol unter Rückfluß gerührt. Nach dem Abkühlen wird filtriert und das Filtrat gründlich mit 1 N HCl, 5% Na_2CO_3 -Lösung und dann mit Kochsalzlösung gewaschen und über Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wird der Rückstand im Kugelrohr destilliert. Ausbeute: 2.3 g (16.6%) **12**; Sdp._{0.9} 152–154 °C; n_{D}^{25} 1.5224. $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ (283.36).

IR (NaCl, liquid film): 1 750 cm^{-1} , 2 220 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ = 1.0 und 1.2 (2 s, je 3 H, CH_3); 1.89–1.98 (d, 1 H, $\text{C}_2\text{-H}$); 6.28 (s, 1 H, OC-CH); 7.18–7.4 (s breit, 5 H). MS (m/z ; r.I.): 283 (M^+ , 19); 151 (87); 116 (93); 121 (72); 107 (29); 81 (100); 67 (74); 55 (27); 41 (49).

Isocamphenilanyl- α -cyano-3-phenoxybenzylester (13)

Wie schon bei **12** beschrieben, wurden eingesetzt und verarbeitet: 4.5 g (20 mmol) α -Cyano-3-phenoxybenzylalkohol, 35 ml absol. Benzol, 3.16 g (40 mmol) absol. Pyridin, 3.74 g (20 mmol) Isocamphenilansäurechlorid. Ausbeute: 4.3 g (57.7%); Sdp._{1.3} 221 °C; n_{D}^{26} 1.5538. $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{NO}_3$ (375.45).

IR (NaCl, liquid film): 1 765 cm^{-1} , 2 200 cm^{-1} . $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ = 0.9, 1.1 (2 s, je 3 H, CH_3); 1.95–2.0 (d, 1 H, $\text{C}_2\text{-H}$); 6.33 (s, 1 H, OCCH); 6.9–7.5 (m, 4 H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{-O}$); 7.42 (s, 5 H). MS (m/z ; r.I.): 375 (M^+ , 9); 181 (29); 151 (59); 123 (100); 93 (19); 81 (34); 77 (20); 67 (45); 41 (40).

Literatur

- [1] 33. Mitt.: Buchbauer G., Spreitzer H., Püringer Ch. (1990) Arch. Pharm. **323** (im Druck)
- [2] Kneidinger M. (1989) Diplomarbeit. Universität Wien
- [3] Krieger H. (1968) Arzneim.-Forsch. **18**: 129, 324, 487
- [4] Ariens E. J. (1969) Farmaco, Ed. Sci. **24**: 3
- [5] Buchbauer G. (1979) Arzneim.-Forsch. **29**: 1500
- [6] Buchbauer G., Hana G. W., Koch H. (1978) Arch. Pharm. **311**: 24
- [7] Buchbauer G., Steigenberger U., Bauer E., Morbitzer A. (1984) Arch. Pharm. **317**: 176
- [8] Buchbauer G., Zehetner J., Reidinger R. (1987) Sci. Pharm. **55**: 139, und dort zitierte Arbeiten

- [9] Strong J. G. (1971) Deutsche Offenlegungsschrift 2210791; (1972) C.A. 77: 164889n
- [10] Nakagawa S. T. (1984) Deutsche Offenlegungsschrift 3345453; (1984) C.A. 101: 230038 b
- [11] Hana G. W., Buchbauer G., Koch H. (1976) Monatsh. Chem. 107: 946
- [12] Buchbauer G., Spreitzer H., Zechmeister-Machhart F., Pleßl M. (1989) Monatsh. Chem. 120: 299

Eingegangen 27. Dezember 1989. Angenommen 1. Februar 1990