

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202300042** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2024.04.12

(51) Int. Cl. **C07C 67/10** (2006.01)
C07C 69/145 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2023.06.27

(54) **СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ Z11-ГЕКСАДЕЦЕН-1-ИЛАЦЕТАТА - КОМПОНЕНТА
ФЕРОМОНА ЗОЛОТИСТОЙ ДВУХПЯТНИСТОЙ СОВКИ CHRYSODEIXIS
CHALCITES И ДРУГИХ НАСЕКОМЫХ**

(96) **2023000110 (RU) 2023.06.27**

(71) Заявитель:
**ФГБУ "ВНИИКР",
ВСЕРОССИЙСКИЙ ЦЕНТР
КАРАНТИНА РАСТЕНИЙ (RU)**

(72) Изобретатель:

**Тодоров Николай Георгиевич,
Федосеев Назар Зиновьевич (RU)**

(74) Представитель:

Тодоров Н.Г. (RU)

(57) Изобретение относится к способу получения (Z11)-гексадец-11-енил ацетата (I), компонента многих феромонов, включая феромон золотистой двухпятнистой совки *Chrysodeixis chalcites*. Способ состоит из следующих стадий: а) алкилирование гекс-1-ина 1-хлор-10-деканом с получением 1-хлоргексадец-11-ина; б) гидрирование 1-хлоргексадец-11-ина в присутствии никелевого катализатора с получением (Z11)-1-хлордец-11-ена; в) взаимодействие (Z11)-1-хлордец-11-ена с ацетатом калия с получением (Z11)-гексадец-11-енил ацетата (I).

A1

202300042

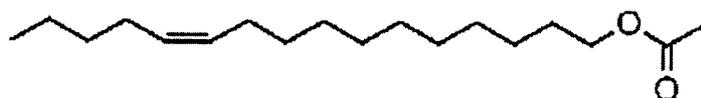
202300042

A1

Способ получения Z11-гексадецен-1-илацетата – компонента феромона золотистой двухпятнистой совки *Chrysodeixis chalcites*, и других насекомых.

Золотистая двухпятнистая совка *Chrysodeixis chalcites* регулируется единым перечнем карантинных объектов ЕАЭС и имеет статус ограниченного распространенного КВО, является опасным карантинным вредителем овощных, зеленных, декоративных и ряда других экономически важных сельскохозяйственных культур. Применение синтетических феромонов насекомых считается наиболее ранним и чутким методом выявления карантинных видов насекомых, а также позволяет применять безхимические способы уничтожения вредных насекомых.

Z11-гексадецен-1-илацетата входит в состав многих феромонов, включая феромон золотистой двухпятнистой совки *Chrysodeixis chalcites*.



I

Рисунок 1 Структурная формула Z11-гексадецен-1-илацетата

В литературе известны способы получения алифатических алкенолов, в частности Z11-гексадецен-1-илацетата (I), включающих различные длины углеводородных цепей и различные положения двойной связи в них.

В документе GB 2021565 В Z11-гексадецен-1-илацетат (I) получают реакцией Виттига между трифенил (11-тетрагидропиранилоксиундецил) фосфоний бромидом и пентаналем (пример 2) с последующей реакцией ацилирования. Использование илидов в синтезе приводит к дополнительным стадиям и расходам реагентов, например, фосфинов. К тому же, фосфины являются ядовитыми веществами, а также удаление побочных продуктов реакции, таких как оксид трифенилфосфина, приводят к дополнительным расходам реагентов и времени. Кроме того, по реакции Виттига невозможно получить цис-продукт с высокой изомерной чистотой, а изомерная чистота очень важна для биологической активности.

В документе RU 1779009 С описано получение ацетата (I) реакцией алкилирования гексина-1 и 10-бромдекан-1-ола в жидком аммиаке с последующим восстановлением углерод-углерод тройной связи водородом в присутствии никеля в качестве катализатора и последующим ацилированием (примеры 1-4). Этот способ более близок к сущности данного изобретения. Однако в используемом реагенте 10-бромдекан-1-оле теоретически присутствуют два реакционных центра – конечная ацетиленовая группа и гидроксильная группа. Вероятно, большая нуклеофильность атома углерода при низкой температуре делают алкилирование по ацетиленовой группе предпочтительней в сравнении с алкилированием по спиртовой группе. Но не исключается и образование соответствующих простых эфиров. Вдобавок, в такой реакции алкилирования увеличивается в два раза расход сильного основания, такого бутиллитий и реакцию обязательно необходимо проводить в присутствии дорогого и канцерогенного гексаметилтриамида фосфорной кислоты (гексаметапола) или аналогичных соединений.

В вышеуказанном документе GB 2021565 В используют тетрагидропиранильную защиту спиртовой группы. Использование тетрагидропиранильной защиты имеет некоторые недостатки, потому что является достаточно дорогой и ее можно удалить даже при незначительной кислотности реакционной смеси. Снятие защиты может произойти при невнимательной обработки реакционной среды или при очистке. Промежуточный продукт реакции, защищенный такой группой, будет иметь более высокую температуру кипения, что мешает очистить промежуточные соединения перегонкой и требует применение малопродуктивной и дорогой колоночной хроматографии на силикагеле.

Сущность данного изобретения заключается в «защите» спиртовой группы ее замещением атомом хлора. Благодаря относительно большой разнице в реакционной способности в реакции замещения между бромид и хлорид анионами, сначала ацетиленид анион замещает бромид анион. Другими словами, «хлоридная защита» для спиртовой группы позволяет избегать расход реагентов, образование побочных продуктов, позволяет увеличить выход целевого продукта реакции. Дополнительно, облегчается обработка продукта реакции, сокращается количество стадий или избегается применения канцерогенного гексаметапола.

Синтез **Z11-гексадецен-1-илацетата (I)** согласно настоящему изобретению осуществлен по схеме, представленной на рисунке 2. В качестве ключевой стадии используется алкилирование литиевого производного гексина-1 10-бромдекан-1-хлоридом в жидком аммиаке, что позволяет уменьшить количество стадий синтеза и избежать необходимости в хроматографической очистке промежуточных соединений.

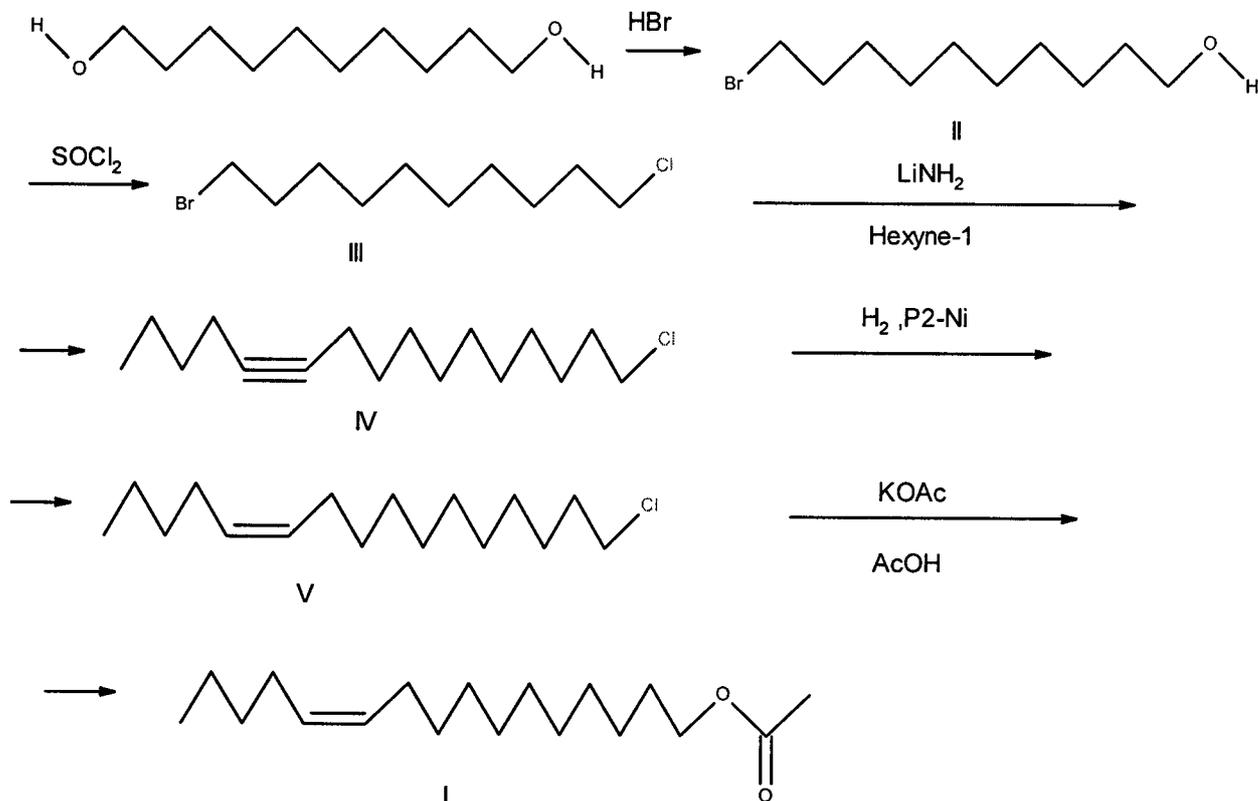


Рисунок 2 Схема синтеза **Z11-гексадецен-1-илацетата (I)**

Раствор 1,10-декандиола в толуоле обрабатывают при кипячении и интенсивном перемешивании 48%-й бромистоводородной кислотой и получают 10-бромдекан-1-ол (**II**), который обрабатывают тионилхлоридом при температуре $-25\text{ }^\circ\text{C}$, затем нагревают при $75\text{ }^\circ\text{C}$ 2 часа и после обработки получают 10-бромдекан-1-хлорид (**III**). В жидком аммиаке получают литиевое производное 1-гексина, которое алкилируют 10-бромдекан-1-хлоридом (**III**) в тетрагидрофуране и после обработки выделяют 11-гексадецин-1-хлорид (**IV**). Раствор 11-гексадецин-1-хлорида (**IV**) в этаноле гидрируют над никель-боридным катализатором в присутствии этилендиамина и получают **Z11-гексадецен-1-хлорид (V)**, нагревание которого в ледяной уксусной кислоте с ацетатом калия приводит к ацетату **Z11-гексадецен-1-ола (III)**.

Общий выход продукта по схеме составляет 45,8%, чистота продукта по ГЖХ – 98,3%.

Стадии получения ацетата Z11-гексадецен-1-ола (I) (Z11-16Ac) описаны ниже.

1 Получение 10-бромдекан-1-ола (II)

В 2-литровую круглодонную трехгорлую колбу, снабженную механической мешалкой, термометром и обратным холодильником, помещают 63 г (0,362 моля) 1,10-декандиола, заливают 41 мл (0,362 моля) 48% раствора HBr и 800 мл толуола и кипятят 6 часов при интенсивном перемешивании. Заменяют обратный холодильник на насадку Дина – Старка и кипятят до окончания выделения воды. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, добавляют 10 г K_2CO_3 и перемешивают 2 часа, пока реакционная смесь не станет нейтральной или слабощелочной. Раствор сливают с осадка, отгоняют растворитель на роторном испарителе. Получают 69,5 г (81,0%) соединения (X). Масс-спектр (m/e): 237 (M^+), 219 (M^+-18). Чистота по ГЖХ – 94,2%.

2 Получение 1-хлор -10-бромдекана (III)

В круглодонную трехгорлую колбу на 250 мл, снабженную магнитной мешалкой, капельной воронкой, термометром и дефлегматором с хлоркальциевой трубкой, помещают 69,5 г (0,2932 моля) 10-бромдекан-1-ола, 1,16 г (0,0147 моля) пиридина, охлаждают до $-10\text{ }^\circ\text{C}$. К реакционной смеси прикапывают 36,6 г (0,3079 моля) тионилхлорида, перемешивают 2 часа и убирают охлаждающую баню, перемешивают 8 часов при комнатной температуре, нагревают до $55\text{ }^\circ\text{C}$ и перемешивают 2 часа. После ГЖХ-контроля охлаждают реакционную смесь, разбавляют петролейным эфиром, обрабатывают водой, переносят в делительную воронку, отделяют органический слой, промывают его водой, раствором $NaHCO_3$, $NaCl$, сушат Na_2SO_4 , отгоняют растворитель, получают 70,0 г (93,5%) соединения (III) чистотой 87,8%, который используют без дополнительной очистки.

3 Получение 11-гексадецин-1-хлорида (IV)

В 1-литровую круглодонную трехгорлую колбу, помещенную в сосуд Дьюара, снабженную механической мешалкой, капельной воронкой и дефлегматором, наливают 600 мл жидкого аммиака, при перемешивании добавляют 0,1 г $Fe(NO_3)_3 \cdot 9H_2O$, затем постепенно вводят 3,07 г (0,4386 г.ат.) мелко нарезанного лития и перемешивают до исчезновения синей окраски, после чего к смеси прикапывают 29,2 г (0,3563 моля) 1-гексина. Перемешивают 2 часа, затем медленно в течение часа прикапывают раствор 70,0 г (0,2741 моля) 10-бромдекан-1-хлорида в 180 мл абсолютного тетрагидрофурана. Реакционную смесь перемешивают 12 часов, давая аммиаку испариться, после чего при охлаждении льдом обрабатывают водой,

переносят реакционную массу в делительную воронку и продукт экстрагируют петролейным эфиром (3 x 350 мл), объединенные экстракты промывают 5% раствором HCl, раствором NaHCO₃, NaCl, сушат над Na₂SO₄, фильтруют и отгоняют растворитель в ротаторном испарителе. Получают 105 г соединения (IV), которое перегоняют в вакууме. Получают 56,2 г (0,2193 моль) продукта с т. кип. 90-98 °С (0,03 mbar) с выходом 80,0%. Масс-спектр (m/e) 256 (M⁺), чистота по ГЖХ – 97,8%.

4 Получение Z11-гексадецен-1-хлорида (V)

В трехгорлой круглодонной колбе на 1000 мл, снабженной магнитной мешалкой, термометром, капельной воронкой и системой подачи водорода, растворяют 6,82 г (0,0274 моля) тетрагидрата ацетата никеля в 100 мл этанола и в атмосфере водорода добавляют раствор 1,04 г (0,0274 моля) боргидрида натрия в 40 мл этанола, перемешивают 15 минут, прикапывают 4,11 г (0,0685 моля) этилендиамина и перемешивают еще 30 минут. Далее содержимое реакционной колбы охлаждают до -4...0 °С, после чего вносят 56,2 г (0,2193 моля) 11-гексадецен-1-хлорида (IV), и ведут реакцию при температуре -2...0 °С до поглощения 5625 мл водорода (теоретического количества). Проводят ГЖХ-контроль на присутствие исходного вещества, после чего катализатор отфильтровывают, упаривают этанол, добавляют 300 мл воды и экстрагируют петролейным эфиром (3 x 250 мл). Объединенные органические фракции промывают 5% раствором HCl, раствором NaHCO₃, NaCl, сушат над Na₂SO₄ и фильтруют. Растворитель упаривают. Получают 50,45 г (89%) Z11-гексадецен 1-хлорида (V) в виде бесцветной жидкости; масс-спектр (m/e): 258 (M⁺); чистота по ГЖХ – 97,5%.

5 Получение Z11-гексадецен-1-илацетат (I)

В двухгорлую колбу объемом 500 мл, снабженную магнитной мешалкой, холодильником, термометром и системой для ввода и вывода газа, помещают 50,45 г (0,1952 моля) Z11-гексадецен-1-хлорида (V), 57,4 г (0,5855 моля) ацетата калия, 71 мл ледяной уксусной кислоты, в атмосфере аргона доводят реакционную смесь до кипения (в бане 160 °С) и перемешивают при этой температуре 40 часов, периодически проверяя ход реакции методом ГЖХ и ТСХ.

Охлаждают, разбавляют водой, экстрагируют петролейным эфиром, промывают водой, раствором NaHCO₃, NaCl, сушат над Na₂SO₄, отгоняют растворитель, остаток перегоняют в вакууме. Получают 44,1 г (85%) Z11-гексадецен-1-илацетат (I) с т. кип. 115-122 °С при 0,07 mbar, ГЖХ-чистота 98,3%. Масс-спектр (m/e): 280 (M⁺), 220 (M⁺-60).

Литература:

1. Bestmann, H.J, Kantardjiew, I., Roesel, P., Stransky, W., and Vostrowsky, O. 1978. Pheromone. XIII. Synthese von 1-substituierten (Z)-11-alkenen. Chem. Ber. 111:248-253.
2. Chisholm, M.D., Steck, W., and Underhill, E.W. 1980. Effects of additional double bonds on some olefinic moth sex attractants. J. Chem. Ecol. 6:203-212.
3. Dzhemilev, U.M., Balezina, G.G., Volkova, L.A., Krivonogov, V.P., and Tolstikov, G.A. 1980. Insect pheromones and their analogs. III. Synthesis of the sex attractants of some Lepidoptera. Khim. Prir. Soedin. 3:97-102.
4. Nanda, B., Butalia, M.S., Patwardhan, S.A., and Gupta, A.S. 1985. Role of pheromones in integrated pest management. Behav. Physiol. Appr. Pest Manage. Pap. Natl. Semin. 73.
5. Novak, L, Toth, M., Balla, J., and Szantay, Cs. 1979. Sex pheromone of the cabbage armyworm, *Mamestra brassicae*: isolation, identification and stereocontrolled synthesis. Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 102:135.
6. Sekul, A.A., Sparks, A.N., Beroza, M., and Bierl, B.A. 1975. A natural inhibitor of the corn earworm moth sex attractant. J. Econ. Entomol. 68:603-604.
7. Steck, W., Underhill, E.W., Bailey, B.K., and Chisholm, M.D. 1977. A sex attractant for male moths of the glassy cutworm *Crymodes devastator* Brace: a mixture of Z-11-hexadecen-1-yl acetate, Z-11-hexadecen-1-al and Z-7-dodecen-1-yl acetate. Environ. Entomol. 6:270-273.
8. Struble, D.L., and Swailes, G.E. 1975. A sex attractant for the clover cutworm, *Scotogramma trifolii* (Rottenburg), a mixture of Z-11-hexadecen-1-ol acetate and Z-11-hexadecen-1-ol. Environ. Entomol. 4:632-636.
9. Tamaki, Y., Kawasaki, K., Yamada, H., Koshihara, T., Osaki, N., Ando, T., Yoshida, S., and Kakinohana, H. 1977. (Z)-11-hexadecenal and (Z)-11-hexadecenyl acetates: sex-pheromone components of the diamondback moth (Lepidoptera: Plutellidae). Appl. Entomol. Zool. 12:208-210.

10. Tolstikov, G.A., Odinkov, V.N., Galeeva, R.I., Bakeeva, R.S., and Akhunova, V.R. 1979. A new stereospecific synthesis of sex pheromones of insects of the (Z)-alkenyl-1-acetate series based on selective ozonolysis of 1-methyl-1Z,5Z-cyclooctadiene. *Tetrahedron Lett.* 20:4851-4854.
11. Tolstikov, G.A., Odinkov, V.N., Galeeva, R.I., Bakeeva, R.S., and Akhunova, V.R. 1982. Pheromones of insects and their analogs. V. A new approach to the synthesis of the sex pheromones of insects of the order Lepidoptera which is based on the selective ozonolysis of 1-methylcycloocta-1Z,5Z-diene. *Khim. Prir. Soed.* 239-245.
12. Ujvary, I. 1984. Synthesis of the sex pheromone of the cabbage army worm (*Mamestra brassicae* L.). *Magy. Kem. Lapja.* 39:124.
13. Vostrowsky, O., Bestmann, H.J., and Priesner, E. 1973. Struktur und aktivitaet von pheromonen. *Nachr. Chem. Techn.* 21:501.
14. Zakharkin, L.I., and Guseva, V.V. 1984. The synthesis of (Z)-11-tetradecen-1-ol and (Z)-11-hexadecen-1-ol from 1,12-dodecadienols. *Khim. Prir. Soedin.* 776.
15. Sang Sook Kim, Yong Pyo Hong. The Stereospecific Synthesis of the Rice Leafhopper Moth Sex Pheromone Components from 1,5-Cyclooctadiene. 2011. *Bull. Korean Chem. Soc., Vol. 32, No. 8, p 3120-3122.*
16. Zakharkin, L. I.; Petrushkina, E. A. [Journal of Organic Chemistry USSR (English Translation), 1982, vol. 18, № 8, p. 1419 - 1422] [Zhurnal Organicheskoi Khimii, 1982, vol. 18, № 8, p. 1623 - 1628].
17. Herbert C. Brown, Kung K. Wang. Vinylic Organoboranes. 3. Pheromones via Organoboranes. 1. Stereospecific Synthesis of Straight-Chain 2-Monoolefinic Insect Pheromones via Lithium (1-Alkynyl)trialkylborates. *J. Org. Chem.* 1986, 51, 4514-4517.
18. UK Patent. GB2021565B, Patent published 1982.
19. Патент Российской Федерации RU (11) 1 779 009 (13) С. Дата публикации 09.02.1995.

20. Michio H., Masaru T., Chisato H., A Convenient Method for Synthesizing (Z)-Alkenols and Their Acetates. *Agric. Biol. Chem.*, 44 (2), p 257-261, 1980

Формула изобретения

1. Способ получения (Z11)-гексадец-11-енил ацетата (I), включающий следующие стадии:

А) реакцию между 1,10-декандионом и бромистоводородной кислотой с получением 10-бромдекан-1-ола (II);

Б) реакцию между 8-бромдекан-1-олом (II) и тионилхлоридом с получением 1-бром-10-хлордекана (III);

В) реакцию алкилирования между 1-бром-10-хлордеканом (III) и гекс-1-ином с получением 1-хлоргексадец-11-ина (IV);

Г) гидрирование 1-хлоргексадец-11-ина (IV) с получением (Z11)-хлоргексадец-11-ена (V);

Д) реакцию замещения между (Z11)-хлоргексадец-11-еном (V) и ацетатом калия с получением (Z11)-гексадец-11-енил ацетата (I)

2. Способ по п.1, в котором стадию А) получения 10-бромдекан-1-ола (II) проводят кипячением в толуоле, а бромистоводородная кислота представляет собой 47% водный раствор.

3. Способ по п.1, в котором стадию Б) получения 1-бром-10-хлордекана (III) проводят в присутствии пиридина в качестве катализатора.

4. Способ по п.1, в котором стадию алкилирования В) получения 1-хлоргексадец-11-ина (IV) проводят в жидком аммиаке в присутствии амида щелочного металла, предпочтительно, в присутствии амида лития.

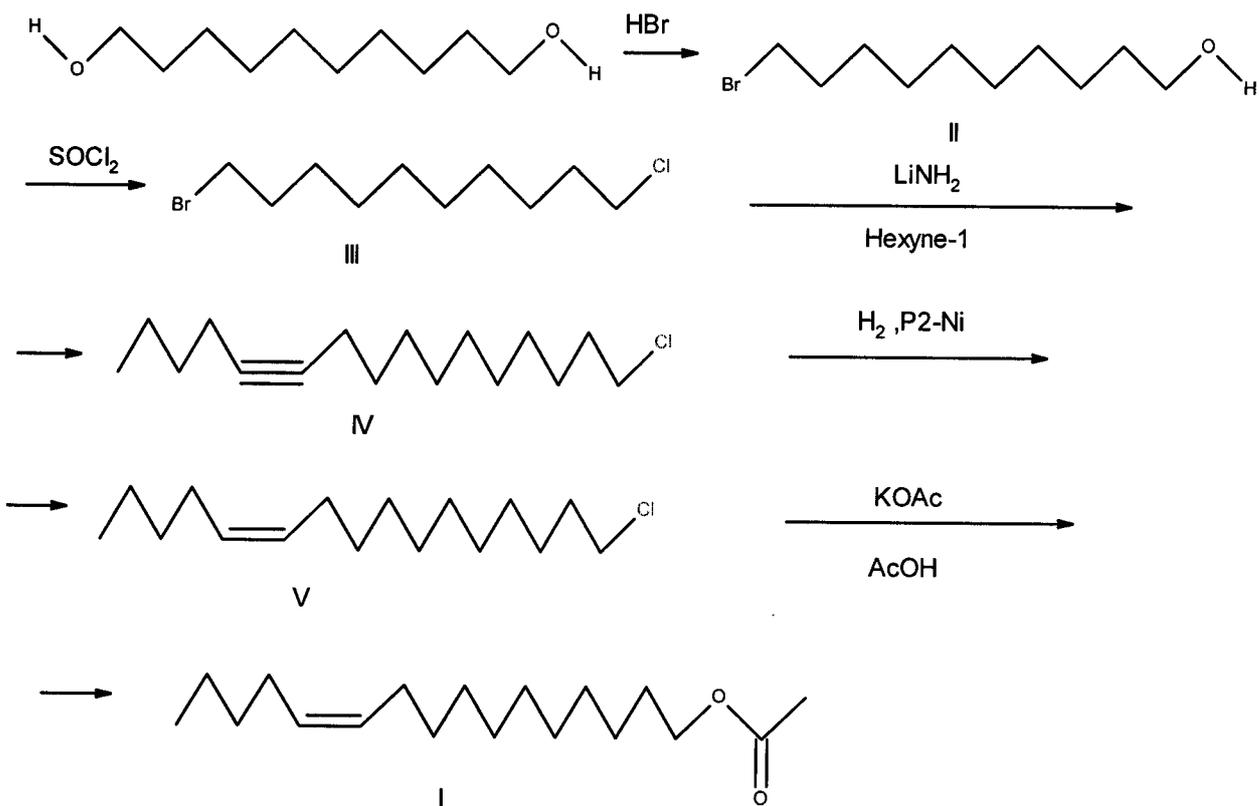
5. Способ по п.1, в котором гидрирование на стадии Г) для получения (Z11)-хлоргексадец-11-ена (V) проводят в присутствии аморфного металлического никеля, полученного из ацетата никеля ($\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$) и боргидрида натрия в этиловом спирте.

6. Способ по п.1, в котором стадию Д) получения (Z11)-гексадец-11-енил ацетата (I) проводят ледяной уксусной кислоте при кипячении.

Рисунок 1



Рисунок 2



ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ

(статья 15(3) ЕАПК и правило 42 Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:

202300042**А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:***C07C 67/10 (2005.12)**C07C 69/145 (2005.12)*

Согласно Международной патентной классификации (МПК)

Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:

Просмотренная документация (система классификации и индексы МПК)

C07C 67/10, 69/145, 31/36, 19/01, 17/25, 21/22, 21/04, 17/354

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если возможно, используемые поисковые термины)
EAPATIS, Espasenet, Patentscope, Reaxys, Google**В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ**

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
X	EA202000279A1 (ФГБУ "ВНИИКР", ВСЕРОССИЙСКИЙ ЦЕНТР КАРАНТИНА РАСТЕНИЙ) 2021-07-30 с.3; формула	1-6
Y	Захаркин Л.И. et al. Стереоспецифический синтез феромонов E-алкенового ряда на основе теломера бутадиена с фенолом. Журнал органической химии, 1982, том XVIII, вып. 8, 1623-1627. с. 1624	1,6
Y	Barve J.A. et al. The synthesis of all the octadecynoic acids and all the trans-octadecenoic acids. Chemistry and Physics of Lipids, 1971, Vol. 7, 311-323. с. 320-321, часть N	1
A	GB2021565A (Egyt Gyogyszervegyeszeti et al.) 1979-12-05 с. 9, пример 2	1-6
A	RU1779009C (Всесоюзный научно-исследовательский институт химических средств защиты растений) 1995-02-09 с. 3-4, примеры 1-4	1-6

 последующие документы указаны в продолжении

* Особые категории ссылочных документов:

«А» - документ, определяющий общий уровень техники

«D» - документ, приведенный в евразийской заявке

«E» - более ранний документ, но опубликованный на дату подачи евразийской заявки или после нее

«O» - документ, относящийся к устному раскрытию, экспонированию и т.д.

"P" - документ, опубликованный до даты подачи евразийской заявки, но после даты испрашиваемого приоритета"

«Т» - более поздний документ, опубликованный после даты приоритета и приведенный для понимания изобретения

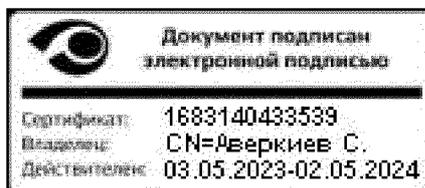
«X» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности

«Y» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий изобретательский уровень в сочетании с другими документами той же категории

«&» - документ, являющийся патентом-аналогом

«L» - документ, приведенный в других целях

Дата проведения патентного поиска: 12 сентября 2023 (12.09.2023)

Уполномоченное лицо:
Начальник Управления экспертизы

С.Е. Аверкиев