

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202300059** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки
2024.06.28

(51) Int. Cl. *C07C 45/29* (2006.01)
C07C 47/21 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2023.09.26

(54) **СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ Z5,E7-ДОДЕКАДИЕН-1-ОЛА И Z5,E7-ДОДЕКАДИЕНАЛЯ - КОМПОНЕНТОВ ФЕРОМОНА СИБИРСКОГО ШЕЛКОПРЯДА DENDROLIMUS SUPERANS SIBIRICUS И ДРУГИХ НАСЕКОМЫХ**

(96) **2023000155 (RU) 2023.09.26**

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

(72) Изобретатель:

**Тодоров Николай Георгиевич, Лобур
Александр Юрьевич (RU)**

(74) Представитель:

Тодоров Н.Г. (RU)

(57) Изобретение относится к способу получения компонентов феромона сибирского шелкопряда *Dendrolimus superans sibiricus* - Z5,E7-додекадиен-1-ола и Z5,E7-додекадиен-1-оля, обладающего изомерной чистотой более 96%.

A1

202300059

202300059

A1

Способ получения Z5,E7-додекадиен-1-ола и Z5,E7-додекадиенала – компонентов феромона сибирского шелкопряда *Dendrolimus superans sibiricus* и других насекомых.

Сибирский шелкопряд *Dendrolimus superans sibiricus* является опасным карантинным вредителем хвойных лесов. Распространен на востоке европейской части России и практически на всей азиатской части Российской Федерации и включен в список А2 Перечня карантинных для РФ организмов.

К настоящему времени проведена химическая идентификация полового феромона бабочек рода *Dendrolimus*, включая сибирского шелкопряда. В экстракте полового феромона *Dendrolimus superans* Butler, вредителя лиственницы в северо-восточной части Китая, идентифицированы четыре соединения: Z5,E7-12:Ald; Z5,E7-12:OH; Z5-12:Ald; Z5-12:OH в соотношении 100:95:75:71 [1, 2]. Однако только один, Z5,E7-12:Ald вызывал электроантеннографический ответ антенн самцов и был аттрактивен для них в полевых условиях. Альдегид был рекомендован для использования в ловушках для мониторинга этого вредителя. Половой феромон соснового шелкопряда *Dendrolimus spectabilis* Butler идентифицирован как смесь Z5,E7-12:OH и E5,E7-12:OH в соотношении 5:1. Но в полевых тестах был аттрактивен и один Z5,E7-изомер [3]. В составе полового феромона соснового шелкопряда *Dendrolimus kikuchii*, вредителя сосны в юго-западном Китае, идентифицированы три соединения: Z5,E7-12:OAc; Z5,E7-12:OH и Z5-12:OAc. Эти соединения в соотношении 100:20:25 рекомендованы для использования в диспенсерах [4]. Шелкопряд *Dendrolimus houi* Lajonquiere, вредитель хвойных в юго-западном Китае, в химической коммуникации с противоположным полом использует смесь трех соединений E5,Z7-12:OH; E5,Z7-12:OAc; E5,Z7-12:Ald [5, 6]. Половой феромон соснового шелкопряда *Dendrolimus pini* Linnaeus идентифицирован как смесь Z5,E7-12:Ald и Z5,E7-12:OH [7] и смесь этих веществ в соотношении 1:1 рекомендована для использования в ловушках. Эта же смесь спирта и альдегида была испытана

на аттрактивность для самцов сибирского шелкопряда, но проявила низкую привлекательность [8].

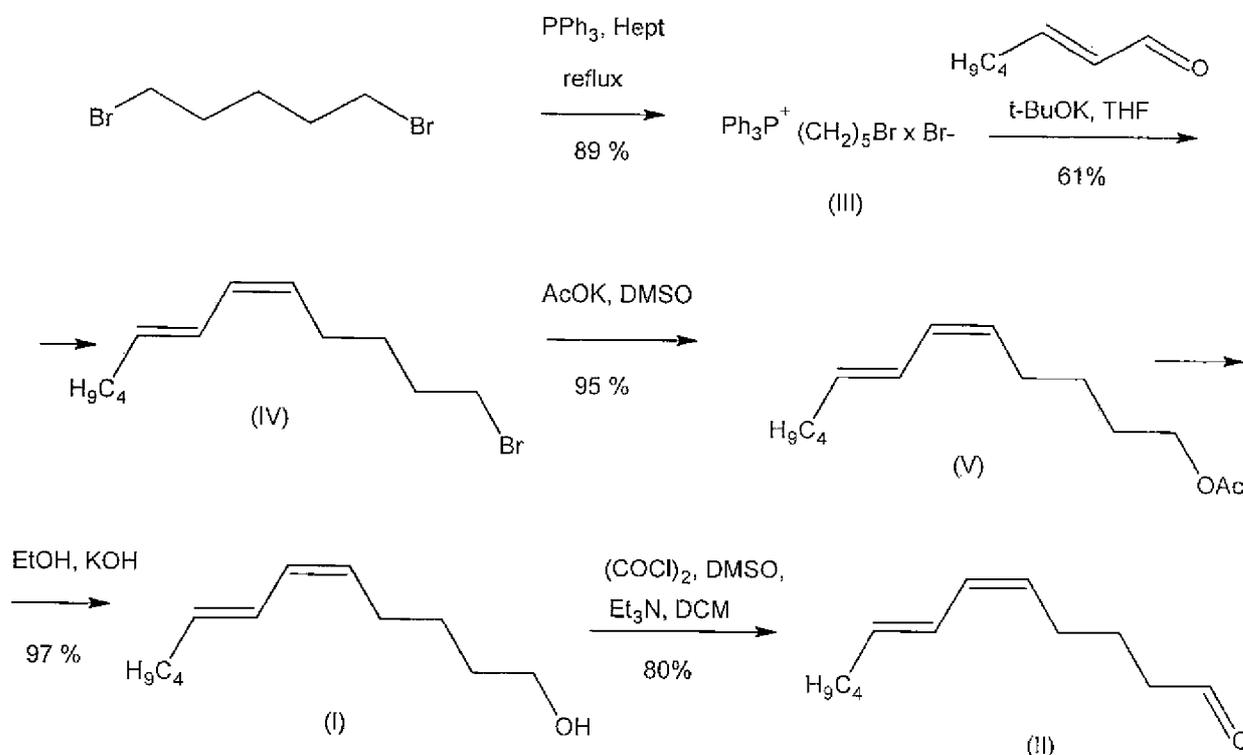
Из представленных выше данных видно, что коконопряды рода *Dendrolimus* используют в качестве половых феромонов изомерные 5,7-диеновые спирты, альдегиды и ацетаты. Поэтому американские исследователи осуществили синтез Z5,E7-12-спирта, альдегида и ацетата и провели полевые испытания биологической активности отдельных веществ и их бинарных смесей на привлекательность для самцов сибирского шелкопряда *Dendrolimus superans sibiricus*. Оказалось, что смесь альдегида и спирта в соотношении 1:1 в дозе 100 мкг на сером резиновом диспенсере эквивалентна по привлекательности одной самке [9]. Позже эти данные были подтверждены и российскими учеными [10, 11].

Известны способы синтеза Z5,E7-додекадиен-1-ола из 1-гексена с использованием реагента Шварца $[(C_5H_5)_2Zn(H)Cl]$ [12], через ацетиленовые соединения [13], через олефинирование по Виттигу с использованием различных оснований: бис(триметилсилил)амида натрия [14], раствора н-бутиллития в эфире [15, 16], через сульфометилирование гексена [17], через кросс-сочетание алкилацетиленов катализируемое палладием [18], кросс-сочетание с использованием гидро боранового соединения [19], через алкилирование тетрагидро-2-(5-гексинилокси)-2Н-пирана с (E)-1-гексеном с использованием палладиевого катализатора [12]. Цис-восстановление (E)-7-додецен-5-ин-1-ола применяется во многих описанных выше методах получения Z5,E7-додекадиен-1-ола, его ведут гидрированием на катализаторе Линдлара [12], используя гидроборирование [20], восстановление с использованием цинкового реагента (Zn/Cu/Ag) [21]. Алкилирование терминальных ацетиленовых соединений функционально замещенными аллильными бромиды [22], каталитическое гидрирование [12, 20, 21] и восстановление [24-26] ацетиленовых соединений, окисление аллильных спиртов [20, 24], олефинирование соответствующих альдегидов по Виттигу

[14-16] являются ключевыми реакциями при введении Z- и E-двойных связей в молекулу феромона. Ключевой непредельный альдегид получали из 2-пропин-1-ола и 2-(4-бромбутоксиг)тетрагидропирана [27]. В патенте [28] описано получение Z5,E7-додекадиен-1-ола реакцией Виттига триарилфосфонийпентил бромида с соединением формулы $R^3CH_2OCH_2O(CH_2)_4CH=CHCHO$ в присутствии основания. Следует отметить, что синтез исходного непредельного алкокиметилового эфира довольно сложный. В другом патенте [29] описан биохимический способ получения непредельных соединений, в том числе Z5,E7-додекадиенового спирта и альдегида. Ацетат Z5,E7-додекадиен-1-ола получали с 30% выходом Z-селективной реакцией кросс-метатезиса 3-E-1,3-диена с гексен-1 с использованием циклометалированного рутений бензилиденового катализатора [30]. Наиболее удобным, по нашему мнению, способом получения Z5,E7-додекадиен-1-ола является реакция Виттига (5-ацетоксипентил)трифенилфосфоний бромида с E2-гептен-1-алем [15]. Недостатком этого способа является то, что фосфониевая соль представляет собой липкую, гигроскопичную смолу, неудобную для работы: невозможно очистить перекристаллизацией, плохо очищается отмывкой растворителями так как маленькая площадь контакта, при переносе из одной колбы в другую набирает воду из воздуха что мешает последующей реакции Виттига. При реакции Виттига с смолообразной солью необходимо использовать большое количество ТГФ чтобы добиться растворения всей соли в растворителе, иначе она не полностью прореагирует с основанием. Кроме того, в результате взаимодействия иллада с ацетатной группой образуется в последующем вместо ацетата спирт (I). Это приводит к снижению выход реакции по соли и дополнительной стадии ацилирования или сложностям в очистке при получении и спирта и ацетата. Другим недостатком является использование дорогих реактивов, таких как тетрагидропиран и ацетилбромид для получения 5-ацетоксипентилбромида-1.

Описание синтеза

Новый метод синтеза двух компонентов феромона сибирского шелкопряда на основе реакции Виттига по схеме:



Монотрифенилфосфониевую соль (III) получают кипячением смеси дибромпентана-1,5 и трифенилфосфина в гептане. При взаимодействии фосфониевой соли (III) с трет-бутилатом калия получается крайне нестабильный илид. Поэтому (5Z,7E)-1-бромдодекадиен (IV) получают реакцией Виттига с медленным добавлением трет-бутилата калия к смеси раствора E2-гептен-1-аля с трифенилфосфониевой солью (III). Ацетат Z5,E7-додекадиен-1-ола (V) получают из бромдодекадиена (IV) реакцией с ацетатом калия в ДМСО. Последующий за этим гидролиз приводит к получению Z5,E7-додекадиен-1-ола (I), первого компонента феромона сибирского шелкопряда. Окислением диенового спирта (I) по Сверну получают Z5,E7-додекадиен-1-аль (II), второй компонент феромона.

Экспериментальная часть

ИК-спектры снимали на спектрометре Nicolet IR 200 (в пленке). Газохроматографический анализ проводился на хроматографе Agilent 7890А с пламенно-ионизационным детектором. Масс-спектры записаны на хроматографе 7890А с масс-спектрометрической приставкой Agilent 5975С при ионизирующем напряжении 70 eV. Колонка – HP – 5, L = 30 м, внутренним диаметром 0.25 мм, газ-носитель – гелий. Колонка DB – 17MS, L = 30 м, внутренний диаметр 0.25 мм, газ-носитель – гелий. Все синтезы с проведены в атмосфере аргона. Ацетонитрил, диэтиловый эфир, хлористый метилен, бензол, тетрагидрофуран перед использованием высушены и перегнаны. Тетрагидрофуран дополнительно был перегнан над алюмогидридом лития.

Стадии синтеза

Получение (5-бромпентил)трифенилфосфоний бромида (III)

В литровой круглодонной одногорлой колбе, снабженной магнитной мешалкой и обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, растворяют 109.2 г (0.42 моль) трифенилфосфина и 115 г (0.50 моль) 1,5-дибромпентана в 500 мл гептана. Реакционную смесь нагревают до кипения и кипятят 7 суток (контроль ТСХ). Реакционную смесь охлаждают, отфильтровывают, осадок промывают на фильтре гептаном, сушат на роторе и получают 181.8 г (89%) соли (III).

Получение (5Z,7E)-1-бромдодекадиена-5,7 (IV)

Вариант А. В 2-литровую круглодонную четырехгорлую колбу, снабженную механической мешалкой, термометром, капельной воронкой и устройством для ввода и вывода газа, помещают 90.00 г (0.185 моль) соли

(III), заливают 700 мл абсолютного тетрагидрофурана, продувают аргоном, охлаждают до $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ и при перемешивании добавляют 18.50 г (0.165 моль) 2-Е-гептеналя, затем примерно в течении 1 часа прикапывают раствор 24.54 г (0.219 моль) трет-бутилата калия в 260 мл абсолютного тетрагидрофурана. После добавления примерно 80% объёма раствора прикапывание ведут небольшими порциями с остановками. Если при добавлении очередной порции раствора образующаяся оранжевая окраска илида не исчезает дольше 15 минут, то прикапывание прекращают. Реакционную смесь перемешивают при температуре не выше $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ один час, затем температура реакционной массы постепенно повышается до комнатной. Добавляют 30 мл насыщенного водного раствора NH_4Cl , перемешивают 15 минут, фильтруют. Осадок промывают на фильтре петролейным эфиром и упаривают на роторе. К остатку добавляют 200 мл петролейного эфира, перемешивают на роторе 10 минут и убирают в морозильную камеру на 1-2 часа. Раствор фильтруют, осадок промывают на фильтре петролейным эфиром и упаривают на роторе. Остаток перегоняют в вакууме. Получают 24.7 г (61%) соединения (IV), т. кип. $74\text{--}81\text{ }^{\circ}\text{C}$ (0.26 mbar). Масс-спектр (m/e): 246, 244 (M^+). Чистота по ГЖХ – 96.7 %, изомерная чистота – 89.7 %.

Вариант Б. В 2-литровую круглодонную четырехгорлую колбу, снабженную механической мешалкой, термометром, капельной воронкой и устройством для ввода и вывода газа, помещают 90.00 г (0.185 моль) соли (III), заливают 700 мл абсолютного тетрагидрофурана, продувают аргоном, охлаждают до $-20\text{...}-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ и при перемешивании добавляют 18.50 г (0.165 моль) 2-Е-гептеналя, затем примерно в течении 1 часа присыпают 21.12 г (0.22 моль) трет-бутилата натрия. После добавления примерно 80% порошка, прибавление ведут небольшими порциями с остановками. Если при добавлении очередной порции раствора образующаяся желтая окраска илида не исчезает дольше 15 минут, то прибавление прекращают. Реакционную смесь перемешивают при температуре не выше $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ один час, затем

температура реакционной массы постепенно повышается до комнатной. Обработка аналогично Варианту А.

Вариант В. В 2-литровую круглодонную четырехгорлую колбу, снабженную механической мешалкой, термометром, капельной воронкой и устройством для ввода и вывода газа, помещают 90.00 г (0.185 моль) соли (III), заливают 700 мл абсолютного тетрагидрофурана, продувают аргоном, охлаждают до -60...-65 °С и при перемешивании добавляют 18.50 г (0.165 моль) 2-Е-гептеналя, затем примерно в течении 1,5 часа прикапывают раствор бутиллития в гексане (95,2 мл, С=2,3 М, 0.219 моль). После добавления примерно 80% раствора, прибавление ведут небольшими порциями с остановками. Если при добавлении очередной порции раствора образующаяся желтая окраска илида не исчезает дольше 15 минут, то прибавление прекращают. Реакционную смесь перемешивают при температуре не выше -60 °С один час, затем температура реакционной массы постепенно повышается до комнатной. Обработка аналогично Варианту А.

Очистка (IV) с помощью мочевины

В круглодонной колбе на 500 мл растворяют при перемешивании 70.8 г (1.179 моль) мочевины в 350 мл метанола при температуре 45-50 °С, добавляют 23.6 г (0.096 моль) соединения (IV). Реакционная масса при интенсивном перемешивании медленно остывает (теплоизоляция тканью) до комнатной температуры. Через 12 ч охлаждают до 5 - 10 °С, фильтруют, осадок на фильтре промывают петролейным эфиром. Объединённый фильтрат упаривают, добавляют 400 мл дистиллированной воды и экстрагируют (3 x 100 мл) петролейным эфиром. Объединённые экстракты промывают насыщенным раствором NaCl, сушат над Na₂SO₄ и отгоняют растворитель. Получают 19.31 г (82 %) соединения (IV). Масс-спектр (m/e): 246, 244 (M⁺). Чистота по ГЖХ – 95.8%, изомерная чистота – 94.8 %.

3.2.3. Получение ацетата Z5,E7-додекадиен-1-ола (V)

В двухгорлую колбу на 250 мл снабженную магнитной мешалкой, термометром и устройством для ввода и вывода аргона помещают 15.45 г (0.158 моль) ацетата калия и 19.31 г (0.079 моль) бромиды (IV) в 65 мл ДМСО. Перемешивают 30 минут при температуре 90 °С, охлаждают до комнатной температуры, добавляют 150 мл дистиллированной воды, экстрагируют (3 x 70 мл) петролейным эфиром. Эфирные вытяжки промывают водой, насыщенным раствором NaCl, сушат над Na₂SO₄, отгоняют растворитель. Получают 17.10 г (97 %) соединения (V). Масс-спектр (m/e): 182 (M⁺), 164 (M⁺-18). Чистота по ГЖХ – 91.8 % (изомера E,E – 6.0 %).

Очистка с помощью тетрацианэтилена

17.10 г соединения (V) (изомерный состав Z,E - 91.8 % - 70.01 ммоль, E,E – 6.0 % - 1.76 ммоль, Z,Z- 2.3 % - 4.58 ммоль) растворяют в 100 мл абсолютного тетрагидрофурана. Добавляют 0.70 г (5.55 ммоль) тетрацианэтилена. Тетрацианэтилен берут из расчёта 1.2 эквивалента на содержащийся E,E изомер. Раствор убирают в холодильник +6 °С на 36 часов, упаривают на роторе и остаток очищают на силикагеле А60 (230-400 меш), элюент: смесь петролейного эфира и этилацетата от 0 до 0.8%. Получают 14.84 г соединения (IV), n_D¹⁸ 1.4728, ИК-спектр (см⁻¹): 2928, 2859 (C-H), 1739 (C=O), 983 (E HC=CH), 731 (Z HC=CH). Масс-спектр (m/e): 224 (M⁺), 164 (M⁺-60). Чистота по ГЖХ – 96.5%, (изомерный состав Z,E - 96.5 % - 67.67 ммоль, E,E – 1.4 %, Z,Z- 1.7 %). Выход по целевому веществу 96.7 %.

3.2.4. Получение Z5,E7-додекадиен-1-ола (I)

В одногорлую колбу на 250 мл помещают 9.70 г (0.04 моль) ацетата (V) в 80 мл этилового спирта и прикапывают раствор 3.64 г (0.065 моль) КОН в

30 мл воды. Перемешивают 3 часа при комнатной температуре (20 °С) и после ТСХ-контроля спирт упаривают, водный остаток экстрагируют эфиром (2 x 100 мл). Эфирные вытяжки промывают водой, сушат над Na₂SO₄, отгоняют растворитель. Получают 7.60 г (97%) соединения (I), n_D^{22} 1.4882. ИК-спектр (см⁻¹): 3310 (ОН), 981 (E HC=CH), 730 (Z HC=CH). Масс-спектр (m/e): 182 (M⁺), 164 (M⁺-18). Чистота по ГЖХ – 97.8 %.

3.2.5. Получение Z5,E7-додекадиен-1-оля (II)

В круглодонную трехгорлую колбу на 250 мл, снабженную механической мешалкой, термометром, капельной воронкой и устройством для ввода и вывода газа, помещают 3.60 г (0.028 моль) оксалилхлорида в 30 мл дихлорметана, охлаждают до -70 °С и медленно прикапывают 4.46 г (0.057 моль) диметилсульфоксида в 10 мл дихлорметана, поддерживая температуру реакционной смеси не выше -65 °С. После прибавления реакционную смесь перемешивают 20 мин при -70 °С и прикапывают раствор 4.0 г (0.022 моль) спирта (I) в 10 мл дихлорметана, после этого перемешивают 30 мин при -70 °С, затем охлаждают реакционную массу до -75 °С и прикапывают раствор 8.90 г (0.088 моль) триэтиламина в 10 мл дихлорметана, перемешивают 40 мин при этой температуре, убирают охлаждение и дают нагреться реакционной массе до 0 °С и осторожно подкисляют 3.5 мл уксусной кислоты до рН = 6-7, добавляют 50 мл воды, отделяют органический слой, водный – экстрагируют дихлорметаном (2 x 50 мл). Объединенные органические экстракты промывают водой, высушивают над Na₂SO₄, фильтруют, отгоняют растворитель в вакууме, остаток очищают на силикагеле А60 (230-400 меш), элюент: смесь петролейного эфира и этилацетата. Получают 3.4 г (86 %) соединения (II), n_D^{22} 1.4835. ИК-спектр (см⁻¹): 1724 (C=O), 984 (E HC=CH), 732 (Z HC=CH). Масс-спектр (m/e): 180 (M⁺). Чистота по ГЖХ – 97.1 %, изомеры: E,E – 1.5 %, Z,Z- 1.4 %.

Библиография

1. Kong X., Zhao C., Wang R. Sex pheromone of the larch caterpillar moth, *Dendrolimus superans*, from northeastern China Entomolog. Experiment. et Applicata, v. 124, pp. 37-44 (2007).
2. Priester E., Bogenchutz H., Albert R., Reed D.W., Chisolm M.D. Identification and Field Evaluation of a sex pheromone of the European pine moth // 1984, Z Naturforsch. 39 c, pp. 1192-1195.
3. Ando T., Vu M.H., Yoshida S., Takahashi N., Tatsuki S., Katagiri K., Yamane A., Ikeda T., Yamazaki S. (5Z,7E)-5,7-Dodecadien-1-ol: Female Sex Pheromone of the Pine Moth *Dendrolimus spectabilis* Butler. Agric. Biol. Chem., v. 46 (3), pp. 709-715 (1982).
4. Kong X., Sun X., Wang H., Zhang Z., Zhao C., Booij K.C.J.H. Identification of Components of the Female Sex Pheromone of the Simao Pine Caterpillar Moth, *Dendrolimus kikuchii* Matsumura. J. Chem. Ecol., v. 37, pp. 412-419 (2011).
5. Kong X., Zhang Z., Zhao C., Wang H. Female Sex Pheromone of the Yunnan Pine Caterpillar Moth *Dendrolimus Houi*: First (E,Z) – Isomers in Pheromone Components of *Dendrolimus* spp. J. Chem. Ecol., v. 33, pp. 1316-1327 (2007).
6. Kong X., Zhao C., Gao W. Identification of the sex pheromones of four economically important species in genus *Dendrolimus*. Chin. Sci. Bull., v. 46, pp. 2077-2081 (2001).
7. Ковалев Б.Г., Болгарь Т.С., Зубов П.А., Жарков Д.Г., Голосова М., Нестеров Е.А., Тварадзе М.С. Идентификация дополнительных компонентов полового феромона *Dendrolimus pini*. Химия. природ. соедин., т. 29, с. 135-136 (1993).
8. Ковалев Б.Г., Болгарь Т.С. Идентификация полового феромона соснового (*Dendrolimus pini* L.) и сибирского (*Dendrolimus sibiricus* T.)

шелкопрядов. В кн.: II Всесоюзное совещание по химической коммуникации животных. Тез. докл., с. 59 (1983).

9. Klun J.A., Baranchikov Y.N., Mastro V.C., Hijji Y., Nicholson J.M., Ragenovich J., Vshivkova T.A. A sex attractant for the Siberian moth *Dendrolimus superans sibiricus* (Lepidoptera: Lasiocampidae). *J. Entomol. Sci.*, v. 35, pp. 158-166 (2000).

10. Плетнев В.А., Пономарев В.Л., Вендило Н.В., Курбатов С.А., Лебедева К.В. Поиск феромона сибирского шелкопряда *Dendrolimus superans sibiricus* (Lepidoptera: Lasiocampidae). *Агрехимия*, № 6, с. 83-88 (2000).

11. Петько В.М., Баранчиков Ю.Н., Юрченко Г.И., Турова Г.И., Турьянова Р.А. Исследование реакции самцов сибирского шелкопряда материковых популяций на синтетический половой аттрактант. *Энт. исслед. в Сибири*, вып. 3, с. 28-35 (2004).

12. Ando T., Vu M.H., Yoshida S., Takahashi N. Stereoselective synthesis of some isomers of Dodecadien-1-ol: compounds related to the Pine Moth sex pheromone. *Agric. Biol. Chem.*, v. 46, pp. 717-722 (1982).

13. Rossi R., Carpita A. Stereoselective synthesis of (Z)-13-hexadecen-11-yn-1-yl acetate, the sex pheromone of the processionary moth, and of (5Z,7E)-5,7-dodecadien-1-ol, a sex pheromone component of the forest tent caterpillar. *Tetrahedron*, v. 39, pp. 287-290 (1983).

14. Bestmann H.J., Koschatzky K.H., Schneider J. Pheromone XL. Stereoselektive Synthese des Pheromonkomplexes von Lasiocampidae – Arten (Lepidoptera); ein Sexuallockstoff für den Kiefernspinner *Dendrolimus pini*. *Liebigs Ann. Chem.*, № 7, pp. 1359-1365 (1982).

15. Huang Y.Z., Shi L., Yang J. Highly stereoselective synthesis of Z,E conjugated diene type sex pheromones. *J. Org. Chem.*, v. 52, pp. 3558-3560 (1987).

16. Chisholm M.D., Stek W.F., Bailey B.K., Underhill E.W. Synthesis of sex pheromone components of the forest tent caterpillar, *Malacosoma disstria*

(Huebner) and of the Western tent caterpillar, *Malacosoma californicum* (Packard). *J. Chem. Ecol.*, v. 7, pp. 159-164 (1981).

17. Trost B.M., Martin S. J. Alkynyl sulfeylation. A direct approach for nucleophilic addition and substitution of olefins by carbanions. // *Am. Chem. Soc.* 1984, 106, 4263-4265.

18. Gronder J., Zander R. Sex pheromone of the pine tree lappet moth *Dendrolimus pini* and its use in attractant-based monitoring system // *Pestycydy/Pesticides*, 2010, (1-4), 43-49.

19. Brown H. C., Byat N.G., Basavaian D. Pheromone synthesis via organoboranes: a stereoselective synthesis of (E)-1,3-alkenyne via the xylchloroborane-dimethyl sulfide. // *Synthesis*, 1986, 674-676.

20. Stille J.K., Simpson J.H. Stereospecific palladium-catalyzed coupling reactions of vinyl iodides with acetylenic tin reagents. *J. Am. Chem. Soc.*, v.109, pp. 2138-2152 (1987).

21. Khrimian A., Klun J.A., Hijji Y., Baranchikov Y.N., Pet'ko V.M., Mastro V.C., Kramer M.H. Synthesis of (Z,E)-5,7-dodecadienol and (E,Z)-10,12-hexadecadienol, Lepidoptera Pheromone components, via Zinc reduction of enyne precursors. Test of pheromone efficacy against the Siberian Moth. *J. Agric. Food Chem.*, v. 50, pp. 6366-6370 (2002).

22. Odinokov V.N. Olefination of aliphatic aldehydes in the synthesis of mono-, di-, and trienic pheromones of linear structure. *Chem. Natural Comp.*, v.35, pp. 260-285 (1999).

23. Attenburrow J., Cameron A.F.B., Chapman J.H., Evans R.M., Hems B.A., Jansen A.B.A., Walker T. Synthesis of vitamin A from cyclohexanone. *J. Chem. Soc.*, № 7, pp. 1094-1111 (1952).

24. Kovalev B.G., Rastegaeva V.M., Kurts A.L., Bundel Yu.G. *Zh. Org. Khim.*, № 22, pp. 1818 (1986).

25. Rastegaeva V.M., Kurts A.L., Bundel Yu.G., Kovalev B.G. *Vest. MGU Khim.*, № 28, pp. 402 (1987).

26. Ковалев Б.Г., Растегаева ВюМ., Курц А.Л., Бундель Ю.Г. Стереоселективный синтез четырёх изомеров 5,7-додекадиен-1-ола, их ацетатов и альдегидов, компонентов половых феромонов насекомых семейства *Lasiocampidae* (*Lepidoptera*) // Журн. Орг. Хим, 1986, вып. 22, № 9, стр. 1818-1824.

27. Miyake Y., Kinsho T., Yamashita M. Process for preparing a formyalkenyl alkoxyethyl ether compound and processes for preparing conjugated dien compounds from the same: Pat. US2021/0300854 A1 // 20.08.2021.

28. Leonard E., Meinhold P., Wampler K., Coelho P., Sheppard M., Heel T. Microorganisms for the production of insect pheromones and related compounds: Pat. EP 3 376 859 B1 // 06.01.2021.

29. Luo S., Cannon J.S., Taylor B.L.H., Engle K.M., Houk K.N., Grubbs R.H. Z-selective cross-methathesis and homodimerization of 3E-1,3-dienes: reaction optimization, computational analysis, and synthetic applications // J. Am. Chem. Soc. 2016, 138,14039-14046.

Формула изобретения

1) Способ получения Z5,E7-додекадиен-1-ола, включающий следующие стадии:

А) получение (5-бромпентил)трифенилфосфоний бромида (III) взаимодействием 1,5-дибромпентана и трифенилфосфина;

Б) взаимодействие между 2Е-гептенам и (5-бромпентил)трифенилфосфоний бромида (III) в присутствии основания с получением (Z5,E7)-1-бромдодекадиена-5,7 (IV) с последующей первой очисткой от E5,E7 изомера, которая заключается в совместном растворении и перемешивании продукта реакции IV и мочевины, в результате чего ненужный изомер осаждается и удаляется фильтрованием;

В) взаимодействие (Z5,E7)-1-бромдодекадиена-5,7 с ацетатом калия с получением ацетата Z5,E7-додекадиен-1-ола (V) с последующей второй изомерной очисткой, которая заключается в совместном растворении и перемешивании продукта реакции IV и тетрацианэтилена, после чего реакционную смесь концентрируют и очищают колоночной хроматографией;

Г) гидролиз ацетата Z5,E7-додекадиен-1-ола (V) в присутствии гидроксида калия с получением Z5,E7-додекадиен-1-ола (I);

Д) окисление Z5,E7-додекадиен-1-ола по Сверну с получением Z5,E7-додекадиен-1-ола (II).

2) Способ по п.1, в котором стадию А) проводят в гептане, стадию Б) проводят в тетрагидрофуране в присутствии основания, стадию В) проводят в диметилсульфоксиде, стадию Г) проводят в этиловом спирте, стадию Д) проводят в дихлорметане.

3) Способ по п.п.1,2, в котором на стадии Б) основание выбирают из трет-бутилата калия или натрия или бутил лития, где мольное соотношение трифенилфосфониевая соль : основание составляет 1 : 1,18, причем трет-бутилат калия или натрия добавляют в виде раствора в тетрагидрофуране или в сухом виде порционно, а бутил литий добавляют в виде раствора в гексане.

4) Способ по п.п.1-3, в котором основание добавляют к раствору 2Е-гептена и (5-бромпентил)трифенилфосфоний бромида (III) при охлаждении, причем после добавления 80% основания дальнейшее его добавление производят маленькими порциями, пока не перестанет исчезать оранжевый цвет илида, указывающий на полное расщепление 2Е-гептена, после чего добавление основания прекращают.

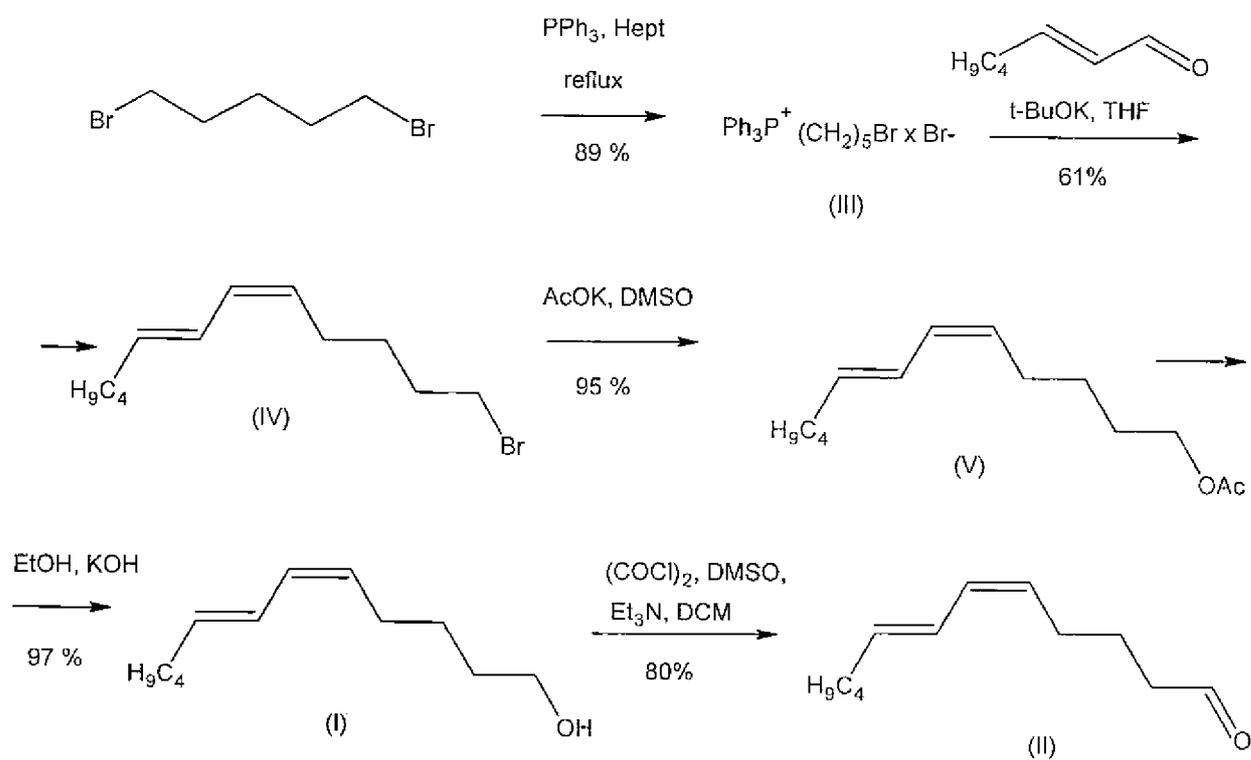
5) Способ по п.п.1,2, в котором очистку (Z5,E7)-1-бромдодекадиена-5,7 (IV) в присутствии мочевины на стадии Б) проводят растворением обоих соединений в метаноле при нагревании с последующим охлаждением и удалением E5,E7 изомера фильтрованием.

6) Способ по п.п.1-3, в котором очистку ацетата Z5,E7-додекадиен-1-ола (V) тетрацианэтиленом на стадии В) проводят в абсолютном тетрагидрофуране с последующим упариванием растворителя и разделением на хроматографической колонке.

7) Способ по п.3, где изомерная чистота (Z5,E7)-1-бромдодекадиена-5,7 (IV), полученного на стадии Б), составляет 94,8%.

8) Способ по п.4, где изомерная чистота ацетата Z5,E7-додекадиен-1-ола (V), полученного на стадии В), составляет 96,7%.

Рис. 1 Схема синтеза Z5,E7-додекадиен-1-ола и Z5,E7-додекадиенала



ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ

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

Номер евразийской заявки:

202300059**А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:**

МПК:

C07C 45/29 (2006.01)
C07C 47/21 (2006.01)

СПК:

C07C 45/29**Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:**

C07C 45/29, 47/21

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

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
A	PL 215367 B1 (INSTYTUT PRZEMYSŁU ORGANICZNEGO) 2013-11-29 примеры	1-8
A	CN 109456182 A (CHINA AGRICULTURAL UNIVERSITY) 2019-03-12 весь документ	1-8
A	EA 030143 B1 (ФГБУ "ВНИИКР", ВСЕРОССИЙСКИЙ ЦЕНТР КАРАНТИНА РАСТЕНИЙ) 2018-06-29 с. 3 описания	1-8

 последующие документы указаны в продолжении графы

* 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

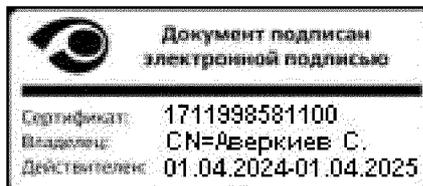
«X» - документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска, порочащий новизну или изобретательский уровень, взятый в отдельности

«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: 23 мая 2024 (23.05.2024)

Уполномоченное лицо:
Начальник Управления экспертизы

С.Е. Аверкиев