

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202000195 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2021.05.31

(22) Дата подачи заявки  
2020.07.17

(51) Int. Cl. C07C 69/145 (2006.01)  
A01N 31/02 (2006.01)  
C07C 17/16 (2006.01)  
C07C 19/01 (2006.01)  
C07C 19/075 (2006.01)  
C07C 21/04 (2006.01)  
C07C 21/22 (2006.01)  
C07C 29/17 (2006.01)  
C07C 33/02 (2006.01)  
C07C 33/048 (2006.01)  
C07C 67/14 (2006.01)

---

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ КОМПОНЕНТОВ ФЕРОМОНОВ ДРЕВЕСНИЦЫ  
ВЪЕДЛИВОЙ (*ZEUZERA PYRINA*) И СМОРОДИНОВОЙ СТЕКЛЯННИЦЫ  
(*SYNANTHEDON TIPULIFORMIS*)

---

(96) 2020000066 (RU) 2020.07.17

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

(72) Изобретатель:

Тодоров Николай, Абасов Музафар  
Мирзеагаевич, Кузнецов Константин  
Алексеевич, Митрошин Антон  
Дмитриевич, Донской Олег  
Анатольевич, Федосеев Назар  
Зиновьевич (RU)

---

(57) Изобретение относится к способу получения компонентов половых феромонов древесницы въедливой (*Zeuzera pyrina*), смородиновой стеклянницы (*Synanthedon tipuliformis*) и других насекомых, состоящих из смеси соединений E2,Z13-октадекадиен-1-ол ацетата (I) и (E3,Z13)-октадека-3,13-диен-1-ил ацетата (II).

A1

202000195

202000195

A1

## **Способ получения компонентов феромонов древесницы въедливой (*Zeuzera pygmaea*) и смородиновой стеклянницы (*Synanthedon tipuliformis*).**

Изобретение относится к синтезу половых феромонов насекомых, используемых для мониторинга и бесхимического уничтожения насекомых. Половые феромоны представляют собой органические соединения, образующиеся в железах насекомых, запах которых привлекает особей противоположного пола. Способность привлекать насекомых зависит от чистоты получаемых соединений.

Более конкретно, изобретение относится к новому способу получения ацетатов E2,Z13-октадекадиен-1-ола и E3,Z13-октадекадиен-1-ола - компонентов феромона полового феромона древесницы въедливой -*Zeuzera pygmaea*, смородиновой стеклянницы -*Synanthedon tipuliformis*, и других насекомых: *Synanthedon andreaeformis*, *Synanthedon formicaeformis*, *Synanthedon flaviventris*, *Synanthedon serica*, *Synanthedon spuleri*, *Negotinthia hoplisiformis*, Стеклянницы тыквенной -*Melittia cucurbitae*, *Vitacea polistiformis*, *Bembecia ichneumoniformis*, *Synanthedon haitangvora*, *Synanthedon rileyana*, *Synanthedon scitula* и многих других.

Половые феромоны древесницы въедливой и стеклянницы смородиновой идентифицированы как смесь ацетатов E2,Z13-октадекадиен-1-ола и E3,Z13-октадекадиен-1-ола. [6,12].

В литературе опубликованы синтезы E2,Z13-октадекадиен-1-ола, и соответствующего ацетата E2,Z13-октадекадиен-1-ола. Цис-двойная связь вводится олефинированием по Виттигу [1] или через соответствующие ацетиленовые производные [2-6]. Транс-аллильная спиртовая группа вводится использованием транс-стереоселективного восстановления пропаргиловых соединений [1-6], или реакцией Хорнера-Виттига соответствующих фосфониевых солей с непредельным альдегидом [7]. Ishmuratov с сотр. [8] осуществил синтез транс-аллильной связи, используя конденсацию непредельного альдегида с

малоновой кислотой. Cardevila с сотр. [9] предложили схему синтеза данных соединений реакцией сочетания сульфонов и иодосодержащих ацетиленовых соединений. Sharma с сотр. [10] использовали в качестве ключевой стадии реакцию Гриньяра между бромоацеталем и аллильным бромидом в присутствии  $\text{Li}_2\text{CuCl}_4$ . Grodner с сотр. [11] для синтеза диенола применил реакцию магнийорганического производного терминального алкина с формальдегидом. Большинство вышеуказанных схем синтеза обладают невысоким выходом и невысокой стереоизомерной чистотой конечных соединений, а также используют дорогостоящие реагенты, что делает получение феромона менее рентабельным.

Заявитель предлагает синтез компонентов феромона древесницы въедливой согласно следующим реакционным схемам:

Ацетат E2,Z13-октадекадиен-1-ола (I) в соответствии с реакционной схемой 1 получают следующим образом. 1,9-нонандиол и 47% водный раствор бромистоводородной кислоты кипятят в толуоле и получают 9-бромнонан-1-ол (III). Далее 9-бромнонан-1-ол реагирует с тионил хлористым в бензоле в присутствии пиридина в качестве основания и получают 1-бром-9-хлорнонан (IV). 1-бром-9-хлорнонан (IV) реагирует с 1-гексином в жидком аммиаке в присутствии амида лития в качестве сильного основания. В результате реакции алкилирования получают 15-хлорпентадец-5-ин (V). 15-хлорпентадец-5-ин (V) гидрируют в атмосфере водорода в присутствии аморфного никеля в спиртовом растворителе, в результате чего получают (Z5)-15-хлорпентадец-5-ен (VI). (Z13)-октадец-13-ен-2-ин-1-ол (VII) получают реакцией алкилирования между (Z5)-15-хлорпентадец-5-еном (VI) и пропаргиловым спиртом в жидком аммиаке в присутствии амида лития в качестве сильного основания. (E2, Z13)-октадециди-2,13-ен-1-ол (VIII) получают реакцией транс- восстановления (Z13)-октадец-13-ен-2-ин-1-ола (VII) алюмогидридом лития в диэтиловом эфире. Целевой (E2, Z13)-октадека-2,13-диен-1-ил ацетат (I) получают реакцией ацилирования (E2, Z13)-октадециди-2,13-ен-1-ола (VIII) хлористым ацетилом в диэтиловом эфире в присутствии пиридина в качестве основания.

Второй компонент феромона древесницы вьедливой E3,Z13-октадекадиен-1-ол (II) (реакционная схема 2) получают по аналогичной методике за исключением того, что начинают с 1,8-октандиола, а на пятой стадии (Z13)-октадец-13-ен-3-ин-1-ол (XIII) получают алкилированием (Z5)-14-хлортетрадец-5-ена (XII) бут-3-ин-1-олом.

Спецификой указанных схем синтеза обоих компонентов феромона древесницы вьедливой является получение 1-бром-9-хлорнонана (IV) и 1-бром-8-хлороктана (X). Последующие реакции их алкилирования с гексином проводят с высоким выходом благодаря значительной разнице в энергиях активации хлор- и бром- углеводородных производных. Получение указанных промежуточных 1-бром-9-хлорнонана (IV) и 1-бром-8-хлороктана (X) исключает несколько стадий в реакционных схемах, известных в уровне техники, в которых устанавливали защиту гидроксильных групп для промежуточных 9-бромнонан-1-ола (III) и 8-бромоктан-1-ола (IX), далее проводили алкилирование с гекс-1-ином, потом снимали защиту гидроксильной группы, проводили замещение гидроксильной группы на атом брома и далее по схеме. Исключение двух стадий – установление защиты гидроксигруппы и снятие защиты – также ведет не только к увеличению выхода целевого продукта, но и возможности более технологичному методу отчистки промежуточных соединений – перегонке в вакууме, вместо хроматографии на силикагеле. Проведение алкилирования хлоралкана в автоклаве в среде жидкого аммиака при повышенной температуре помогло удешевить производство, избежав применения дорогого и канцерогенного растворителя -

гексаметапола, заменив его на доступный и дешёвый жидкий аммиак. Также заявленный способ исключает реакцию Виттига, обеспечивающей образование цис- или транс- двойных связей в органическом соединении, которые являются относительно сложными в исполнении и требуют предварительного получения исходных реагентов – илидов. Вдобавок, экономят энергию, реагенты и растворители.

### **Практическая часть.**

#### **Синтез 9-бромнонан-1-ола (III).**

В одnogорлую круглодонную колбу объёмом 4 литра помещают 100 г (0,625 моль) 1,9-нонандиола, 2900 мл толуола и 109,8 г (0,637 моль) 47% HBr. Реакционную смесь кипятят при интенсивном перемешивании на магнитной мешалке 6 часов, после чего немного охлаждают, присоединяют насадку Дина-Старка и отгоняют всю воду в течении 6 часов. Охлаждают, упаривают толуол на роторном испарителе. Получают 139,2 г сырого продукта, который используют в следующей стадии без дополнительной очистки. Выход количественный. По данным ГЖХ чистота полученного продукта составляет 92%. Масс-спектр (m/e): 222 (M<sup>+</sup>), 204 (M<sup>+</sup>-18).

#### **Синтез 1-бром-9-хлорнонана (IV).**

В трёхгорлую круглодонную колбу объёмом 500 мл, снабжённую капельной воронкой, термометром и обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, помещают 139,2 г (0,625 моль) сырого 9-бромнонан-1-ола (III), 2,54 г (0,032 моль) пиридина и 100 мл бензола. Смесь охлаждают в смеси лед + соль до -10...-15°C и прикапывают при перемешивании на магнитной мешалке 91 г (0,765 моль) SOCl<sub>2</sub> при температуре не выше -5°C. После добавления всего количества SOCl<sub>2</sub> с, заменяем охлаждающую баню на баню с силиконовым маслом и смесь медленно нагревают до +65...75°C и выдерживают 4 часа. Обратный холодильник заменяем на дефлегматор и отгоняем летучие вещества при температуре 100 °C в масляной бане, охлаждаем. После этого реакцию смесь промывают водой, насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>, насыщенным раствором NaCl, сушат над CaCl<sub>2</sub>. Упаривают растворитель, остаток перегоняют в вакууме масляного насоса. Получают 115,3 г (0,477 моль) 1-бром-9-хлорнонана (IV). Выход составляет 76,4%. По данным ГЖХ чистота полученного продукта составляет 95%. Масс-спектр (m/e): 240 (M<sup>+</sup>), 242 (M<sup>+</sup>).

#### **Синтез 15-хлорпентадец-5-ина (V).**

В 2 литровую четырёхгорлую колбу, помещенную в большой сосуд Дьюара для теплоизоляции, снабжённую механической мешалкой, капельной воронкой, дефлегматором с хлоркальциевой трубкой, заполненной

гидроксидом натрия, наливают 610 мл жидкого аммиака, добавляют 0,03 г  $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \times 9\text{H}_2\text{O}$ , порционно прибавляют 2,1 г лития (0,3 моль), при этом следят за изменением окраски с голубого на серый. После окончательной смены окраски реакционной массы, из капельной воронки добавляют 21,4 г (0,26 моль) гексина-1, разбавленного 22 мл абсолютного ТГФ, после чего перемешивают 2 часа. Затем из капельной воронки к полученному раствору прикапывают 54,6 г (0,226 моль) 1-бром-9-хлорнона (IV), разбавленного 55 мл абсолютного ТГФ и оставляют на ночь при перемешивании.

На следующее утро убирают теплоизоляцию, реакционной смеси дают нагреться до комнатной температуры (испаряют остатки аммиака). Затем помещают в ледяную баню и при перемешивании и добавляют 200 мл  $\text{H}_2\text{O}$ , затем 200 мл петролейного эфира (темп. кип. 40-70 °С). Переносят в делительную воронку, дают отстояться и отделяют верхний органический слой. Водный слой экстрагируют петролейным эфиром ещё два раза по 50 мл (контроль по ТСХ). Объединённые органические фракции промывают 5% раствором  $\text{HCl}$ , дважды водой, затем насыщенным раствором  $\text{NaCl}$ , после чего высушивают над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . После чего отделяют от осушителя и отгоняют растворитель на роторе. Перегоняют в вакууме масляного насоса, получают 45 г (0,186 моль) 15-хлорпентадец-5-ина (V). Выход составляет 82,3%. По данным ГЖХ чистота полученного продукта составляет 87%. Масс-спектр (m/e): 240 ( $\text{M}^+$ ), 242 ( $\text{M}^+$ ).

#### **Синтез (Z5)-15-хлорпентадец-5-ена (VI).**

В двухгорлой 2 литровой колбе растворяют 3 г (0,0124 моль) четырёхводного ацетата никеля в 50 мл этилового спирта при нагревании, продувают водородом, после чего охлаждают в бане с водой и приливают суспензию 0,45 г (0,0124 моль)  $\text{NaBH}_4$  в 30 мл этилового спирта, перемешивают 15 минут. После этого приливают 1,8 г (0,03 моль) этилендиамина, после чего перемешивают ещё 30 минут. Приливают 30 г (0,124 моль) 15-хлорпентадец-5-ина (V), включают подачу водорода. После прекращения поглощения водорода (3,1 литра) реакционную смесь отфильтровывают от катализатора, промывают фильтр этиловым спиртом, упаривают этанол, добавляют 60 мл воды, экстрагируют петролейным эфиром 2 раза по 100 мл. Органические слои промывают 5% раствором  $\text{HCl}$ , насыщенными растворами  $\text{NaHCO}_3$  и  $\text{NaCl}$ , после чего высушивают над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Отделяют от осушителя, отгоняют растворитель на роторе. Остаток перегоняют в вакууме масляного насоса. Получают 29,7 г (0,122 моль) (Z5)-15-хлорпентадец-5-ена (VI). Выход составляет 99%. По данным ГЖХ чистота полученного продукта составляет 99,5%. Масс-спектр (m/e): 242 ( $\text{M}^+$ ), 244 ( $\text{M}^+$ ).

### **Синтез (Z13)-октадец-13-ен-2-инола-1 (VII). Метод 1.**

В 100 мл одnogорлую колбу наливают 60 мл жидкого аммиака, добавляют 0,05 г  $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \times 9\text{H}_2\text{O}$ , порционно прибавляют 1,08 г лития (0,1436 моль) (следят за изменением окраски с голубого на серый). После окончательной смены окраски реакционной массы, из капельной воронки добавляют 3,15 г (0,0564 моль) (3,33 мл) пропаргилового спирта, после чего перемешивают 2 часа. Полученный раствор переливают в предварительно охлаждённый жидким азотом автоклав, колбу промывают 15 мл абсолютного ТГФ и 20 мл жидкого аммиака, в автоклав добавляют 10 г (0,0412 моль) (Z5)-15-хлорпентадец-5-ена (VI) и закрывают автоклав. Нагревают при перемешивании до 45 атмосфер (температура в бане  $105^\circ\text{C}$ ) в течение 6 часов. После охлаждения стравливают избыточное давление, открывают автоклав, при перемешивании дают испариться остаткам аммиака, после чего добавляют 100 мл насыщенного раствора  $\text{NH}_4\text{Cl}$  в воде и 50 мл петролейного эфира и переливают смесь в делительную воронку. Органический слой отделяют, водный экстрагируют 100 мл петролейного эфира один раз. Объединённые органические фракции сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ночь и упаривают растворитель на роторном испарителе. Очищают на колонке с силикагелем. Получают 7,85 г (0,0297 моль) сырого продукта с выходом 68%. Очищают на колонке с силикагелем. По данным ГЖХ чистота полученного соединения составляет 92%. Масс-спектр (m/e): 264 ( $\text{M}^+$ ); 246 ( $\text{M}^+-18$ ).

### **Синтез (Z13)-октадец-13-ен-2-инола-1 (VII). Метод 2.**

В 100 мл одnogорлую колбу наливают 60 мл жидкого аммиака, добавляют 0,05 г  $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \times 9\text{H}_2\text{O}$ , порционно прибавляют 1,08 г лития (0,1436 моль) (следят за изменением окраски с голубого на серый). После окончательной смены окраски реакционной массы, из капельной воронки добавляют 3,15 г (0,0564 моль) (3,33 мл) пропаргилового спирта, после чего перемешивают 2 часа. Затем в реакционную массу добавляют смесь из 15 мл гексаметапола с 30 мл абсолютного ТГФ, нагревают до  $50^\circ\text{C}$  и прикапывают 10 г (0,0412 моль) (Z5)-15-хлорпентадец-5-ена (VI), разбавленного 10 мл абсолютного ТГФ, после чего выдерживают сутки при кипении. Смесь охлаждают, добавляют 20 мл насыщенного раствора  $\text{NH}_4\text{Cl}$  в воде, 30 мл петролейного эфира и переносят в делительную воронку. Отделив органический слой, водный экстрагируют 30 мл петролейного эфира один раз. Объединённые органические фракции сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ночь и упаривают растворитель на роторном испарителе. Получают 7,49 г (0,0284 моль) сырого продукта с выходом 65%. Очищают на колонке с силикагелем. По данным ГЖХ чистота полученного соединения составляет 94%. Масс-спектр (m/e): 264 ( $\text{M}^+$ ); 246 ( $\text{M}^+-18$ ).

### **Синтез (E2, Z13)-октадециди-2,13-енола-1 (VIII).**

В трёхгорлую колбу объёмом 250 мл наливают 100 мл абсолютного диэтилового эфира, охлаждают, добавляют 1,33 г  $\text{LiAlH}_4$  (0,035 моль) и при  $-30^\circ\text{C}$  прикапывают раствор из 7,1 г (0,0269 моль) (Z13)-октадец-13-ен-2-инола-1 в 15 мл абсолютного диэтилового эфира при температуре не выше  $-25^\circ\text{C}$  и выдерживают при перемешивании 3 часа. Контроль реакции ведут с помощью тонкослойной хроматографии. Охлаждённую реакционную массу обрабатывают 15% водным раствором  $\text{NaOH}$  и водой, после чего добавляют 5 г  $\text{SiO}_2$ . Полученную эмульсию пропускают через фильтр Шотта, промывают диэтиловым эфиром, после чего отгоняют растворитель на роторном испарителе. Получают 6,44 г (0,0243 моль) (E2, Z13)-октадециди-2,13-енола-1 (VIII) с выходом 95%. По данным ГЖХ чистота полученного соединения составляет 98%. Масс-спектр (m/e): 266 ( $\text{M}^+$ ); 248 ( $\text{M}^+-18$ ).

### **Синтез (E2, Z13)-октадека-2,13-диен-1-ил ацетата (I).**

В круглодонную одногорлую колбу на 250 мл, снабжённую магнитной мешалкой и капельной воронкой с хлоркальциевой трубкой, наливают 6,5 г (0,0244 моль) (E2, Z13)-октадециди-2,13-енола-1 (VIII) и 2,3 г (0,029 моль) пиридина в 45 мл абсолютного диэтилового эфира. К полученному раствору, охлаждённому до  $0^\circ\text{C}$ , по каплям добавляют 2,74 г (0,029 моль) хлористого ацетила в атмосфере аргона, после чего смесь перемешивают 3 ч при  $0-5^\circ\text{C}$  (контроль по ТСХ) и разлагают 50 мл воды. Органический слой отделяют, водный – экстрагируют диэтиловым эфиром (3 x 30 мл). Эфирные вытяжки промывают водой и сушат над  $\text{MgSO}_4$ . Растворитель отгоняют, остаток переупаривают с бензолом, получая 7,1 г (0,023 моль) (E2, Z13)-октадека-2,13-диен-1-ил ацетата (I) с выходом 95%. По данным ГЖХ чистота полученного соединения составляет 94%. Масс-спектр (m/e): 308 ( $\text{M}^+$ ).

### **Синтез 8-бромоктан-1-ола (IX).**

В 2-литровую круглодонную трёхгорлую колбу, снабжённую механической мешалкой, термометром и обратным холодильником, помещают 53 г (0,362 моль) 1,18-октандиола, заливают 41 мл (0,362 моль) 48% раствора  $\text{HBr}$  и 1000 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  $\text{K}_2\text{CO}_3$  и перемешивают 2 часа, пока реакционная смесь не станет нейтральной или слабощелочной. Раствор сливают с осадка, отгоняют растворитель на роторном испарителе. Получают 50 г (94,3%) 8-бромоктан-1-ола (IX). Масс-спектр (m/e): 209 ( $\text{M}^+$ ), 191 ( $\text{M}^+-18$ ). Чистота по ГЖХ – 92,1%.

### **Синтез 1-бром-8-хлороктана (X).**

В круглодонную трехгорлую колбу на 250 мл, снабженную магнитной мешалкой, капельной воронкой, термометром и дефлегматором с хлоркальциевой трубкой, помещают 50 г (0,23 моль) 8-бромоктан-1-ола (IX), 0,94 г (0,011 моль) пиридина, охлаждают до -10 °С. К реакционной смеси прикапывают 31,3 г (0,26 моль) тионилхлорида, перемешивают 2 часа и убирают охлаждающую баню, перемешивают 8 часов при комнатной температуре, нагревают до 55 °С и перемешивают 2 часа. После ГЖХ-контроля охлаждают реакционную смесь, разбавляют петролевым эфиром, обрабатывают водой, переносят в делительную воронку, отделяют органический слой, промывают его водой, раствором NaHCO<sub>3</sub>, NaCl, сушат Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, отгоняют растворитель, получают 50,9 г (93,8%) 1-бром-8-хлороктана (X) чистотой 87,5%, который используют без дополнительной очистки.

### **Синтез 14-хлортетрадец-5-ина (XI).**

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<sub>3</sub>)<sub>3</sub> × 9H<sub>2</sub>O, затем постепенно вводят 2,3 г (0,33 моль) мелконарезанного лития и перемешивают до исчезновения синей окраски, после чего к смеси прикапывают 23,9 г (0,29 моль) 1-гексина. Перемешивают 2 часа, затем медленно в течение часа прикапывают раствор 50,9 г (0,22 моль) 1-хлор,8-бромоктана 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 петролевым эфиром (3 × 350 мл), объединенные экстракты промывают 5% раствором HCl, раствором NaHCO<sub>3</sub>, NaCl, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и отгоняют растворитель в ротаторном испарителе. Получают 42 г соединения 16, которое перегоняют в вакууме. Получают 34,4 г 14-хлортетрадец-5-ина (XI) с т. кип. 80-90 °С (при 0,03 мбар) с выходом 67,4%. Масс-спектр: (m/e) 228 (M<sup>+</sup>), чистота по ГЖХ – 98,8%.

### **Синтез (Z5)-14-хлортетрадец-5-ена (XII).**

В трехгорлой круглодонной колбе на 500 мл, снабженной магнитной мешалкой, термометром, капельной воронкой и системой подачи водорода, растворяют 4,6 г (0,018 моль) тетрагидрата ацетата никеля в 50 мл этанола и в атмосфере водорода добавляют раствор 0,71 г (0,018 моль) боргидрида натрия в 20 мл этанола, перемешивают 15 минут, прикапывают 2,81 г (0,046 моль) этилендиамина и перемешивают еще 30 минут. Далее содержимое реакционной колбы охлаждают до -4...0 °С, после чего вносят 34,4 г (0,15 моль) 14-

хлорпентадец-5-ина (XI), и ведут реакцию при температуре  $-2...0\text{ }^{\circ}\text{C}$  до поглощения 3370 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 NaHCO<sub>3</sub>, NaCl, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтруют. Растворитель упаривают. Получают 34,3 г (98%) (Z5)-14-хлортетрадец-5-ена (XII); масс-спектр (m/e): 230 (M<sup>+</sup>); чистота по ГЖХ – 98,6%.

### Синтез (Z13)-октадец-13-ен-3-инола-1 (XIII).

В 100 мл одnogорлую колбу наливают 60 мл жидкого аммиака, добавляют 0,05 г Fe(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> x 9H<sub>2</sub>O, порционно прибавляют 1,08 г лития (0,1436 моль) (следят за изменением окраски с голубого на серый). После окончательной смены окраски реакционной массы, из капельной воронки добавляют 3,95 г (0,0564 моль) (4,05 мл) бут-3-ин-1-ола, после чего перемешивают 2 часа. Полученный раствор переливают в предварительно охлажденный жидким азотом автоклав, колбу промывают 15 мл абсолютного ТГФ и 20 мл жидкого аммиака, в автоклав добавляют 10 г (0,0437 моль) (Z5)-14-хлортетрадец-5-ена (XII) и закрывают автоклав. Нагревают при перемешивании до 45 атмосфер (температура в бане 105<sup>o</sup>C) в течение 6 часов. После охлаждения стравливают избыточное давление, открывают автоклав, при перемешивании дают испариться остаткам аммиака, после чего добавляют 100 мл насыщенного раствора NH<sub>4</sub>Cl в воде и 50 мл петролейного эфира и переливают смесь в делительную воронку. Органический слой отделяют, водный экстрагируют 100 мл петролейного эфира один раз. Объединенные органические фракции сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ночь и упаривают растворитель на роторном испарителе. Получают 7,85 г (0,0297 моль) сырого продукта с выходом 68%. Очищают на колонке с силикагелем. По данным ГЖХ чистота полученного соединения составляет 92%. Масс-спектр (m/e): 264 (M<sup>+</sup>); 246 (M<sup>+</sup>-18).

### Синтез (Z13)-октадец-13-ен-3-инола-1 (XIII).

В 100 мл одnogорлую колбу наливают 60 мл жидкого аммиака, добавляют 0,05 г Fe(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub> x 9H<sub>2</sub>O, порционно прибавляют 1,08 г лития (0,1436 моль) (следят за изменением окраски с голубого на серый). После окончательной смены окраски реакционной массы, из капельной воронки добавляют 3,95 г (0,0564 моль) (4,05 мл) бут-3-ин-1-ола, после чего перемешивают 2 часа. Затем в реакционную массу добавляют смесь из 15 мл гексаметапола с 30 мл абсолютного ТГФ, нагревают до 50<sup>o</sup>C и прикапывают 10 г (0,0437 моль) (Z5)-

14-хлортетрадец-5-ена (XII), разбавленного 10 мл абсолютного ТГФ, после чего выдерживают сутки при кипении. Смесь охлаждают, добавляют 20 мл насыщенного раствора  $\text{NH}_4\text{Cl}$  в воде, 30 мл петролейного эфира и переносят в делительную воронку. Отделив органический слой, водный экстрагируют 30 мл петролейного эфира один раз. Объединённые органические фракции сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  ночь и упаривают растворитель на роторном испарителе. Получают 7,49 г (0,0284 моль) сырого продукта с выходом 65%. Очищают на колонке с силикагелем. По данным ГЖХ чистота полученного соединения составляет 94%. масс-спектр (m/e): 264 ( $\text{M}^+$ ); 246 ( $\text{M}^+-18$ ).

#### **Синтез (E3, Z13)-октадециди-3,13-енола-1 (XIV).**

В трехгорлую круглодонную колбу на 250 мл, снабженную магнитной мешалкой, капельной воронкой и устройством для ввода/вывода газа, в атмосфере аргона помещают 80 мл абсолютного диглима (2-метоксиэтиловый эфир), охлаждают до 0 °С и прибавляют 2,35 г (0.062 моль) литий алюминий гидрида. При перемешивании осторожно прикапывают 7 г (0.0265 моль) окт-3-ин-1-ола (XIII) в 15 мл диглима. Далее убирают охлаждающую баню, нагревают реакционную смесь медленно до температуры 110-120 °С и перемешивают в течение 1 часа. После ГЖХ-анализа охлаждают в ледяной бане и прикапывают раствор 5 г NaOH в 25 мл воды, и еще воды до образования на дне колбы отдельного кашеобразного слоя гидроксидов. Органический слой переносят в делительную воронку, осадок гидроксидов промывают несколько раз петролейным эфиром. Затем объединенную органическую фазу промывают насыщенным раствором NaCl, водные вытяжки экстрагируют петролейным эфиром и объединенную органическую фазу сушат над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Упаривают петролейный эфир, затем отгоняют диглим с дефлегматором, остаток перегоняют с дефлегматором в вакууме мембранного насоса. Получают 6,23 г (0,0234 моль) (95%) (E3, Z13)-октадециди-3,13-енола-1 (XIV); масс-спектр (m/e): 266 ( $\text{M}^+$ ) 248 ( $\text{M}^+-18$ ); чистота по ГЖХ – 96%.

#### **Синтез (E3, Z13)-октадека-3,13-диен-1-ил ацетата (II).**

В круглодонную одногорлую колбу на 250 мл, снабженную магнитной мешалкой и капельной воронкой с хлоркальциевой трубкой, наливают 6,5 г (0,0244 моль) (E3, Z13)-октадециди-3,13-енола-1 (XIV) и 2,3 г (0,029 моль) пиридина в 45 мл абсолютного диэтилового эфира. К полученному раствору, охлажденному до 0 °С, по каплям добавляют 2,74 г (0,029 моль) хлористого ацетила в атмосфере аргона, после чего смесь перемешивают 3 ч при 0-5 °С (контроль по ТСХ) и разлагают 50 мл воды. Органический слой отделяют, водный – экстрагируют диэтиловым эфиром (3 x 30 мл). Эфирные вытяжки промывают водой и сушат над  $\text{MgSO}_4$ . Растворитель отгоняют, остаток

переупаривают с бензолом, получая 7,1 г (0,023 моль) (E3, Z13)-октадека-3,13-диен-1-ил ацетата (II) с выходом 95%. По данным ГЖХ чистота полученного соединения составляет 95%. Масс-спектр (m/e): 308 (M<sup>+</sup>).

### СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ:

1 Sorochinskaya, A.M., and Kovalev, B.G. Synthesis of the acetate of octadeca-trans-2,cis-13-dien-1-ol, a component of the sex pheromones of *Synanthedon tipuliformis* and *Zeuzera pyrina*. // *Chem. Nat. Comp. (Engl. Transl.)*, 1989, V. 25, pp. 228-230.

2 Schwarz, M., Klun, J.A., Leonhardt, B.A., and Johnson, D.T. (E,Z)-2,13-octadecadien-1-ol acetate. A new pheromone structure for Sesiid moths. // *Tetrahedron Lett.*, 1983, V. 24, pp. 1007-1010.

3 Ramiandrasoa, F., and Descoins, C. A new highly stereospecific synthesis of (E,Z)-2,13-octadecadienyl acetate, a sex pheromone component of some *Lepidoptera* species. // *Synth. Commun.* 1989, V. 19, pp. 2703-2712.

4 Narasimhan, S., Mohan, H., and Madhavan, S. A simple, cost effective synthesis of E,Z-2,13-octadecadienyl acetate, a major sex pheromone component of lepidopteran pests. // *Indian J. Chem.*, 1995, V. 34, pp. 531-534.

5 Hoskovec, M., Saman, D., and Koutek, B. A convenient synthesis of 2,13- and 3,13-octadecadienyl acetates, sex pheromone component of the *Synanthedon* species. // *Collect. Czech. Chem. Comm.*, 1990, V. 55, pp. 2270-2281.

6 Voerman, S., Persoons, C.J., and Priesner, E. Sex attractant for currant clear wing moth *Synanthedon tipuliformis* (Clerck). // *J. Chem. Ecol.*, 1984, V. 10, pp. 1371-1376.

7 Takikawa, H., Takenaka, M., and Mori, K. 1997. Synthesis of koiganal I and II, the sex pheromone components of the webbing clothes moth. // *Liebig's Ann. Chem.*, 1997, V. 1, pp. 139-140.

8 Ishmuratov, G.Y., Botsman, O.V., Botsman, L.P., Yakovleva, M.P., Kharisov, R.Y., and Tolstikov, G.A. Synthesis from 10-undecanoic acid of octadeca-

2E,13Z-dienylacetate, a component of the sex pheromones of *Synanthedon tipuliformis* and *Zeuzera pyrina*. // *Chem. Nat. Comp.*, 2000, V. 36, pp. 207-209.

9 Capdevila, A., Prasad, A.R., Quero, C., Petschen, I., Bosch, M.P., and Guerrero, A. A convergent and highly efficient synthesis of (E,Z)-2,13-octadecadienyl acetate and (E,Z)-3,13-octadecadienyl acetate, components of the sex pheromone of the leopard moth *Zeuzera pyrina*, through sulfones. // *Org. Lett.*, 1999, V. 1, pp. 845-848.

10 Sharma, M. I.; Thapar, S.; Gupta, R. Synthesis of (2E,13Z)-2,13-octadecadien-1-yl acetate. // *Indian J. Chem.* 1990, V. 29B, 657-658.

11 Grodner, J. Stereospecific synthesis of (2E,13Z)-2,13-octadecadienyl acetate, the sex pheromone component of the *Lepidoptera* species. // *Synth. Comm.*, 2006, V. 36, pp. 919-924.

12 G. Szocs, M. Schwarz, G. Sziraki, M. Toth, J. A. Klun, and B. A. Leonhardt, *Entomol. Exp. Appl.*, 39, 131 (1985).

## Формула изобретения

1. Способ получения E2,Z13-октадекадиен-1-ол ацетата (I), включающий следующие стадии:

А) реакцию между 1,9-нонандиолом и бромистоводородной кислотой с получением 9-бромнонан-1-ола (III);

Б) реакцию между 9-бромнонан-1-ола (III) и тионилом хлористым с получением 1-бром-9-хлорнонана (IV);

В) реакцию алкилирования между 1-бром-9-хлорнонаном (IV) и гекс-1-ином с получением 15-хлорпентадец-5-ина (V);

Г) гидрирование 15-хлорпентадец-5-ина (V) с получением (Z5)-15-хлорпентадец-5-ена (VI);

Д) реакцию алкилирования между (Z5)-15-хлорпентадец-5-еном (VI) и пропаргиловым спиртом с получением (Z13)-октадец-13-ен-2-ин-1-ола (VII);

Е) реакцию транс восстановления (Z13)-октадец-13-ен-2-ин-1-ола (VII) лития алюмогидридом с получением (E2, Z13)-октадециди-2,13-ен-1-ола (VIII);

Ж) реакцию ацелирования (E2, Z13)-октадециди-2,13-ен-1-ола (VIII) ацелирующим агентом с получением (E2, Z13)-октадека-2,13-диен-1-ил ацетата (I).

2. Способ получения (E3, Z13)-октадека-3,13-диен-1-ил ацетата (II), включающий следующие стадии:

А) реакцию между 1,8-октандиолом и бромистоводородной кислотой с получением 8-бромоктан-1-ола (IX);

Б) реакцию между 8-бромоктан-1-олом (IX) и тионилом хлористым с получением 1-бром-8-хлороктана (X);

В) реакцию алкилирования между 1-бром-8-хлороктаном (X) и гекс-1-ином с получением 14-хлортетрадец-5-ина (XI);

Г) гидрирование 14-хлортетрадец-5-ина (XI) с получением (Z5)-14-хлортетрадец-5-ена (XII);

Д) реакцию алкилирования между (Z5)-14-хлортетрадец-5-ена (XII) и бут-3-ин-1-олом с получением (Z13)-октадец-13-ен-3-ин-1-ола (XIII);

Е) реакцию транс восстановления (Z13)-октадец-13-ен-3-ин-1-ола (XIII) лития алюмогидридом с получением (ЕЗ, Z13)-октадециди-3,13-ен-1-ола (XIV);

Ж) реакцию ацелирования (ЕЗ, Z13)-октадециди-3,13-ен-1-ола (XIV) ацелирующим агентом с получением (ЕЗ, Z13)-октадека-3,13-диен-1-ил ацетата (II).

3. Способ по п.п.1,2, в котором стадии А) получения 9-бромнонан-1-ола (III) или 8-бромоктан-1-ола (IX) кипячением в толуоле, а бромистоводородная кислота представляет собой 47% водный раствор.

4. Способ по п.п.1,2, в котором стадии Б) получения 1-бром-9-хлорнонана (IV) или 1-бром-8-хлороктана (X) проводят в бензоле в присутствии пиридина в качестве катализатора.

5. Способ по п.п.1,2, в котором стадии алкилирования В), Д) получения 15-хлорпентадец-5-ина (V) или 14-хлортетрадец-5-ина (XI), (Z13)-октадец-13-ен-2-ин-1-ола (VII) или (Z13)-октадец-13-ен-3-ин-1-ола (XIII) проводят в жидком аммиаке в присутствии амида щелочного металла, предпочтительно, в присутствии амида лития.

6. Способ по п.п.1,2, в котором стадию Д) проводят в жидком аммиаке при давлении около 45 атмосфер при температуре 100 - 105°C .

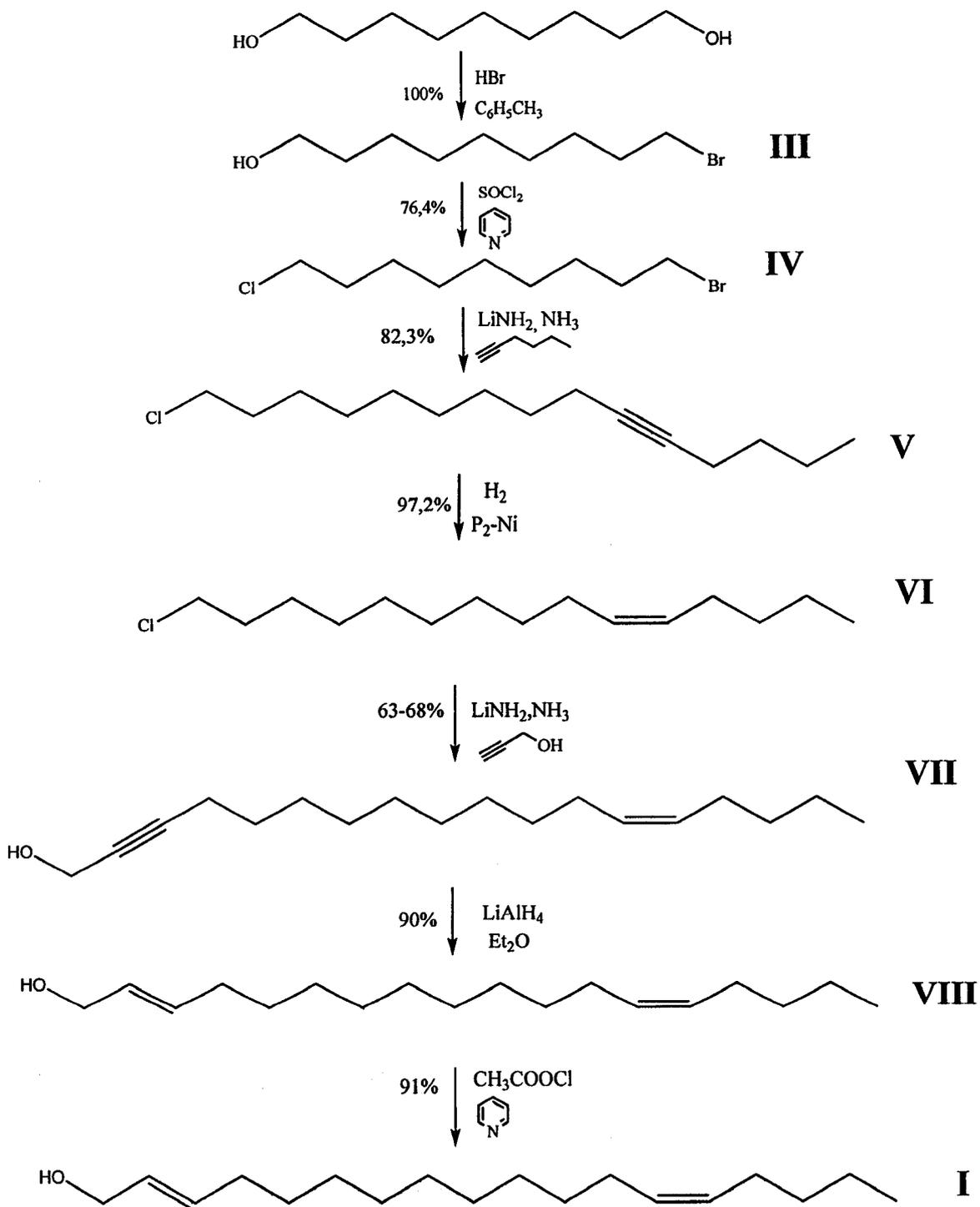
7. Способ по п.п.1,2, в котором гидрирование на стадии Г) для получения (Z5)-15-хлорпентадец-5-ена (VI) или (Z5)-14-хлортетрадец-5-ена (XII) проводят в присутствии аморфного металлического никеля, полученного из ацетата никеля ( $Ni(OAc)_2 \cdot 4H_2O$ ) и боргидрида натрия в этиловом спирте.

8. Способ по п.п.1,2, в котором транс восстановление на стадии Е) для получения (Е2, Z13)-октадециди-2,13-ен-1-ола (VIII) или (ЕЗ, Z13)-октадециди-3,13-ен-1-ола (XIV) проводят в апротонном растворителе, предпочтительно в простом эфире, таком как диэтиловый эфир или диглим.

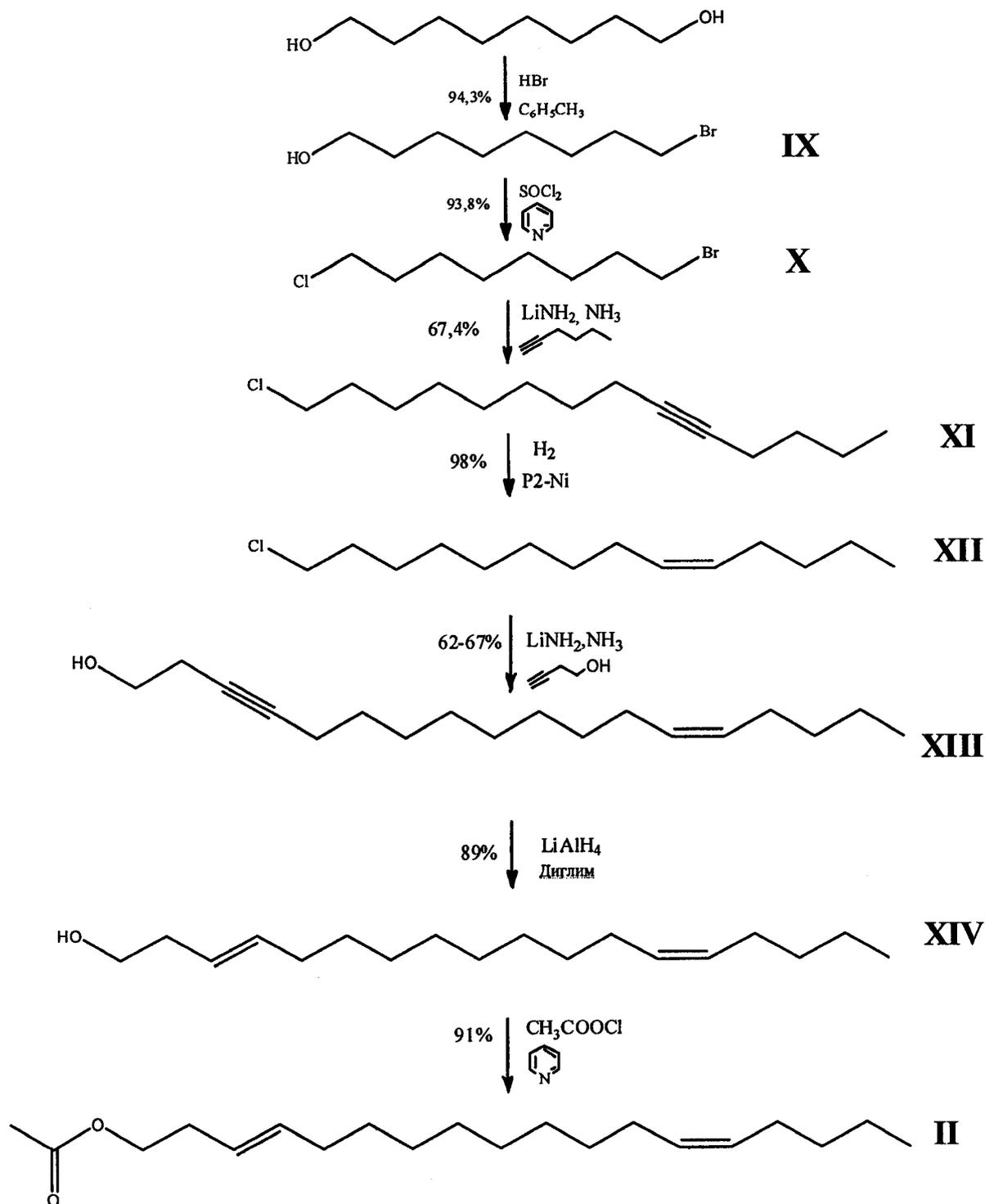
Е. 2

9. Способ по п.п.1,2, в котором ацелирование на стадии Ж) для получения (Е2, Z13)-октадека-2,13-диен-1-ил ацетата (I) или (Е3, Z13)-октадека-3,13-диен-1-ил ацетата (II), где ацилирующим агентом является ацетил хлористый или уксусный ангидрид, проводят в простом эфире, таком как диэтиловый эфир, в присутствии пиридина в качестве основания.

**Рисунок 1 – Схема синтеза (E2, Z13)-октадека-2,13-диен-1-ил ацетата (I), компонента феромонов Древесницы въедливой *Zeuzera Pyrina* и Смородиновой стеклянницы *Synanthedon tipuliformis*.**



**Рисунок 2 – Схема синтеза (E3, Z13)-октадека-3,13-диен-1-ил ацетата (II), компонента феромонов Древесницы въедливой *Zeuzera Pyrina* и Смородиновой стеклянницы *Synanthedon tipuliformis*.**



**ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ**  
(статья 15(3) ЕАПК и правило 42 Патентной инструкции к ЕАПК)

Номер евразийской заявки:

**202000195**

**А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:**

<i>C07C 69/145 (2006.01)</i>	<i>C07C 19/075 (2006.01)</i>	<i>C07C 33/02 (2006.01)</i>
<i>A01N 31/02 (2006.01)</i>	<i>C07C 21/04 (2006.01)</i>	<i>C07C 33/048 (2006.01)</i>
<i>C07C 17/16 (2006.01)</i>	<i>C07C 21/22 (2006.01)</i>	<i>C07C 67/14 (2006.01)</i>
<i>C07C 19/01 (2006.01)</i>	<i>C07C 29/17 (2006.01)</i>	

Согласно Международной патентной классификации (МПК)

**Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:**

Просмотренная документация (система классификации и индексы МПК)

*C07C 69/145, C07C 17/16, C07C 19/01, C07C 19/075, C07C 21/04, C07C 21/22, C07C 29/17, C07C 33/02, C07C 33/048, C07C 67/14, A01N 31/02*

Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины)  
EAPATIS, ESPACENET, PATENTSCOPE, Reaxys

**В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ**

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
Y	KR 2018 0056877 A (LEE DONG HA et al.) 2018.05.30, весь документ, в частности, схемы 1-3, примеры 1-2, формула изобретения	1-9
Y	EP 0569805 A1 (BASF AKTIENGESELLSCHAFT 1993.11.18, реакционная схема на стр. 6	1-9
Y	Ковалева А.С. и др. Синтез ацетатов ненасыщенных спиртов. Журнал органической химии, 1975, том VIII, вып. 12, стр. 2474-2479, схема 2, экспериментальная часть	1, 2, 5
A	HIDESHI NAKA et al. Synthesis and Characterization of 3,13- and 2,13-Octadecadienyl Compounds for Identification of the Sex Pheromone Secreted by a Clearwing Moth, <i>Nokona pernix</i> . Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry, 2006, vol. 70, no. 2, pp. 508-516 весь документ	1-9

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"

«T» - 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

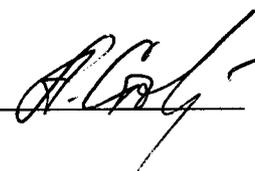
«L» - документ, приведенный в других целях

Дата проведения патентного поиска: **12/04/2021**

Уполномоченное лицо:

Заместитель начальника Управления экспертизы

Начальник отдела химии и медицины

 А.В. Чебан

**ОТЧЕТ О ПАТЕНТНОМ ПОИСКЕ**  
(дополнительный лист)

Номер евразийской заявки:

**202000195**

**Раздел I. ЗАМЕЧАНИЯ ДЛЯ СЛУЧАЯ, КОГДА НЕКОТОРЫЕ ПУНКТЫ ФОРМУЛЫ ИЗОБРЕНЕНИЯ НЕ ПОДЛЕЖАТ ПОИСКУ**

Настоящий отчет о патентном поиске не охватывает некоторые пункты формулы изобретения по следующим причинам:

1.  пункты формулы изобретения №:  
т.к. они относятся к объектам, указанным в правиле 3(3) Патентной инструкции к ЕАПК, а именно:
  
2.  пункты формулы изобретения №:  
т.к. они относятся к части евразийской заявки, которая не отвечает установленным требованиями в такой степени, что по ней невозможно провести полноценный патентный поиск, а именно:

**Раздел II. ЗАМЕЧАНИЯ ДЛЯ СЛУЧАЯ НЕСОБЛЮДЕНИЯ ЕДИНСТВА ИЗОБРЕТЕНИЯ**

Единство изобретения не соблюдено по следующим причинам:

В формуле изобретения отсутствуют общие технические признаки, которые определяют вклад, вносимый в уровень техники каждым из заявленных изобретений, так как в н.п. 1 и 2 формулы заявлены способы получения двух различных известных соединений с использованием различных исходных веществ соответственно. Таким образом, заявленная группа изобретений включает два изобретения:

изобретение I – способ получения (E2,Z13)-октадека-2,13-диен-1-ил ацетата (I) (н.п. 1 и з.пп. 3-9 в части, относящейся к н.п. 1 формулы);

изобретение II – способ получения (E3,Z13)-октадека-3,13-диен-1-ил ацетата (II) (н.п. 2 и з.пп. 3-9 в части, относящейся к н.п. 2 формулы).

Заявителем в соответствии с правилом 42(3) Патентной инструкции к Евразийской патентной конвенции была уплачена дополнительная пошлина.

Поиск был проведен по первому и второму изобретениям.