

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(21) **202000288** (13) **A1**

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

(43) Дата публикации заявки  
2021.07.30

(51) Int. Cl. *C07C 69/145* (2006.01)  
*C07C 67/14* (2006.01)

(22) Дата подачи заявки  
2020.10.15

---

(54) **СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ (3Z,6R)-6-ИЗОПРОПЕНИЛ-3-МЕТИЛДЕКА-3,9-ДИЕН-1-ИЛ  
АЦЕТАТА - КОМПОНЕНТА ФЕРОМОНА КРАСНОЙ ПОМЕРАНЦЕВОЙ ЩИТОВКИ  
AONIDIELLA AURANTII**

---

(96) 2020000105 (RU) 2020.10.15

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

(72) Изобретатель:

**Тодоров Николай, Абасов Музафар  
Мирзеагаевич, Кузнецов Константин  
Алексеевич, Лобур Александр  
Юрьевич, Сеницына Екатерина  
Витальевна (RU)**

---

(57) Изобретение относится к способу получения (3Z,6R)-6-изопроненил-3-метилдека-3,9-диен-1-ил ацетата, компонента феромона красной померанцевой щитовки *Aonidiella aurantii*.

**A1**

**202000288**

**202000288**

**A1**

## Способ получения (3Z, 6R)-6-изопропенил-3-метилдека-3,9-диен-1-ил ацетата – компонента феромона красной померанцевой щитовки *Aonidiella aurantii*.

Красная померанцевая щитовка *Aonidiella aurantii* является опасным карантинным вредителем для более чем 300 видов культурных растений. Наибольший вред представляет цитрусовым культурам и растениям семейства Розоцветные. Питаясь соками растений вызывает усыхание и опадение плодов, листьев и стеблей. Поврежденные красной померанцевой щитовкой растения слабеют, их урожайность снижается, плоды теряют свой товарный вид (рис. 1). Особенно опасным является распространение вредителя на молодых растениях и с посадочном материалом [1].

Половой феромон померанцевой щитовки идентифицирован как смесь равнозначных, проявляющих независимую активность, соединений: ацетата (3Z, 6R)-6-изопропенил-3-метилдека-3,9-диен-1-ола (I) и ацетата 3-метил-6-изопропенил-9-деценила (II) (насыщенный в 3-положении аналог соединения I) (рис. 1) [2]. Известно, что рацемат соединения (II) проявляет значительно меньшую биологическую активность [7].

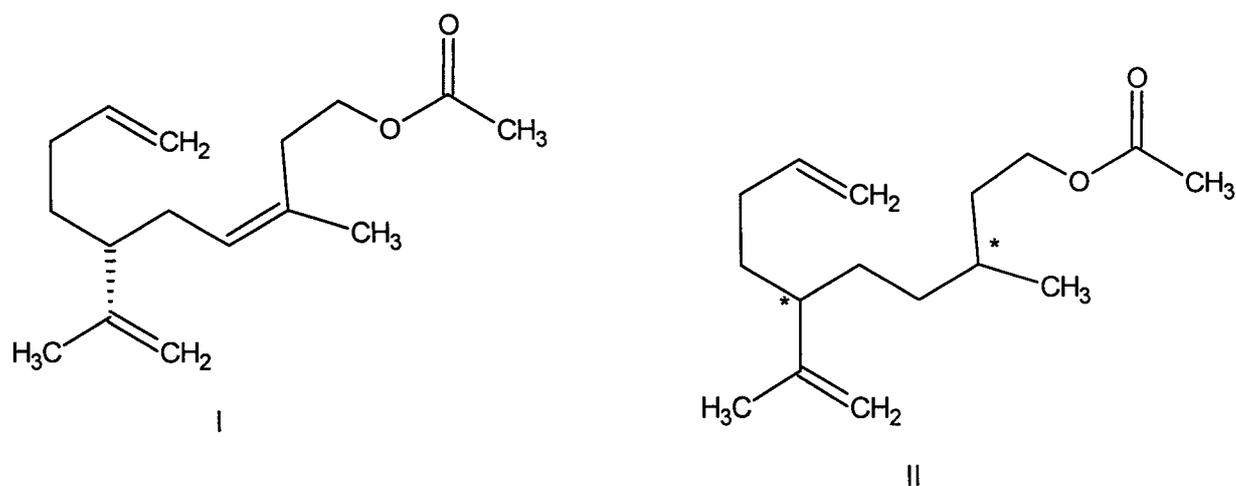


Рисунок 1

Позднее были синтезированы все оптические изомеры соединения II и исследована их биологическая активность. Установлено, что только один оптически активный изомер соединения II, а именно, (3S,6R)-3-метил-6-изопропенил-9-деценил ацетата проявляет такую же биологическую активность, как и соединение I [3]. В полевых испытаниях было установлено, что (3S,6S)-3-метил-6-изопропенил-9-деценил ацетата проявлял аттрактивную активность, но в 3,5 раза менее эффективен природного (3S,6R)-изомера. 3R-оптические изомеры соединения II биологической активности не проявляли. Смесь (3S,6R)-3-метил-6-изопропенил-9-деценил ацетата и соединения I в соотношении 1:1 проявляла примерно такую же биологическую активность, как и индивидуальные соединения [4, 5, 6]. Синтез хирального соединения (II) представлял интерес в плане научных исследований, но не целесообразен для массового производства феромонных ловушек, так как можно с успехом обойтись одним компонентом, синтез которого значительно проще.

Интересным аспектом в плане защиты растений является установленный факт, что половой феромон померанцевой щитовки привлекает её природного врага-паразита хальцидную осу *Aphytis* spp, снижающую численность данного вредителя [8].

Большинство описанных методов в качестве исходного сырья использовали оптически активные природные соединения, такие как (L)-карвон, (+)-камфор, (R)-борнеол.

Швейцарские химики Опползер и Стивенсон описали стереоспецифичный синтез триена (I) с применением трибутилфосфата, стабилизированного 1-алкенилмедным реагентом. В упрощенном виде схема, представлена на рисунке 2 [9]. Исходным соединением этой схемы, видимо, был борнеол или его производное. Недостатком метода является высокая цена

и коммерческая недоступность исходного соединения.

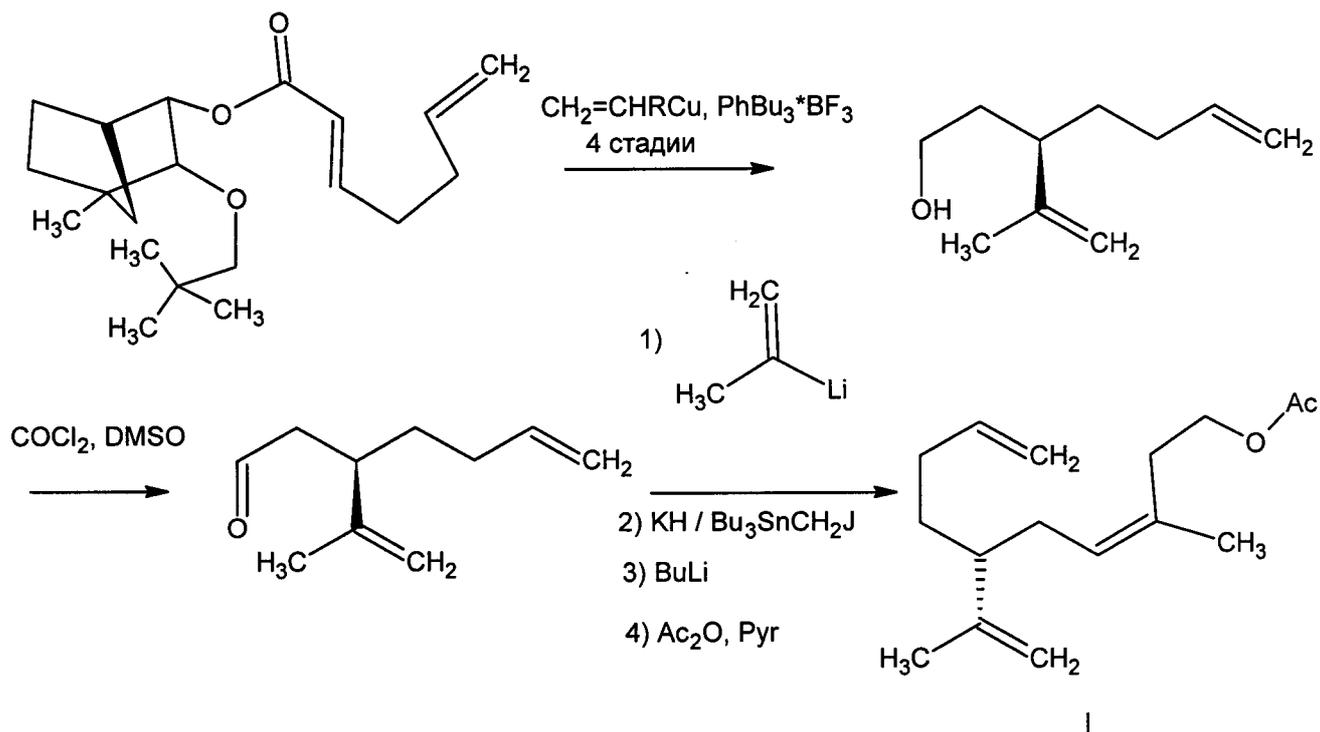
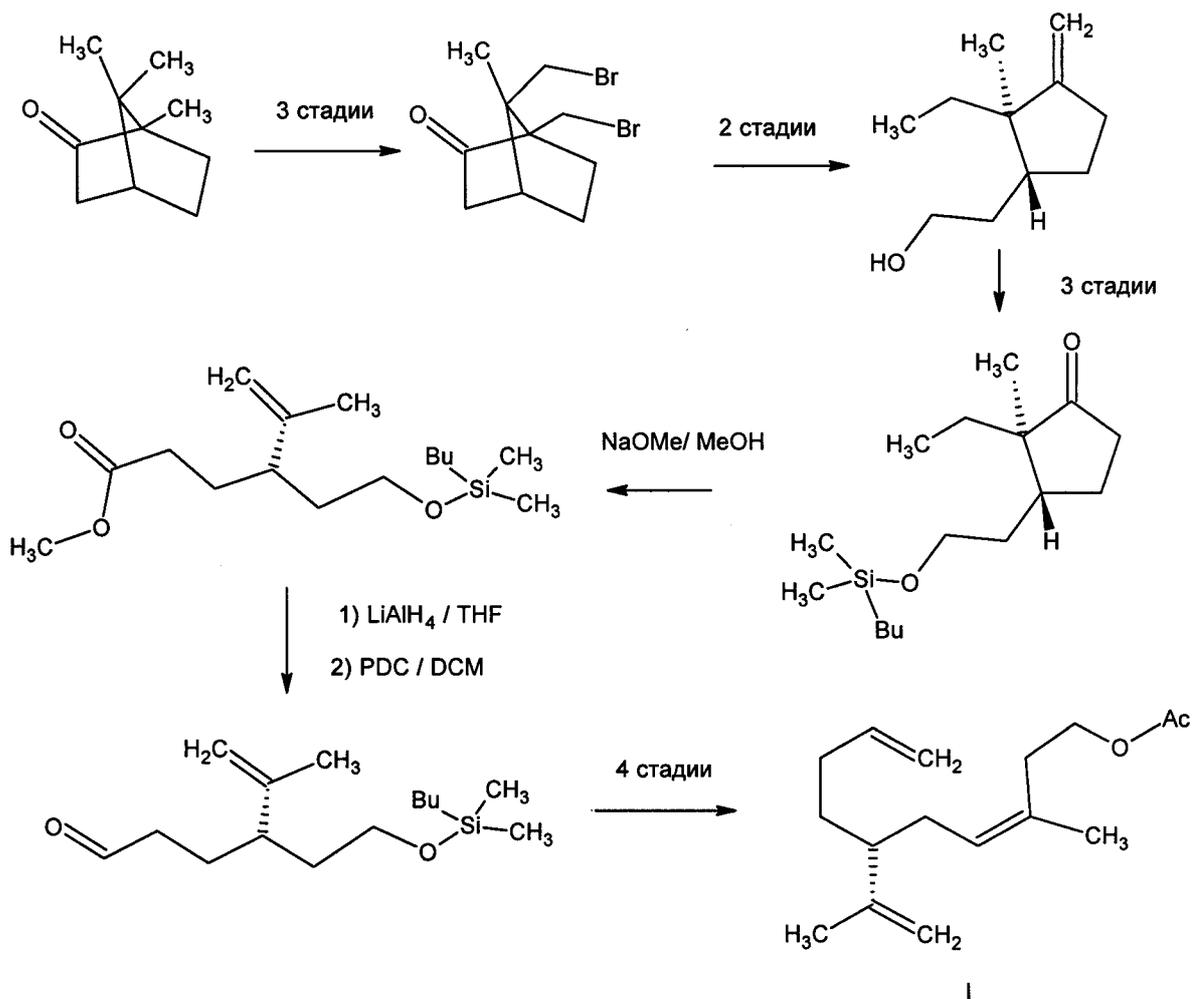


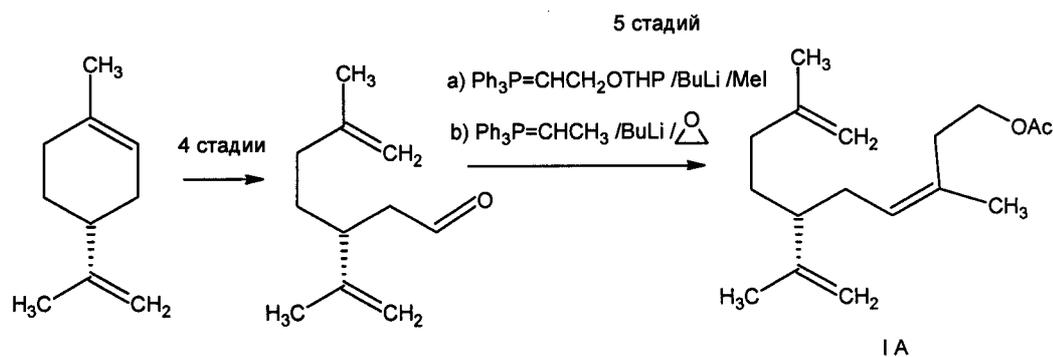
Рисунок 2 – Схема синтеза ацетата (3Z, 6R)-6-изопренил-3-метилдека-3,9-диен-1-ола

Альтернативный пятнадцатистадийный метод синтеза триена (I) из (+)-камфора через бромированные интермедиаты с расщеплением цикла предложили Хатчинсон и Маней [10]. В сокращённом виде схема, представлена на рисунке 3. Метод, на наш взгляд, довольно трудоёмкий, с низким суммарным выходом за счёт многостадийности, к тому же исходное соединение довольно дорогое.



**Рисунок 3 – Схема синтеза ацетата (3Z, 6R)-6-изопропенил-3-метилдека-3,9-диен-1-ола**

При выборе схемы синтеза соединения (I) мы рассматривали также применимость методов получения близкого по структуре гомолога ацетата (I), феромона померанцевой щитовки, отличающегося наличием ещё одной метильной группы в положение 9 (соединение IA). Одним из известных способов получения соединения (IA) из (R)-(+)-лимонена, является реакция Виттига с (R)-(+)-6-метил-3-изопропенил-6-гептеналем [11].



Тризамещенная двойная связь в соответствующем спирте вводилась нестереоселективно двумя модификациями реакции Виттига (методы а и б). В обеих реакциях соотношение между изомерами варьировало от 54:46 (Z:E) до 70:30 (Z:E), что требовало применения высокоэффективной жидкостной хроматографии для разделения изомеров. Общий выход при этом составлял около 70%. Усложнением условий синтеза метода б удалось повысить стереоспецифичность до 98%, но общий выход продукта упал до 14%. Следует отметить, что наши неоднократные попытки воспроизвести этот синтез (стереоспецифичность -98%, выход 14%) не увенчались успехом.

Для повышения стереоспецифичности реакции разработаны приёмы с применением трибутилфосфата, стабилизированного 1-алкенилмедным реагентом [9], а также с применением трибутилгалогеналкенил олова [12].

Нами разработан метод синтеза соединения (I) на основе модификации реакции Виттига [11]. Попытка разделить Z:E изомеры на стадии спирта (VII) или его ацетата на длинной колонке с обычным силикагелем (0,063 – 0,200 мм) не увенчались успехом. Для эффективного разделения мы перевели смесь спиртов (VII) в тетрагидропиранильные производные. Хроматографическое разделение на колонке с силикагелем позволило разделить Z:E изомеры. Последующее снятие ТГП-защиты и ацилирование приводит к нужному продукту (I) с высокой изомерной чистотой.

Известен удобный метод превращения метилкетонов в олефины с использованием диэтилхлорфосфата [13]. Этот приём мы применили для получения олефина (III).

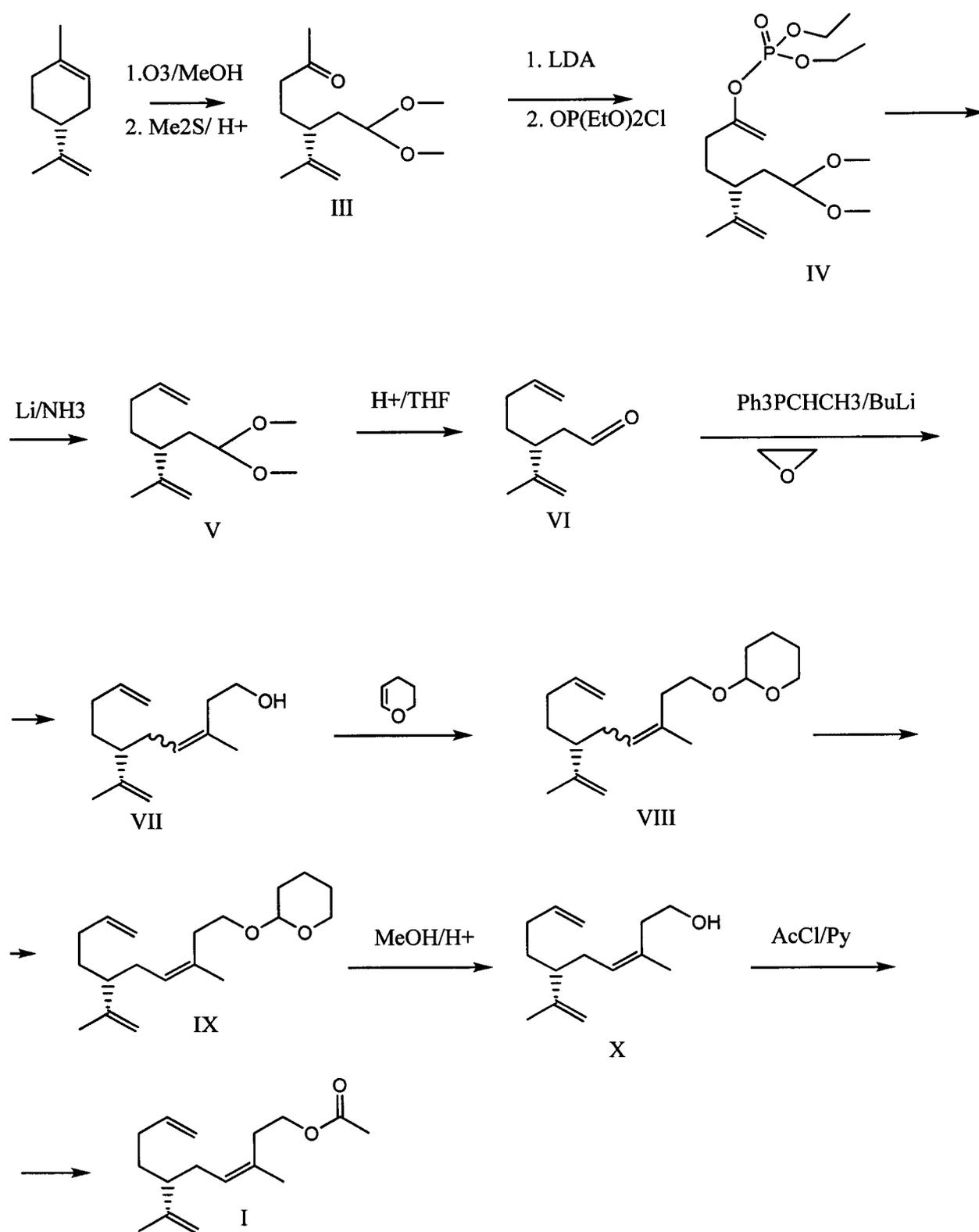


Рисунок 11 – Схема синтеза ацетата (3Z, 6R)-6-изопропенил-3-метилдека-3,9-диен-1-ола (I)

Озонированием (R)-(+)-лимонена в метаноле при низкой температуре получают моноозонид, который в кислой среде, в присутствии

диметилсульфида, при комнатной температуре превращают в кетоацеталь (III). Кетоацеталь енолизуют при низких температурах литийдиизопропиламином и обрабатывают диэтилхлорфосфатом и полученный фосфат (IV) с помощью лития в жидком аммиаке восстанавливают в диеновый ацеталь (V), который гидролизуют в кислой среде до диенового альдегида (VI). Альдегид (VI) прикапывают к илиду полученному из этилтрифенилфосфинбромида и бутиллития, полученный бетаин обрабатываем еще одним эквивалентом бутила лития и окисью этилена. Получают смесь 3-Z и 3-E спиртов (VII). Эту смесь обрабатывают 3,4-дигидропираном и полученную смесь защищенных спиртов (VIII) разделяют на длинной колонке с силикагелем и получают изомерно чистый (IX). В кислой среде, в метаноле снимаем терегидропиранильную защиту и получаем изомерно чистый первичный спирт (X). Ацилируют полученный спирт ацетилхлоридом в присутствии пиридина в ацетат (3Z,6R)-6-изопронил-3-метилдека-3,9-диен-1-ола (I).

### **Приборы и материалы**

ИК-спектры сняты на спектрометре Nicolet IR-200 (в пленке). Газохроматографический анализ проводился на хроматографе Agilent 7890A с пламенно-ионизационным детектором. Масс-спектры записаны на хроматографе Agilent 7890A с масс-спектрометрической приставкой Agilent 5975C при ионизирующем напряжении 70 eV. Колонка – HP-5, L = 30 м, внутренний диаметр 0,25 мм, газ-носитель – гелий. Лимонен, ТГФ, метанол, диметилсульфид, петролейный эфир, гексан, бензол и пиридин перед использованием высушены и перегнаны. Ацетилхлорид перегнан. Сульфат натрия прокален в муфельной печи.

### **1. Получение (R)-(+)-7,7-диметокси-5-изопронил-2-гептанона (III)**

В трехгорлую колбу объемом 500 мл, снабженную магнитной мешалкой, термометром, капельной воронкой, устройством для ввода газа и вывода газа, помещают 40,8 г (48,5 мл, 0,3 моль) (R)-(+)-лимонена, 300 мл абсолютного метилового спирта и охлаждают при помощи жидкого азота до температуры -68...-72°C. При перемешивании пропускают в реакционную смесь озон. Озон получают пропусканием кислорода через озонатор. Контроль осуществляют методом ТСХ, используя пластинки «сорбфил». После того как исходный лимонен почти исчезнет, пропускают через реакционную смесь аргон в течение 10 мин, чтобы удалить избыток озона. Прибавляют 1 г (5,26 ммоль) пара-толуолсульфокислоты моногидрата и 42,2 г (50 мл, 0,68 моль) диметилсульфида. Охлаждающую баню убирают и реакционной смеси дают медленно нагреться до комнатной температуры. Проверяют на наличие неразложившихся перекисей с помощью раствора иодида калия в 1% растворе соляной кислоты. При отсутствии перекисей добавляют 5 г Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> и перемешивают в течение 30 мин. Упаривают метанол на 2/3 и остаток растворяют в 200 мл воды, экстрагируют многократно гексаном, органический слой промывают холодной водой, высушивают над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Растворитель отгоняют, остаток перегоняют в вакууме, используя длинный дефлегматор. Получают 46,5 г (78%) кетоацеталя (III), т. кип. 65...70°C (0,12 mbar). Масс-спектр (m/e): 182 (M<sup>+</sup>-32), 150 (M<sup>+</sup>-64). Чистота по ГЖХ – 90%.

## **2. Получение (3R)-(+)-3-(2,2-диметоксиэтил)-2-метилгепта-1,6-диен-5-ил диэтилфосфата (IV)**

В трехгорлой колбе под аргоном смешиваем диизопропил амина (10,6 г 0,105 моля, перегнан над гидридом кальция), 150 мл ТГФ (перегнан над алюмогидридом лития). Охлаждаем до -10...-5°C и прикапываем раствор бутиллития в гексане (44 мл, c=2,4 М, 0,1056 моля). Перемешиваем при этой температуре 15-20 мин. Охладили до -78°C, прикапали раствор 19,8 г (0,1 моля) кетона III в 20 мл ТГФ. Перемешиваем раствор 1-1,5 часа при этой температуре, и прикапываем раствор диэтил хлорфосфата (19 г, 15,9 мл,

0,11 моль) в 10 мл ТГФ при этой температуре. Перемешиваем 0,5 часа и позволяем медленно нагреться до комнатной температуры. Контроль ТСХ. Получается раствор фосфата IV в смеси ТГФ-гексан, который пускают на следующую стадию без выделения.

### 3. Получение (3R)-(+)-3-(2,2-диметоксиэтил)-2-метилгепта-1,6-диена (V)

В токе аргона наливаем 0,6 л жидкого аммиака в реакционную колбу (2 л) снабженную вводом и выводом газа, термометром и механической мешалкой. Охлаждаем до  $-80^{\circ}\text{C}$ , прибавляем 2,42 г (0,35) моля металлического лития. Приливаем или прикапываем максимально быстро, полученный ранее раствор фосфата IV (предварительно охладить до  $0 \dots -10^{\circ}\text{C}$ ), с такой скоростью, чтобы температура не повышалась выше  $-60^{\circ}\text{C}$ , и реакционная масса не пенилась. Перемешиваем далее 10-15 минут (не более), реакционная масса должна остаться синей, если окрашивание исчезло, то добавляем литий до появления устойчивой синей окраски. Прибавляем в синий раствор аммония хлористого (5,35 г, 0,1 моль) до обесцвечивания. Убираем охлаждающую баню и позволяют испариться аммиаку (ТСХ в это время).

При охлаждении и перемешивании добавляем воду до полного (или почти полного) растворения осадков, отделяем органический слой, водный экстрагируем Петролейным эфиром марки 40-70  $^{\circ}\text{C}$  (ПЭ) (2 x 100 мл) объединённый органический слой промываем ледяной водой (2 x 250 мл) и насыщенным раствором соли. Водные вытяжки еще раз экстрагируем 50 мл ПЭ. Объединённый органический слой сушим хлоридом кальция или сульфатом натрия. Упариваем и перегоняем с дефлегматором на масляном насосе. Температура кипения  $45-55^{\circ}\text{C}$  (2,0 mbar). Получают 12,4 г диметилацетата (V), выход 68%.

### 4. Получение (3R)-(+)-3-изопропенилгепт-6-енала (VI)

В трехгорлую колбу объемом 500 мл, снабженную магнитной мешалкой, термометром, капельной воронкой и устройством для ввода и вывода газа, помещают 12,4 г (93% чистоты, 0,068 моль) диметилацетата (V), заливают 140 мл тетрагидрофурана, продувают аргон. Прибавляют 70 мг гидрохинона и по каплям раствор 1,7 мл (70%, 20 ммоль) раствора хлорной кислоты в 30 мл воды. Перемешивают в течение 12 часов при температуре 20-22°C. Контроль реакции осуществляют методом ТСХ и ГЖХ. Упаривают тетрагидрофуран и остаток экстрагируют пентаном (100 мл). Органический слой промывают насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Фильтруют, упаривают растворитель, остаток перегоняют в вакууме, используя короткий дефлегматор. Получают 8,9 г (86%) альдегида (VI), т. кип. 50-53°C (3,0 mbar). Чистота по ГЖХ – 94%.

#### **5. Получение смеси 3(Z,E) 6R-6-изопропенил-3-метилдека-3,9-диен-1-ола (VII)**

В трехгорлую колбу объемом 500 мл, снабженную механической мешалкой, термометром, капельной воронкой и устройством для ввода и вывода газа, помещают 43,5 г (0,117 моль) растертого в порошок этилтрифенилфосфинбромида, заливаем 210 мл тетрагидрофурана. В токе аргона охлаждают до температуры -10...-15°C и прикапывают раствор н-бутила лития в гексане (74 мл, c=2,4M, 0,117моля). Перемешиваем при этой температуре 1.5 часа, и прибавляем предварительно охлажденный до -30...40 °C раствор окиси этилена 5,15 г (0,117 моль) в 20 мл тетрагидрофурана. Температура поднялась до +10 °C и опустилась до -10...-15 °C. Перемешиваем при этой температуре 30 минут и прикапываем еще 74 мл (C=2,4 M, 0,117 моля) раствора бутиллития в гексане. Перемешиваем 15 минут при -15 °C и прикапываем раствор 8,9 гр (58,6 ммоль) альдегида (VI) в 10 мл тетрагидрофурана. Перемешиваем 30 минут и нагреваем до комнатной температуры. Упариваем на роторном испарителе, добавляем 50 мл насыщенного раствора хлористого аммония и 200 мл петролейного эфира,

тщательно перемешиваем и отделяем органический (петролейный) слой как от водного слоя так и от осадка выпавшего трифенилфосфиноксида. Водный слой и осадок трифенилфосфиноксида экстрагируем еще 3 раза по 75 мл петролейного эфира. Объединенный органический слой промыли водой, сушили сульфатом натрия в морозильнике. Фильтруют холодным, упаривают растворитель, остаток перегоняют в вакууме. Получают 8,4 г (69%) спирта (VII), который представляет собой смесь изомеров - 3Z и 3E, кип. 71-79°C (0,1 mbar). Содержание суммы изомеров по ГЖХ – 93%.

#### **6. Получение смеси тетрагидропиранильных эфиров 3(Z,E) 6R-6-изопропенил-3-метилдека-3,9-диен-1-ола (VIII) и выделение (IX).**

В двухгорлую колбу объемом 50 мл, снабженную магнитной мешалкой, термометром, капельной воронкой, помещают 8,4 г (40,4 ммоль) смеси спиртов (VII), добавляем 50 мг пара-толуолсульфокислоты моногидрата и при охлаждении водой, прикапываем быстро 4 мл (3,96 г, 47 ммоль) 3,4-дигидропирана. Перемешиваем ночь при комнатной температуре и упариваем избыток 3,4-дигидропирана. Остаток сырого (VIII) очищаем на колонке с силикагелем (1200 г) вымывая продукт смесью петролейный эфир + диэтиловый эфир, в соотношении от 98 к 2 до 96 к 4. Z-изомер (IX) менее полярный, и выходит с колонки раньше. Фракции содержащие чистый продукт (IX) упаривают. Получают 7,3 г (62%) тетрагидропиранильного эфира (IX).

#### **7. Получение (3Z, 6R)-6-изопропенил-3-метилдека-3,9-диен-1-ола (X)**

В одногорлую колбу объемом 250 мл, снабженную магнитной мешалкой и устройством для ввода и вывода газа, помещают 7,3 г (25 ммоль) тетрагидропиранильного эфира (IX), заливают 140 мл метанола и прибавляют 100 мг пара-толуолсульфокислоты моногидрата. Продувают аргоном и перемешивают ночь при комнатной температуре. Добавляют раствор 200 мг

поташа в 3 мл воды и перемешивают 30 минут. Упаривают растворитель. Остаток перемешивают с 100 мл воды и 100 мл петролейного эфира, органический слой отделяют, промывают 100 мл воды и сушат сульфатом натрия. Упаривают и получают 4,9 г (94 %) гомоаллильного спирта (X), т. кип. 68-75°C (0,08 mbar), изомерная чистота – 95%.

#### **8. Получение (3Z, 6R)-6-изопропенил-3-метилдека-3,9-диен-1-ил ацетата (I)**

В трехгорлую колбу объемом 100 мл, снабженную магнитной мешалкой, термометром, капельной воронкой и устройством для ввода и вывода газа, помещают раствор 4,9 г (0,0235 моль) спирта (X) в 40 мл бензола, прибавляют 2,4 мл (0,029 моль) пиридина, охлаждают холодной водой. Прикапывают раствор 2,51 г (0,029 моль) ацетилхлорида в 5 мл бензола. Перемешивают 3 часа при комнатной температуре. К реакционной смеси добавляют лед, перемешивают 10 мин, органический слой отделяют, водный экстрагируют 10 мл бензола и объединенный органический слой промывают последовательно насыщенными растворами гидрокарбоната натрия и хлорида натрия. Сушат над хлоридом кальция. Фильтруют, отгоняют растворитель, остаток перегоняют в вакууме. Получают 5,5 г (93,6%) ацетата (I), т. кип. 93-96°C (0,084 mbar), химическая чистота по ГЖХ (сумма изомеров) – 99,2%, изомерная чистота – 95%.

#### **СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ:**

1. Bodenheimer F. S. et al. Citrus entomology in the Middle East //Citrus Entomology in the Middle East. – 1951.
2. Roelofs W.L., Gieselmann M.J., Carde A.M., Tashiro H., Moreno D.S., Henrick C.A. and Anderson R.J. Sex pheromone of the California red scale, *Aonidiella aurantii* // Nature., 1977, V 267, pp 698–699.

3. Whittaker M., McArthur C.R. and Leznoff C.C. Asymmetric synthesis towards (3Z,6R)-3-methyl-6-isopropenyl-3,9-decadien-1-yl acetate, a component of the California red scale pheromone // *Can. J. Chem.*, 1985, V. 63, pp. 2844-2852.
4. Gieselmann M.J., Henrick C.A., Anderson R.J., Moreno D.S. and Roelofs W.L. Responses of male California red scale to sex pheromone isomers // *J. Insect Physiol.*, 1980, V. 26, pp. 179-182.
5. Anderson R.J., Adams K.G., Chinn H.R. and Henrick C.A. Synthesis of the optical isomers of 3-methyl-6-isopropenyl-9-decen-1-yl acetate, a component of the Californiared scale pheromone // *J. Org. Chem.*, 1980, V. 45, p 2229.
6. Ishmuratov G.Yu., Kharisov R.Ya., Yakovleva M.P., Galyutdinova A.V., Gazetdinov R.R., Muslukhov R.R. and Tolstikov G.A. Synthesis of (3RS,6RS)-analogs of component AI of the *Aonidiella aurantii* sex pheromone by stepwise alkylation of acetoacetic ester // *Chemistry of Natural Compounds*, 2005, V. 41, № 6, pp. 715-718.
7. Kefalas P., Ragougoussis N. Efficient Synthesis of the Aonidella auranta (Mask.) Sex Pheromone Component: (3S,6RS)-3Methylenyl)-9decenyl Acetate // *Synthesis*, 1995, 6, pp. 644-646; Vioryl S.A., Res. Dep., GR-145 64 Athenes, Greece; EN.
8. Pekas A., Navarro-Llopis V., Garcia-Mari F., Primo J., Vacas S. Effect of the California red scale *Aonidiella aurantii* sex pheromone on the natural parasitism by *Aphytis* spp. In Mediterranean citrus // *Biological Control* 2015, V. 90, pp. 61-66.
9. Oppolzer W., Stevenson T. Asymmetric addition of 1-alkenylcopper reagents to chiral enoates: enantioselective synthesis of California red scale pheromone // *Tetrahedron Lett.*, 1986, V. 27, № 10, pp1139-1140.
10. Hutchinson J.H., Money T. A formal enantiospecific synthesis of California red scale pheromone // *Canadian Journal of Chemistry*, 2011, February, pp 3182-3185.

11. Heath R.R., Doolittle R.E., Sonnet P.E., Tumlinson J.H. Sex pheromone of the white peach scale: highly stereoselective synthesis of the stereoisomers of pentagonol propionate // *J. Org. Chem.*, 1980, V. 45, pp. 2910-2912.
12. Still W.C., Mitra A. A highly stereoselective synthesis of Z-trisubstituted olefins via [2,3]-sigmatropic rearrangement. Preference for a pseudoaxially substituted transition state // *J. Am. Chem. Soc.*, 1978, V.100, № 6, pp. 1927-1928.
13. Patterson W. and Silveira A. Conversion of methyl ketones into terminal acetylenes and (E)-trisubstituted olefins of terpenoid origin // *J. Org. Chem.* 1980, V. 45, pp. 2526-2528.

## Формула изобретения

1. Способ получения (3Z, 6R)-6-изопрופןил-3-метилдека-3,9-диен-1-ил ацетата (I), включающий следующие стадии:

А) реакцию озонирования (R) -(+)-лимонена с получением (R) -(+)-7,7-диметокси-5-изопрופןилгептан-2-она (III);

Б) реакцию между (R) -(+)-7,7-диметокси-5-изопрופןилгептан-2-она (III) и диэтилхлорфосфата с получением (3R) – (+)-3-(2,2-диметоксиэтил)-2-метилгепта-1,6-диен-5-ил диэтилфосфата (IV);

В) реакцию восстановления металлическим литием (3R) – (+)-3-(2,2-диметоксиэтил)-2-метилгепта-1,6-диен-5-ил диэтилфосфат (IV) с получением (3R) – (+)-3-(2,2-диметоксиэтил)-2-метилгепта-1,6-диена (V);

Г) реакцию гидролиза в кислой среде (3R) – (+)-3-(2,2-диметоксиэтил)-2-метилгепта-1,6-диена (V) с получением 3-изопрופןилгепт-6-ен-1-ола (VI)

Д) реакцию Виттига между 3-изопрופןилгепт-6-ен-1-алем (VI) этилтрифенилфосфинбромидом и оксидом этилена с получением изомерной смеси 3(Z,E) 6R-6-изопрופןил-3-метилдека-3,9-диен-1-ола (VII);

Е) разделение изомеров изомерной смеси спиртов 3(Z,E) 6R-6-изопрופןил-3-метилдека-3,9-диен-1-ола (VII), включающее:

1) реакцию между изомерной смесью спиртов (VII) и 2Н-3,4-дигидропираном с получением изомерной смеси 2-(3(Z,E) 6R-6-изопрופןил-3-метилдека-3,9-диен-1-илокси)тетрагидропирана (VIII);

2) разделение геометрических изомеров на хроматографической колонке с получением 2-((3Z) 6R-6-изопрופןил-3-метилдека-3,9-диен-1-илокси)тетрагидропирана (IX);

3) снятие тетрагидропиранильной защиты гидролизом 2-((3Z) 6R-6-изопрופןил-3-метилдека-3,9-диен-1-илокси)тетрагидропирана (IX) в кислой среде с получением 3Z,6R-6-изопрופןил-3-метилдека-3,9-диен-1-ола (X);

Ж) реакцию ацелирования 3Z,6R-6-изопропенил-3-метилдека-3,9-диен-1-ола (X) ацелирующим агентом с получением 3Z,6R-6-изопропенил-3-метилдека-3,9-диен-1-ил ацетата (I).

2. Способ по п.1, в котором стадию А) получения (R) -(+)-7,7-диметокси-5-изопропенилгептан-2-она (III) проводят в метаноле при температуре в диапазоне -68 ...-72°C.

3. Способ по п.п.1-2, в котором стадии Б) получения (3R) – (+)-3-(2,2-диметоксиэтил)-2-метилгепта-1,6-диен-5-ил диэтилфосфата (IV) проводят в тетрагидрофуране при температуре -78°C.

4. Способ по п.п.1-3, в котором стадию В) получения (3R) – (+)-3-(2,2-диметоксиэтил)-2-метилгепта-1,6-диена (V) проводят в жидком аммиаке при температуре в диапазоне -60 -80°C.

5. Способ по п.п.1-4, в котором гидролиз на стадии Г) с получением 3-изопропенилгепт-6-ен-1-оля (VI) проводят в тетрагидрофуране в присутствии хлорной кислоты и гидрохинона.

6. Способ по п.п.1-5, в котором стадию Д) с получением изомерной смеси 3(Z,E) 6R-6-изопропенил-3-метилдека-3,9-диен-1-ола (VII) проводят в тетрагидрофуране в присутствии бутиллития при температуре в диапазоне -10 -15°C.

7. Способ по п.п.1-6, в котором разделение геометрических изомеров на стадии Е2) с получением 2-((3Z) 6R-6-изопропенил-3-метилдека-3,9-диен-1-илокси)тетрагидропирана (IX) проводят на силикагеле в качестве неподвижной фазы, а вымывали смесью петролейный эфир + диэтиловый эфир.

8. Способ по п.п.1-4, в котором ацелирование на стадии Ж) с получением 3Z,6R-6-изопропенил-3-метилдека-3,9-диен-1-ил ацетата (I) проводят в бензоле, в качестве ацелирующего агента применяют ацетил хлористый в присутствии пиридина.

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

Номер евразийской заявки:  
**202000288**

**А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ:**  
**C07C 69/145** (2006.01)  
**C07C 67/14** (2006.01)

Согласно Международной патентной классификации (МПК)

**Б. ОБЛАСТЬ ПОИСКА:**  
Просмотренная документация (система классификации и индексы МПК)  
C07C 69/145, 67/14, 67/00, 29/10, 33/02, 47/21, 45/42, 43/15, 49/355, C07B 57/00, C07D 309/12, C07F 9/09

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

**В. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ**

Категория*	Ссылки на документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
A	HESSE Matthew J. и др. Diastereodivergent Synthesis of Trisubstituted Alkenes through Protodeboronation of Allylic Boronic Esters: Application to the Synthesis of the Californian Red Scale Beetle Pheromone. <i>Angewandte Chemie – International Edition</i> , 2012, Vol. 51, No. 50, p. 12444-12448, doi: 10.1002/anie.201207312, фигуры 1, 2, таблицы 1-3, схемы 1-4	1-8
A	BAUDOUY René и др. Synthèse stereoselective d'une composante de la pheromone sexuelle de "l'ecaille rouge de Californie": l'acetate d'isopropenyl-6 methyl-3 decadiene-3,9 yle (3Z,6R). <i>Tetrahedron</i> , 1989, Vol. 45, No. 7, p. 2067-2074, схемы 1-7	1-8
D, A	OPPOLZER Wolfgang и др. Asymmetric additions of 1-alkenylcopper reagents to chiral enoates: enantioselective synthesis of California red scale pheromone. <i>Tetrahedron Letters</i> , 1986, Vol. 27, No. 10, p. 1139-1140, схемы 1, 2	1-8

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: **23/06/2021**

Уполномоченное лицо:  
Начальник Управления экспертизы



**Документ подписан  
электронной подписью**

Сертификат: 1602592177464  
Владелец: С.Н.Рогожин  
Действителен: 13.10.2020-13.10.2024

Д.Ю. Рогожин