

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **041891**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2022.12.13

(21) Номер заявки
201992111

(22) Дата подачи заявки
2018.03.09

(51) Int. Cl. **C07F 9/113** (2006.01)
C07C 67/08 (2006.01)
C07C 69/14 (2006.01)

(54) **НОВАЯ КОМПОЗИЦИЯ ИЗОМЕРОВ 7,9-ДОДЕКАДИЕНИЛ-1-АЦЕТАТА И СПОСОБ ЕЕ ПОЛУЧЕНИЯ**

(31) **1751979**

(32) **2017.03.10**

(33) **FR**

(43) **2020.02.20**

(86) **PCT/EP2018/055956**

(87) **WO 2018/162739 2018.09.13**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ЮНИВЕРСИТЕ ДЕ БОРДО;
ИНСТИТУТ ПОЛИТЕКНИК ДЕ
БОРДО; СЕНТР НАСЪОНАЛЬ ДЕ
ЛЯ РЕШЕРШ СЪЕНТИФИК (СНРС)
(FR)**

(56) **WO-A1-2016001383**

(72) Изобретатель:
**Пюшо Матъё, Лиотар Виржини,
Гийоно Лоик, Герре Оливье (FR)**

(74) Представитель:
Хмара М.В. (RU)

(57) Изобретение относится к способу получения смеси M1 изомеров енолфосфата, не содержащей (E,E)-изомера и содержащей по меньшей мере 98% (E,Z)-изомера, по меньшей мере 0,1% (Z,Z)-изомера и по меньшей мере 0,1% (Z,E)-изомера, включающему приведение смеси изомеров указанного енолфосфата, содержащей детектируемое количество (E,E)-изомера, в контакт с гидролизуемым диенофилом в органическом растворителе, с последующим гидролизом полученной смеси в присутствии основания и удалением образовавшегося аддукта, с целью получения смеси M1, не содержащей (E,E)-изомера.

B1

041891

041891

B1

Задача изобретения

Настоящее изобретение относится к смеси изомеров 7,9-додекадиенил-1-ацетата, в которой (7E,9Z)-изомер представляет собой половой гормон для бабочки европейской виноградной лозы, листовертки гроздовой (*Lobesia botrana*), чешуекрылого насекомого-вредителя виноградной лозы. Эта композиция отличается тем, что ее изомерная чистота составляет более 98 или равна 98% по (7E,9Z)-изомеру, и тем, что она содержит около 0,1% по меньшей мере одного из (7Z,9E)- и (7Z,9Z)-изомеров и меньше 1% (7E,9E)-изомера. Эту композицию, чрезвычайно богатую феромоном бабочки виноградной лозы, получают новым двухстадийным способом с выходом по меньшей мере 55%.

Исходя из соображений здравоохранения и управления почвенно-сельскохозяйственными ресурсами, технологии обработки сельскохозяйственных культур от насекомых-вредителей развиваются в сторону более целенаправленных и экологически безопасных механизмов действия. В связи с этим, использование половых феромонов с целью изменения поведения насекомых имеет свои преимущества, поскольку эти феромоны специфичны для каждого вида насекомого-вредителя и эффективны в очень низких дозах при применении в различных стратегиях (например, для заманивания в ловушку и дезориентации полового поведения).

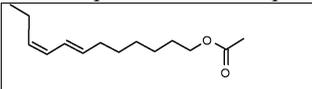
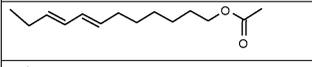
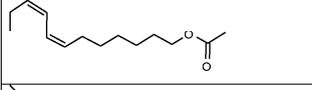
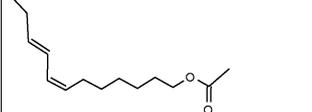
Однако разработка этих технологий сдерживается высокой стоимостью получения активных молекул. Действительно, эти молекулы часто имеют много возможных изомеров, и технологии селективного синтеза, как правило, являются дорогостоящими.

Кроме того, принцип использования феромонов для борьбы с насекомыми, такими как бабочка виноградной лозы, состоит, в частности, во введении сигнальной молекулы, выделяемой самками этого вида, в облако феромона, распространяемое в посадках виноградной лозы, посредством, например, большого количества распылителей (см., например, систему RAK от BASF или систему Isonet от Shin-Etsu Chemical). Гарантом эффективности этих распылителей является доза активного изомера из расчета на 1 га. Однако в настоящее время эти распылители заполнены смесями изомеров, содержащими только 75 мас.% активного изомера. Это приводит к нежелательным расходам и требует разнесения излишнего количества химического продукта на поля. Соответственно с этой точки зрения, важно иметь возможность получать смеси изомеров, содержащие нужный изомер в столь высокой концентрации, в какой это только возможно.

Наконец, проблема может заключаться в применении смесей, содержащих слишком много видов изомеров, которые обычно не присутствуют в феромоне *Lobesia*. В действительности, такими другими изомерами могут быть феромоны других насекомых, что нарушает основную идею селективности основанных на использовании феромонов продуктов.

Основным компонентом полового феромона бабочки виноградной лозы является (E,Z)-7,9-додекадиенил-1-ацетат. Эта молекула содержит две двойные связи и, следовательно, имеет четыре возможных геометрических изомера, как видно из приведенной далее таблицы.

Геометрические изомеры 7,9-додекадиенил-1-ацетата

	(E,Z)-7,9-додекадиенил-1-ацетат
	(E,E)-7,9-додекадиенил-1-ацетат
	(Z,Z)-7,9-додекадиенил-1-ацетат
	(Z,E)-7,9-додекадиенил-1-ацетат

Для эффективного решения экономической проблемы, связанной с синтезом этого феромона, следует учитывать приведенные далее соображения.

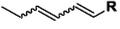
Активным является только (E,Z)-изомер. Поэтому важно иметь возможность получать преимущественно его. Среди всех этих изомеров термодинамически наиболее стабильным изомером является (E,E)-изомер.

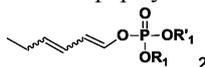
Важно отметить, что эти три изомера, отличные от (E,Z)-изомера, известны как не мешающие привлекательности данного феромона (Ideses et al. *Journal of Chemical Ecology*, Vol. 8, № 1, 1982, p. 195).

(E,E)-Изомер является наиболее стабильным изомером и представляет собой основную неактивную примесь в случае всех известных методов синтеза.

Аналогичным образом, конъюгированное звено диена содержится в некоторых других феромонах сельскохозяйственных насекомых-вредителей, и ввиду этого способ по настоящему изобретению может быть применен для их синтеза. В частности, можно перечислить следующие соединения: (E,Z)-2,4-декадиеналь, (Z,E)-3,5-декадиенилацетат, этил-(E,Z)-2,4-декадиеноат, метил-(E,Z)-2,4-декадиеноат, (E,Z)-

3,5-додекадиенилацетат, (E,Z)-4,6,10-триметил-2,4-додекадиен-7-он, (E,Z)-5,7-додекадиен-1-ол, (E,Z)-5,7-додекадиеналь, (E,Z)-5,7-додекадиенилацетат, (E,Z)-7,9-додекадиен-1-ол, (E,Z)-7,9-додекадиеналь, (E,Z)-7,9-додекадиенилацетат, (E,Z)-8,10-додекадиен-1-ол, (E,Z)-8,10-додекадиеналь, (E,Z)-8,10-додекадиенилацетат, (Z,E)-3,5-додекадиенилацетат, (Z,E)-3,7,11-триметил-2,4,10-додекатриен, (Z,E)-3,7,11-триметилдодека-2,4-диен, (Z,E)-5,7-додекадиен-1-ол, (Z,E)-5,7-додекадиеналь, (Z,E)-5,7-додекадиенилацетат, (Z,E)-5,7-додекадиенилпропионат, (Z,E)-7,9-додекадиен-1-ол, (Z,E)-7,9-додекадиенилацетат, (Z,E)-8,10-додекадиен-1-ол, (Z,E)-8,10-додекадиеналь, (Z,E)-8,10-додекадиенилацетат, (Z,Z)-5,7-додекадиеналь, (Z,Z)-5,7-додекадиенилацетат, (Z,Z)-7,9-додекадиен-1-ол, (Z,Z)-7,9-додекадиенилацетат, (Z,Z)-8,10-додекадиен-1-ол, (Z,Z)-8,10-додекадиенилацетат, (E,Z)-10,12-тетрадекадиенилацетат, (E,Z)-3,5-тетрадекадиеновая кислота, (E,Z)-3,5-тетрадекадиенилацетат, (E,Z)-8,10-тетрадекадиеналь, (E,Z)-8,10-тетрадекадиенилацетат, (E,Z)-9,11-тетрадекадиенилацетат, (Z,E)-10,12-тетрадекадиенилацетат, (Z,E)-3,5-тетрадекадиенилацетат, (Z,E)-8,10-тетрадекадиен-1-ол, (Z,E)-8,10-тетрадекадиенилацетат, (Z,Z)-9,11-тетрадекадиен-1-ол, (Z,Z)-9,11-тетрадекадиеналь, (Z,Z)-10,12-тетрадекадиенилацетат, (Z,Z)-3,5-тетрадекадиеновая кислота, (Z,Z)-8,10-тетрадекадиеналь, (Z,Z)-9,11-тетрадекадиен-1-ол, (Z,Z)-9,11-тетрадекадиеналь, (Z,Z)-9,11-тетрадекадиенилацетат, (E,Z)-8,10-пентадекадиен-1-ол, (E,Z)-8,10-пентадекадиенилацетат, (E,Z)-9,11-пентадекадиеналь, (Z,E)-8,10-пентадекадиенилацетат, (Z,Z)-8,10-пентадекадиенилацетат, (Z,Z)-9,11-пентадекадиеналь, (E,Z)-10,12-гексадекадиен-1-ол, (E,Z)-10,12-гексадекадиеналь, (E,Z)-10,12-гексадекадиенилацетат, (E,Z)-11,13-гексадекадиен-1-ол, (E,Z)-11,13-гексадекадиеналь, (E,Z)-11,13-гексадекадиенилацетат, (E,Z)-9,11-гексадекадиеналь, (E,Z)-9,11-гексадекадиенилацетат, (Z,E)-10,12-гексадекадиеналь, (Z,E)-10,12-гексадекадиенилацетат, (Z,Z)-8,10-гептадекадиен-1-ол.

В патентной заявке WO 2016001383 описывается новый двухстадийный путь синтеза диеновых соединений общей формулы  с использованием промежуточного соединения, такого как диалкил- или диарилгекса-1,3-диен-1-ил-фосфат общей формулы 2



где R₁ и R'₁ независимо обозначают алкильную группу или арильную группу.

Таким образом, в случае синтеза (E,Z)-7,9-додекадиенил-1-ацетата, этот двухстадийный синтез позволяет получить конечную смесь изомеров, преимущественно состоящую из (E,Z)-изомера, обычно с содержанием от 70 до 80%, второго преобладающего (E,E)-изомера, обычно с содержанием от 20 до 30%, и двух других изомеров с содержанием ниже 1%.

Одной из задач настоящего изобретения является способ синтеза, который позволяет на первой стадии просто получить смесь M1 изомеров соединения 2, не содержащую (E,E)-изомера. Затем на второй стадии можно получить композицию M2 изомеров 7,9-додекадиенил-1-ацетата с очень высоким содержанием (E,Z)-изомера и очень низким содержанием других изомеров. Обычно M2 имеет изомерную чистоту, превышающую или равную 98% по (E,Z)-изомеру, и содержит по меньшей мере 0,1% (Z,E)- и (Z,Z)-изомеров и меньше 1% (E,E)-изомера.

Существующий уровень техники

Изучение решений, предложенных в предшествующем уровне техники для получения 7,9-додекадиенил-1-ацетата, выявляет два основных класса предлагаемых решений с точки зрения изомерной чистоты.

В первом классе сгруппированы пути синтеза, которые фокусируются главным образом на достижении высокой стереоселективности (более 95%). Как правило, феромон (E,Z)-7,9-додекадиенил-1-ацетат получают после проведения большого числа стадий, включая стадию, которая приводит к получению конечного, почти чистого промежуточного (E,Z)-соединения с достижением максимально возможной изомерной чистоты, и для которой вторичным изомером является (E,E)-изомер. При проведении синтезов этих типов вторичные (Z,Z)- и (Z,E)-изомеры отсутствуют.

В US 3954818 авторы описывают синтез, включающий более 9 стадий, с неконкретизированным выходом и чистотой феромона (E,Z)-7,9-додекадиенил-1-ацетата, близкой к 99%. Однако, поскольку ключевым промежуточным соединением в этом способе является 7-E-додецен-9-инол, авторами, естественно, была получена смесь (E,Z)- и (E,E)-изомеров данного феромона. Кроме того, необходимо отметить, что этот способ трудно представить себе в качестве промышленного ввиду использования в нем определенных реагентов (литиевой проволоки, бутиллития, дисиамилборана и т.д.), и он не является выгодным с экономической точки зрения по причине числа стадий.

Представленный в US 3845108A способ состоит из 8 стадий синтеза с общим выходом 30%, начиная с четвертой стадии, и конечной чистотой только 70%. Данный способ характеризуется наличием иминофосфонатного промежуточного соединения и применением непригодных для использования в промышленности реагентов (оксида ртути). С использованием хроматографического анализа конечного соединения установлено соотношение 9:1 для (E,Z)- и (E,E)-изомеров 7,9-додекадиенил-1-ацетата.

В FR 2341546 A1 обнаружен 9-стадийный синтез, предпоследняя стадия которого ведет к получению изомерно чистого (E,Z)-7,9-додекадиенола после перекристаллизации при -40°C. После проведения

заклучительной стадии (E,Z)-7,9-додекадиенил-1-ацетат получают с содержанием 92%, а изомер (E,E)-7,9-додекадиенил-1-ацетат с содержанием 8% (парофазный хроматографический анализ).

В способах синтеза, относящихся ко второму классу, изомерная чистота не является целью, и процентное содержание изомерно чистого продукта обычно довольно низкое.

В EP 0241335 авторы описывают способ синтеза, состоящий из 5 стадий, с общим выходом приблизительно 10%. Изомерная чистота феромона составляет по меньшей мере 75%, поскольку стереохимическая конфигурация двойной связи в положении 9 является результатом реакции Виттига с участием илида пропил-трифенилфосфония, которая приводит к получению цис-/транс-соотношения для этой двойной связи, равному 75/25. Таким образом, другим изомером, получаемым в результате этого синтеза, является (E,E)-изомер. Этот дорогостоящий способ требует применения оборудования для гидрирования под давлением. Кроме того, в результате реакции Виттига образуется большое количество оксида трифенилфосфина, удаление которого требует больших затрат.

В патенте США 4912253 заявлен синтез феромона бабочки европейской виноградной лозы с использованием катализируемой медью реакции сочетания магний-содержащего соединения (производного хлорпентанола) и (E,Z)-2,4-гептадиенилацетата. Однако получение ацетат-содержащего производного является трудным, и данный путь присоединения, хотя и является подходящим, остается дорогостоящим. Изомер (E,Z)-7,9-додекадиенил-1-ацетат получают с чистотой 92% без каких-либо дополнительных указаний относительно доли других изомеров. Тем не менее, авторы объясняют, что во время каталитической реакции сочетания в присутствии смешанного медного/литиевого катализатора происходила частичная изомеризация Z-связи, что приводило таким образом к образованию (E,E)-изомера.

В US 7932410 описан общий способ образования диенов, конъюгированных с остатком длинноцепочечной жирной кислоты, и он характеризуется применением сложных эфиров с двойной связью в альфа-положении, таких как 1-пентен-3-илизобутират, которые подвергают сочетанию с реактивом Гриньяра в присутствии катализатора на основе комплексов меди. Этот способ не применяется в промышленности для синтеза (E,Z)-7,9-додекадиенил-1-ацетата, поскольку 1,3-гепт-диен-3-илизобутират, необходимый для этого синтеза, трудно получать в промышленных масштабах. Кроме того, не приведены данные изомерной чистоты для (E,Z)-7,9-додекадиенил-1-ацетата, синтез которого этим способом не описан. Другие пути синтеза приводят к получению весьма средних значений изомерной чистоты.

В работе Alexakis et al. *Tetrahedron*, vol. 45, № 2, p. 389, 1989 авторы описывают восьмистадийный способ, в котором используется реакционная способность эпоксидных функциональных групп в присутствии производных кремния. Стереοизомерная селективность является очень высокой, около 96,5% по изомеру (E,Z)-7,9-додекадиенил-1-ацетату. Авторы показывают, что двойная связь в положении 7 может находиться только в транс-конфигурации, и это означает, что в результате такого пути синтеза может быть получена только смесь (E,Z)- и (E,E)-изомеров.

Наконец, для обогащения полученных смесей по (E,Z)-изомеру обычно используют методы очистки, в частности, путем снижения доли (E,E)-изомера. Так, очень часто упоминается очистка с использованием мочевины, но она не приводит к достижению очень существенных показателей чистоты в отношении (E,Z)-изомера.

В работе Cassani et al., *Tet. Let.*, 80, 1980, p. 3497 предложен, но не описан другой метод удаления (E,E)-изомера; он заключается во взаимопревращении смеси изомеров в тетрацианоэтилене с последующим разделением на хроматографической колонке. Необходимость такого разделения на колонке делает этот способ непригодным для промышленного освоения.

И наконец, самым коротким путем синтеза является путь, описанный в WO 2016001383, и заявитель открыл средство для выполнения способов селективного синтеза 7,9-додекадиенилацетата, в частности способ, описанный в WO 2016001383, до этапа получения исходной смеси M2 изомеров 7,9-додекадиенилацетата, характеризующейся тем, что ее изомерная чистота составляет более 98% или равна 98% по (E,Z)-изомеру, и что M2 содержит по меньшей мере 0,1% (Z,E)- и (Z,Z)-изомеров и меньше 1% (E,E)-изомера.

Новый способ по настоящему изобретению заключается в приведении во взаимодействие енолфосфата формулы 1 с гидролизуемым диенофилом и неожиданным обнаружении того, что в этом взаимодействии участвует только (E,E)-изомер с образованием аддукта, который после гидролиза в присутствии основания становится растворимым в воде и очень легко может быть удален. Такая очистка ключевого промежуточного соединения позволяет затем привести во взаимодействие это промежуточное соединение с сохранением при этом соотношения изомеров.

Термин "гидролизуемый диенофил" означает, согласно заявителю, диенофил (понятие, известное специалисту), такой как продукт реакции Дильса-Алдера, который легко может быть преобразован в растворимую в воде соль, например, при $\text{pH} \geq 8$.

В значении, понимаемом в настоящем изобретении, и как хорошо известно специалисту, диенофил представляет собой молекулу в том смысле, как она понимается в реакции Дильса-Алдера, то есть которая имеет двойную связь, замещенную группами, оттягивающими электрон от указанной двойной связи вследствие индуктивного или мезомерного эффекта.

Группы, оттягивающие электрон от указанной двойной связи вследствие индуктивного или мезо-

мерного эффекта, включают карбоксильные группы, группы безводных сложных эфиров, циано, нитро и сульфонатные группы.

Реакция Дильса-Алдера представляет собой химическую реакцию, используемую в органической химии, в которой алкен (диенофил) добавляют к конъюгированному диену с образованием производного циклогексена. В реакции Дильса-Алдера 4π-электроны диена взаимодействуют с двойной связью алкена, содержащей 2π-электроны. По этой причине данную реакцию называют реакцией циклоприсоединения. Правило Алдера позволяет конкретизировать условия, которые облегчают проведение этой реакции циклоприсоединения: данное взаимодействие осуществляется легче между обогащенным электронами диеном и обедненным электронами диенофилом. Другими словами, "хороший" диен замещен атомами или группами атомов, которые являются донорами электронов, а "хороший" диенофил - атомами или группами атомов, которые являются акцепторами электронов.

В тех случаях, когда указанные группы принимают электроны от указанной двойной связи вследствие индуктивного или мезомерного эффекта, и помимо этого имеется возможность преобразования продуктов реакции в водорастворимые соли под действием воды в щелочных условиях, данный диенофил будет называться гидролизуемым диенофилом.

Гидролизуемые диенофилы включают малеиновую кислоту, акриловую кислоту, метакриловую кислоту и их гидролизуемые производные, такие как их сложные эфиры или ангидриды.

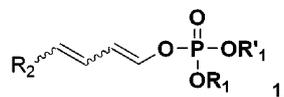
Сложные эфиры включают метил-, этил-, n-пропил- или n-бутилакрилаты или -метакрилаты, малеатные сложные эфиры, такие как диметилмалеат или диэтилмалеат.

Ангидриды включают малеиновый ангидрид и его производные, замещенные по положениям 2 и 3.

Другое преимущество данного нового способа заключается в том, что изомерное соотношение, получаемое при взаимодействии енолфосфата с гидролизуемым диенофилом, сохраняется при осуществлении заключительной стадии. Следствием этого является то, что способ синтеза (E,Z)-7,9-додекадиенилацетата по настоящему изобретению является гораздо более продуктивным, чем ранее описанные способы, в частности способ, описанный в WO 2016001383. Действительно, в указанном выше изобретении енолфосфат содержал 20-25% нежелательного (E,E)-изомера, на который бесполезно расходовалась часть реактива Гриньяра. Таким образом, в способе по настоящему изобретению вторая стадия на 20-25% более продуктивна.

Описание способа

Первой задачей настоящего изобретения является способ получения смеси M1 изомеров енолфосфата формулы 1



где R₁ и R'₁ независимо обозначают алкильную группу, содержащую 1-6 атомов углерода, или арильную группу, выбранную из фенила, бензила, мезитила и толила;

R₂ представляет собой линейную алкильную группу, содержащую 1-8 атомов углерода;

не содержащей (E,E)-изомера и содержащей по меньшей мере 98% (E,Z)-изомера, по меньшей мере 0,1% (Z,Z)-изомера и по меньшей мере 0,1% (Z,E)-изомера, включающий стадии:

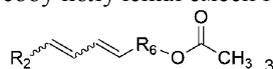
а) приведения в контакт смеси изомеров енолфосфата формулы 1, содержащей детектируемое количество (E,E)-изомера, составляющее более 0,1 мас.%, с гидролизуемым диенофилом D, выбранным из группы, состоящей из малеиновой кислоты, акриловой кислоты, метакриловой кислоты и их гидролизуемых производных, таких как сложные эфиры или ангидриды, в органическом растворителе S, при температуре T, и

б) гидролиза полученной смеси в присутствии основания и удаления образовавшегося аддукта с получением смеси M1.

Смесь изомеров енолфосфата, содержащая детектируемое количество (E,E)-изомера, может быть, в частности, получена из (E)-гекс-2-енала, как описано в заявке WO 2016001383.

В настоящем изобретении выражение "детектируемое количество" означает количество, превышающее 0,10% или даже превышающее 0,2 мас.%, что составляет нормативный стандарт фармакопеи, в соответствии с которым считается, что содержание примеси является незначительным или что примесь отсутствует. Как следствие, "недетектируемое количество" соответствует количеству меньше 0,2% или даже меньше 0,1 мас.%.

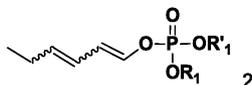
Изобретение также относится к способу получения смеси M2 изомеров соединения формулы 3



где R₂ представляет собой линейную алкильную группу, содержащую 1-8 атомов углерода; R₆ представляет собой линейную или разветвленную C₁-C₆ алкильную группу; характеризующейся тем, что ее изомерная чистота составляет более 98 или равна 98% по (E,Z)-изомеру, и тем, что она содержит по меньшей мере 0,1% (Z,E)- и (Z,Z)-изомеров и меньше 1% (E,E)-изомера; включающему стадии по п.1 или п.2 и помимо этого включающему стадию (с) приведения в контакт смеси M1 изомеров енолфосфата

формулы 1, не содержащей (E,E)-изомера и содержащей по меньшей мере 98% (E,Z)-изомера, по меньшей мере 0,1% (Z,Z)-изомера и по меньшей мере 0,1% (Z,E)-изомера, полученной на стадии (b), с соединением формулы $\text{XMg-R}_6\text{-OMgX}$, где каждый X независимо представляет собой атом галогена, а R_6 представляет собой линейную или разветвленную $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкильную группу, затем приведения в контакт полученной смеси с ацилирующим агентом, выбранным из ацетилагалогенидов, уксусного ангидрида и алкилацетатов, таких как этилацетат, с получением смеси M2 изомеров.

В одном из вариантов осуществления енолфосфат формулы 1 представляет собой соединение формулы 2



где R_1 и R'_1 являются такими, как описано выше.

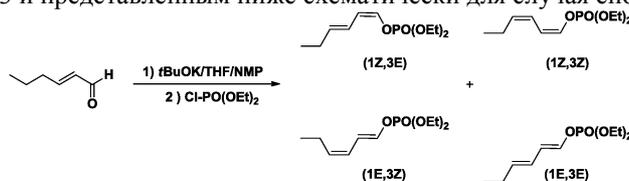
В одном из вариантов осуществления температура Т равна 70°C .

В одном из вариантов осуществления гидролизуемый диенофил D представляет собой малеиновый ангидрид.

В одном из вариантов осуществления органический растворитель S представляет собой метилциклогексан.

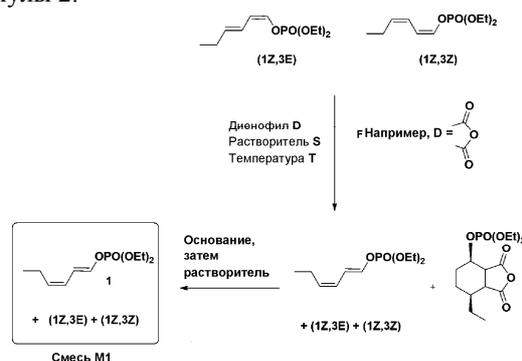
Ацетилирование представляет собой реакцию, согласно которой в органическое соединение вводят функциональную ацетильную группу. Это частный случай ацилирования. Таким образом, это способ введения в соединение ацетильной группы ($-\text{COCH}_3$), если быть точным, путем замещения реакционно-способного атома водорода ацетильной группой. В результате ацетилирования гидроксильной группы образуется группа ацетокси: $-\text{O}-\text{CO}-\text{CH}_3$, которая, следовательно, представляет собой ацетатную группу в сложном эфире.

В одном из конкретных воплощений способ по изобретению включает, на первой стадии, получение енолфосфата - соединения формулы 1 в форме смеси изомеров в соответствии с протоколом, описанным в WO 2016001383 и представленным ниже схематически для случая енолфосфата формулы 2.



Затем полученную смесь промывают водой при $\text{pH} > 8$ для удаления солей, избытка хлорфосфата и NMP (N-метилпирролидона).

Далее добавляют органический растворитель S с точкой кипения выше 70°C , такой как алканы, ароматические или полярные растворители. Эти растворители включают гептан, метилциклогексан, минеральные масла, толуол, ксилол, диметилбензол, метил-THF (тетрагидрофуран), диметилформамид и диметилсульфоксид. Затем добавляют N эквивалентов (N составляет от 0,25 до 10, в частности от 0,5 до 2) гидролизуемого диенофила D, такого как малеиновая кислота, акриловая кислота, метакриловая кислота или их гидролизуемые производные, такие как сложные эфиры или ангидриды, более конкретно малеиновый ангидрид. Предпочтительно гидролизуемый диенофил D представляет собой малеиновый ангидрид. Затем смесь нагревают до температуры Т, превышающей или равной 60°C , до исчезновения (E,E)-изомера. Мониторинг реакции осуществляют с использованием известных специалисту хроматографических методов. Продолжительность реакции зависит от количества эквивалентов диенофила, его природы и от температуры, выбранной для проведения реакции. После охлаждения добавляют основной раствор и органические продукты извлекают посредством экстракции неполярным растворителем, таким как алкан или ароматический растворитель. Эта очистка представлена ниже схематически диаграммой для случая енолфосфата формулы 2.



Подвергнутые экстрагированию фракции собирают и концентрируют в низком вакууме. Затем получают смесь M1 (E,Z)-, (Z,E)- и (Z,Z)-изомеров енолфосфата 1, характеризующуюся тем, что ее изомер-

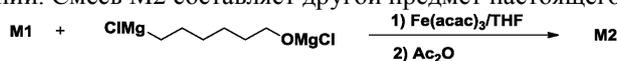
ная чистота составляет более 98 или равна 98% по (E,Z)-изомеру, и что M1 содержит по меньшей мере 0,1% (Z,E)-изомера и по меньшей мере 0,1% (Z,Z)-изомера. Эта смесь M1 диэтилгекса-1,3-диен-1-илфосфата составляет другой предмет настоящего изобретения.

Таким образом, вторым предметом настоящего изобретения является смесь M1 изомеров енолфосфата формулы 1, не содержащая (E,E)-изомера и содержащая по меньшей мере 98% (E,Z)-изомера, по меньшей мере 0,1% (Z,Z)-изомера и по меньшей мере 0,1% (Z,E)-изомера.

Смесь, "не содержащая (E,E)-изомера", означает смесь, в которой (E,E)-изомер не может быть обнаружен стандартными методами анализа, известными специалисту, которые позволяют различать разные изомеры. Например, такими методами анализа могут быть ядерный магнитный резонанс (ЯМР) или газовая хроматография (GC), предпочтительно GC.

Как правило, в настоящем изобретении содержание разных изомеров и показатели изомерной чистоты могут быть определены специалистом с использованием любого подходящего количественного метода, в частности, посредством ЯМР, высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC) или GC, в особенности, GC.

Способ по изобретению далее может включать стадию, заключающуюся в преобразовании этой смеси изомеров в соответствии со стадией 2 протокола, описанного в WO 2016001383, с получением смеси M2 изомеров соединения формулы 3, в частности 7,9-додекадиенил-1-ацетата, характеризующейся тем, что ее изомерная чистота составляет более 98% или равна 98% по (E,Z)-изомеру, и что M2 содержит по меньшей мере 0,1% (Z,E)- и (Z,Z)-изомеров и меньше 1% (E,E)-изомера, посредством простого выпаривания летучих соединений. Смесь M2 составляет другой предмет настоящего изобретения.



Третьим предметом настоящего изобретения является смесь M2 изомеров соединения формулы 3, где R₂ является таким, как описано ниже, содержащая по меньшей мере 98% (E,Z)-изомера, по меньшей мере 0,1% (Z,Z)-изомера и по меньшей мере 0,1% (Z,E)-изомера.

Задачей настоящего изобретения также является предоставление способа получения смеси M2, включающего приведение в контакт смеси M1 изомеров енолфосфата формулы 1, не содержащей (E,E)-изомера и содержащей по меньшей мере 98% (E,Z)-изомера, по меньшей мере 0,1% (Z,Z)-изомера и по меньшей мере 0,1% (Z,E)-изомера, с соединением формулы XMg-R₆-OMgX, где каждый X независимо представляет собой атом галогена, предпочтительно Br или Cl, в частности Cl, а R₆ представляет собой линейную или разветвленную C₁-C₆ алкильную группу, предпочтительно линейную C₁-C₆ алкильную группу, в частности гексил, затем приведение в контакт полученной смеси с ацилирующим агентом.

Предпочтительно ацилирующий агент выбран из группы, состоящей из ацетиалгалогенидов, уксусного ангидрида и алкил ацетатов, таких как этилацетат.

Примеры

Исходные вещества и растворители представляют собой реагенты, имеющиеся в продаже у фирмы Sigma-Aldrich.

Енолфосфат (диэтилгекса-1,3-диенилфосфат) синтезируют, применяя способ, описанный в WO 2016001383.

Реактив Гриньяра получают из 6-хлор-гексан-1-ола, хлорида n-бутилмагния и магния.

Аналитический метод заключается в анализе с использованием газовой хроматографии (GC) на устройстве HP 5890 Series II, оборудованном детектором FID (пламенно-ионизационный детектор). Хроматографическая колонка представляет собой колонку Innowax с параметрами: 30 м, 0,25 мм, 0,25 мкм, газом-носителем является гелий, а давление составляет 11 ф/кв.дюйм (76 кПа).

В нагревательной установке применяется следующий температурный профиль: T₀ = 150°C, начальное время 10 мин. Градиент 20°/мин; конечная температура: 200°C. Продолжительность 7 мин.

Инжектор находится при температуре 250°C, детектор при 300°C.

Вводимый объем составляет 1 мкл. Концентрация образца в этилацетате (EtAc) составляет 4 г/л.

Реакции проводят в реакторе емкостью 20 л с механическим перемешиванием (400 об/мин), снабженном термометром и имеющим входное отверстие для азота. При необходимости систему охлаждают с использованием криостата.

Пример 1 (не относящийся к изобретению). Улучшение изомерной чистоты смеси изомеров 7,9-додекадиенилацетата посредством обработки мочевиной.

В стеклянный реактор емкостью 20 л загружают 2,94 кг (8,92 экв.) мочевины и 11,8 л (5,9 об.) метанола, затем начинают перемешивание, поддерживая температуру при 55±5°C до полного растворения твердых веществ.

Добавляют 2065 г (1 экв.) смеси изомеров 7,9-додекадиенилацетата таким образом, чтобы внутренняя температура реактора не становилась ниже 40°C. Температуру поддерживают при 40±5°C в течение 1 ч, затем понижают до 20±5°C за 3 ч. Во время этого охлаждения начинается кристаллизация. Затем реакционную смесь перемешивают при 20±5°C в течение более 12 ч, после чего температуру понижают со скоростью 5°C в 1 ч до момента достижения температуры 5°C, которую поддерживают в течение 2,5 ч, продолжая при этом перемешивать.

После этого твердые вещества извлекают посредством вакуумной фильтрации реакционной смеси. Далее продукты промывают метанолом (500 мл) и концентрируют посредством вакуумной фильтрации, затем промывают с перемешиванием смесью воды (2 об.) и МТВЕ (метил-трет-бутиловый эфир) (1,15 об.). После проведения разделения фаз водную фазу удаляют, а органическую фазу концентрируют. Получают 1334 г новой смеси изомеров 7,9-додекаденилацетата, или выход составляет 65%.

После этой первой очистки с использованием мочевины, проведенной в отношении 2065 г смеси изомеров феромонов, что приводит к получению 1334 г обогащенного феромона, вторую очистку с использованием мочевины выполняют в реакторе емкостью 1 л для 100 г обогащенной партии (используя тот же протокол, что и описанный ранее при сохранении пропорции реагентов). Затем осуществляют третью очистку, используя 62,6 г дважды обогащенной смеси изомеров феромонов, по-прежнему в соответствии с тем же протоколом.

Изомерную чистоту продуктов после одной, двух или трех очисток с использованием мочевины характеризуют с использованием газовой хроматографии и получают результат, представленный ниже в таблице.

	Изомер (7Z,9Z)	Изомер (7E,9Z)	Изомер (7Z,9E)	Изомер (7E,9E)
Исходная смесь изомеров 7,9-додекаденилацетата	0,86%	80,23%	1,13%	17,78%
После первой очистки с использованием мочевины	1,33%	91,85%	1,35%	5,47%
После второй очистки с использованием мочевины	1,88%	92,78%	0,66%	4,68%
После третьей очистки с использованием мочевины	2,75%	91,57%	0,35%	5,33%

Замечено, что такая обработка мочевиной требует больших затрат времени, является трудоемкой и не позволяет достичь очень высоких степеней чистоты, даже в результате выполнения нескольких последовательных очисток с использованием мочевины. Таким образом, после трех последовательных обработок мочевиной в соответствии с описанным ранее протоколом достигается верхний предел в отношении выхода (E,E)-изомера, составляющий примерно 5%, кроме того, часть феромона разлагается.

Пример 2 (не относящийся к изобретению). Улучшение изомерной чистоты смеси изомеров 7,9-додекаденилацетата посредством прямого действия гидролизуемого диенофила

В четырехгорлую колбу емкостью 250 мл вводят 10 г смеси изомеров 7,9-додекаденилацетата (44,6 ммоль) (данные изомерной чистоты приведены ниже в таблице), 40 мл метилциклогексана и 4,37 г малеинового ангидрида (гидролизуемого диенофила D) (44,6 ммоль; 1,0 экв.).

Реакционную смесь нагревают при $T = 70^{\circ}\text{C}$ в течение 3 ч, затем охлаждают до 30°C и добавляют насыщенный раствор NaHCO_3 (1,14 М; 50 мл).

По истечении 30 мин с перемешиванием водную фазу экстрагируют гептаном (2×20 мл), промывают насыщенным водным раствором NaCl (5,92 М; 20 мл) и затем водой (20 мл) и концентрируют под вакуумом.

Получают 7,5 г очищенной смеси феромонов следующего изомерного состава.

Изомеры	Изомерная чистота в %			
	(7Z,9Z)	(7E,9Z)	(7Z,9E)	(7E,9E)
7,9-додекаденилацетат до обработки	5,59	67,47	2,82	24,10
7,9-додекаденилацетат после обработки	7,78	85,60	1,86	4,76

Этот не относящийся к изобретению пример иллюстрирует два факта:

- 1) реакция Дильса-Алдера не приводит к полному удалению (E,E)-изомера;
- 2) выход по массе на этой стадии составляет 75%, и это означает, что реальная продуктивность предыдущей дорогостоящей стадии (реакции сочетания енолфосфата с соединением магния) снижена на 25%.

Пример 3. Улучшение изомерной чистоты смеси изомеров диэтилгекса-1,3-диен-1-илфосфата с применением способа по изобретению с получением смеси M1.

Смесь изомеров диэтилгекса-1,3-диенилфосфата получают из транс-гексен-1-оля, следуя способу, описанному в патентной заявке WO 2016001383.

В реактор емкостью 20 л вводят 2085 г этой неочищенной смеси изомеров диэтилгекса-1,3-диенилфосфата (8,90 моль) (данные изомерной чистоты приведены ниже в таблице), 8,34 л метилциклогексана и 523,0 г малеинового ангидрида (5,33 ммоль; 0,6 экв.).

Реакционную смесь нагревают при $T = 70^{\circ}\text{C}$ в течение 3 ч, затем охлаждают до 10°C и добавляют водный раствор гидроксида натрия (3 М; 4,17 л).

По истечении 30 мин с перемешиванием водную фазу экстрагируют гептаном (2×3,13 л), промыва-

ют насыщенным водным раствором NaCl (10%-ным (мас./мас.); 1×2,09 л) и концентрируют под вакуумом.

Получают 1566 г смеси М1 диэтилгекса-1,3-диенилфосфата следующего изомерного состава.

Изомеры	Изомерная чистота в %			
	(1Z,3E)	(1Z,3Z)	(1E,3Z)	(1E,3E)
смесь до обработки	1,03	1,07	73,60	24,30
смесь М1 после обработки	0,74	0,81	98,45	0

Пример 4. Получение смеси М2 феромонов из очищенной смеси изомеров диэтилгекса-1,3-диен-1-илфосфата.

Для получения смеси М2 феромонов из смеси М1 енолфосфата из примера 3 применяют способ, описанный в WO 2016001383A1.

В четырехгорлый реактор в атмосфере азота помещают следующее: реактив Гриньяра (алкоголят), приготовленный из 67,1 г 6-хлор-гексан-1-ола (491,7 ммоль), 474 мл THF и магния (983,5 ммоль).

Затем смесь охлаждают до 5°C, после чего добавляют катализатор -ацетилацетонат железа(III) (158 мг; 0,1 мол.%). К этой смеси черного цвета добавляют 97,5 г предшествующей смеси М1 (416,3 ммоль) в течение 20 мин, поддерживая температуру ниже 5°C.

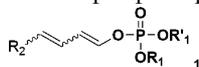
По истечении 2 ч с перемешиванием при 25°C смесь охлаждают до -5°C и по каплям добавляют 85 мл уксусного ангидрида в течение 20 мин. По истечении 1 ч с перемешиванием при комнатной температуре реакционную смесь подкисляют водным раствором HCl (1н., 680 мл). Водную фазу экстрагируют три раза метил-трет-бутиловым эфиром (3×120 мл). Три органические фазы повторно объединяют, затем промывают водой и концентрируют под вакуумом.

Затем получают смесь М2 7,9-додекандиенилацетата (m = 65,7 г). Начальный общий выход очищенного енолфосфата составляет 70% (чистота по массе = 95%; изомерная чистота = 98%).

Изомеры	Изомерная чистота в %			
	(1Z,3E)	(1Z,3Z)	(1E,3Z)	(1E,3E)
Смесь М1	0,74	0,81	98,45	0
Изомеры	(7Z,9Z)	(7E,9Z)	(7Z,9E)	(7E,9E)
Смесь М2		98,0		0,9

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения смеси М1 изомеров енолфосфата формулы 1



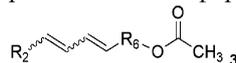
где R₁ и R'₁ независимо обозначают алкильную группу, содержащую 1-6 атомов углерода, или арильную группу, выбранную из фенила, бензила, мезитила и толила; R₂ представляет собой линейную алкильную группу, содержащую 1-8 атомов углерода; не содержащей (E,E)-изомера и содержащей по меньшей мере 98% (E,Z)-изомера, по меньшей мере 0,1% (Z,Z)-изомера и по меньшей мере 0,1% (Z,E)-изомера; включающий стадии, на которых:

а) приводят в контакт смесь изомеров енолфосфата формулы 1, содержащей детектируемое количество (E,E)-изомера, составляющее более 0,1 мас.%, с гидролизуемым диенофилом D, выбранным из группы, состоящей из малеиновой кислоты, акриловой кислоты, метакриловой кислоты и их гидролизуемых производных, таких как сложные эфиры или ангидриды, в органическом растворителе S, при температуре T, и

б) гидролизуют полученный продукт в присутствии основания и удаляют образовавшийся аддукт с получением смеси М1.

2. Способ по п.1, где смесь изомеров енолфосфата, содержащую детектируемое количество (E,E)-изомера, получают из (E)-гекс-2-енала.

3. Способ получения смеси М2 изомеров соединения формулы 3

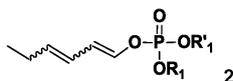


где R₂ представляет собой линейную алкильную группу, содержащую 1-8 атомов углерода; R₆ представляет собой линейную или разветвленную C₁-C₆ алкильную группу; характеризующейся тем, что ее изомерная чистота составляет более 98 или равна 98% по (E,Z)-изомеру, и тем, что она содержит по меньшей мере 0,1% (Z,E)- и (Z,Z)-изомеров и меньше 1% (E,E)-изомера;

включающий стадии по п.1 или 2 и помимо этого включающий стадию (с), на которой приводят в контакт смесь М1 изомеров енолфосфата формулы 1, не содержащую (E,E)-изомер и содержащую по меньшей мере 98% (E,Z)-, по меньшей мере 0,1% (Z,Z)- и по меньшей мере 0,1% (Z,E)-изомера, полученную на стадии (б), с соединением формулы XMg-R₆-OMgX, где каждый X независимо представляет собой атом галогена, а R₆ представляет собой линейную или разветвленную C₁-C₆ алкильную группу, затем приводят в контакт полученную смесь с ацилирующим агентом, выбранным из ацетилгалогенидов, ук-

сусного ангидрида и алкилацетатов, таких как этилацетат, с получением смеси M2 изомеров.

4. Способ по любому из пп.1-3, где енолфосфат формулы 1 представляет собой соединение формулы 2



где R₁ и R'₁ имеют те же значения, что и в п.1.

5. Способ по любому из пп.1-4, где температура T равна 70°C.

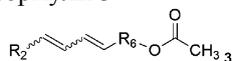
6. Способ по любому из пп.1-5, где гидролизуемый диенофил D представляет собой малеиновый ангидрид.

7. Способ по любому из пп.1-6, где органический растворитель S представляет собой метилциклогексан.

8. Смесь M1 (E,Z)-, (Z,E)- и (Z,Z)-изомеров енолфосфата формулы 1, как определено в п.1, характеризующаяся тем, что ее изомерная чистота составляет более 98 или равна 98% по (E,Z)-изомеру, и что она содержит по меньшей мере 0,1% (Z,E)- и (Z,Z)-изомеров.

9. Смесь M1 по п.8, где енолфосфат формулы 1 представляет собой диэтилгекса-1,3-диен-1-илфосфат.

10. Смесь M2 изомеров соединения формулы 3



где R₂ представляет собой линейную алкильную группу, содержащую 1-8 атомов углерода; R₆ представляет собой линейную или разветвленную C₁-C₆ алкильную группу; характеризующаяся тем, что ее изомерная чистота составляет более 98 или равна 98% по (E,Z)-изомеру, и тем, что она содержит по меньшей мере 0,1% (Z,E)- и (Z,Z)-изомеров и меньше 1% (E,E)-изомера.

11. Смесь M2 по п.10, где соединение формулы 3 представляет собой 7,9-додекадиенил ацетат.

