

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202200088 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.09.27

(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) - АЦЕТАТ (Е3,Z13)-ОКТАДЕКА-3,13-ДИЕН-1-ОЛА

(62) 202000195; 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
Анатолевич, Федосеев Назар
Зиновьевич (RU)

(74) Представитель:

Тодоров Н.Г. (RU)

(57) Изобретение относится к способу получения компонента половых феромонов древесницы
вредливой (*Zeuzera pyrina*), смородиновой стеклянницы (*Synanthedon tipuliformis*) и других
насекомых - (Е3,Z13)-октадека-3,13-диен-1-ил ацетата (II).

A1

202200088

202200088

A1

Способ получения компонентов феромона древесницы въедливой (*Zeuzera pygmaea*) и смородиновой стеклянницы (*Synanthedon tipuliformis*) - ацетат (E3,Z13)-октадека-3,13-диен-1-ола.

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)-октадека-2,13-диен-1-ола и (E3,Z13)-октадека-3,13-диен-1-ола - компонентов полового феромона древесницы въедливой - *Zeuzera pygmaea*, смородиновой стеклянницы - *Synanthedon tipuliformis*, и других насекомых: *Synanthedon andrenaeformis*, *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)-октадека-2,13-диен-1-ола и (E3,Z13)-октадека-3,13-диен-1-ола. [6,12].

В литературе опубликованы синтезы (E2,Z13)-октадека-2,13-диен-1-ола, и соответствующего ацетата (E2,Z13)-октадека-2,13-диен-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 Li_2CuCl_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:

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

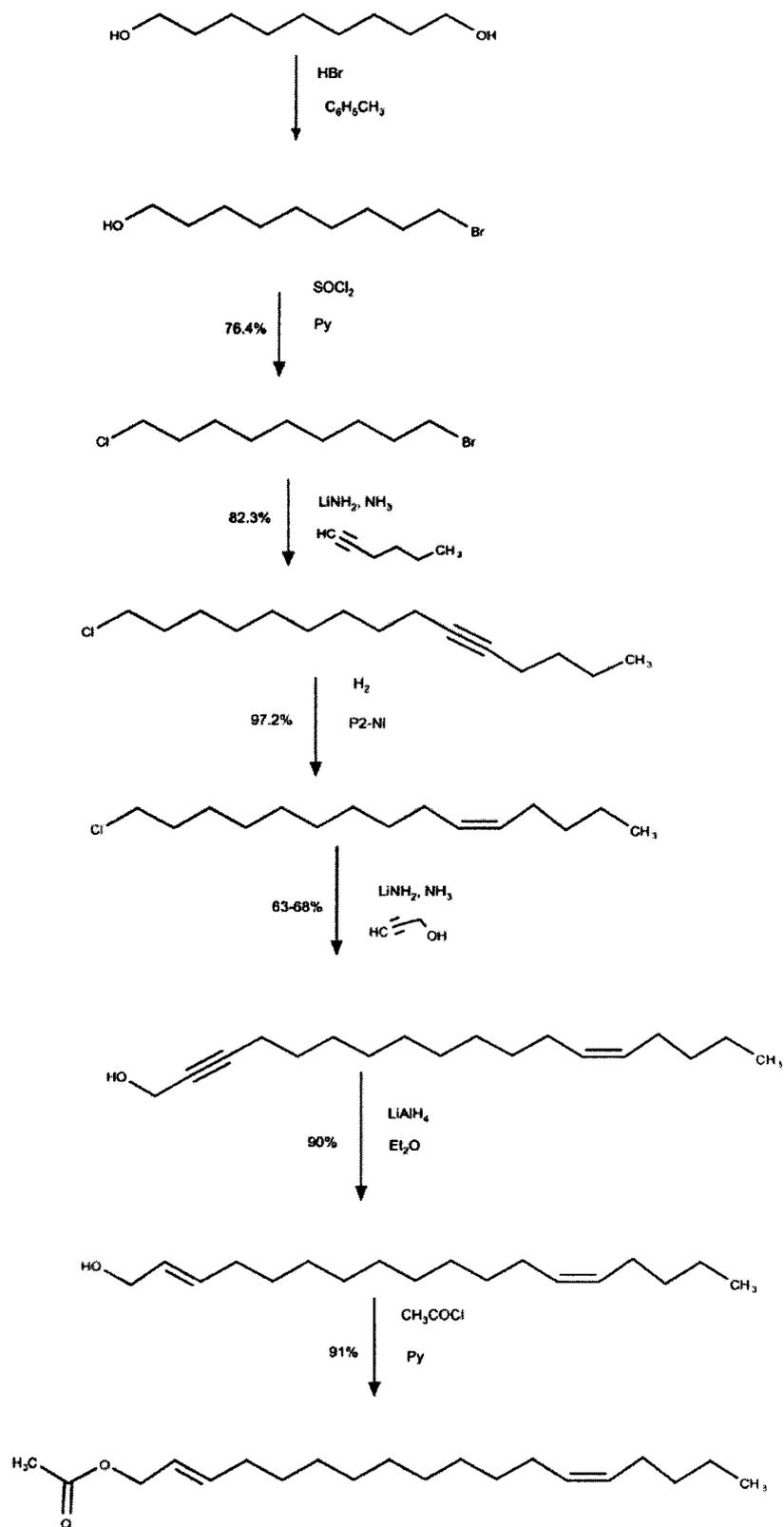
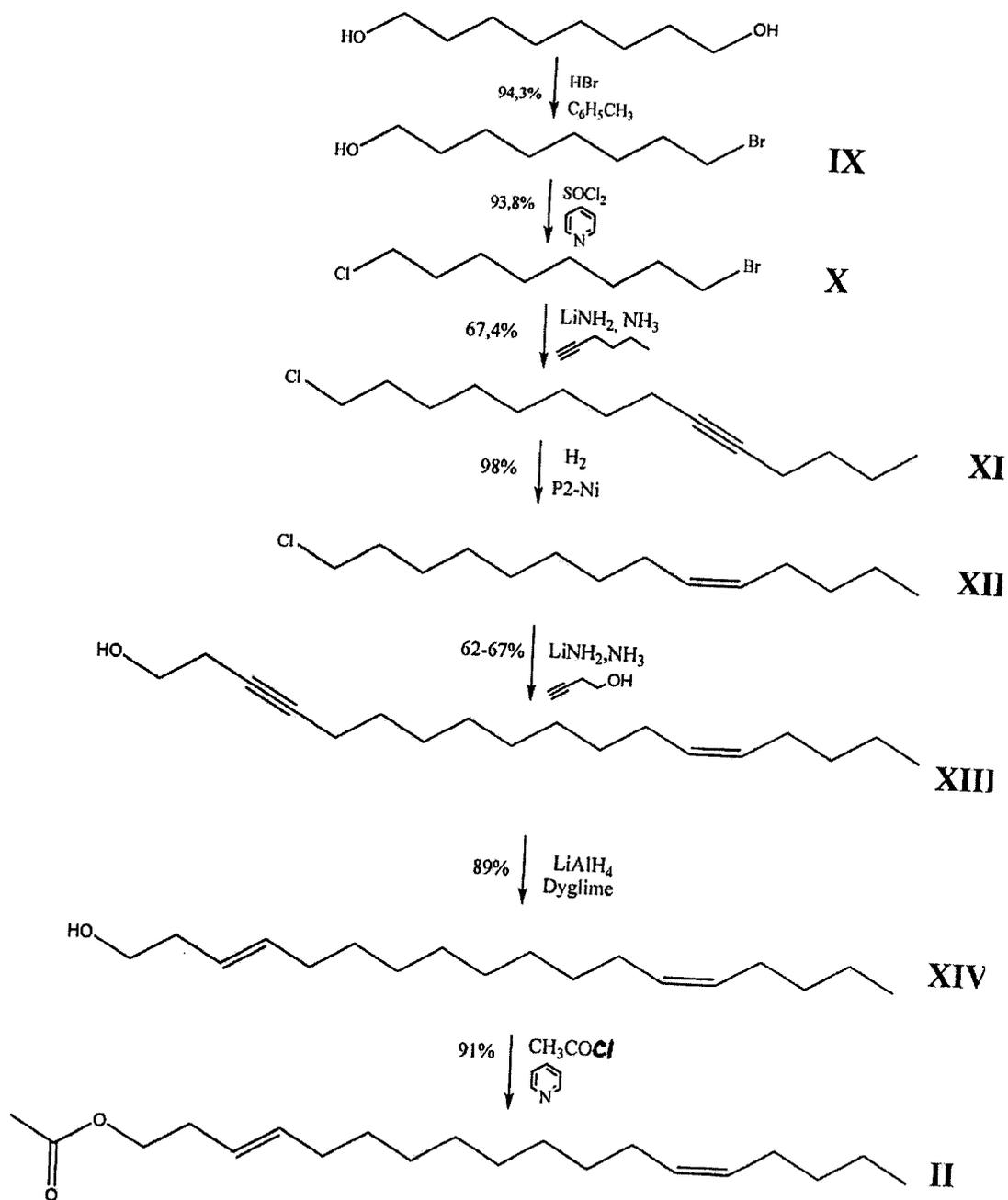


СХЕМА 2 – Схема синтеза (E3, Z13)-октадека-3,13-диен-1-ил ацетата (II), компонента феромонов Древесницы въедливой *Zeuzera Pyrina* и Смородиновой стеклянницы *Synanthedon tipuliformis*.



Ацетат (E2,Z13)-октадека-2,13-диен-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)-октадека-2,13-диен-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)-октадека-2,13-диен-1-ола (VIII) хлористым ацетилом в диэтиловом эфире в присутствии пиридина в качестве основания.

Второй компонент феромона древесницы въедливой (E3,Z13)-октадека-3,13-диен-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 въедливой 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 гидроксильной группы и снятие защиты – также ведет не только к увеличению выхода целевого продукта, но и возможности более технологичному методу очистки промежуточных соединений – перегонки в вакууме, вместо хроматографии на силикагеле. Проведение алкилирования хлоралкана в автоклаве в среде жидкого аммиака при повышенной температуре помогло удешевить производство, избежав использования дорогого и канцерогенного растворителя

– гексаметапола, заменив его на доступный и дешевый 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. Добавок, 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⁺), 204 (M⁺-18).

Синтез 1-бром-9-хлорнонана (IV).

В трёхгорлую круглодонную колбу объёмом 500 мл, снабженную 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) SOCl₂ при температуре не выше -5°C. После добавления всего количества SOCl₂, заменяют охлаждающую баню на баню с силиконовым маслом и смесь медленно нагревают до +65...75°C и выдерживают 4 часа. Обратный холодильник заменяют на дефлегматор и отгоняют летучие вещества при температуре 100 °C в масляной бане, охлаждают. После этого реакционную смесь промывают водой, насыщенным раствором NaHCO₃, насыщенным раствором NaCl, сушат над CaCl₂. 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⁺), 242 (M⁺).

Синтез 15-хлорпентадец-5-ина (V).

В 2 литровую четырёхгорлую колбу, помещенную в большой сосуд Дьюара для теплоизоляции, снабженную 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-хлорнонана (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 H_2O , 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 HCl , дважды водой, затем насыщенным раствором NaCl , после чего высушивают над Na_2SO_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 (M^+), 242 (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) 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 HCl , насыщенными растворами NaHCO_3 и NaCl , после чего высушивают над Na_2SO_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 (M^+), 244 (M^+).

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

В 100 мл одногорлую 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°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_4Cl 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 Na_2SO_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 (M^+); 246 ($\text{M}^+ - 18$).

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

В 100 мл одногорлую 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°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 NH_4Cl 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 Na_2SO_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 (M^+); 246 ($\text{M}^+ - 18$).

Синтез (E2, Z13)-октадека-2,13-диенола-1 (VIII).

В трёхгорлую колбу объёмом 250 мл наливают 100 мл абсолютного диэтилового эфира, охлаждают, добавляют 1,33 г LiAlH_4 (0,035 моль) и при -30°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°C и выдерживают при перемешивании 3 часа. Контроль реакции ведут с помощью тонкослойной хроматографии. Охлаждённую реакционную массу обрабатывают 15% водным раствором NaOH и водой, после чего добавляют 5 г 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)-октадека-2,13-диенола-1 (VIII) с выходом 95%. По данным ГЖХ чистота полученного соединения составляет 98%. Масс-спектр (m/e): 266 (M^+); 248 (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)-октадека-2,13-диенола-1 (VIII) и 2,3 г (0,029 моль) пиридина в 45 мл абсолютного диэтилового эфира. К полученному раствору, охлаждённому до 0°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 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 (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) 1,8-октандиола, заливают 41 мл (0,362 моль) 48% раствора 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 K_2CO_3 и перемешивают 2 часа, пока реакционная смесь не станет нейтральной или слабощелочной. Раствор сливают с осадка, отгоняют растворитель на роторном испарителе. Получают 50 г (94,3%) 8-бромоктан-1-ола (IX). Масс-спектр (m/e): 209 (M^+), 191 (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 $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. 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 $55\text{ }^{\circ}\text{C}$ и перемешивают 2 часа. После ГЖХ-контроля охлаждают реакционную смесь, разбавляют петролейным эфиром, обрабатывают водой, переносят в делительную воронку, отделяют органический слой, промывают его водой, раствором NaHCO_3 , NaCl , сушат Na_2SO_4 , отгоняют растворитель, получают 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 $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$, 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 петролейным эфиром (3 x 350 мл), объединенные экстракты промывают 5% раствором HCl , раствором NaHCO_3 , NaCl , сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и отгоняют растворитель в ротонном испарителе. Получают 42 г соединения **16**, которое перегоняют в вакууме. Получают 34,4 г 14-хлортетрадец-5-ина (XI) с т. кип. $80\text{--}90\text{ }^{\circ}\text{C}$ (при 0,03 мбар) с выходом 67,4%. Масс-спектр: (m/e) 228 (M^+), 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 $-4\text{...}0\text{ }^{\circ}\text{C}$, после чего вносят 34,4 г (0,15 моль) 14-

хлорпентадец-5-ина (XI), и ведут реакцию при температуре $-2...0$ °С 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 NaHCO₃, NaCl, сушат над Na₂SO₄ и фильтруют. Растворитель упаривают. Получают 34,3 г (98%) (Z5)-14-хлортетрадец-5-ена (XII); масс-спектр (m/e): 230 (M⁺); 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(NO₃)₃ x 9H₂O, 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°С) в течение 6 часов. После охлаждения стравливают избыточное давление, открывают автоклав, при перемешивании дают испариться остаткам аммиака, после чего добавляют 100 мл насыщенного раствора NH₄Cl 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 Na₂SO₄ 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⁺); 246 (M⁺-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(NO₃)₃ x 9H₂O, 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°С 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 NH_4Cl 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 Na_2SO_4 ночь и упаривают растворитель на ротаторном 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 (M^+); 246 (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 Na_2SO_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 (M^+) 248 (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)-октадека-3,13-диенола-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 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⁺).

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 (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 тиоилом 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 (E3, Z13)-октадециди-3,13-ен-1-ола (XIV);

Ж) реакцию ацелирования (E3, Z13)-октадециди-3,13-ен-1-ола (XIV) ацелирующим агентом с получением (E3, Z13)-октадека-3,13-диен-1-ил ацетата (II).

2. Способ по п.1, в котором стадию А) получения 8-бромоктан-1-ола (IX) проводят кипячением в толуоле, а бромистоводородная кислота представляет собой 47% водный раствор.

3. Способ по п.1, в котором стадию Б) получения 1-бром-8-хлороктана (X) проводят в бензоле в присутствии пиридина в качестве катализатора.

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

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

6. Способ по п.1, в котором гидрирование на стадии Г) для получения (Z5)-14-хлортетрадец-5-ена (XII) проводят в присутствии аморфного металлического никеля, полученного из ацетата никеля $(\text{Ni}(\text{OAc})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O})$ и боргидрида натрия в этиловом спирте.

7. Способ по п.1, в котором транс восстановление на стадии Е) для получения (Е3, Z13)-октадециди-3,13-ен-1-ола (XIV) проводят в апротонном растворителе, предпочтительно в простом эфире, таком как диэтиловый эфир или диглим.

8. Способ по п.1, в котором ацилирование на стадии Ж) для получения (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.

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

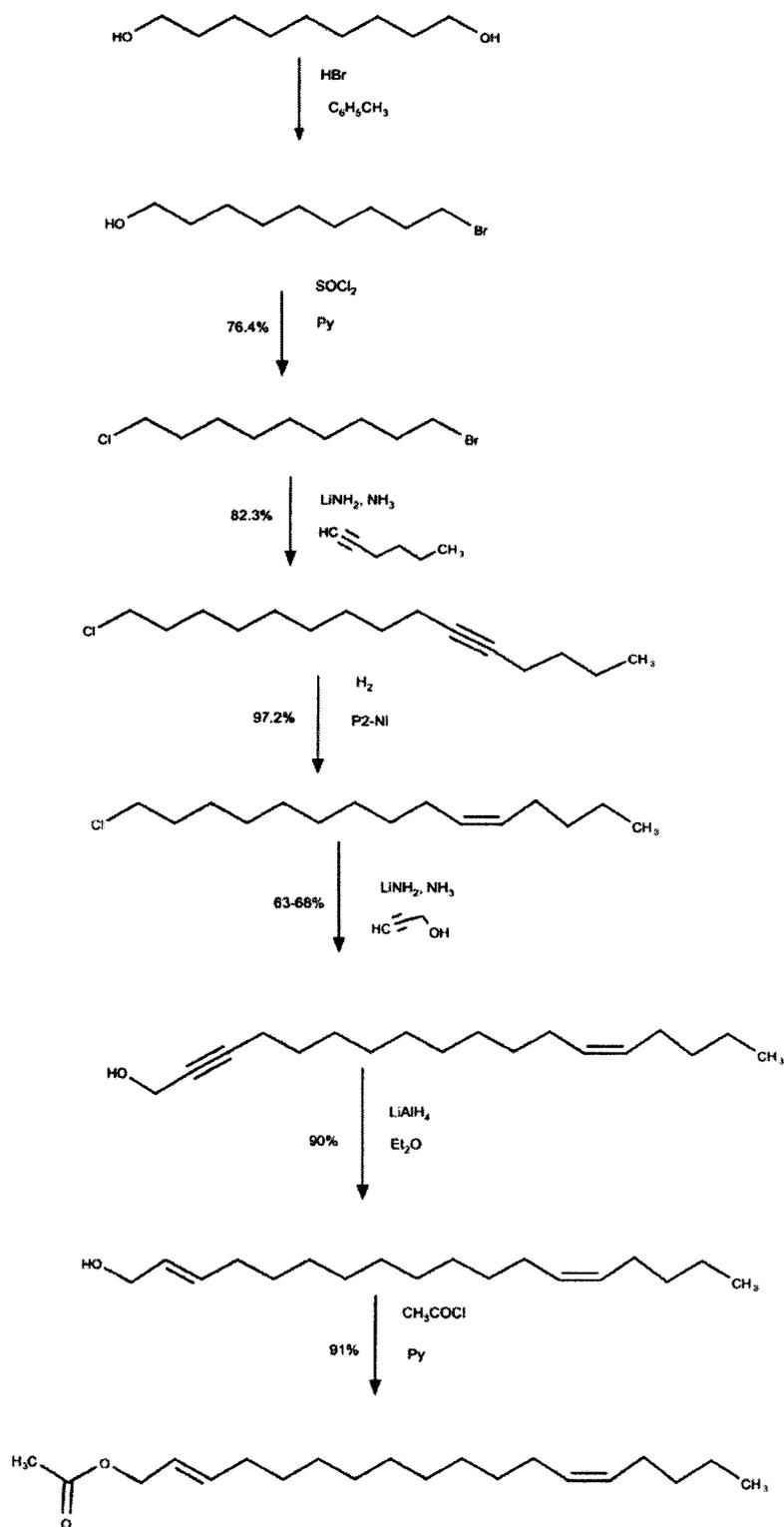
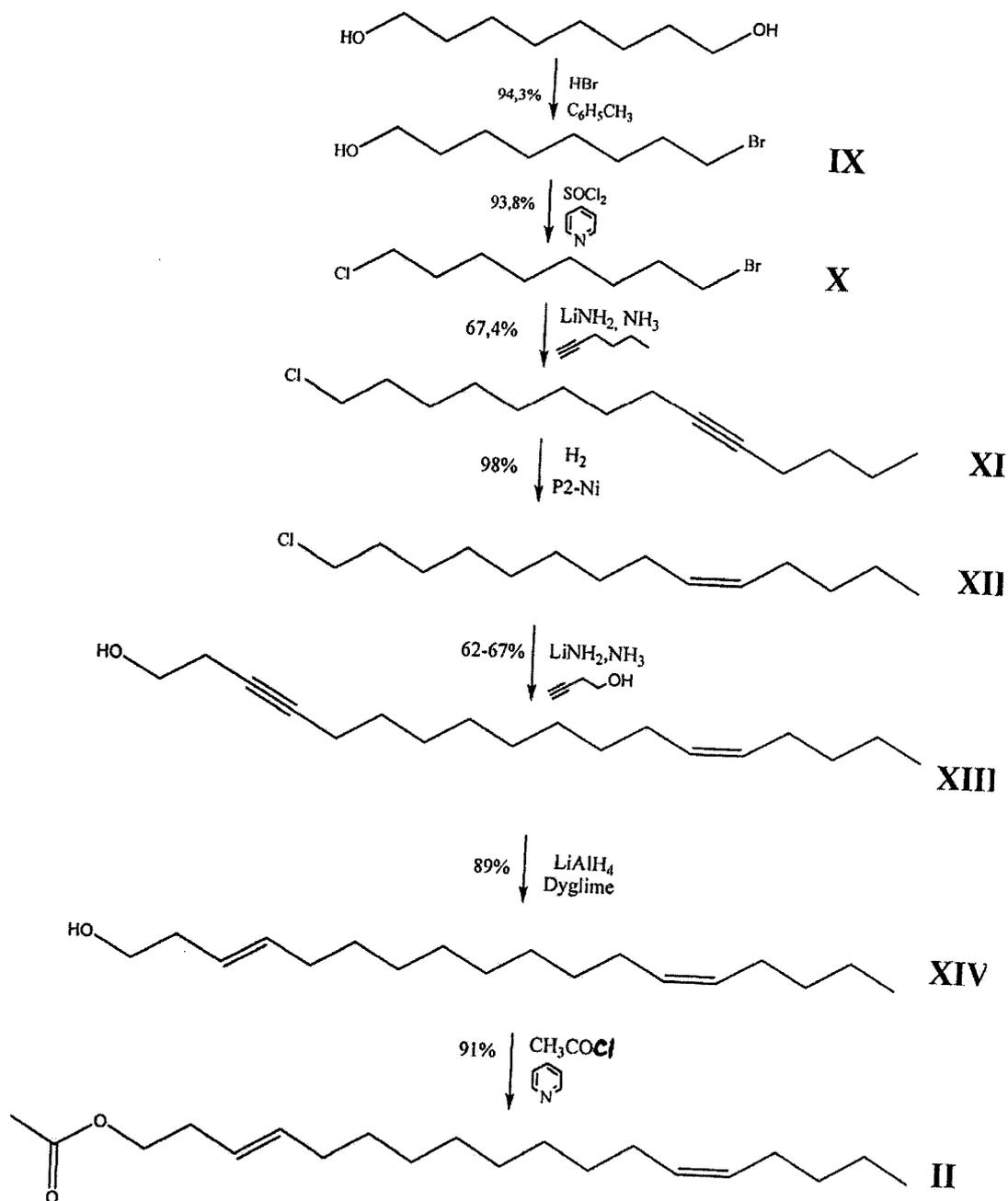


СХЕМА 2 – Схема синтеза (E3, Z13)-октадека-3,13-диен-1-ил ацетата (II), компонента феромонов Древесницы въедливой *Zeuzera Pyrina* и Смородиновой стеклянницы *Synanthedon tipuliformis*.



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 ИЗОБРЕТЕНИЯ 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.