

(19)



URZĄD
PATENTOWY
RZECZYPOSPOLITEJ
POLSKIEJ

(10)

PL 244580 B1

(12)

Opis patentowy

(21) Numer zgłoszenia: **440063**

(22) Data zgłoszenia: **2021.12.30**

(43) Data publikacji o zgłoszeniu: **2023.07.03 BUP 27/2023**

(45) Data publikacji o udzieleniu patentu: **2024.02.12 WUP 07/2024**

(51) MKP:

C07C 43/15 (2006.01)

C07C 43/188 (2006.01)

C07C 41/05 (2006.01)

A01N 31/00 (2006.01)

A01P 19/00 (2006.01)

(73) Uprawniony z patentu:

**SIEĆ BADAWCZA ŁUKASIEWICZ – INSTYTUT
PRZEMYSŁU ORGANICZNEGO, Warszawa, PL**

(72) Twórca(-y) wynalazku:

JACEK GRODNER, Warszawa, PL

(54) Tytuł:

**Tlenowe pochodne (*E*)-11-heksadecenal, sposób ich wytwarzania, środek zawierający
te związki oraz zastosowanie**

PL 244580 B1

Opis wynalazku

Przedmiotem wynalazku są nowe pochodne (*E*)-11-heksadecenal do kontrolowanego uwalniania substancji aktywnej będącej komponentem mieszanki feromonowej lub jednoskładnikowym feromonem wielu gatunków szkodliwych owadów (Ando, T. i inni, *Agric. Biol. Chem.* **45**, 487, 1981), sposób ich wytwarzania oraz środek zawierający te nowe związki i zastosowanie nowych związków.

Znany jest jednoskładnikowy feromon owada *Diaphania nitidalis*, zawierający (*E*)-11-heksadecenal (Valles, S. M. i inni, *Ann. Entomol. Soc. Am.* **85**, 731, 1992), pasożytujący na roślinach warzywnych z rodziny dyniowatych, czy też dwuskładnikowa mieszanka seksualnego feromonu ćmy bukszpanowej, zawierająca (*E*)-11-heksadecenal i (*Z*)-11-heksadecenal (Kawazu, K. i inni, *J. Chem. Ecol.*, **33**(10), 1978, 2007) powodująca poważne uszkodzenia roślin zimozielonych (szczególnie bukszpanów), które znajdują zastosowanie w monitorowaniu/kontroli populacji tych fitofagów (Jackson, D. M. i inni, *J. Econ. Entomol.* **91**(4), 950, 1998; Maini, S. i inni *Bull. Insect.* **68**(1), 158, 2015).

(*E*)-11-Heksadecenal (E11-16:Ald), związek o wzorze **2** został otrzymany przez utlenienie odpowiedniego alkoholu (związek o wzorze **3**), którego syntezę zrealizowano sposobami opartymi na strategii łączenia łańcuchów węglowych C10 + C6 za pomocą związków boroorganicznych (Brown, H. C. i inni, *J. Org. Chem.* **51**, 5282, 1986) lub reakcji alkilowania odpowiedniej acetylenowej pochodnej i następczej stereoselektywnej redukcji potrójnego wiązania (Sorochiroskaya, A. M., Kovalev, B. G. *J. Org. Chem. USSR*, **27**, 621, 1991), oraz strategii C8 + C8, w której autorzy do tworzenia wiązania C-C wykorzystali reakcję C-alkilowania bromkiem 3-oktenyłu dianionu generowanego z odpowiedniego hydroksysulfonu lub poddaniu tego samego bromku reakcji typu sprzęgania krzyżowego Wurtza z odczynnikiem Grignarda (Cheskis, B. A. i inni, *Bull. Acad. Sci. USSR*, **39**(11), 2296, 1990).

Można jeszcze wspomnieć, że E11-16:Ald został otrzymany w mieszaninie z dominującym jego izomerem (*Z*)-11-heksadecenalem (Z11-16:Ald) w reakcji metatezy (*Z*)-11-eikosenolu z 1-heksenem (Grubbs, R. i inni, Pat. US2013231499 (2013)) lub z użyciem reakcji Wittiga (Dai, Q. i inni, Pat. CN1169416 (1998)). Przedstawione powyżej metody otrzymywania E11-16:Ald zawierają szereg wad związanych z wieloetapowością prowadzenia syntezy, użyciem niebezpiecznych odczynników (np. związki boroorganiczne, butylolit, HMPA), stosowaniem bardzo niskich temperatur, które są dość kłopotliwe dla prowadzenia procesów w większej skali, czy też otrzymaniem niskiej sumarycznej wydajności i/lub czystości izomerycznej produktu.

Wiadomo, że od szeregu lat prowadzone są intensywne badania nad poprawą skuteczności i efektywności działania feromonów w zintegrowanych metodach zwalczania szkodliwych owadów (IPM). Generalnie dotyczą one rozwijania bardziej niezawodnych i ekonomicznych technik wykorzystujących feromony, a w szczególności pozyskiwania tanich środków zapewniających kontrolowaną emisję feromonu przez cały okres występowania imago szkodnika. Taką możliwość daje stosowanie acetalu i hydroksyacetalu (aldoksanów) dla kontrolowanego uwalniania aktywnych aldehydów do otaczającego środowiska (Kalinowski, H. T., i inni, Zgłoszenie Patentowe P 371375, (2003)). Wykorzystanie tej idei dla dość licznej grupy feromonów mających charakter aldehydów zostało z powodzeniem wykorzystane dla formy użytkowej wabiącej samce motyli barczatki sosnowki *Dendrolimus pini*, ważnego szkodnika lasów iglastych (Grodner, J., Pat. PL215367 (2013)).

Zgodnie z patentem PL215367 otrzymuje się tlenowe analogi (5*Z*,7*E*)-dodeka-5,7-dienalu sposobem polegającym na reakcji halogenku magnez o organicznego z (*E*)-1-jodoheks-1-enem, w obecności katalizatora palladowego, w organicznym, aprotowym rozpuszczalniku, w temperaturze 0–50°C. Otrzymany enyn przekształca się następnie do dienu, w reakcji z nadmiarem Zn aktywowanym solą Cu(II). Otrzymany dien jest pro-feromonem populacji barczatki sosnowki, który jest przekształcany w feromon w wyniku termicznego rozkładu lub z udziałem czynnika powodującego kontrolowaną hydrolizę.

Celem wynalazku było otrzymanie nowych o wysokiej izomerycznej czystości związków stanowiących formę zabezpieczającą (*E*)-11-heksadecenal będącego feromonem lub jednym z komponentów wieloskładnikowego feromonu, które mogą być łatwo przekształcane do właściwego feromonu lub składnika feromonu.

Istotą wynalazku są pochodne (*E*)-11-heksadecenal o wzorze ogólnym **1**, gdzie Y i Z oznaczają grupę: MeO, EtO, n-PrO, n-BuO albo Y i Z łącznie oznaczają układ cykliczny OCH₂CH₂O, OCH₂CH₂CH₂O lub OCHRCHRCH(OG)_t, w którym R oznacza alkil, a G grupę zabezpieczającą dla funkcji hydroksylowej w układzie aldoksanu lub proton.

Istotą wynalazku jest także sposób otrzymywania pochodnych (*E*)-11-heksadecenal o wzorze ogólnym **1**, w którym halogenek magnezoorganiczny o wzorze ogólnym **4** $\text{XMgCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CHYZ}$, gdzie X jest grupą halogenową, korzystnie chlorem lub bromem, natomiast Y i Z oznaczają: MeO, EtO, n-PrO, n-BuO albo Y i Z łącznie oznaczają układ cykliczny $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ lub OCHRCHRCH(OG)O , w którym R oznacza alkil, a G grupę zabezpieczającą dla funkcji hydroksylowej w układzie aldoksanu poddaje się reakcji z 0,1–1,0 ekwiwalentem (*E*)-1-jodo-okt-3-enu w obecności katalizatora, w organicznym aprotanowym rozpuszczalniku, w atmosferze gazu obojętnego, przy czym reakcję prowadzi się w obecności katalizatora Cu(I), w zakresie temperatur (-50)-20°C, w czasie 0,1–2 godzin.

Korzystnie jako gaz obojętny stosuje się azot lub argon.

Korzystnie jako katalizator Cu (I) stosuje się CuBr. Korzystnie katalizator Cu(I) stosuje w ilości 0,1–20% molowych.

Korzystnie jako aprotanowy rozpuszczalnik stosuje się eter dietylowy lub tetrahydrofuran.

Istotą wynalazku jest także środek stanowiący atraktant lub składnik atraktantu wielu gatunków szkodliwych owadów, który zawiera związek o wzorze **1** pojedynczo lub w mieszaninie.

Korzystnie, gdy środek stanowi jednoskładnikowy atraktant, zawiera związek o wzorze **1** o czystości izomerycznej powyżej 99%.

Korzystnie środek zawiera dodatkowo czynnik powodujący kontrolowaną hydrolizę związku o wzorze **1**. Korzystnie jako czynnik powodujący kontrolowaną hydrolizę związku **1** stosuje się wodny lub wodno-acetonowy lub wodno-tetrahydrofuranowy roztwór H_2SO_4 lub H_3PO_4 . Najkorzystniej stosuje się wodny roztwór H_3PO_4 , ewentualnie w mieszaninie z acetonem.

Środek może być naniesiony na nośnik, wykonany z jednego lub większej liczby materiałów, które są neutralne z punktu widzenia środka wabiącego i mogą być w postaci ciekłej lub stałej. Nośnikiem ciekłym może być układ zemułgowany, tj. rozpuszczalnik np. woda i układ surfaktantowy lub rozpuszczalnik zwykle stosowany w środkach zapachowych np. glikol propylenowy, cytrynian etylu, ftalany dietylu, oleje roślinne lub terpeny. Nośnikiem stałym może być żywica absorbująca lub polimer.

Istotą wynalazku jest również zastosowanie związku o wzorze **1** lub mieszaniny związków o wzorze **1**, jako atraktanta lub składnika atraktanta wielu gatunków szkodliwych owadów. W tym zastosowaniu związek o wzorze **1** jest prekursorem do wytwarzania (*E*)-11-heksadecenal.

Związek o wzorze **1** można stosować z dodatkiem środków owadobójczych i/lub biocydów i/lub związków regulujących wzrost owadów dla ograniczania populacji wielu gatunków szkodliwych owadów.

Nowe związki według wynalazku są formami zabezpieczonego atraktantu lub składnika atraktantu wielu gatunków szkodliwych owadów (np. ćmy bukszpanowej), które w wyniku termicznego rozkładu lub z korzystnym udziałem czynnika powodującego ich kontrolowaną hydrolizę umożliwiają otrzymanie wabików o przedłużonym działaniu na *imago* owada. W urządzeniach zawierających środek według wynalazku zwabione owady są zabijane albo zahamowany jest ich dalszy rozwój.

Związki według wynalazku umożliwiają otrzymanie w bardzo łatwy i wydajny sposób (*E*)-11-heksadecenal z uniknięciem mankamentów występujących we wcześniej opisanych metodach jego wytwarzania oraz charakteryzują się większą od niego trwałością, a prosty sposób wytwarzania przy niewielkiej ilości etapów syntezy, umożliwia otrzymanie produktu z wysoką izomeryczną czystością i chemiczną wydajnością, jak również nie wymaga specjalnych kwalifikacji, niezwykłych odczynników czy też skomplikowanej aparatury produkcyjnej. Sposób według wynalazku zawiera użycie łatwo dostępnego z kwasu (*E*)-3-oktenowego wyjściowego jodku alkenowego (Donde, Yariv Pat. US2009124676 (2009)). Jest to proces stabilny, zapewniający wysoką powtarzalność. Związki według wynalazku przechowuje się w atmosferze gazu obojętnego w (-20)-5°C.

Związki według wynalazku mogą być stosowane jako jeden z komponentów układów wieloskładnikowych. W takich złożonych układach problemem jest uzyskanie kontrolowanego uwalniania wszystkich substancji aktywnych do środowiska we właściwych proporcjach, wymaganych dla aktywności wabiącej docelowego owada-szkodnika, ze względu na możliwą różną szybkość procesu hydrolizy każdego z zabezpieczonych składników mieszanki w obecności tego samego czynnika powodującego kontrolowaną hydrolizę. Zastosowanie kwasu fosforowego(V) rozwiązuje problem uzyskania właściwej proporcji uwalniania się do środowiska aktywnych składników.

Poniższe przykłady ilustrują wynalazek w żadnym stopniu nie ograniczając jego zakresu.

Przykład 1

Chlorek 8,8-dietoksyoktylomagnezowy

Do suchej kolby dwuszyjnej (25 cm³) zaopatrzonej w chłodnicę zwrotną zakończona rurką z bezwodnym CaCl₂ dodano w atmosferze argonu 330 mg (13,5 mmoli) wiórek Mg aktywowanych jodem i wkroplono strzykawką przez septum 3,6 ml bezw. tetrahydrofuranu. Całość ogrzewano na łaźni olejowej w temp. ok. 70°C przez 25 min i schłodzono do temp. pokojowej. Dodano 0,1 ml 8-chloro-1,1-dietoksyoktanu oraz 44 µl jodku etylu i ogrzewano przez dalsze 20 min w temp. 60°C. Całość schłodzono do temp. pokojowej i wkroplono pozostałą ilość acetalu (2,7 g, 11,4 mmoli) w ciągu godziny we wzrastającej temp. łaźni olejowej z 35°C do 68°C. Mieszaninę reakcyjną ogrzewano jeszcze przez 40 min po czym pozostawiono ją do osiągnięcia temp. pokojowej i rozcieńczono 6,2 ml tetrahydrofuranu.

Przykład 2

(E)-16,16-dietoksyheksadec-5-en (acetal dietylowy (E)-11-heksadecenal)

W kolbie suszonej w suszarce (temp. >120°C) i studzonej pod argonem, umieszczono w atmosferze argonu 1,4 g (5,9 mmoli) (E)-1-jodoakt-3-en, 24 ml bezw. tetrahydrofuranu i 120 mg (0,8 mmola) CuBr po czym schłodzono całość na łaźni chłodzącej suchy lód/woda/acetone (temp. łaźni -30°C) i wkroplono przygotowany wcześniej roztwór odczynnika Grignarda (przykład 1) w ciągu 40 min, w temp. poniżej -25°C. Proces prowadzono dalej w temperaturze (-20)-(-15)°C przez 25 min i zdjęto łaźnię chłodzącą. Mieszaninę reakcyjną mieszano 25 min i schłodzono na łaźni lodowej do 2°C. Następnie wkroplono 15 ml nas. roztwór NH₄Cl i oddzieloną warstwę wodną przemyto eterem dietylowym (2 x 15 ml). Połączone roztwory organiczne przemyto nas. roztworem NH₄Cl (20 ml), 20% solanką (20 ml) i suszono bezw. MgSO₄. Po oddestylowaniu rozpuszczalnika na wyparce próżniowej, otrzymano 2,7 g bezbarwnego oleju, który wstępnie oczyszczono na piecyku próżniowym (120–129°C, 0,1 Torr), otrzymując 1,71 g pogonu zawierającego produkt. Dalsze oczyszczanie na kolumnie chromatograficznej (eluent eter naftowy/eter dietylowy, 40:1) dało 1,37 g bezbarwnego produktu o czystości izomerycznej powyżej 99%. Wydajność 75%.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 0,89 (t, 3H, *J* = 7,2 Hz, CH₃), 1,20 (t, 6H, *J* = 7,2 Hz, 2OCH₂CH₃), 1,24-1,38 (m, 18H, 9CH₂), 1,57-1,64 (m, 2H, CH₂), 1,93-2,01 (m, 4H, CH₂CH=CHCH₂), 3,49 (dq, 2H, *J* = 7,0 i 9,5 Hz, OCH₂CH₃), 3,64 (dq, 2H, *J* = 7,0 i 9,5 Hz, OCH₂CH₃), 4,48 (t, 1H, *J* = 5,8 Hz, CH(OCH₂CH₃)₂), 5,34-5,43 (m, 2H, CH=CH); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 13,97(CH₃), 15,37(2CH₃), 22,20(CH₂), 24,78(CH₂), 29,16(CH₂), 29,50(2CH₂), 29,55(CH₂), 29,57(CH₂), 29,67(CH₂), 31,85(CH₂), 32,30(CH₂), 32,62(CH₂), 33,62(CH₂), 60,80(2OCH₂), 102,99(CH), 130,32(CH=), 130,36(CH=).

Przykład 3

(E)-11-heksadecenal (2)

W kolbie o poj. 50 cm³ umieszczono 190 mg (0,6 mmola) acetalu dietylowego (E)-11-heksadecenal i 14 ml acetonu po czym roztwór schłodzono na łaźni lodowej (2°C) i wkroplono 1,3 ml 10% wodnego roztworu H₂SO₄ w ciągu ok. 5 min. Zdjęto łaźnię chłodzącą i proces kontynuowano przez dalsze 25 min. Mieszaninę reakcyjną schłodzono ponownie na łaźni lodowej i wkroplono 2,6 ml nas. roztworu NaHCO₃. Wytrącony osad odsączono na lejku Schotta (osad przemyto acetonem) i przesącz zatężono na wyparce próżniowej do pozostałości o silnie mlecznej barwie. Pozostałość ekstrahowano eterem dietylowym (3 x 12 ml) i połączone ekstrakty przemyto 20% solanką (12 ml), suszono bezw. MgSO₄ i zatężono na wyparce próżniowej. Pozostałość oczyszczono na kolumnie chromatograficznej (eluent heksan/benzen/Et₃N, 1:1:0,008), otrzymując 130 mg bezbarwnego oleju o czystości izomerycznej powyżej 99% (analiza GC). Wydajność 90%.

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): 0,89 (t, 3H, *J* = 7,2 Hz, CH₃), 1,23-1,38 (m, 16H, 8CH₂), 1,58-1,67 (m, 2H, CH₂), 1,90-2,05 (m, 4H, CH₂CH=CHCH₂), 2,42 (dt, 2H, *J* = 2,0 i 7,2 Hz, CH₂CHO), 5,33-5,43 (m, 2H, CH=CH), 9,76 (t, 1H, *J* = 2,0 Hz, CHO); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): 13,97(CH₃), 22,09(CH₂), 22,20(CH₂), 29,11(CH₂), 29,17(CH₂), 29,35(CH₂), 29,39(CH₂), 29,43(CH₂), 29,63(CH₂), 31,84(CH₂), 32,28(CH₂), 32,59(CH₂), 43,93(CH₂), 130,30(CH=), 130,36(CH=), 202,92(CHO).

Przykład 4

Dyspenser ze środkiem wabiącym

Roztwór heksanowy acetalu dietylowego (E)-11-heksadecenal i acetalu dietylowego (Z)-11-heksadecenal – łatwo dostępnego z komercyjnego (Z)-11-heksadecenal w reakcji acetalowania (Pickett, J. A. i inni, Pat. US19884780479 (1988)), o stężeniu 10 mg/ml (stosunek wagowy izomeru E/Z był 1:4) naniesiono w ilościach 160 µ na odtłuszczony metodą Soxhleta (aceton) i impregnowany w 5% wodnym roztworze H₃PO₄ (dyspenser A) oraz 20% wodnym roztworze H₃PO₄ (dyspenser B) korek gumowy.

Rozpuszczalnik odparowano w temperaturze pokojowej i uzyskane dyspensery przechowywano pod argonem w oranżowym słoiku szklanym w temperaturze ok. 0°C.

Przykład 5

Użycie acetalu dietylowego (E)-11-heksadecenal w mieszaninie z acetałem dietylowym (Z)-11-heksadecenal w testach biologicznych.

Wabiki A i B (przykład 4) umieszczone w oddzielnych pułapkach typu delta z wkładką lepową (klej Lunamelt PS 3199) o wymiarach 20,5 x 19 cm zawieszono na bukszpanie zwyczajnym na wysokości ok. 1,7 m od podłoża. Średnia ilość odławianych samców motyli ćmy bukszpanowej w pułapkę w trakcie trwania wylotu drugiego pokolenia szkodnika z wymienionymi powyżej dyspensami (wabik A i B) oraz dyspenserem C zawierającym 1 mg mieszanki feromonowej: Z11-16:Ald i E11-16:Ald w proporcji mas. 5:1, i wabikiem referencyjnym holenderskiej firmy Pherobank do odławiania samców motyli ćmy bukszpanowej (dyspenser DW) przedstawiono poniżej.

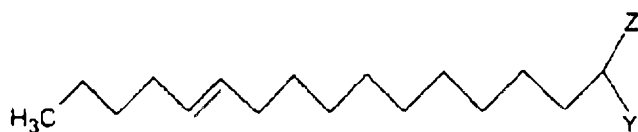
Wabik	Średnia ilość odławianych samców/pułapkę
Kontrola	0
A	3
B	6
C	6
DW	8

Zastrzeżenia patentowe

1. Pochodne (E)-11-heksadecenal o wzorze ogólnym **1**, gdzie Y i Z oznaczają grupę: MeO, EtO, n-PrO, n-BuO albo Y i Z łącznie oznaczają układ cykliczny OCH₂CH₂O, OCH₂CH₂CH₂O lub OCHRCHRCH(OG)O, w którym R oznacza alkil, a G grupę zabezpieczającą dla funkcji hydroksylowej w układzie aldoksanu lub proton.
2. Sposób otrzymywania pochodnych (E)-11-heksadecenal o wzorze ogólnym **1**, w którym halogenek magnezoorganiczny poddaje się reakcji z 0,1–1,0 ekwiwalentem (E)-1-jodo-3-enu w obecności katalizatora, w organicznym aprotanowym rozpuszczalniku, w atmosferze gazu obojętnego, **znamienny tym**, że stosuje się halogenek magnezoorganiczny o wzorze ogólnym **4** XMgCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CHYZ, gdzie X jest grupą halogenową, natomiast Y i Z oznaczają: MeO, EtO, n-PrO, n-BuO albo Y i Z łącznie oznaczają układ cykliczny OCH₂CH₂O, OCH₂CH₂CH₂O lub OCHRCHRCH(OG)O, w którym R oznacza alkil, a G grupę zabezpieczającą dla funkcji hydroksylowej w układzie aldoksanu, zaś jako katalizator stosuje się Cu(I), a reakcję prowadzi się w zakresie temperatur (-50)-20°C, w czasie 0,1–2 godzin.
3. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że X oznacza chlor lub brom.
4. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że jako katalizator Cu(I) stosuje się CuBr.
5. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że katalizator Cu(I) stosuje się w ilości 0,1–20% moliowych.
6. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że jako aprotanowy rozpuszczalnik stosuje się eter dietylowy lub tetrahydrofuran.
7. Środek stanowiący atraktant lub składnik atraktantu wielu gatunków szkodliwych owadów, **znamienny tym**, że zawiera związek o wzorze **1** pojedynczo lub w mieszaninie.
8. Środek według zastrz. 7, **znamienny tym**, że zawiera dodatkowo czynnik powodujący kontrolowaną hydrolizę związku o wzorze **1**.
9. Środek według zastrz. 8, **znamienny tym**, że jako czynnik powodujący hydrolizę zawiera wodny roztwór kwasu siarkowego(VI) albo kwasu fosforowego(V) lub mieszaninę kwasu i acetonem.
10. Zastosowanie związku o wzorze **1** lub mieszaniny związków o wzorze **1**, jako atraktanta lub składnika atraktanta wielu gatunków szkodliwych owadów.

11. Zastosowanie według zastrz. 10, **znamiennie tym**, że dla jednoskładnikowego atraktantu stosuje się związek o wzorze 1 o izomerycznej czystości powyżej 99%.
12. Zastosowanie według zastrz. 10, **znamiennie tym**, że jako czynnik powodujący hydrolizę stosuje się wodny roztwór kwasu siarkowego(VI) albo kwasu fosforowego(V) lub mieszaninę kwasu z acetonem.
13. Zastosowanie według zastrz. 10, **znamiennie tym**, że związek o wzorze 1 stosuje się na cieplem lub stałym nośniku, neutralnym z punktu widzenia środka wabiącego.

Rysunki



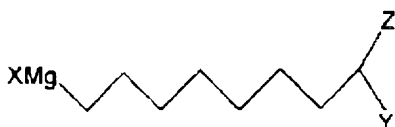
Wzór 1



Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4