

ČESKOSLOVENSKÁ
SOCIALISTICKÁ
REPUBLIKA
(19)



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

230350

(11)

(B1)

[51] Int. Cl.³
C 07 C 33/048

[22] Přihlášeno 04 05 83

[21] [PV 3158-83]

[40] Zveřejněno 25 11 83

[45] Vydáno 15 10 86

[75]

Autor vynálezu

KALVODA LADISLAV RNDr. CSc., VRKOČ JAN RNDr. CSc., PRAHA

[54] Způsob přípravy 7-dodecen-9-in-1-olu

1

2

Vynález se týká způsobu přípravy 7-dodecen-9-in-1-olu, použitelného jako meziproduct pro přípravu sexuálních feromonů motýlů. Syntéza vychází z 3-brompropyl-methoxymethyletheru, který se hořčíkem v tetrahydrofuranu převede na Grignardovu sloučeninu, na kterou se potom působí 1-brom-1-nonen-6-inem v přítomnosti Li_2CuCl_4 . Chránicí skupina se odštěpí ethylenglykolem v kyselém ethanolickeém prostředí vařením směsí.

Předložený vynález se týká způsobu přípravy 7-dodecen-9-in-1-olu, meziprojektu pro přípravu sexuálních feromonů, například feromonu obaleče mramorovaného (*Lobesia botrana*).

Reprodukční chování u převážné části dosud studovaných hmyzích druhů je zprostředkováno sexuálními feromony. Protože chemická identifikace složek sexuálních feromonů lepidopter se stala dosti rutinní záležitostí, počet izolovaných a identifikovaných feromonů stále roste. Bylo však nalezeno, že mnohé, jestliže ne všechny, chemické komunikační systémy jsou velmi komplexní i když struktury feromonů jsou většinou dosti jednoduché. Praktická aplikace feromonů pro monitoraci nebo hubení hmyzu není často neúspěšnější také proto, že je dosud dáno známo buď o přesném složení feromonů, nebo o chování, které je feromony vyvoláváno. Přesto v mnoha případech je možno s úspěchem použít jednosložkové nebo víc složkové účinné směsi pro monitoraci výskytu a letu škůdců v programech integrované ochrany rostlin (Chemical Ecology: Odour Communication in Animals; vydavatel F. J. Ritter, Elsevier, Amsterdam 1979; Management of Insect Pests with Semiochemicals; vydavatel E. R. Mitchell, Plenum Press, New York 1981).

Sexuální feromony motýlů jsou tvořeny převážně nerozvětvenými alifatickými alkoholy, aldehydy nebo acetáty s 12 až 18 atomy uhlíku s 1 až 2 dvojnými vazbami v různých polohách s geometrickou isomerií E nebo Z. Mnohé hmyzí druhy rozlišují mezi isomery a malá množství „nesprávného“ isomeru mohou inhibovat reakci hmyzu na „správný“ isomer nebo přimíšenina malého množství jednoho isomeru v druhém způsobuje mezidruhové rozlišení. Takovéto požadavky na stereospecifitu způsobují, že syntézy poměrně jednoduchých sloučenin se stávají netriviálními záležitostmi.

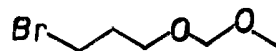
Sexuálními feromony je i řada sloučenin obsahujících v molekule konjugovaný dienyvý systém. Mezi nimi je i (7E,9Z)-7,9-dodekadien-1-yl acetát, sexuální feromon obaleče mramorovaného (*Lobesia botrana*). Tuto sloučeninu lze připravit redukcí (7E)-7-dodecen-9-in-1-olu.

Přehled o synthetických možnostech přípravy této sloučeniny je obsažen v přehledných referátech C. A. Henrick: The synthesis of insect sex pheromones, *Tetrahedron* 33, 1845 (1977), R. Rossi: Insect pheromones I. Synthesis of achiral components of insect pheromones, *Synthesis* 817 (1977), a J. M. Brand aj.: Insect Pheromones: A critical review of recent advances in their chemistry, biology and application, *Fortschritte der Chem. org. Naturst.* 37, str. 71 až 79.

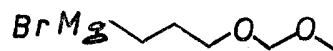
Postupem podle předloženého vynálezu je možno připravit 7-dodecen-9-in-1-ol ve vysokém výtěžku z relativně levných a dostupných výchozích sloučenin, zejména proto, že byl nalezen způsob přípravy Grignardo-

vy sloučeniny odvozené od $\text{Br}(\text{CH}_2)_3\text{OCH}_2\text{-OCH}_3$, kterou za podmínek běžných pro přípravu Grignardových sloučenin nelze připravit.

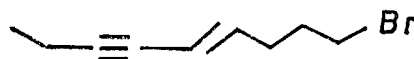
Předmětem předloženého vynálezu je způsob přípravy 7-dodecen-9-in-1-olu, který se vyznačuje tím, že se 3-brompropylmethoxymethylester vzorce



nechá reagovat s hořčíkem v tetrahydrofuranu v atmosféře inertního plynu při teplotě $-10\text{ }^\circ\text{C}$ až $15\text{ }^\circ\text{C}$, získaná Grignardova sloučenina vzorce



se nechá reagovat s 1-brom-4-nonen-6-inem vzorce



při teplotě $-10\text{ }^\circ\text{C}$ až $10\text{ }^\circ\text{C}$ v přítomnosti Li_2CuCl_4 jako kopulačního činidla, načež se z izolovaného produktu reakcí s ethylenglykolem v kyselém ethanolickém prostředí při teplotě varu reakční směsi odštěpí chránicí skupina.

Reakce se běžně provádí tak, že se k hořčíku v tetrahydrofuranu a atmosféře argonu přikape za míchání a chlazení 3-brompropylmethoxymethylether tak, aby teplota nepřestoupila $10\text{ }^\circ\text{C}$ a reakce se dokončí mícháním při této teplotě. K takto získanému roztoku Grignardova činidla se při teplotě kolem $5\text{ }^\circ\text{C}$ přikape nejprve 1-brom-4-nonen-6-in a pak postupně roztok Li_2CuCl_4 . Reakce se dokončí stáním přes noc při teplotě $0\text{ }^\circ\text{C}$. Produkt se izoluje po rozložení reakční směsi kyselinou chlorovodíkovou. Z izolovaného produktu se odštěpí chránicí methoxymethylskupina reakcí s ethylenglykolem v kyselém ethanolickém roztoku a při teplotě varu reakční směsi. Z organické fáze izolovaný produkt se čistí destilací a krysťlizací.

Vynález je blíže objasněn v následujícím příkladu, který jej však žádným způsobem neomezuje.

Příklad 1

A. 3-brommagnesiumpropyl-methoxymethylether

V 250 ml baňce opatřené míchadlem, přikapávací nálevkou s vyrovnávačem tlaku, přítokem argonu a umístěné v ledové lázni byl k hořčíku (3,9 g; 0,16 mol) přilít roztok

jodu (100 mg) v tetrahydrofuranu (25 ml). Aparatura byla propláchnuta argonem a byl přikapáván roztok 3-brompropyl-methoxymethyletheru (27,5 g; 0,15 mol) v tetrahydrofuranu (75 ml). Zprvu bylo přidáno asi 15 ml roztoku a bylo vyčkáno do „naskočení reakce“, což se projeví odbarvením roztoku a vzrůstem teploty reakční směsi, načež byl přikapáván zbytek roztoku takovou rychlostí, aby teplota reakční směsi nepřestoupila 10 °C. Po přidání roztoku byla reakční směs ještě 60 min. míchána.

B. 1-brom-4-none-6-in

V trojhrdlé baňce opatřené míchadlem, přikapávací nálevkou a zpětným chladičem a chlorkalciovým uzávěrem byl k hořčíku (13,4 g; 0,55 mol) přidán roztok 1,2-dibrommethanu (93,9 g; 0,50 mol) ve směsi benzen-ether (500 ml; 1 : 1). Po odeznění bouřlivé reakce byla směs ještě 2 hodiny míchána a pak odlita od nezreagovaného hořčíku do baňky, obsahující surový 1-p-toluensulfonyloxy-4-none-6-in. Na směs byl nasazen zpětný chladič opatřený chlorkalciovým uzávěrem a tosylderivát byl rozmíchan v roztoku bromidu hořečnatého. Směs se zahřeje reakčním teplem k mírnému varu a téměř okamžitě se začne vylučovat hořečnatá směs kyseliny p-toluensulfonové. Směs byla ponechána při laboratorní teplotě přes noc a pak vлита do směsi voda (3,5 ml)-kyselina chlorovodíková (10 ml). Po rozpuštění p-toluensulfonátu hořečnatého byla organická vrstva promyta směsí voda (100 ml), konc. amoniak (10 ml) a chlorid amonný (10 g), vysušena ($MgSO_4$) a zahustěna přes kolumnu. Zbytek byl přečištěn destilací a byla jí-

mána frakce t. v. 55—60 °C/65 Pa. Výtěžek 128,6 g (88 %).

C. 7-dodecen-9-in-1-yl-methoxymethylether

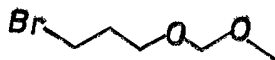
K roztoku Grignardova činidla, připraveného ve stupni A, byl při teplotě do 5 °C přikapán roztok 1-brom-4-none-6-inu ze stupně B. (28,5 g; 0,136 mol) v tetrahydrofuranu (70 ml) a pak postupně 0,2 M roztok Li_2CuCl_4 (10 ml) takovou rychlostí, aby teplota reakční směsi nepřekročila 5 °C. Směs pak byla míchána ještě 2 hodiny v ledové lázni a pak ponechána přes noc při teplotě 0 °C. Po přidání směsi vody (50 ml) a kyseliny chlorovodíkové (10 ml) se organická fáze oddělí a promyje 5% roztokem siřičitanu sodného (50 ml), vysuší a zahustí.

D. 7-dodecen-9-in-1-ol

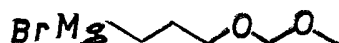
Odparek ze stupně C. se rozpustí ve směsi ethanolu (100 ml), ethylenglykolu (20 g) a kyseliny sírové (1 ml) a směs se zahřívá k varu (20 min). Pak se přidá amoniak (10 ml) a reakční směs se zředí nasyceným roztokem chloridu sodného (100 ml) a vody (100 ml). Produkt se z reakční směsi extrahuje benzenem (2 × 50 ml), extrakty se vysuší a zahustí. Odparek se pak čistí destilací ve vakuu. Jímá se frakce nad 60 °C při 65 Pa a destilace se ukončí při teplotě olejové lázně 140 °C. K takto získanému destilátu se přidá petrolether (100 ml) a roztok se ponechá krystalovat při teplotě —35 °C. Po trojnásobné krystalizaci z petroletheru bylo získáno 12,1 g čistého produktu t. t. 16 až 18 °C, jehož infračervené, hmotové a NMR spektrum je v soulase s uvedenou strukturou.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob přípravy 7-dodecen-9-in-1-olu, vyznačený tím, že se 3-brompropyl-methoxymethylether vztorce



nechá reagovat s hořčíkem v tetrahydrofuranu v atmosféře inertního plynu při teplotě —10 °C až 15 °C, získaná Grignardova sloučenina vztorce



se nechá reagovat s 1-brom-4-nonen-6-inem vztorce



při teplotě —10 °C až 10 °C v přítomnosti Li_2CuCl_4 jako kopulačního činidla, načež se z izolovaného produktu reakcí s ethylenglykolem v kyselém ethanolickeém prostředí při teplotě varu reakční směsi odštěpí chránicí skupina.