



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU

K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

207179
(11) (B1)

(22) Přihlášeno 17 01 80
(21) (PV 340-80)

(40) Zveřejněno 15 09 80
(45) Vydáno 01 07 84

(51) Int. Cl.³
C 07 C 41/24
A¹.01 N 31/02

(75)

Autor vynálezu

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

(54) Způsob přípravy derivátů alkenů

Vynález se týká způsobu přípravy nerozvětvených alifatických derivátů alkenů, které tvoří hlavní složky sexuálních feromonů motýlů nebo jejich analogů ovlivňujících chování hmyzu.

Feromony jsou sloučeniny vylučované jedinci určitého druhu pro ovlivnění chování jiných jedinců stejného druhu. V posledních 10 letech byly u desítek druhů hmyzu identifikovány a synteticky připraveny zejména sexuální feromony. Nejbouřlivější rozvoj výzkumu v tomto směru je u motýlů, jednak proto, že u nich mají sexuální feromony samic poměrně uniformní struktury a jednak proto, že u motýlů je největší naděje rychlého využití v rámci programů řízené a integrované ochrany rostlin. (Pheromones, vydavatel M. C. Birch, Elsevier, Amsterdam 1974; Chemical Ecology: Odour Communication in Animals, vydavatel F. J. Ritter, Elsevier, Amsterdam 1979.)

Synteticky připravené sexuální feromony se mohou použít a) pro zjišťování populační hustoty a doby letu škůdce, což umožňuje časování postřiků a tím omezení množství používaných insekticidů, b) k lákání motýlů na místo, kde je lze hubit nebo sterilovat, c) k přímému boji se škůdci tím, že se daný biotop postříká feromonem a všudypřítomná vůně samic znemožní samcům nalézt samičky.

Ty pak kladou neoplozená vajíčka a populační hustota škůdce se snižuje.

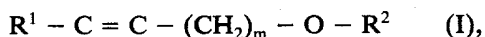
Sexuální feromony motýlů, které podle posledních údajů nejsou jednosložkové, tvoří převážně nerozvětvené alifatické alkoholy nebo acetáty s 12 až 18 atomy uhlíku a 1 nebo 2 dvojnými vazbami v různých polohách a geometrickou isomerií E nebo Z. Velký počet motýlů má jako hlavní složku feromonů (E)- nebo (Z)-9-dodecen-1-yl-acetát a (E)- nebo (Z)-11-tetradecen-1-yl-acetát.

Pro sloučeniny tohoto typu je v literatuře [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).] popsáno několik modifikací postupů, které převážně vycházejí z diolů odpovídající nasycené části molekuly a prodloužení se provádí příslušným acetylenem. Tak například je popsáno několik modifikací syntézy (E)-9-dodecenylacetátu vycházející z 1,8-oktandiolu. Tento syntetický postup je však nevýhodný pro výrobu větších množství, neboť 1,8-oktandiol je poměrně drahý a kromě toho se při postupu využívá i jiných drahých chemikálií, jako je dihydropyran a lithiiumamid. Zanedbatelná není ani nutnost použití složitějších separačních technik při izolaci a čištění produktů připravených podle

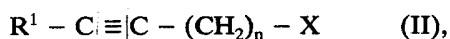
207179

dosavadního stavu techniky. Vynález popisuje způsob přípravy derivátů olefinu tvořících hlavní složky sexuální feromonů motýlů, vycházející z poměrně levných surovin, a který je možno provádět i bez izolace meziproductů.

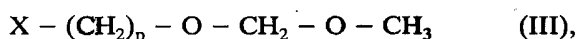
Předmětem vynálezu je způsob přípravy derivátů alkenů obecného vzorce I



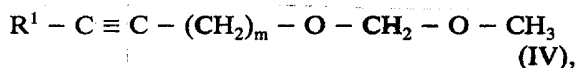
kde R^1 je atom vodíku nebo alkyl s 1 až 5 atomy uhlíku, R^2 je atom vodíku nebo alkanoyl s 1 až 5 atomy uhlíku, m je celé číslo od 6 do 16 a dvojná vazba má geometrickou isomerii E nebo Z, vyznačený tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II



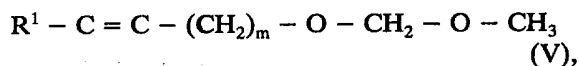
kde X je atom halogenu nebo arylsulfonyskupina s 6 až 12 atomy uhlíku, n je celé číslo od 3 do 8 a R^1 má význam uvedený výše se sloučeninou obecného vzorce III



kde X je atom halogenu a p je celé číslo od 3 do 8, v přítomnosti katalytického množství CuCl v organickém rozpouštědle, jako jsou například etherická rozpouštědla, s výhodou v tetrahydrofuranu, při teplotě od 0 do 30 °C, s výhodou při teplotě místnosti, za vzniku sloučeniny obecného vzorce IV



kde R^1 a m mají význam uvedený výše, která se bez izolace nechá reagovat s redukčním činidlem vybraným ze skupiny zahrnující sodík v amoniaku, lithium v amoniaku, lithiualuminiumhydrid v diglymu a vodík v přítomnosti vhodného katalysátoru za vzniku sloučeniny obecného vzorce V



kde R^1 a m mají význam uvedený výše, načež následující kyselou hydrolyzou se získá sloučenina obecného vzorce I, kde R^2 je atom vodíku a případnou acylací se připraví sloučenina obecného vzorce I, kde R^2 je alkanoyl s 1 až 5 atomy uhlíku.

Výchozí sloučeniny obecného vzorce II jsou sloučeniny známé a připraví se například reakcí odpovídajícího 1-brom- ω -chloralkanu s alkylacetylidem sodným.

Výchozí sloučeniny obecného vzorce III se připraví reakcí ω -halogenalkanů s chlormethylmethyletherem v přítomnosti N,N-dimethylanilinu. Získaný produkt, který je dostatečně čistý pro přípravu organokovových činidel, se známým způsobem převede na Grignardovo činidlo obecného

vzorce III reakcí s hořčíkem za iniciace jodem a methyljodidem.

Reakce sloučeniny obecného vzorce II a III se provádí za katalytického množství CuCl stáním při teplotě místnosti tak dlouho, až v reakční směsi vymizí, podle kontroly plynovou chromatografií, výchozí sloučenina obecného vzorce II. Reakce zpravidla trvá 7 dní. Zkrácení doby reakce zvýšením teploty je nevýhodné, neboť vede ke vzniku vedlejších produktů, které znemožní provedení redukce trojné vazby na dvojnou bez izolace meziproductu obecného vzorce IV. Redukce trojné vazby na vazbu dvojnou se může provádět kteroukoli z dosud známých metod a její výběr je závislý na tom, zda se má připravit E nebo Z isomer.

Zejména jsou výhodné ty metody, které poskytují jeden z isomerů. S výhodou se pro přípravu E-isomeru používá sodík v amoniaku a pro přípravu Z-isomeru vodík v přítomnosti katalytického množství boridu niklu desaktivovaného ethylen-diaminem. Z takto připraveného meziproductu obecného vzorce V se opět bez izolace hydrolysou varem s kyselinou chlorovodíkovou v methanolu připraví E- nebo Z-isomer odpovídajícího alken-1-olu, který se případně dále známým způsobem acyluje.

Vynález je blíže objasněn v následujících příkladech, které jej však žádným způsobem neomezuji.

Příklad 1

(E)-9-dodecen-1-ol

a) 1-chlor-5-oktin. K 600 ml kapalného amoniaku se přidá 500 mg hexahydrátu dusičnanu železitého a pak postupně sodík (28,8 g; 1,25 mol). Po změně zabarvení roztoku z původně temné modrého na světle šedý se k takto připravenému roztoku amidu sodného přidá ethylacetylen (68 g; 1,25 mol). K vzniklé suspenzi ethylacetylidu sodného se za míchání přikape 1-brom-4-chlorbutan (197 g; 1,15 mol) a reakční směs se míchá 1 hodinu. Reakční směs se rozloží přidáním 1 litru vody, vyloučený produkt, po rozražení emulze filtrací přes křemelinu, se oddělí a vysuší. 1-chlor-5-oktin se čistí destilací při 66 až 69 °C/1 kPa. Výtěžek 95 %.

b) 1-0-Methoxymethyl-4-chlorbutanol. K roztoku 162,5 g (1,5 mol) 4-chlor-1-butanolu v benzenu (400 ml) se přidá N,N-dimethylanilin (193 g; 1,6 mol) a za chlazení na 30 °C se přikape chlormethylmethylether (129 g; 136 ml; 1,6 mol). Reakční směs se pak ponechá stát přes noc při teplotě místnosti. Přidá se voda (200 ml), organická fáze se oddělí, promyje zředěnou kyselinou chlorovodíkovou (1:1; 100 ml) vodou (100 ml) a zředěným roztokem amoniaku (10 %, 100 ml), vysuší síranem hořečnatým a zahustí při 40 °C ve vakuu vodní pumpou. Získaný produkt je dostatečně čistý pro přípravu organokovových činidel.

c) 1-0-Methoxymethyl-9-dodecinol. Roztok 1-

0-methoxymethyl-4-chlorbutanolu (připraveného z 1,5 molu 4-chlorbutanolu) v 350 ml tetrahydrofuranu se přikapává k hořčíku (37,0 g; 1,5 mol) převrstvenému tetrahydrofuranem (50 ml) a aktivovanému jodem (200 mg) a methyljodidem (0,5 ml) takovou rychlostí, aby reakční směs živě vřela. Po odeznění hlavní reakce se reakční směs zahřívá ještě 1 hodinu k varu. Po ochlazení se získaný roztok organohořečnaté sloučeniny odlije od nezeagovaného hořčíku, ochladí se ve směsi suchého ledu a ethanolu a k roztoku se přidá chlorid mědný (3 g, sušený při 130 °C/13,3 Pa) a 1-chlor-5-oktin (144,5 g; 1 mol). Reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti a při této teplotě se ponechá stát až do vymizení 1-chlor-5-oktinu. Kontrola se provádí plynovou chromatografií a reakce zpravidla trvá 7 dní. Reakční směs se pak rozloží nasyceným roztokem síranu amonného (1,0 l), organická fáze se oddělí, vysuší a zahustí.

d) (E)-9-dodecen-1-ol. Odparek získaný z odstavce c) se přikape k roztoku sodíku (50 g) v amoniaku (1,5 l). Směs se intenzivně míchá 3 hodiny, načež se přidá ether (400 ml) a voda (2 litry). Organická fáze se oddělí, vysuší síranem hořečnatým a zahustí. Odparek se rozpustí v methanolu (1,0 litru), přidá se kyselina chlorovodíková (20 ml) a směs se zahřívá 2 hodiny k varu. Reakční směs se pak zahustí, k odparku se přidá amoniak (150 ml), voda (500 ml) a ether (250 ml). Organická fáze se oddělí, vysuší a produkt se izoluje destilací. Jímá se frakce vroucí 135 až 150 °C/1,2 kPa. Výtěžek 70 %. Produkt je podle plynové chromatografie a hmotové spektrometrie totožný s autentickým vzorkem (E)-9-dodecen-1-olu.

Příklad 2

(Z)-9-dodecen-1-ol

Provede se postup podle příkladu 1 odstavce a) až c), načež se odparek produktu připraveného podle odstavce c) rozpustí v methanolu (1,0 l), k roztoku se přidá kyselina chlorovodíková (20 ml) a reakční směs se zahřívá 3 hodiny k varu. Po zahuštění se k odparku přidá amoniak (150 ml), voda (500 ml) a ether (250 ml). Organická fáze se oddělí, promyje vodou, vysuší a zahustí. 9-dodecen-1-ol se izoluje destilací a jímá se frakce vroucí 135 až 150 °C/1,2 kPa.

9-Dodecen-1-ol (18,2 g; 0,1 mol) se přidá ke

katalysátoru připravenému z roztoku octanu nikelnatého (5,0 g) v 96 % ethanolu (200 ml), ke kterému se v atmosféře vodíku přidá roztok hydridu sodnoboritého (800 mg) v ethanolu (80 ml) a po 10 minutách ethylendiamin (4,0 ml). [H. C. Brown a C. A. Brown J. Am. Chem. Soc. **85**, 1005 (1963)]. Reakční směs se pak hydrogenuje vodíkem za atmosférického tlaku při teplotě místnosti až do skončení spotřeby vodíku (30 minut). Katalysátor se odfiltruje přes křemelinu, roztok se zahustí a produkt se vytřepe do petroletheru, Odparek se predestiluje. Výtěžek 16,4 g (90 %). Produkt je podle plynové chromatografie a hmotové spektrometrie totožný s autentickým vzorkem (Z)-9-dodecen-1-olu.

Příklad 3

Postupem podle příkladu 1 resp. 2, ale záměnou 1-0-methoxymethyl-4-chlorbutanolu za ekvivalentní 1-0-methoxymethyl-6-bromhexanolu se připraví odpovídající (E)-11-tetradecen-1-ol a (Z)-11-tetradecen-1-ol, které jsou podle plynové chromatografie a hmotové spektrometrie totožné s autentickými vzorky.

Příklad 4

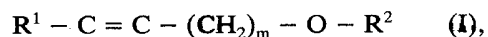
Postupem podle příkladu 1 resp. 2, ale záměnou 1-chlor-5-oktinu za ekvivalentní množství 1-chlor-5-decinu a záměnou 1-0-methoxymethyl-4-chlorbutanolu za ekvivalentní množství 1-0-methoxymethyl-6-bromhexanolu se připraví odpovídající (E)-11-hexadecen-1-ol a (Z)-11-hexadecen-1-ol, které jsou podle plynové chromatografie a hmotové spektrometrie totožné s autentickými vzorky.

Příklad 5

Olefinické alkoholy připravené podle příkladů 1 až 4 se acetylují tak, že se ke směsi acetanhydridu (190 ml; 2 mol) a octanu draselného (10 g) vyhřáté na vroucí vodní lázni přikape odpovídající alkohol (1 mol), načež se reakční směs zahřívá ještě 2 hodiny a pak rozloží přidáním 50 ml vody. Získaná směs se zahustí při 40 °C/1,3 kPa, k odparku se přidá voda (500 ml) a benzen (500 ml). Organická fáze se oddělí, promyje roztokem sody, vysuší a zahustí. Produkt se čistí destilací ve vakuu. Jednotlivé acetáty byly identifikovány srovnáním s autentickými vzorky (plynovou chromatografií a hmotovou spektrometrií).

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob přípravy derivátů alkenů obecného vzorce I



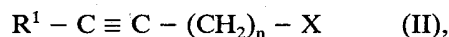
kde R^1 je atom vodíku nebo alkyl s 1 až 5 atomy uhlíku,

R^2 je atom vodíku nebo alkanoyl s 1 až 5 atomy uhlíku,

m je celé číslo od 6 do 16 a

dvojná vazba má geometrickou isomerii E nebo Z,

vyznačený tím, že se nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II



207179

kde X je atom halogenu nebo arylsulfonylskupina s 6 až 12 atomy uhlíku,

n je celé číslo od 3 do 8 a

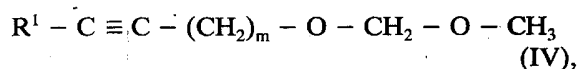
R¹ má význam uvedený výše
se sloučeninou obecného vzorce III



kde X je atom halogenu a

p je celé číslo od 3 do 8,

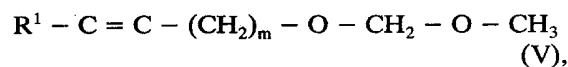
v přítomnosti katalytického množství CuCl v organickém rozpouštědle, jako jsou například etherická rozpouštědla, s výhodou v tetrahydrofuranu, při teplotě od 0 do 30 °C, s výhodou při teplotě místnosti, za vzniku sloučeniny obecného vzorce IV



kde R¹ a m mají význam uvedený výše,

která se bez izolace nechá reagovat s redukčním činidlem vybraným ze skupiny zahrnující sodík

v amoniaku, lithium v amoniaku, lithiualuminiumhydrid v diethylen glykoldimethyletheru a vodík v přítomnosti katalyzátoru za vzniku sloučeniny obecného vzorce V



kde R¹ a m mají význam uvedený výše, načež následující kyselou hydrolysou se získá sloučenina obecného vzorce I kde R² je atom vodíku a případnou acylací se připraví sloučenina obecného vzorce I, kde R² je alkanoyl s 1 až 5 atomy uhlíku.

2. Způsob podle bodu 1, pro přípravu sloučenin obecného vzorce I s geometrickou isomerií E, vyznačený tím, že redukce trojné vazby se provede sodíkem v amoniaku.

3. Způsob podle bodu 1, pro přípravu sloučenin obecného vzorce I s geometrickou isomerií Z, vyznačený tím, že redukce trojné vazby se provede vodíkem v přítomnosti katalytického množství boridu niklu deaktivovaného ethylendiaminem.