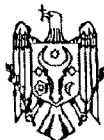




MD 4247 B1 2013.08.31

REPUBLICA MOLDOVA

(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală(11) **4247** ⁽¹³⁾ **B1**
(51) Int.Cl: *C07C 2/56* (2006.01), *C07C 5/23* (2006.01)
C07C 67/14 (2006.01), *C07C 33/025* (2006.01)
C07C 33/04 (2006.01), *C07C 69/145* (2006.01)
A01N 37/02 (2006.01), *A01N 31/02* (2006.01)
A01N 27/00 (2006.01), *A01P 19/00* (2006.01)
C07B 35/08 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE

Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată în termen de 6 luni de la data publicării	
(21) Nr. depozit: a 2012 0126 (22) Data depozit: 2012.10.19	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2013.08.31, BOPI nr. 8/2013 (67)* Nr. și data transformării cererii: s 2012 0141, 2012.12.27
(71) Solicitant: INSTITUTUL DE PROTECȚIE A PLANTELOR ȘI AGRICULTURĂ ECOLOGICĂ AL AȘM, MD (72) Inventatori: ROȘCA Gheorghe, MD; ODOBESCU Vasilisa, MD; NASTAS Tudor, MD; ELISOVEȚCAIA Dina, MD (73) Titular: INSTITUTUL DE PROTECȚIE A PLANTELOR ȘI AGRICULTURĂ ECOLOGICĂ AL AȘM, MD	

(54) Procedeu de sinteză a cis-8-dodecenilacetatului - feromon sexual al
viermelui prunelor *Grapholitha funebrana* Tr.

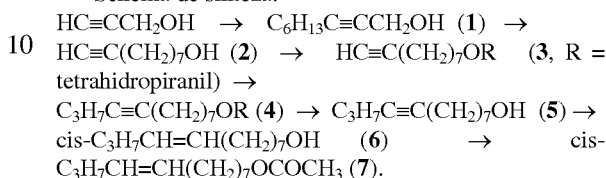
(57) Rezumat:

Invenția se referă la sinteza compușilor organici nesaturați, în special la sinteza feromonului sexual al viermelui prunelor, care se utilizează în protecția prunului.

Esența invenției constă în aceea că la interacțiunea alcoolului propargilic cu 1-bromhexan în amoniac lichid se obține compusul (1) nonin-2-ol-1 (v. schema de sinteză), care în prezența amidurii de sodiu și etilendiamină se transformă în alcoolul acetilenic cu legătura triplă terminală nonin-8-ol-1 (2). Se protejează grupa hidroxilică în alcoolul (2) cu 2,3-dihidropiran cu formarea acetalului 1-(2¹-tetrahidropiraniloxi)-8-nonin (3), care în continuare se alchilează cu bromură de propil în 1-(2¹-tetrahidropiraniloxi)-dodecin-8 (4). După deprotejarea grupei hidroxilice (acid sulfuric de 16%, etanol) se obține alcoolul acetilenic dodecin-8-ol-1 (5), redu-

cerea căruia în prezența catalizatorului de Ni cu etilendiamină în etanol duce la cis-8-dodecenol-1 (6). La acetilarea alcoolului (6) cu clorură de acetyl în benzen, în prezența piridinei, se obține cis-8-dodecenilacetatul (7) – feromonul sexual al viermelui prunelor, care posedă o activitate biologică înaltă în condiții de câmp.

Schema de sinteză:



Rezultatul tehnic constă în ieftinirea procesului de sinteză și obținerea feromonului sexual cu puritate izomerică și activitate biologică la nivel cu etalonul.

Revendicări: 1

MD 4247 B1 2013.08.31

(54) Synthesis process of cis-8-dodecenyl acetate - sex pheromone of plum fruit moth *Grapholitha funebrana* Tr.

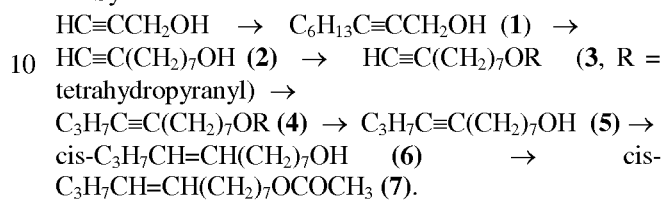
(57) Abstract:

The invention relates to the synthesis of unsaturated organic compounds, in particular to the synthesis of plum fruit moth sex pheromone, used in the protection of plums.

Summary of the invention consists in that at the interreaction of propargyl alcohol with 1-bromohexane in liquid ammonia is produced the compound (1) nonyne-2-ol-1 (see synthesis scheme), which in the presence of sodium amide and ethylenediamine is transformed into acetylene alcohol with the terminated triple bond nonyne-8-ol-1 (2). It is protected the hydroxyl group in the alcohol (2) with 2,3-dihydropyran to form the acetal 1-(2¹-tetrahydropyranyloxy)-8-nonyne (3), which is subsequently alkylated with propyl bromide in 1-(2¹-tetrahydropyranyloxy)-dodecyne-8 (4). After deprotection of hydroxyl group (16% sulfuric acid, ethanol) is produced the acetylene alcohol dodecyne-8-ol-1 (5), reduction of which in the

presence of Ni catalyst with ethylenediamine in ethanol leads to cis-8-dodecenol-1 (6). Acetylation of alcohol (6) with acetyl chloride in benzene, in the presence of pyridine, provides cis-8-dodecenyl acetate (7) – sex pheromone of plum fruit moth, having a high biological activity in the field conditions.

Synthesis scheme:



The technical result is a reduction in the cost of the synthesis process and production of the sex pheromone with an isomeric purity and biological activity at the level of the standard.

Claims: 1

(54) Способ синтеза цис-8-додеценилацетата - полового феромона сливовой плодовой Grapholitha funebrana Tr.

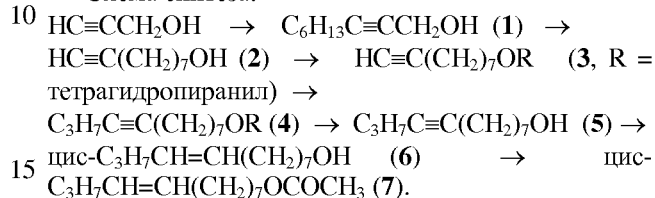
(57) Реферат:

Изобретение относится к синтезу ненасыщенных органических соединений, в частности, к синтезу полового феромона сливовой плодовой, который используется в защите сливы.

Сущность изобретения заключается в том, что при взаимодействии пропаргильного спирта с 1-бромгексаном в жидком аммиаке получается соединение (1) нонин-2-ол-1 (см. схему синтеза), который в присутствии амида натрия и этилендиамина превращается в ацетиленовый спирт с концевой тройной связью нонин-8-ол-1 (2). Защищают гидроксильную группу в спирте (2) 2,3-дигидропираном с образованием ацетала 1-(2¹-тетрагидропиранилокси)-8-нонина (3), который впоследствии алкилируют пропилбромидом в 1-(2¹-тетрагидропиранилокси)-додецин-8 (4). После снятия защиты с гидроксильной группы (16%-ная серная кислота, этанол) получают ацетиленовый спирт додецин-8-ол-1

(5), восстановление которого в присутствии Ni катализатора с этилендиамином в этаноле приводит к цис-8-додецену-1 (6). При ацетилировании спирта (6) хлористым ацетилем в бензоле, в присутствии пиридина, получают цис-8-додеценилацетат (7) – половой феромон сливовой плодовой, обладающий высокой биологической активностью в полевых условиях.

Схема синтеза:



Технический результат заключается в удешевлении процесса синтеза и получении полового феромона с изомерной чистотой и биологической активностью на уровне эталона.

П. формулы: 1

Descriere:

Invenția se referă la sinteza compușilor organici nesaturați, în special la sinteza feromonului sexual al viermelui prunelor, care se utilizează în protecția prunului.

5 Este cunoscută schema de sinteză a cis-8-dodecenilacetatului [1], care constă în alchilarea derivatei de Li a pentinei-1 cu clor-iodhexanul (1) cu prelungirea catenei carbonice până la C12 cu ajutorul reacției de cianare.

Dezavantajul acestei scheme de sinteză este că ea include hidrocarbura acetilenică pentin-1, care este o substanță foarte toxică și costisitoare și clor-iodhexanul, care se obține în câteva stadii. Calea de sinteză a alcoolului-cheie acetilenic (5) este complicată și include multe stadii.

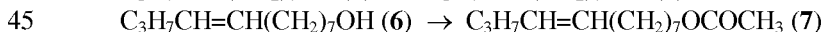
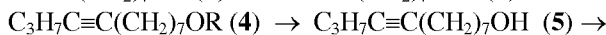
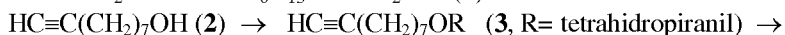
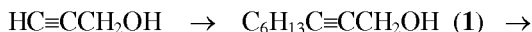
10 De asemenea este cunoscută schema de sinteză a cis-8-dodecenilacetatului [2], care constă în condensarea reagentului Grigniard al bromurii 1-brom-5-(1-etoxi)etoxipentan (care se obține în câteva stadii) cu 1-bromhept-3-in – obținut prin reacția de oxetilare a hidrocarbunii acetilenice pentin-1 cu esterul 2-cloretilvinil. Această schemă de sinteză, 15 de asemenea, include hidrocarbura acetilenică pentin-1 (neajunsurile căreia au fost menționate mai sus), iar sinteza alcoolului-cheie – dodecin-8-ol-1, în general, este complicată și include multe stadii.

Problema pe care o rezolvă invenția propusă este excluderea din sinteza cis-8-dodecenilacetatului a hidrocarbunii acetilenice pentin-1 și a dihalogenilor ori a halo- 20 genacetililor și simplificarea schemei de sinteză a cis-8-dodecenilacetatului.

Noutatea invenției constă în aceea că legătura triplă în procedeul de obținere a cis-8-dodecenilacetatului se introduce prin utilizarea alcoolului propargilic (care este de zeci de ori mai ieftin ca hidrocarbura pentin-1), și anume: se obține alchilderivata alcoolului propargilic cu legătura triplă în poziția 2 – în acest caz nonin-2-ol-1 (1, schema de 25 sinteză), care, mai apoi, în prezența amidurii de sodiu și etilendiamină se transformă în alcoolul acetilenic nonin-8-ol-1 (2) cu legătura triplă (acetilenică) terminală, adică are loc regruparea legăturii triple în alchilderivatele alcoolului propargilic, care se utilizează cu succes în sinteza cis-8-dodecenilacetatului – feromonul sexual al viermelui prunelor.

30 Esența invenției constă în aceea că prin acțiunea alcoolului propargilic cu bromura 1-bromhexan în amoniac lichid se obține substanța nonin-2-ol-1 (1), care în prezența amidurii de sodiu și etilendiamină se transformă în alcoolul nonin-8-ol-1 (2) cu legătura acetilenică terminală. Protecția grupei hidroxile în alcoolul (2) cu 2,3-dihidropiran duce la acetalul 1-(2¹-tetrahidropiraniloxi)-8-nonin (3), care după reacția cu bromura de propil se transformă în 1-(2¹-tetrahidropiraniloxi)-dodecin-8 (4). După deprotejarea grupei hidroxile (16% acid sulfuric, etanol) se obține alcoolul acetilenic dodecin-8-ol-1 35 (5), reducerea căruia în prezența catalizatorului de Ni cu etilendiamină în alcool etilic duce la cis-8-dodecenol-1 (6). Prin acetilarea alcoolului (6) cu clorură de acetyl în benzen în prezența piridinei se obține cis-8-dodecenilacetatul (7) – componentul principal al feromonului sexual al viermelui prunelor, care a manifestat activitate 40 biologică înaltă în condiții de câmp.

Schema de sinteză:



Rezultatul tehnic obținut cu ajutorul procedeului propus se datorește faptului că în sinteza cis-8-dodecenilacetatului se folosește regruparea legăturii triple în alchilderivatele alcoolului propargilic, ce simplifică și ieftinește procesul de sinteză și permite obținerea feromonului sexual cu puritate izomerică și activitate biologică la nivel cu 50 martorul.

Exemple de realizare a invenției

Exemplul 1. Nonin-2-ol-1 (1). Intr-un balon de 1,0 L cu agitator, deflegmator și picurătoare se toarnă 0,8 L amoniac lichid, se adaugă puțin nitrat de fier(III), apoi în porții mici se adaugă 7 g (1,0 mol) litiu metalic. După 30 min se adaugă 28,0 g (0,5 mol) alcool propargilic. Peste 2 ore se picură 62,7 g (0,38 mol) bromură de hexil în 150 mL tetrahidrofuran, se amestecă 2...3 ore și se lasă peste noapte. A doua zi se amestecă 2 ore, apoi se adaugă clorură de amoniu pentru a descompune produsul reacției, se diluează cu apă și se extrage cu eter. Stratul organic se spală și se usucă pe Na_2SO_4 . S-au obținut 37,2 g substanță (70%) cu temperatura de fierbere (t.f.) 115...120°C/2 mm Hg.

Exemplul 2. Nonin-8-ol-1 (2). Intr-un balon de 1,0 L cu agitator se obține amidură de sodiu (din 18,1 g sodiu în amoniac lichid). După aceasta se evaporă 70% din amoniac și se adaugă repede 390 mL etilendiamină. În continuare, amestecul reactant se încălzește până la 80°C și se agită 15 min, se răcește până la 60°C și se adaugă 36,4 g (0,26 mol) nonin-2-ol-1 (1), amestecul reactant se încălzește. După adăugarea alcoolului se agită 20 min, apoi se agită la 80°C 4...6 ore. Sfârșitul reacției se determină conform cromatografiei pe strat subțire. Produsul reacției se descompune cu apă, se extrage cu eter, se prelucrează cu apă, se usucă stratul organic și se distilează. S-au obținut 21,9 g substanță cu t.f. 90...115°C/2 mm Hg.

Exemplul 3. Dodecin-8-ol-1 (5). Intr-un balon de sticlă de 1,0 L cu agitator, picurătoare și răcitor cu tub cu KOH se toarnă 800 mL amoniac lichid, se adaugă nitrat de fier (III) și 2,4 g litiu (0,35 mol) în porții mici. După obținerea amidurii de litiu încet se adaugă 33,6 g (0,15 mol) alcool acetilenic (2) protejat cu dihidropiran (substanța 3, obținută din nonin-8-ol-1 și dihidropiran în prezența HCl conc. la 20°C) și se amestecă 2 ore. Apoi se picură 16,2 g (0,15 mol) bromură de propil în 40 mL tetrahidrofuran, se amestecă 2...3 ore și se lasă peste noapte. A doua zi se amestecă 2 ore, se adaugă clorură de amoniu, 200 mL eter, se evaporă amoniacul și se descompune cu apă. Stratul organic se separă, se spală cu apă și se usucă. Se evaporă solventul, se deprotejează grupa OH (16% acid sulfuric, etanol), se distilează solventul, iar reziduul se distilează în vid. S-au obținut 16,3 g (60%) dodecin-8-ol cu t.f. 85...90°C/1 mm Hg cu puritatea de 93%. După purificare pe coloană cu silicagel s-au obținut 15,4 g substanță cu puritatea de 98%, spectrul-IR, cm^{-1} : 2244, 3100...3600.

Exemplul 4. Cis-8-dodecen-1-ol (6). Intr-un balon de 0,25 L se introduc 1,9 g acetat de nichel și 32 mL alcool etilic, se suflă sistemul cu hidrogen și cu o seringă la agitare se introduce soluția de 0,3 g borhidruură de sodiu în 15 mL alcool etilic, 0,9 mL etilendiamină și 14,6 g (0,08 mol) dodecin-8-ol în 30 mL alcool etilic. Se amestecă până la încetarea absorbirii hidrogenului. Sfârșitul reacției se controlează cu ajutorul cromatografiei gaz-lichid. După terminarea reacției se distilează în vid și se obțin 11,8 g (80%) substanță cu t.f. 80...95°C/1 mm Hg, spectrul-IR, cm^{-1} : 1050, 1640, 3640.

Exemplul 5. Cis-8-dodecenilacetatul (7). Intr-un balon se plasează 11 g (0,06 mol) cis-8-dodecenol, 110 mL benzen și 5,7 g (0,072 mol) piridină. La amestecare și la temperatura camerei se adaugă 5,7 g (0,072 mL) clorură de acetyl. Se amestecă 3 ore la 50°C, se controlează mersul reacției cu ajutorul cromatografiei pe strat subțire. După sfârșitul reacției produsul obținut se descompune cu apă, stratul de eter se spală cu o soluție concentrată de hidrogenocarbonat de sodiu, apoi cu apă și se usucă reziduul cu sulfat de sodiu. Solventul se evaporă și se distilează în vacuum. Se obțin 11,5 g (85%) acetat cu t.f. de 90...100°C/1 mm Hg, n_d^{20} 1,4654, spectrul-IR, cm^{-1} : 1030, 1230, 1640, 1735, 2985.

Conform materialelor cererii de invenție, unul dintre avantajele procedurii este faptul că legătura triplă în procedeul de obținere a cis-8-dodecenilacetatului se introduce prin utilizarea alcoolului propargilic (care este de zeci de ori mai ieftin ca hidrocarbura pentin-1), și anume: se obține alchilderivata alcoolului propargilic cu legătura triplă în poziția 2 – în acest caz nonin-2-ol-1 (1), care, mai apoi, în prezența amidurii de sodiu și etilendiamină se transformă în alcoolul acetilenic nonin-8-ol-1 (2, substanță-cheie în sinteza cis-8-dodecenilacetatului) cu legătura triplă (acetilenică) terminală, adică are loc regruparea legăturii triple în alchilderivatele alcoolului propargilic, care se utilizează cu succes în sinteza cis-8-dodecenilacetatului – feromonul sexual al viermelui prunelor.

(56) Referințe bibliografice citate în descriere:

1. Holan G. and O'Keefe D.F. An improved synthesis of insect sex attractant: cis-8-dodecen-1-ol acetate. Tetrahedron Letters, No 9, pp. 673-674, 1973
2. Одиноков В.Н., Ишмуратов Г.Ю., Балежина Г.Г., Толстиков Г.А. Феромоны насекомых и их аналоги. XIII. Синтез (Е)- и (Z)-8-додеценилацетатов - компонентов половых феромонов *Grapholitha funebrana* и *Grapholitha molesta*. Химия природных соединений, № 3, с. 398-400, 1985

(57) Revendicări:

Procedeu de sinteză a cis-8-dodecenilacetatului, care prevede următoarele stadii: interacțiunea alcoolului propargilic cu 1-bromhexan în amoniac lichid cu obținerea nonin-2-ol-1, care se transformă în nonin-8-ol-1 în prezența amidurii de sodiu și etilendiamină, protecția grupei hidroilice din nonin-8-ol-1 cu 2,3-dihidropiran, cu obținerea 1-(2¹-tetrahidropiraniloxi)-8-noninei, interacțiunea ei cu bromură de propil cu transformarea în 1-(2¹-tetrahidropiraniloxi)-dodecin-8, deprotejarea grupei hidroilice (acid sulfuric de 16%, etanol) cu obținerea dodecin-8-ol-1, care în prezența catalizatorului de Ni cu etilendiamină în etanol se reduce în cis-8-dodecenol-1, după care ultimul se acetilează cu clorură de acetyl în benzen în prezența piridinei cu obținerea cis-8-dodecenilacetatului.

Șef Secție:

IUSTIN Viorel

Examinator:

JOVMIR Tudor

Redactor:

CANȚER Svetlana

RAPORT DE DOCUMENTARE

I. Datele de identificare a cererii		
(21) Nr. depozit: a 2012 0126 (32) Data de prioritate recunoscută: N/A (22) Data depozit: 2012.10.19 Raport de documentare internațională: N/A (67)* Nr. și data transformării cererii: s 2012 0141, 2012.12.27 (71) Solicitant: INSTITUTUL DE PROTECȚIE A PLANTELOR ȘI AGRICULTURĂ ECOLOGICĂ AL AȘM, MD (54) Titlul: Procedeu de sinteză a cis-8-dodecenilacetatului - feromon sexual al viermelui prunelor <i>Grapholitha funebrana</i> Tr.		
II. Clasificarea obiectului invenției:		
(51) Int.Cl: <i>C07C 2/56</i> (2006.01) <i>A01N 37/02</i> (2006.01) <i>C07C 5/23</i> (2006.01) <i>A01N 31/02</i> (2006.01) <i>C07C 67/14</i> (2006.01) <i>A01N 27/00</i> (2006.01) <i>C07C 33/025</i> (2006.01) <i>A01P 19/00</i> (2006.01) <i>C07C 33/04</i> (2006.01) <i>C07B 35/08</i> (2006.01) <i>C07C 69/145</i> (2006.01)		
III. Colecții și Baze de date de brevete cercetate (denumirea, termeni caracteristici, ecuații de căutare reprezentative dacă este cazul) ; dacă nu este specificat - Keywords/(Title or abstract) și indicii de clasificare IPC		
MD - Intern « Documentare Invenții » (inclusiv cereri nepublicate; <u>trunchiere automată stanga/dreapta</u>): feromon OR atractant ; dodecen ; Grapholit OR funebrana ; Espacenet/"Worldwide": dodecenylacetate ; “dodecenyl acetate,, ; “8 dodecenol,, ; “cis olefins,, AND acetylen* ; “cis 8 dodecen,, ; Espacenet/ full-text search (WO or EP): dodecenylacetate ; “dodecenyl acetate,, SureChem; PubChem/patents: EA, CIS (Eapatis): додеценилацетат\AB ; (“додецен-8\AB,,) ; додецен* AND феромон ; додецен* AND аттрактант ; (Толстиков\NM[IN]) AND (Генрих\NM[IN]) ; (Рошка\NM IN]) ;		
IV. Baze de date și colecții de literatură nonbrevet cercetate		
Google Scholar ; Scirus ; PubChem: (Z)-8-dodecenyl acetate ; (Z)-8-dodecenylacetate ; cis-8-dodecenyl ; Z-8-dodecenyl acetate ; Z-8-dodecenylacetate ; Z12AcO ; Z8-12-Ac ; Z8-12:Ac ; (8-dodecenyl acetate AND synthesis) ; (8-dodecenyl acetate AND synthesis) ; (“cis-8-dodecenol,, AND synthesis) ; (“Z-8-dodecenol,, AND synthesis) ; (dodecenylacetate AND triple) ;		
V. Documente considerate a fi relevante		
Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate si, unde este cazul, indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
A	Одиноков В.Н., Ишмуратов Г.Ю., Балезина Г.Г.,	1

	Толстикова Г.А. Феромоны насекомых и их аналоги. XIII. Синтез (E)- и (Z)-8-додеценилацетатов - компонентов половых феромонов <i>Grapholitha funebrana</i> и <i>Grapholitha molesta</i> . Химия природных соединений, № 3, с. 398-400, 1985	
A	US 3906035 A 1975-09-16	1
(A), C	GB 1504077 A 1978-03-15 vezi Descrierea, pag. 3, in special "Preparation 1: 8- <i>trans</i> -dodecenyl acetate Stage A" și "Preparation 2: 8- <i>cis</i> -dodecenyl acetate". Notă: parantezele rotunde pentru categoria de relevanță semnifică faptul că categoria, atribuită inițial, a fost modificată în procesul examinării.	1
A	Kenji Mori. The Synthesis of Insect Pheromones, in The Total Synthesis of Natural Products, Vol. 4, 1981. Edited by John ApSimer vezi pag. 6, 9-10, 25-26	
A	US 6,838,576 B1 200501-04 vezi References	1
A	Kenji Mori and Takuya Tashiro. Useful reactions in Modern Pheromone Synthesis. Current Organic Synthesis, 2004, 1 , 11-29, Regăsit în Internet la 2013.06.24, url: http://benthamscience.com/cos/sample/cos1-1/Mori.pdf	1
A	JPH08231304 A 1996-09-10 vezi PAJ, "compound of formula V"; vezi Machine translation (IPDL, Details): compound 10	1
A	US 4877891 A 1989-10-31 vezi Description, column 2, compound II	1

*** categoriile speciale ale documentelor citate:**

A – document care definește stadiul anterior general	T – document publicat după data depozitului sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidență principiul sau teoria pe care se bazează invenția
X – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă când documentul este luat în considerație de unul singur	E – document anterior dar publicat la data depozit național reglementar sau după aceasta dată
Y – document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe documente de aceeași categorie	D – document menționat în descrierea cererii de brevet
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expoziție sau la orice alte mijloace de divulgare	C – document considerat ca cea mai apropiată soluție
	& – document, care face parte din aceeași familie de brevete
P - document publicat înainte de data de depozit, dar după data priorității invocate	L – document citat cu alte scopuri

Data finalizării documentării 2013.06.24

Examinator **JOVMIR Tudor**