



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

257742

(11)

(B1)

(51) Int. Cl.⁴

C 07 C 33/025

(22) Přihlášeno 13 01 87

(21) PV 228-87.N

(40) Zveřejněno 15 10 87

(45) Vydáno 15 02 89

(75)

Autor vynálezu

KOUTEK BOHUMÍR ing. CSC., KÖRBLOVÁ EVA ing., PRAHA,
PAVĚSKA PAVEL RNDr., SLUŠOVICE, ROMAŇUK MIROSLAV ing. DrSc.,
VRKOČ JAN RNDr. CSC., PRAHA

(54) Způsob přípravy derivátů Z-alkenů

Řešení se týká způsobu přípravy derivátů Z-alkenů, které jsou složkami sexuálníh feromonů řady hmyzích škůdců nebo jsou důležitými meziprodukty při jejich výrobě. Sloučeniny se podle vynálezu připravují modifikovanou Wittigovou reakcí, která poskytuje podstatně vyšší výtěžky produktů. Novostí je použití methylsulfonylmethanidu jako katalyzátoru reakce aldehydu s fosfoniovou solí.

Vynález se týká způsobu přípravy derivátů Z-alkenů, které jsou složkami sexuálními feromonů řady hmyzích škůdců nebo jsou důležitými meziprodukty při jejich výrobě.

Sexuální feromony motýlů (Lepidoptera) jsou tvořeny převážně nerozvětvenými alifatickými alkoholy, acetáty nebo aldehydy s 10 až 18 atomy uhlíku a jednou nebo dvěma dvojnými vazbami v různých polohách a s geometrickou isomerií E nebo Z. V současné době je bezpečně prokázáno (Jones O. T.: Chemical mediation of insect behaviour v knize *Insecticides*, Hutson D. H., Roberts T. R., Eds., Chapter 8, Wiley New York 1985), že feromony motýlů jsou obecně více-složkové směsi, které v mnoha případech obsahují přesně definovaná množství obou geometrických isomerů E i Z (Arn H. aj.: List of sex pheromones of Lepidoptera and related attractants, IOBC-WPRS, 1986). Rovněž tak je známo několik feromonů blanokřídlých škůdců (Diptera), které jsou tvořeny uhlovodíky s 20 až 35 atomy uhlíku a 1 až 3 dvojnými vazbami s geometrickou isomerií Z (Kydonieus A. F. a Beroza M.: Insect suppression with controlled release pheromone systems, CRC Press Boca Raton, 1982).

Dosud známé způsoby přípravy derivátů Z-alkenů (Henrick C. A.: The synthesis of insect sex pheromones, *Tetrahedron* 33, 1 845 (1977); Sonnet P. E.: Tabulation of selected methods of syntheses that are frequently employed for insect sex pheromones v knize *Techniques in Pheromone Research*, Hummel H. E., Miller T. A., Eds., Springer Verlag, Berlin 1984), vycházejí většinou z reakce alkylacetylenů s halogenderivátem odpovídajícího zbytku molekuly buď s využitím alkalického amidu nebo s využitím Grignardovy reakce katalyzované solemi jednocenné mědi. Získaný alkyl je pak selektivně hydrogenován na požadovaný alken buď na Lindlarově katalyzátoru nebo na P2-niklu. Nevýhodou těchto postupů a jejich modifikací je v každém případě nutnost chránění volné hydroxylové skupiny formou tetrahydropyranyl- či jiných etherů, zaručujících na jedné straně stabilitu látek v alkalickém prostředí, na druhé straně však prodlužující syntézu o dva stupně (chránění - odstranění chránicí skupiny). Zanedbatelná není ani nutnost práce s poměrně značnými kvanty kapalného amoniaku.

Jiný způsob syntézy (Horiike M. aj.: *Agric. Biol. Chem.* 44, 257 (1980); Bestmann A. J., Vostrowsky O. v knize *Chemie der Pflanzenschutz und Schädlingsbekämpfungsmittel* (R. Wegler ed.), Springer Verlag 1981) je založen na Wittigově reakci omega-halogen-alfa-alkanolů s trifenylfosfinem v polárním rozpouštědle (obvykle acetonitril) za vzniku krystalické fosfoniové soli, ze které je působením baze uvolněn ylid, reagující dále s odpovídajícím aldehydem za vzniku směsi Z a E alkenů. Uvolnění ylidu je prováděno buď lithnými bazemi (butyllithium, lithiumamid), nebo sodnou solí dimethylsulfoxidu ("dimxyl sodium"). Posledně jmenovaný postup však zahrnuje jisté riziko, vzhledem k potenciálně explozivnímu charakteru reakce dimethylsulfoxidu s hydridem sodným (Müller E. v knize *Methoden der organischen Chemie*, Bd. V/2a, Thieme Verlag, Stuttgart 1977, str. 360, pozn. 5) a kromě toho publikované výtěžky této reakce s nižšími aldehydy nepřesahují 35% (např. výtěžek reakce odpovídající fosfoniové soli s butanalem při přípravě (Z)-8-dodecen-1-yl acetátu nepřesahuje 32 %).

Nyní bylo nalezeno, že uvolnění ylidu z fosfoniové soli je s výhodou možno provádět methylsulfonylmethanidem sodným, při jehož přípravě nehrozí nebezpečí exploze a kromě toho se obecně zvyšuje výtěžek reakce fosfoniové soli s aldehydem.

Předmětem vynálezu je způsob přípravy derivátů Z-alkenů obecného vzorce I



kde

R^1 je alkyl s 1 až 20 atomy uhlíku, alkenyl s 2 až 20 atomy uhlíku nebo alkoxykarbonylalkyl s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylové části a 1 až 20 atomy uhlíku v alkylové části a

R^2 je alkyl s 1 až 20 atomy uhlíku, alkenyl s 3 až 20 atomy uhlíku, omega-

-hydroxyalkyl s 2 až 20 atomy uhlíku, omega-R-O-alkyl s 2 až 20 atomy uhlíku v alkylu a kde R je běžná chránicí skupina.

Wittigovou reakcí aldehydu obecného vzorce II



kde

R^1 má význam uvedený výše,

se sloučeninou obecného vzorce III



kde

R^2 má význam uvedený výše,

Ph je fenyl a

X je atom halogenu,

který se vyznačuje tím, že se reakce provádí v přítomnosti methylsulfonylmethanidu sodného v polárním organickém rozpouštědle, s výhodou v dimethylsulfoxidu, tetrahydrofuranu nebo v jejich směsích při teplotě -60°C , s výhodou 0 až 30°C , načež se reakční směs rozloží způsobem běžně známým u Wittigových reakcí.

Methylsulfonylmethanid sodný se připravuje in situ reakcí hydridu sodného a dimethylsulfonu v dimethylsulfoxidu, načež po zředění vytvořeného roztoku methylsulfonylmethanidu sodného bezvodým tetrahydrofuranem se přikape odpovídající alkyl-trifenylfosfonium bromid a po ochlazení, s výhodou na teploty kolem nuly, příslušný aldehyd. Reakční směs se pak míchá 1 hodinu, rozloží nalitím do ledové vody a produkt se izoluje extrakcí do etheru. Případné převedení na odpovídající feromon se provede běžným způsobem odstraněním chránicí skupiny, redukcí a/nebo acetylací. Konečný produkt obsahuje obvykle 93 až 97 % Z isomeru a 3 až 7 % E isomeru, což v některých případech přímo vyhovuje pro přípravu účinných směsí, jako např. pro obaleče východního a švestkového.

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

P ř í k l a d 1

Příprava 8-hydroxyoktyl-trifenylfosfonium bromidu.

Směs 41,8 g (0,2 mol) 8-bromoktan-1-olu a 55,0 g (0,21 mol) trifenylfosfinu byla refluxována v 500 ml abs. ethanolu v 1 l baňce opatřené zpětným chladičem po dobu 25 hod. Po odpaření rozpouštědla byl produkt krátce (asi 15 min) zahřát se stejným objemem toluenu na 100 až 110°C a toluenový extrakt oddělen. Polokrystalický zbytek byl překrystalován z acetonu. Výtěžek fosfoniové soli (III) je 74,2 g (79%), b.t. 131 až 133°C .

Příprava (Z)-8-dodecen-1-olu.

V trojhrdlé baňce (1 l) opatřené zpětným chladičem s kapalinovým uzávěrem pro kontrolu průtoku inertního plynu a míchadlem, byla za stálého míchání a uvádění dusíku zahřívána směs 7,56 g (0,32 mol) hydridu sodného a dimethylsulfonu (29,7 g, 0,32 mol) ve 250 ml suchého

dimethylsulfoxidu na 65 °C po dobu 45 minut. Po ochlazení reakční směsi na pokojovou teplotu byl roztok vytvořeného methylsulfonylmethanu sodného zředěn 200 ml suchého tetrahydrofuranu a přikapán roztok 74,2 g (0,157 mol) 8-hydroxyoktyl-trifenylfosfonium bromidu v teplém dimethylsulfoxidu (75 ml). Reakční směs byla dále míchána při pokojové teplotě 30 min. Pak byla reakční směs ochlazená na 0 °C (ledová lázeň) a pomalu přikapán čerstvě předestilovaný butanal (11,3 g, 0,157 mol). Po přikapání celého množství butanalu je reakční směs míchána ještě 1 hod., pak nalita do ledové vody (250 ml) a extrahována etherem (3 x 150 ml). Extrakt promyt vodou, vysušen $MgSO_4$ a odpařen na rotační odparce.

Zbytek po odpaření extrahován petroletherem (3 x 70 ml), rozpouštědlo odpařeno na rotační odparce a zbytek vakuově předestilován. Bylo získáno 14,5 g (50%) (Z)-8-dodecen-1-olu, b.v. 90 až 92 °C/40 Pa. Čistota produktu je podle plyné chromatografie 97%. Zastoupení isomerů bylo stanoveno po acetylaci a poměru Z ku E je 94 ku 6. IČ, NMR a MS spektra jsou v soulase s uvedenou strukturou.

P ř í k l a d 2

Postupem podle příkladu 1, ale záměnou 8-bromoktan-1-olu a butanalu za ekvivalentní množství 1-bromtetradekanu a nonanalu se připraví (Z)-9-trikosen. Výtěžek modifikované Wittigovy reakce 81%. Zastoupení izomerů Z/E = 97/3. Retenční čas při plynové chromatografii a IČ, MS a NMR spektra jsou v soulase s uvedenou strukturou.

P ř í k l a d 3

Postupem podle příkladu 1, ale záměnou 8-bromoktan-1-olu a butanalu za ekvivalentní množství 9-bromnonan-1-olu a (E)-2-pentenalu se připraví (Z)-9-(E)-11-tetradekadien-1-ol. Výtěžek modifikované Wittigovy reakce 68%, obsah (Z), (E)-izomeru 93%. Retenční čas při plynové chromatografii a IČ, MS a NMR spektra jsou v soulase s uvedenou strukturou.

P ř í k l a d 4

Postupem podle příkladu 1, ale záměnou 8-bromoktan-1-olu a butanalu za ekvivalentní množství (E)-3-pentenylbromidu a 8-formyloktan-1-yl-acetátu se připraví (Z)-9-(E)-12-tetradekadien-1-yl-acetát. Výtěžek modifikované Wittigovy reakce 76%, obsah (Z), (E)-izomeru 95%. Retenční čas při plynové chromatografii a IČ, MS a NMR spektra jsou v soulase s uvedenou strukturou.

P ř í k l a d 5

Postupem podle příkladu 1, ale záměnou 8-bromoktan-1-olu a butanalu za ekvivalentní množství (Z)-4-nonenylbromidu a ethyl-6-formylhexanoátu se připraví ethylester kyseliny (Z)-7-(Z)-11-hexadekadienové, který po redukci lithiím aluminium hydridem (ether, 0 °C) poskytuje (Z)-7-(Z)-11-hexadekadien-1-ol. Výtěžek modifikované Wittigovy reakce 71%, obsah (Z), (Z)-izomeru 94,5%. Retenční čas při plynové chromatografii a IČ, MS a NMR spektra jsou v soulase s uvedenou strukturou.

P R E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob přípravy derivátů Z-alkenů obecného vzorce I



kde

R^1 je alkyl s 1 až 20 atomy uhlíku, alkenyl s 2 až 20 atomy uhlíku nebo alkoxykarbonylalkyl s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylové části a 1 až 20 atomy uhlíku v alkylové části a

R^2 je alkyl s 1 až 20 atomy uhlíku, alkenyl s 3 až 20 atomy uhlíku, omega-hydroxyalkyl s 2 až 20 atomy uhlíku, omega-R-O-alkyl s 2 až 20 atomy uhlíku v alkylu a kde R je běžná chránicí skupina.

Wittigovou reakcí aldehydu obecného vzorce II



kde

R^1 má význam uvedený výše,

se sloučeninou obecného vzorce III



kde

R^2 má význam uvedený výše,

Ph je fenyl a

X je atom halogenu,

vyznačující se tím, že se reakce provádí v přítomnosti methylsulfonylmethanidu sodného v polárním organickém rozpouštědle, například v dimethylsulfoxidu, tetrahydrofuranu nebo v jejich směsích při teplotě -60°C až 50°C , načež se reakční směs rozloží způsobem běžně známým u Wittigových reakcí.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se reakce provádí při teplotě 0 až 30°C .