



(12) CERERE DE BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. cerere: a 2010 00805

(22) Data de depozit: 06.09.2010

(41) Data publicării cererii:
30.04.2012 BOPI nr. 4/2012

(71) Solicitant:
• UNIVERSITATEA "BABEȘ-BOLYAI" DIN
CLUJ-NAPOCA - INSTITUTUL DE
CERCETĂRI ÎN CHIMIE "RALUCA RIPAN",
STR. MIHAIL KOGĂLNICEANU NR. 1,
CLUJ-NAPOCA, CJ, RO

(72) Inventatori:
• GÂNSCĂ LUCIA ILEANA, ALEEA BRATEȘ
NR. 10, BL. I, AP. 5, CLUJ-NAPOCA, CJ,
RO;

• ANDREICA ADRIANA MARIA, STR. 9 MAI
NR. 46, VIȘEU DE SUS, MM, RO;
• CIOTLĂUȘ IRINA, STR. PARÎNG NR. 37,
BL. T2, AP. 134, CLUJ-NAPOCA, CJ, RO;
• MAXIM SANDA MARIA,
ALEEA MOLDOVEANU NR. 13, BL. R9,
AP. 20, CLUJ-NAPOCA, CJ, RO;
• OPREAN IOAN, STR. DONATH NR. 109,
BL. P2, AP. 46, CLUJ-NAPOCA, CJ, RO

(54) PROCEDEU DE PREPARARE A ACETATULUI DE (Z)-9-TETRADECEN-1-IL

(57) Rezumat:

Invenția se referă la un procedeu de preparare a acetatului de (Z)-9-tetradecen-1-il. Procedeu conform invenției constă din supunerea de dihexin-mercur succesiv, în aceeași etapă, unei reacții de transmetalare cu litiu metalic și cuplare cu eter *t*-butilic al 8-bromoctan-1-olului, la presiune normală și temperatură de 95...100°C, obținându-se eterul *t*-butilic al 9-tetradecen-1-olului, care

se acetilează și se hidrogenează stereoselectiv în prezența catalizatorului NiP-2, utilizând, ca materii prime, 1-hexina, pentru a prepara dihexin-mercur, respectiv, 1,8-octan-diol, pentru a prepara eterul *t*-butilic al 8-bromoctan-1-olului.

Revendicări: 1



27

PROCEDEU DE PREPARARE A ACETATULUI DE (Z)-9-TETRADECEN-1-IL

DESCRIEREA INVENȚIEI

Prezenta invenție se referă la un procedeu de obținere a acetatului de (Z)-9-tetradecen-1-il, identificat în feromonul sexual pentru numeroase specii de insecte din ordinul *Lepidoptera* [1], utilizat în pomicultură.

Se cunosc procedee de obținere a acetatului de (Z)-9-tetradecen-1-il.

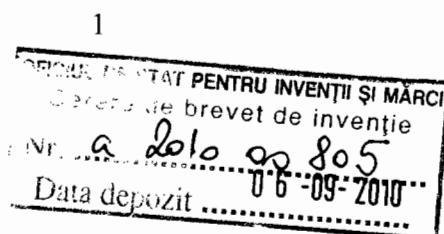
L.G. Batista-Pereira [2] și colaboratorii sintetizează acetatul de (Z)-9-tetradecen-1-il în 4 etape, prin reacția de alchilare a 1-hexinei cu 8-bromo-octan-1-ol, la temperatura de -30°C , utilizând ca solvent hexametilfosforamida (HMPA - $[(\text{CH}_3)_2\text{N}]_3\text{PO}$) sau DMI, reacția fiind mediată de 2 echivalenți de butil-litiu.

G.Yu. Ishmuratov [3] și colaboratorii realizează o cale de sinteză a acetatului de (Z)-9-tetradecen-1-il în 10 etape, după schema $\text{C}_{10}+\text{C}_4$.

Acidul 10-undecenoic este transformat în acetatul de 10-undecen-1-il, care este supus unor reacții de hidroborare și oxidare Jones, obținându-se acidul 11-acetoxi-undecanoic. Decarboxilarea oxidativă a acidului 11-acetoxi-undecanoic duce la formarea 1-acetoxi-9-decenei, alchenă cu dubla legătură terminală, care este supusă reacției de bromurare și dehidrobromurare (Bu^tOK) în prezența unei cantități catalitice de eter coroană (dibenzo-18-coroană-6), obținându-se 9-decin-1-olul, sintonul C_{10} , a cărui funcțiune $-\text{OH}$ este protejată cu 2,3-dihidropiran.

Reacția de alchilare are loc între derivatul litiat al 1-tetrahidropiraniloxi-9-decenei și bromura de butil (sintonul C_4). Compusul format este supus unei hidromagnezieri cu Bu^tMgBr în prezența catalizatorului Cp_2TiCl_2 [dicloro bis(ciclopentadienil)titan (IV)] și acetilare. Acetatul de (Z)-9-tetradecen-1-il se obține cu o puritate stereoizomerică de 98%.

A.S. Subbaraman și colaboratorii [4] dezvoltă o cale de sinteză pornind de la acidul aleuritic care este transformat în esterul metilic și supus scindării cu NaIO_4 obținându-se compușii C_9 și C_7 . Compușii individuali pot fi separați prin cromatografie pe coloană, dar această metodă nu corespunde sintezei la scară largă. Distilarea produsului de reacție la presiune redusă și temperatura înaltă, necesară separării compușilor, conduce la polimerizare. În aceste condiții, amestecul produsului de reacție



Y. Yu. Ishmuratov
Ch. Molteni
Y. Yu. Ishmuratov
L. G. Batista-Pereira

a fost tratat direct cu dihidropiran (DHP) în prezență de piridinium *para*-toluensulfonat (PPTS) pentru a conduce la aldehida piranilată, care a putut fi separată de 8-formil-octanoatul de metil prin distilare.

Reacția Wittig Z-selectivă dintre 8-formil-octanoatul de metil și bromura de pentil-trifenilfosfoniu, anionul dimsil fiind folosit ca și bază, conduce la (Z)-9-tetradecenoatul de metil, prin a cărui reducere cu Li_2AlH_4 și acetilare se obține acetatul de (Z)-9-tetradecen-1-il.

În procedeul elaborat de **L.G.Batista-Pereira** solventul folosit în reacția de alchilare este hexametilfosforamida (HMPA), solvent dovedit a fi cancerigen prin inhalare [5] sau 1,3-dimetil-2-imidazolidonă (DMI). De asemenea, temperatura de -30°C este greu de realizat, iar butil-litiu necesită condiții speciale de păstrare și manipulare.

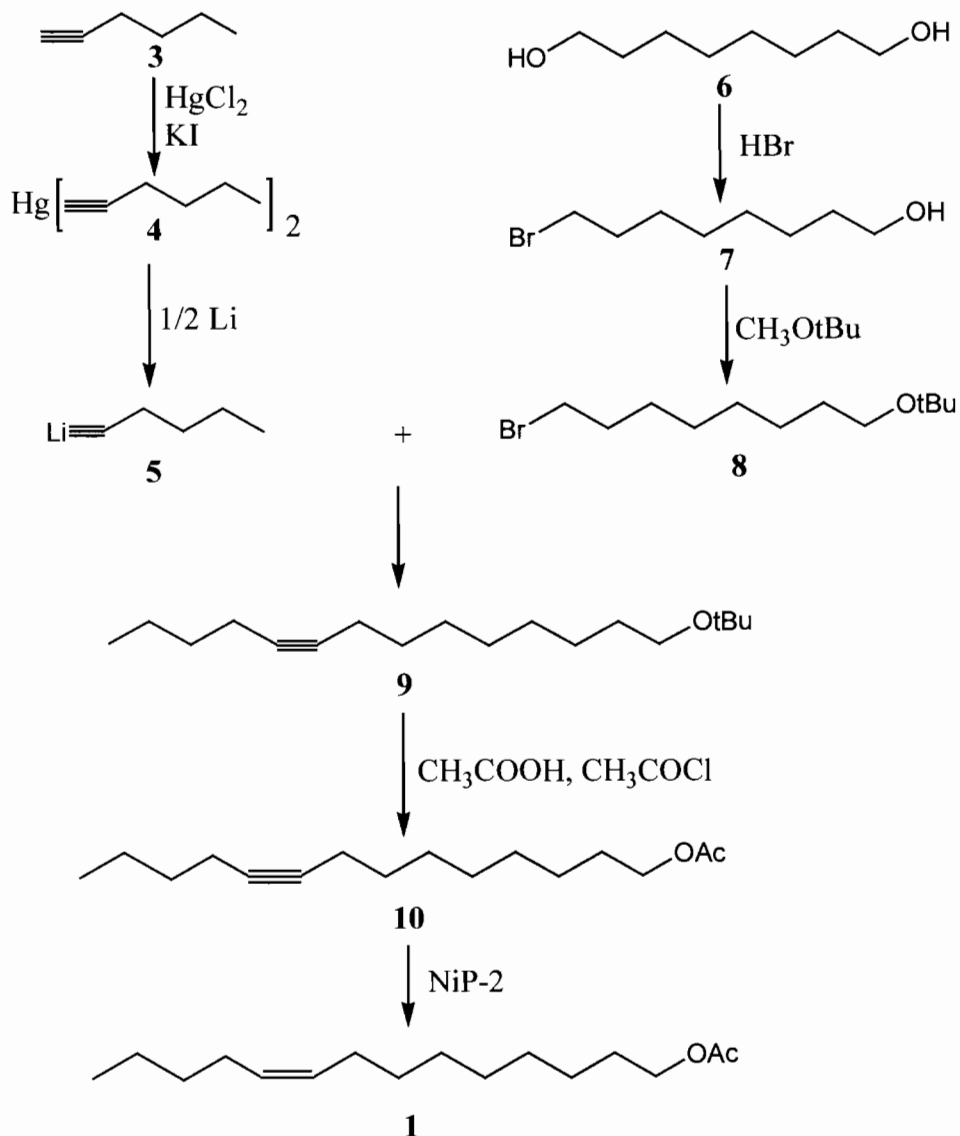
Celelalte două căi de sinteză menționate implică un număr mare de etape și necesită reactivi speciali.

Procedeul conform invenției înlătură dezavantajele de mai sus, prin aceea că se bazează pe obținerea derivatului mercuric al unei 1-alchine, care se supune unei reacții de transmetalare cu litiu metalic, urmată de reacția de cuplare cu un α,ω -haloalchilalcool protejat.

Procedeul conform invenției prezintă următoarele avantaje:

- utilizează materii prime accesibile: 1-hexina și 1,8-octan-diolul.
- 1-hexina se poate păstra timp îndelungat sub formă de dihexin-mercur, substanță solidă, stabilă.
- reacția de transmetalare a derivatului mercuric cu litiu metalic și reacția de alchilare cu α,ω -haloalchilalcoolul protejat se desfășoară succesiv în același mediu de reacție, solventul folosit fiind diglima (dietilenglicoldimetileter), iar temperatura de reacție și post reacție este cuprinsă între $95^\circ-115^\circ$ și se poate realiza pe instalație.
- se obțin randamente bune
- puritatea izomerică a produsului final este 94%

Se dă în continuare un exemplu de realizare a procedurii conform invenției:



Obținerea dihexin-mercurului (4)

Într-un balon cu fund rotund prevăzut cu agitare mecanică și pâlnie de picurare, se introduc 163 g KI dizolvată în 163 ml apă. Se adaugă apoi 66 g HgCl_2 , iar amestecul de reacție se agită până la completa dizolvare a sării de mercur. Se adaugă 125 ml soluție 10% NaOH . Reactivul obținut se răcește cu gheață și sare. Peste acest amestec se picură 16,4 g 1-hexină dizolvată în 700 ml alcool etilic bine răcit.

Y. M. S.
 Anoliteia
 Y. M. S.
 S. M. A. I. U.
 Lyra

Precipitatul obținut se filtrează și se spală pe filtru cu 100 ml alcool etilic apos 50% bine răcit. Se obțin 56,99 g dihexin-mercur cu p.t = 96 ° C. Randament =78,51%.

Obținerea 8-bromo-octan-1-olului (7)

Într-un balon cu fund rotund prevăzut cu refrigerent ascendent și baie de încălzire, se introduc 73 g 1,8-octandiol, 40,5 g HBr 47%, 250 ml benzen și porțelan poros. Amestecul de reacție se menține 2,5 ore la reflux. Se decantează faza organică, se spală succesiv cu saramură și soluție saturată de NaHCO₃. Se usucă pe MgSO₄ anhidru, se filtrează și solventul se concentrează la rotavapor.

Se obțin 62,7 g 8-bromo-octan-1-ol cu o puritate gaz-cromatografică de 97 %. Randament=60 %.

SM (m/z,%):190(1); 135(1); 111(1); 109(1); 84(1); 164(16,58); 148(16,58); 150(16,58); 83(38,04); 69(77,07); 55(100); 41(82,92); 31(40,97).

Obținerea eterului *t*-butilic al 8-bromo-octan-1-olului (8)

Într-un balon cu fund rotund se introduc 65 g 8-bromo-octan-1-ol, se adaugă 344,5 ml eter metil-*terț*-butilic și sub răcire se adaugă în porții 20,8 ml acid sulfuric concentrat. Amestecul de reacție se menține la 40°C. Mersul reacției se urmărește prin cromatografie pe strat subțire (CSS) - (eluent - benzen:eter 2:1, detectant - acid sulfuric d=1,18).

Amestecul de reacție se diluează cu apă. După îndepărtarea la rotavapor a eterului metil-*terț*-butilic, amestecul de reacție se extrage cu eter etilic. Extractul etilic se spală cu o soluție saturată de NaHCO₃ până la pH = 8-8,5. Se usucă pe MgSO₄ anhidru, se filtrează și solventul se îndepărtează la rotavapor.

Se obțin 53,56 g eter *t*-butilic al 8-bromo-octan-1-olului cu o puritate gaz-cromatografică de 97%. Randament=65%.

SM (m/z,%): 249 (20,58); 211 (1); 193 (1); 162 (1); 149 (1); 135 (1); 111 (1); 95 (1); 87(1); 59 (100); 41 (45,58); 29 (14,70).

Andreica
y
Suzana
Lyon

Obținerea eterului *t*-butilic al 9-tetradecin-1-olului (9)

Într-un balon cu fund rotund prevăzut cu agitare mecanică, refrigerent ascendent, pâlnie de picurare, termometru și ștuț pentru introducerea gazului inert, se introduc 34 ml diglimă anhidră, 5 g dihexin-mercur și 0,19 g litiu metalic. Amestecul se încălzește timp de 2 ore la 95⁰-100⁰ C, după care se picură 7,28 g 1-bromo-butan.

Reacția se perfectează 3 ore între 100⁰-115⁰ C.

Amestecul de reacție se toarnă peste aproximativ 100 g gheață zdrobită. Se extrage de trei ori cu eter de petrol. Extractele eterice reunite se spală succesiv cu o soluție 10% HCl, apă și saramură până la pH neutru.

Se usucă pe Na₂SO₄ anhidru, se filtrează și solventul se îndepărtează la rotavapor.

Se obțin 1,5 g eter *t*-butilic al 9-tetradecin-1-olului cu o puritate gaz-cromatografică de 52%. Randament = 40,98 %.

SM (m/z,%): 251(14,21); 152(1); 123(16,66); 109(24,01); 95(51,96); 81(58,82); 57(100); 41(45,58); 29(13,72).

Obținerea acetatului de 9-tetradecin-1-ol (10)

Într-un balon cu fund rotund se adaugă 19,6 g eter *t*-butilic al 9-tetradecin-1-olului, 74 ml amestec acid acetic glacial:clorură de acetil 10:1 și porțelan poros. Amestecul de reacție se refluxează 4-5 ore. Mersul reacției se urmărește prin cromatografie pe strat subțire (CSS) - (eluent - benzen:eter 2:1, detectant - acid sulfuric d=1,18).

Amestecul de reacție se toarnă peste 100 g gheață mărunțită și se extrage după topirea gheții, de trei ori, cu eter de petrol. Extractele eterice se spală cu apă și soluție saturată de NaHCO₃ până la pH = 7, se usucă pe MgSO₄ anhidru. După filtrare și îndepărtarea solventului la rotavapor se obțin 14,47 g acetat de 9-tetradecin-1-ol cu o puritate gaz-cromatografică de 70%. Randament=78 %.

SM (m/z,%): 209(1); 192(1); 177(1); 163(1); 150(1); 29(1); 135(11,65); 121(15,53); 107(17,47); 96(62,13); 81(73,78); 67(60,19); 55(43,20); 43(100).

Handwritten notes:
Găsiți
Cărbuni
Jen
Smaxim
h goa

Obținerea acetatului de (Z)-9-tetradecen-1-il (1)

Într-un balon cu fund rotund prevăzut cu agitare magnetică și două robinete pentru intrarea și ieșirea hidrogenului, se introduc 0,5 g acetat de nichel dizolvat în 12 ml alcool etilic 95%. Balonul a fost conectat la instalația de hidrogenare. Catalizatorul NiP-2 se prepară în curent de hidrogen.

Catalizatorul a fost obținut prin adăugarea a 0,1 g NaBH_4 dizolvată în 2,5 ml alcool etilic 95% la soluția de acetat de nichel. Se oprește curentul de hidrogen și se adaugă 0,25 ml etilendiamină și 3 g acetat de 9-tetradecen-1-il. Hidrogenarea s-a terminat în momentul în care se oprește consumul de hidrogen.

La amestecul de reacție se adaugă 12 ml eter etilic, se filtrează, iar precipitatul de pe filtru se spală cu 12 ml eter etilic. La filtrat se adaugă 23 ml apă, se separă faza organică care se spală succesiv cu 5 ml HCl 10% și apă până la pH=7. Se usucă pe Na_2SO_4 anhidru. După îndepărtarea eterului etilic la rotavapor se obțin 2,5 g acetat de (Z)-9-tetradecen-1-il cu o puritate gaz-cromatografică de 94%.

Randament = 82,78 %.

SM (m/z,%): 194(10,78); 166(1); 151(1); 152(1); 138(1); 124(1); 110(17,64); 96(42,15); 81(58,82); 67(57,84); 55(77,45); 43(100%); 29(14,70).

Luca
Andreea
yu
SMaxim
Lgora

BIBLIOGRAFIE

1. <http://www-pherolist.slu.se>
2. L.G.Batista-Pereira, K. Stein, Andre F. de Paula, J.A. Moreira, I. Cruz, Maria de Lourdes, C. Figueiredo, J. Perry, Jr. A.G. Correa, *J. Chem. Ecol.*, **2006**, 32, 1085-1099.
3. G. Yu. Ishmuratov, R. Ya. Kharisov, M. P. Yakovleva, O. V. Botsman, R. I. Galeeva, N. M. Ishmuratova, G. A. Tolstikov, *Russian Chemical Bulletin*, **1998**, 47 (8), 1595.
4. A. S. Subbaraman, S. Mithran, V. R. Mamdapur, *Molecules*, **1998**, 3, 35-40.
5. Huang Di, Zhang Jinming, Liang Xiaoman, *Chinese Journal of Cancer Research*, **1995**, 7(4), 258-261

Yan
Antheica
Yen
Smaxin
Lysa

REVEDICARE

Procedeu de preparare a acetatului de (Z)-9-tetradecen-1-il în care, din dihexin-mercur supus succesiv unei reacții de transmetalare cu litiu metalic și cuplare cu eterul *t*-butilic al 8-bromo-octan-1-olului la presiune normală și temperatura de 95⁰-100⁰ C, se obține eterul *t*-butilic al 9-tetradecin-1-olului, care se acetilează și se hidrogenează stereoselectiv în prezența catalizatorului NiP-2.

Ușor
Analiza
ye
Smaxim
Lipza