

CZU: 633.15:632.7

DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.4431723>

METODĂ DE SINTEZĂ A RACEMATULUI DE 8-METILDECAN-2-IL PROPANOAT, COMPONENTA DE BAZĂ A FEROMONULUI SEXUAL AL VIERMELUI VESTIC AL RĂDĂCINILOR DE PORUMB, *DIABROTICA VIRGIFERA VIRGIFERA LE CONTE*

Andrei NEGUȚA, *Elena NEGUȚA

Institutul de Genetică, Fiziologie și Protecția Plantelor
*Universitatea de Stat din Moldova

În lucrare este relatată o metodă de sinteză a racematului de 8-metildecan-2-il propanoat din materii prime disponibile comercial. Aceasta implică cuplarea încrucișată a 2-brombutanului cu reactivul Grignard, format din hexametilenclorhidrină și magneziu, pentru a obține 7-metilnonan-1-olul care este oxidat cu până la aldehydă cu clorocromat de piridiniu. Ulterior, aldehyda este cuplată cu reactivul Grignard, format din iodură de metil și magneziu, iar alcoolatul obținut este esterificat cu anhidridă propanoică. Racematul de 8-metildecan-2-il propanoat este utilizat în calitate de feromon sexual al viermelui vestic al rădăcinilor de porumb.

Cuvinte-cheie: 8-metildecan-2-il propanoat, 8-metildecan-2-ol, 7-metilnonan-1-ol, 7-metilnonanal, *Diabrotica Virgifera Virgifera Le Conte*, sinteză, feromoni, viermele vestic al rădăcinilor de porumb.

METHOD OF SYNTHESIS OF RACEMIC 8-METHYLDECAN-2-YL PROPANOATE, THE BASIC COMPONENT OF THE SEX PHEROMONE OF THE WESTERN CORN ROOTWORM, *DIABROTICA VIRGIFERA VIRGIFERA LE CONTE*

This paper relates a synthesis method of 8-methyldecan-2-yl propanoate racemate from commercially available chemicals. It implies cross-coupling of 2-bromobutane with Grignard reagent formed of hexamethylene chlorohydrin and magnesium. The obtained 7-methylnonan-1-ol is oxidized to aldehyde with pyridinium chlorochromate and coupled with the Grignard reagent obtained from methyl iodide and magnesium. The resulted alcohol was esterified with propanoic anhydride. The racemate of 8-methyldecan-2-yl propanoate is applied as a sex pheromone of the western corn rootworm.

Keywords: 8-methyldecan-2-yl propanoate, 8-methyldecan-2-ol, 7-methylnonan-1-ol, 7-methylnonanal, *Diabrotica virgifera virgifera Le Conte*, synthesis, pheromones, western corn rootworm.

Introducere

Agricultura modernă este în continuă căutare a noilor metode de protecție a plantelor care să fie prietenoase cu mediul înconjurător și să fie sustenabile în aplicare. Feromonii sexuali ai insectelor dăunătoare sunt o metodă naturală, simplă și specifică de luptă cu dăunătorii, care este aplicată cu succes în agricultură. Specia *Diabrotica virgifera virgifera Le Conte* este originară din America Centrală, dar în a doua jumătate a secolului trecut a dezvoltat populații extrem de numeroase în cordonul de porumb din Statele Unite, unde a devenit un dăunător extrem de grav pentru agricultură. În prezent, viermele vestic al rădăcinilor de porumb a devenit o prezență obișnuită și în culturile de porumb din Europa și se răspândește tot mai mult în întreaga lume.

Feromonul sexual produs de femelele de *Diabrotica virgifera virgifera Le Conte* a fost izolat și identificat de către Guss și col. [1] în 1982, ca 8-metildecan-2-il propanoat. O substanță care are doi atomi de carbon chirali, deci și 4 izomeri optici (Fig.1).

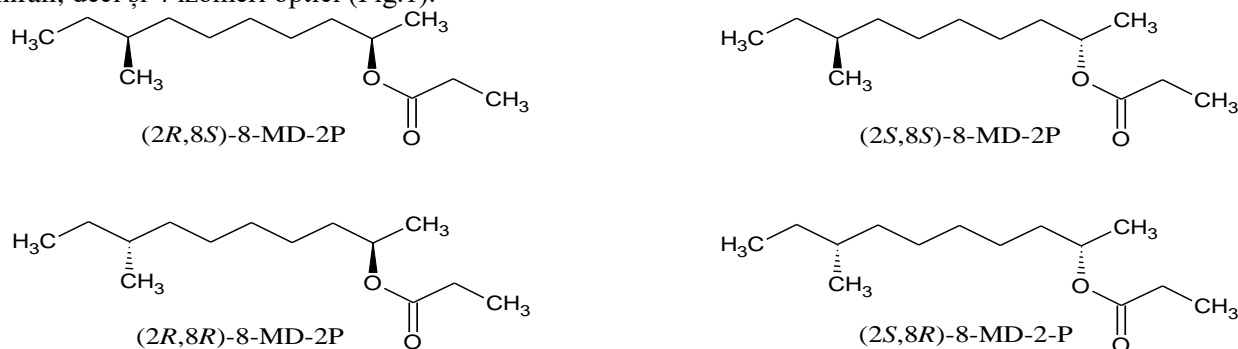


Fig.1 Izomerii optici ai 8-metildecan-2-il propanoatului

În literatura de specialitate se întâlnesc aproximativ 16 metode de sinteză [2-9] a acestei substanțe atât sub formă de racemat, cât și sub formă de izomeri separați. La testarea [10] amestecurilor de diferiți stereozomeri de 8-metildecan-2-il propanoat nu au fost detectate efecte de synergism sau inhibare a atracției. Aceste rezultate justifică utilizarea unui amestec stereozimeric de 8-metildecan-2-il propanoat ca agent de atracție.

Rezultate și discuții

La efectuarea acestei sinteze ne-am folosit de metoda elaborată de către G.Cahiez și col. [11,12], care au descris prepararea cu randamente bune a reactivilor Grignard din clorurile de alchil care dețin gruparea alcoolică în poziția ω, unde la prima etapă are loc metalizarea alcoolului cu MeMgCl sau i-PrMgCl și apoi inserția de magneziu în legătura carbon-clor a cloralcoolatului de tip ClMgO(CH₂)_nCl. Această procedură ne permite să dezvoltăm o nouă metodă eficientă, unde în același vas de reacție clorura de butil (1) reacționează cu 2 echivalenți de magneziu pentru a da BuMgCl (2) + 1 echivalent de Mg. Apoi, adăugarea de 6-clorohexan-1-ol (3) în diapazonul de temperaturi de la -10°C și până la temperatura ambiantă duce la formarea cantitativă a alcoolatului de magneziu, iar încălzirea la reflux provoacă interacțiunea acestuia cu al doilea echivalent de magneziu, pentru a da alcoolatul Grignard (4) cu un randament de 97% [12]. Trebuie remarcat faptul că inserția magneziului în legătura C-Cl are loc cu ușurință, deoarece al doilea echivalent al magneziului prezent în amestecul de reacție este deja activat și foarte reactiv. Reactivul Grignard (4) ulterior este cuplat cu 2-brombutanul (5) în prezență de Li₂CuCl₄ (0,1 mol%), pentru a obține 7-metilnonan-1-olul (6). Acesta din urmă a fost oxidat până la aldehidă folosind clorocromat de piridiniu denumit și reagentul Corey-Suggs. 7-Metilnonanalul (7) obținut în urma oxidării a fost cuplat cu reactivul Grignard format din iodură de metil și magneziu. Amestecul de reacție a fost agitat la temperatura camerei și alcoolatul rezultat a fost apoi esterificat cu anhidridă propanoică pentru a da componenta feromonală (8).

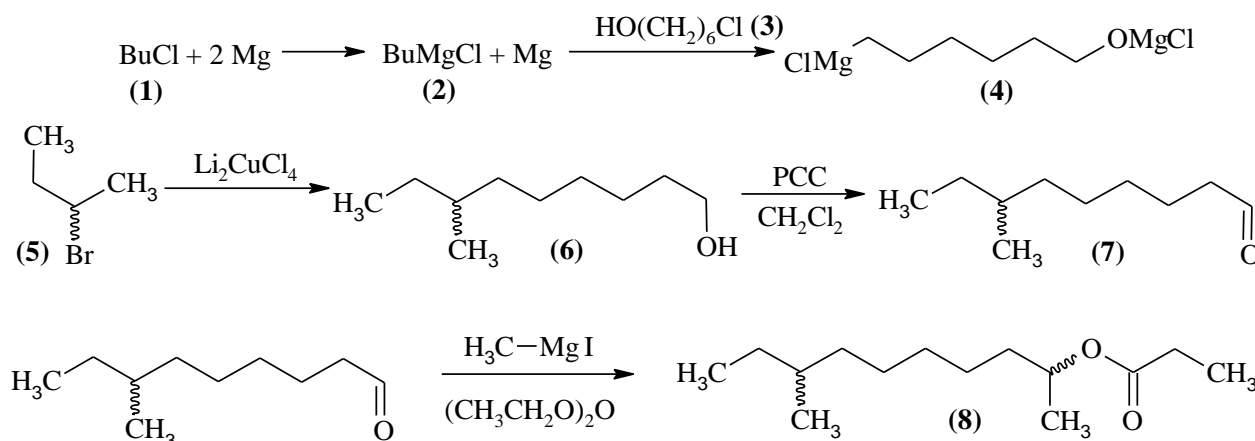


Fig.2 Schema de sinteză a racematului de 8-metildecan-2-il propanoat

Material și metode

Sintezele s-au efectuat cu reagenți procurați de la companiile „Sigma-Aldrich”, „Acros Organics” și „Alfa Aesar”, fiind folosiți în sinteză fără o purificare prealabilă, 6-clorhexan-1-olul a fost sintetizat în laborator din 1,6-hexandiol, iar iodura de metil – din KI, metanol și acid fosforic. Puritya substanțelor sintetizate a fost confirmată cu ajutorul cromatografiei în strat subțire, cromatografiei gaz-lichid, precum și prin stabilirea unghiurilor de refracție.

7-Metilnonan-1-ol (6). Într-un balon rotund de 1 L, pe care sunt montate un agitator mecanic, o pâlnie de picurare, un termometru și un condensator, au fost introduse 20,5 g (843 mmol) de magneziu și 100 mL de tetrahidrofuran (THF), la care sub agitare puternică s-a adăugat instant (1,5 g, 14 mmol) bromură de etil. După mai puțin de 1 min amestecul a devenit verzui și temperatura a crescut la 28–30°C. Amestecul de reacție a fost apoi agitat la 50°C și o soluție de 1 clorbutan (35,76 g, 386 mmol) și THF anhidru (250 mL) a fost adăugată prin picurare timp de la 20 până la 30 de minute. După sfârșitul adăugării, agitarea a fost continuată timp de 3 ore la 45°C. Amestecul de reacție a fost răcit la -10°C și s-a adăugat prin picurare timp de

10 minute 6-clorhexanol (54,65 g, 400 mmol). Baia de răcire a fost îndepărtată și amestecul de reacție a fost agitat timp de o oră. Produsul a fost apoi încălzit la reflux timp de 5 ore. După răcire la 0°C, la reactivul Grignard $\text{ClMgO}(\text{CH}_2)_6\text{MgCl}$ obținut, într-o singură porție s-a adăugat Li_2CuCl_4 în THF (50 mL) (0,1 mol%), urmată de picurarea soluției de 2-brombutan (52,07 g, 380 mmol) în THF (50 mL), temperatura menținându-se la 30°C. Apoi amestecul a fost agitat încă o oră și a fost lăsat peste noapte la temperatura ambiantă. Amestecul a fost turnat într-o soluție apoasă de NH_4Cl și extras cu eter dietilic, iar stratul organic a fost spălat cu o soluție saturată de NaHCO_3 și salifiat de NaCl , apoi uscat cu MgSO_4 anhidru. După concentrare la rotoevaporator s-a obținut aproximativ 43,0 g (randament 68%) de produs brut, care a fost purificat prin distilare sub presiune redusă (t.f. 90°C/20 mmHg; 217°C/760 mmHg, indicele de refracție = 1,429).

7-Metilnonanal (7). Într-un balon de 500 mL dotat cu un agitator mecanic s-a adăugat o soluție de 7-Metilnonan-1-ol (7,91 g, 50 mmol) și DCM (clorură de metilen, 50 mL) la o suspensie de clorocromat de piridiniu (PCC) (14 g, 65 mmol) în DCM anhidru (65 mL) și amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 2,5 h urmat de diluare cu hexan (150 mL) și filtrare prin o coloană scurtă de silicagel, utilizând ca eluent un amestec de hexan și eter dietilic. Filtratul combinat cu eluentul a fost concentrat la rotoevaporator, iar produsul brut a fost purificat prin distilare sub presiune redusă obținând 7-metilnonanalul (6,2 g, 80%; t.f. 88°C/20 mmHg, 207°C/760 mmHg, indicele de refracție = 1,4216).

Propanoatul de 8-metildecen-2-il (8). La reactivul Grignard preparat din iodură de metil (8 g, 56 mmol) și magneziu (1,45 g, 60 mmol) în THF anhidru (50 mL) răcit la 0°C, se adaugă prin picurare o soluție de 7-Metilnonanal (5 g, 32 mmol) și THF anhidru (50 mL), apoi amestecul a fost agitat la temperatura ambiantă timp de 6 ore (monitorizat prin gaz cromatografie (GC)). După ce amestecul a fost răcit la 0-5°C, s-a adăugat prin picurare un amestec de anhidridă propanoică (4,16 g, 32 mmol) și THF (25 mL) și amestecul a fost lăsat peste noapte la temperatura ambiantă. Amestecul de reacție a fost turnat într-o soluție apoasă de NH_4Cl și produsul a fost extras cu eter dietilic. Straturile organice după combinare au fost spălate cu o soluție apoasă de NaHCO_3 , apă și salifiat de NaCl , apoi uscate cu MgSO_4 anhidru și concentrate la rotoevaporator. Reziudul a fost purificat pe o coloană de silicagel folosind ca eluent un amestec de hexan și etilacetat (4:1) pentru a obține propanoatul de 8-metildecen-2-il, care a fost analizat la cromatograful de gaze de model Agilent 8860 dotat cu coloana de model HP-5, unde timpul de retenție a corespuns cu a standardului de referință demonstrând o puritate de 98,6% (5,26 g, 72%; $n_D^{20} = 1,4225$, t.f = 260 °C/760 mmHg).

Concluzii

1. Având ca scop eficacitatea economică și ecologică de sinteză a substanței date am realizat următoarea schemă care poate fi ușor scalabilă la nivel industrial, conținând doar 3 etape de sinteză, dacă excludem prepararea reactivilor inițiali.
2. Metalarea grupei –OH cu reactivul de BuMgCl ne permite să facem o economie considerabilă prin aceea că evităm folosirea agenților de protecție a grupei hidroxil, precum și etapele de protejare-deprotejare, care salvează timp și reactivi.
3. 8-Metildecen-2-olul este trecut în ester direct în balonul de reacție, esterificând alcoolatul de magneziu format cu anhidridă propanoică, ceea ce ne scutește de etapele de izolare a alcoolului și de esterificare a lui.
4. 8-Metildecen-2-il propanoatul obținut sub formă de racemat va fi testat în calitate de feromon sexual al viermelui vestic al rădăcinilor de porumb, fără o separare a enantiomerilor, deoarece aceștia nu interferează nicicum atractivitatea speciei.

Referințe:

1. GUSS, P.L., TUMLINSON, J.H., SONNET, P.E. and PROVEAUX, A.T. Identification Of A Female-Produced Sex Pheromone Of The Western Corn Rootworm. In: *Journal of Chemical Ecology*, 1982, vol.8, no.2, p.545, <https://doi.org/10.1007/BF00987802>
2. MORI, K., WATANABE, H. Synthesis of the propionates of (2R, 8R)- and (2S, 8R)-8-methyl-2-decanol, the pheromone of the western corn rootworm, employing chiral compounds of microbial origin as starting materials. In: *Tetrahedron*, 1984, vol.40, no.2, p.299-303, [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)91175-5](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)91175-5)
3. SONNET, P.E., CARNEY, R.L., HENRICK, C. Synthesis of stereoisomers of 8-methyl-2-decanol and esters attractive to several Diabrotica Sp. In: *Journal of Chemical Ecology*, 1985, vol.11, no.10, p.1371-1387. <https://doi.org/10.1007/BF01012138>

4. ABRAMS, S.R., SHAW, A.C. Preparation of 8-methyl-2-decanol: General synthesis of diastereomeric mixtures of alkyl branched insect pheromones. In: *Journal of Chemical Ecology*, 1987, vol.13, no.8, p.1927-1933. <https://doi.org/10.1007/BF01013241>
5. GUSS, P.L., TUMLINSON, J.H., SONNET, P.E. and PROVEAUX, A.T. Synthetic Pheromone 8-Methyl-2-Decanol Propanoate, *Patent US 4,734,524*, Mar. 29, 1988
6. FERREIRA, B., SIMONELLI, F. Synthesis of two stereoisomers of the propanoate ester of 8-methyl-2-decanol using remote asymmetric induction. In: *Tetrahedron*, 1990, vol.46, no.18, p.6311-6318. [https://doi.org/10.1016/S0040-4020\(01\)96003-X](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)96003-X)
7. NAOSHIMA, Y., MUNAKATA, Y., YOSHIDA, S., FUNAI, A. Synthesis of chiral alcohol and ester pheromones through enzyme-catalysed hydrolysis using *Pseudomonas fluorescens* lipase: preparation of (2R,6S,10S)-6,10-14-Trimethylpentadecan-2-ol and the propionate of (2R,8R)-8-methyldecan-2-ol. In: *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, 1991, p.549-553. <https://doi.org/10.1039/P19910000549>
8. MORI, K. New Syntheses of 1,7-Dimethylnonyl Propanoate, the Western Corn Rootworm Pheromone, in Four Different Ways via Cross Metathesis, Alkylation and Coupling Reactions. In: *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 2010, vol.74, no.3, p.595-600. <https://doi.org/10.1271/bbb.90805>
9. ZHI-FENG SUN, TAO ZHANG, JINYANG LIU, ZHEN-TING DU, HUAJI ZHENG Asymmetric Total Synthesis of Four Stereoisomers of the Sex Pheromone of the Western Corn Rootworm. In: *Molecules*, 2018, vol.23, p.667 <https://doi.org/10.3390/molecules23030667>
10. GUSS, P.L., SONNET, P.E., CARNEY, R.L., BRANSON, T.F., TUMLINSON, J.H. Response of *Diabrotica virgifera virgifera*, *D.v. zea* and *D.porracea* to stereoisomers of 8-methyl-2-decyl propanoate, In: *Journal of Chemical Ecology*, 1984, vol.10, no.7, p.1123, <https://doi.org/10.1007/BF00987518>
11. CAHIEZ, G., ALEXAKIS, A., NORMANT, J.F Derives organomagnesiens ω -alcooolates: Preparation et proprietes. In: *Tetrahedron Letters*, 1978, no.33, p.3013-3014.
12. CAHIEZ, G., GUERRET, O., MOYEUX, A., DUFOUR, S. and LEFEVRE, N. Eco-Friendly and Industrially Scalable Synthesis of the Sex Pheromone of *Lobesia botrana*. Important Progress for the Eco-Protection of Vineyard, In: *Organic Process Research & Development*, 2017, no.21, p.1542-1546, <https://doi.org/10.1021/acs.oprd.7b00206>

Date despre autori:

Andrei NEGUȚA, cercetător științific, Institutul de Genetică, Fiziologie și Protecția Plantelor.

E-mail: andrei.negutza@gmail.com

Elena NEGUȚA, doctorandă, Școala doctorală *Științe Chimice*, Universitatea de Stat din Moldova; cercetător științific, Institutul de Genetică, Fiziologie și Protecția Plantelor.

E-mail: elena.negutza@gmail.com

Prezentat la 30.10.2020