

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

**VIỆN HÀN LÂM KHOA HỌC
VÀ CÔNG NGHỆ VIỆT NAM**

HỌC VIỆN KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ



NCS. LÊ VĂN DŨNG

**NGHIÊN CỨU TỔNG HỢP MỘT SỐ PHEROMONE
CÔN TRÙNG DẠNG ALCOHOL CHỨA NHÓM METHYL
LIÊN KỀ VÀ (Z)-ALKEN-1-OL**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ HÓA HỌC

Tp. HCM – Năm 2023

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

VIỆN HÀN LÂM KHOA HỌC
VÀ CÔNG NGHỆ VIỆT NAM

HỌC VIỆN KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ

LÊ VĂN DŨNG

**NGHIÊN CỨU TỔNG HỢP MỘT SỐ PHEROMONE
CÔN TRÙNG DẠNG ALCOHOL CHỨA NHÓM METHYL
LIÊN KỀ VÀ (Z)-ALKEN-1-OL**

Chuyên ngành: Hóa hữu cơ

Mã số: 9.44.01.14

LUẬN ÁN TIẾN SĨ HÓA HỌC

NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC:

1. PGS. TS. ĐẶNG CHÍ HIỀN

2. GS. TSKH. NGUYỄN CÔNG HÀO

TP. HCM – 2023

LỜI CẢM ƠN



Trước hết, tôi xin cảm ơn Học viện Khoa học và Công nghệ, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam đã tạo điều kiện thuận lợi để tôi hoàn thành luận án tiến sĩ.

Tôi xin chân thành cảm ơn đến PGS.TS. Đặng Chí Hiền và GS. TSKH. Nguyễn Công Hào và quý thầy cô Viện Công nghệ Hóa học đã truyền đạt kiến thức, hướng dẫn tận tình, tạo mọi điều kiện cho tôi trong suốt thời gian thực hiện đề tài nghiên cứu.

Tôi xin chân thành cảm ơn TS. Nguyễn Hồng Ứng, Khoa Nông nghiệp trường Đại học Trà Vinh đã tư vấn giúp tôi nhiều kiến thức giá trị khi thử nghiệm sinh học trên đồng ruộng.

Tôi xin chân thành cảm ơn Ban giám hiệu, tất cả quý thầy cô Trường THPT Diệp Minh Châu đã nhiệt tình hỗ trợ tôi trong quá trình học tập và nghiên cứu.

Tôi cảm ơn các bạn sinh viên, các bạn học viên cao học, các bạn nghiên cứu sinh đã đồng viên, chia sẻ trong quá trình tôi thực hiện đề tài. Cảm ơn tất cả người thân trong gia đình đã luôn đồng viên tinh thần để giúp tôi hoàn thành luận án.

Xin chân thành cảm ơn!

Thành phố Hồ Chí Minh, năm 2023

Nghiên cứu sinh

Lê Văn Dũng

LỜI CAM ĐOAN

Luận án Tiến sĩ Hóa học: “**Nghiên cứu tổng hợp một số pheromone côn trùng dạng alcohol chứa nhóm methyl liền kề và (Z)-alken-1-ol**” do tôi thực hiện, các số liệu, kết quả đều là trung thực.

Thành phố Hồ Chí Minh, năm 2023

Nghiên cứu sinh

Lê Văn Dũng

MỤC LỤC

MỤC LỤC	5
DANH MỤC CÁC KÝ HIỆU, CÁC CHỮ VIẾT TẮT	1
DANH MỤC CÁC BẢNG	3
DANH MỤC CÁC HÌNH	4
DANH MỤC CÁC SƠ ĐỒ.....	6
MỞ ĐẦU.....	8
CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN	11
1.1. Giới thiệu về pheromone	11
1.1.1. Định nghĩa pheromone	11
1.1.2. Đặc điểm và phân loại pheromone	11
1.1.3. Các dạng cấu trúc pheromone thường gặp	13
1.2. Giới thiệu một số pheromone côn trùng ở Việt Nam	15
1.2.1. Đuông dừa	15
1.2.2. Bọ xít muỗi	17
1.2.3. Sâu tơ	18
1.2.4. Bọ hà khoai lang	22
1.2.5. Sâu keo mùa thu	24
1.3. Tổng quan về vấn đề nghiên cứu.....	27
1.3.1. Tổng hợp một số hợp chất racemic của các alcohol bậc 2 chứa nhóm thế methyl liền kề	27
1.3.2. Tổng hợp các hợp chất chứa một nối đôi (Z)-alken-1-ol	29
CHƯƠNG 2. NGHIÊN CỨU	36
2.1. Nội dung nghiên cứu	37
2.1.1. Tổng hợp và thử nghiệm các alcohol bậc 2 chứa nhóm thế methyl liền kề theo quy tắc Cram và xác định cấu trúc (tỷ lệ đồng phân cấu hình <i>threo</i> : <i>erythro</i>) bằng phổ NMR.	37
2.1.2. Tổng hợp một số pheromone côn trùng (Z)-alken-1-ol, ester của các (Z)-alken-1-ol và thử nghiệm chọn lọc trên đồng ruộng.....	38

2.2. Phương pháp nghiên cứu	39
2.2.1. Phương pháp xác định cấu trúc	39
2.2.2. Phương pháp xác định các hằng số vật lý	40
2.2.3. Phương pháp tổng hợp các alcohol bậc 2 chứa nhóm thế methyl liền kề theo quy tắc Cram	40
2.2.4. Phương pháp tổng hợp pheromone dạng (Z)-alken-1-ol và ester của nó	46
2.3. Thực nghiệm.....	63
2.3.1. Hóa chất và thiết bị.....	63
2.3.2. Tinh chế các chất.....	65
2.3.3. Quy trình tổng hợp các chất	66
CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN-----	85
3.1. Tổng hợp pheromone của các alcohol bậc 2 chứa nhóm thế methyl liền kề	85
3.1.1. Kết quả tổng hợp pheromone của các alcohol bậc 2 chứa nhóm thế methyl liền kề bằng phản ứng Grignard theo quy tắc Cram và đánh giá tỷ lệ đồng phân cấu hình <i>threo</i> : <i>erythro</i> trong sản phẩm của các alcohol (a) và (b).....	85
3.1.2. Phản ứng oxi hóa alcohol bậc 2 chứa nhóm thế methyl liền kề thành ketone	91
3.1.3. Hoàn nguyên các ketone (1c-15c) bằng LiAlH ₄ /ether	92
3.2. Tổng hợp các pheromone (Z)-alken-1-ol và ester	95
3.2.1. Kết quả tổng hợp <i>n</i> -bromoalkan-1-ol từ các diol	95
3.2.2. Phương pháp khử alkyne thành (Z)-alkene mà không sử dụng hydrogen phân tử	96
3.3. Thử nghiệm sinh học	108
3.3.1. Kết quả thử nghiệm các pheromone alcohol bậc 2 chứa nhóm thế methyl liền kề	108
3.3.2. Kết quả thử nghiệm với các pheromone dạng (Z)-alken-1-ol	116
KẾT LUẬN-----	121
KIẾN NGHỊ -----	123
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH CỦA TÁC GIẢ -----	124
TÀI LIỆU THAM KHẢO -----	126
PHỤ LỤC -----	141

DANH MỤC CÁC KÝ HIỆU, CÁC CHỮ VIẾT TẮT

Kí hiệu	Tiếng Anh	Tiếng Việt
Ald	Chemical shift	Độ dịch chuyển hóa học
Ac ₂ O	Acetic anhydride	
¹³ C-NMR	Carbon Nuclear Magnetic Resonance	Cộng hưởng từ hạt nhân carbon
-CH ₂ -	Methylene	
CDCl ₃	Deuterated chloroform	
(C ₆ H ₅) ₃ P	Triphenylphosphine	
ChCl	Choline choride	
CH ₃ -	Methyl	
C ₂ H ₅ -	Ethyl	
C ₃ H ₇ -	<i>n</i> -Propyl	
C ₄ H ₉ -	<i>n</i> -Butyl	
C ₅ H ₁₁ -	<i>n</i> -Pentyl	
C ₆ H ₁₃ -	<i>n</i> -Hexyl	
C ₇ H ₁₅ -	<i>n</i> -Heptyl	
C ₈ H ₁₇ -	<i>n</i> -Octyl	
CH ₃ -	Methyl	
C ₂ H ₅ -	Ethyl	
C ₃ H ₇ -	<i>n</i> -Propyl	
d		Tỷ trọng
DMSO	Dimethyl sulfoxide	
DEPT	Distortionless Enhancement	Phổ DEPT
<i>d</i>	Doublet	Mũi đôi
<i>dd</i>	doublet of doublet	Mũi đôi đôi
DES	Deep eutectic solvent	Dung môi sâu
DHP	3,4-Dihydropyran	
DMM	Dimethoxymethane	
EtOAc	Ethyl acetate	
EtOH	Ethanol	

EO	Ethylen oxide	
(<i>E</i>)	Entgegen	Khác bên
GC-MS	Gas Chromatography-Mass Spectrometry	
¹ H-NMR	Proton Nuclear Magnetic Resonance	Cộng hưởng từ hạt nhân proton
h	Hour	Giờ
IBX	2-Iodoxybenzoic acid	
<i>J</i>	Coupling constant	Hằng số ghép
μ	Micro	
MW	Microwave	Lò vi sóng
MeOH	Methanol	
<i>m</i>	Multiplet	Mũi đa
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -Butyllithium	
NT		Nghiệm thức
Nu:	Nucleophile	
OAc	Acetate	
<i>ppm</i>	Part per million	Phần triệu
<i>p</i> TSA	<i>p</i> -Toluenesulfonide acid	
Py	Pyridine	
PdNPs	Palladium nanoparticles	
PEG	Poly(ethylene glycol)	
Pd(dba) ₂	Bis(dibenzylideneacetone)palladium (0)	
PCC	Pyridinium chlorochromate	
PPTS	Pyridinium <i>p</i> -toluenesulfonate	
<i>s</i>	Singlet	Mũi đơn
SKL		Sùng khoai lang
<i>t</i>	Triplet	Mũi ba
THF	Tetrahydrofuran	
THP	Tetrahydropyran	
TLC	Thin liquid chromatography	
(<i>Z</i>)	Zusamment	Cùng bên

DANH MỤC CÁC BẢNG

<i>Bảng 2.1.</i> Khảo sát tỷ lệ đồng phân <i>threo:erythro</i> các alcohol (a) và (b)	42
<i>Bảng 2.2.</i> Khảo sát điều kiện phản ứng oxi hóa alcohol bằng IBX	44
<i>Bảng 2.3.</i> Oxi hóa các alcohol (a) thành ketone (c)	44
<i>Bảng 2.4.</i> Khảo sát tỉ lệ đồng phân <i>threo:erythro</i> các alcohol (d)	45
<i>Bảng 2.5.</i> Khảo sát các điều kiện các phản ứng khử 3-hexyn-1-yl tetrahydropyran-2-yl ether (1) thành (Z)-3-hexen-1-yl tetrahydropyran-2-yl ether (2)	48
<i>Bảng 2.8.</i> Các nghiệm thức khảo sát hiệu quả dẫn dụ của pheromone giới tính ở các liều lượng/ bẫy khác nhau đối với bọ hà khoai lang trên đồng ruộng.....	60
<i>Bảng 2.9.</i> Khảo sát hiệu quả dẫn dụ của pheromone giới tính theo thời gian đối với bọ hà khoai lang	61
<i>Bảng 2.10.</i> Các nghiệm thức khảo sát ảnh hưởng độ cao đặt bẫy đối với khả năng dẫn dụ bọ hà khoai lang ở ngoài đồng	62
<i>Bảng 2.11.</i> Các nghiệm thức khảo sát ảnh hưởng kiểu vật liệu bẫy đối với khả năng dẫn dụ bọ hà khoai lang trên ruộng khoai lang	62
<i>Bảng 3.1.</i> Độ dời hóa học H và C ở -CHOH của các alcohol 1a-15a	86
<i>Bảng 3.2.</i> Độ dời hóa học H và C ở -CHOH của các alcohol 1b-15b	89
<i>Bảng 3.3.</i> Kết quả tỷ lệ các đồng phân <i>threo : erythro</i> của các alcohol 1a-15a và 1b-15b	90
<i>Bảng 3.4.</i> Kết quả khảo sát phản ứng oxi hóa (\pm)-4-methyl-5-nonanol (10a) bằng IBX.....	91
<i>Bảng 3.5.</i> Kết quả độ dời hóa học của H ở -CHOH và tỷ lệ các đồng phân <i>threo : erythro</i> của các alcohol 1d-15d	93
<i>Bảng 3.6.</i> Kết quả khảo sát tổng hợp <i>n</i> -bromoalkan-1ol từ các diol	96
<i>Bảng 3.7.</i> Kết quả khảo sát sự ảnh hưởng của các hệ xúc tác palladium đến phản ứng khử 3-hexyn-1-yl tetrahydropyran-2-yl ether	97
<i>Bảng 3.8.</i> Kết quả thử nghiệm ban đầu của các alcohol 1b-15b và ketone 1c-15c	113
<i>Bảng 3.9.</i> Kết quả ảnh hưởng kiểu vật liệu chế tạo bẫy lên sự hấp dẫn của pheromone	120

DANH MỤC CÁC HÌNH

<i>Hình 1.1.</i> Mô tả phương thức giao tiếp của hai cá thể cùng loài	11
<i>Hình 1.2.</i> Đuông dừa trưởng thành	15
<i>Hình 1.3.</i> Bộ xít muỗi.....	17
<i>Hình 1.4.</i> Sâu tơ.....	18
<i>Hình 1.5.</i> Bộ hà khoai lang.....	22
<i>Hình 1.6.</i> Sâu keo mùa thu	24
<i>Hình 2.1.</i> Phản ứng cộng của cơ magnesium vào hợp chất aldehyde.....	40
<i>Hình 2.2.</i> Bẫy đuông dừa	55
<i>Hình 2.3.</i> Địa điểm và phương pháp đặt bẫy đuông dừa	55
<i>Hình 2.4.</i> Bẫy bộ hà khoai lang.....	58
<i>Hình 2.5.</i> Mồi nhử bộ hà khoai lang	58
<i>Hình 2.6.</i> Địa điểm và phương pháp đặt bẫy pheromone	59
<i>Hình 3.1.</i> Tỷ lệ các hỗn hợp đồng phân <i>threo</i> : <i>erythro</i> trong alcohol (15a) , (15b) ..	91
<i>Hình 3.2.</i> Có chế ion hydride cộng vào nhóm carbonyl	93
<i>Hình 3.3.</i> Cơ chế khử alkyne thành <i>cis</i> -alkene với hệ xúc tác Pd(dba) ₂ /KOH/DMF	98
<i>Hình 3.4.</i> Hai proton của H ở -CH=CH- trên phổ ¹ H NMR của (<i>Z</i>)-3-hexen-1-yl tetrahydropyran-2-yl ether	99
<i>Hình 3.5.</i> Hai proton của H tại -CH=CH- trên phổ ¹ H NMR của (<i>Z</i>)-3-hexen-1-ol	102
<i>Hình 3.6.</i> Hai proton của H tại -CH=CH- trên phổ ¹ H NMR của (<i>Z</i>)-3-dodecen-1-ol	105
<i>Hình 3.7.</i> Bốn proton H _A , H _B , H _C , H _D của hợp chất (11C)	106
<i>Hình 3.8.</i> Hằng số ghép cặp hai proton H _A , H _B của hợp chất (11C)	106
<i>Hình 3.9.</i> Hằng số ghép cặp hai proton H _C , H _D của hợp chất (11C)	107
<i>Hình 3.10.</i> Trung bình số côn trùng vào bẫy của các NT1 đến NT3	109
<i>Hình 3.11.</i> Số lượng côn trùng vào bẫy của các NT4 đến NT7	111
<i>Hình 3.12.</i> Trung bình số đuông dừa vào bẫy của hợp chất (4a) , (4c) , (5c) , (10a) , (10b) , (11a) , (11b) , (11c) và tổ hợp (11a + 11c) , (11b + 11c)	114
<i>Hình 3.14.</i> Kết quả thử nghiệm bộ hà khoai lang ở các liều lượng khác nhau	117
<i>Hình 3.15.</i> Kết quả khảo sát bẫy mồi nhử bộ hà khoai lang theo thời gian	118

<i>Hình 3.16.</i> Bọ hà khoai lang được bắt từ các bẫy	118
<i>Hình 3.17.</i> Kết quả khảo sát ảnh hưởng độ cao đến khả năng bẫy bắt bọ hà khoai lang	119

DANH MỤC CÁC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 1.1. Tổng hợp (\pm)-4-methyl-5-nonanol và (\pm)-4-methyl-5-nonanone	16
Sơ đồ 1.2. Tổng hợp (\pm)-4-methyl-5-nonanol của N. E. Gunawardena.....	17
Sơ đồ 1.3. Tổng hợp pheromone sâu tơ qua trung gian acetylenic	20
Sơ đồ 1.4. Tổng hợp pheromone của sâu tơ từ 11-undecylenic acid	20
Sơ đồ 1.5. Tổng hợp pheromone của sâu tơ từ cis-2-butene-1,4-diol.....	21
Sơ đồ 1.6. Tổng hợp pheromone sâu tơ 11-bromoundecan-1-ol và pentanal	22
Sơ đồ 1.7. Tổng hợp pheromone bọ hà khoai lang từ ethylene oxide và 1-decyne ..	23
Sơ đồ 1.8. Tổng hợp (Z)-3-dodecenyl (E)-2-butenolate từ oleic acid.....	23
Sơ đồ 1.9. Tổng hợp (Z)-3-dodecenyl (E)-butenolate từ 3-butyn-1-ol	24
Sơ đồ 1.10. Tổng hợp (Z)-9-tetradecen-1-yl acetate từ 3-butyn-1-ol	26
Sơ đồ 1.11. Tổng hợp pheromone của <i>Spodoptera frugiperda</i>	26
Sơ đồ 1.12. Tổng hợp (Z)-9-tetradecen-1-yl acetate từ 1,6-hexandiol.....	27
Sơ đồ 1.13. Tổng hợp 4-methyl-3-hexanone (2) và (\pm)-4-methyl-3-hexanol	28
Sơ đồ 1.14. Tổng hợp (\pm)-4-methyl-3-heptanol (2) và 4-methyl-3-hexanone	28
Sơ đồ 1.15. Tổng hợp (2S,3R)-2-(2Z,5Z-octadienyl)-3-nonyloxirane	30
Sơ đồ 1.16. Tổng hợp (Z)-7-tetradecenyl acetate từ cis-2-butene-1,4-diol.....	31
Sơ đồ 1.17. Tổng hợp (3Z,6Z,9Z)-1,3,6,9-nonadecatetraene và (E,Z,Z)-1,3,6,9- nonadecatetraene từ hexadeca-3,6-diyne-1-ol	32
Sơ đồ 1.18. Tổng hợp pheromone của <i>Cylas formicarius</i> từ 1-decyne.....	35
Sơ đồ 1.19. Tổng hợp pheromone giới tính của <i>Chilo suppressalis</i>	35
Sơ đồ 2.1. Sơ đồ tổng hợp ngược các alcohol bậc 2 chứa nhóm methyl liền kề	37
Sơ đồ 2.2. Phân tích tổng hợp ngược các pheromone dạng (Z)-alken-1-ol và ester của nó.....	38
Sơ đồ 2.3. Tổng hợp các alcohol (a) và (b).....	40
Sơ đồ 2.4. Tổng hợp (\pm)-6-methyl-7-pentadecanol (15a).....	42
Sơ đồ 2.5. Tổng hợp các alcohol (d)	45
Sơ đồ 2.6. Tổng hợp các alcohol bậc 2 chứa nhóm thế methyl liền kề.....	46
Sơ đồ 2.7. Tổng hợp (Z)-3-hexen-1-yl tetrahydropyran-2-yl ether (2) từ 3-hexyn-1-yl tetrahydropyran-2-yl ether (1).....	47
Sơ đồ 2.8. Tổng hợp pheromone giới tính của bọ xít muỗi <i>Helopeltis theivora</i>	49
Sơ đồ 2.9. Tổng hợp thành phần pheromone giới tính sâu tơ <i>Plutella xylostella</i>	50

<i>Sơ đồ 2.10.</i> Tổng hợp pheromone giới tính bọ hà khoai lang.....	51
<i>Sơ đồ 2.11.</i> Tổng hợp các pheromone trên dạng (Z)-alken-1-ol và ester.....	52
<i>Sơ đồ 2.12.</i> Tổng hợp các ketone (c).....	73
<i>Sơ đồ 2.13.</i> Hoàn nguyên các ketone bằng $\text{LiAlH}_4/(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$	76
<i>Sơ đồ 2.14.</i> Tổng hợp các <i>n</i> -bromoalkan-1-ol từ các diol.....	78
<i>Sơ đồ 2.15.</i> Tổng hợp 2-((<i>n</i> -bromoalkyl)oxy)tetrahydro-2 <i>H</i> -pyran	79
<i>Sơ đồ 2.16.</i> Tổng hợp các alkyn-1-yl tetrahydropyran-2-yl ether.....	80
<i>Sơ đồ 2.19.</i> Tổng hợp các ester từ các (Z)-alken-1-ol.....	83
<i>Sơ đồ 3.1.</i> Tổng hợp các alcohol 1a-15a	85
<i>Sơ đồ 3.3.</i> Tổng hợp các alcohol 1b-15b	88
<i>Sơ đồ 3.4.</i> Tổng hợp các <i>n</i> -bromoalkan-1-ol	95
<i>Sơ đồ 3.5.</i> Cơ chế phản ứng tổng hợp <i>n</i> -bromoalkan-1-ol từ các diol.....	95
<i>Sơ đồ 3.6.</i> Tổng hợp (Z)-3-hexen-1-yl acetate từ but-3-yn-1-ol	100

MỞ ĐẦU

Lý do chọn đề tài: Ở Việt Nam, người ta diệt côn trùng và sâu hại cây trồng thường dùng các biện pháp hóa học như phun thuốc, bả độc đối với loài mối, hoặc bắt thủ công như bọ dừa... Tuy nhiên, các giải pháp trên vẫn thiếu tính bền vững và ổn định lâu dài. Để khắc phục những hạn chế trên thì biện pháp sử dụng pheromone và chất dẫn dụ côn trùng là một biện pháp có nhiều ưu thế đồng thời hạn chế được hầu hết các tác hại và nhược điểm của các biện pháp trên mà không gây mất cân bằng sinh thái. Qua đó có thể kiểm soát được mật độ mối gây hại hiệu quả trên một diện tích rộng. Trong đó, nhiều nhóm pheromone côn trùng gây hại cây trồng trên thế giới cũng như ở Việt Nam tồn tại dưới dạng racemic của alcohol bậc 2 chứa nhóm thế methyl liền kề và dẫn xuất trên nền alkenol. Chính vì vậy, đề tài: “*Nghiên cứu tổng hợp một số pheromone côn trùng dạng alcohol chứa nhóm methyl liền kề và (Z)-alken-1-ol*”.

Tính cấp thiết đề tài: Nhóm pheromone côn trùng dạng racemic của alcohol bậc 2 chứa nhóm thế methyl được ưu tiên sử dụng trong bẫy bắt côn trùng vì chi phí sản xuất chúng thường thấp và phương pháp tổng hợp đơn giản hơn các hợp chất quang hoạt. Mặc dù vậy sẽ còn rất nhiều vấn đề phải nghiên cứu để góp phần ứng dụng hiệu quả các racemic alcohol bậc 2 chứa nhóm thế methyl liền kề vào việc bẫy bắt côn trùng. Trong quá trình nghiên cứu trước đây khi tổng hợp (\pm)-4-methyl-5-nonanol là pheromone tập hợp của Đuông dừa *Rhynchophorus ferrugineus* tại Việt Nam đã cho thấy xuất hiện hiện tượng đồng phân cấu hình *threo* : *erythro* trong sản phẩm. Tương tự (\pm)-4-methyl-5-nonanol, nếu các racemic của alcohol bậc 2 chứa nhóm thế methyl liền kề khác đều tồn tại đồng phân cấu hình *threo* : *erythro* trong hợp chất thì tỷ lệ hai đồng phân cấu hình đó sẽ là bao nhiêu và nên sử dụng tác chất Grignard, aldehyde nào thì cho được tỷ lệ cấu hình *threo* : *erythro* tối ưu để bẫy côn trùng hiệu quả. Do đó, đây là *một vấn đề mới cần phải nghiên cứu và giải đáp* vì chưa có công trình nào công bố trên các tạp chí trong và ngoài nước. Bên cạnh đó, đối với các pheromone có cấu trúc là đồng phân hình học, đặc biệt là đồng phân (Z) thì những phương pháp tổng hợp có độ chọn lọc cao, đơn giản và tiện lợi luôn được ưu tiên lựa chọn. Con đường tổng hợp các dẫn xuất (Z)-alken-1-ol từ các 1-alkyne với hệ xúc tác thích hợp mà không cần sử dụng hydrogen phân tử như: Pd(OAc)₂/KOH/DMF, Pd(dba)₂/KOH/DMF, PdNPsPEG/KOH/DMF và PdNPs@pectin-KOH/DMF đã

đóng vai trò quyết định trong việc chuyển một hợp chất chứa nối ba thành nối đôi có cấu hình chọn lọc, kèm theo đó là những kỹ thuật đơn giản hơn, cho phép tạo ra một lượng pheromone đủ lớn phục vụ cho chế phẩm tạo môi nhử trong bẫy bắt côn trùng lại vừa giảm chi phí. Đây cũng là *một vấn đề mới khác sẽ được nghiên cứu trong đề tài.*

Mục tiêu đề tài:

Tổng hợp cấu trúc một số pheromone côn trùng dạng alcohol chứa nhóm thế methyl liền kề và dạng (*Z*)-alken-1-ol. Sau đó, thử nghiệm hoạt tính sinh học một số cấu trúc pheromone thích hợp trên đồng ruộng.

Đóng góp mới của luận án:

- Tổng hợp các racemic của alcohol bậc 2 chứa nhóm thế methyl liền kề. Chứng minh sự hiện diện và tỉ lệ của đồng phân cấu hình *threo* : *erythro* thông qua các bước:

+ Tổng hợp các alcohol bậc 2 chứa nhóm thế methyl liền kề từ các aldehyde chứa nhóm thế methyl dạng $(\text{CH}_3(\text{CH}_2)_m\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CHO}$ với $m = 1, 2, 4$) với tác chất Grignard không mang nhóm thế methyl dạng $(\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2\text{MgBr}$ với $n = 1, 2, 3, 4, 5, 6$) tương ứng với các alcohol (**1a-15a**) và các aldehyde không mang nhóm thế methyl dạng $(\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2\text{CHO}$ với $n = 1, 2, 3, 4, 5, 6$) với tác chất Grignard mang nhóm thế methyl dạng $(\text{CH}_3(\text{CH}_2)_m\text{CH}(\text{MgBr})\text{CH}_3$ với $m = 1, 2, 4$) tương ứng với các alcohol (**1b-15b**).

+ Sử dụng IBX/ CH_3CN làm tác nhân oxi hóa thành công các alcohol (**1a-15a**) thành các ketone tương ứng (**1c-15c**). Qua đó, chứng minh sự biến mất của đồng phân cấu hình *threo* : *erythro* trong cấu trúc các ketone (**1c-15c**).

+ Hoàn nguyên các ketone (**1c-15c**) bằng $\text{LiAlH}_4/(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$ về dạng alcohol. Qua đó, chứng minh và giải thích sự xuất hiện lại đồng phân cấu hình *threo* : *erythro* trong các alcohol được hoàn nguyên.

+ Đánh giá cấu trúc và khảo sát tỷ lệ đồng phân cấu hình *threo* và *erythro* của các alcohol bậc 2 chứa nhóm thế methyl liền kề trong sản phẩm.

- Xác định các cấu trúc hợp chất mới từ một số alcohol bậc 2 chứa nhóm thế methyl liền kề và các ketone tương ứng đã tổng hợp trên Scifinder.

- Tổng hợp pheromone côn trùng dạng (*Z*)-alken-1-ol:

+ Tổng hợp thành công các *n*-bromoalkan-1-ol từ các diol với dung môi *n*-heptane thay thế benzene.

+ Sử dụng các hệ xúc tác: Pd(OAc)₂/KOH/DMF, Pd(dba)₂/KOH/DMF, PdNPsPEG/KOH/DMF và PdNPs@pectin/KOH/DMF khử hóa thành công các alkyne thành các (*Z*)-alkene mà không sử dụng hydrogen phân tử để tổng hợp một số pheromone dạng (*Z*)-alken-1-ol như: Pheromone giới tính bọ xít muỗi (*Helopeltis theivora* Waterhouse), pheromone giới tính của sâu tơ (*Plutella xylostella*), pheromone giới tính bọ hà khoai lang (*Cylas formicarius*) từ nguyên liệu ban đầu là các 1-alkyne và alkanediol.

- Thử nghiệm hoạt tính sinh học:

+ Xác định các cấu trúc có khả năng dẫn dụ đung dừa từ các alcohol bậc 2 chứa nhóm thế methyl liền kề và các ketone tương ứng đã tổng hợp. Trong đó, xác định các hợp chất có khả năng dẫn dụ đung dừa tương đương tổ hợp pheromone đung dừa đã biết là 4-methyl-5-nonanol (**10a**) và 4-methyl nonan-5-one (**10c**).

+ Đánh giá khả năng dẫn dụ đung dừa của các cấu trúc có tỉ lệ đồng phân cấu hình *threo* : *erythro* khác nhau và xác định các cấu trúc có tiềm năng.

Ý nghĩa khoa học và thực tiễn

- Về mặt học thuật, đối với tổng hợp một dãy các alcohol bậc 2 chứa nhóm thế methyl liền kề cho thấy sự thay đổi độ dài của mạch carbon không ảnh hưởng đến tỉ lệ các đồng phân *erythro* và *threo* (theo quy tắc Cram), điều này làm phong phú thêm kiến thức về tổng hợp các cấu trúc có tỉ lệ đồng phân cấu hình *erythro* và *threo* theo mong muốn. Bên cạnh đó, kết quả luận án còn đóng góp một phương pháp hiệu quả để tổng hợp các cấu trúc dạng (*Z*)-alken-1-ol từ các alkyne khi sử dụng các hệ xúc tác dưới dạng palladium trong DMF và KOH mà không sử dụng hydrogen phân tử.

- Về mặt thực tiễn, kết quả nghiên cứu làm sáng tỏ sự ảnh hưởng của các gốc alkyl đến tỉ lệ các đồng phân *threo* và *erythro* trong các tổng hợp các alcohol bậc 2 chứa nhóm thế methyl liền kề, đồng thời kết quả luận án cho thấy được với tỉ lệ đồng phân cấu hình *threo* và *erythro* như thế nào thì hiệu quả dẫn dụ côn trùng tốt hơn trên đồng ruộng. Trong khi đó, phương pháp sử dụng các hệ xúc tác palladium còn đóng góp một hướng nghiên cứu hiệu quả để tổng hợp các cấu trúc dạng (*Z*)-alken-1-ol từ các alkyne mà không sử dụng hydrogen phân tử đặc biệt trong tổng hợp pheromone.

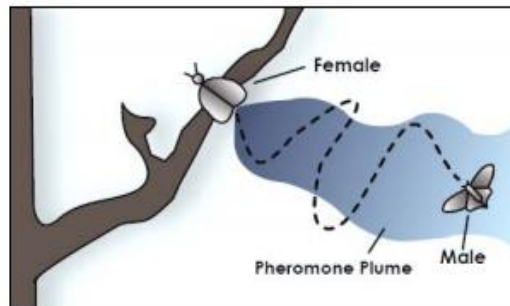
CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN

1.1. Giới thiệu về pheromone

1.1.1. Định nghĩa pheromone

Trước khi thuật ngữ “pheromone” ra đời thì các nhà nghiên cứu khoa học đã cho ra rất nhiều thuật ngữ khác nhau để định nghĩa cho các loại hợp chất này. Tuy nhiên nó chưa thể hiện được đầy đủ nhất về bản chất và giá trị của nó. Đến năm 1959, thuật ngữ “pheromone” (chất dẫn dụ) được Karlson & Luscher sử dụng lần đầu tiên và nó bắt nguồn từ các Hy Lạp kết hợp lại giữa “*pherein*” (φερω) “*hormon*” (ὁρμῶν) có nghĩa là chất mang sự kích thích [1, 2].

Theo định nghĩa của Karlson và Luscher thì pheromone là một hợp chất hóa học tự nhiên được tìm thấy trong các loài côn trùng, động vật và kể cả con người. Nó là tín hiệu hóa học giữa các cá thể trong cùng một loài. Cụ thể nó là những chất dễ bay hơi được tiết từ một cá thể ra môi trường bên ngoài và nhờ tác động của không khí mà nó được truyền đến cá thể thứ hai khác giới cùng loài tiếp nhận gây nên những phản ứng chuyên biệt đáp lại [2].



Hình 1.1. Mô tả phương thức giao tiếp của hai cá thể cùng loài

1.1.2. Đặc điểm và phân loại pheromone

1.1.2.1. Đặc điểm

Trong điều kiện tự nhiên, pheromone là một chất lỏng dễ bay hơi, nhờ vào tác động của môi trường mà tốc độ bay hơi và khuếch tán phụ thuộc vào tốc độ gió (không khí) hay nước. Pheromone bị phân hủy càng nhanh nếu nhiệt độ càng cao, nó chỉ tồn tại ở một giới hạn nhiệt độ nhất định trong môi trường tự nhiên. Pheromone sinh dục là loại pheromone có khả năng khuếch tán xa nhất (tối đa 1 km) và pheromone đánh dấu đường đi có độ khuếch tán kém nhất [3].

1.1.2.2. Phân loại pheromone

Pheromone được phân loại thành năm nhóm dựa vào những đặc tính tồn tại và tính chất tác động lên sinh lý, hành vi của côn trùng ngoài tự nhiên. Bao gồm: pheromone ức chế (primer pheromone), pheromone phóng thích (releaser pheromone), pheromone giới tính (sex pheromone), pheromone đánh dấu (trail pheromone), pheromone báo động (alarm pheromone) [4].

Nhóm pheromone ức chế (primer pheromone)

Sử dụng chủ yếu ở các loài côn trùng mang tập tính xã hội với mục đích là để ngăn chặn sự sản sinh của cá thể cùng loài như kiến, ong (thuộc bộ cánh màng *Hymenoptera*). Chúng sẽ kích hoạt làm thay đổi hoạt động sinh lý có xu hướng theo chiều chậm lại ở cá thể nhận được, không có bất kỳ sự phản ứng nào về hành vi ngay tại thời điểm đó. Chúng tiếp nhận tín hiệu thông qua cảm giác (vị giác). Nhóm pheromone này không tìm thấy ở bộ cánh vảy (*Lepidoptera*) [5].

Nhóm pheromone phóng thích (releaser pheromone)

Các pheromone thuộc nhóm này được mô tả rất nhiều. Khi một cá thể nhận được tín hiệu hóa học của cá thể khác tiết ra trong cùng loài, ngay lập tức tạo ra sự thay đổi trong hành vi của cá thể nhận được. Chúng tiếp nhận tín hiệu thông qua cơ quan khứu giác (mùi) trực tiếp truyền đến hệ thống thần kinh trung ương và sửa đổi hành vi của cá thể đó. Nhóm pheromone này tiếp tục được chia nhỏ thành các loại khác nhau [4, 5].

Pheromone giới tính (sex pheromone)

Đây là loại pheromone thường được tiết ra môi trường từ một cá thể thu hút các cá thể khác giới trong cùng loài từ xa với mục đích hấp dẫn sự giao phối, thường là một chất hoặc hỗn hợp của nhiều chất hóa học. Chất này có thể tiết ra từ cả hai giới tính nhưng thường phổ biến ở cá thể cái. Hơn 150 côn trùng đã được nghiên cứu trong đó con cái là cá thể đã tiết ra pheromone giới tính thì sẽ có khoảng 50 loài trong đó con đực cũng tiết ra loại pheromone này.

Pheromone giới tính đóng vai trò rất quan trọng đối với đời sống của côn trùng, các loài côn trùng khác nhau sẽ có pheromone giới tính đặc trưng riêng cho từng loài. Pheromone giới tính là đối tượng nghiên cứu của nhiều lĩnh vực do nó là những chất có hoạt tính sinh học cao, chỉ với liều lượng thấp nhưng lại mang lại hiệu quả tốt trong công tác quản lý sâu hại mà rất thân thiện với môi trường và không gây hại tới sức khỏe con người [6, 7].

Pheromone đánh dấu (trail pheromone)

Những nhà nghiên cứu nhận thấy rằng những chất được tiết ra đánh dấu đường đi trên nền đất để các cá thể khác cùng loài có thể đi theo và đích đến của chúng có thể là nguồn thức ăn hoặc để thu hút bạn đời giao phối. Pheromone thuộc nhóm này có tính ổn định cao và duy trì ngoài môi trường lâu hơn so với pheromone thuộc các nhóm khác. Nhóm này được biết đến từ côn trùng của một số loài bộ *Lepidoptera*, ví dụ: sâu bướm (*Malacosoma americanum*) hay thường thấy ở bộ *Dictyoptera*, ngoài ra bộ cánh màng (*Hymenoptera*) là bộ có tổ chức xã hội cao cũng mang loại pheromone này [7].

Pheromone báo động (alarm pheromone)

Tên gọi pheromone này cũng một phần đã nói lên chức năng của nó, được tiết ra chủ yếu để báo động cảnh báo cho các cá thể trong bầy đàn cảnh giác khi có nguy hiểm đến gần. Chất báo động còn gọi là “chất sơ tán”. Tùy thuộc vào mức độ “bị gây rối loạn” hoặc khi cá thể đó bị thương thì chất này sẽ được tiết ra. Pheromone này thường gặp ở các loài côn trùng có tập tính sống thành xã hội hay nửa xã hội như bộ cánh thẳng (*Orthoptera*), cánh cứng (*Coleoptera*), cánh nửa cứng (*Hemiptera*) và cánh đều (*Homoptera*) [7].

Nhóm pheromone báo động có 2 hình thức sau:

Pheromone tập hợp (aggregation pheromone): Nhóm pheromone này có chức năng tập hợp các cá thể cùng loài. Việc tập hợp mang lại nhiều lợi ích cho cả một bầy đàn, các cá thể có thể tấn công lại kẻ thù khác khi gặp nguy hiểm bằng sức ép số đông, có tính chất bảo vệ cao hoặc trong việc chọn bắt cặp (mate selection). Các loài côn trùng có tổ chức xã hội rất cần sự tồn tại của loại pheromone tập hợp này [7].

Pheromone xua đuổi (repellent pheromone): Nhóm pheromone này cũng mang tính chất bảo vệ trước những nguy hiểm tấn công, xua đuổi các cá thể khác lại gần. Loại pheromone này còn gọi là pheromone bảo vệ [7].

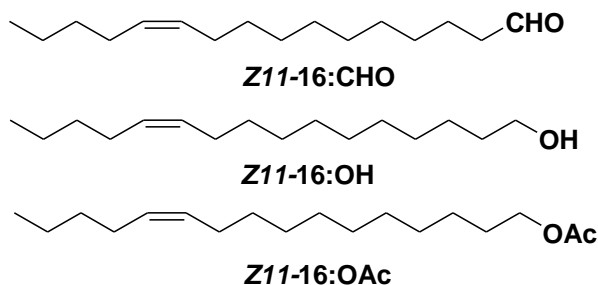
1.1.3. Các dạng cấu trúc pheromone thường gặp

Mỗi cơ thể sinh vật có rất ít pheromone, đó cũng chính là điểm khó khăn cơ bản trong việc nghiên cứu đầy đủ về cấu trúc hóa học của tất cả các pheromone. Vì vậy để phân tích chúng là một điều hoàn toàn không dễ dàng. Các pheromone đã nghiên cứu cho thấy đa phần chúng là các alcohol, ester hoặc ether... Một số khác là

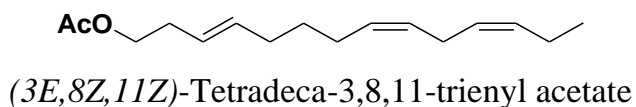
các alkaloid và dẫn xuất của alkaloid [3]. Tuy nhiên, ở Việt Nam có hai dạng pheromone phổ biến là: Pheromone có chứa liên kết đôi và pheromone dạng racemic.

1.1.3.1. Pheromone mạch thẳng có chứa liên kết đôi

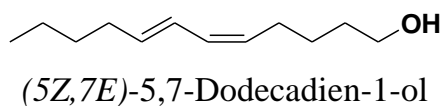
Pheromone sâu tơ (*Plutella xylostella*) [8]



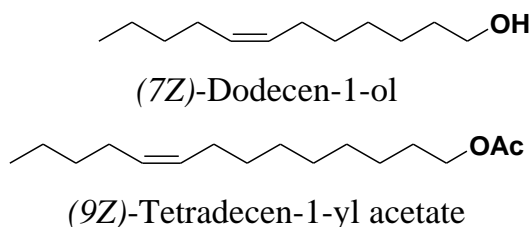
Pheromone của sâu gây hại lá cà chua (*Tuta absoluta*) [9-11]



Pheromone sâu róm thông (*Malacosoma disstria*) [12]

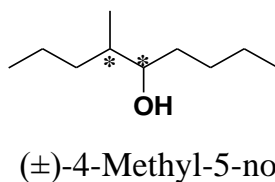


Pheromone của sâu keo gây hại ngô (*Spodoptera frugiperda*) [13]

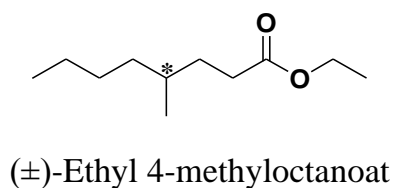


1.1.3.2. Pheromone dạng racemic

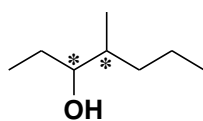
Pheromone tập hợp đuông dừa (*Rhynchophorus ferrugineus* Olivier) [14]



Pheromone kiến vương gây hại dừa (*Oryctes rhinoceros* Linnaeus) [15, 16]



Pheromone tập hợp của bọ cánh cứng Châu Âu (*Scolytus multistriatus*) [17]



(±)-4-Methyl-3-heptanol

1.2. Giới thiệu một số pheromone côn trùng ở Việt Nam

1.2.1. Đuông dừa

1.2.1.1. Đuông dừa *Rhynchophorus ferrugineus*

Tên khoa học	<i>Rhynchophorus ferrugineus</i>
Giới:	Động vật (Animalia)
Ngành:	Chân khớp (Arthropoda)
Lớp:	Côn trùng (Insecta)
Bộ:	Bọ cánh cứng (Coleoptera)
Họ:	Bọ vòi voi (Curculionidae)
Chi:	Mọt cọ (<i>Rhynchophorus</i>)
Loài:	<i>R. ferrugineus</i>



Hình 1.2. Đuông dừa trưởng thành

1.2.1.2. Ký chủ và phân bố

Ký chủ: Đuông dừa, đuông chà là là một cọ đỏ, một cọ châu Á (Asian palm weevil), bọ Sago hay ấu trùng Sago là một loài côn trùng trong họ bọ vòi voi (*Curculionidae*) sinh sống ở các vùng nhiệt đới thuộc châu Á. Ấu trùng của loài bọ này sinh sống chủ yếu trong thân cây dừa. Chúng cũng thích cây cau, cây chà là (một cây có họ hàng với cau, trồng để lấy quả).

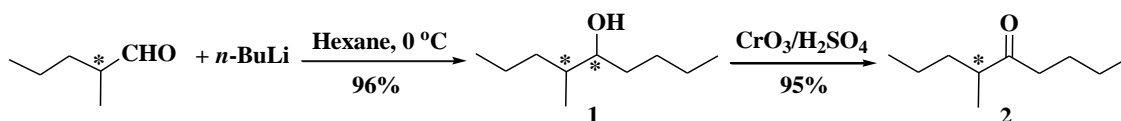
Phân bố: Đuông dừa được phân bố nhiều nơi trên thế giới. Khu vực Châu Á phân bố ở nhiều nước: Bangladesh, Cambodia, China, India, Japan, Laos, Pakistan, Philippines, Sri Lanka, Taiwan, Vietnam, Indonesia, Malaysia, Myanmar, Singapore, Thailand, Iran, Iraq, Lebanon, Jordan, Japan và Hong Kong... Ở Châu Phi phân bố nhiều quốc gia: Morocco, Tunisia, Egypt, Republic of Djibouti, Libya, Mauritania, Algeria... Ở Châu Âu phân bố ở các quốc gia: Croatia, France, Italy, Albania, Turkey, Portugal, Spain, Belgium, Poland, Russia, England... Ở khu vực Bắc Mỹ: Curacao, Brazil, Mexico [18].

1.2.1.3. Thành phần pheromone

Tổ hợp của (4*S*,5*S*)-4-methyl-5-nonanol và (*S*)-4-methyl-5-nonanone được biết đến là thành phần chính pheromone tập hợp của đung dừa *R.ferrugineus* và *R.vulneratus* [19], tổ hợp này cho thấy khả năng dẫn dụ hai loài là rất tốt. Tuy nhiên, để chế tạo được mỗi nhữ từ tổ hợp các đồng phân quang học như trên thường tốn chi phí rất đắt so với điều kiện kinh tế của Việt Nam. Nếu sử dụng tổ hợp racemic của (\pm)-4-methyl-5-nonanol và (\pm)-4-methyl-5-nonanone để thay thế cho tổ hợp mỗi nhữ được tạo ra từ các đồng phân quang học thì hiệu quả dẫn dụ sẽ như thế nào khi thử nghiệm ngoài đồng tại Việt Nam. Đây là một vấn đề cần được nghiên cứu trong luận án này.

1.2.1.4. Các công trình nghiên cứu

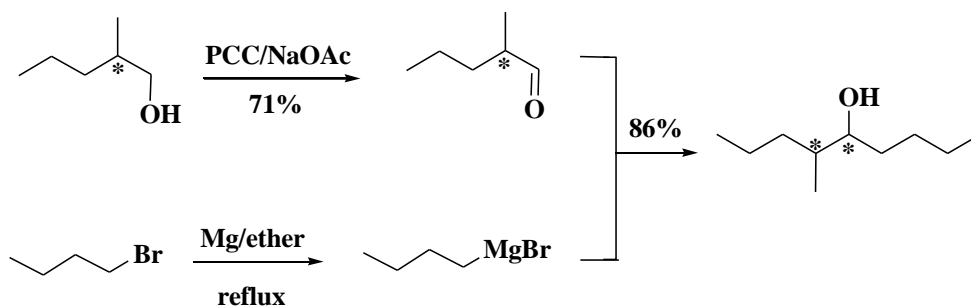
Năm 1993, có công trình của R. H. Hallett và cộng sự đã dùng (\pm)-4-methyl-5-nonanol (**1**) và (\pm)-4-methyl-5-nonanone (**2**) như là pheromone tập hợp để bẫy đung hại cò dầu châu Á với hai loài *Rhynchophorus ferrugineus* và *R. vulneratus*. Ferrugineol là một hỗn hợp racemic được tổng hợp từ 2-methyl pentanal với *n*-BuLi thông qua phản ứng Grignard. Sau đó, oxi hóa alcohol (**1**) bằng $\text{CrO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$ thu được ketone (**2**). Kết quả thử nghiệm trên đồng ruộng cho thấy tổ hợp của (**1**) và (**2**) với tỷ lệ 10 : 1 thì khả năng dẫn dụ hiệu quả tốt nhất đối với *Rhynchophorus ferrugineus*. Trong khi đó, đối với loài *R. vulneratus* tỷ lệ 10 : 0 hoặc 10 : 9 của (**1**) và (**2**) cho hiệu quả dẫn dụ là mạnh nhất. Các thí nghiệm được thực hiện tại Pakuwon, Java, Indonesia trong thời gian một tuần [20].



Sơ đồ 1.1. Tổng hợp (\pm)-4-methyl-5-nonanol và (\pm)-4-methyl-5-nonanone

Năm 1995, N. E. Gunawardena và cộng sự đã sử dụng (\pm)-4-methyl-5-nonanol (ferrugineol) như là pheromone tập hợp để bẫy đung gây hại dừa *Rhynchophorus ferrugineus* ở Sri Lanka và được tổng hợp từ nguyên liệu đầu là 2-methylpentan-1-ol và butylbromide với hiệu suất 86%. Các thí nghiệm được thực hiện tại Kadawata, Waragoda, Dalugama của huyện Gampaha và Kawadawata, Uhumeeya,

Nikaweratiya của huyện Kurunegala trong thời gian 2 tuần, liều lượng sử dụng cho mỗi bầy mỗi nhữ là 22 mg [21].



Sơ đồ 1.2. Tổng hợp (±)-4-methyl-5-nonanol của N. E. Gunawardena

Năm 2009, Đặng Chí Hiền và cộng sự đã tổng hợp (±)-4-methyl-5-nonanol là thành phần pheromone tập hợp của đuông dừa đã cho thấy hợp chất sau tổng hợp xuất hiện hiện tượng đồng phân cấu hình *threo-erythro* trong sản phẩm (một racemic alcohol bậc 2 chứa nhóm thế methyl liền kề) [22].

1.2.2. Bọ xít muỗi

1.2.2.1. Bọ xít muỗi *Helopeltis theivora* Waterhouse

Tên khoa học	<i>Helopeltis theivora</i>
Giới:	Động vật (Animalia)
Ngành:	Chân khớp (Arthropoda)
Lớp:	Côn trùng (Insecta)
Bộ:	Bọ cánh nửa (Hemiptera)
Họ:	Miridae
Chi:	<i>Helopeltis</i>
Loài:	<i>H. theivora</i>



Hình 1.3. Bọ xít muỗi

<https://by.com.vn/SNWTfH>

1.2.2.2. Ký chủ và phân bố

Ký chủ: Ngoài cây điều bọ xít muỗi còn hại nặng trên nhiều cây trồng khác như ca cao, sầu riêng, bơ, chè, cà phê, chè, mận, ổi... Bọ xít muỗi dùng vòi chích xuyên qua các mô thực vật, nước bọt của chúng rất độc, gây ra các vết hoại tử trên lá non, cành, trái non, tạo thành các vết sẹo trên lá, trên trái, gây biến dạng trái, gây chết chồi, cành cây hoặc toàn bộ cây.

Phân bố:

Nhiều quốc gia chịu sự tàn phá của bọ xít muỗi *H. theivora* như: India, Sri Lanka, Malaysia, Indonesia, Bangladesh [23]. Ở Việt Nam, năm 2017 Cục Bảo vệ thực vật cho biết tình hình bọ xít muỗi (chủ yếu bọ xít muỗi xanh *H. theivora*) gây hại nặng trên cây điều ở nhiều tỉnh trong cả nước như: Lâm Đồng, Phú Thọ, Thái Nguyên, Yên Bái, Gia Lai, Bình Phước...

1.2.2.3. Thành phần pheromone:

Pheromone giới tính của bọ xít muỗi *H. theivora* được xác nhận bởi J. P. Sachin (2008) gồm hai thành phần chính là (Z)-3-hexenyl acetate và (E)-2-hexenol với tỷ lệ (1:5) về khối lượng thì khả năng thu hút con đực là tốt nhất [24, 25].

1.2.2.4. Các công trình nghiên cứu: Chưa tìm thấy công trình nghiên cứu nào công bố tổng hợp hai thành phần pheromone giới tính bọ xít muỗi *H. theivora*.

1.2.3. Sâu tơ

1.2.3.1. Sâu tơ *Plutella xylostella*

Tên khoa học	<i>Plutella xylostella</i>
Giới:	Động vật (Animalia)
Ngành:	Chân khớp (Arthropoda)
Lớp:	Côn trùng (Insecta)
Bộ:	Bọ cánh vẩy (Lepidoptera)
Họ:	Plutellidae
Chi:	<i>Plutella</i>
Loài:	<i>P. Xylostella</i>



Hình 1.4. Sâu tơ

<https://by.com.vn/70UFuD>

1.2.3.2. Ký chủ và phân bố

Ký chủ: Sâu tơ là một trong những loài gây hại nhiều nhất trên thực vật thuộc họ cải như: cải bắp, cải bẹ xanh, cải bẹ trắng, cải ngọt, cải bông, cải rổ, cải thìa, chủ yếu là cải bắp và cải bông [26].

Phân bố: Sâu tơ phân bố nhiều nơi trên thế giới như: Canada, Japan, New Zealand, China, Korea, Hawaii, England Australia, India, Thailand, Taiwan, France, Cuba, Mexico, Jamaica, Brazil, Colombia, Peru... [26, 27].

1.2.3.3. Thành phần pheromone

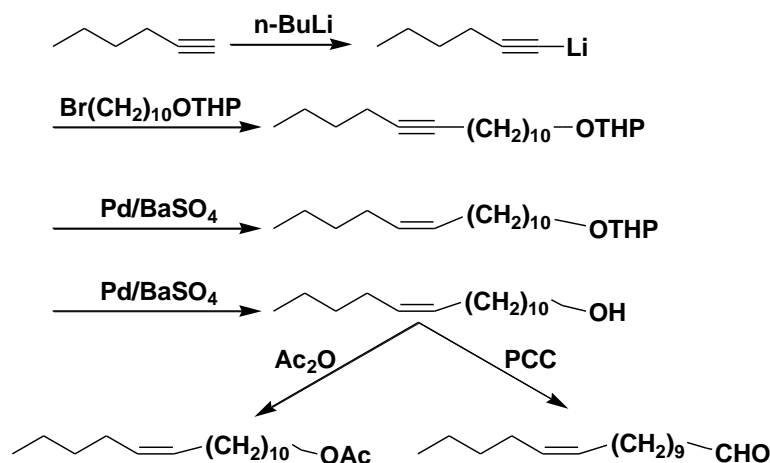
Pheromone của sâu tơ là hỗn hợp gồm 3 thành phần: (Z)-11-hexadecenal (Z11-16:Ald), (Z)-11-hexadecenol (Z11-16:OH) và (Z)-11-hexadecenyl acetate

(*Z11-16:OAc*). Năm 1977, Tamaki và cộng sự đã phân lập và xác định thành phần hóa học của pheromone hình thành từ bướm cái sâu tơ là hỗn hợp của *Z11-16:Ald* và *Z11-16:OAc* [28]. Sau đó, Koshihara *et al.* (1980) phối chế hai hợp chất này theo tỷ lệ 5:5 với liều lượng từ 0,01 đến 0,1 mg đều cho hiệu quả thu hút mạnh đối với con đực trong mùa xuân và mùa hè. Mặc khác, nghiên cứu này cũng cho biết nếu thêm một lượng 1 đến 10% *Z11-16:OH* thì sẽ làm tăng hiệu quả thu hút con cái [29]. Năm 1979, Ando *et al* tìm thấy nếu thêm 1 - 10% *Z11-16:OH* trong 10 μg sẽ hấp dẫn thành trùng đực nhiều hơn [30]. Theo Maa (1985) tỷ lệ phối trộn pheromone hấp dẫn tối ưu nhất khác nhau tại Đài Loan, Nhật Bản và Canada trên một phạm vi rộng từ 3:7:0,1 đến 7:3:0,1 (*Z11-16:Ald* : *Z11-16:OAc* : *Z11-16:OH*) đồng thời chứng minh thành phần *Z11-16:Ald* càng cao thì khả năng hấp dẫn lại giảm [31]. Năm 1986, Zilahi-Balogh khi thêm (*Z*)-9-tetradecen-1-yl acetate (*Z9-14:OAc*) vào thành phần pheromone với tỷ lệ 60:40:1 *Z11-16:Ald* : *Z11-16:OAc* : *Z9-14:OAc* không thấy ức chế sự vào bẫy của thành trùng đực [32]. Năm 1996, Nguyễn Công Hào đã thử nghiệm và cho thấy bẫy mồi nhử của sâu tơ trên bắp cải là tổ hợp của ba thành phần: *Z11-16:Ald*, *Z11-16:OAc* và *Z11-16:OH* [33]. Năm 2018, L. V. Vang đã chế tạo bẫy mồi nhử sâu tơ là tổ hợp gồm ba thành phần: *Z11-16:Ald*, *Z11-16:OAc* và *Z11-16:OH* với tỷ lệ 5:5:1 hoặc 5:5:0.1. Trong đó, *Z11-16:Ald*, *Z11-16:OAc* là thành phần chính, thành phần còn lại đóng vai trò hỗ trợ [34].

1.2.3.4. Các công trình nghiên cứu tổng hợp sâu tơ

Có rất nhiều công trình nghiên cứu tổng hợp các thành phần pheromone giới tính của sâu tơ trong nước và quốc tế. Trong đó, tiêu biểu các công trình sau:

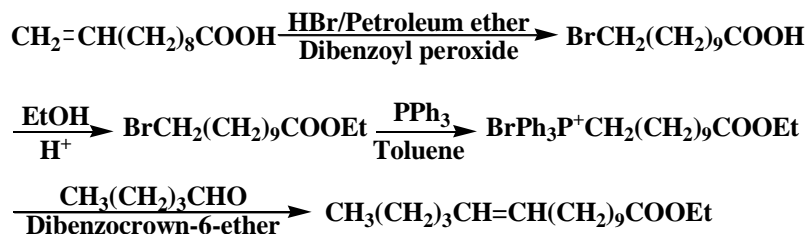
Năm 1977, Tamaki và cộng sự đã tổng hợp tổ hợp pheromone của sâu tơ từ 1-hexyne và 10-bromodecan-1-ol qua trung gian acetylene (*Sơ đồ 1.3*).



Sơ đồ 1.3. Tổng hợp pheromone sâu tơ qua trung gian acetylenic

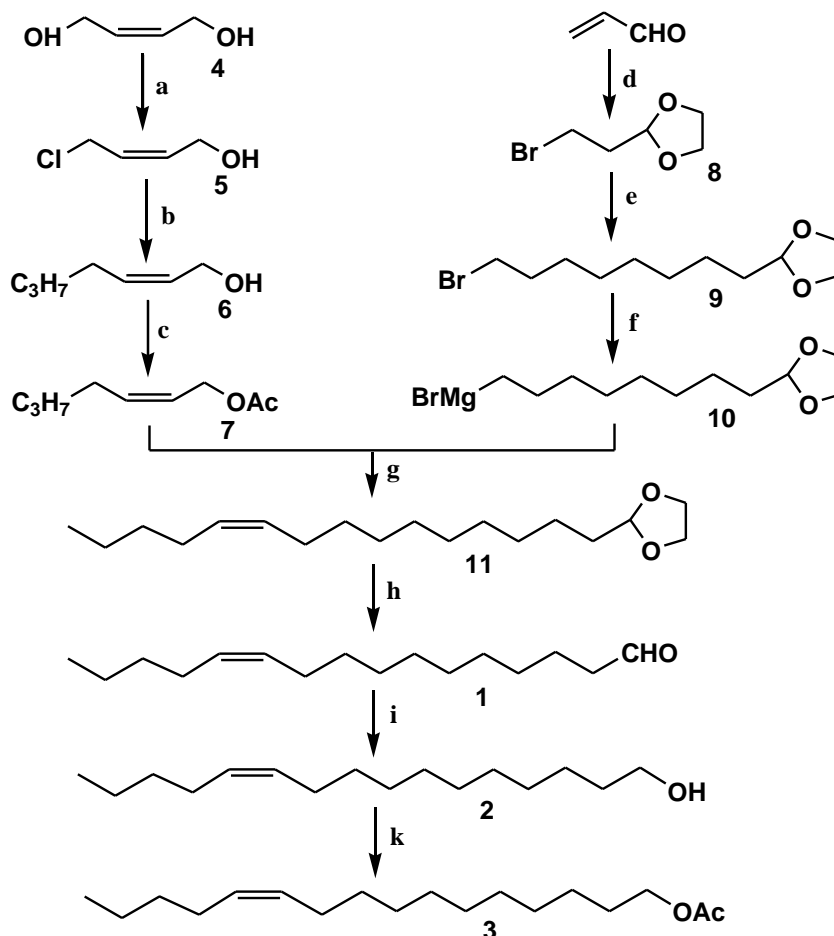
Phương pháp đã nêu có nhược điểm là phải dùng xúc tác Pd/H₂ là xúc tác đắt tiền, thiết bị thực hiện phản ứng trong khí H₂ phức tạp [28]. Hơn nữa điều kiện phản ứng phải khan tuyệt đối).

Năm 1996, Nguyễn Công Hào và cộng sự đã tổng hợp pheromone sâu tơ từ 11-undecylenic acid, sản phẩm thu được từ nhiệt phân dầu thầu dầu. Hợp chất 11-undecylenic acid cho phản ứng với HBr trong petroleum ether khan với xúc tác dibenzoylperoxide cho ta 11-bromoundecanoic acid. Sau khi chuyển hoá thành ethyl ester tương ứng rồi cho phản ứng với triphenylphosphin trong toluen tạo thành muối phosphonium. Phản ứng giữa pentanal với muối phosphonium trong điều kiện xúc tác chuyển pha dibenzocrown-6-ether, K₂CO₃ trong THF tạo ra ethyl (Z)-11-hexadecenoate. Phản ứng khử thông thường từ ester cho ra (Z)-11-hexadecenol. Ưu điểm của phương pháp tổng hợp trong điều kiện xúc tác chuyển pha không yêu cầu độ khan tuyệt đối, phản ứng dễ thao tác, hiệu suất cao. Tuy nhiên, phương pháp này có nhược điểm: Lithium aluminium hydride (LiAlH₄) là chất dễ cháy rất khó mua trong điều kiện của Việt Nam .



Sơ đồ 1.4. Tổng hợp pheromone của sâu tơ từ 11-undecylenic acid

Năm 1996, Nguyễn Công Hào và cộng sự đã sử dụng *cis*-2-butene-1,4-diol (**4**) như là chất ban đầu đã có sẵn cấu hình (*Z*)-alkene và phần còn lại là sử dụng các phương pháp nối dài mạch carbon để tạo nên phân tử cần tổng hợp. Phản ứng được tiến hành theo trình tự sau: Trước hết *cis*-2-butene-1,4-diol (**4**) phản ứng với SOCl_2 thành *cis*-2-butene-1-chloro-4-ol (**5**). Tiếp sau là cho (**5**) phản ứng với propylmagnesium bromide trong ether thu được 2-hepten-1-ol (**6**). Acetyl hóa alcohol (**6**) cho ra 1-acetoxy-2-hepten (**7**). Quy trình tổng hợp được mô tả theo sơ đồ 1.5.

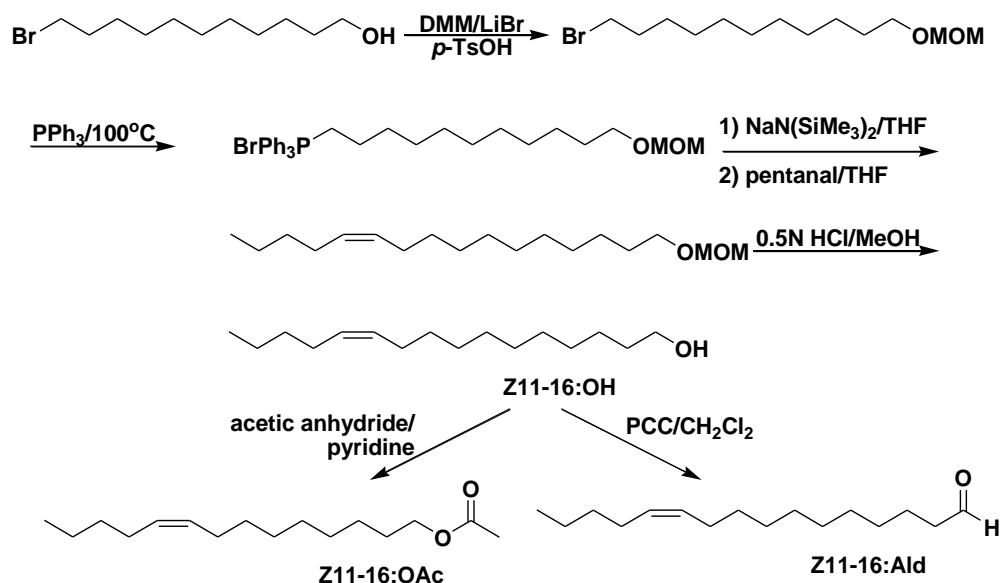


Sơ đồ 1.5. Tổng hợp pheromone của sâu tơ từ *cis*-2-butene-1,4-diol

Tác chất. a) SOCl_2 ; b) $\text{C}_3\text{H}_7\text{MgBr}$, ether; c) Ac_2O , $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}$; d) HBr , $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$; e) Mg , THF, $\text{Br(CH}_2)_6\text{Br}$, Li_2CuCl_4 ; f) Mg , THF; g) CuI , THF; h) HCl 10%, Me_2CO ; i) NaBH_4 ; k) Ac_2O , Et_3N , CH_2Cl_2 .

Ưu điểm của sơ đồ này là nguyên liệu ban đầu có sẵn cấu hình (*Z*) và nguyên liệu nhóm thế bên là acrolein dễ dàng thu được từ phản ứng glycerin với H_2SO_4 . Sơ đồ này cho ta nhận được ngay (*Z*)-11-hexadecenal là cấu tử quan trọng nhất trong thành phần của pheromone sâu tơ. Tuy nhiên, nhược điểm của sơ đồ 1.4 là qua 10 bước tổng hợp đến thành phần cuối cùng sẽ làm giảm hiệu suất toàn phần (18,6%).

Năm 2018, L. V. Vang và cộng sự đã tổng hợp các thành phần pheromone của sâu tơ từ nguyên liệu đầu là 11-bromoundecan-1-ol và pentanal thông qua phản ứng Wittig (Sơ đồ 1.6) [34].



Sơ đồ 1.6. Tổng hợp pheromone sâu tơ 11-bromoundecan-1-ol và pentanal

1.2.4. Bộ hà khoai lang

1.2.4.1. Bộ hà khoai lang *Cylas formicarius*

Tên khoa học	<i>Cylas formicarius</i>
Giới:	Động vật (Animalia)
Ngành:	Chân khớp (Arthropoda)
Lớp:	Côn trùng (Insecta)
Bộ:	Bộ cánh cứng (Coleoptera)
Họ:	Brentidae
Chi:	<i>Cylas</i>
Loài:	<i>C. formicarius</i>



Hình 1.5. Bộ hà khoai lang

1.2.4.2. Ký chủ và phân bố

Ký chủ: Theo Ames *et al*, bộ hà khoai lang gây hại chính trên cây khoai lang, củ khoai lang và chúng thường được gọi là sùng khoai lang (SKL) [35]. Tất cả các giai đoạn sinh trưởng của SKL đều sinh sống trên ký chủ, cả ấu trùng và thành trùng đều gây hại trên củ và dây khoai. Thiệt hại chủ yếu là do ấu trùng sinh trưởng, phát triển bên trong củ khoai và gây thiệt hại tới năng suất củ, có thể thiệt hại lên đến 90% năng suất [36].

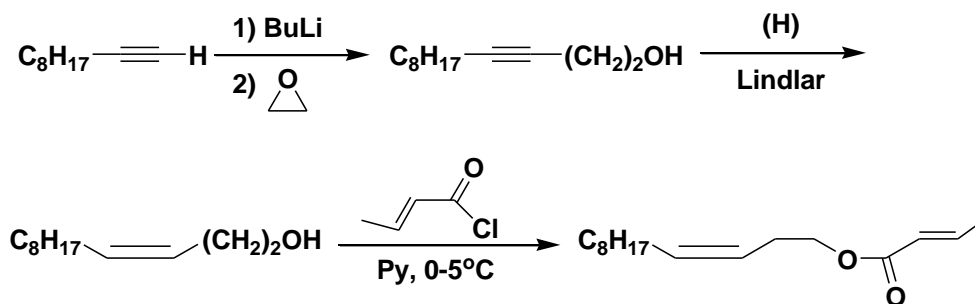
Phân bố: Bộ hà khoai lang phân bố nhiều ở các quốc gia vùng nhiệt đới và cận nhiệt đới như: China, USA, India, Japan, Indonesia, Philippines, Thailand, Nigeria, Malaysia, Taiwan, Myanmar, Laos, Cambodia, Singapore, Bangladesh, Ghana, Burundi, Kenya, Rwanda, Uganda, South Africa, United Republic of Tanzania, Dominican Republic, Cuba, Australia, Fiji, Solomon Islands, Tonga, Papua [37-39]

1.2.4.3. Thành phần pheromone

Pheromone giới tính của bộ hà gây hại khoai lang được xác định bởi R. Heath (1986) có thành phần (Z)-3-dodecen-1-yl (E)-2-butenolate [40].

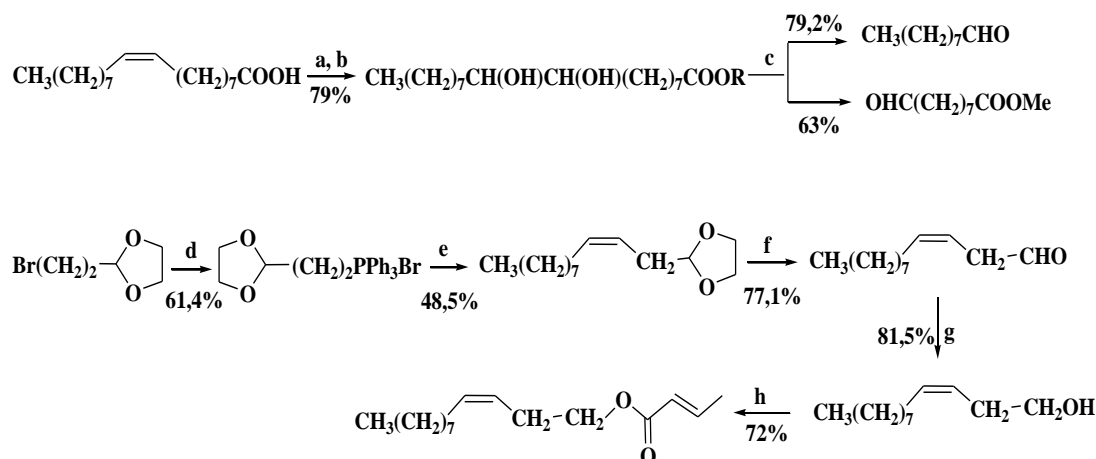
1.2.4.4. Các công trình nghiên cứu tổng hợp pheromone bộ hà khoai lang

Năm 1986, R. Heath và cộng sự lần đầu tiên tổng hợp từ ethylene oxide (EO) và 1-decyne [40] và phương pháp này có hạn chế khi sử dụng ethylene oxide là một chất gây ung thư với nồng độ > 0,1 ppm [42].



Sơ đồ 1.7. Tổng hợp pheromone bộ hà khoai lang từ ethylene oxide và 1-decyne

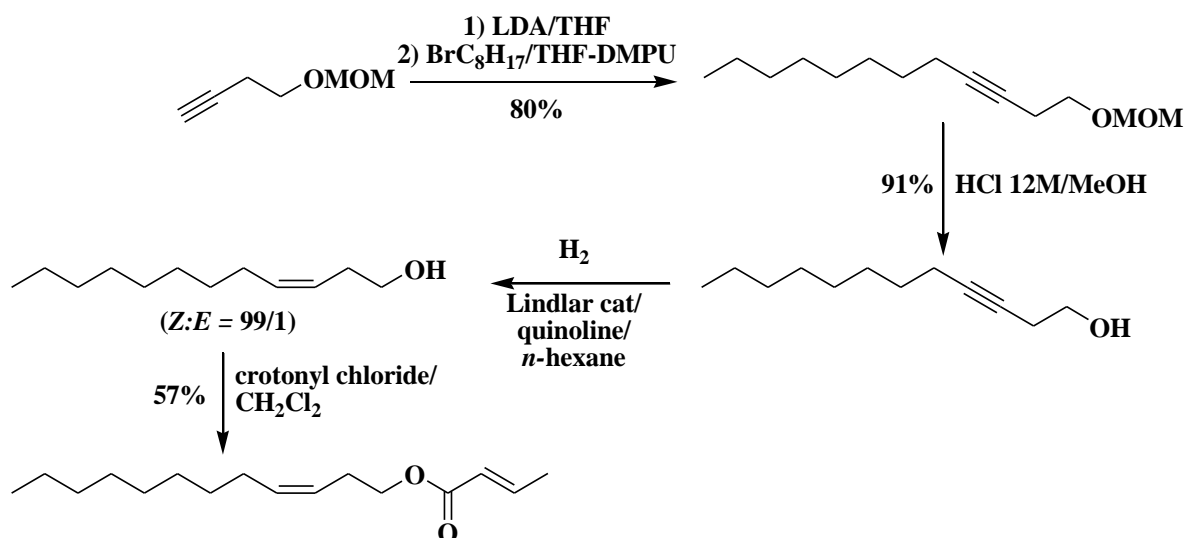
Năm 1999, S. Mithran và A.S. Subbaraman đã tổng hợp theo một quy trình không qua alkyne mà sử dụng phản ứng Wittig làm chìa khóa từ nguyên liệu ban đầu là 2-(2-bromoethyl)-1,3-dioxolane và oleic acid thông qua phản ứng Wittig [43].



Sơ đồ 1.8. Tổng hợp (Z)-3-dodecenyl (E)-2-butenolate từ oleic acid

Tác chất: a) HCO₃H/KOH; b) MeOH/H⁺; c) NaIO₄/CH₃CN-H₂O; d) PPh₃/CH₃CN; e) Dimethyl ion; f) CH₃COOH; g) NaBH₄/MeOH; h) Crotonyl chloride/Py.

Năm 1992, C. C. Lo và năm 2006, T. Sureda đã cải tiến khi chọn nguyên liệu đầu là 3-butyn-1-ol là chất không gây ung thư [41, 44]



Sơ đồ 1.9. Tổng hợp (Z)-3-dodecenyloxy (E)-butenoate từ 3-butyn-1-ol

1.2.5. Sâu keo mùa thu

1.2.5.1. Sâu keo mùa thu *Spodoptera frugiperda*

Tên khoa học	<i>Spodoptera frugiperda</i>
Giới:	Động vật (Animalia)
Ngành:	Chân khớp (Arthropoda)
Lớp:	Côn trùng (Insecta)
Bộ:	Bộ cánh vẩy (Lepidoptera)
Họ:	Noctuidae
Chi:	<i>Spodoptera</i>
Loài:	<i>S. frugiperda</i>



Hình 1.6. Sâu keo mùa thu

<https://by.com.vn/npQF3c>

1.2.5.2. Ký chủ và phân bố

Ký chủ: Sâu keo mùa thu hay sâu keo hại ngô (*Spodoptera frugiperda*) là một loài bướm đêm trong họ Noctuidae [45]. Sâu keo mùa thu là loài sâu hại đa thực, chúng có thể gây hại trên 300 loại cây trồng, nhưng gây hại nặng trên nhóm cây họ hòa thảo như: ngô, lúa, kê, cây mía (đặc biệt trên ngô ngọt). Chúng cắn phá làm lá bị thủng, lỗ trổ, xơ xác; hoặc chui vào nõn, cắn nát chồi non phá hủy khả năng phát triển của cây. Ngoài ra sâu có thể đục vào phần hạt làm giảm năng suất và chất lượng ngô nhất là ngô nếp.

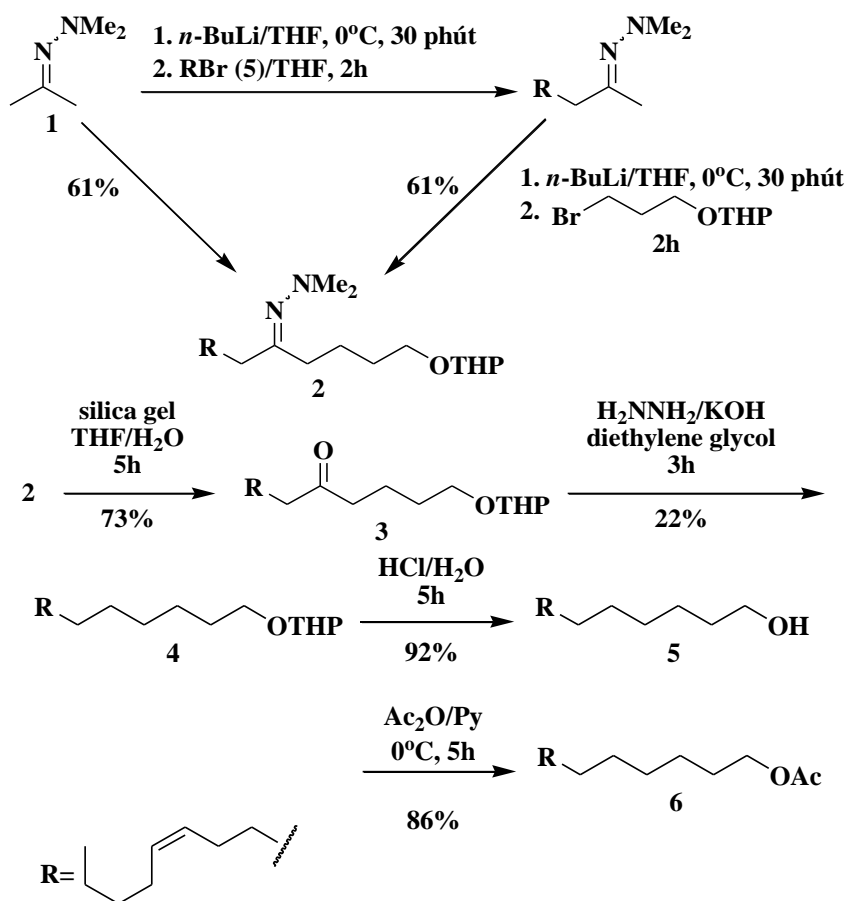
Phân bố: Sahara, India, Myanmar, Thailand, Yemen, Sri Lanka, China, South Texas, Bangladesh, Laos, Malaysia, Vietnam, Egypt, the Republic of Korea, Australia, Mauritania, Timor-Leste, Brazil, Nigeria, Ghana, Togo, Argentina, Kazakhstan, Uzbekistan, Kyrgyzstan, Tajikistan, Turkmenistan, Afghanistan, Japan, Canada, USA, Chile, Caribbean Islands [46-49].

1.2.5.3. Thành phần pheromone

Năm 1967, pheromone giới tính của sâu keo mùa thu được xác định và các thí nghiệm thực địa đã được tiến hành ở một số vùng với (Z)-9-tetradecen-1-yl acetate là thành phần pheromone đầu tiên được báo cáo. Cho đến nay giới tính của khoảng 1600 loài bướm đêm (cá thể trưởng thành của sâu keo mùa thu) đã được xác định. Ba thành phần pheromone giới tính được tìm thấy ở sâu keo mùa thu hại ngô là (Z)-9-tetradecen-1-yl acetate (Z9-14:OAc), (Z)-7-dodecen-1-ol acetate (Z7-12:OAc) và (Z)-11-hexadecen-1-ol acetate (Z11-16:OAc). Trong đó, (Z)-9-tetradecen-1-yl acetate là thành phần chính pheromone giới tính quan trọng của *Spodoptera frugiperda* gây hại trên cây ngô [50-52].

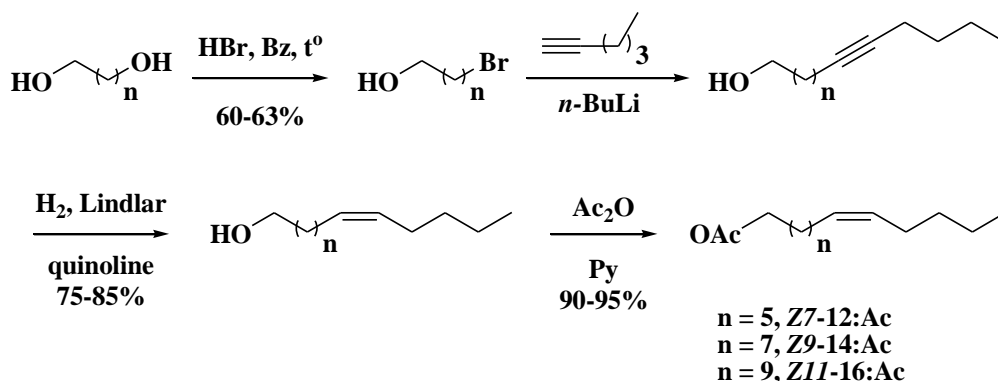
1.2.5.4. Các công trình nghiên cứu tổng hợp pheromone sâu keo mùa thu

Năm 1989, Mitra đã tổng hợp (Z)-9-tetradecen-1-yl acetate trong 9 bước với nguyên liệu ban đầu là 3-butyn-1-ol, 1-bromopentane với hiệu suất toàn phần 3,18% [53].



Sơ đồ 1.10. Tổng hợp (Z)-9-tetradecen-1-yl acetate từ 3-butyn-1-ol

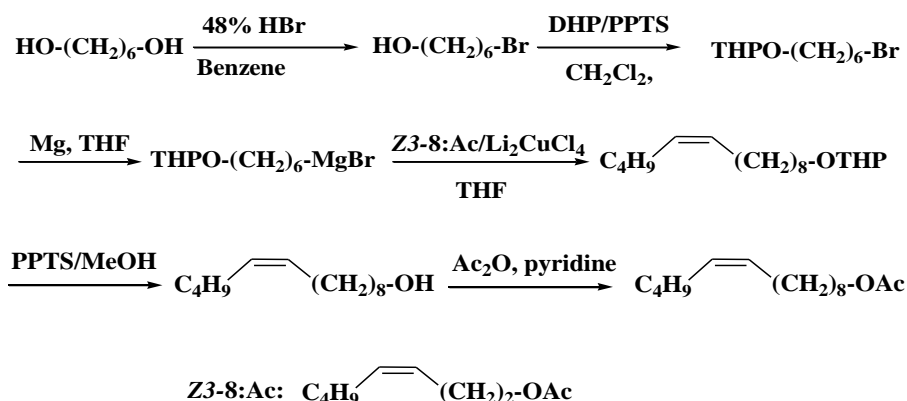
Năm 2006, G. Luciane và cộng sự đã tổng hợp (Z)-7-dodecen-1-ol (Z7-12:OH) và (Z)-9-tetradecenyl acetate (Z9-14:OAc) là thành phần chính của sâu keo mùa thu *Spodoptera frugiperda* qua 4 giai đoạn, từ các diol và 1-hexyne, sau đó khử alkyne thành (Z)-alkene bằng $\text{H}_2/\text{Lindlar}/\text{quinoline}$ với hiệu suất trên 70% và độ chọn lọc cấu hình (Z) > 97% [54].



Sơ đồ 1.11. Tổng hợp pheromone của *Spodoptera frugiperda*

Năm 2012, D.H. Hu và cộng sự đã công bố công trình tổng hợp và đánh giá các hợp chất tương tự pheromone giới tính của sâu đục quả đậu tương *Leguminivora*

glycinivorella, trong đó có quy trình tổng hợp (Z)-9-tetradecen-1-yl acetate gồm 6 bước với nguyên liệu đầu là 1,6-hexandiol với phản ứng ghép nối Grignard sử dụng xúc tác Li_2CuCl_4 là phản ứng chìa khóa [55].



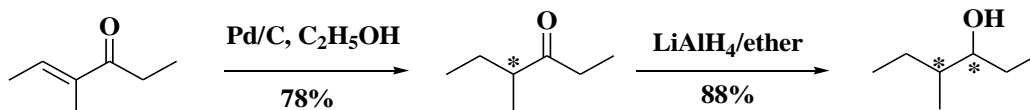
Sơ đồ 1.12. Tổng hợp (Z)-9-tetradecen-1-yl acetate từ 1,6-hexandiol

1.3. Tổng quan về vấn đề nghiên cứu

1.3.1. Tổng hợp một số hợp chất racemic của các alcohol bậc 2 chứa nhóm thế methyl liền kề

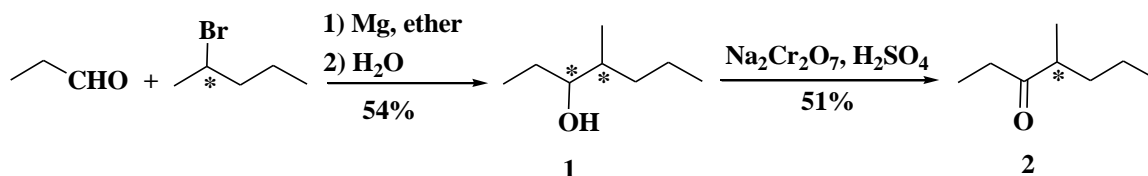
Nhiều hợp chất racemic chứa nhóm thế methyl liền kề của các alcohol bậc 2 là pheromone hoặc chất dẫn dụ có khả năng thu hút tốt nhiều loại côn trùng như: *Scolvlus mullisrialus* (Bộ cánh cứng Châu Âu gây hại dứa), *Atta texana* (Kiến cắt lá), *Pseudococcus maritimus* (Bộ xít gây hại nho), *Aromia bungii* (Bộ cánh cứng gây hại cherry, mận...), *Rhynchophorus ferrugineus* (Đuông gây hại dứa)... Đáng chú ý một số công trình về ứng dụng hợp chất racemic của các alcohol bậc 2 chứa nhóm thế methyl liền kề trong bẫy bắt côn trùng như sau:

Năm 1977, J. H. Tappey và cộng sự đã tổng hợp 4-methyl-3-hexanone và (\pm)-4-methyl-3-hexanol từ (*E*)-4-methyl-4-hexen-3-one (Sơ đồ 1.13). Hai hợp chất này được cô lập từ con đực và con cái của loài nhện *Leiobunum nigripalpi* ở Bắc Mỹ và hợp chất (\pm)-4-methyl-3-hexanol được xác định có sự hiện diện đồng phân cấu hình *threo*, *erythro*. Tuy nhiên, nhóm tác giả chưa xác định tồn tại dạng đồng phân cấu hình *threo* hay *erythro* hoặc cả hai thì tỉ lệ mỗi đồng phân là bao nhiêu cũng chưa được làm rõ [56].



Sơ đồ 1.13. Tổng hợp (±)-4-methyl-3-hexanone (**2**) và (±)-4-methyl-3-hexanol

Năm 1977, R. M. Eiterz và cộng sự đã tổng hợp (±)-4-methyl-3-heptanol (**1**) là pheromone tập hợp của loài bọ cánh cứng ở Châu Âu *Scolvlus mullisrialus* và (±)-4-methyl-3-heptanone (**2**) là pheromone báo động của hai loài kiến *Pogonomyrmex barbatus* và *Atta texana*. Alcohol (**1**) được tổng hợp từ propanal và 2-bromopentane thông qua phản ứng Grignard tạo sản phẩm alcohol là hỗn hợp đồng phân *threo* và *erythro* và tỷ lệ hai đồng phân là bao nhiêu cũng chưa được công bố trong bài báo. Sau đó oxi hóa alcohol (**1**) bằng $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ tạo thành ketone tương ứng (**2**) [17].



Sơ đồ 1.14. Tổng hợp (±)-4-methyl-3-heptanol (**2**) và 4-methyl-3-hexanone

Năm 1980, J. M. Pasteels và cộng sự đã dùng (±)-4-methyl-3-hexanol và 4-methyl-3-hexanone trong thành phần pheromone báo động của loài kiến *Tetramorium caespitum* với liều lượng 0,1 μg mỗi hợp chất [57].

Năm 1993, G. Gries và cộng sự đã dùng (±)-3-methyl-4-octanol là pheromone tập hợp để bẫy đung hại cọ dầu Châu Phi *Rhynchophorus phoenicis*. Hợp chất này như một hỗn hợp đồng phân diastereoisomer được tổng hợp tương tự như (±)-4-methyl-3-heptanol thông qua phản ứng Grignard từ pentanal và 2-bromobutane với hiệu suất cô lập 98% [58].

Năm 2002, W.F. Wood và cộng sự đã dùng (±)-3-methylheptan-2-ol trong thành phần pheromone báo động của kiến châu Phi *Crematogaster nigriceps* để so sánh sự bay hơi với các hợp chất bay hơi khác của các loài khác như: (±)-3-methyl-2-pentanone, (±)-3-methyl-2-pentanol, (±)-3-methyl-2-hexanol, (±)-3-methyl-2-heptanone, (±)-3-methyl-2-heptanol, 2-phenylethanol and (±)-2-methylheptanoic acid [59].

Trong các công trình trên có thể nhận thấy: Số lượng các công trình công bố về tổng hợp và ứng dụng các alcohol bậc 2 chứa nhóm thế methyl liền kề có cả dạng racemic là nhiều, tuy nhiên chưa có công trình nào trên các tạp chí SCIE công bố về đồng phân cấu hình trong quá trình tổng hợp các alcohol bậc 2 chứa nhóm thế methyl liền kề. Hơn nữa, tỷ lệ đồng phân hai cấu hình của các alcohol này được tổng hợp bằng phản ứng Grignard từ nguyên liệu đầu là các aldehyde và tác chất Grignard chứa và không chứa nhóm thế methyl liền kề khác nhau là bao nhiêu để bẫy côn trùng hiệu quả. Do đó, đây cũng là *một vấn đề cần được nghiên cứu và giải đáp trong luận án này.*

1.3.2. Tổng hợp các hợp chất chứa một nối đôi (Z)-alken-1-ol

Bên cạnh các hợp chất racemic chứa nhóm thế methyl liền kề của các alcohol bậc 2 là pheromone của nhiều loại côn trùng thì một lượng lớn các hợp chất có đồng phân hình học cũng là pheromone của nhiều loại côn trùng khác. Trong thực tế, một tổ hợp pheromone của côn trùng dưới dạng đồng phân hình học thường chứa nhiều hợp chất khác nhau nhưng một chất chính trong tổ hợp pheromone của côn trùng này lại có thể là một thành phần trong tổ hợp pheromone cho côn trùng khác. Hiện nay, số lượng các công trình nghiên cứu về tổng hợp pheromone côn trùng dạng đồng phân hình học đã được các nhà khoa học công bố là rất lớn. *Tuy nhiên trong đề tài này tập trung hướng đến các tổng hợp hợp chất chứa một nối đôi dạng cấu hình (Z) là (Z)-alken-1-ol.*

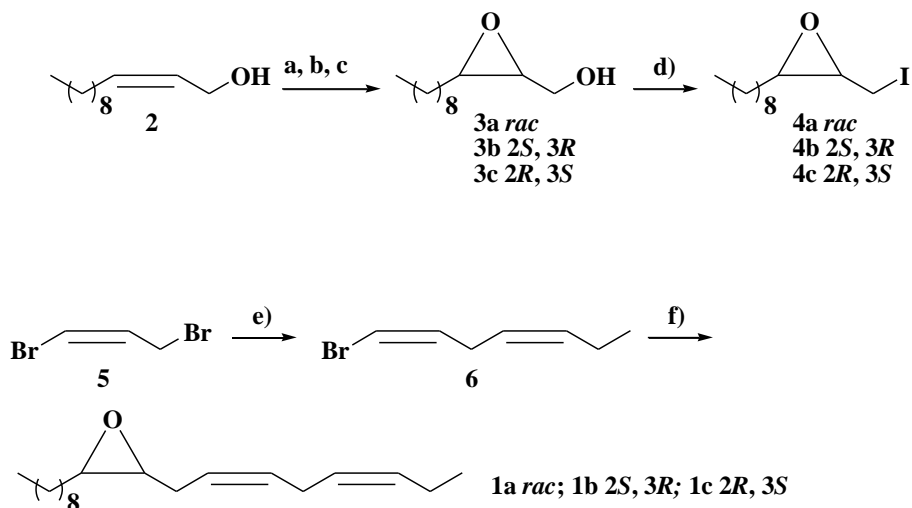
Để tổng hợp các pheromone côn trùng dưới dạng đồng phân (Z) có nhiều phương pháp khác nhau như:

1.3.2.1. Phương pháp sử dụng cấu trúc mang sẵn cấu hình (Z)

Cơ sở của phương pháp này là nguyên liệu ban đầu có chứa sẵn cấu hình (Z) hoặc (E)-alkene như: *cis*-2-butene-1,4-diol, (Z)-3-octene-1-ol, oleic acid, (Z)-2-dodecene-1-ol...Sau đó, ghép nối mạch carbon bằng những phản ứng quen thuộc được pheromone mong muốn. Sau đây là một số công trình tiêu biểu:

Năm 2004, A. Khimian đã tổng hợp (2*S*,3*R*)-2-(2*Z*,5*Z*-octadienyl)-3-nonyloxirane là thành phần chính pheromone giới tính của bướm đêm màu hồng và *Lymantria mathura* từ nguyên liệu ban đầu (Z)-2-dodecene-1-ol và (Z)-1,3-dibromoprop-1-ene qua 4 bước tổng hợp chính với hiệu suất toàn phần 37%. Chia khóa của sơ đồ tổng hợp là phản ứng ghép cặp giữa (Z,Z)-1-bromo-1,4-

heptadiene (**6**) với 2-iodomethyl-3-nonyloxirane (**4**) thông qua phản ứng Grignard. Kết quả thử nghiệm thành công với liều lượng 2,5 mg trên mỗi bẫy mỗi nhữ của hỗn hợp đồng phân **1b** và **1c** trong *n*-hexane theo tỷ lệ 4 : 1 được tẩm trên bông và dây nhựa PVC đã thu hút con cái vào bẫy với lượng lớn. [60].



Sơ đồ 1.15. Tổng hợp (2*S*,3*R*)-2-(2*Z*,5*Z*-octadienyl)-3-nonyloxirane

Tác chất: a) MCPBA, CH₂Cl₂, (80%); b) 1. *t*-BuOOH/ Ti(Oi-Pr)₄/(*D*)- hoặc (*L*)-DET (**3b**, 66%), 2. 3,5-(NO₃)₂C₆H₃COCl/Py, kết tinh, NaOH/MeOH, (sử dụng cho **3b** và **3c**); c) *t*-BuOOH, 1 mol Ti(Oi-Pr)₄, 0.6 mol (*L*)-DIPT (**3b**, 71%); d) Ph₃P, imidazole, I₂ (86%); e) 1. EtCtCMgBr, CuI/HMPA; 2. H₂, P2-Ni (46% từ **5**); f) 1. Mg, THF, t^o; 2. 0.58 mol **4**, CuI, HMPA/THF, -30-25°C, AgNO₃-SiO₂ (39% từ **4**).

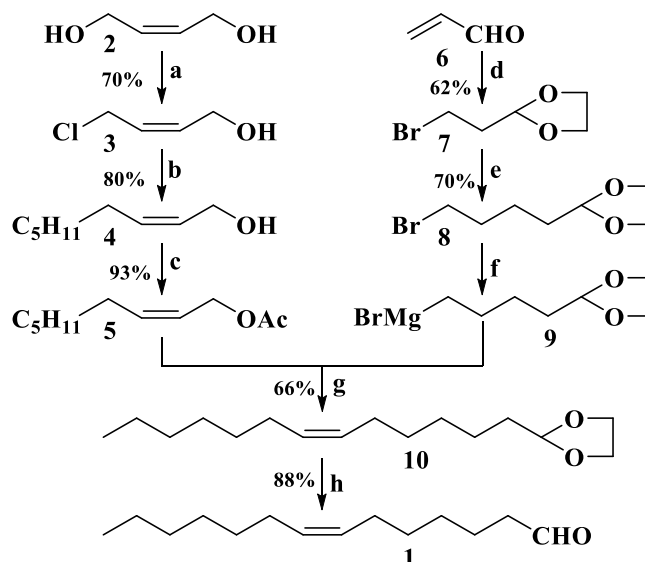
Năm 2009, Nguyễn Công Hào đã tổng hợp (*Z*)-7-tetradecenyl acetate từ *cis*-2-butene-1,4-diol. Quy trình tổng hợp trải qua tám giai đoạn phản ứng và quy trình này được tóm tắt theo sơ đồ 1.17 [61].

Trước hết *cis*-2-butene-1,4-diol (**2**) phản ứng với SOCl₂ cho ra 4-chloro-2-butene-1-ol (**3**). Phản ứng tiếp tục giữa tác chất Grignard là pentylmagnesium bromid với (**3**) cho ra (*Z*)-2-nonen-1-ol (**4**) và dễ dàng chuyển hoá thành (*Z*)-1-acetoxy-2-nonen (**5**) nhờ phản ứng (**4**) với anhydrid acetic trong triethylamin.

Từ acrolein (**6**) cho phản ứng với HBr trong diethylenglycol cho ra 1-bromo-3,3-ethylendioxypropan (**7**). Phản ứng nối dài mạch carbon được tiến hành nhờ tác chất Grignard điều chế từ (**7**) với Mg trong THF với 1,2-dibromoethane cho ra 1-bromo-5,5 ethylendioxy-pentan (**8**). Phản ứng kết nối giữa tác chất Grignard điều chế từ (**8**) và Mg trong THF với (*Z*)-1-acetoxy-2-nonen xúc tác CuI cho ra (*Z*)-1,1-ethylendioxy-7-tetradecen (**10**). Cuối cùng là phản ứng loại nhóm bảo vệ

trong 50% AcOH tạo ra (*Z*)-7-tetradecenal pheromone của sâu đục vỏ trái *Pray citri* Milliere.

Thử nghiệm sơ bộ trên một số vùng trồng cam, quýt, bưởi cho thấy với liều lượng 2-3 mg mỗi nhử có thể bẫy liên tục bướm của sâu đục vỏ trái trong vòng 2 tháng.



Sơ đồ 1.16. Tổng hợp (*Z*)-7-tetradecenyl acetate từ *cis*-2-butene-1,4-diol

Tác chất: a) $\text{SOCl}_2/\text{benzene}$; b) $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{MgBr}/\text{THF}$; c) $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}/\text{pyridine}$; d) HBr , $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$; e) $\text{BrCH}_2\text{CH}_2\text{Br}/\text{Li}_2\text{CuCl}_4/\text{THF}$; f) Mg/THF ; g) CuI/THF ; h) CH_3COOH .

1.3.2.2. Phương pháp sử dụng phản ứng Wittig

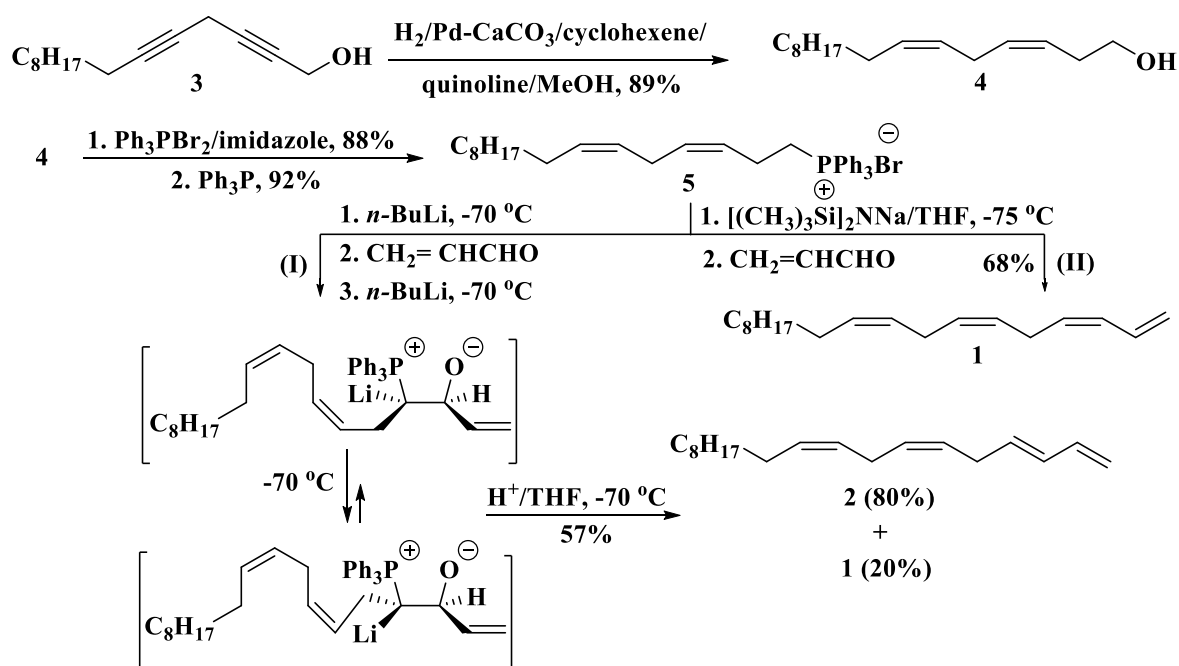
Sử dụng phản ứng Wittig để tạo ra đồng phân (*Z*) từ muối phosphonium và aldehyde trong môi trường base thích hợp [62-64]. Các alkyl triphenylphosphonium halide có tính acid yếu và các base mạnh được sử dụng để dehydrogen hóa như: NaOH hoặc RONa , base trung bình *t*-BuOK, các base mạnh: *n*-BuLi, NaHMDS và KHMDS.

Base được dùng cho ylide có ảnh hưởng đáng kể đến phản ứng Wittig. Các base mạnh hiệu suất đạt được tốt nhất trong khi sử dụng base trung bình hiệu suất thấp hơn và base yếu thì cho hiệu suất kém nhất. Sử dụng *t*-BuOK sản phẩm thu được có độ chọn lọc cấu hình (*Z*)-alkene cao (cao nhất 98%) và hiệu suất phản ứng đạt 50-60% [65]. Khi sử dụng EtONa, sản phẩm thu được thu được đồng phân cấu hình (*Z*)-alkene thấp hơn (cao nhất 90%) ở nhiệt độ phòng và 95% ở -78°C .

Tuy nhiên nếu sử dụng *n*-BuLi thì sản phẩm thu được là hỗn hợp chứa cả hai đồng phân cấu hình (*Z*) và (*E*). Tỷ lệ này phụ thuộc đáng kể vào tỷ lệ mol giữa base và muối phosphonium. Phản ứng của muối phosphonium với *n*-BuLi tỷ lệ mol (1:1) tạo ra sản phẩm không đồng nhất với tỷ lệ (*Z*):(*E*) = 85:15 trong sản phẩm. Nếu lượng *n*-BuLi được sử dụng tạo ylide ít hơn muối. Nếu lượng muối ít hơn *n*-BuLi thì thu được đồng phân (*Z*):(*E*) là 92:8. Nếu sử dụng lượng thừa *n*-BuLi (1:3) so với lượng muối phosphonium thì hiệu quả chọn lọc cấu hình (*Z*):(*E*) là 60:40.

Sau đây một số công trình tiêu biểu trong tổng hợp pheromone sử dụng phản ứng Wittig:

Năm 2010, A. Khrimian và cộng sự đã tổng hợp (*3Z,6Z,9Z*)-1,3,6,9-nonadecatetraene (**1**) chất gây ức chế đối với *Operophtera bruceata* và (*E,Z,Z*)-1,3,6,9-nonadecatetraene (**2**) chất dẫn dụ đối với bướm đêm *Operophtera brumata* từ nguyên liệu ban đầu hexadeca-3,6-diyn-1-ol qua 5 giai đoạn thu được hỗn hợp đồng phân (**1**) chiếm 20% và (**2**) chiếm 80% [66].



Sơ đồ 1.17. Tổng hợp (*3Z,6Z,9Z*)-1,3,6,9-nonadecatetraene và (*E,Z,Z*)-1,3,6,9-nonadecatetraene từ hexadeca-3,6-diyn-1-ol

1.3.2.3. Phương pháp sử dụng các 1-alkyne

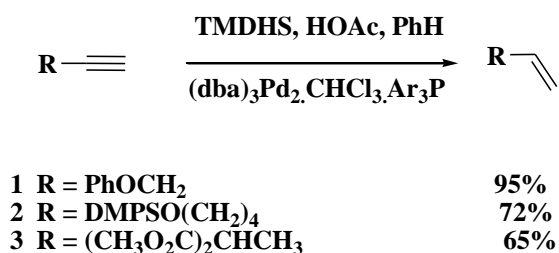
Có nhiều phương pháp khử hóa nối ba thành nối đôi:

Phương pháp được nhiều công trình nghiên cứu trước đây sử dụng là hydrogen hóa trực tiếp nối ba thành nối đôi mang cấu hình (*E*) (dùng xúc tác Li/NH_3 lỏng, Na/NH_3 lỏng) [67] hoặc (*Z*) (dùng xúc tác Pd/C , Pd-CaCO_3 hoặc

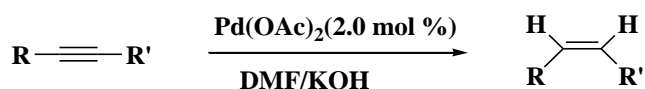
Pd-BaSO₄/quinolin) [68, 69]. Tuy nhiên, phương pháp này cũng có hạn chế là sử dụng khí H₂ dễ gây nổ và thiết bị sử dụng cho phản ứng phức tạp.

Trong tổng hợp hữu cơ để khử hóa nối ba thành nối đôi người ta hay sử dụng các hệ xúc tác khác nhau để khử hóa thay thế cho hydrogen phân tử. Đáng chú ý có các công trình sau về khử chọn lọc nối ba tạo nối đôi có cấu hình (*Z*) và hiệu suất cao.

Năm 1989, B. T. Trost và R. Braslau đã sử dụng hệ xúc tác (dba)₃Pd₂.CHCl₃/TMDHS/AcOH/toluene để khử các alkyne dạng aliphatic thành alkene với hiệu suất từ 59% đến 95% và độ chọn lọc cấu hình (*Z*)-alkene >93% [70].

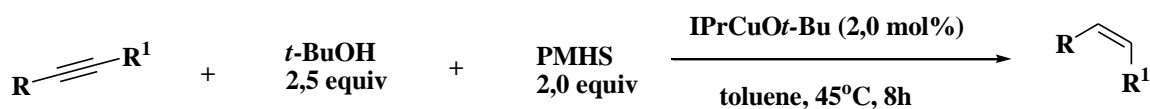


Năm 2010, J. Li đã sử dụng hệ xúc tác Pd(OAc)₂/DMF/KOH như là nguồn tạo ra hydrogen chuyển nối ba thành nối đôi với hiệu suất 86-99%, độ chọn lọc cấu hình (*Z*) trên 95%. Phản ứng được thực hiện ở 145 °C trong thời gian 6 giờ [71].

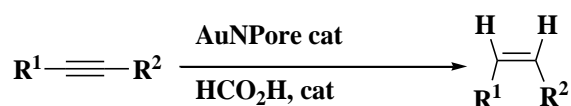


R, R' = aryl, alkyl

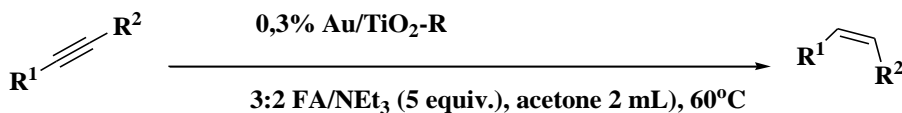
Năm 2013, A. M. Whittaker đã sử dụng hệ xúc tác IPrCuO-*t*-Bu và *t*-BuOH để chuyển một alkyne thành (*Z*)-alkene với hiệu suất trên 85%. Cơ chế của phản ứng này sử dụng phức đồng như là một xúc tác, với sự có mặt của silane PMHS (polymethylhydrosiloxane) tạo thành hydride đồng như là một chất bán khử cung cấp nguồn hydrogen để khử các alkyne thành (*Z*)-alkene trong dung môi toluene với thời gian phản ứng khoảng 8 giờ [72].



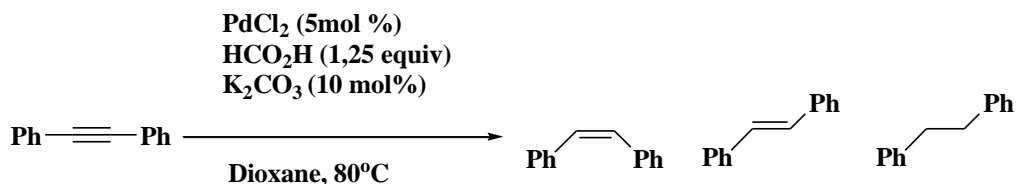
Năm 2015, Y. S. Wagh và N. Asao đã sử dụng nano vàng có lỗ xốp (AuNPore) với formic acid như là nguồn cung cấp hydrogen để chuyển alkyne thành các (*Z*)-olefine có độ chọn lọc hóa học và lập thể cao (>99%), hiệu suất cô lập trên 90% [73].



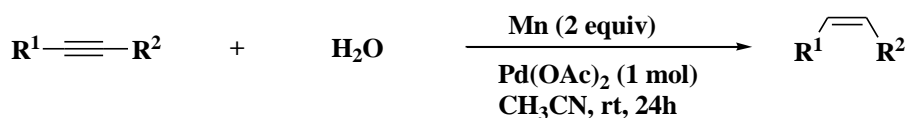
Năm 2016, S. S. Li và các cộng sự cũng đã sử dụng hệ xúc tác nano vàng với sự có mặt của formic acid như là một nguồn hydrogen dễ dàng khử các alkyne thành (Z)-alkene với hiệu suất >85% và độ chọn lọc hóa học > 99% [74].



Năm 2018, R. Iwasaki và các cộng sự đã khử các alkyne bằng palladium khi sử dụng formic acid như nguồn hydrogen cung cấp cho phản ứng khử. Phản ứng được thực hiện trong dioxan ở nhiệt độ phòng hoặc đun hồi lưu, hiệu suất thu được > 95%. Xúc tác có thể tái sử dụng được 5 lần vẫn cho hiệu quả tốt [75, 76].



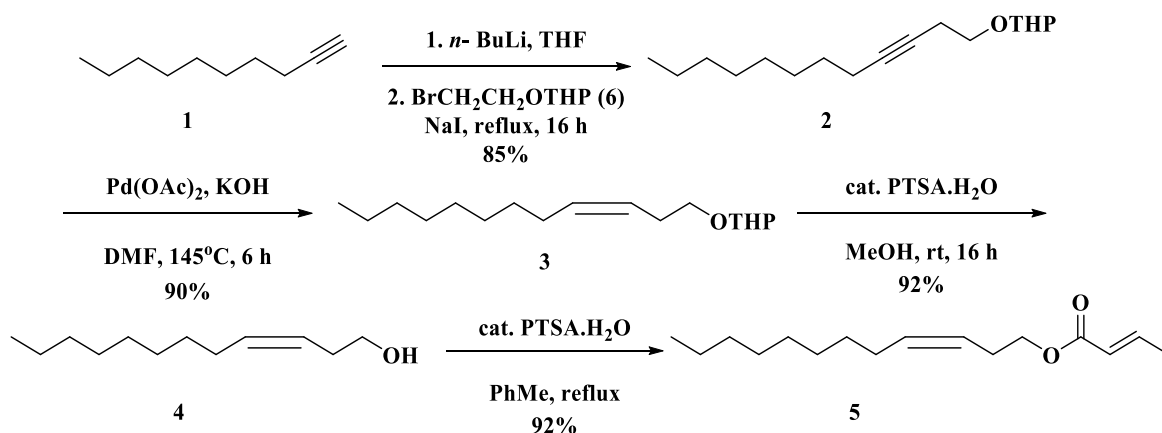
Năm 2019, C. Q. Zhao và các cộng sự đã phát triển phản ứng của R. Iwasaki, nhóm nghiên cứu này đã sử dụng dung môi nước thay thế các dung môi hữu cơ như là một nguồn cung cấp hydrogen dưới sự hỗ trợ của Mn tạo ra các *cis*-alkene hoặc *trans*-alkene tùy theo điều kiện phản ứng [77].



Năm 2014, trong công trình tổng hợp pheromone giới tính của bướm sâu róm thông là (Z5,E7)-dodecadien-1-ol, kết hợp sử dụng phản ứng Wittig để tạo cấu hình (Z) và sử dụng LiAlH₄/diglyme để chuyển nối ba thành nối đôi cấu hình (E) mà không sử dụng hydrogen phân tử [78].

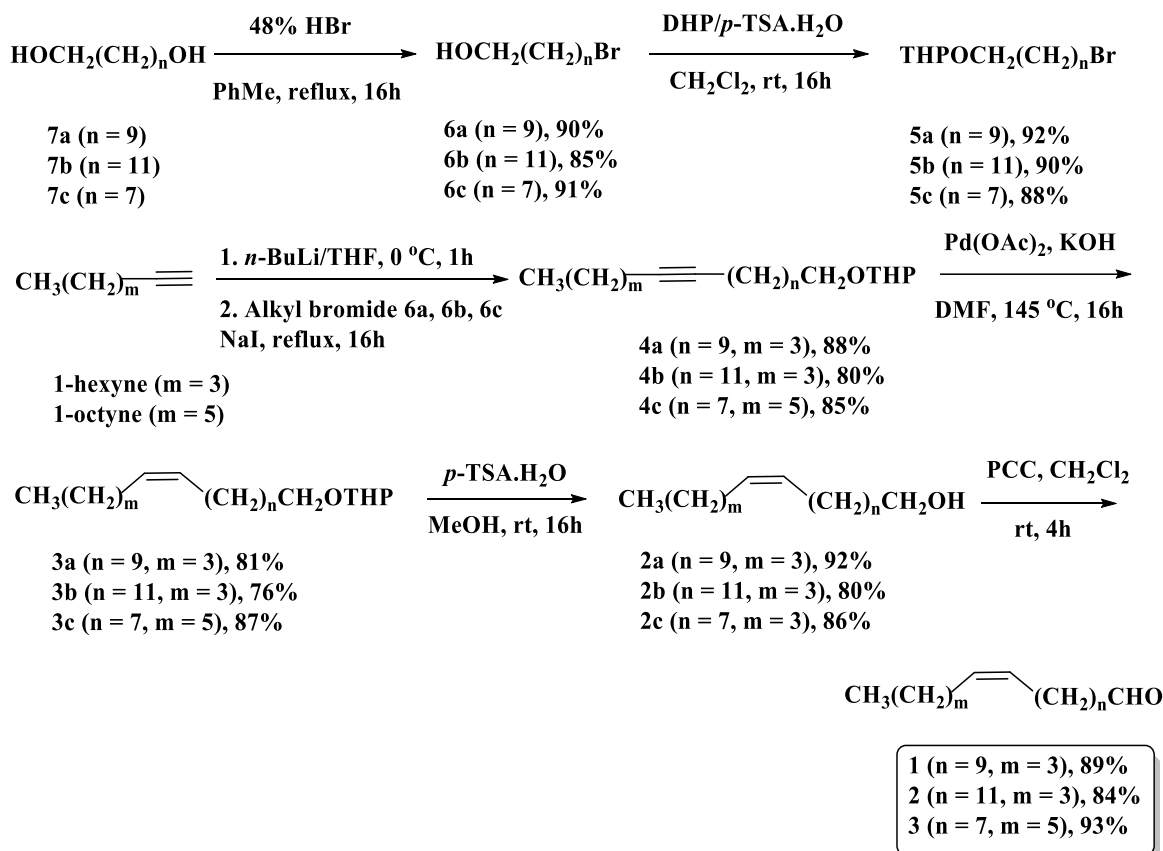
Từ các công trình nghiên cứu trên có thể nhận thấy: Các nhiều phương pháp để khử hóa nối ba thành nối đôi mà không sử dụng hydrogen phân tử mà chỉ dùng các hệ xúc tác thích hợp (có cả hệ xúc tác nano). Tuy nhiên, cho đến nay số lượng công trình ứng dụng các hệ xúc tác mới vào trong tổng hợp pheromone có cấu trúc là đồng phân hình học còn rất hạn chế, đặc biệt là đồng phân (Z). Cụ thể:

Năm 2013, J. C. Tseng và cộng sự đã dùng hệ xúc tác Pd(OAc)₂/DMF/KOH trong tổng hợp (Z)-3-dodecen-1-yl (E)-2-butenoate là thành phần chính pheromone giới tính của bọ hà khoai lang *Cylas formicarius* [79].



Sơ đồ 1.18. Tổng hợp pheromone của *Cylas formicarius* từ 1-decyne

Năm 2020, có công trình của B. Liu và cộng sự đã tổng hợp các thành phần pheromone giới tính của sâu đục thân lúa *Chilo suppressalis* ở Châu Á và cũng đã sử dụng hệ xúc tác Pd(OAc)₂/DMF/KOH để khử nối ba thành nối đôi [80].



Sơ đồ 1.19. Tổng hợp pheromone giới tính của *Chilo suppressalis*

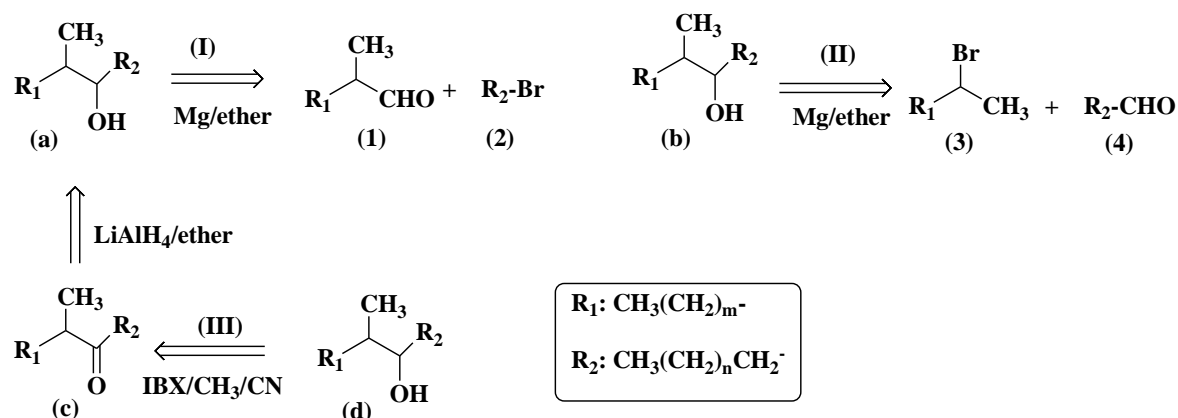
Từ các công trình tổng hợp pheromone có thể thấy sử dụng hệ xúc tác $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{DMF}/\text{KOH}$ để khử nối ba thành nối đôi trong tổng hợp các pheromone (*Z*)-alkenol cho hiệu quả khá tốt. Một số giải pháp khác được lựa chọn để thay thế cho ion Pd^{2+} trong hệ xúc tác trên như: $\text{Pd}(\text{dba})_2$ [70] hoặc PdNPs/PEG [81, 82] và PdNPs@Pectin [83-85] (vật liệu nano) trong môi DMF và base KOH thì hiệu quả sẽ như thế nào trong việc chuyển một hợp chất chứa nối ba thành nối đôi có cấu hình chọn lọc cấu hình (*Z*) tốt và hiệu suất cao, kèm theo đó là những kỹ thuật đơn giản hơn, cho phép tạo ra một lượng pheromone đủ lớn phục vụ cho các chế phẩm môi như trong bẫy bắt côn trùng lại vừa giảm chi phí. *Đây cũng là một vấn đề mới khác của đề tài cần được nghiên cứu.*

CHƯƠNG 2. NGHIÊN CỨU

2.1. Nội dung nghiên cứu

2.1.1. Tổng hợp và thử nghiệm các alcohol bậc 2 chứa nhóm thế methyl liền kề theo quy tắc Cram và xác định cấu trúc (tỷ lệ đồng phân cấu hình threo : erythro) bằng phổ NMR.

Để tổng hợp các alcohol (a), (b), (d) và ketone (c) một sơ đồ phân tích tổng hợp ngược từ các synthon đơn giản ban đầu như sau:



Sơ đồ 2.1. Sơ đồ tổng hợp ngược các alcohol bậc 2 chứa nhóm methyl liền kề

Từ sơ đồ phân tích tổng hợp ngược ta thấy để tổng hợp các alcohol bậc 2 chứa nhóm thế methyl liền kề có thể thực hiện qua 3 phương pháp (I), (II), (III) và nội dung cần phải nghiên cứu như sau:

1) Tổng hợp các *n*-bromoalkane ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2\text{-Br}$, với $n = 1, 2, 3, 4, 5, 6$) từ các alcohol tương ứng.

2) Tổng hợp các alcohol (a) từ các aldehyde có nhóm thế methyl liền kề dạng $(\text{CH}_3(\text{CH}_2)_m\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CHO}$ với $m = 1, 2, 4$) với tác chất Grignard không phân nhóm thế ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2\text{MgBr}$ với $n = 1, 2, 3, 4, 5, 6$).

3) Tổng hợp các alcohol (b) từ aldehyde không có chứa nhóm thế methyl liền kề dạng $(\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2\text{CHO}$ với $n = 1, 2, 3, 4, 5, 6$) với tác chất Grignard có nhóm thế ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_m\text{CH}(\text{MgBr})\text{CH}_3$ với $m = 1, 2, 4$).

4) Khảo sát phản ứng oxi hóa (\pm)-4-methyl-5-nonanol (a) trong các điều kiện khác nhau: dung môi ($(\text{CH}_3)_2\text{CO}$, DMF, CH_3CN , DMSO, THF, CHCl_3), điều kiện phản ứng (khuấy từ, vi sóng), thời gian phản ứng.

5) Oxi hóa các alcohol (a) thành các ketone (c) bằng IBX để có cơ sở đánh giá về đồng phân cấu hình threo : erythro.

6) Hoàn nguyên ketone (**c**) với LiAlH_4 trong $(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$ thu được các alcohol (**d**).

7) Đánh giá cấu trúc và khảo sát tỷ lệ đồng phân cấu hình *threo* : *erythro* của các alcohol (**a**), (**b**), (**d**) trong sản phẩm.

8) Xác định các cấu trúc tổng hợp mới trên Scifinder.

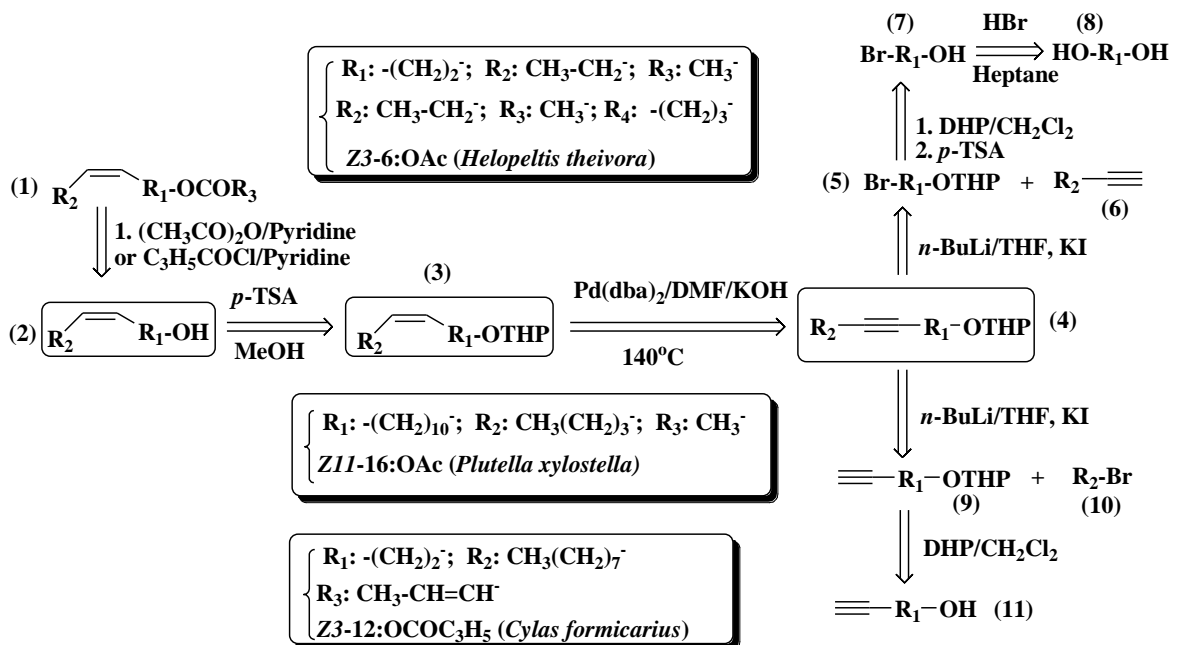
9) Thử nghiệm hoạt tính sinh học pheromone của đuông dừa với tổ hợp hai thành phần (\pm)-4-methyl-5-nonanol (**10a**) và (\pm)-4-methyl-5-nonanone (**10c**).

10) Thử nghiệm hoạt tính sinh học các alcohol (**a**, **b**) và các ketone (**c**) còn lại đối với đuông dừa. Từ đó phát hiện những cấu trúc mới dẫn dụ đuông dừa.

11) Thử nghiệm những cấu trúc dẫn dụ tốt đối với đuông dừa và so sánh hiệu quả dẫn dụ với pheromone đã biết của đuông dừa là (\pm)-4-methyl-5-nonanol (**10a**) và (\pm)-4-methyl-5-nonanone (**10c**).

2.1.2. Tổng hợp một số pheromone côn trùng (*Z*)-alken-1-ol, ester của các (*Z*)-alken-1-ol và thử nghiệm chọn lọc trên đuông ruộng

Để tổng hợp một số pheromone trên nền (*Z*)-alken-1-ol và ester của chúng, một sơ đồ phân tích tổng hợp ngược đề xuất hai phương pháp hiện đại để tổng hợp một số pheromone dạng (*Z*)-alken-1-ol trong sơ đồ 2.2 như sau:



Sơ đồ 2.2. Phân tích tổng hợp ngược các pheromone dạng (*Z*)-alken-1-ol và ester của nó

Từ sơ đồ phân tích tổng hợp ngược ta thấy, để tổng hợp một số pheromone trên nền (*Z*)-alken-1-ol các nội dung cần nghiên cứu như sau:

1) Khảo sát tổng hợp các *n*-bromoalkan-1-ol (**7**) từ các diol (**8**) ($R_1: -(CH_2)_n-$, với $n = 2, 3, 5, 6, 7, 8, 10$) trong heptane thay thế cho benzene hoặc toluene.

2) Bảo vệ nhóm hydroxyl với DHP/ CH_2Cl_2/p -TSA từ một số *n*-bromoalkan-1-ol (**7**) (10-bromodecan-1-ol và 3-butyn-1-ol (**1**)).

3) Tổng hợp các alkyn-1-yl tetrahydropyran-2-yl ether từ 1-hexyne (**6**) và 1-alkyn-1-yl tetrahydropyran-2-yl ether (**9**) với các *n*-bromoalkan-1-yltetrahydropyran-2-yl ether (**5**) bằng tác nhân *n*-BuLi.

4) Khảo sát phản ứng khử các alkyne thành các dẫn xuất (*Z*)-alkene với các hệ xúc tác palladium ($Pd(PPh_3)_2Cl_2$, $Pd(OAc)_2$, PdNPs/PEG, PdNPs@Pectin, $Pd(dba)_2$) trong DMF, KOH theo thời gian phản ứng, điều kiện phản ứng (khuấy từ và vi sóng) và chất nền khác nhau.

5) Đánh giá cấu trúc của các sản phẩm khử bằng phổ GC-MS và NMR.

6) Chuyển đổi cấu trúc từ các alkyn-1-yl tetrahydropyran-2-yl ether (**4**) thành các (*Z*)-alken-1-yl tetrahydropyran-2-yl ether (**3**) bằng hệ xúc tác thích hợp ($Pd(OAc)_2$, PdNPs/PEG, PdNPs@Pectin, $Pd(dba)_2$ trong DMF với KOH mà không cần sử dụng hydrogen phân tử.

7) Chọn lọc hệ xúc tác đơn giản, hiệu quả để ứng dụng trong tổng hợp pheromone.

8) Chuyển hóa các (*Z*)-alken-1-yl tetrahydropyran-2-yl ether thành (*Z*)-alkenol (**2**) ((*Z*)-3-hexenol; (*Z*)-11-hexadecenol; (*Z*)-3-dodecenol, (*Z*)-9-tetradecenol).

9) Ester hóa các (*Z*)-alkenol (**2**) thành ((*Z*)-3-hexyl-1-yl acetate; (*Z*)-11-hexadecen-1-yl acetate; (*Z*)-3-dodecen-1-ol (*E*)-2-butenolate)

10) Thử nghiệm sinh học trên đồng ruộng đối với bọ hà khoai lang ở các điều kiện khác nhau: liều lượng trên mỗi bẫy mỗi nhữ, thời gian, độ cao đặt bẫy và vật liệu chế tạo bẫy.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Phương pháp xác định cấu trúc

Các cấu trúc đã tổng hợp được xác định bằng các phương pháp phổ: GC-MS, NMR.

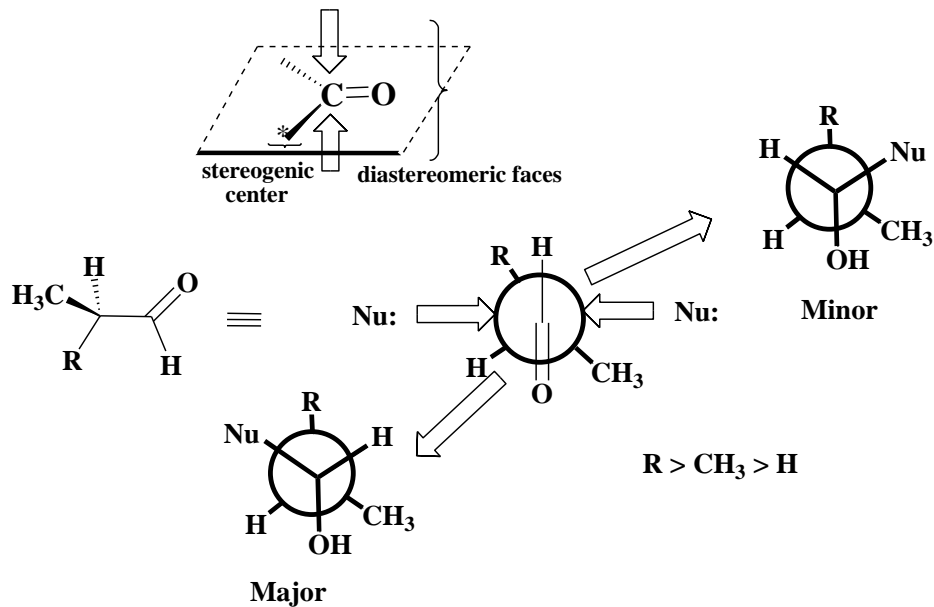
2.2.2. Phương pháp xác định các hằng số vật lý

Các hằng số vật lý được xác định thông qua: R_f , độ quay cực (α), điểm sôi.

2.2.3. Phương pháp tổng hợp các alcohol bậc 2 chứa nhóm thế methyl liền kề theo quy tắc Cram

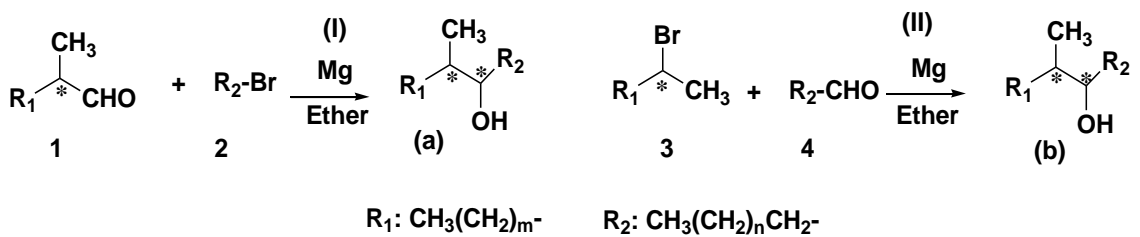
2.2.3.1. Quy tắc Cram

Sản phẩm của các phản ứng tổng hợp alcohol trong sơ đồ 2.1 tuân theo quy tắc Cram cho phản ứng cộng hợp chất cơ magnesium là tác nhân ái nhân (*nucleophile*) vào hợp chất carbonyl và có thể được phát biểu dưới dạng: "Tác nhân ái nhân (*nucleophile*) sẽ tấn công vào hướng ít bị chắn lập thể nhất để tạo sản phẩm chính" (hướng giữa nhóm thế lớn nhất và bé nhất) (Hình 2.1) [86-88].



Hình 2.1. Phản ứng cộng của cơ magnesium vào hợp chất aldehyde

2.2.3.2. Tổng hợp các alcohol (a), (b) bậc 2 chứa nhóm thế methyl liền kề bằng phản ứng Grignard theo quy tắc Cram



Sơ đồ 2.3. Tổng hợp các alcohol (a) và (b)

Từ sơ đồ 2.1 và 2.3 ta thấy, để tổng hợp các alcohol bậc 2 chứa nhóm thế methyl liền kề có 3 phương pháp để tổng hợp. Trong đó, phương pháp (I), (II) sử dụng phản ứng Grignard [89], để điều chế hợp chất (a) từ các aldehyde có nhóm thế $(\text{CH}_3(\text{CH}_2)_m\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CHO}$ với $m = 1, 2, 4$) với tác chất Grignard không phân nhóm thế $(\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2\text{MgBr}$ với $n = 1, 2, 3, 4, 5, 6$) và (b) từ aldehyde không phân nhóm thế $(\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2\text{CHO}$ với $n = 1, 2, 3, 4, 5, 6$) với tác chất Grignard có nhóm thế $(\text{CH}_3(\text{CH}_2)_m\text{CH}(\text{MgBr})\text{CH}_3$ với $m = 1, 2, 4$). Trong công trình nghiên cứu tại Việt Nam trước đây khi tổng hợp (\pm)-4-methyl-5-nonanol từ 2-methylpentanal với tác chất Grignard được tạo ra từ 1-bromopentane đã cho thấy xuất hiện hỗn hợp đồng phân cấu hình *threo:erythro* với tỷ lệ khoảng 2:1 và từ pentanal với tác chất Grignard được tạo ra từ 2-bromopentane cho hỗn hợp đồng phân cấu hình *threo:erythro* với tỷ lệ khoảng 1:1 [22]. Hơn nữa, trên thế giới có một số ít công trình cũng đã phát hiện hiện tượng đồng phân cấu hình *threo* và *erythro* trong sản phẩm khi tổng hợp (\pm)-4-methyl-3-hexanol [56], tuy nhiên vấn đề này đến nay vẫn chưa được chứng minh một cách rõ ràng hoặc trong công trình tổng hợp (\pm)-4-methyl-3-heptanol từ propanal và 2-bromopentane cũng là một hỗn hợp racemic nhưng tỷ lệ đồng phân là bao nhiêu thì cũng chưa được làm rõ [17]. Từ các công trình nghiên cứu trên ta thấy rõ ràng có sự tồn tại hỗn hợp đồng phân cấu hình *threo* và *erythro* trong sản phẩm khi tổng hợp các alcohol (a) và (b) theo phương pháp (I) và (II) tương tự như phương pháp tổng hợp (\pm)-4-methyl-5-nonanol lấy phản ứng Grignard làm chìa khóa. Tuy nhiên vấn đề được đặt ra, nếu thay đổi chiều dài mạch carbon của các aldehyde có nhóm thế (1) và tác chất Grignard không phân nhóm thế được tạo ra từ (2) hoặc các aldehyde không có nhóm thế (4) và tác chất Grignard phân nhóm thế được tạo ra từ (3) thì tỷ lệ hai đồng phân *threo* và *erythro* có thay đổi hay không. Đây là một vấn đề mới cần phải được nghiên cứu và giải đáp.

Để đánh giá tỷ lệ đồng phân cấu hình *threo* : *erythro* trong sản phẩm của các alcohol (a) và (b), các alcohol sẽ được tổng hợp và khảo sát như trong Bảng 2.1.

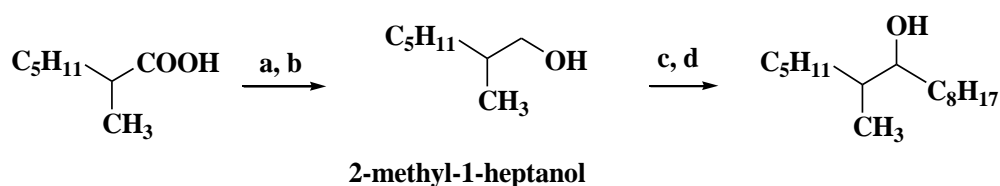
Với $m = 1, 2, 4$ lần lượt tương ứng R_1 : C_2H_5- , C_3H_7- , $\text{C}_5\text{H}_{11}-$

Với $n = 1, 2, 3, 4, 5, 6$ lần lượt tương ứng với R_2 : C_2H_5- , C_3H_7- , C_4H_9- , C_5H_{11} , $\text{C}_6\text{H}_{13}-$, $\text{C}_7\text{H}_{15}-$, $\text{C}_8\text{H}_{17}-$.

Bảng 2.1. Khảo sát tỷ lệ đồng phân *threo:erythro* các alcohol (a) và (b)

TT	Alcohol (a)			Alcohol (b)		
	1a-15a	R ₁	R ₂	1b-15b	R ₁	R ₂
1	1a	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	1b	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅
2	2a	C ₂ H ₅	C ₃ H ₇	2b	C ₂ H ₅	C ₃ H ₇
3	3a	C ₂ H ₅	C ₄ H ₉	3b	C ₂ H ₅	C ₄ H ₉
4	4a	C ₂ H ₅	C ₅ H ₁₁	4b	C ₂ H ₅	C ₅ H ₁₁
5	5a	C ₂ H ₅	C ₆ H ₁₃	5b	C ₂ H ₅	C ₆ H ₁₃
6	6a	C ₂ H ₅	C ₇ H ₁₅	6b	C ₂ H ₅	C ₇ H ₁₅
7	7a	C ₂ H ₅	C ₈ H ₁₇	7b	C ₂ H ₅	C ₈ H ₁₇
8	8a	C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	8b	C ₃ H ₇	C ₂ H ₅
9	9a	C ₃ H ₇	C ₃ H ₇	9b	C ₃ H ₇	C ₃ H ₇
10	10a	C ₃ H ₇	C ₄ H ₉	10b	C ₃ H ₇	C ₄ H ₉
11	11a	C ₃ H ₇	C ₅ H ₁₁	11b	C ₃ H ₇	C ₅ H ₁₁
12	12a	C ₃ H ₇	C ₆ H ₁₃	12b	C ₃ H ₇	C ₆ H ₁₃
13	13a	C ₃ H ₇	C ₇ H ₁₅	13b	C ₃ H ₇	C ₇ H ₁₅
14	14a	C ₃ H ₇	C ₈ H ₁₇	14b	C ₃ H ₇	C ₈ H ₁₇
15	15a	C ₅ H ₁₁	C ₈ H ₁₇	15b	C ₅ H ₁₁	C ₈ H ₁₇

Đặc biệt, alcohol (15a) được tổng hợp theo một sơ đồ riêng vì aldehyde ban đầu 2-methylheptanal là nguyên liệu không có sẵn trên thị trường nên được tổng hợp từ 2-methylheptanoic acid qua 2 giai đoạn chính theo sơ đồ 2.4



Sơ đồ 2.4. Tổng hợp (±)-6-methyl-7-pentadecanol (15a)

Tác chất: a) DES (ChCl-*p*-TSA)/MeOH; b) NaBH₄/LiCl/MeOH-THF, 80°C

c) PCC/CH₂Cl₂; d) C₈H₁₇MgBr/ether

Giai đoạn 1: Tổng hợp 2-methyl-1-heptanol

2-Methylheptanoic acid khuấy từ với DES và MeOH trong 30 phút ở nhiệt độ phòng, sau khi xử lý thu được methyl 2-methylheptanoate [90, 91]. Sau đó, sử dụng NaBH₄/LiCl/THF-MeOH [92, 93], để khử ester thành 2-methyl-1-heptanol một cách

đơn giản, hiệu suất cô lập (89%) hoàn toàn thay thế cho chất khử $\text{LiAlH}_4/\text{ether}$ [94], chất này rất khó mua được trong điều kiện của Việt Nam hiện nay. Đây cũng là một giải pháp hiệu quả để chuyển hóa nhóm ester thành nhóm chức alcohol đặc biệt trong tổng hợp pheromone hiện nay.

Giai đoạn 2: Tổng hợp (\pm)-6-methyl-7-pentadecanol

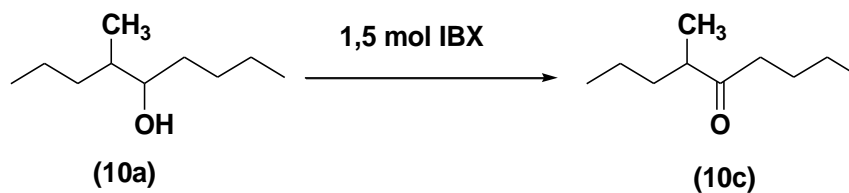
2-Methyl-1-heptanol được oxi hóa bằng PCC trong CH_2Cl_2 , sản phẩm được lọc nhanh qua cột silica gel, cô đuổi dung môi thu được sản phẩm thô 2-methylheptanal được sử dụng làm phản ứng kế tiếp không cần làm tinh khiết [80]. Giai đoạn tiếp theo, tổng hợp tương tự như các alcohol (**1a-14a**) thu được (\pm)-6-methyl-7-pentadecanol (**15a**).

2.2.3.3. Phản ứng oxi hóa alcohol bậc 2 chứa nhóm thế methyl liền kề thành ketone

Để chứng minh rõ ràng hơn về sự hiện diện của đồng phân cấu hình trong các alcohol (**a**) và (**b**). Các alcohol (**a**) được oxi hóa bằng *o*-iodoxibenzoic acid (IBX) thành các ketone (**c**) [95-99]. Khi đó về mặt lý thuyết các hợp chất ketone (**c**) sẽ chỉ còn một tâm carbon bất đối xứng tại vị trí $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ trên mạch carbon. Phân tích trên phổ ^{13}C NMR của các alcohol cho thấy: hỗn hợp racemic của các alcohol bên cạnh các peak chính sẽ còn xuất hiện các peak khác trên phổ ^{13}C và số carbon trong trường hợp này sẽ nhiều hơn số carbon thực tế của hợp chất [22], điều này chứng tỏ các alcohol tồn tại một hỗn hợp đồng phân *threo* và *erythro*. Trong khi đó, số peak trên phổ ^{13}C NMR của các ketone (**c**) bằng với số carbon thực tế của nó. Điều này chứng minh rõ ràng, hiện tượng đồng phân cấu hình *threo* và *erythro* ban đầu của các alcohol đã biến mất khi bị oxi hóa thành các ketone (**c**).

Sở dĩ IBX (2-Iodoxibenzoic acid, [1-hydroxi-1,2-benzoiodoxol-3(1*H*)-one, *o*-iodoxibenzoic acid) được lựa chọn vì đây là một chất oxi hóa đặc biệt quan trọng được sử dụng để oxi hóa các alcohol thành aldehyde hoặc ketone [97], phản ứng xảy ra trong điều kiện nhẹ nhàng hoàn toàn có thể thay thế được các tác nhân oxi hóa truyền thống ($\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7/\text{H}^+$, KMnO_4/H^+ , PCC...), các tác nhân oxi hóa truyền thống có hạn chế khi tổng hợp các ketone có mạch carbon ngắn sẽ làm giảm hiệu suất. Tuy nhiên, các công trình nghiên cứu trước đây chưa có công trình nghiên cứu nào sử dụng IBX ứng dụng tổng hợp pheromone để oxi hóa alcohol thành ketone. Vì vậy, khảo sát điều kiện thích hợp để oxi hóa các alcohol thành ketone đạt hiệu suất tốt nhất với tác nhân oxi hóa IBX là *một vấn đề cần thiết phải nghiên cứu*, các điều kiện khảo

sát phản ứng được mô tả như trong *Bảng 2.2*. Alcohol (\pm)-4-methyl-5-nonanol (**10a**) được lựa chọn để khảo sát

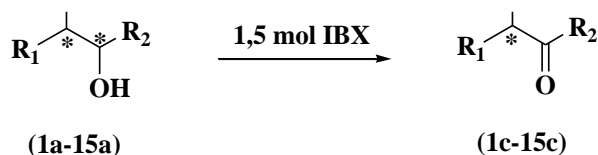


Bảng 2.2. Khảo sát điều kiện phản ứng oxi hóa alcohol bằng IBX

TT	Dung môi	Điều kiện phản ứng
1	β -CD/H ₂ O/acetone	Hồi lưu, khuấy từ, 24h
2	Không dung môi	Vi sóng, 20 phút
2	Acetone	Hồi lưu, khuấy từ, 6h
3	Acetone	Vi sóng, 20 phút
5	DMF	Hồi lưu, khuấy từ, 6h
6	DMF	Vi sóng, 20 phút
7	CH ₃ CN	Hồi lưu, khuấy từ, 6h
8	CH ₃ CN	Vi sóng, 20 phút
9	DMSO	Hồi lưu, khuấy từ, 6h
10	DMSO	Vi sóng, 20 phút
11	THF	Hồi lưu, khuấy từ, 6h
11	THF	Vi sóng, 20 phút
12	CHCl ₃	Hồi lưu, khuấy từ, 6h
13	CHCl ₃	Vi sóng, 20 phút

Vi sóng: công suất 450W

Oxi hóa các alcohol (**a**) thành các ketone (**c**) với điều kiện khảo sát tốt nhất bằng IBX và xác định hiệu suất cô lập của các ketone (*Bảng 2.3*)



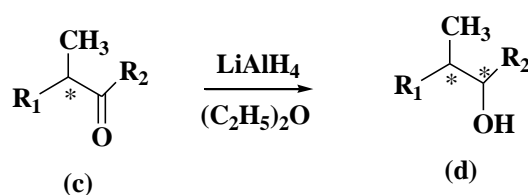
Bảng 2.3. Oxi hóa các alcohol (**a**) thành ketone (**c**)

TT	Alcohol	R ₁	R ₂	Ketone
1	1a	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	1c
2	2a	C ₂ H ₅	C ₃ H ₇	2c
3	3a	C ₂ H ₅	C ₄ H ₉	3c
4	4a	C ₂ H ₅	C ₅ H ₁₁	4c
5	5a	C ₂ H ₅	C ₆ H ₁₃	5c
6	6a	C ₂ H ₅	C ₇ H ₁₅	6c
7	7a	C ₂ H ₅	C ₈ H ₁₇	7c
8	8a	C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	8c
9	9a	C ₃ H ₇	C ₃ H ₇	9c
10	10a	C ₃ H ₇	C ₄ H ₉	10c

TT	Alcohol	R ₁	R ₂	Ketone
11	11a	C ₃ H ₇	C ₅ H ₁₁	11c
12	12a	C ₃ H ₇	C ₆ H ₁₃	12c
13	13a	C ₃ H ₇	C ₇ H ₁₅	13c
14	14a	C ₃ H ₇	C ₈ H ₁₇	14c
15	15a	C ₅ H ₁₁	C ₈ H ₁₇	15c

2.2.3.4. Hoàn nguyên các ketone (c) thành các alcohol (d) sử dụng LiAlH₄/ether

Hoàn nguyên trở lại thành các alcohol (d) từ các ketone (c) bằng LiAlH₄ trong diethyl ether khan (phương pháp (III)) [100] được thực hiện trên thiết bị khuấy từ như Bảng 2.4.



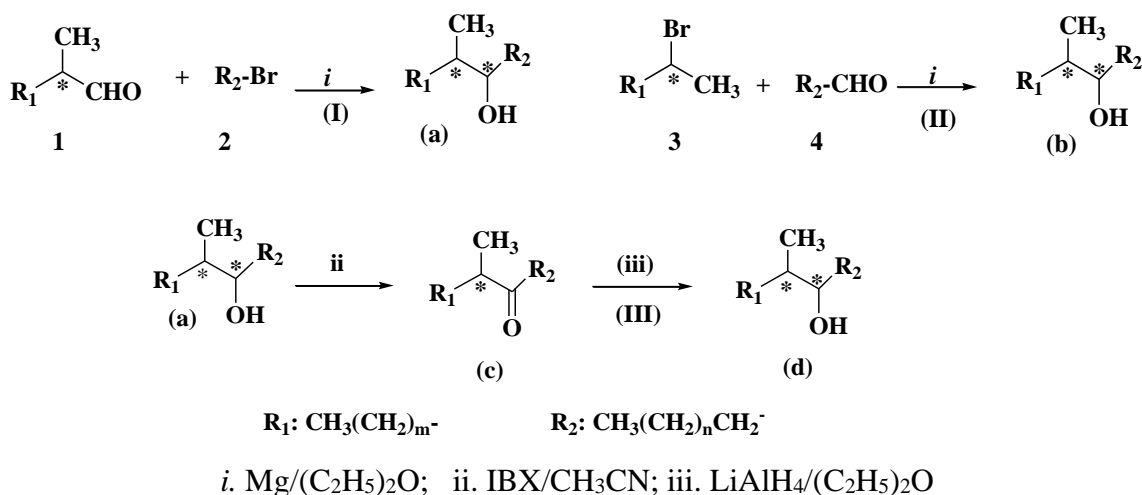
Sơ đồ 2.5. Tổng hợp các alcohol (d)

Bảng 2.4. Khảo sát tỉ lệ đồng phân *threo:erythro* các alcohol (d)

TT	Ketone	R ₁	R ₂	Alcohol
1	1c	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	1d
2	2c	C ₂ H ₅	C ₃ H ₇	2d
3	3c	C ₂ H ₅	C ₄ H ₉	3d
4	4c	C ₂ H ₅	C ₅ H ₁₁	4d
5	5c	C ₂ H ₅	C ₆ H ₁₃	5d
6	6c	C ₂ H ₅	C ₇ H ₁₅	6d
7	7c	C ₂ H ₅	C ₈ H ₁₇	7d
8	8c	C ₃ H ₇	C ₂ H ₅	8d
9	9c	C ₃ H ₇	C ₃ H ₇	9d
10	10c	C ₃ H ₇	C ₄ H ₉	10d
11	11c	C ₃ H ₇	C ₅ H ₁₁	11d
12	12c	C ₃ H ₇	C ₆ H ₁₃	12d
13	13c	C ₃ H ₇	C ₇ H ₁₅	13d
14	14c	C ₃ H ₇	C ₈ H ₁₇	14d
15	15c	C ₅ H ₁₁	C ₈ H ₁₇	15d

2.2.3.5. Sơ đồ nghiên cứu tổng hợp các alcohol bậc 2 chứa nhóm thế methyl liên kề theo quy tắc Cram

Từ 3 phương pháp tổng hợp các alcohol (a), (b), (d) và các ketone (c) có thể tóm tắt các vấn đề nghiên cứu như một bức tranh toàn cảnh theo sơ đồ 2.6 như sau:



Sơ đồ 2.6. Tổng hợp các alcohol bậc 2 chứa nhóm thế methyl liền kề

Sơ đồ 2.6 tổng hợp các hợp chất alcohol (a), (b), (d) và các ketone (c) với 3 con đường khác nhau hướng đến các mục tiêu:

1) Khảo sát hiện tượng đồng phân *threo* và *erythro* của các alcohol từ đó cho phép chọn lựa con đường tổng hợp nào thì thu được hai tỷ lệ đồng phân như mong muốn, đồng thời đơn giản hóa các sơ đồ tổng hợp pheromone của đuông dừa, hướng tới sản xuất pheromone sử dụng cho biện pháp kiểm soát dịch hại của côn trùng này mà không gây ô nhiễm môi sinh.

2) Xác định các cấu trúc có khả năng dẫn dụ đuông dừa ngoài pheromone đã biết là (\pm)-4-methyl-5-nonanol (**10a**, **10b**) và (\pm)-4-methyl-5-nonanone (**10c**) từ các cấu trúc tổng hợp.

3) Giải thích sự tương quan giữa các tỷ lệ đồng phân *threo* và *erythro* với sự thay đổi chiều dài của các aldehyde có nhóm thế methyl và không nhóm thế methyl với tác chất Grignard có nhóm thế methyl và không có nhóm thế methyl có theo quy luật nào hay không.

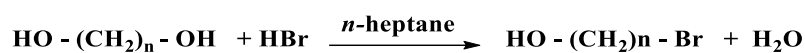
4) Xác định các cấu trúc mới lần đầu tổng hợp trên Scifinder.

2.2.4. Phương pháp tổng hợp pheromone dạng (Z)-alken-1-ol và ester của nó

2.2.4.1. Phương pháp tổng hợp một số n-bromoalkan-1-ol từ các diol

Hợp chất n-bromoalkan-1-ol là một nguyên liệu ban đầu rất quan trọng để tổng hợp pheromone và được tổng hợp từ các diol và bromhydric acid trong dung môi n-heptane với hiệu suất cô lập trên 90%. Trước đây, các n-bromoalkan-1-ol được thực hiện đun hồi lưu trong dung môi benzene, toluene hoặc benzene-acetone nhưng đều

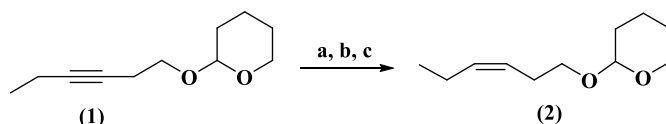
có hạn chế là các dung môi này độc và thời gian thực hiện phản ứng xảy ra nhiều giờ [54, 80].



Do đó, khảo sát các diol với $n = 2, 3, 5, 6, 7, 8, 10$ khi đun hồi lưu tách nước trong heptane với HBr là cần thiết. Để đánh giá hiệu suất cô lập các n -bromoalkan-1-ol bên cạnh heptane một dung môi khác được sử dụng để so sánh là benzene. Từ đó, lựa chọn giải pháp hiệu quả để tổng hợp các n -bromoalkan-1-ol có độ dài mạch carbon khác nhau.

2.2.4.2. Phương pháp khử alkyne thành (Z)-alkene mà không sử dụng hydrogen phân tử

Để khử các alkyne thành (Z)-alkene có nhiều phương pháp như: dùng xúc tác Pd/C hoặc Pd-BaSO₄/quinolin) [101-104], sử dụng Pd(OAc)₂/KOH/DMF như là nguồn tạo ra hydrogen mà không sử dụng hydrogen phân tử thu được các (Z)-alkene có hiệu suất cao và chọn lọc cấu hình tốt, trong đó Pd²⁺ chuyển thành Pd⁰ trong chu trình khử tạo ra phức Pd⁰ với HCOOH sinh ra từ KOH và DMF [71]. Trên cơ sở đó, nếu sử dụng một hệ xúc tác dưới dạng Pd⁰ như Pd(dba)₂ hoặc dưới dạng nano như PdNPs/PEG, PdNPs@Pectin trong cùng điều kiện như trên thì hiệu suất cô lập như thế nào? Đó cũng là vấn đề mới khác cần phải khảo sát và nghiên cứu cẩn thận trong luận án. Kết quả này sẽ mở ra một hướng thuận lợi trong việc khử các alkyne thành các (Z)-alkene đặc biệt trong lĩnh vực tổng hợp pheromone vì phương pháp và thiết bị được tiến hành đơn giản, ít tốn chi phí mà hiệu quả lại cao. Hợp chất được lựa chọn để khảo sát sự ảnh hưởng của các hệ xúc tác đến hiệu suất phản ứng là 3-hexyn-1-yl tetrahydropyran-2-yl ether (**1**) trong sơ đồ 2.7 và các điều kiện phản ứng như trong Bảng 2.5.



Sơ đồ 2.7. Tổng hợp (Z)-3-hexen-1-yl tetrahydropyran-2-yl ether (**2**) từ 3-hexyn-1-yl tetrahydropyran-2-yl ether (**1**)

a. Xúc tác: Pd(OAc)₂, Pd(PPh₃)₂Cl₂, PdNPs/PEG, PdNPs@Pectin hoặc Pd(dba)₂

b. Base: KOH hoặc NaOH

c. Điều kiện: vi sóng hoặc khuấy từ ở 145°C

Bảng 2.5. Khảo sát các điều kiện các phản ứng khử 3-hexyn-1-yl tetrahydropyran-2-yl ether (**1**) thành (Z)-3-hexen-1-yl tetrahydropyran-2-yl ether (**2**)

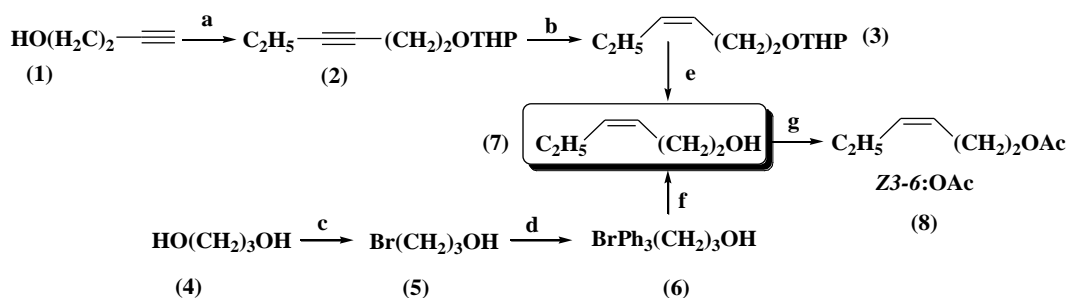
TT	Xúc tác	Base	Dung môi	Thời gian (giờ)	Điều kiện phản ứng
1	Pd(OAc) ₂	KOH	DMF	6	Khuấy từ 145°C
2	Pd(OAc) ₂	KOH	DMF	1	Vi sóng (450W)
3	PdNPs/PEG	KOH	DMF	6	Khuấy từ 145°C
4	PdNPs/PEG	KOH	DMF	1	Vi sóng (450W)
5	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	KOH	DMF	6	Khuấy từ 145°C
6	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	KOH	DMF	1	Vi sóng (450W)
7	PdNPs@Pectin	KOH	DMF	6	Khuấy từ 145°C
8	PdNPs@Pectin	KOH	DMF	1	Vi sóng (450W)
9	Pd(dba) ₂	KOH	DMF	6	Khuấy từ 145°C
10	Pd(dba) ₂	KOH	DMF	1	Vi sóng (450W)

So sánh hiệu quả giữa các hệ xúc tác và chọn lọc hệ xúc tác đơn giản ứng dụng trong tổng hợp pheromone.

Sản phẩm được làm tinh khiết qua cột silica gel và cấu hình (Z) của sản phẩm được xác định trên phổ NMR thông qua hằng số ghép J_{cis} của proton trong khoảng 4-12 Hz [105], trên phổ ¹³C-NMR vị trí của hai C_α kề cận hai carbon mang nối đôi -C_α-CH=CH-C_α- có độ dịch chuyển hóa học từ 25 đến 27 ppm [70, 106].

2.2.4.3. Phương pháp tổng hợp pheromone bọ xít muỗi (*Helopeltis theivora*)

Từ sơ đồ 2.2 phân tích tổng hợp ngược ta thấy để tổng hợp thành phần chính pheromone giới tính bọ xít muỗi (Z)-3-hexen-1-yl acetate có thể đi từ nguyên liệu đầu là 3-butyn-1-ol (**1**) (**Phương pháp A**). Ngoài phương pháp này, một con đường khác cũng có thể tổng hợp được thực hiện thông qua phản ứng Wittig từ nguyên liệu đầu là 1,3-propandiol (**4**) (**Phương pháp B**). Hai phương pháp này được mô tả theo sơ đồ 2.8.



Sơ đồ 2.8. Tổng hợp pheromone giới tính của bọ xít muỗi *Helopeltis theivora*

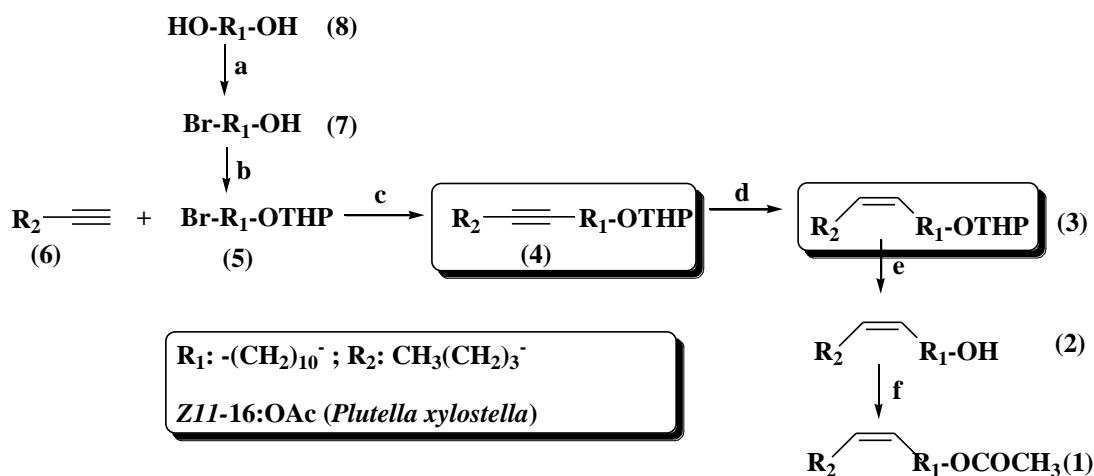
Tác chất: a) 1. DHP/*p*-TSA/ CH_2Cl_2 , 2. $\text{C}_2\text{H}_5\text{Br}/n\text{-BuLi}/\text{KI}/\text{THF}$; b) xúc tác palladium/ KOH/DMF ; c) $\text{HBr}/\text{benzene}$; d) $\text{PPh}_3/\text{CH}_3\text{CN}$; e) $\text{MeOH}/p\text{TSA}$; f) $t\text{-BuOK}/\text{THF}$, 0°C ; g) $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}/\text{pyridine}$.

Phương pháp (A): Phương pháp này có đặc điểm sử dụng $n\text{-BuLi}$ để ghép nối mạch carbon giữa (1) là alkin-1-ol sau khi được bảo vệ nhóm $-\text{OH}$ bằng DHP với ethyl bromide được tạo ra từ ethanol trong THF có sự hiện diện của KI tạo ra hợp chất (2). Sau đó, sử dụng các hệ xúc tác palladium thích hợp trong DMF/KOH để khử (2) thành (3), đây là chìa khóa quan trọng của phương pháp này. Tiếp theo gỡ bỏ nhóm $-\text{THP}$ trong $\text{MeOH}/p\text{TSA}$ thu được (*Z*)-3-hexen-1-ol (7). Ưu điểm của phương pháp này là hiệu suất tổng hợp và chọn lọc cấu hình (*Z*)-alken-1-ol tốt [71, 80]. Ngoài $n\text{-BuLi}$ có thể sử dụng một số tác nhân khác để nối mạch carbon giữa các $n\text{-bromoalkan-1-yl}$ tetrahydropyran-2-yl ether và 1-alkyne như: $\text{FeBr}_2/\text{O-TMEDA}/\text{THF}$ hoặc $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{Ph}_3\text{P}$ [107-110]. Đây cũng là một giải pháp hiệu quả khác được sử dụng để nối dài mạch carbon trong tổng hợp pheromone.

Phương pháp (B): Phản ứng ghép nối từ (6) được tổng hợp từ 1,3-propandiol và propanal thông qua phản ứng Wittig [111], tạo ra (*Z*)-3-hexen-1-ol (7). Sau đó, ester hóa alcohol (7) với acetic anhydride trong pyridine. Ưu điểm của phương pháp này là thu được đồng phân (*Z*)-alken-1-ol chiếm ưu thế và ít giai đoạn phản ứng. Tuy nhiên, nhược điểm của phương pháp này là có thể xuất hiện đồng phân (*E*) trong sản phẩm [112]. Điều này sẽ ảnh hưởng lớn đến hiệu quả bẫy côn trùng trên đồng ruộng. Do đó, để tách đồng phân (*Z*)-alken-1-ol ra khỏi hỗn hợp cần phải thực hiện trên sắc ký cột với silica gel có tẩm AgNO_3 [60, 113-115]. Mặc dù phương pháp này cũng được chúng tôi tổng hợp trong nghiên cứu trước đây nhưng sản phẩm chọn lọc cấu hình (*Z*) kém ưu thế hơn. Do đó, con đường thực hiện theo phương pháp (A) được ưu tiên lựa chọn vì tính chọn lọc và hiệu suất tổng hợp tốt hơn phương pháp còn lại.

2.2.4.4. Phương pháp tổng hợp pheromone giới tính sâu tơ (*Plutella xylostella*)

Từ sơ đồ 2.2 phân tích tổng hợp ngược, một sơ đồ tổng hợp pheromone của sâu tơ *Plutella xylostella* được đề xuất như sơ đồ 2.9 như sau:



Sơ đồ 2.9. Tổng hợp thành phần pheromone giới tính sâu tơ *Plutella xylostella*

Tác chất: a) HBr/heptane; b) DHP/*p*TSA/CH₂Cl₂; c) *n*-BuLi/KI/THF; d) xúc tác palladium/KOH/DMF; e) MeOH/*p*TSA; f) (CH₃CO)₂O/pyridine.

Trong sơ đồ 2.9, pheromone của tính sâu tơ được tổng hợp từ nguyên liệu ban đầu là diol và 1-hexyne. 1-Hexyne được nối mạch carbon với các *n*-bromoalkan-1-yl tetrahydropyran-2-yl ether (5) (điều chế từ các diol) với sự hiện diện của *n*-BuLi tạo thành alkyn-1-yl tetrahydropyran-2-yl ether (4), với hiệu suất trên 85%. Đây là hợp chất trung gian rất quan trọng để phát triển tổng hợp nhiều pheromone khác nhau. Từ hợp chất (4) có thể tổng hợp các pheromone dạng (*Z*)-alkene, (*E*)-alkene và nhiều cấu trúc pheromone có nhiều hơn một liên kết đôi.

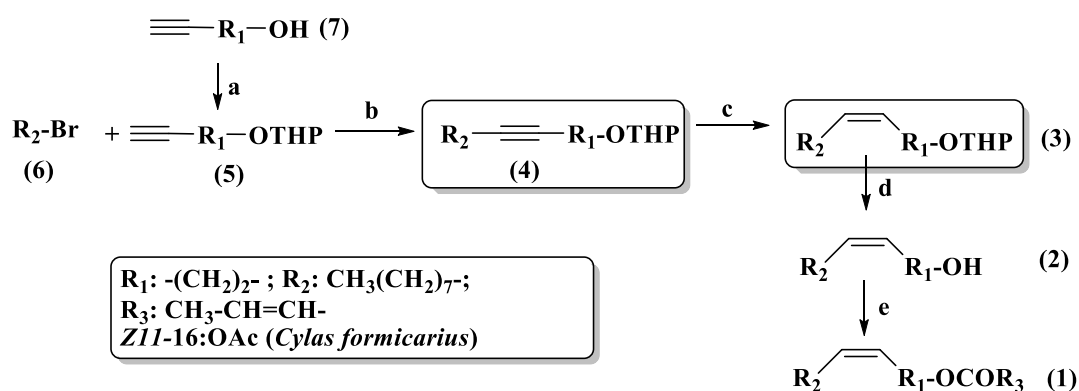
Phản ứng chìa khóa của sơ đồ 2.9: Để chuyển một alkyn-1-yl tetrahydropyran-2-yl ether thành (*Z*)-alken-1-ol sử dụng một trong các hệ xúc tác palladium như PdNPs/PEG, PdNPs@Pectin, Pd(*dba*)₂ trong DMF với KOH cho phản ứng. Các hệ xúc tác này là nguồn cung cấp hydrogen mà không phải sử dụng hydrogen phân tử (đây là điểm mới của sơ đồ 2.9) [80, 116].

Ưu điểm của sơ đồ 2.9: Các nguyên liệu đầu là các diol, 1-hexyne dễ mua tại thị trường của Việt Nam. 1-Hexyne trong sơ đồ 2.9 được lựa chọn là một nguyên liệu rẻ, dễ mua nếu sử dụng 10-decyn-1-ol hoặc 11-dodecyn-1-ol là những nguyên liệu đầu có sẵn nối ba và nhóm -OH nhưng chi phí cao và khó mua được nên không thuận lợi cho việc tổng hợp số lượng pheromone đủ lớn để sản xuất bẫy mỗi nhử côn trùng trên đồng ruộng. Hơn nữa, một ưu điểm khác của sơ đồ 2.9 là phương pháp và thiết

bị thực hiện phản ứng khử một alkyn-1-yl tetrahydropyran-2-yl ether thành (Z)-alken-1-yl tetrahydropyran-2-yl ether mà không phải sử dụng hydrogen phân tử được thiết kế đơn giản, chi phí thấp nhưng hiệu suất và độ chọn lọc cấu hình (Z) cao. Hạn chế của sơ đồ 2.9 tương tự như trong sơ đồ 2.8 là *n*-BuLi khó mua tại thị trường Việt Nam nhưng có thể tổng hợp tại phòng thí nghiệm tương tự tác chất Grignard sau đó sử dụng ngay cho phản ứng.

2.2.4.5. Phương pháp tổng hợp pheromone giới tính bọ hà khoai lang (*Cylas formicarius*)

Để tổng hợp pheromone giới tính bọ hà khoai lang, một sơ đồ có nhiều ưu điểm được đề xuất trong sơ đồ 2.10 như sau:



Sơ đồ 2.10. Tổng hợp pheromone giới tính bọ hà khoai lang

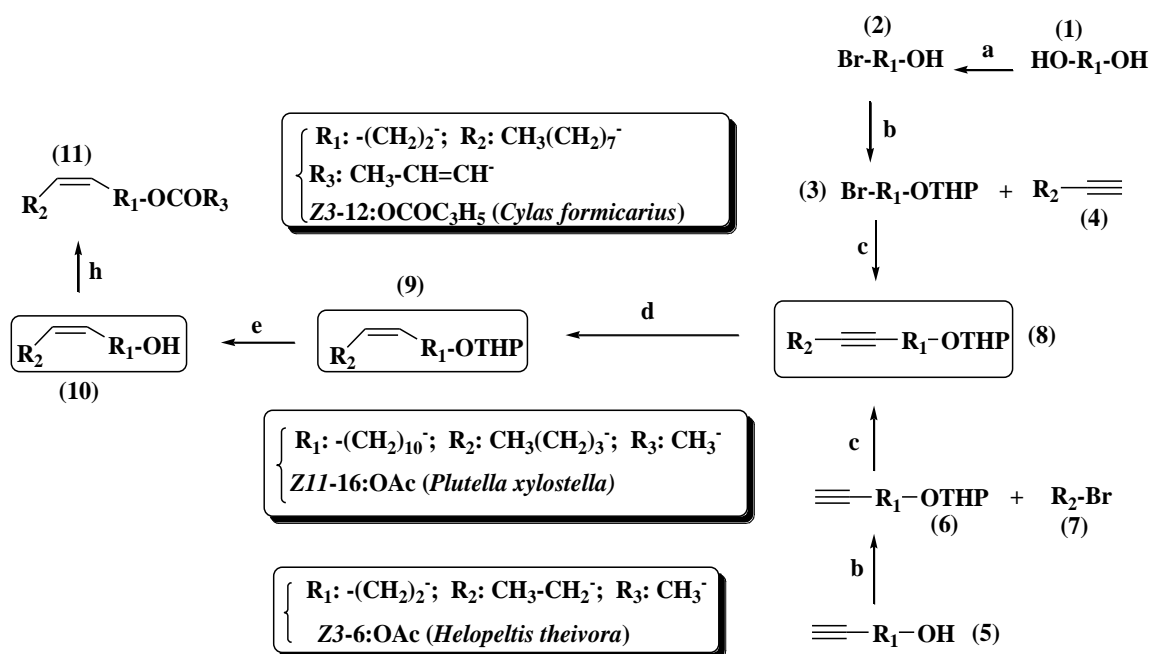
Tác chất: a) DHP/*p*TSA/ CH_2Cl_2 ; b) *n*-BuLi/KI/THF; c) xúc tác palladium-KOH/DMF; d) MeOH/*p*TSA; e) Crotonyl chloride/Pyridine.

Nguyên liệu đầu được lựa chọn là 3-butyn-1-ol là một hợp chất chứa sẵn nối ba và nhóm -OH, không sử dụng ethylene oxide [40] hoặc 2-bromoethanol như các công trình nghiên cứu trước đây. Sử dụng ethylene oxide làm nguyên liệu đầu có hạn chế đây là một chất gây ung thư với nồng độ > 0,1 ppm [42]. Nếu sử dụng 2-bromoethanol, theo nghiên cứu của Jone và Wells đã chứng minh rằng 2-bromoethanol có thể chuyển hóa thành ethylene oxide khi phân tích *in vivo* đối với chủng *Salmonella typhimurium* hoặc chuyển hóa trong cơ thể sống [117]. Do đó, 3-butyn-1-ol được lựa chọn là một chất không gây ung thư [41, 44], có sẵn nối ba tại vị trí số 3 và dễ mua với chi phí rẻ do đó rất thuận lợi để sản xuất số lượng bầy mỗi nhử đủ lớn để thử nghiệm trên đồng ruộng. Quy trình tổng hợp tương tự như sơ đồ 2.10 với phản ứng chìa khóa khử một alkyn-1-yl tetrahydropyran-2-yl ether thành (Z)-alken-1-yl tetrahydropyran-2-yl ether. Tuy nhiên, khi ester hóa để tạo ra

(*Z*)-3-dodecen-1-ol (*E*)-2-butenolate là thành phần chính pheromone giới tính của bọ hà khoai lang, sử dụng crotonyl chloride trong pyridine thay thế cho crotonic acid vì tính hiệu quả cao (hiệu suất >85%) và thời gian phản ứng (4 giờ) nhanh hơn gấp 4 lần so với crotonic acid (16 giờ) [116].

2.2.4.6. Sơ đồ nghiên cứu chung tổng hợp các pheromone dạng (*Z*)-alken-1-ol và ester của nó

Từ các sơ đồ 2.8, 2.9 và 2.10 tổng hợp các pheromone giới tính của bọ xít muỗi (*Helopeltis theivora*), bọ hà khoai lang (*Cyclas formicarius*) và sâu tơ (*Plutella xylostella*) có thể tóm tắt chung thành một sơ đồ tổng quát về vấn đề tổng hợp các pheromone dạng (*Z*)-alken-1-ol và ester của nó trong sơ đồ 2.11 và Bảng 2.6 như sau:



Sơ đồ 2.11. Tổng hợp các pheromone trên dạng (*Z*)-alken-1-ol và ester

Tác chất: a) HBr/heptane; b) DHP/*p*TSA/CH₂Cl₂; c) *n*-BuLi/KI/THF; d) xúc tác palladium/KOH/DMF; e) MeOH/*p*TSA; f) PPh₃/CH₃CN; g) *t*-BuOK/THF, 0°C; h) (CH₃CO)₂O hoặc Crotonyl chloride/Pyridine.

Bảng 2.6. Tổng hợp các chất trong sơ đồ 2.11

TT	Hợp chất	R ₁	R ₂	R ₃	Cấu trúc
(2)	2A	-(CH ₂) ₂ -			Br(CH ₂) ₂ OH
	2B	-(CH ₂) ₃ -			Br(CH ₂) ₃ OH
	2C	-(CH ₂) ₅ -			Br(CH ₂) ₅ OH
	2D	-(CH ₂) ₆ -			Br(CH ₂) ₆ OH
	2E	-(CH ₂) ₇ -			Br(CH ₂) ₇ OH
	2F	-(CH ₂) ₈ -			Br(CH ₂) ₈ OH
	2G	-(CH ₂) ₁₀ -			Br(CH ₂) ₁₀ OH
(6)	3A	-(CH ₂) ₁₀ -			Br(CH ₂) ₁₀ OTHP
	6C	-(CH ₂) ₂ -			≡-(CH ₂) ₂ OTHP
	8A	-(CH ₂) ₂ -	CH ₃ -CH ₂ -		C ₂ H ₅ -≡-(CH ₂) ₂ OTHP
(8)	8B	-(CH ₂) ₁₀ -	CH ₃ (CH ₂) ₃ -		C ₄ H ₉ -≡-(CH ₂) ₁₀ OTHP
	8C	-(CH ₂) ₂ -	CH ₃ (CH ₂) ₇ -		C ₈ H ₁₇ -≡-(CH ₂) ₂ OTHP
	9A	-(CH ₂) ₂ -	CH ₃ -CH ₂ -		C ₂ H ₅ ->>-(CH ₂) ₂ OTHP
(9)	9B	-(CH ₂) ₁₀ -	CH ₃ (CH ₂) ₃ -		C ₄ H ₉ ->>-(CH ₂) ₁₀ OTHP
	9C	-(CH ₂) ₂ -	CH ₃ (CH ₂) ₇ -		C ₈ H ₁₇ ->>-(CH ₂) ₂ OTHP
	10A	-(CH ₂) ₂ -	CH ₃ -CH ₂ -		C ₂ H ₅ ->>-(CH ₂) ₂ OH
(10)	10C	-(CH ₂) ₂ -	CH ₃ (CH ₂) ₇ -		C ₈ H ₁₇ ->>-(CH ₂) ₂ OH
	11A	-(CH ₂) ₂ -	CH ₃ -CH ₂ -	CH ₃ -	C ₂ H ₅ ->>-(CH ₂) ₂ OCOCH ₃ <i>Helopeltis theivora</i>
(11)	11B	-(CH ₂) ₁₀ -	CH ₃ (CH ₂) ₃ -	CH ₃ -	C ₄ H ₉ ->>-(CH ₂) ₁₀ OCOCH ₃ <i>Plutella xylostella</i>
	11C	-(CH ₂) ₂ -	CH ₃ (CH ₂) ₇ -	CH ₃ - CH=CH-	C ₈ H ₁₇ ->>-(CH ₂) ₂ OCOC ₃ H ₅ <i>Cylas formicarius</i>

Từ sơ đồ 2.9, ta nhận thấy có một đặc điểm chung là các pheromone được tổng hợp trên nền (Z)-alken-1-ol đều có thể tổng hợp từ nguyên liệu đầu là các diol hoặc alkynol tùy theo cấu trúc pheromone. Các con đường đều đi qua trung gian (8), sau

đó sử dụng một trong hệ xúc tác PdNPs/PEG, PdNPs@Pectin, Pd(dba)₂ trong DMF với KOH để khử các alkyn-1-yl tetrahydropyran-2-yl ether thành (Z)-alken-1-yl tetrahydropyran-2-yl ether trong DMF và KOH ở 145°C, đây là điểm mới đáng chú ý của sơ đồ 2.9. Sau đó gỡ bỏ nhóm bảo vệ và ester hóa các alcohol (**10**) thu được thành phần pheromone giới tính của côn trùng.

Sơ đồ 2.9 tổng hợp 3 pheromone giới tính của bọ xít muỗi (*Helopeltis theivora*), sâu tơ (*Plutella xylostella*), bọ hà khoai lang (*Cylas formicarius*) nhằm hướng đến các mục tiêu:

1) Xác định điều kiện thích hợp để tổng hợp một dãy các *n*-bromoalkan-1-ol từ các diol sử dụng heptane thay thế cho benzene hoặc toluene.

2) Chọn lọc một trong các hệ xúc tác PdNPs/PEG, PdNPs@Pectin, Pd(dba)₂/DMF/ KOH để khử các alkyne thành (Z)-alkene với phương pháp thực hiện đơn giản, hiệu quả và độ chọn lọc hóa học cao. Sự thành công của phương pháp không những vừa có ý nghĩa khoa học về sự đóng góp mới mà còn mở ra một hướng nghiên cứu hiệu quả khi tổng hợp các pheromone dạng (Z)-alken-1-ol.

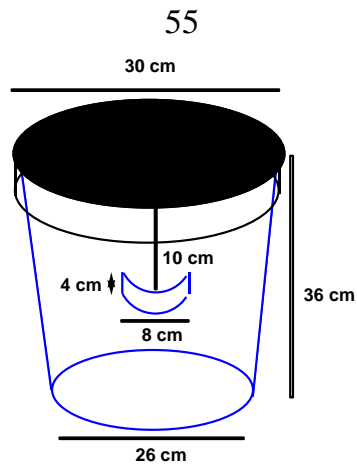
3) So sánh các con đường để lựa chọn giải pháp phù hợp cho việc tổng hợp một lượng pheromone đủ lớn cho thử nghiệm trên đồng ruộng.

4) Pheromone bọ hà khoai lang (*Cylas formicarius*) được chọn lọc thử nghiệm sinh học trên đồng ruộng.

2.2.4.7. Thử nghiệm hoạt tính sinh học đối với pheromone của các alcohol bậc 2 chứa nhóm thế methyl liền kề

Thiết kế bẫy

Bẫy được thiết kế là kiểu bẫy hầm (pitfall traps) gồm 1 xô nhựa màu trắng 20 lít. Phía dưới miệng xô 10 cm cắt 4 ô cửa sổ hình chữ nhật có kích thước 4 x 8 cm cách đều nhau làm lối cho côn trùng vào bẫy [118-120].



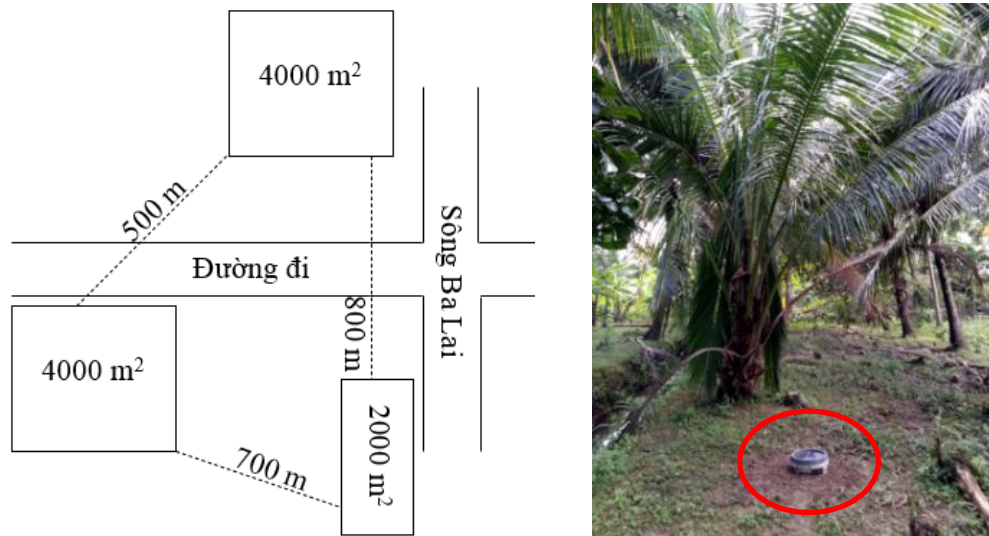
Hình 2.2. Bẫy đuông dừa

Chế tạo môi nhử

Môi nhử được cho vào eppendorf (1 mL), các eppendorf có 4 lỗ thông gió có đường kính khoảng 1 mm đối xứng nhau và cách nắp 0,3 cm, môi nhử được treo giữa bẫy ngang với cửa sổ của bẫy và đặt nắp lại khi đặt bẫy.

Địa điểm và phương pháp đặt bẫy

Các thí nghiệm được thực hiện trên vườn dừa 5-10 tuổi tại huyện Châu Thành, tỉnh Bến Tre. Các mẫu thí nghiệm được tiến hành đồng loạt trên một khu vực thử nghiệm với diện tích trồng dừa 1 ha. Bẫy được đặt hoàn toàn ngẫu nhiên và cách gốc dừa khoảng 2 m. Sau mỗi ngày thu gom côn trùng và sau một tuần thay môi nhử một lần nếu sử dụng liều lượng cho một tuần thử nghiệm (Hình 2.3).



Hình 2.3. Địa điểm và phương pháp đặt bẫy đuông dừa

Thử nghiệm hoạt tính sinh học cấu trúc pheromone của đuông dừa (\pm)-4-methyl-5-nonanol (10a) hoặc (10b) với (\pm)-4-methyl-5-nonanone (10c)

Mục tiêu: Để đánh giá hiệu quả hiệu dẫn dụ các alcohol của (\pm)-4-methyl-5-nonanol (10a) hoặc (10b) với (\pm)-4-methyl-5-nonanone (10c) và các tổ hợp pheromone theo tỉ lệ khối lượng 10 :1 (10a + 10c), (10b + 10c) dưới dạng racemic. Các thí nghiệm được thực hiện với các liều lượng khác nhau và trong mùa mưa lẫn mùa khô. Từ đó, so sánh hiệu quả dẫn dụ các alcohol có tỉ lệ đồng phân *threo* : *erythro* đối với đuông dừa như thế nào so sánh với pheromone đã biết là (4*S*, 5*S*)-4-methyl-5-nonanol đồng thời xác định liều lượng phù hợp để áp dụng trong thực tế.

Thời gian thử nghiệm: Các thí nghiệm được thực hiện trong năm 2019 và 2020.

Phương pháp thử nghiệm: Xô nhựa được chôn dưới mặt đất khoảng 20 cm và các bẫy được đặt cách đều nhau từ 10-15 m. Mỗi block sẽ có 3 bẫy và một bẫy đối chứng, mỗi block cách nhau khoảng 30-40 m. Mỗi nghiệm thức gồm 5 block với độ lặp lại 5 lần. Các thí nghiệm được bố trí gồm 7 nghiệm thức (NT) với các liều lượng khác nhau: 0,5 mg; 1 mg; 2,5 mg; 3,5 mg; 5 mg; 10 mg; 15 mg, 20 mg và mẫu đối chứng (ĐC) không có pheromone. Các NT được mô tả trong *bảng 2.7*.

Bảng 2.7. Thành phần pheromone đuông dừa trong các NT thử nghiệm

TT	Nghiệm thức (NT)	Thành phần pheromone
1	ĐC	0
2	NT1	10a
3	NT2	10b
4	NT3	10c
5	NT4	10b + 10c-mùa mưa
6	NT5	10b + 10c-mùa khô
7	NT6	10a + 10c- mùa mưa
8	NT7	10a + 10c- mùa khô

Thử nghiệm xác định các chất dẫn dụ mới đối với đuông dừa

Mục tiêu: Để đánh giá khả năng dẫn dụ các alcohol còn lại (1a-15a), (1b-15b) và các ketone (1c-15c) như thế nào đối với đuông dừa và so sánh với các hợp chất

(10a), **(10b)**, **(10c)** nhằm phát hiện các trường hợp tiềm năng có khả năng dẫn dụ đung dừa tốt hơn hoặc tương đương với pheromone đung dừa đã biết là (\pm) -4-methyl-5-nonanol (**10a**) hoặc **(10b)** với (\pm) -4-methyl-5-nonanone (**10c**). Từ đó, với mong muốn các hợp chất này có thể thay thế pheromone đung dừa để áp dụng vào thực tế với chi phí rẻ hơn và phương pháp tổng hợp đơn giản hơn cho nông dân.

Thời gian thử nghiệm: Các thí nghiệm được thực hiện trong năm 2019 và 2020

Phương pháp thử nghiệm: Xô nhựa được chôn dưới mặt đất khoảng 20 cm và các bẫy được đặt cách đều nhau từ 10-15 m. Mỗi block sẽ có 3 bẫy và một bẫy đối chứng, mỗi block cách nhau khoảng 30-40 m. Mỗi nghiệm thức gồm 5 block với độ lặp lại 5 lần.

Các alcohol (**1b-15b**) và ketone (**1c-15c**) được lựa chọn để tiến hành thử nghiệm sinh học trên đồng ruộng. Các alcohol (**1b-15b**) và ketone (**1c-15c**) được tiến hành thử nghiệm đồng loạt trong một tuần cùng một kiểu bẫy hãm (pitfall traps). Cụ thể, thí nghiệm đồng loạt các cấu trúc sau: (\pm) -4-methyl-3-hexanol (**1b**), (\pm) -3-methyl-4-heptanol (**2b**), (\pm) -3-methyl-4-octanol (**3b**), (\pm) -3-methyl-4-nonanol (**4b**), (\pm) -3-methyl-4-decanol (**5b**), (\pm) -3-methyl-4-undecanol (**6b**), (\pm) -3-methyl-4-dodecanol (**7b**), (\pm) -4-methyl-3-heptanol (**8b**), (\pm) -5-methyl-4-octanol (**9b**), (\pm) -4-methyl-5-nonanol (**10b**), (\pm) -4-methyl-5-decanol (**11b**), (\pm) -4-methyl-5-undecanol (**12b**), (\pm) -4-methyl-5-dodecanol (**13b**), (\pm) -4-methyl-5-tridecanol (**14b**), (\pm) -6-methyl-7-pentadecanol (**15b**) và các ketone: (\pm) -4-methyl-3-hexanone (**1c**), (\pm) -3-methyl-4-heptanone (**2c**), (\pm) -3-methyl-4-octanone (**3c**), (\pm) -3-methyl-4-nonanone (**4c**), (\pm) -3-methyl-4-decanone (**5c**), (\pm) -3-methyl-4-undecanone (**6c**), (\pm) -3-methyl-4-dodecanone (**7c**), (\pm) -4-methyl-3-heptanone (**8c**), (\pm) -5-methyl-4-octanone (**9c**), (\pm) -4-methyl-5-nonanone (**10c**), (\pm) -4-methyl-5-decanone (**11c**), (\pm) -4-methyl-5-undecanone (**12c**), (\pm) -4-methyl-5-dodecanone (**13c**), (\pm) -4-methyl-5-tridecanone (**14c**), (\pm) -6-methyl-7-pentadecanone (**15c**).

Sau khi xác định các cấu trúc có khả năng dẫn dụ đung dừa của các alcohol (**b**) và ketone (**c**). Các cấu trúc có khả năng dẫn dụ đung dừa tốt nhất sẽ được lựa chọn để tiếp tục tiến hành các thử nghiệm lặp lại để kiểm chứng tính hiệu quả và so sánh hiệu quả dẫn dụ với pheromone đung dừa đã biết là (\pm) -4-methyl-5-nonanol

(10a, 10b) và (\pm)-4-methyl-5-nonanone (10c). Từ kết quả thử nghiệm xác định các hợp chất hoặc tổ hợp mới có khả năng để thay thế pheromone của đuông dừa thông qua kết quả đã được xử lý thống kê.

Xử lý kết quả

Các thí nghiệm được xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS, One-Anova, kiểm định Duncan, với khác biệt ý nghĩa ở 5%.

2.2.4.8. Thử nghiệm hoạt tính sinh học pheromone của các (Z)-alkenol và ester của (Z)-alkenol

Thiết kế bẫy

Bẫy bọ hà khoai lang sử dụng các bình nhựa có thể tích khoảng 2 lít, thiết kế 8 đến 10 cửa sổ xung quanh cách nắp bình khoảng 10 cm, mỗi cửa sổ có đường kính khoảng 3 cm, trên nắp bình có nắp đậy kín khi thử nghiệm ở ngoài đồng (Hình 2.4). Mỗi bẫy được đánh số theo thứ tự hoặc theo liều lượng thử nghiệm.



Hình 2.4. Bẫy bọ hà khoai lang

Chế tạo môi nhử bọ hà khoai lang

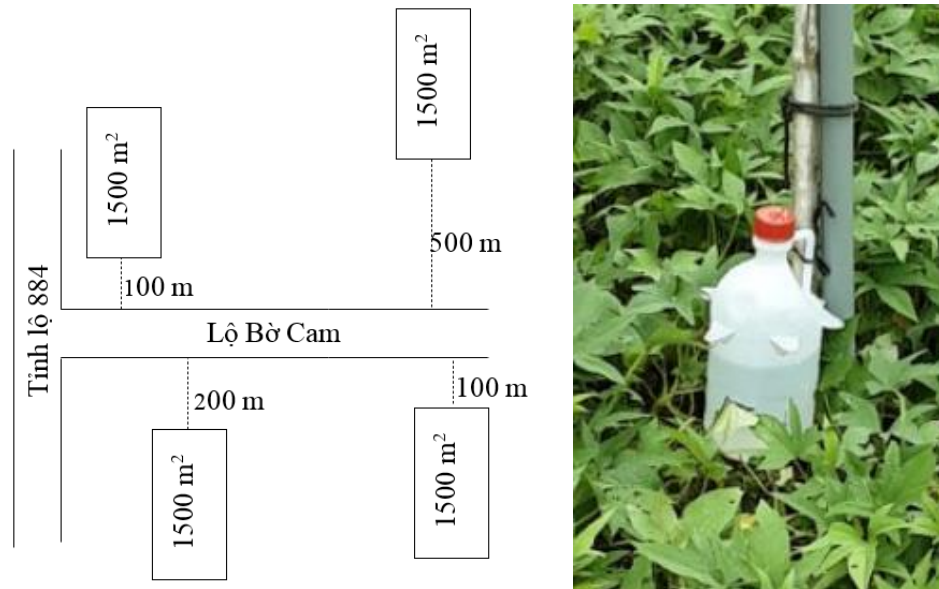


Hình 2.5. Môi nhử bọ hà khoai lang

Hợp chất (Z)-3-dodecenyl (E)-2-butenolate (Z3-12:E2) đã tổng hợp được pha loãng trong *n*-hexane tinh khiết, rồi dùng microsyringe (dung tích 100 μ L) để hút và nhồi một hàm lượng tương ứng vào một nút cao su (đường kính khoảng 2 cm) để làm vật liệu tẩm pheromone. Sau khi để cho dung môi bay hơi trong 10 phút, nút cao su được gói lại bằng giấy nhôm, dán nhãn và trữ trong ngăn mát của tủ lạnh cho đến khi đem ra thử nghiệm ngoài đồng (Hình 2.5).

Thiết kế thí nghiệm ngoài đồng

Trên ruộng khoai lang thí nghiệm, mỗi được treo trong một bể nước, bể được cố định bằng một cọc sắt với cửa bể được đặt ngang mặt lá khoai và trong bể cho một thể tích nước xà phòng gần bằng cửa bể (Hình 2.6).



Hình 2.6. Địa điểm và phương pháp đặt bể pheromone

Thời gian đặt bể

Bọ hà khoai lang hoạt động mạnh vào buổi chiều khi trời mát nên thời điểm đặt bể phù hợp từ 15 đến 16 giờ chiều. Côn trùng hoạt động rất mạnh khi trời vừa hết nắng (khoảng 18 giờ tối).

Tiến hành các thí nghiệm trên ruộng khoai lang

*** Khảo sát hiệu quả dẫn dụ của pheromone giới tính ở các liều lượng/ bể khác nhau đối với bọ hà khoai lang trên đồng ruộng**

Mục tiêu: Để đánh giá hiệu quả dẫn dụ của pheromone giới tính tổng hợp Z3-12:E2 tinh khiết ở các mức liều lượng/ bể khác nhau đối với bọ hà khoai lang. Từ đó, xác định được liều lượng/ bể phù hợp cho hiệu quả dẫn dụ cao đối với bọ hà khoai lang ở trên đồng ruộng.

Thời gian thực hiện: Thí nghiệm được thực hiện trong giai đoạn 4 tuần từ 22/02/2021 - 22/03/2021.

Thí nghiệm được bố trí theo thể thức khối hoàn toàn ngẫu nhiên gồm 5 nghiệm thức (NT) với 3 lần lặp lại. Trong đó, NT từ B1 đến B4 chứa các liều lượng pheromone (Z3-12:E2) lần lượt từ 0,1 mg đến 0,8 mg và B5 là mẫu đối chứng (ĐC)

chỉ có *n*-hexane (Bảng 2.8) trên một ruộng khoai lang có diện tích 1500 m², giống khoai lang được trồng 45 ngày để lấy củ tại huyện Châu Thành, tỉnh Bến Tre [121]. Tất cả môi nhử được tẩm lên nút cao su (Hình 2.5) và được đặt vào bên trong bẫy nhựa đục có chứa dung dịch xà phòng (Hình 2.6). Số lượng sùng khoai lang vào bẫy được đếm sau mỗi ngày và thay dung dịch xà phòng mới. Bên cạnh đó, môi nhử được mua từ Đại học Cần Thơ với liều lượng 0,4 mg/ bẫy cũng được tiến hành thử nghiệm so sánh với các NT từ B1 đến B5.

Bảng 2.8. Các nghiệm thức khảo sát hiệu quả dẫn dụ của pheromone giới tính ở các liều lượng/ bẫy khác nhau đối với bọ hà khoai lang trên đồng ruộng

Thứ tự	Nghiệm thức (NT)	Thành phần pheromone	Liều lượng (mg/ bẫy)
1	B1	Z3-12:E2	0,1
2	B2	Z3-12:E2	0,2
3	B3	Z3-12:E2	0,4
4	B4	Z3-12:E2	0,8
5	B5	<i>n</i> -Hexane	0

*** Khảo sát hiệu quả dẫn dụ của pheromone giới tính theo thời gian đối với bọ hà khoai lang**

Mục tiêu: Để đánh giá thời gian một môi nhử kéo dài khả năng dẫn dụ đối với bọ hà khoai lang được bao lâu, từ đó làm cơ sở để khuyến cáo áp dụng trên đồng ruộng.

Thời gian: Thí nghiệm được thực hiện từ tháng 01/03/2021 – 15/04/2021

Thí nghiệm được bố trí theo thể thức hoàn toàn ngẫu nhiên với 4 NT. Trong đó, các NT từ T1 đến T3 chứa cùng một liều lượng pheromone giới tính Z3-12:E2 và T4 là mẫu đối chứng (ĐC) chỉ có *n*-hexane với 3 lần lặp lại (Bảng 2.9). Các thí nghiệm được thực hiện trên một ruộng khoai lang có diện tích 1500 m² và khoai lang được trồng 60 ngày để lấy củ tại huyện Châu Thành, tỉnh Bến Tre.

Bảng 2.9. Khảo sát hiệu quả dẫn dụ của pheromone giới tính theo thời gian đối với bọ hà khoai lang

Thứ tự	Nghiệm thức (NT)	Thành phần pheromone	Liều lượng (mg/ bẫy)
1	T1	Z3-12:E2	0,4
2	T2	Z3-12:E2	0,4
3	T3	Z3-12:E2	0,4
4	T4	n-Hexane (ĐC)	0

*** Khảo sát ảnh hưởng độ cao đặt bẫy lên khả năng dẫn dụ đối với bọ hà khoai lang ở ngoài đồng**

Mục tiêu: Xác định độ cao đặt bẫy pheromone giới tính phù hợp để dẫn dụ bọ hà khoai lang vào bẫy nhiều nhất, làm cơ sở cho việc ứng dụng đặt bẫy pheromone giới tính hiệu quả trên ruộng khoai lang.

Thời gian: Thí nghiệm được thực hiện trong 4 tuần từ ngày 15/05/2021 đến 11/06/2021.

Thí nghiệm được thực hiện trên ruộng khoai có diện tích 1500 m², khoai lang được trồng 60 ngày tại huyện Châu Thành, tỉnh Bến Tre. Các thí nghiệm được bố trí theo thể thức khối hoàn toàn ngẫu nhiên gồm 6 NT với 3 lần lặp lại. Mỗi lần lặp lại tương ứng với 1 bẫy. Độ cao của bẫy được tính từ tán lá khoai so với cửa bẫy và bẫy được đặt theo phương thẳng đứng ngang tán lá khoai lấy mức làm chuẩn là 0 cm. Độ cao cửa bẫy dưới tán lá khoai 20 cm được quy ước là -20 cm và độ cao trên lá khoai lần lượt tăng dần 20 cm, 40 cm, 60 cm tương ứng với các NT được khảo sát. Liều lượng pheromone sử dụng cho mỗi bẫy là 0,4 mg. Bẫy đối chứng chỉ có chứa n-hexane tẩm lên nút cao su có cửa bẫy được đặt ngang tán lá khoai (D6). Các NT khảo sát được trình bày như trong *Bảng 2.10*.

Bảng 2.10. Các nghiệm thức khảo sát ảnh hưởng độ cao đặt bẫy đối với khả năng dẫn dụ bọ hà khoai lang ở ngoài đồng

Thứ tự	Nghiệm thức (NT)	Thành phần pheromone	Độ cao đặt bẫy
1	D1	Z3-12:E2	-20 cm
2	D2	Z3-12:E2	0 cm
3	D3	Z3-12:E2	20 cm
4	D4	Z3-12:E2	40 cm
5	D5	Z3-12:E2	60 cm
6	D6	n-Hexane	0 cm

** Khảo sát ảnh hưởng của vật liệu chế tạo bẫy lên hiệu quả dẫn dụ của pheromone giới tính đối với bọ hà khoai lang ở ngoài đồng*

Mục tiêu: Để so sánh các kiểu vật liệu chế tạo bẫy và lựa chọn ra kiểu vật liệu bẫy cho hiệu quả dẫn dụ tốt đối với bọ hà khoai lang, làm cơ sở khuyến cáo để áp dụng cho nông dân khi thử nghiệm ở ngoài đồng.

Thời gian: Thí nghiệm được thực hiện trong 4 tuần từ 15/05/2021 đến 11/06/2021.

Bảng 2.11. Các nghiệm thức khảo sát ảnh hưởng kiểu vật liệu bẫy đối với khả năng dẫn dụ bọ hà khoai lang trên ruộng khoai lang

Thứ tự	Nghiệm thức (NT)	Thành phần pheromone	Vật liệu chế tạo bẫy (Hình 2.4)
1	V1	Z3-12:E2	Bẫy nhựa đục (Hình 2.4A)
2	V2	n-Hexane	Bẫy nhựa đục (Hình 2.4A)
3	V3	Z3-12:E2	Bẫy nhựa trong (Hình 2.4B)
4	V4	n-Hexane	Bẫy nhựa trong (Hình 2.4B)

Thí nghiệm được thực hiện trên ruộng khoai có diện tích 1500 m², khoai lang trồng được 60 ngày tại huyện Châu Thành, tỉnh Bến Tre. Các thí nghiệm được bố trí theo thể thức khối hoàn toàn ngẫu nhiên gồm 4 NT với 3 lần lặp lại, mỗi lần lặp lại tương ứng với 1 bẫy. Trong đó, có 2 kiểu vật liệu bẫy: bẫy nhựa đục (Hình 2.4A) và bẫy nhựa trong (Hình 2.4B), mỗi bẫy gồm 2 NT là mồi pheromone (0,4 mg/ bẫy) và

2 mẫu đối chứng là dung môi *n*-hexane (0,3 ml/ bẫy). Các NT khảo sát trong thí nghiệm này trình bày như *Bảng 2.11*

Xử lý kết quả

Kết quả được xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS, phân tích One-Anova và kiểm định Duncan, với khác biệt ý nghĩa 5%.

2.3. Thực nghiệm

2.3.1. Hóa chất và thiết bị

2.3.1.1. Hóa chất

TT	Tên hóa chất	Hãng	GC (%)
1	2-Methylbutanal	Acros	95
2	2-Methylpentanal	Sigma-Aldrich	98
3	2-Methylheptanoic acid	TCI	>98
4	Ethanol	Acros	99.5
5	Propan-1-ol	Sigma-Aldrich	99.5
6	Butan-1-ol	Acros	99
7	Pentan-1-ol	Acros	>99
8	Hexan-1-ol	Acros	>99
9	Heptan-1-ol	Acros	>99
10	Octan-1-ol	Acros	>99
11	2-Bromobutane	Acros	>99
12	2-Bromopentane	Acros	90
13	2-Bromoheptane	Sigma-Aldrich	Technical grade
14	Propanal	Acros	97
15	Butanal	Acros	99
16	Pentanal	Acros	97
17	Hexanal	Acros	96
18	Heptanal	Acros	95
19	Octanal	Acros	99
20	Nonanal	Acros	95
21	Magnesium	Acros	For Grignard
22	Diethyl ether	Scharlau	99
23	2-Iodoxibenzoic acid (IBX)	Acros	Stabilized
24	Methanol	Acros	99.8
25	Acetonitril	Acros	99.9
26	Sodium borohydride	Acros	>98
27	Lithium aluminum hydride	Sigma-Aldrich	95
28	<i>n</i> -Bromosuccinimide	Acros	99
29	Choline chloride	Acros	99
30	Urea	Acros	98
31	<i>p</i> -Toluenesulfonic acid	Acros	99
32	Lithium chloride	Acros	99
33	Pyridinium chlorochromate	Acros	98
34	Dichloromethane	Acros	99.9

TT	Tên hóa chất	Hãng	GC (%)
35	Hydrobromic acid	Samchun	48
36	<i>n</i> -Hexane	Xylong	>97
37	Ethylene glycol	Acros	>99
38	Propan-1,3-diol	Acros	>98
39	Hexan-1,6-diol	Acros	97
40	Octan-1,8-diol	Acros	98
41	Decan-1,10-diol	Acros	99
42	<i>n</i> -Heptane	Duksan	99
43	3,4-Dihydro-2 <i>H</i> -pyran	Acros	99
44	<i>n</i> -Butyllithium 2.5M	Sigma-Aldrich	
45	<i>N,N</i> -Dimethylformamide	Xylong	>99.5
46	Potassium hydroxide	Acros	99.9
47	Potassium iodide	Acros	99
48	Bis(dibenzylideneacetone)palladium(0)	Sigma-Aldrich	97
49	Acetic anhydride	Scharlau	99
50	1-Hexyne	Acros	98
51	Crotonyl chloride	Alfa aesar	90
52	Triphenylphosphine	Merck	99
53	Palladium(II) acetate	Acros	99.9
54	<i>p</i> -Toluenesulfonic acid pyridine	Acros	98
55	Bis(triphenylphosphine)palladium (II) dichloride	Sigma-Aldrich	98
56	Acetone	Acros	99
57	β -Cyclodextrin	Acros	98
58	Dimethyl sulfoxide	Acros	99.8
59	Tetrahydrofuran	Scharlau	99.5
60	Chloroform	Acros	99.6
61	Sodium hydroxide	Acros	98
62	Benzene	Sigma-Aldrich	99.8
63	Pyridine	Acros	>99
64	Propargyl alcohol	Acros	99
65	3-Butyn-1-ol	Acros	97
66	Potassium <i>tert</i> -butoxide	Acros	>98
67	Ethyl acetate	Acros	99.9
68	1,2-Bis(dimethylamino)ethane	Sigma-Aldrich	99
69	Diglyme	Acros	99
70	Iron (II) bromide	Acros	98
71	Sodium bicarbonate	Acros	>99
72	Sodium chloride	Acros	99.5
73	Potassium permanganate	Acros	>99
74	Magnesium sulfate	Acros	97
75	Calcium chloride	Acros	96
76	Amonium chloride	Acros	99.6
77	Hydrochloric acid	Xylong	35
78	Sulfuric acid	Xylong	98
79	<i>n</i> -Pentane	Duksan	98

2.3.1.2. Thiết bị

- 1) Cột sắc ký sử dụng Silica gel 60 (20-400 mesh, E Merck, Darmstadt, Đức)
- 2) Sắc ký lớp mỏng (TLC) trên bản nhôm, lớp hấp phụ bằng silica gel 60F₂₅₄.
- 3) Bồn siêu âm Đài Loan 45 KHz.
- 4) Máy khuấy từ hiệu ARE của hãng VELR® Scientific.
- 5) Cân điện tử hiệu G&C® của hãng Electronic scale.
- 6) Máy cô quay HEILDOPH 4000.
- 8) Sắc ký khí (GC) thực hiện trên máy Hewlett-Packard 6890 Series II (USA), cột HP5 MS (dài 30m; đường kính trong 0,32 mm; lớp phim dày 0,25 μm). Khí mang heli (1 mL/phút).
- 9) Máy đo NMR BRUKER ADVANCE 500 ở Viện Hóa học - Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam (số 18, Hoàng Quốc Việt, quận Cầu Giấy, Hà Nội).
- 10) Máy bơm chân không.
- 11) Các dụng cụ thủy tinh dùng trong tổng hợp gồm có bộ chưng cất thường, bình cô quay, hệ thống chưng cất phân đoạn, bình quả lê 2 cổ, bình cầu ba cổ, bình tam giác, ống sinh hàn, phản ứng ester hóa (Dean Stark tube).
- 12) Máy đo độ quay cực Polax-2L, Phòng công nghệ Hóa dược, Viện công nghệ Hóa học, số 1A, TL29, phường Thạnh Lộc, quận 12, Tp.HCM.
- 13) Lò vi sóng Sharp công suất 800W

2.3.2. Tinh chế các chất

Petroleum ether: Chưng cất lấy phân đoạn dung môi 60-90°C. Để chạy cột cần rửa bằng H₂SO₄ đậm đặc, nước cất đến pH = 7. Lắc với KMnO₄ 10% đến khi KMnO₄ không đổi màu. Rửa lại bằng nước cất. Làm khan bằng MgSO₄, lọc và chưng cất lại lấy phân đoạn 60-90°C.

Benzene (C₆H₆): Làm khan bằng CaCl₂ khan sơ bộ. Chưng cất lấy phân đoạn 80-81°C.

Làm khan MgSO₄ và CaCl₂: Nung hai muối này cho đến khi nóng chảy thành chất lỏng rồi khô lại thành khối rắn. Sau đó tán nhỏ thành hạt và được đựng trong chai nhựa.

Tetrahydrofuran (C₄H₈O): Đun hồi lưu cách thủy THF với HCl đậm đặc khoảng 2 giờ dưới khí N₂. Để nguội rồi cho KOH vào ngâm đến tách lớp. Loại nước rồi đun tiếp với KOH và CuCl khoảng 2 giờ. Chưng cất lấy phân đoạn 67°C, sau đó

THF được bảo quản trong KOH khan và N₂. THF được chưng cất lại trong Na và khí N₂ trước khi sử dụng.

Diethyl ether ((C₂H₅)₂O): Ether được làm khan sơ bộ bằng cách ngâm với KOH hoặc CaO. Sau đó chưng cất chúng với Na trong khí nitơ trước khi làm phản ứng. Thiết bị chưng cất cần phải có gắn ống chứa CaCl₂ chống ẩm.

Methanol (MeOH): 0,5 gam I₂ và 2,5 gam Mg được cho vào 1 lít methanol để làm khan methanol, đun hồi lưu cho đến khi I₂ mất màu. Sau đó chưng cất lại trước khi sử dụng.

Dichloromethane (CH₂Cl₂): Trước khi chưng cất, dung dịch được đem rửa với H₂SO₄ đậm đặc, tách lớp hữu cơ và sau đó rửa lại với H₂O, rửa tiếp với NaHCO₃ 5%, rửa lại với H₂O. Làm khan với CaCl₂ trong 1 giờ. Sau đó, lọc loại bỏ phần rắn và chưng cất ở 41°C để thu được sản phẩm là dung môi tinh khiết dùng cho phản ứng.

N,N-dimethylformamide (DMF): DMF được làm khan với KOH khan. Sau đó thực hiện chưng cất phân đoạn trong môi trường khí nitơ ở áp suất thường, có lắp máy hút chân không, khi đạt nhiệt độ sôi ở các phân đoạn từ 152-154°C, lựa chọn nhiệt độ sôi ở phân đoạn thích hợp để thu được sản phẩm DMF khan.

Pyridine (C₅H₅N): Chưng cất ở nhiệt độ 115°C trước khi sử dụng.

Anhydride acetic ((CH₃CO)₂O): Chưng cất ở nhiệt độ 74°C, áp suất 80 mmHg.

1-Hexyne: Chưng cất lại trước khi sử dụng ở 63°C.

2.3.3. Quy trình tổng hợp các chất

2.3.3.1. Quy trình chung tổng hợp các alcohol bậc 2 chưa nhóm thế methyl liền kề bằng phản ứng Grignard theo quy tắc Cram

Để tổng hợp các alcohol **(a)** và **(b)** trong sơ đồ 2.1 với phản ứng chìa khóa là phản ứng Grignard. Phản ứng xảy ra giữa aldehyde có nhóm thế **(1)** (CH₃(CH₂)_mCH(CH₃)CHO với m = 1, 2, 4) với tác chất Grignard không phân nhóm thế **(2)** (CH₃(CH₂)_nCH₂MgBr với n = 1, 2, 3, 4, 5, 6) và các aldehyde không phân nhóm thế **(4)** (CH₃(CH₂)_nCH₂CHO với n = 1, 2, 3, 4, 5, 6) với tác chất Grignard có nhóm thế **(3)** (CH₃(CH₂)_mCH(MgBr)CH₃ với m = 1, 2, 4) trong diethyl ether dưới điều kiện siêu âm (50°C, 45KHz) và khí N₂. Quy trình chung để tổng hợp các alcohol **(a)** và **(b)** gồm 3 giai đoạn:

Giai đoạn tạo ra các n-bromoalkane: Cho 66 mL dung dịch HBr (0,9 mol, d=1,38g/mL) vào một bình cầu đã làm lạnh bằng nước đá. Sau đó, thêm từ từ 20 mL

dung dịch H_2SO_4 đậm đặc vào bình phản ứng và cho từng giọt 27,5 mL dung dịch *n*-alkanol (0,298 mol) vào hỗn hợp trên và đun hồi lưu trong 3 giờ. Sau khi để nguội, hỗn hợp được chưng cất thu sản phẩm thô, sản phẩm này lần lượt chiết với dung dịch HCl đặc, H_2O , NaHCO_3 bão hòa, H_2O . Sau đó, sản phẩm được làm khan bằng CaCl_2 . Sản phẩm sạch được chưng cất đúng điểm sôi, hiệu suất trên 95% và sử dụng ngay cho phản ứng kế tiếp.

Giai đoạn tạo tác chất Grignard: Tác chất Grignard tạo ra giữa các alkyl bromide (**2**) và (**3**) (0,1 mol) và magnesium (0,2 mol) trong diethyl ether được thực hiện trên bồn siêu âm ở 50°C từ 30 phút đến 1 giờ. Các aldehyde (**1**) và (**4**) (0,1 mol) trong diethyl ether (100-150 mL) nhỏ giọt từ từ vào tác chất Grignard ở 0°C . Hỗn hợp phản ứng tiếp tục được siêu âm trong 30 phút ở 0°C và 30 phút ở nhiệt độ phòng, kiểm tra độ chuyển hóa của phản ứng bằng sắc ký lớp mỏng (TLC monitoring).

Giai đoạn xử lý chất sau phản ứng Grignard: Hỗn hợp được rót vào dung dịch NH_4Cl bão hòa và chiết bằng diethyl ether. Lốp hữu cơ được rửa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa, nước, nước muối bão hòa và làm khô bằng MgSO_4 . Cô đuổi dung môi dưới áp suất giảm thu sản phẩm thô. Sản phẩm thô được làm tinh khiết bằng sắc ký cột hoặc chưng cất phân đoạn.

Các quy trình tổng hợp alcohol (15a): (\pm)-6-methyl-7-pentadecanol gồm hai giai đoạn chính được mô tả theo sơ đồ 2.4

Tổng hợp 2-methylheptanol

Giai đoạn tạo methyl 2-methylheptanoate: Cho 2-methylheptanoic acid (10 gam; 69 mmol) và DES (0,075 gam) vào bình cầu hai cổ 250 mL, sau đó thêm 160 mL methanol khan và đun hồi lưu khoảng 30 phút. Theo dõi phản ứng bằng TLC, sau khi phản ứng kết thúc, cô đuổi dung môi methanol. Sau đó, chất hữu cơ còn lại được chiết với diethyl ether (3 x 50 mL), NaHCO_3 bão hòa (50 mL), H_2O , NaCl bão hòa và làm khan bằng MgSO_4 . Cô đuổi dung môi dưới áp suất kém thu được 9,8 gam sản phẩm thô, hiệu suất 89%. Sản phẩm thô được sử dụng cho phản ứng tiếp theo.

Giai đoạn tạo 2-methyl-1-heptanol: Cho 2-methylheptanoate (6 gam; 38 mmol), LiCl (0,2 gam; 4,7 mmol) và NaBH_4 (5,8 gam; 152 mmol) trong 100 mL THF vào bình cầu ba cổ 500 mL với hệ thống sinh hàn. Sau đó, đun nóng hỗn hợp phản ứng đến 65°C và cho từ từ 100 mL MeOH vào bình phản ứng trong khoảng 60 phút. Tiếp tục đun hồi lưu trong 3 giờ đến khi phản ứng kết thúc (theo dõi phản

ứng bằng TLC). Sau đó, hỗn hợp phản ứng được trung hòa bằng HCl 10% cho đến khi pH = 7, lớp hữu cơ được chiết với diethyl ether (3 x 50 mL), gom lớp hữu cơ rửa bằng NaHCO₃ (100 mL), NaCl (100 mL) và làm khan bằng MgSO₄. Cô đuổi dung môi dưới áp suất kém thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được chưng cất phân đoạn ở 82°C/40 mmHg thu được 4,4 gam sản phẩm tinh khiết, hiệu suất 89%. GC-MS, *m/z*: 112, 98, 83, 70, 57 (100), 41, 31; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.51 (*m*, 1H), 3.41 (*m*, 1H), 1.61 (*m*, 1H), 1.24-1.39 (*m*, 8H), 0.92 (*d*, *J* = 7.0 Hz, 3.0 Hz, 3H), 0.88 (*m*, 1H). (Phụ lục 1.46 và 1.47)

Tổng hợp (±)-6-methyl-7-pentadecanol (15a)

Giai đoạn tạo 2-methylheptanal: Cho pyridinium chlorochromate (18,7 gam; 115 mmol) được hòa tan trong 150 mL CH₂Cl₂ khan và cho vào bình cầu 3 cổ 500 mL dưới điều kiện khí N₂. Sau đó, 2-methyl-1-heptanol (5,6 gam; 43 mmol) trong 20 mL CH₂Cl₂ khan được cho từ từ vào bình phản ứng đã được làm lạnh. Phản ứng tiếp tục được khuấy trong 90 phút, sau khi phản ứng kết thúc 200 mL diethyl ether được thêm vào và lọc lấy lớp hữu cơ. Phần rắn còn lại được rửa 3 lần với 50 mL ether và lọc thu phần chất hữu cơ. Các lớp hữu cơ được gom lại và lọc nhanh qua cột silica gel, sau khi cô đuổi dung môi thu được sản phẩm thô là một chất lỏng màu vàng. Sản phẩm thô được chưng cất ở 70°C/40 mmHg thu được 4,5 gam sản phẩm tinh khiết, hiệu suất 82% và sử dụng ngay cho phản ứng tiếp theo.

Tổng hợp (±)-6-methyl-7-pentadecanol: Tương tự như quy trình trình chung tổng hợp các alcohol (a) và (b).

Dữ liệu phổ của các alcohol (1a-15a) (Phụ lục 1.1 đến 1.45)

(±)-4-Methyl-3-hexanol (1a): 75°C/60 mmHg; GC-MS, *m/z* 87, 69, 59 (100), 55, 53, 45, 43, 41, 39, 31, 27; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.44 (*m*, 2 H), 3.43 (*m*, ~ 1.17H), 1.18-1.56 (*m*, ~ 24H), 0.86-0.98 (*m*, ~ 32H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 77.3, 76.4, 40.2, 39.6, 27.3, 26.3, 26.1, 24.6, 14.8, 14.1, 13.1, 11.8, 11.6, 10.5, 10.3.

(±)-3-Methyl-4-heptanol (2a): 85°C/60 mmHg; GC-MS, *m/z* 87, 73, 69, 57, 55 (100), 45, 41, 39, 31, 29; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.53 (*m*, 2H), 3.45 (*m*, ~ 1,11H), 1.13-1.55 (*m*, ~ 37H), 0.84-0.97 (*m*, ~ 35H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 75.5, 74.7, 40.6, 40.0, 36.7, 35.7, 26.0, 24.6, 19.4, 19.2, 14.8, 14.1, 14.1, 13.2, 11.9, 11.7.

(±)-3-Methyl-4-octanol (3a): 91°C/60 mmHg; GC-MS, *m/z* 126, 111, 87, 85, 69 (100), 57, 55, 45, 43, 41, 39, 31, 29; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.50 (*m*, 1H), 3.42 (*m*, ~ 0.56H), 1.12-1.56 (*m*, ~ 15H), 0.86-0.93 (*m*, ~ 14.9H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 75.8, 74.9, 40.5, 39.9, 34.2, 33.1, 28.5, 28.3, 26.0, 24.6, 22.8, 22.8, 14.8, 14.0, 13.1, 11.8, 11.7.

(±)-3-Methyl-4-nonanol (4a): 62°C/60 mmHg; GC-MS, *m/z* 140, 111, 101, 87, 83 (100), 69, 55, 41, 31; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.51 (*m*, 2H), 3.44 (*m*, ~ 1.23H), 1.23-1.54 (*m*, ~ 39.6H), 0.86-0.93 (*m*, ~ 29.3H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 75.8, 74.9, 40.5, 39.9, 34.5, 33.4, 32.0, 31.9, 26.0, 25.9, 25.8, 24.6, 22.7, 14.8, 14.0, 13.2, 11.9, 11.7.

(±)-3-Methyl-4-decanol (5a): 82°C/5 mmHg; GC-MS, *m/z* 115, 97, 87, 85, 81, 69, 57, 55 (100), 53, 45, 41, 39, 31, 29, 27; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.51 (*m*, 2H), 3.43 (*m*, ~ 1.18H), 1.13-1.54 (*m*, ~ 46H), 0.86-0.93 (*m*, ~ 29H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 75.8, 75.0, 40.6, 40.0, 34.6, 33.5, 31.9, 29.4, 29.4, 26.2, 26.1, 24.6, 22.6, 14.8, 14.0, 13.2, 11.9, 11.7.

(±)-3-Methyl-4-undecanol (6a): 102°C/5 mmHg; GC-MS, *m/z* 129, 111, 97, 83, 73, 69 (100), 57, 55, 41, 39, 29; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.51 (*m*, 2H), 3.44 (*m*, ~ 1.06H), 1.15-1.52 (*m*, ~ 51.4H), 0.86-0.94 (*m*, ~ 28.2H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 75.8, 75.0, 40.6, 40.0, 34.6, 33.5, 31.9, 29.7, 29.7, 29.3, 26.3, 26.1, 26.1, 24.6, 22.6, 14.8, 14.1, 13.2, 11.9, 11.7.

(±)-3-Methyl-4-dodecanol (7a): 128°C/5 mmHg; GC-MS, *m/z* 182, 143, 125, 111, 97, 87, 83, 69 (100), 55, 41, 29; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.51 (*m*, 2 H), 3.44 (*m*, 1H), 1.17-1.51 (*m*, ~ 58.2H), 0.86-0.93 (*m*, ~ 28.4H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 75.8, 74.9, 40.6, 40.0, 34.6, 33.5, 31.9, 29.8, 29.8, 29.6, 29.3, 26.3, 26.1, 26.1, 24.6, 22.7, 14.8, 14.1, 13.2, 11.9, 11.7.

(±)-4-Methyl-3-heptanol (8a): 87°C/60 mmHg; GC-MS, *m/z* 101, 86, 83, 70, 59 (100), 55, 45, 41, 39, 39, 31, 27; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.41 (*m*, 2H), 3.35 (*m*, 1.15H), 1.16-1.55 (*m*, ~ 27.4H), 0.86-0.98 (*m*, ~ 30H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 77.6, 76.7, 38.2, 37.5, 35.7, 34.1, 27.2, 26.2, 20.4, 20.4, 15.3, 14.3, 14.3, 13.4, 10.5, 10.3.

(±)-5-Methyl-4-octanol (9a): 90°C/60 mmHg; GC-MS, *m/z* 126, 101, 83, 73, 57, 55 (100), 45, 43, 41, 39, 31, 27; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.51 (*m*, 2.14H), 3.45 (*m*, 1H), 1.10-1.55 (*m*, ~ 35H), 0.86-0.95 (*m*, ~ 30H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 75.8, 75.0, 38.6, 38.0, 36.7, 35.6, 35.6, 34.2, 20.5, 20.4, 19.4, 19.3, 15.2, 14.4, 14.3, 14.2, 13.6.

(±)-4-Methyl-5-nonanol (10a): 99°C/30 mmHg; GC-MS, *m/z* 140, 111, 101, 87, 83, 69 (100), 67, 59, 55, 53, 45, 43, 41, 39, 31, 29, 27. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.49 (*m*, 2H), 3.43 (*m*, 1H), 1.09-1.54 (*m*, 42H), 0.86-0.93 (*m*, ~ 29.3H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 76.1, 75.2, 38.6, 37.9, 35.7 34.2, 34.1, 33.1, 28.5, 28.3, 22.8, 20.5, 20.4, 15.3, 14.4, 14.3, 14.1, 13.6.

(±)-4-Methyl-5-decanol (11a): 155°C/80 mmHg; GC-MS, *m/z* 154, 111, 101, 83 (100), 69, 55, 41, 31; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.49 (*m*, 2 H), 3.43 (*m*, ~ 1.02H), 1.09-1.52 (*m*, ~ 56.8H), 0.85-0.92 (*m*, ~ 32.8H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 76.1, 75.2, 38.6, 37.9, 35.6, 34.5, 34.1, 33.4, 32.0, 31.9, 25.9, 25.8, 22.7, 20.5, 20.4, 15.2, 14.4, 14.3, 14.0, 13.5.

(±)-4-Methyl-5-undecanol (12a): 110°C/5 mmHg; GC-MS, *m/z* 168, 140, 128, 115, 101, 97, 83, 69, 55 (100), 43, 29; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.49 (*m*, 2H), 3.43 (*m*, ~ 1.07H), 1.09-1.52 (*m*, ~ 52H), 0.86-0.92 (*m*, ~ 28.1H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 76.1, 75.2, 38.6, 37.9, 35.6, 34.5, 34.2, 33.4, 31.9, 29.4, 29.4, 26.3, 26.1, 22.6, 20.5, 20.4, 15.3, 14.4, 14.3, 14.1, 13.5.

(±)-4-Methyl-5-dodecanol (13a): 130°C/5 mmHg; GC-MS, *m/z* 129, 111, 97, 83, 73, 69 (100), 57, 55, 41, 39, 31, 29; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.49 (*m*, 2H), 3.43 (*m*, 1.15H), 1.09-1.51 (*m*, ~ 62H), 0.85-0.92 (*m*, ~ 30.5H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 76.1, 75.2, 38.6, 37.9, 35.7, 34.5, 34.2, 33.4, 31.9, 29.7, 29.7, 29.3, 26.3, 26.2, 22.7, 20.5, 20.4, 15.3, 14.4, 14.3, 14.1, 13.5.

(±)-4-Methyl-5-tridecanol (14a): 140°C/2 mmHg; GC-MS, *m/z* 196, 143, 125, 111, 101, 97, 83 (100), 69, 55, 41, 29; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.48 (*m*, 2 H), 3.43 (*m*, ~ 1.10H), 1.08-1.53 (*m*, ~ 63.3H), 0.85-0.92 (*m*, ~ 28H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 76.1, 75.2, 37.6, 37.9, 35.6, 34.5, 34.1, 33.4, 31.9, 29.8, 29.8, 29.6, 29.3, 26.3, 26.1, 22.7, 20.5, 20.4, 15.3, 14.4, 14.3, 14.1, 13.5.

(±)-6-Methyl-7-pentadecanol (15a): 209°C/70 mmHg; GC-MS, *m/z* 224, 143, 129, 111, 97, 83, 69 (100), 55, 41, 31; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.49 (*m*, 2 H), 3.43 (*m*, ~ 1.12H), 1.08-1.51 (*m*, ~ 78.8H), 0.85-0.90 (*m*, ~ 28.7H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 76.1, 75.2, 38.8, 38.2, 34.5, 33.4, 33.3, 32.2, 32.1, 31.9, 31.8, 29.8, 29.7, 29.7, 29.3, 27.1, 27.0, 26.3, 26.1, 22.7, 15.3, 14.1, 14.0, 13.6.

Trong đó, cấu trúc (±)-6-methyl-7-pentadecanol (15a) là cấu trúc mới tra trên Scifinder 09/2022.

Dữ liệu phổ của các alcohol (1b-15b) (Phụ lục 2.1 đến 2.30)

(±)-4-Methyl-3-hexanol (1b): 90°C/80 mmHg; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.43 (*m*, 1H), 3.36 (*m*, 1H), 1.36-1.58 (*m*, 9H), 1.11-1.25 (*m*, ~ 2.5H), 0.86, 0.98 (*m*, 18H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 77.7, 76.6, 40.2, 39.6, 27.3, 26.3, 26.1, 24.6, 14.8, 13.1, 11.8, 11.6, 10.5, 10.3.

(±)-3-Methyl-4-heptanol (2b): 90°C/70 mmHg; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.53 (*m*, 1H), 3.46 (*m*, 1H), 1.55, 1.90 (*m*, 9H), 1.12, 1.54 (*m*, 37H), 0.84, 0.97 (*m*, 31H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 77.1, 76.7, 38.2, 37.5, 35.6, 34.1, 27.2, 26.2, 20.4, 20.4, 15.3, 14.3, 13.5, 10.5, 10.3.

(±)-3-Methyl-4-octanol (3b): 80°C/50 mmHg; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.51 (*m*, 1H), 3.43 (*m*, 1H), 1.11-1.54 (*m*, 26H), 0.86-0.93 (*m*, 21H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 75.8, 74.9, 40.5, 40.0, 34.2, 33.1, 28.4, 28.3, 26.0, 24.6, 22.8, 22.8, 14.7, 14.0, 13.1, 11.8, 11.7.

(±)-3-Methyl-4-nonanol (4b): 72°C/52 mmHg; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.51 (*m*, 1H), 3.44 (*m*, 1H), 1.43-1.52 (*m*, 9H), 1.30 – 1.38 (*m*, 16H), 1.11-1.24 (*m*, ~ 2.4H), 0.86 – 0.93 (*m*, ~ 18.6H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 75.8, 74.9, 40.5, 40.0, 34.5, 33.4, 32.0, 31.9, 26.0, 25.9, 25.8, 24.6, 22.7.

(±)-3-Methyl-4-decanol (5b): 100°C/10 mmHg; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.51 (*m*, 1H), 3.44 (*m*, 1H), 1.42-1.60 (*m*, 14H), 1.13 – 1.29 (*m*, ~ 25.7H), 0.86-0.97 (*m*, 25H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 75.8, 74.9, 40.6, 40.0, 34.6, 33.5, 31.9, 31.6, 29.4, 29.4, 26.2, 26.1, 24.6, 22.6, 14.8, 14.1, 13.2, 11.9, 11.7.

(±)-3-Methyl-4-undecanol (6b): 114 °C/8 mmHg; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.51 (*m*, 1H), 3.44 (*m*, 1H), 1.40-1.53 (*m*, 10H), 1.28-1.30 (*m*, ~ 23.4H), 1.11-1.21 (*m*, 3H), 0.86-0.93 (*m*, ~ 20.4H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 75.8, 74.9,

40.6, 40.0, 34.6, 33.5, 31.9, 29.7, 29.7, 29.3, 26.3, 26.1, 26.0, 24.6, 22.6, 14.8, 14.1, 13.2, 11.9, 11.7.

(±)-3-Mmethyl-4-dodecanol (7b): 109 °C/4 mmHg; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.51-3.53 (*m*, 1H), 3.43-3.45 (*m*, 1H), 1.41-1.54 (*m*, 9H), 1.11-1.29 (*m*, 29H), 0.86-0.93 (*m*, 19H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 75.8, 74.9, 40.5, 40.0, 34.6, 33.5, 31.9, 29.8, 29.8, 29.6, 29.3, 26.3, 26.1, 26.0, 24.6, 22.7, 14.8, 14.1, 13.2, 11.9, 11.7.

(±)-4-Methyl-3-heptanol (8b): 105°C/80 mmHg; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.40-3.43 (*m*, 1H), 3.33-3.37 (*m*, ~ 1.3H), 1.09-1.55 (*m*, ~20H), 0.86-0.98 (*m*, ~22H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 77.1, 76.8, 33.2, 37.5, 35.7, 34.1, 27.3, 26.2, 20.5, 20.4, 15.3, 14.4, 14.4, 13.5, 10.6, 10.4.

(±)-5-Methyl-4-octanol (9b): 75 °C/52 mmHg; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.49-3.51 (*m*, 1H), 3.43-3.46 (*m*, 1H), 1.30-1.55 (*m*, 17H), 1.07-1.35 (*m*, ~ 17.4H), 0.86-0.95 (*m*, ~19H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 75.8, 75.0, 38.6, 38.0, 36.7, 35.6, 35.6, 34.2, 20.5, 20.4, 19.4, 19.3, 15.2, 14.4, 14.3, 14.2, 13.6.

(±)-4-Methyl-5-nonanol (10b): 110 °C/40 mmHg; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.48-3.51 (*m*, 1H), 3.41-3.45 (*m*, 1H), 1.09-1.50 (*m*, ~ 27.5), 0.87-0.93 (*m*, ~20H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 76.1, 75.2, 38.6, 37.9, 35.6, 34.2, 34.1, 33.1, 28.5, 28.3, 22.8, 22.8, 20.5, 20.4, 15.2, 14.4, 14.3, 14.1, 13.5.

(±)-4-Methyl-5-decanol (11b): 130 °C/50 mmHg; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.48-3.51 (*m*, 1H), 3.42-3.45 (*m*, 1H), 1.07-1.51 (*m*, 31H), 0.85-0.92 (*m*, ~19H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 76.1, 75.2, 38.6, 37.9, 35.6, 34.5, 34.1, 33.4, 32.0, 32.0, 25.9, 25.8, 22.7, 20.5, 20.4, 15.2, 14.4, 14.3, 14.0, 13.5.

(±)-4-Methyl-5-undecanol (12b): 100°C/4 mmHg; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.48-3.49 (*m*, 1H), 3.42-3.44 (*m*, 1H), 1.23-1.48 (*m*, 37H), 1.06-1.19 (*m*, ~ 3.6H) 0.85-0.97 (*m*, ~23H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 76.1, 75.2, 38.6, 37.9, 35.6, 34.7, 34.5, 34.2, 33.4, 31.9, 31.9, 31.6, 29.4, 29.4, 26.3, 26.1, 22.6, 20.5, 20.4, 15.3, 14.4, 14.3, 14.1, 14.1, 13.5.

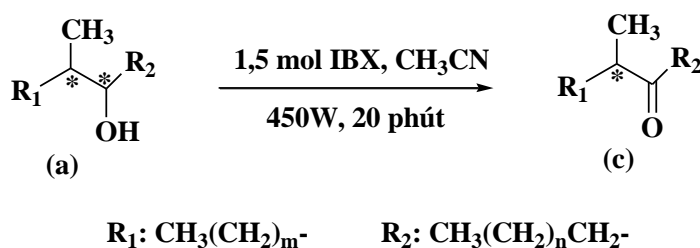
(±)-4-Methyl-5-dodecanol (13b): 112 °C/3 mmHg; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.49-3.50 (*m*, 1H), 3.42-3.44 (*m*, 1H), 1.37-1.48 (*m*, 13H), 1.09-1.30 (*m*, ~26H), 0.85 – 0.93 (*m*, 19H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 76.1, 75.2, 38.6, 37.9,

35.6, 34.5, 34.1, 33.4, 31.9, 29.7, 29.7, 29.3, 26.3, 26.1, 22.7, 20.5, 20.4, 15.2, 14.4, 14.3, 14.1, 13.5.

(±)-4-Methyl-5-tridecanol (14b): 130 °C/0.5 mmHg; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 3.49 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 1.38-1.73 (m, 26H), 1.04-1.29 (m, ~49H), 0.82-0.97 (m, 35H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 76.1, 75.2, 38.6, 37.9, 35.7, 34.7, 34.5, 34.2, 33.4, 31.9, 31.6, 29.8, 29.8, 29.6, 29.3, 27.0, 26.3, 26.2, 25.3, 22.7, 22.7, 22.6, 20.7, 20.5, 20.5, 15.3, 14.4, 14.4, 14.1, 13.6.

(±)-6-Methyl-7-pentadecanol (15b): 150 °C/100 mmHg; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 3.48-3.50 (m, 1H), 3.41-3.45 (m, 1H), 1.39-1.48 (m, 14H); 1.28-1.30 (m, ~34H), 1.08-1.19 (m, 3H), 0.85-0.90 (m, 18H); ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 76.1, 75.2, 38.8, 38.2, 34.5, 33.4, 33.3, 32.2, 32.2, 31.9, 31.8, 29.8, 29.8, 29.6, 29.3, 27.1, 27.0, 26.3, 26.1, 22.7, 15.3, 14.1, 13.6.

2.3.3.2. Quy trình tổng hợp các ketone (c) từ các alcohol (a) bằng IBX/ CH_3CN



Sơ đồ 2.12. Tổng hợp các ketone (c)

Cho *o*-iodoxibenzoic acid (IBX) (30 mmol) được hòa tan trong CH_3CN (30 mL) vào bình phản ứng (thick-walled Pyrex screw-cap). Sau đó 20 mmol các alcohol (**1a-15a**) trong 30 mL CH_3CN được từ từ thêm vào. Phản ứng được thực hiện dưới điều kiện vi sóng (công suất 450W). Theo dõi phản ứng bằng TLC, sau khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp phản ứng được thêm vào dung dịch HCl (10%, 30 mL) và chiết với diethyl ether (3 x 30 mL). Lốp hữu cơ được rửa bằng dung dịch NaHCO_3 bão hòa, nước, nước muối bão hòa và làm khan bằng MgSO_4 . Cô đuổi dung môi dưới áp suất giảm thu sản phẩm thô. Sản phẩm thô được làm tinh khiết bằng sắc ký cột (*n*-hexane: EtOAc = 9:1) hoặc chưng cất phân đoạn thu được các ketone (**1c-15c**). Dữ liệu phổ các ketone (**1c-15c**) (Phụ lục 3.1 đến 3.36)

(±)-4-Methyl-3-hexanone (1c). H = 65%; 60°C/30 mmHg; GC-MS, m/z 114, 99, 85, 57 (100), 43, 41, 39, 29, 27.

(±)-3-Methyl-4-heptanone (2c): H = 62%; 75°C/30 mmHg; GC-MS, *m/z* 128, 113, 100, 85, 71 (100), 57, 43, 41, 39, 29.

(±)-3-Methyl-4-octanone (3c): H = 66%; 80°C/30 mmHg; GC-MS, *m/z* 142, 85, 71, 57 (100), 43, 41, 39, 29, 27, 15; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.40-2.47 (*m*, 3 H), 1.65-1.7 (*m*, 2H), 1.52-1.58 (*m*, 2H), 1.27-1.40 (*m*, 2H), 1.06 (*d*, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.90 (*t*, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.87 (*t*, *J* = 7.5 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 215, 47.9, 40.9, 25.9, 25.8, 22.4, 15.9, 13.9, 11.7.

(±)-3-Methyl-4-nonanone (4c): H = 65%; 92°C/30 mmHg; GC-MS, *m/z* 156, 113, 99, 85, 71, 57, 43 (100), 41, 39.

(±)-3-Methyl-4-decanone (5c): H = 60%; 75°C/5 mmHg; GC-MS, *m/z* 170, 155, 141, 127, 113 (100), 99, 85, 71, 57, 43; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.34-2.46 (*m*, 3H); 1.54-1.7 (*m*, 4H); 1.26-1.40 (*m*, 6H); 1.05 (*d*, *J* = 7.0 Hz, 3H); 0.89 (*t*, *J* = 6.5 Hz, 3H); 0.87 (*t*, *J* = 7.5 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 215.0, 47.9, 41.2, 31.6, 29.0, 25.9, 23.7, 22.5, 15.9, 14.0, 11.7.

(±)-3-Methyl-4-undecanone (6c): H = 72%; 90°C/5 mmHg; GC-MS, *m/z* 184, 169, 142, 127, 109, 86, 72, 57 (100), 41; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.39-2.46 (*m*, 3H), 1.64-1.70 (*m*, 2H), 1.53-1.58 (*m*, 2H), 1.24-1.40 (*m*, 8H), 1.05 (*d*, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.88 (*t*, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.86 (*t*, *J* = 7.5 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 215.0, 47.9, 41.2, 31.7, 29.1, 29.3, 26.0, 23.7, 22.6, 15.9, 14.0, 11.7.

(±)-3-Methyl-4-dodecanone (7c): H = 83%; 110°C/5 mmHg; GC-MS, *m/z* 198, 183, 169, 155, 141 (100), 123, 101, 85, 71, 57, 41, 29; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.39-2.46 (*m*, 3H), 1.64-1.70 (*m*, 2H), 1.54-1.57 (*m*, 2H), 1.25-1.40 (*m*, 10H), 1.05 (*d*, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.88 (*t*, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.86 (*t*, *J* = 7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 215.0, 47.9, 41.2, 31.8, 29.4, 29.3, 29.2, 26.0, 23.7, 22.6, 16.0, 14.1, 11.7.

(±)-4-Methyl-3-heptanone (8c): H = 68%; 74°C/40 mmHg; GC-MS, *m/z* 128, 99, 86, 71, 57 (100), 55, 53, 43, 41, 39, 29, 27, 15; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.43-2.56 (*m*, 3 H), 1.60-1.63 (*m*, 2H), 1.25-1.29 (*m*, 2H), 1.06 (*d*, *J* = 7.0 Hz, 3H), 0.89 (*t*, *J* = 6.0 Hz, 3H), 0.88 (*t*, *J* = 7.0, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 215.4, 45.9, 35.3, 34.2, 20.5, 16.4, 14.1, 7.8.

(±)-5-Methyl-4-octanone (9c): H = 63%; 80°C/40 mmHg; GC-MS, *m/z* 142, 100, 71 (100), 69, 55, 43, 41, 39, 29, 27, 15; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.50-

2.52 (*m*, 1 H), 2.39-2.42 (*m*, 2H), 1.54-1.61 (*m*, 2H), 1.24-1.31 (*m*, 4H), 1.05 (*d*, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.91 (*t*, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.89 (*t*, $J = 6.0$ Hz, 3H).

(±)-4-Methyl-5-nonanone (10c): H = 85%; 85°C/ 13 mmHg; GC-MS, *m/z* 156, 127, 114, 99, 85, 71, 57 (100), 55, 43, 41, 39, 29, 27. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.50-2.54 (*m*, 1H), 2.40-2.44 (*m*, 2H), 1.59-1.63 (*m*, 2H), 1.51-1.56 (*m*, 2H), 1.25-1.34 (*m*, 4H), 1.05 (*d*, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.91 (*t*, $J = 7.5$ Hz, 3H), 0.88 (*t*, $J = 7.0$ Hz, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 215.1, 46.1, 40.8, 35.2, 25.8, 22.4, 20.5, 16.3, 14.1, 13.9.

(±)-4-Methyl-5-decanone (11c): H = 73%; 84°C/5 mmHg; GC-MS, *m/z* 170, 156, 142, 128, 114, 99, 85, 71 (100), 57, 43, 41, 39. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.50-2.54 (*m*, 1H), 2.40-2.43 (*m*, 2H), 1.53-1.62 (*m*, 4H), 1.24-1.34 (*m*, 6H), 1.05 (*d*, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.90 (*t*, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.89 (*t*, $J = 7.5$ Hz, 3H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 215.1, 46.1, 41.1, 35.2, 31.5, 23.4, 22.5, 20.5, 16.3, 14.1, 13.9.

(±)-4-Methyl-5-undecanone (12c): H = 74%; 90°C/5 mmHg; GC-MS, *m/z* 184, 170, 156, 142, 127, 113 (100), 99, 85, 71, 57, 43, 29; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.50-2.55 (*m*, 1 H), 2.40-2.43 (*m*, 2 H); 1.61-1.63 (*m*, 2 H), 1.54-1.57 (*m*, 2H), 1.24-1.33 (*m*, 8H), 1.05 (*d*, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.90 (*t*, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.87 (*t*, $J = 7.0$ Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 215.1, 46.1, 41.2, 35.2, 31.7, 29.0, 23.7, 22.5, 20.5, 16.4, 14.1, 14.0.

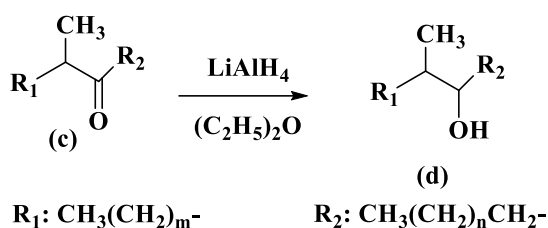
(±)-4-Methyl-5-dodecanone (13c): H = 80%; 112°C/5 mmHg; GC-MS, *m/z* 198, 184, 170, 156, 141, 127, 113, 99, 85, 71, 57 (100), 43; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.50-2.54 (*m*, 1 H), 2.40-2.43 (*m*, 2 H), 1.61-1.63 (*m*, 2 H), 1.54-1.58 (*m*, 2 H), 1.26-1.31 (*m*, 10H), 1.05 (*d*, $J = 7$ Hz, 3H), 0.90 (*t*, $J = 7$ Hz, 3H), 0.87 (*t*, $J = 7.5$ Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 215.0, 46.1, 41.1, 35.2, 31.7, 29.3, 29.1, 23.7, 22.6, 20.5, 16.3, 14.1, 14.0.

(±)-4-Methyl-5-tridecanone (14c): H = 82%; 120°C/2 mmHg; GC-MS, *m/z* 212, 198, 184, 170, 155, 141, 123, 99, 85, 71 (100), 57, 43, 29; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.50-2.54 (*m*, 1H), 2.39-2.43 (*m*, 2H), 1.54-1.64 (*m*, 4H), 1.24-1.33 (*m*, 12H), 1.05 (*d*, $J = 6.5$ Hz, 3H), 0.90 (*t*, $J = 7.0$ Hz, 3H), 0.87 (*t*, $J = 7.5$ Hz, 3H); ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 215.1, 46.1, 41.1, 35.2, 31.8, 29.4, 29.3, 29.1, 23.7, 22.6, 20.5, 16.3, 14.1, 14.1.

(±)-6-Methyl-7-pentadecanone (15c): H = 85%; 132°C/2 mmHg; GC-MS, *m/z* 240, 184, 170, 155, 141, 127, 113, 72, 57 (100), 43, 41, 39. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 2.48-2.52 (*m*, 1H), 2.39-2.43 (*m*, 2H), 1.54-1.65 (*m*, 4H), 1.24-1.30 (*m*, 16H), 1.05 (*d*, *J* = 6.5 Hz, 3 H), 0.86-0.90 (*m*, 6H). ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃): δ 215.1, 46.3, 41.1, 33.0, 31.9, 31.8, 29.4, 29.3, 29.2, 26.9, 23.7, 22.6, 22.5, 16.4, 14.1, 13.9.

Trong đó, cấu trúc (±)-6-methyl-7-pentadecanone (**15c**) là cấu trúc mới tra trên Scifinder 09/2022.

2.3.3.3. Hoàn nguyên các ketone (**1c-15c**) bằng LiAlH₄/(C₂H₅)₂O



Sơ đồ 2.13. Hoàn nguyên các ketone bằng LiAlH₄/(C₂H₅)₂O

Ketone (**1c-15c**) (40 mmol) hòa tan trong diethyl ether (100 mL) khan được cho từ từ vào trong bình cầu ba cổ có chứa LiAlH₄ (80 mmol) trong diethyl ether khan (100 mL) ở 0°C. Hỗn hợp phản ứng được nâng lên đến nhiệt độ phòng và khuấy từ khoảng 1 giờ. Theo dõi phản ứng bằng TLC. Sau khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp phản ứng được thêm vào HCl 10% (30 mL) và chiết hỗn hợp phản ứng với diethyl ether (3 x 30 mL). Lớp hữu cơ được rửa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa, nước, nước muối bão hòa và làm khan bằng MgSO₄. Cô đuổi dung môi dưới áp suất giảm thu sản phẩm thô. Sản phẩm thô được làm tinh khiết bằng sắc ký cột với hệ dung môi (*n*-hexane : ether = 4 : 1) hoặc chưng cất phân đoạn thu được các alcohol (**1d-15d**).

Dữ liệu các phổ alcohol **1d – 15d** (Phụ lục 4.1 đến 4.15)

(±)-4-Methyl-3-hexanol (1d): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.42-3.45 (*m*, 1H), 3.34-3.38 (*m*, 1H), 1.60-1.90 (*m*, ~ 43.6H), 1.43-1.62 (*m*, 43H), 1.23-1.35 (*m*, 52H), 1.03-1.17 (*m*, 15H), 0.83-0.98 (*m*, 73H).

(±)-3-Methyl-4-heptanol (2d): ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 3.53 (*m*, 1H), 3.45-3.46 (*m*, 1H), 1.26-1.74 (*m*, 30H), 1.05-1.23 (*m*, 9H), 0.86-0.97 (*m*, 35H).

(±)-3-Methyl-4-octanol (3d): $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 3.51-3.52 (m, 1H), 3.43-3.45 (m, 1H), 1.27-1.53 (m, 19H), 1.15-1.23 (m, 3H), 0.86-0.99 (m, 18H).

(±)-3-Methyl-4-nonanol (4d): $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 3.51-3.53 (m, 1H), 3.42-3.46 (m, 1H), 1.43-1.52 (m, 9H), 1.24-1.38 (m, 16H), 1.11-1.23 (m, ~2.4H), 0.86-0.93 (m, ~18.6H).

(±)-3-Methyl-4-decanol (5d): $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 3.50-3.53 (m, 1H), 3.42-3.45 (m, 1H), 1.42-1.47 (m, 9H), 1.11-1.31 (m, ~ 21.6H), 0.86-0.93 (m, ~18.5H).

(±)-3-Methyl-4-undecanol (6d): $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 3.51 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 1.70-1.90 (m, 1H), 1.43-1.61 (m, 14H), 1.03-1.29 (m, 31H), 0.86-0.93 (m, ~25H).

(±)-3-Methyl-4-dodecanol (7d): $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 3.50-3.53 (m, 1H), 3.42-3.45 (m, 1H), 1.41-1.53 (m, ~ 9.4H), 1.11-1.32 (m, 31H), 0.86-0.93 (m, ~20H).

(±)-4-Methyl-3-heptanol (8d): $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 3.40-3.42 (m, 1H), 3.34-3.36 (m, 1H), 1.04-1.87 (m, ~36H), 0.84-0.98 (m, ~30H).

(±)-5-Methyl-4-octanol (9d): $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 3.50-3.52 (m, 1H), 3.44-3.46 (m, 1H), 1.72-1.91 (m, ~ 3.5H), 1.25-1.62 (m, 57H), 1.10-1.17 (m, 9H), 0.83-0.97 (m, ~ 47.5H).

(±)-4-Methyl-5-nonanol (10d): $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 3.47-3.51 (m, 1H), 3.41-3.45 (m, 1H), 1.09-1.53 (m, ~30H), 0.86-0.97 (m, ~21H).

(±)-4-Methyl-5-decanol (11d): $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 3.48-3.51 (m, 1H), 3.42-3.45 (m, 1H), 1.07-1.51 (m, ~31H), 0.85-0.92 (m, ~ 18.6H).

(±)-4-Methyl-5-undecanol (12d): $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 3.48-3.49 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 1.38-1.47 (m, ~13H), 1.07-1.30 (m, ~ 22.5H), 0.85-0.92 (m, 18H).

(±)-4-Methyl-5-undecanol (13d): $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 3.47-3.51 (m, 1H), 3.41-3.45 (m, 1H), 1.38-1.54 (m, 15H), 1.07-1.30 (m, 4H), 0.85-0.92 (m, ~19H).

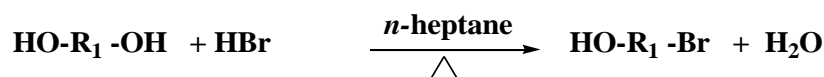
(±)-4-Methyl-5-tridecanol (14d): $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 3.47-3.51 (*m*, 1H), 3.41-3.45 (*m*, 1H), 1.07-1.55 (*m*, ~ 42.6H), 0.85-0.92 (*m*, ~18H).

(±)-6-Methyl-7-pentadecanol (15d): $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 3.48-3.50 (*m*, 1H), 3.41-3.45 (*m*, 1H), 1.39-1.48 (*m*, 14H), 1.28-1.30 (*m*, ~34H), 1.08-1.19 (*m*, 3H), 0.85 – 0.90 (*m*, 18H).

2.3.3.4. Tổng hợp các pheromone (Z)-alken-1-ol và ester của nó

Tổng hợp các *n*-bromoalkan-1-ol từ các diol (2A, 2B, 2C, 2D, 2E, 2F, 2G):

Cho vào bình cầu hai cổ (0,1 mol) ankandiol, tiếp đến cho 100 mL *n*-heptane vào lắc, sau đó thêm vào (0,16 mol) HBr 40% ($d=1,38 \text{ g/cm}^3$) và thực hiện quá trình đun hồi lưu tách nước trong 6 giờ. Theo dõi phản ứng bằng TLC, sau khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp được ngâm trong nước đá đến khi có kết tủa xuất hiện, lọc bỏ kết tủa. Hỗn hợp tiếp tục được rửa với NaHCO_3 , lớp hữu cơ được chiết lại với diethyl ether (2×50 mL), rửa lại với H_2O và dung dịch NaCl bão hòa, sau đó làm khan bằng MgSO_4 . Lọc và cô đuổi dung môi dưới áp suất kém. Sản phẩm được làm sạch bằng sắc ký cột với dung môi giải ly (*n*-hexane : diethyl ether = 4 : 1). Sau đó, cô đuổi dung môi thu được các *n*-bromoalkan-1-ol, với hiệu suất trên 90%.



Sơ đồ 2.14. Tổng hợp các *n*-bromoalkan-1-ol từ các diol

Dữ liệu phổ các *n*-bromoalkan-1-ol

2-bromoethan-1-ol (2A): H = 0%.

3-bromopropan-1-ol (2B): H = 40%. Điểm sôi: $84^\circ\text{C}/5\text{mmHg}$. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 3.81 (*t*, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 2H), 3.55 (*t*, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 2H), 2.08-2.12 (*m*, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 61.2, 35.1, 30.5. (Phụ lục 6.1 và 6.2)

5-bromopentan-1-ol (2C): H = 50%, $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ 3.71 (*t*, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 2H), 3.43 (*t*, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 2H), 1.88-1.92 (*m*, 2H), 1.61-1.65 (*m*, 2H), 1.53-1.56 (*m*, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ 62.8, 33.7, 32.4, 31.4, 24.4. (Phụ lục 6.3 và 6.4)

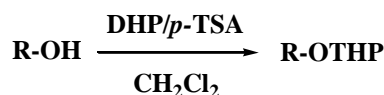
6-bromohexan-1-ol (2D): H = 76%. H = 50%, $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ 3.67 (*t*, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 2H), 3.42 (*t*, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 2H), 1.85-1.92 (*m*, 2H), 1.54-1.58 (*m*, 2H), 1.43-1.47 (*m*, 2H), 1.34-1.38 (*m*, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ 62.6, 33.8, 32.7, 32.5, 28.1, 25.7. (Phụ lục 6.5 và 6.6)

7-bromoheptan-1-ol (2E): H = 90%. $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): δ 3.64 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.41 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.84-1.89 (m, 2H), 1.56-1.59 (m, 2H), 1.43-1.47 (m, 2H), 1.34-1.39 (m, 4H). $^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): δ 62.8, 33.9, 32.7, 32.5, 28.5, 28.1, 25.6. (Phụ lục 6.7 và 6.8)

8-bromooctan-1-ol (2F): H = 93%. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 3.64 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.41 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.83-1.88 (m, 2H), 1.54-1.59 (m, 2H), 1.41-1.46 (m, 2H), 1.32-1.39 (m, 6H). $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 62.9, 32.8, 32.7, 32.2, 29.2, 28.7, 28.1, 25.6. (Phụ lục 6.9 và 6.10)

10-bromodecan-1-ol (2G): H = 88%; b.p $126^\circ\text{C}/3$ mmHg, $n_{\text{D}}^{28} = 1.4762$. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 3.64 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.41 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.82-1.88 (m, 2H), 1.54-1.59 (m, 2H), 1.39-1.44 (m, 2H), 1.30-1.36 (m, 10H). $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 63.1, 34.0, 32.8, 32.4, 29.5, 29.4, 29.4, 28.7, 28.2, 25.7. (Phụ lục 6.11 và 6.12)

Quy trình chung bảo vệ nhóm hydroxyl bằng DHP/ CH_2Cl_2 (3A, 6C): Cho (0,3 mmol) *p*-TSA vào 27 mL trong CH_2Cl_2 vào bình cầu hai cổ 100 mL và khuấy cho đến khi hỗn hợp đồng nhất, tiếp tục cho từ từ (28 mmol) alcohol trong 15 mL CH_2Cl_2 vào hỗn hợp phản ứng. Sau đó, cho từ từ DHP (30 mmol) trong CH_2Cl_2 vào bình phản ứng và tiếp tục khuấy trong 2 giờ. Theo dõi phản ứng bằng TLC cho đến khi phản ứng kết thúc. Hỗn hợp sau phản ứng được rửa bằng dung dịch NaHCO_3 , chiết lại với diethyl ether (2×50 mL), H_2O , NaCl bão hòa và làm khan bằng MgSO_4 . Lọc và cô đuổi dung môi dưới áp suất kém thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được làm tinh khiết bằng sắc ký cột với dung môi giải ly (*n*-hexane : ethyl acetate = 9 : 1) hoặc chưng cất phân đoạn thu được *n*-bromoalkan-1-yl tetrahydropyran-2-yl ether.



R: $\text{Br}(\text{CH}_2)_{10}$ - (3A); $\text{HC}\equiv\text{C}-(\text{CH}_2)_2$ - (6C)

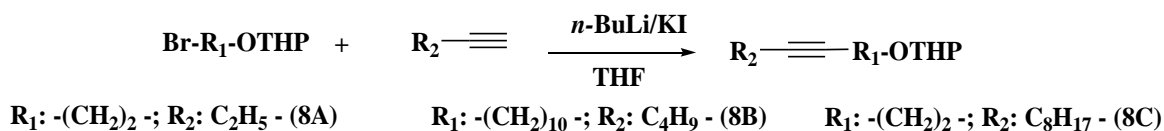
Sơ đồ 2.15. Tổng hợp 2-((*n*-bromoalkyl)oxy)tetrahydro-2H-pyran

Dữ liệu các phổ

2-((10-bromodecyl)oxy)tetrahydro-2H-pyran (3A): H = 94%; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 4.57-4.58 (m, 1H), 3.70-3.89 (m, 2H), 3.36-3.52 (m, 4H), 1.82-1.89 (m, 2H), 1.51-1.74 (m, 8H), 1.41-1.50 (m, 2H), 1.30-1.39 (m, 10H). $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 98.9, 67.7, 62.4, 33.9, 32.8, 30.8, 29.7, 29.4, 29.4, 29.4, 28.7, 28.2, 26.2, 25.5, 19.7. (Phụ lục 7.1 và 7.2)

2-(but-3-yn-1-yloxy)tetrahydro-2H-pyran (6C): H = 95%. Bp: 95°C/20 mmHg. $n_D^{29} = 1.457$. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 4.64-4.66 (m, 1H), 3.81-3.91 (m, 2H), 3.49-3.59 (m, 2H), 2.48-2.51 (m, 2H), 1.98 (t, $J = 2.5$ Hz, 1H), 1.69-1.85 (m, 2H), 1.51-1.64 (m, 4H). $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 98.8, 81.4, 69.2, 65.3, 62.2, 30.5, 25.4, 19.9, 19.4. (Phụ lục 7.3 và 7.4)

Tổng hợp các alkyn-1-yl tetrahydropyran-2-yl ether (8A, 8B, 8C): Cho (1,6 mmol) 1-alkyne trong 10 mL THF khan vào bình cầu ba cổ 100 mL ở -78 °C trên bếp khuấy từ trong môi trường khí argon. Thêm tiếp từ từ 15 mL dung dịch *n*-BuLi 2M trong hexane vào hỗn hợp phản ứng. Sau đó, hỗn hợp phản ứng được khuấy từ 30 phút ở -78 °C và tăng nhiệt độ đến nhiệt độ phòng và tiếp tục khuấy từ trong 2 giờ. Sau đó, cho (2 mmol) KI được thêm vào và từng giọt các hợp chất **(3)** và **(6)** (15 mmol) trong 20 mL THF khan được thêm vào hỗn hợp phản ứng và hỗn hợp phản ứng được đun hồi lưu trong 16 giờ, kiểm tra độ chuyển hóa của phản ứng bằng sắc ký lớp mỏng (TLC monitoring). Sau khi phản ứng kết thúc, hỗn hợp phản ứng được làm lạnh đến nhiệt độ phòng và lớp hữu cơ được tách ra với NaHCO_3 bão hòa, chiết lại với *n*-hexane (3×50mL). Lớp hữu cơ được rửa lại với NaCl bão hòa và làm khan với MgSO_4 . Lớp hữu cơ được lọc và cô đuổi dung môi dưới áp suất kém thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được làm tinh khiết bằng sắc ký cột với dung môi giải ly (hexane : diethyl ether = 9 : 1) thu được alkyn-1-yl tetrahydropyran-2-yl ether **(8)**.



Sơ đồ 2.16. Tổng hợp các alkyn-1-yl tetrahydropyran-2-yl ether

Dữ liệu các phổ alkyn-1-yl tetrahydropyran-2-yl ether

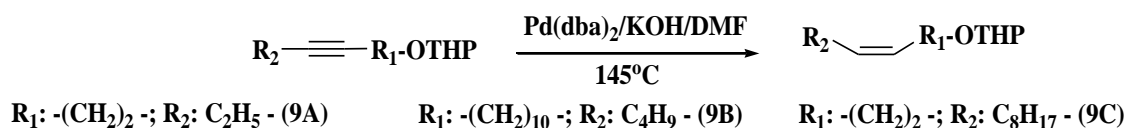
2-(Hex-3-ynyloxy)-tetrahydro-2H-pyran (8A): H = 99%. $R_f = 0,85$ (ether : *n*-hexane = 1:9). Điểm sôi: 266°C/760mmHg, $d = 0,95$ g/mL. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz,

$CDCl_3$): δ 4.60 (*t*, 1H, $J = 4.3$ Hz, OCHO), 3.9 (*t*, $J = 7.25$ Hz, 2H, $-CH_2CH_2-O-$), 3.85 (*t*, $J = 7.25$ Hz, 2H, CH_2O- tetrahydropyranyl), 2.43 (*t*, $J = 7.3$ Hz, 2H, $-CH_2-C\equiv C-$), 2.29-2.31 (*m*, 2H, CH_3-CH_2-), 1.66-1.98 (*m*, 6H), 1.28 (*t*, $J = 7.5$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 98.9, 82.7, 75.9, 67.5, 66.4, 30.8, 25.5, 20.2, 19.6, 14.0, 13.3. (Phụ lục 8.1 và 8.2)

2-(Hexadec-11-yn-1-yloxy)tetrahydro-2H-pyran (8B): H = 86%; 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 4.57-4.58 (*m*, 1H), 3.70-3.89 (*m*, 2H), 3.36-3.52 (*m*, 2H), 2.12-2.16 (*m*, 4H), 1.52-1.84 (*m*, 8H), 1.28-1.48 (*m*, 18H), 0.90 (*t*, $J = 7.5$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 98.9, 80.2, 80.2, 67.7, 62.3, 31.3, 29.8, 29.8, 29.6, 29.5, 29.2, 29.1, 28.9, 26.3, 25.5, 21.9, 19.7, 18.8, 18.5, 13.6. (Phụ lục 8.3 và 8.4)

2-(Dodec-3-yn-1-yloxy)tetrahydro-2H-pyran (8C): H = 88%. Điểm sôi: 150-153°C/2 mmHg. 1H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ 4.64-4.65 (*m*, 1H), 3.76-3.91 (*m*, 2H), 3.48-3.55 (*m*, 2H), 2.43-2.47 (*m*, 2H), 2.11-2.15 (*m*, 2H), 1.27-1.85 (*m*, 18H), 0.88 (*t*, $J = 7.0$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, $CDCl_3$): δ 98.7, 81.4, 76.7, 66.3, 62.2, 31.8, 30.6, 29.2, 29.1, 29.0, 28.9, 25.5, 22.6, 20.2, 19.4, 18.7, 14.1. (Phụ lục 8.5 và 8.6)

Tổng hợp các (Z)-alken-1-yl tetrahydropyran-2-yl ether (9A, 9B): Cho (2,55 mmol) KOH, (0,04 mmol), (1,7 mmol) alkin-1-yl tetrahydropyran-2-yl ether (**8**) và xúc tác $Pd(dba)_2$ trong 3 mL DMF vào bình phản ứng Pyrex trong môi trường khí nitơ. Tiếp đến thực hiện khuấy từ và gia nhiệt lên 145°C đun cách dầu trên bếp khuấy từ, phản ứng phải đậy nắp kín trong môi trường khí nitơ, thời gian phản ứng 6 giờ. Sau khi kết thúc phản ứng làm nguội đến nhiệt độ phòng, hỗn hợp phản ứng được chiết với *n*-hexane (2×50 mL), rửa với H_2O và làm khan với $MgSO_4$. Lọc và cô đuổi dung môi dưới áp suất kém thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được làm tinh khiết bằng sắc ký cột với dung môi giải ly (hexane : diethyl ether = 9 : 1) thu được (Z)-alken-1-yl tetrahydropyran-2-yl ether (**9**).



Sơ đồ 2.17. Tổng hợp các (Z)-alken-1-yl tetrahydropyran-2-yl ether

Dữ liệu các phổ (Z)-alken-1-yl tetrahydropyran-2-yl ether:

(Z)-2-(Hex-3-en-1-yloxy)tetrahydro-2H-pyran (9A): Hiệu suất 94%. Điểm sôi: 105°C/6 mmHg. GC-MS, m/z : 41, 55, 69, 85 (100), 101, 115. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 5.49 (*dt*, $J_{cis} = 11.0$ Hz, 7.0 Hz, 1.5 Hz, 1H), 5.39 (*dt*, $J = 11.0$ Hz, 7.0 Hz, 1.5 Hz, 1H), 4.59-4.61 (*m*, 1H), 3.71-3.90 (*m*, 2H), 3.40-3.52 (*m*, 2H), 1.43-2.37 (*m*, 10H), 0.97 (*t*, $J = 7.5$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 133.6, 124.9, 98.7, 67.1, 62.3, 30.7, 27.9, 25.5, 20.6, 19.6, 14.3. (Phụ lục 9.1, 9.2 và 9.3)

(Z)-2-(Hexadec-11-en-1-yloxy)tetrahydro-2H-pyran (9B): H = 91%; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 5.34-5.39 (*m*, 2H), 4.57-4.58 (*m*, 1H), 3.70-3.89 (*m*, 2H), 3.36-3.52 (*m*, 2H), 1.95-2.02 (*m*, 4H), 1.52-1.85 (*m*, 8H), 1.28-1.49 (*m*, 18H), 0.87-0.92 (*m*, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 129.9, 129.8, 98.8, 67.7, 62.3, 32.6, 31.9, 31.8, 29.8, 29.5, 29.5, 29.4, 29.4, 29.3, 29.1, 27.2, 26.9, 25.5, 22.3, 19.5, 13.9. (Phụ lục 9.4, 9.5 và 9.6)

Tổng hợp các (Z)-alken-1-ol (10A, 10C): Cho (25 mmol) chất (9) trong 60 mL CH_3OH và 90 mg toluen-*p*-sulfonic acid, sau đó hỗn hợp phản ứng được siêu âm (bồn siêu âm công suất 45 KHz) ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Kết thúc phản ứng (kiểm tra bằng sắc ký lớp mỏng TLC) cô đuổi bớt dung môi và thêm 30 mL dung dịch NaHCO_3 vào hỗn hợp rồi chiết với diethyl ether. Lớp hữu cơ được rửa với nước, nước muối bão hòa và làm khan bằng MgSO_4 . Sau khi cô đuổi dung môi dưới áp suất kém, sản phẩm thô được tinh chế bằng sắc ký cột silica gel (dung môi giải ly 10% diethyl ether/*n*-hexane) thu được chất tinh khiết (10).



R_1 : $-(\text{CH}_2)_2-$; R_2 : C_2H_5- (10A)

R_1 : $-(\text{CH}_2)_2-$; R_2 : $\text{C}_8\text{H}_{17}-$ (10C)

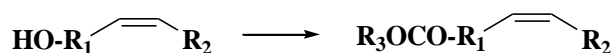
Sơ đồ 2.18. Tổng hợp các (Z)-alken-1-ol

(Z)-3-Hexen-1-ol (10A): H= 96%. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 5.54 (*dt*, $J_{cis} = 11.0$ Hz, 7.5 Hz, 1.5 Hz, 1H), 5.33 (*dt*, $J_{cis} = 11.0$ Hz, 7.5 Hz, 1.5 Hz, 1H), 3.62 (*t*, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2.25-2.34 (*m*, 2H), 2.05-2.11 (*m*, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 134.7, 124.5, 62.2, 30.4, 20.6, 14.2. (Phụ lục 10.1, 10.2, 10.3 và 10.4)

(Z)-3-Dodecen-1-ol (10C): H = 90%. Điểm sôi: 120-125°C/1 mmHg. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 5.6 (*dt*, $J = 10.5$ Hz, 7.5 Hz, 1.5 Hz, 1H), 5.39 (*dt*, $J = 11.0$ Hz, 7.5 Hz, 1.5 Hz, 1H), 3.62-3.65 (*m*, 2H), 2.32-2.35 (*m*, 2H); 2.04-2.08

(*m*, 2H), 1.27 1.54 (*m*, 13H), 0.88 (*t*, $J = 7.0$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 133.6, 124.9, 62.4, 31.9, 30.8, 29.7, 29.5, 29.3, 29.3, 27.4, 22.7, 14.1. (Phụ lục 10.1, 10.2)

Tổng hợp các ester từ (Z)-alken-1-ol (11A, 11B, 11C): Cho (0,012 mol) acetic anhydride hoặc crotonyl chloride vào (0,01 mol) (Z)-alken-1-ol trong pyridine, thực hiện khuấy từ ở nhiệt độ 0°C, sau đó khuấy tiếp ở nhiệt độ phòng trong 2 giờ. Theo dõi phản ứng bằng sắc ký lớp mỏng (TLC). Sau khi kết thúc phản ứng, dung dịch được làm lạnh và 30 mL dung dịch HCl 10% được thêm vào, chiết lại với diethyl ether và rửa lần lượt với CuSO_4 bão hòa, NaHCO_3 , H_2O , NaCl , làm khan với MgSO_4 . Lọc và cô đuổi dung môi dưới áp suất kém thu được sản phẩm thô. Sản phẩm thô được làm tinh khiết bằng sắc ký cột với dung môi giải ly (*n*-hexane : diethyl ether = 9 : 1) thu được ester (11).



Sơ đồ 2.19. Tổng hợp các ester từ các (Z)-alken-1-ol

Hợp chất	R ₁	R ₂	R ₃	Thành phần pheromone
11A	-(CH ₂) ₂ -	CH ₃ -CH ₂ -	CH ₃ -	C ₂ H ₅ -CH=CH-(CH ₂) ₂ OCOCH ₃ <i>Helopeltis theivora</i>
11B	-(CH ₂) ₁₀ -	CH ₃ (CH ₂) ₃ -	CH ₃ -	C ₄ H ₉ -CH=CH-(CH ₂) ₁₀ OCOCH ₃ <i>Plutella xylostella</i>
11C	-(CH ₂) ₂ -	CH ₃ (CH ₂) ₇ -	CH ₃ - CH=CH ₂ -	C ₈ H ₁₇ -CH=CH-(CH ₂) ₂ OCOC ₂ H ₅ <i>Cylas formicarius</i>

Dữ liệu các phổ ester:

(Z)-3-Hexenyl acetate (11A): H = 95,9%. $R_f = 0,65$ (ether : *n*-hexane = 1:4). Điểm sôi: 75-76 °C/23 mmHg. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3): δ 5.48-5.54 (*m*, 1H), 5.29-5.34 (*m*, 1H), 4.06 (*t*, $J = 7.0$ Hz, 2H, -CH₂-O-), 2.35-2.40 (*m*, 2H, -CH₂-CH=), 2.06-2.08 (*m*, 2H, -CH₂-CH=), 2.04 (*s*, 3H, CH₃-CO), 0.97 (*t*, $J = 7.5$ Hz, 3H). ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3): δ 171.2, 134.6, 123.7, 64.0, 26.7, 20.9, 20.6, 14.2. (Phụ lục 11.1, 11.2, 11.3 và 11.4)

(Z)-11-Hexadecenyl acetate (11B): H = 94%; $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 5.34-5.39 (m, 2H), 4.04-4.06 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.04 (s, 3H), 2.01-2.03 (m, 4H), 1.60-1.63 (m, 2H), 1.26-1.34 (m, 18H), 0.90 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 171.2, 129.9, 129.9, 64.7, 31.9, 29.8, 29.7, 29.5, 29.5, 29.3, 29.3, 28.6, 27.2, 26.9, 25.9, 22.4, 21.0, 13.9. (Phụ lục 11.5, 11.6)

(Z)-Dodec-3-en-1-yl (E)-2-butenolate (11C) [43]: H = 86%. Điểm sôi: 104-106°C/0.1 mmHg. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3): δ 6.97 (dq, $J_{trans} = 15.5$ Hz và 16.0 Hz, $J_4 = 7.0$ Hz và 6.5 Hz, 1H), 5.84 (dq, $J_{trans} = 15.5$ Hz, 1H), 5.50 (dtt, $J_{cis} = 11.0$ Hz, $J_4 = 7.0$ Hz và 7.5 Hz, $J_5 = 1.5$ Hz, 1H), 5.36 (dtt, $J_{cis} = 11.0$ Hz, $J_4 = 7.5$ Hz và 7.0 Hz, $J_5 = 2.0$ Hz), 4.12 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.40 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.87 (dd, $J = 7.0$ Hz, 1.5 Hz, 3H), 1.26-1.36 (m, 12H), 0.88 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (125 MHz, CDCl_3): δ 166.6, 144.5, 132.9, 124.4, 122.8, 63.7, 31.9, 29.7, 29.6, 29.5, 29.2, 27.3, 26.9, 22.7, 17.9, 14.1. (Phụ lục 11.8, 11.9 và 11.10)

CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

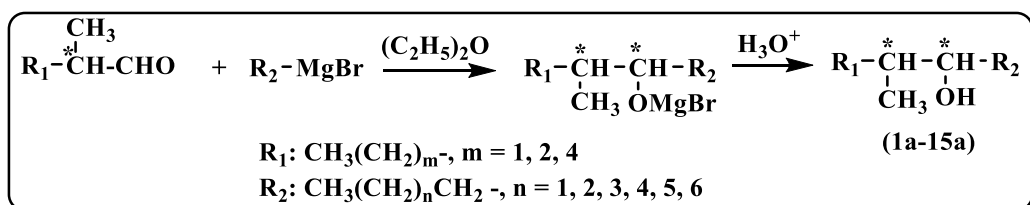
3.1. Tổng hợp pheromone của các alcohol bậc 2 chứa nhóm thế methyl liền kề

3.1.1. Kết quả tổng hợp pheromone của các alcohol bậc 2 chứa nhóm thế methyl liền kề bằng phản ứng Grignard theo quy tắc Cram và đánh giá tỷ lệ đồng phân cấu hình threo : erythro trong sản phẩm của các alcohol (a) và (b)

3.1.1.1. Kết quả tổng hợp các alcohol (1a-15a) từ một aldehyde có carbon bất đối xứng tác dụng với tác chất Grignard không có carbon bất đối xứng

Trên phổ ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) các alcohol (**1a-15a**) có tín hiệu proton của $-\text{CH}-\text{OH}$ ở δ_{H} từ 3.41 đến 3.53 ppm (m, 1H)-*threo*. Ngoài ra còn có tín hiệu một mũi đa xuất hiện ở δ_{H} từ 3.35 đến 3.45 ppm (m, 1H)-*erythro* (Bảng 3.1) cho thấy có thể có sự hiện diện của một đồng phân khác bên cạnh chất chính trong sản phẩm (Phụ lục 5) và đồng phân *threo* có độ dôi hóa học trên phổ ^1H NMR lớn hơn *erythro* đã được A. Zada và K. Mori chứng minh [122, 123]. Trên phổ ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3) xuất hiện tín hiệu của $-\text{CH}-\text{OH}$ ở δ_{C} từ 75.5 đến 77.6 ppm-*threo*. Ngoài ra còn có một tín hiệu kế cận xuất hiện của $-\text{CH}-\text{OH}$ ở δ_{C} từ 74.9 đến 77.4 ppm-*erythro* (Bảng 3.1) càng chứng minh sự hiện diện của hỗn hợp 2 đồng phân cấu hình *threo* và *erythro* trong phân tử. So sánh chiều cao trên phổ ^{13}C NMR của peak ở vị trí kế cận $-\text{CH}-\text{OH}$ và giá trị tích phân mũi cộng hưởng của proton $-\text{CH}-\text{OH}$ gắn ở δ_{H} từ 3.41 đến 3.53 ppm và δ_{H} từ 3.35 đến 3.45 ppm trên phổ ^1H NMR, có tỷ lệ *threo* : *erythro* = (1.6-2):1 (Bảng 3.3 và Phụ lục 1.2 đến 1.47)

Sơ đồ phản ứng:



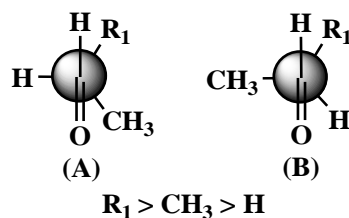
Sơ đồ 3.1. Tổng hợp các alcohol **1a-15a**

Bảng 3.1. Độ dời hóa học H và C ở -CHOH của các alcohol **1a-15a**

Tên alcohol	TT	δ_H của proton ở -CHOH		δ_C của C ở -CHOH	
		<i>threo</i>	<i>erythro</i>	<i>threo</i>	<i>erythro</i>
(±)-4-Methyl-3-hexanol	1a	3.44	3.43	76.4	77.3
(±)-3-Methyl-4-heptanol	2a	3.53	3.45	74.7	75.5
(±)-3-Methyl-4-octanol	3a	3.50	3.42	74.9	75.8
(±)-3-Methyl-4-nonanol	4a	3.61	3.44	74.9	75.8
(±)-3-Methyl-4-decanol	5a	3.51	3.43	75.0	75.8
(±)-3-Methyl-4-undecanol	6a	3.51	3.44	75.0	75.8
(±)-3-Methyl-4-dodecanol	7a	3.51	3.44	74.9	75.8
(±)-4-Methyl-3-heptanol	8a	3.41	3.35	76.7	77.6
(±)-5-Methyl-4-octanol	9a	3.51	3.45	75.0	75.8
(±)-4-Methyl-5-nonanol	10a	3.49	3.43	75.2	76.1
(±)-4-Methyl-5-decanol	11a	3.49	3.43	75.2	76.1
(±)-4-Methyl-5-undecanol	12a	3.49	3.43	75.2	76.1
(±)-4-Methyl-5-dodecanol	13a	3.49	3.43	75.2	76.1
(±)-4-Methyl-5-tridecanol	14a	3.48	3.43	75.2	76.1
(±)-6-Methyl-7-pentadecanol	15a	3.49	3.43	75.2	76.1

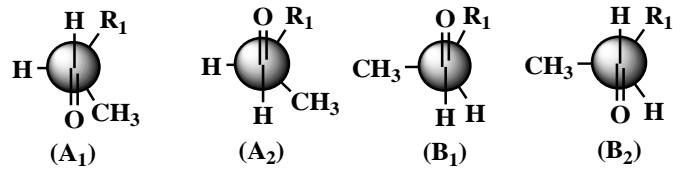
Hóa học lập thể và cơ chế phản ứng

Xét về mặt hóa học lập thể, aldehyde sử dụng cho phản ứng có một tâm carbon bất đối xứng (C^*) trong phân tử nên nó vẫn tồn tại hai đối quang ứng với hai cấu hình sau đây trong chính hỗn hợp racemic.



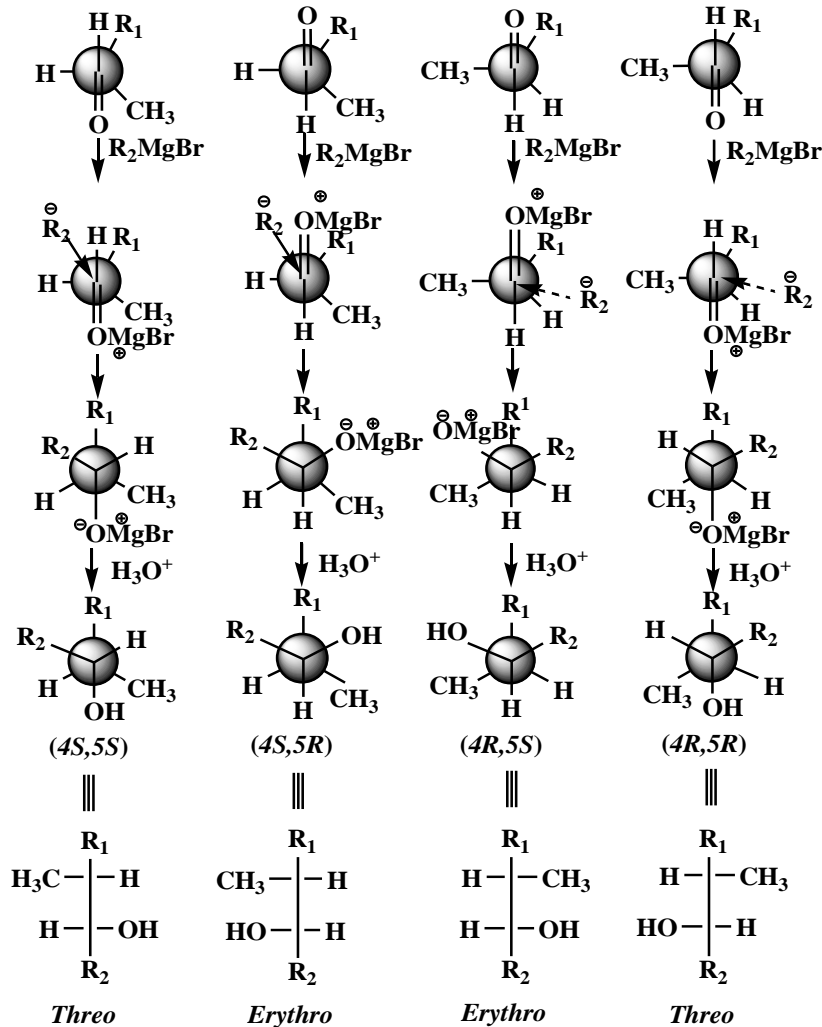
(Với R_1 : $CH_3(CH_2)_mCH_2-$, $n = 1, 2, 4$)

Mỗi cấu hình có hai cấu trạng. Do đó, hai cấu hình sẽ có bốn cấu trạng, trong đó có 2 cấu trạng ưu đãi là (A_1) và (B_2).



(Với R₁: CH₃(CH₂)_m-, m = 1, 2, 4)

Phản ứng lúc này tuân theo quy tắc *Cram* [86] cho phản ứng cộng hợp chất cơ magnesium là tác nhân ái nhân (*nucleophile*) vào hợp chất carbonyl. Tác nhân ái nhân (*nucleophile*) sẽ tấn công vào hướng ít bị chắn lập thể nhất để tạo sản phẩm chính (hướng giữa nhóm thế lớn nhất và bé nhất).



(Với R₁: CH₃(CH₂)_m-, m = 1, 2, 4 và R₂: CH₃(CH₂)_nCH₂-, n = 1, 2, 3, 4, 5, 6)

Sơ đồ 3.2. Cơ chế phản ứng cộng nucleophile vào hợp chất carbonyl theo quy tắc

Cram

Phản ứng xảy ra theo cơ chế cộng ái nhân A_N, có tính chọn lựa lập thể, trong đó tác nhân ái nhân tấn công vào C của nhóm C=O sau khi aldehyde đã tạo phức

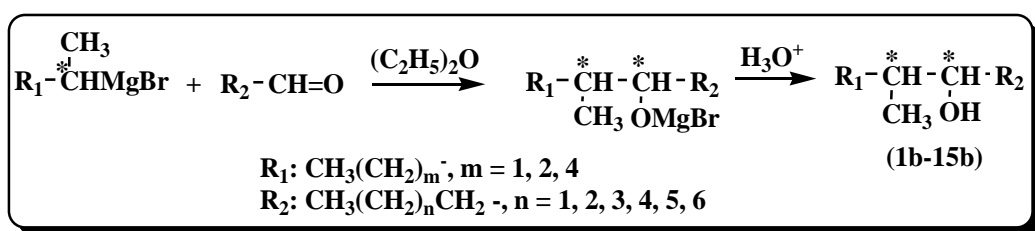
với cation MgBr^+ . Góc tấn công là góc tù và hướng tấn công ưu tiên từ phía nhóm nhỏ H, cho nên sản phẩm chính hình thành từ các cấu trạng (A_1) và (B_2).

Kết quả: Sản phẩm các alcohol (**1a-15a**) với cấu hình *threo* sẽ chiếm ưu thế so với *erythro*. Điều này phù hợp với kết quả thực tế khi các alcohol này được phân tích trên phổ ^{13}C NMR với peak kế cận vị trí của carbon $-\text{CHOH}$ và giá trị tích phân mũi cộng hưởng của proton gắn vào $-\text{CHOH}$ ở δ_H từ 3.41 đến 3.53 ppm và δ_H từ 3.35 đến 3.45 ppm trên phổ ^1H NMR, có tỷ lệ *threo* : *erythro* = (1.6-2):1

3.1.1.2. Kết quả tổng hợp các alcohol (**1b-15b**) từ một aldehyde không có carbon bất đối xứng tác dụng với tác chất Grignard có carbon bất đối xứng

Tương tự như trường hợp trên: Trên phổ ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3 , δ_{ppm}) các alcohol (**1b-15b**) có tín hiệu proton của $-\text{CH}-\text{OH}$ ở δ_H từ 3.41 đến 3.53 ppm (*m*, 1H)-*threo*. Ngoài ra còn có tín hiệu một mũi đa xuất hiện ở δ_H từ 3.35 đến 3.46 ppm (*m*, 1H)-*erythro* (Bảng 3.2) chứng tỏ có thể có sự hiện diện của một đồng phân khác bên cạnh chất chính trong sản phẩm. Trên phổ ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , δ_{ppm}) xuất hiện tín hiệu của $-\text{CH}-\text{OH}$ ở δ_C từ 74.9 đến 76.8 ppm-*threo*. Ngoài ra còn có một tín hiệu kế cận xuất hiện của $-\text{CH}-\text{OH}$ ở δ_C từ 75.8 đến 77.1 ppm-*erythro* (Bảng 3.2) càng chứng minh sự hiện diện của hỗn hợp 2 đồng phân cấu hình *threo* và *erythro* trong phân tử. Tuy nhiên, nếu so sánh chiều cao của peak kế cận vị trí $-\text{CHOH}$ trên phổ ^{13}C NMR cũng như giá trị tích phân mũi cộng hưởng của proton gắn vào $-\text{CHOH}$ trên phổ ^1H NMR thì tỷ lệ đó là 1:1 (Bảng 3.3 và phụ lục 2.1 đến 2.30).

Sơ đồ phản ứng:

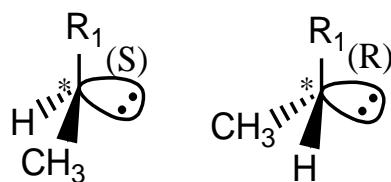


Sơ đồ 3.3. Tổng hợp các alcohol **1b-15b**

Hóa học lập thể và cơ chế phản ứng:

Tác chất Grignard lúc này giữ vai trò tác nhân ái nhân (*nucleophile*) $\text{R}_1\text{CH}^\ominus\text{CH}_3$ là carbanion. Xét về mặt hóa học lập thể, tác chất Grignard sử dụng cho

phản ứng dạng racemic và có một carbon bất đối xứng trong phân tử nên vẫn tồn tại hai đồng phân đối quang dưới đây trong chính hỗn hợp racemic.



R₁: CH₃(CH₂)_m-, m = 1, 2, 4

Sự tấn công của hai carbanion này vào C (nhóm C=O) là đồng đều ở cả hai phía của mặt phẳng nối đôi C=O vì nhóm thế trên C=O không có carbon bất đối xứng. Do đó, các sản phẩm hình thành có lượng bằng nhau (Hình 2.1).

Bảng 3.2. Độ dời hóa học H và C ở -CHOH của các alcohol **1b-15b**

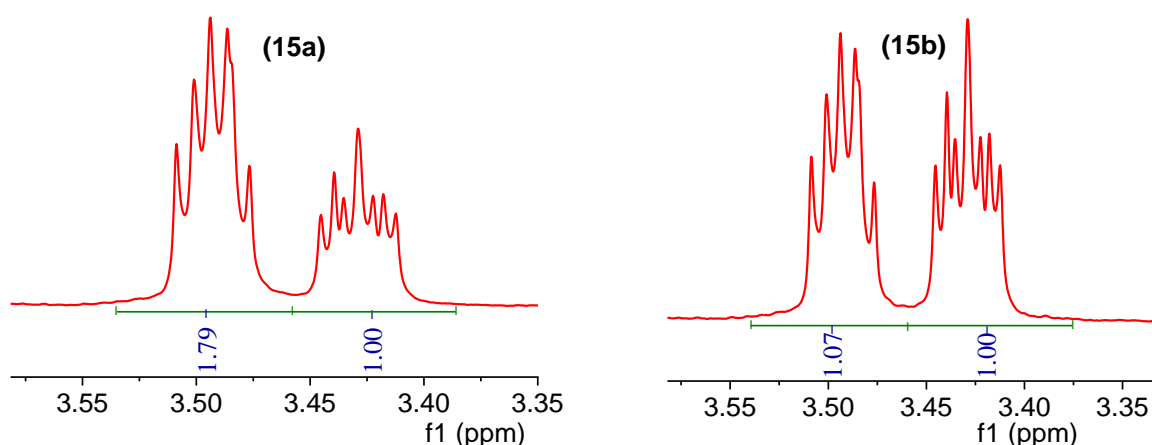
Tên các alcohol	TT	δ_H của proton ở -CHOH		δ_C của C ở -CHOH	
		<i>threo</i>	<i>erythro</i>	<i>threo</i>	<i>erythro</i>
(±)-4-Methyl-3-hexanol	1b	3.43	3.36	76.4	77.0
(±)-3-Methyl-4-heptanol	2b	3.53	3.46	76.7	77.1
(±)-3-Methyl-4-octanol	3b	3.51	3.43	74.9	75.8
(±)-3-Methyl-4-nonanol	4b	3.51	3.44	74.9	75.8
(±)-3-Methyl-4-decanol	5b	3.51	3.44	74.9	75.8
(±)-3-Methyl-4-undecanol	6b	3.51	3.44	74.9	75.8
(±)-3-Methyl-4-dodecanol	7b	3.52	3.44	74.9	75.8
(±)-4-Methyl-3-heptanol	8b	3.41	3.35	76.8	77.1
(±)-5-Methyl-4-octanol	9b	3.50	3.45	75.0	75.8
(±)-4-Methyl-5-nonanol	10b	3.49	3.43	75.2	76.1
(±)-4-Methyl-5-decanol	11b	3.49	3.43	75.2	76.1
(±)-4-Methyl-5-undecanol	12b	3.49	3.43	75.2	76.1
(±)-4-Methyl-5-dodecanol	13b	3.49	3.43	75.2	76.1
(±)-4-Methyl-5-tridecanol	14b	3.49	3.43	75.2	76.1
(±)-6-Methyl-7-pentadecanol	15b	3.49	3.43	75.2	76.1

Bảng 3.3. Kết quả tỷ lệ các đồng phân *threo* : *erythro* của các alcohol (**1a-15a**) và (**1b-15b**)

TT	Tên các alcohol	Alcohol (1a-15a)			Alcohol (1b-15b)		
		<i>threo</i>	<i>erythro</i>	H (%)	<i>threo</i>	<i>erythro</i>	H (%)
1	(±)-4-Methyl-3-hexanol	1.7	1	90	1	1	88
2	(±)-3-Methyl-4-heptanol	1.8	1	88	1	1	86
3	(±)-3-Methyl-4-octanol	1.6	1	86	1	1	89
4	(±)-3-Methyl-4-nonanol	1.6	1	94	1	1	92
5	(±)-3-Methyl-4-decanol	1.7	1	93	1	1	95
6	(±)-3-Methyl-4-undecanol	1.9	1	90	1	1	94
7	(±)-3-Methyl-4-dodecanol	2.0	1	93	1	1	93
8	(±)-4-Methyl-3-heptanol	1.7	1	90	1	1	92
9	(±)-5-Methyl-4-octanol	2.1	1	93	1	1	95
10	(±)-4-Methyl-5-nonanol	1.7	1	94	1	1	95
11	(±)-4-Methyl-5-decanol	1.9	1	93	1	1	92
12	(±)-4-Methyl-5-undecanol	1.9	1	90	1	1	94
13	(±)-4-Methyl-5-dodecanol	1.7	1	93	1	1	92
14	(±)-4-Methyl-5-tridecanol	1.8	1	92	1	1	95
15	(±)-6-Methyl-7-pentadecanol	1.8	1	96	1	1	92

Để làm rõ vấn đề tỉ lệ các đồng phân *threo* : *erythro* trong hỗn hợp các alcohol (**1a-15a**) và (**1b-15b**) thì hợp chất (±)-6-methyl-7-pentadecanol là một cấu trúc mới (tra trên Scifinder 09/2022) được chọn lọc như là một ví dụ để phân tích.

Trong *hình 3.1* cho thấy alcohol (**15a**) được tổng hợp từ 2-methylheptanal và 1-bromooctane có giá trị tích phân mũi cộng hưởng của proton tại -CHOH có tỉ lệ hai đồng phân cấu hình *threo* : *erythro* tương ứng là 1.79 : 1.00. Trong khi đó, alcohol (**15b**) được tổng hợp từ 2-bromoheptane và nonanal thì tỉ lệ hai đồng phân cấu hình này là 1.07 : 1.00.



Hình 3.1. Tỷ lệ các hỗn hợp đồng phân *threo* : *erythro* trong alcohol (15a), (15b)

3.1.2. Phản ứng oxi hóa alcohol bậc 2 chứa nhóm thế methyl liền kề thành ketone

3.1.2.1. Kết quả khảo sát ứng oxi hóa alcohol bằng IBX

IBX được lựa chọn làm tác nhân oxi hóa alcohol thành ketone, IBX có nhiều ưu điểm so với $K_2Cr_2O_7/H^+$, PCC... phản ứng xảy ra trong điều kiện nhẹ nhàng, dưới điều kiện vi sóng [97]. Đây là sự cải tiến đáng kể trong việc đề tổng hợp pheromone khi chuyển hóa alcohol thành ketone. Nếu sử dụng các tác nhân oxi hóa truyền thống các ketone có mạch carbon ngắn hiệu suất thu được không cao do bị hao hụt trong quá trình phản ứng. Kết quả và các điều kiện phản ứng được khảo sát đối với (\pm)-4-methyl-5-nonanol như trong Bảng 3.4.

Bảng 3.4. Kết quả khảo sát phản ứng oxi hóa (\pm)-4-methyl-5-nonanol (10a) bằng IBX

TT	Dung môi	Điều kiện phản	H (%) ^a
1	β -CD/H ₂ O/acetone	Đun, khuấy từ, 24h	Không
2	Không dung môi	Vi sóng, 20 phút	15
2	Acetone	Đun, khuấy từ, 6h	40
3	Acetone	Vi sóng, 20 phút	50
5	DMF	Đun, khuấy từ, 6h	30
6	DMF	Vi sóng, 20 phút	51
7	CH ₃ CN	Đun, khuấy từ, 6h	51
8	CH₃CN	Vi sóng, 20 phút	70
9	DMSO	Đun, khuấy từ, 6h	35
10	DMSO	Vi sóng, 20 phút	40
11	THF	Đun, khuấy từ, 6h	39
11	THF	Vi sóng, 20 phút	38
12	CHCl ₃	Đun, khuấy từ, 6h	41
13	CHCl ₃	Vi sóng, 20 phút	34

^a: Hiệu suất cô lập, Vi sóng: công suất 450W

Phản ứng oxi hóa các alcohol bằng IBX được thực hiện bằng phương pháp khuấy từ trong điều kiện có dung môi hoặc không có dung môi [95, 96, 98, 124]. Trong nghiên cứu này, phản ứng được cải tiến khi thực hiện trong điều kiện vi sóng và so sánh với phương pháp khuấy từ. Kết quả thu được như trong *Bảng 3.4*, dung môi thích hợp để oxi hóa các alcohol là CH_3CN trong điều kiện vi sóng, thời gian phản ứng khoảng 20 phút nhanh hơn 180 lần so với phương pháp khuấy từ, hiệu suất khoảng 70%.

Kết quả nghiên cứu này sẽ được ứng dụng trong tổng hợp các alcohol bậc 2 chứa nhóm thế methyl liền kề trong đó có những cấu trúc là pheromone dẫn dụ côn trùng.

3.1.2.2. Kết quả tổng hợp các ketone **1c-15c** bằng IBX trong acetonitrile

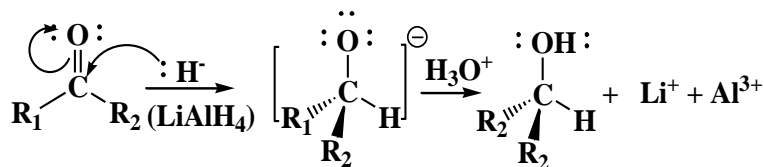
Kết quả phân tích thực tế phổ ^{13}C NMR của sản phẩm ketone (**1c-15c**) đã diễn ra đúng như dự đoán về lý thuyết. Sản phẩm sạch thu được bằng chưng cất phân đoạn dưới áp suất kém có đúng điểm sôi. Kiểm tra hợp chất cấu trúc các ketone trên phổ ^{13}C NMR (125 MHz, CDCl_3 , δ_{ppm}) xuất hiện đủ tín hiệu của số C bằng với số C có trong cấu trúc của các ketone, trong đó có tín hiệu của các $-\text{C}=\text{O}$ ở $\delta_{\text{C}} > 210$ ppm. (Phụ lục 3.1 đến 3.36)

Như vậy kết quả oxi hóa các alcohol (**1a-15a**) thành chất các ketone (**1c-15c**) đã khẳng định thêm rằng các hợp chất alcohol (**1a-15a**) và (**1b-15b**) tổng hợp từ phản ứng Grignard như đã trình bày ở trên là hợp chất có đồng phân cấu hình *threo* và *erythro*. Các hợp chất ketone (**1c-15c**) không tồn tại đồng phân cấu hình này. Tuy nhiên, khi hoàn nguyên ketone (**1c-15c**) trở lại thành các alcohol thì các alcohol có còn xuất hiện đồng phân cấu hình hay không và nếu có thì tỷ lệ của chúng sẽ như thế nào?

3.1.3. Hoàn nguyên các ketone (**1c-15c**) bằng LiAlH_4 /ether

Các ketone sạch (**1c-15c**) được cô lập bằng chưng cất phân đoạn đúng điểm sôi là hỗn hợp racemic.

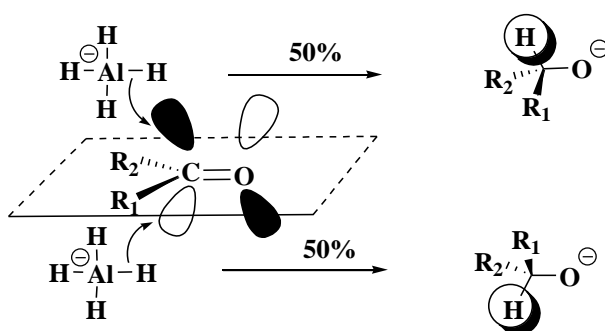
Sơ đồ phản ứng: phản ứng diễn ra như sau [124].



(Với R_1 : $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_m-$, $m = 1, 2, 4$ và R_2 : $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2-$, $n = 1, 2, 3, 4, 5, 6$)

Xét về mặt hóa học lập thể, các ketone **1c-15c** có một carbon bất đối xứng trong phân tử nên vẫn tồn tại hai đồng phân đối quang trong hỗn hợp racemic.

Tác nhân ái nhân là ion hydride ($:\text{H}^-$) do LiAlH_4 cung cấp. Sự tấn công của ion hydride này vào C của nhóm $\text{C}=\text{O}$ là đồng đều ở cả hai phía của mặt phẳng nối đôi $\text{C}=\text{O}$ sẽ cho các sản phẩm hình thành có lượng bằng nhau (Hình 3.2).



Hình 3.2. Có chế ion hydride cộng vào nhóm carbonyl

Do đó, sản phẩm các alcohol (**1d-15d**) hình thành có tỷ lệ 2 cấu hình *threo* và *erythro* bằng nhau (tỷ lệ 1:1). Điều này hoàn toàn phù hợp với thực tế sản phẩm sau tổng hợp được phân tích trên phổ NMR.

Trên phổ ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) có tín hiệu proton của $-\text{CH}-\text{OH}$ ở δ_H từ 3.44 đến 3.53 ppm (*m*, 1H). Ngoài ra còn thấy tín hiệu một mũi đa xuất hiện ở δ_H từ 3.36 đến 3.46 ppm cho thấy có thể có sự hiện diện của một đồng phân khác bên cạnh chất chính trong sản phẩm (Bảng 3.5).

Bảng 3.5. Kết quả độ dời hóa học của H ở $-\text{CHOH}$ và tỷ lệ các đồng phân *threo* : *erythro* của các alcohol **1d-15d**

TT	Tên alcohol	δ_H của proton ở $-\text{CHOH}$		Tỷ lệ		H^a (%)
		<i>threo</i>	<i>erythro</i>	<i>threo</i>	<i>erythro</i>	
1d	(±)-4-Methyl-3-hexanol	3.44	3.36	1	1	97
2d	(±)-3-Methyl-4-heptanol	3.53	3.46	1	1	98
3d	(±)-3-Methyl-4-octanol	3.52	3.44	1	1	96

TT	Tên alcohol	δ_H của proton ở -CHOH		Tỷ lệ		H ^a (%)
		<i>threo</i>	<i>erythro</i>	<i>threo</i>	<i>erythro</i>	
4d	(±)-3-Methyl-4-nonanol	3.52	3.44	1	1	95
5d	(±)-3-Methyl-4-decanol	3.51	3.44	1	1	95
6d	(±)-3-Methyl-4-undecanol	3.51	3.44	1	1	96
7d	(±)-3-Methyl-4-dodecanol	3.51	3.44	1	1	96
8d	(±)-4-Methyl-3-heptanol	3.41	3.35	1	1	95
9d	(±)-5-Methyl-4-octanol	3.51	3.45	1	1	96
10d	(±)-4-Methyl-5-nonanol	3.49	3.43	1	1	97
11d	(±)-4-Methyl-5-decanol	3.49	3.43	1	1	96
12d	(±)-4-Methyl-5-undecanol	3.49	3.43	1	1	97
13d	(±)-4-Methyl-5-dodecanol	3.49	3.43	1	1	96
14d	(±)-4-Methyl-5-tridecanol	3.49	3.43	1	1	96
15d	(±)-6-Methyl-7-pentadecanol	3.49	3.43	1	1	97

^a Hiệu suất cô lập

Tuy nhiên, nếu so sánh chiều cao hai peak của tín hiệu proton tại -CHOH có độ dời hóa học từ 3.44 đến 3.53 ppm và từ 3.36 đến 3.46 ppm trên phổ ¹H NMR thì có tỷ lệ của hỗn hợp hai đồng phân *threo* và *erythro* là 1:1 (Bảng 3.5 và phụ lục 4.1 đến 4.15).

Kết luận

1) Để tổng hợp các alcohol có nhóm thế methyl liền kề có tỷ lệ đồng phân *threo* lớn hơn *erythro* thì aldehyde ban đầu phải có chứa nhóm thế methyl tại vị trí số 2, còn tác chất Grignard không phân nhóm thế tuân theo quy tắc Cram (Bảng 3.3).

2) Khi tổng hợp các alcohol có nhóm thế methyl liền kề có tỷ lệ đồng phân *threo* và *erythro* bằng nhau thì nguyên liệu là một aldehyde không phân nhóm thế và tác chất Grignard có nhóm thế (Bảng 3.3).

3) Các hợp chất ketone, sản phẩm oxi hóa từ các alcohol (**1a-15a**) không tồn tại đồng phân cấu hình *threo* và *erythro* nhưng sản phẩm alcohol hoàn nguyên từ nó thì vẫn tồn tại đồng phân cấu hình với tỷ lệ *threo:erythro* = 1:1.

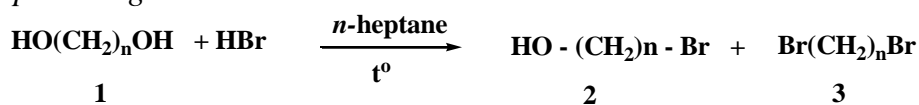
4) Ý nghĩa thực tiễn của vấn đề nghiên cứu có những đóng góp mới về mặt học thuật trong việc bổ sung quy tắc Cram được hoàn chỉnh, trước đây theo quy tắc Cram cho rằng hiệu ứng không gian các nhóm thế có ảnh hưởng đến tỷ lệ các đồng phân *threo* và *erythro* khi cộng một tác nhân nucleophile vào hợp chất carbonyl. Tuy nhiên, nghiên cứu này cho thấy quy tắc Cram chưa hoàn toàn chính xác khi thay đổi chiều dài mạch carbon của hợp chất aldehyde có chứa nhóm thế methyl tại carbon số 2 và thay đổi chiều dài mạch carbon của tác chất Grignard như là một nucleophile thì tỷ lệ hai đồng phân *threo* và *erythro* không có sự khác biệt lớn (Bảng 3.3).

5) Một ý nghĩa khác cũng có tầm quan trọng rất lớn khi sử dụng các hỗn hợp đồng phân *threo* và *erythro* để chế tạo bẫy mồi như trong việc thử nghiệm trên đồng ruộng thì tỷ lệ nào thu hút côn trùng hiệu quả nhất.

3.2. Tổng hợp các pheromone (Z)-alken-1-ol và ester

3.2.1. Kết quả tổng hợp *n*-bromoalkan-1-ol từ các diol

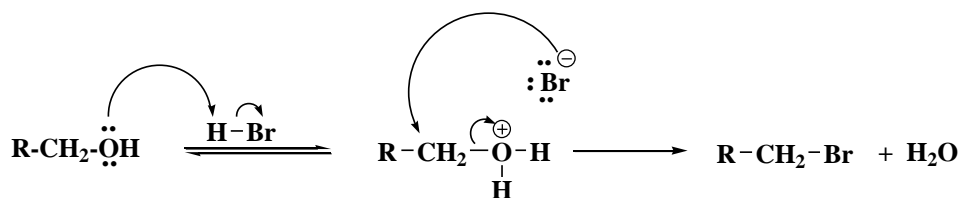
Sơ đồ phản ứng:



(Với $n = 2, 3, 5, 6, 7, 8, 10$)

Sơ đồ 3.4. Tổng hợp các *n*-bromoalkan-1-ol

Phản ứng xảy ra theo cơ chế S_N2 , do đó phản ứng đòi hỏi phải dùng dung môi phân cực không có proton, mục đích để bền vững hóa trạng thái chuyển tiếp (Sơ đồ 3.5). Trước đây thường sử dụng benzene, toluene làm dung môi phản ứng [54, 80, 125]. Benzene có vai trò là chất hỗ trợ để tác nhân Br^- tấn công vào một phía nhóm $-\text{OH}$ của hợp chất diol, giúp tách và lôi cuốn nước [126].



R: $\text{HO(CH}_2)_{n-1}$, với $n = 2, 3, 5, 6, 7, 8, 10$

Sơ đồ 3.5. Cơ chế phản ứng tổng hợp *n*-bromoalkan-1-ol từ các diol

Tuy nhiên hạn chế khi sử dụng benzene, toluene là các dung môi độc hại. Do đó, để khắc phục những hạn chế trên, *n*-heptane ít độc hại được sử dụng thay thế cho benzene hay toluene như là một giải pháp cải tiến đem lại hiệu quả trong tổng hợp

các *n*-bromoalkan-1-ol (**2**). Vậy diol có mạch carbon bao nhiêu thì hiệu quả trong dung môi *n*-heptane, một kết quả khảo sát trong *Bảng 3.5* khi tổng hợp các *n*-bromoalkan-1-ol (**2**) có mạch carbon từ C₂ đến C₁₀ trong *n*-heptane bằng phương pháp tách nước Dean-Stark được so sánh với trong benzene. Theo dõi phản ứng kết thúc bằng TLC, hiệu suất phản ứng được đánh giá thông qua hiệu suất cô lập.

Bảng 3.6. Kết quả khảo sát tổng hợp *n*-bromoalkan-1-ol từ các diol

Diol HO(CH ₂) _n OH	Dung môi			
	Benzene	<i>n</i> -Heptane		
	Thời gian (giờ)	H ^a	Thời gian (giờ)	H ^a
n = 2	12	24.2	3	0
n = 3	12	33.7	3	20.3
n = 5	12	49.4	3	50.4
n = 6	12	68.8	3	76.5
n = 7	12	76.5	3	90.3
n = 8	12	81.8	3	93.5
n = 10	12	79.6	3	88.6

^a Hiệu suất cô lập (%)

Từ kết quả *Bảng 3.6*, các *n*-bromoalkan-1-ol được tổng hợp từ các diol trong dung môi *n*-heptane từ các diol thời gian phản ứng nhanh hơn gấp 4 lần so với trong benzene và hiệu suất cũng tăng dần theo chiều tăng của mạch carbon. Một *n*-bromoalkan-1-ol phù hợp để tổng hợp theo phương pháp này mạch carbon từ C₆ trở lên sẽ cho hiệu suất cô lập trên 70% luôn cao hơn so với thực hiện phản ứng trong dung môi benzene. Bên cạnh sản phẩm chính còn có một lượng dư các diol và một phần dibromo được sinh ra. Đây là một cải tiến và đóng góp quan trọng để tổng hợp các *n*-bromoalkan-1-ol có mạch carbon từ C₆ trở lên, đặc biệt được ứng dụng trong tổng hợp pheromone để nối dài mạch carbon.

3.2.2. Phương pháp khử alkyne thành (*Z*)-alkene mà không sử dụng hydrogen phân tử

3.2.2.1. Kết quả khảo sát phản ứng khử 3-hexyn-1-yl tetrahydropyran-2-yl ether thành (*Z*)-3-hexen-1-yl tetrahydropyran-2-yl ether với các hệ xúc tác palladium

Phản ứng khử 3-hexyn-1-yl tetrahydropyran-2-yl ether với các hệ xúc tác palladium đều cho hiệu suất tốt trên 88% và chọn lọc cấu hình (*Z*) tốt. Kết quả cho thấy các hệ xúc tác dưới dạng Pd⁰ cũng cho hiệu suất cô lập tốt tương tự như dưới dạng Pd²⁺ (Pd(OAc)₂) đã được công bố trong các công trình nghiên cứu trước đây có

cả trong tổng hợp pheromone [71, 80, 116]. Do đó, các hệ xúc tác Pd⁰ hoàn toàn có thể thay thế cho Pd²⁺ đặc biệt áp dụng trong tổng hợp pheromone quan trọng nhất là hệ xúc tác Pd(dba)₂/KOH/DMF ưu tiên được chọn vì hiệu quả và độ chọn lọc cấu hình (*Z*) là rất tốt. Các hệ xúc tác nano như PdNPs/PEG hay PdNPs@Pectin cũng có nhiều ưu điểm nhưng phải tổng hợp từ dịch chiết hoặc các nguyên liệu khác như ethylene glycol [81, 83, 84, 127]. Chính vì vậy, Pd(dba)₂/KOH/DMF như là giải pháp được cải tiến và sự lựa chọn tốt nhất để khử các dẫn xuất alkyne thành các dẫn xuất (*Z*)-alkene (Bảng 3.7).

Bảng 3.7. Kết quả khảo sát sự ảnh hưởng của các hệ xúc tác palladium đến phản ứng khử 3-hexyn-1-yl tetrahydropyran-2-yl ether

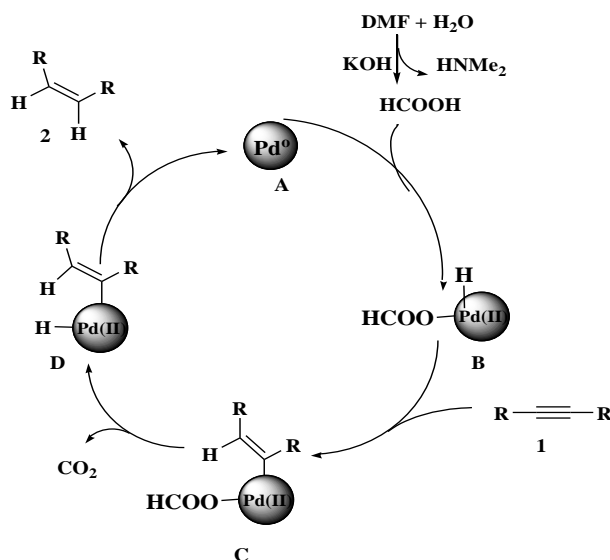
TT	Xúc tác	Bazơ	Dung môi	Thời gian (giờ)	Điều kiện phản ứng	H ^a (%)
1	Pd(OAc) ₂	KOH	DMF	6	khuấy từ 145°C	88
2	Pd(OAc) ₂	KOH	DMF	1	Vi sóng	92
3	PdNPs/PEG	KOH	DMF	6	khuấy từ 145°C	89
4	PdNPs/PEG	KOH	DMF	1	Vi sóng	93
5	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	KOH	DMF	6	khuấy từ 145°C	87
6	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂	KOH	DMF	1	Vi sóng	90
7	PdNPs@Pectin	KOH	DMF	6	khuấy từ 145°C	88
8	PdNPs@Pectin	KOH	DMF	1	Vi sóng	88
9	Pd(dba) ₂	KOH	DMF	6	khuấy từ 145°C	90
10	Pd(dba) ₂	KOH	DMF	1	Vi sóng	92

^a: Hiệu suất cô lập

3.2.2.2. Cơ chế phản ứng

Hệ xúc tác Pd(dba)₂/KOH/DMF như là nguồn hydrogen chuyển nối ba thành nối đôi với hiệu suất 86-99%, độ chọn lọc trên 95% [71]. Cơ chế phản ứng bán khử hóa (semihydrogenation) các alkyne thành *cis*-alkene đã được đề xuất bởi Martynov *et al.*, (2003) (Hình 3.3) [70, 128]. Đầu tiên DMF trong KOH thủy phân tạo ra HCOOH như là một nguồn cung cấp hydrogen có nồng độ thích hợp đồng thời sự oxi hóa tạo Pd(0) cho ra phức (**B**), sau đó phức (**B**) phản ứng với alkyne (**1**) tạo ra hợp chất trung gian (**C**). Sau đó, khử nhóm carboxyl để tạo các dẫn xuất (*Z*)-alkene đồng thời tái sinh lại Pd(0). Sự oxi hóa của HCOOH đối với Pd(0) và sự hình thành vinyl-

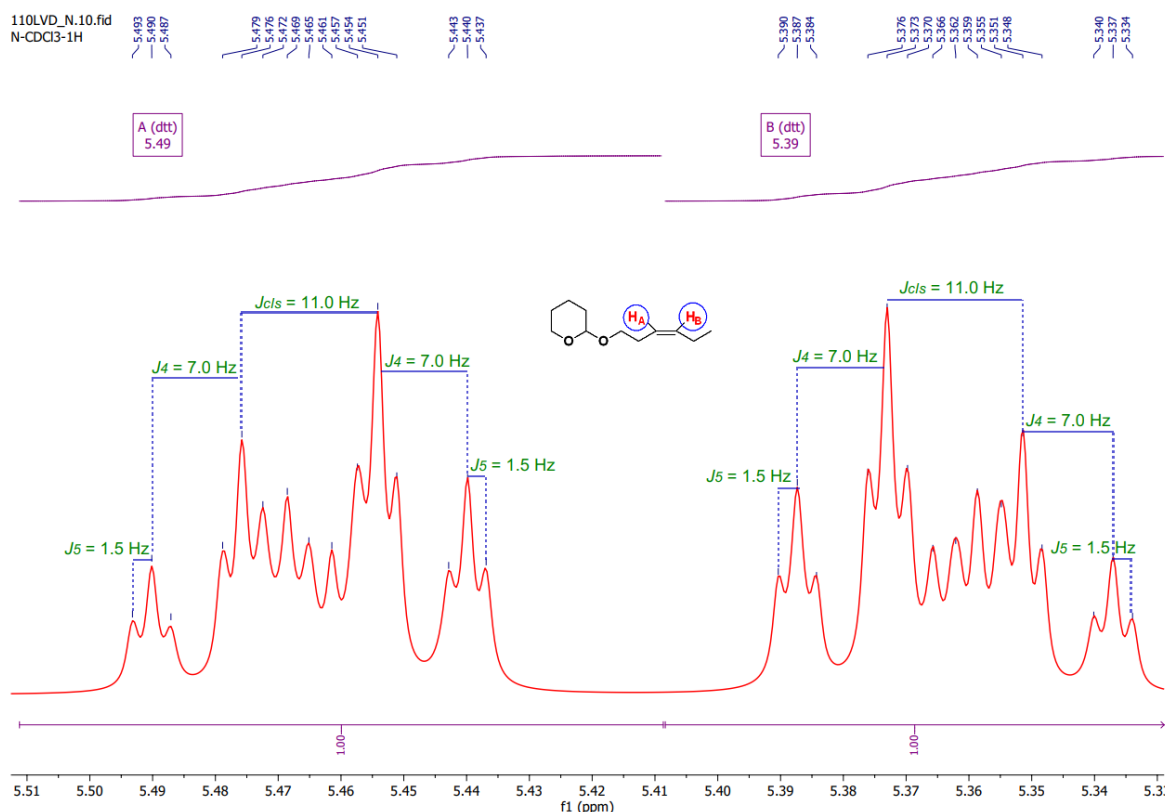
Pd bằng cách chèn alkyne vào liên kết Pd-H đã được đề xuất bởi Zargarian và Brunel [129, 130]. Trong đó, HCOOH/NEt₃ có thể được sử dụng như nguồn hydrogen cho phản ứng hydro hóa với sự có mặt của Pd (II). Sự phân hủy HCOOH thành H₂ và CO₂ trong phản ứng là điểm hạn chế của quá trình bán khử (semihydrogenation). Do đó, sự hình thành HCOOH có nồng độ thích hợp trong phản ứng là yếu tố quyết định của quá trình bán khử với các alkyne.



Hình 3.3. Cơ chế khử alkyne thành *cis*-alkene với hệ xúc tác Pd(dba)₂/KOH/DMF

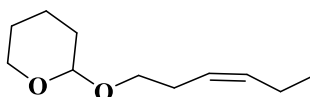
3.2.2.3. Xác định cấu trúc sản phẩm khử (*Z*)-3-hexen-1-yl tetrahydropyran-2-yl ether

Trên phổ ¹H NMR của (*Z*)-3-hexen-1-yl tetrahydropyran-2-yl ether (phụ lục 9.1 và 9.2), các vị trí tín hiệu proton ở 3.71-3.89 (*m*, 2H, -CH₂CH₂O-); 4.60 (*dd*, *J* = 3.0 Hz, 1H, -OCHO). Các tín hiệu proton của nối đôi ở δ_H = 5.49 (*dtt*, *J*_{cis} = 11.0 Hz, *J*₄ = 7.0 Hz, *J*₅ = 1.5 Hz, 1H, H_A) và δ_H = 5.39 (*dtt*, *J*_{cis} = 11.0 Hz, *J*₄ = 7.0 Hz, *J*₅ = 1.5 Hz, 1H, H_B) khi sử dụng dung môi CDCl₃, hằng số ghép *J* < 12Hz phù hợp với cấu hình (*Z*) của (*Z*)-3-hexen-1-yl tetrahydropyran-2-yl ether (Hình 3.4). Sự tạo thành cấu trúc còn được chứng minh bằng sự xuất hiện các tín hiệu trên phổ ¹³C-NMR ở các vị trí 14.3; 62.2; 67.1; 98.7; 124.9; 133.6 ppm (gán cho CH₃, CH₂CH₂O; -CH₂CH₂O (tetrahydropyran-2-yl ether); -OCHO và >C=C< tương ứng). Từ hình 3.4 nhận thấy, bên cạnh hai tín hiệu của proton -CH=CH- có độ dời hóa học lần lượt là 5.49 ppm và 5.39 ppm với hằng số ghép cặp *J* = 11.0 Hz và không có xuất hiện thêm peak khác bên cạnh hai peak chính, điều này chứng tỏ cấu trúc sau khi được cô lập là một chất sạch và có cấu hình (*Z*) chiếm ưu thế.



Hình 3.4. Hai proton của H ở $-CH=CH-$ trên phổ 1H NMR của (Z)-3-hexen-1-yl tetrahydropyran-2-yl ether

Từ các dữ liệu phổ NMR và so sánh với tài liệu [71], chúng tôi kết luận hợp chất tổng hợp được là (Z)-3-hexen-1-yl tetrahydropyran-2-yl ether.



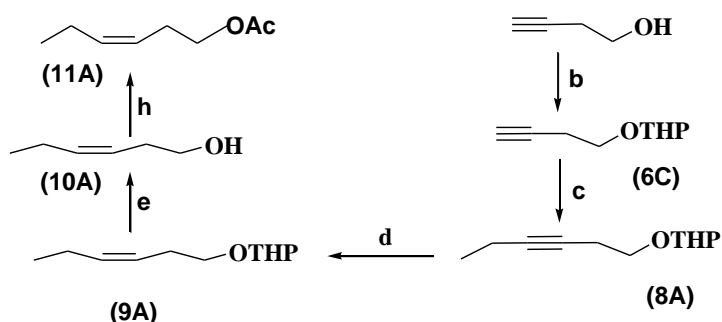
Đây là một giải pháp cải tiến quan trọng được ứng dụng trong các tổng hợp pheromone khi khử một dẫn xuất alkyne thành các dẫn xuất (Z)-alkene mà không sử dụng hydrogen phân tử với sử dụng hệ xúc tác $Pd(dba)_2/KOH/DMF$.

3.2.2.4. Kết quả tổng hợp pheromone bộ xit muỗi (*Helopeltis theivora*)

Hợp chất (Z)-3-hexenyl acetate (**11A**) là một thành phần quan trọng tổ hợp pheromone giới tính của bộ xit muỗi *Helopeltis theivora* Waterhouse được nhận danh bởi Sachin J.P. et al., 2008 (với tên gọi vào thời điểm đó là bộ xit muỗi hại cây chè) [24]. Tổng hợp (Z)-3-hexen-1-yl axetate (**11A**) đã được thực hiện bởi nhiều nhóm nghiên cứu khác nhau, tất cả đều đi qua tiền chất là *cis*-3-hexen-1-ol [131, 132]. Một số công trình đáng chú ý về tổng hợp *cis*-3-hexen-1-ol: Theo Dahill (1972), từ nguyên liệu đầu theo tài liệu là anisole với phản ứng ozone giải mở vòng hợp chất là phản

ứng chìa khóa [133], trong khi đó theo Furuhata (1982) với từ nguyên liệu đầu là acetaldehyde và crotonaldehyde với phản ứng chìa khóa là hydrogen hóa sử dụng xúc tác $\text{Cr}(\text{CO})_6/\text{MeOH}$ [134]. Năm 1980, Kobayashi đã tổng hợp từ 1,3-pentadiene và formaldehyde với phản ứng chìa khóa là mở vòng 3-methyl-3,6-dihydro-2H-pyran bằng Li/EtNH_2 [135] hay phản ứng mở vòng của *trans*- và *cis*-3-chloro-2-ethyltetrahydropyran bằng samarium diiodide của Crombie (1988) [136].

Chiến lược tổng hợp của chúng tôi là olefine hóa tạo cấu hình *cis*-alkene bằng phản ứng alkyl hóa alkyne đầu mạch rồi *cis*-hydrogen hóa chọn lọc bằng hệ xúc tác thích hợp mà không sử dụng hydrogen phân tử. Hơn nữa, nguyên liệu ban đầu thích hợp cũng là yếu tố quan trọng quyết định đến hiệu suất toàn phần của quá trình tổng hợp. Nếu sử dụng nguyên liệu đầu là một diol như ethylene glycol thì giai đoạn tiếp thu tạo ra 2-bromoethane với hiệu suất rất thấp (Bảng 3.6). Hơn nữa, 2-bromoethan-1-ol kém bền có thể đóng vòng tạo ra ethylene oxide là một chất gây ung thư [44]. Do đó, quy trình tổng hợp (*Z*)-3-hexenyl acetate (**11A**), với nguyên liệu đầu là propan-1,3-diol và but-3-yn-1-ol đã được lựa chọn với chất nền ban đầu có sẵn nổi ba và nhóm -OH ở đầu mạch là một thuận lợi (Sơ đồ 3.6).



Sơ đồ 3.6. Tổng hợp (*Z*)-3-hexen-1-yl acetate từ but-3-yn-1-ol

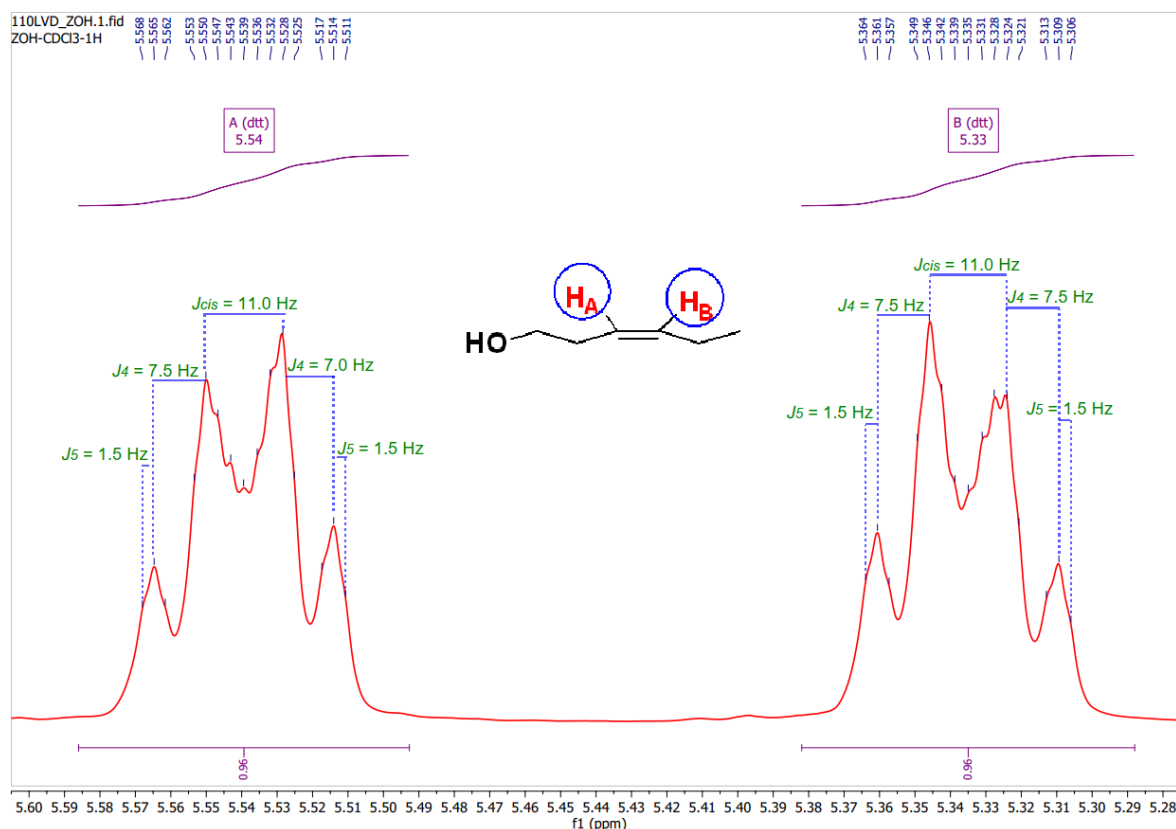
Tác chất: b) 1. 3,4-2H-dihydropyran, *p*-PTS; c) $\text{C}_2\text{H}_5\text{Br}$, *n*-BuLi/THF;

d) 1. $\text{Pd}(\text{dba})_2/\text{KOH}/\text{DMF}$; e) *p*-TSA, MeOH, ultrasonic.

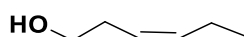
Để tạo sản phẩm (**11A**) có cấu hình *cis*- có thể sử dụng phản ứng Wittig, tác nhân base là *t*-BuOK/THF được lựa chọn. Sản phẩm của phản ứng thu được *cis*-alkene chiếm ưu thế [43, 137]. Tuy nhiên, sản phẩm (*Z*)-alken-1-ol của phản ứng Wittig (**11A**) mà chúng tôi đã tổng hợp trước đây vẫn tồn tại một tỷ lệ đồng phân (*E*) chiếm khoảng 15 %. Đồng phân (*E*) được tách ra khỏi hỗn hợp *E/Z* bằng sắc ký cột silica gel tẩm 20 % AgNO_3 như phương pháp chúng tôi đã từng thực hiện [138]. Do đó, phương pháp này có hạn chế trong việc chọn lọc cấu hình (*Z*)-alken-1-ol nên

không được ưu tiên lựa chọn để tổng hợp các cấu trúc pheromone dạng (*Z*)-alken-1-ol.

Năm 2010, Li J., et al., đã dùng xúc tác chọn lọc là Pd(OAc)₂, không sử dụng hydrogen phân tử thay vào đó là dùng KOH/DMF như nguồn cung cấp hydrogen cho phản ứng để khử alkyne thành *cis*-alkene [71] có độ lọc lập thể và hiệu suất >85%. Do đó, chúng tôi chọn con đường sử dụng hệ xúc tác cải tiến Pd(dba)₂/KOH/DMF thay thế cho Pd(OAc)₂/KOH/DMF theo tài liệu [71] cạnh tranh với phản ứng Wittig để tổng hợp (*Z*)-3-hexenyl acetate (**11A**) đi từ but-3-yn-1-ol, qua 5 giai đoạn. Ngoài tỷ lệ mol tác chất sử dụng hợp lý thì cần thiết duy trì nhiệt độ phản ứng, bình kín khí và chống ẩm tốt để phản ứng xảy ra hiệu quả. Hiệu suất khử hóa đạt trên 80 % và độ chọn lọc cấu hình *cis*-alkene chiếm ưu thế. Hiệu suất toàn phần qua 5 bước trên 80%. Cấu trúc hợp chất (**10A**) có vai trò quyết định để tổng hợp chất cuối (**11A**) cũng như hiệu quả dẫn dụ côn trùng nên đã được kiểm tra bằng phương pháp phổ (¹H NMR, ¹³C NMR). Trên phổ ¹H-NMR, các vị trí tín hiệu proton ở δ 3.85 ppm (*t*, $J = 7,3$ Hz, 2H, **CH**₂O-tetrahydropyranyl), 4.60 ppm (*t*, $J = 4.3$ Hz, 1H, -O**CHO**) của hợp chất tetrahydropyranyl đã biến mất, đồng thời xuất hiện các tín hiệu proton có độ dịch chuyển hóa học δ 2.25 ppm (*s*, 1H), 3.62 ppm (*t*, $J = 6.5$ Hz, 2H) được gán cho proton của nhóm -OH và -**CH**₂OH, góp phần xác nhận cấu trúc hợp chất là (*Z*)-3-hexen-1-ol. Các tín hiệu proton của nối đôi (-**CH**= và =**CH**-) cũng thấy rõ quanh các vị trí δ 5.33 ppm (*dt*, $J_{cis} = 11.0$ Hz, $J_4 = 7.0$ Hz, $J_5 = 1.5$ Hz, 1H, H_B) và 5.54 ppm (*dt*, $J_{cis} = 11.0$ Hz, $J_4 = 7.5$ Hz, $J_5 = 1.5$ Hz, 1H, H_A) khi sử dụng dung môi CDCl₃, hằng số ghép $4 < J < 12$ Hz phù hợp với cấu hình (*Z*) của (**10A**) (Hình 3.5). Sự tạo thành cấu trúc alkenol còn được chứng minh bằng sự xuất hiện các tín hiệu trên phổ ¹³C-NMR ở các vị trí 14.2; 62.2; 124.5; 134.7 ppm (gán cho -CH₃, -CH₂OH và -CH=CH- tương ứng) (Phụ lục 10.1 và 10.2).



Hình 3.5. Hai proton của H tại $-CH=CH-$ trên phổ 1H NMR của (Z)-3-hexen-1-ol
 Từ các dữ liệu phổ NMR và hình 3.5, hợp chất tổng hợp là (Z)-3-hexen-1-ol



3.2.2.5. Kết quả tổng hợp thành phần pheromone giới tính sâu tơ (*Plutella xylostella*)

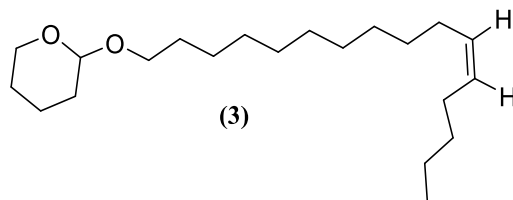
(Z)-11-hexadecen-1-yl acetate (**11B**) là thành phần chính trong tổ hợp pheromone giới tính của sâu tơ được tổng hợp theo sơ đồ 2.9 từ nguyên liệu đầu là 1,10-decandiol và 1-hexyne qua 6 giai đoạn phản ứng, hiệu suất toàn phần trên 60%. Phản ứng chìa khóa trong sơ đồ 2.9 là phản ứng khử 2-(hexadec-11-yn-1-yloxi)tetrahydro-2H-pyran (**8B**) thành 2-(hexadec-11-en-1-yloxy)tetrahydro-2H-pyran (**9B**) sử dụng hệ xúc tác $Pd(dba)_2/KOH/DMF$ tương tự như trong sơ đồ 3.6, hiệu suất 91%. Một số công trình đáng chú ý về tổng hợp các hợp chất (**3**), trong đó theo tài liệu [80] đã tổng hợp hợp chất (**9B**) từ (**8B**) sử dụng hệ xúc tác $Pd(OAc)_2/KOH/DMF$, với hiệu suất 81% hoặc sử dụng $H_2/Lindlar$ theo tài liệu [54] với hiệu suất 85%. Do đó, phương pháp sử dụng hệ xúc tác $Pd(dba)_2/KOH/DMF$ như là nguồn tạo hydrogen cho phản ứng khử hợp chất (**8B**) thành hợp chất (**9B**) có độ chọn lọc cấu hình (Z) chiếm ưu thế.

Chính vì vậy, cấu trúc (**9B**) đóng vai trò quyết định đã được kiểm tra bằng phương pháp phổ (1H , ^{13}C NMR và DEPT). Trên phổ 1H NMR của (**3**), các tín hiệu

proton đặc trưng ở $\delta_H = 3.36\text{--}3.52$ ppm (*m*, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$); $\delta_H = 3.79\text{--}3.89$ ppm (*m*, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O-tetrahydropyranyl}$); $\delta_H = 4.57\text{--}4.58$ ppm (*m*, 1H, $-\text{OCHO}-$); các tín hiệu proton của nối đôi ($-\text{CH}=\text{}$ và $=\text{CH}-$) cũng thấy rõ quanh các vị trí $\delta_H = 5.34\text{--}5.36$ ppm (*m*, 2H) (Phụ lục 9.4). Sự tạo thành cấu trúc (**9B**) còn được chứng minh bằng sự xuất hiện các tín hiệu trên phổ $^{13}\text{C-NMR}$ ở các vị trí 13.9; 62.2; 67.7; 98.8; 129.8; 129.9 ppm (gán cho CH_3- , $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O-tetrahydropyranyl}$; $-\text{OCO}-$ và $-\text{CH}=\text{CH}-$ tương ứng).

Phổ DEPT kết hợp với phổ $^{13}\text{C NMR}$ cho thấy trên phổ DEPT có 2 carbon của nhóm $=\text{CH}-$ tại nối đôi $-\text{CH}=\text{CH}-$, một carbon của nhóm $-\text{OCHO-tetrahydropyranyl}$ và một carbon của nhóm CH_3- . (Phụ lục 9.5 và 9.6)

Từ kết quả phổ NMR và so sánh với tài liệu [80] có thể kết luận hợp chất tổng hợp là 2-(hexadec-11-en-1-yloxy)tetrahydro-2H-pyran (**9B**).



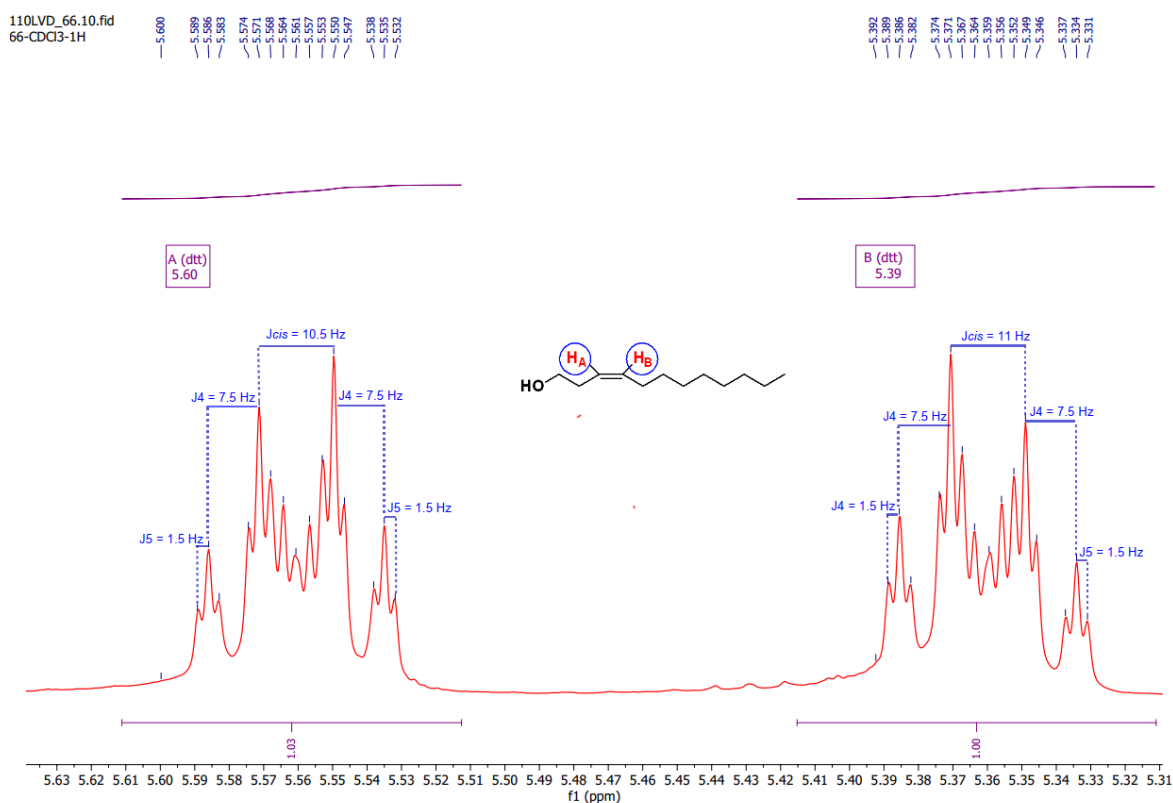
Sau đó, hợp chất (**9B**) được gỡ bỏ nhóm bảo vệ thu alcohol (**10B**) và ester hóa (**10B**) thu được (*Z*)-11-hexadecen-1-yl acetate (**11B**). Cấu trúc của hợp chất (**11B**) được xác định trên phổ (^1H , $^{13}\text{C NMR}$). Trên phổ $^1\text{H NMR}$ các tín hiệu proton đặc trưng ở $\delta_H = 0.90$ (*t*, $J = 7.5$ Hz, 3H, CH_3CH_2-); $\delta_H = 2.04$ (*s*, 3H, $\text{CH}_3\text{CO}-$); $\delta_H = 4.05$ (*t*, $J = 7.0$ Hz, 2H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$); hai tín hiệu proton tại nối đôi có $\delta_H = 5.34\text{--}5.39$ (*m*, 2H, $-\text{CH}=\text{CH}-$). Trên phổ $^{13}\text{C NMR}$ xuất hiện các tín hiệu đặc trưng ở các vị trí 13.9; 21.0; 64.7; 129.9 (2C); 171.2 lần lượt gán cho CH_3CH_2- ; $\text{CH}_3\text{CO}-$; $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}-$; $-\text{CH}=\text{CH}-$ và $-\text{CO}-$.

Từ kết quả dữ liệu phổ $^1\text{H NMR}$, $^{13}\text{C NMR}$ và so sánh với các tài liệu [34, 54], kết hợp với độ dời hóa học của 2C_α kề cận hai carbon mang nối đôi ($-\text{C}_\alpha\text{-CH}=\text{CH-C}_\alpha-$) trong khoảng từ 27 đến 29 ppm là cấu hình *cis*-alkene, giá trị này trong khoảng từ 31-32 ppm là cấu hình *trans*-alkene theo tài liệu [70]. Bên cạnh đó, số tín hiệu carbon trên phổ $^{13}\text{C NMR}$ đúng bằng số carbon trong cấu trúc hợp chất (**11B**). Do đó, có thể khẳng định rằng hợp chất chúng tôi tổng hợp được là (*Z*)-11-hexadecen-1-yl acetate (**11B**).

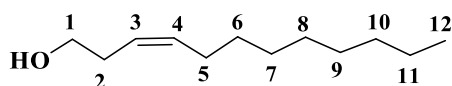
3.2.2.6. Kết quả tổng hợp pheromone giới tính bọ hà khoai lang (*Cylas formicarius*)

(*Z*)-3-dodecen-1-ol (*E*)-2-butenolate (**11C**) là thành phần chính pheromone giới tính của bọ hà khoai lang được tổng hợp theo sơ đồ 2.10 từ nguyên liệu đầu là 3-butyn-1-ol và *n*-bromooctane gồm 5 giai đoạn phản ứng với hiệu suất toàn phần trên 64%. Phản ứng qua trung gian 2-(dodec-3-yn-1-yloxy)tetrahydro-2*H*-pyran (**8C**) là một hợp chất chứa nối ba, sau đó được khử thành dạng (*Z*)-2-(dodec-3-en-1-yloxy)tetrahydro-2*H*-pyran (**9C**) với hiệu suất 90% đây cũng là phản ứng chìa khóa của sơ đồ phản ứng. Nhiều công bố trước đây đã sử dụng phương pháp khử các alkyne thành *cis*-alkene trong tổng hợp pheromone giới tính bọ hà khoai lang. Đáng chú ý: J. C. Tseng đã sử dụng hệ xúc tác Pd(OAc)₂/KOH/DMF như là nguồn hydrogen để khử hợp chất (**8C**) thành (**9C**) với hiệu suất 90% [116]. Năm 1986 R. R. Heath đã sử dụng H₂/Lindlar để khử nối ba thành (*Z*)-alkene với hiệu suất 88% [103].

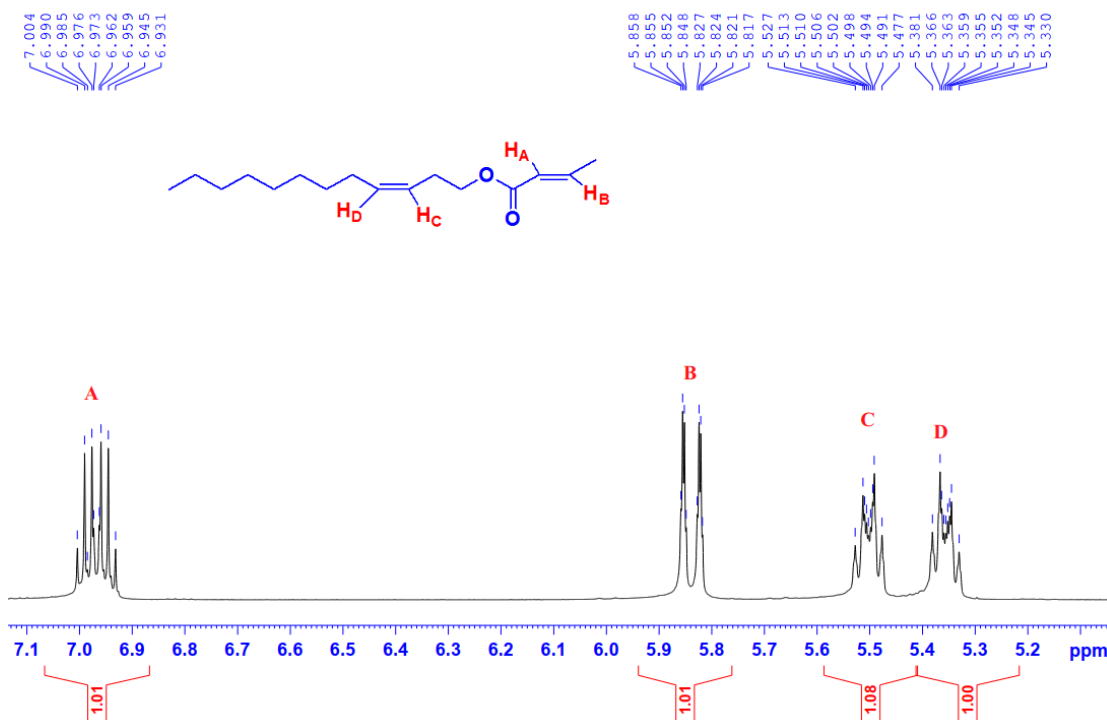
Trong nghiên cứu này, hệ xúc tác Pd(dba)₂/KOH/DMF được sử dụng trong tổng hợp bọ hà khoai lang để khử hợp chất (**8C**) thành (**9C**) thay thế cho các hệ xúc tác Pd(OAc)₂/KOH/DMF hoặc H₂/Lindlar. Sau đó, hợp chất (**9C**) được gỡ bỏ nhóm bảo vệ thu được (*Z*)-3-dodecen-1-ol (**10C**). Kết quả cấu trúc hợp chất (**10C**) được xác định trên phổ (¹H, ¹³C NMR). Trên phổ proton, các tín hiệu đặc trưng ở δ 0.88 ppm (*t*, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃-); 3.63 (*t*, *J* = 6.5 Hz, 2H, -CH₂O-); hai tín hiệu proton tại nối đôi có δ_H 5.6 (*dtt*, *J*_{cis} = 10.5 Hz, *J*₄ = 7.5 Hz, *J*₅ = 1.5 Hz, 1H, H_B); 5.39 (*dtt*, *J*_{cis} = 11.0 Hz, *J*₄ = 7.5 Hz, *J*₅ = 1.5 Hz, H_C) (Hình 3.6). Trên phổ ¹³C NMR có các tín hiệu đặc trưng ở 14.1; 62.4; 124.9; 133.6 lần lượt gán cho CH₃-; -CH₂O-; -CH=CH-. (Phụ lục 10.5, 10.6)



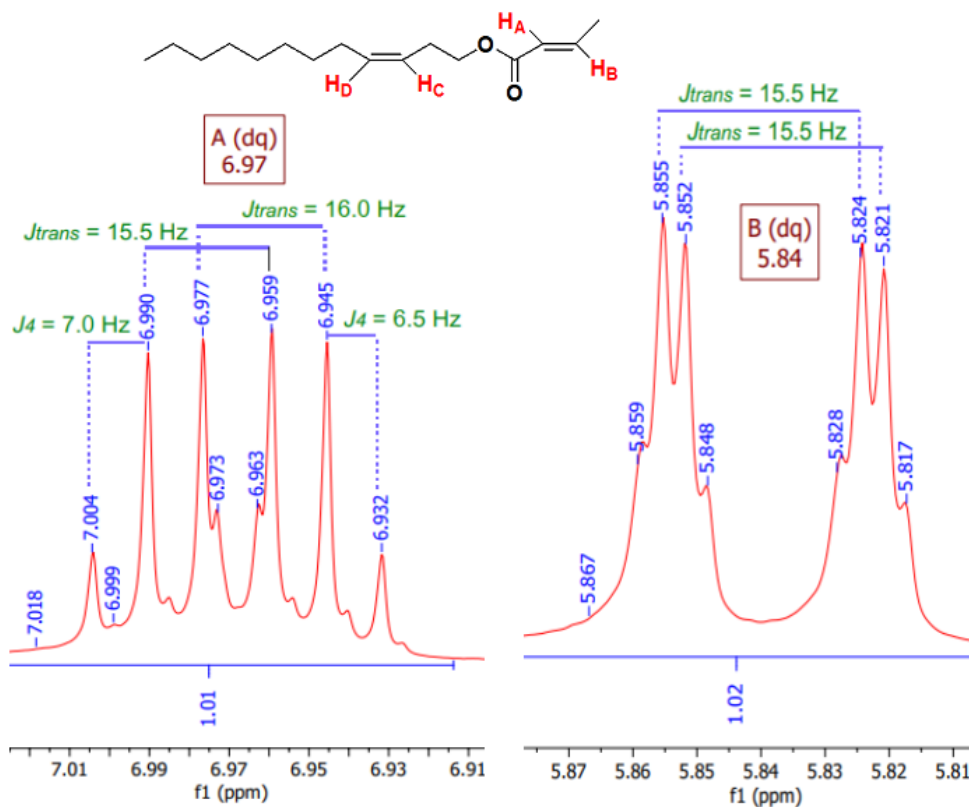
Hình 3.6. Hai proton của H tại $-\text{CH}=\text{CH}-$ trên phổ ^1H NMR của (*Z*)-3-dodecen-1-ol
Phổ DEPT kết hợp với phổ ^{13}C NMR cho thấy trên phổ DEPT có hai carbon tại δ_{C} 124.9; 133.6 tại $-\text{CH}=\text{CH}-$ và 1 carbon của nhóm CH_3- ở δ_{C} 14.2. (Phụ lục 10.7)
Từ dữ liệu phổ ^1H , ^{13}C NMR, DEPT và so sánh với dữ liệu phổ theo tài liệu [116] có thể kết luận hợp chất tổng hợp là (*Z*)-3-dodecen-1-ol (**2**).



Hợp chất (**10C**) được ester hóa với crotonyl chloride trong pyridine thu được (*Z*)-3-dodecen-1-ol (*E*)-2-butenolate (**11C**) là thành phần pheromone giới tính của bọ hà khoai lang. Trên phổ ^1H NMR các tín hiệu của các proton đặc trưng tại hai nối đôi của hợp chất (**11C**) được mô tả trong hình 3.7 và được ký hiệu lần lượt H_A, H_B, H_C, H_D.



Hình 3.7. Bốn proton H_A, H_B, H_C, H_D của hợp chất (11C)



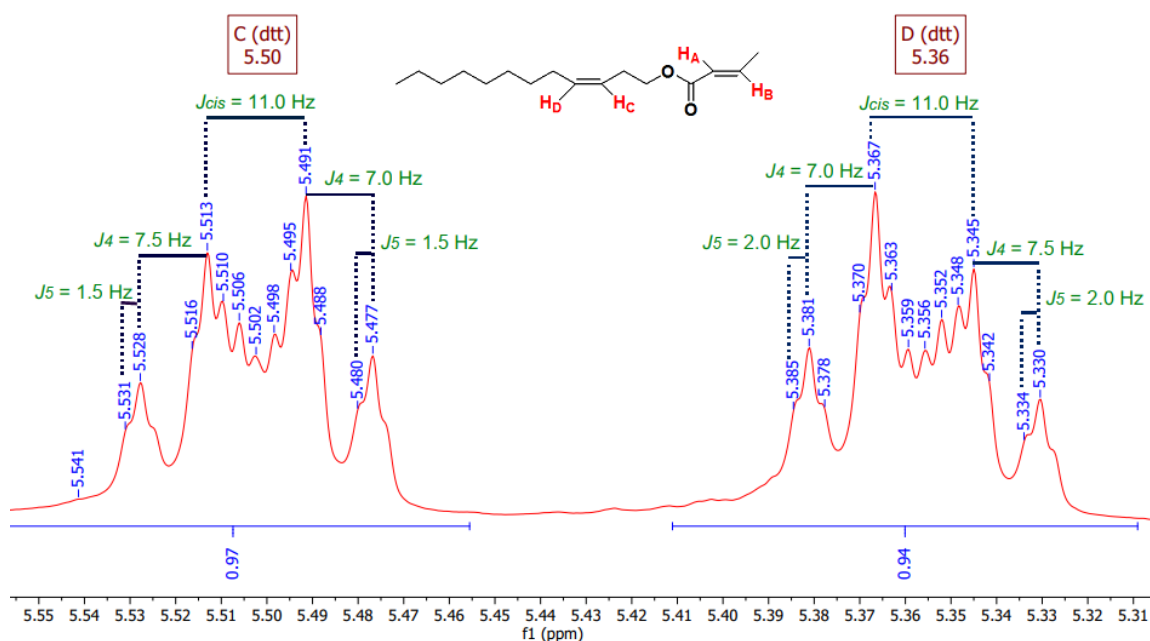
Hình 3.8. Hằng số ghép cặp hai proton H_A, H_B của hợp chất (11C)

Hai proton H_A, H_B ở vị trí *trans*, trong đó H_A có độ dời hóa học lớn hơn ở δ_H 6.97 (dq, $J_{trans} = 15.5$ Hz và 16.0 Hz, $J_4 = 7.0$ Hz và 6.5 Hz, 1H) và H_B ở δ_H 5.84 (dq,

$J_{trans} = 15.5$ Hz, 1H). Giá trị các hằng số ghép cặp J của hai proton H_A , H_B tại nối đôi trong khoảng từ 13 đến 19 phù hợp với cấu hình *trans* của hợp chất (**11C**). Các hằng số ghép cặp của hai proton H_A , H_B được mô tả trong hình 3.8 và Phụ lục 11.7 và 11.8.

Hai proton H_C , H_D ở vị trí *cis*, độ dời hóa học của H_C ở δ_H 5.50 (dtt, $J_{cis} = 11.0$ Hz, $J_4 = 7.0$ Hz và 7.5 Hz, $J_5 = 1.5$ Hz, 1H) và H_D ở δ_H 5.36 (dtt, $J_{cis} = 11.0$ Hz, $J_4 = 7.5$ Hz và 7.0 Hz, $J_5 = 2.0$ Hz). Các hằng số ghép H_C , H_D khi đo trong $CDCl_3$ có giá trị < 12 Hz phù hợp với cấu hình (*Z*), các hằng số ghép của H_A , H_B được mô tả trong hình 3.9 và phụ lục 11.7 và 11.8.

Ngoài ra, còn các tín hiệu đặc trưng trên phổ 1H NMR ở δ_H 4.12 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H, $-CH_2CH_2O-$); 2.40 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H, $-CH_2CH_2O-$); 1.87 (dd, $J = 7.0$ Hz, 1.5 Hz, 3H, $CH_3-CH=CH-$); 0.88 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH_3-CH_2-). Trên phổ ^{13}C NMR, xuất hiện các tín hiệu đặc trưng ở δ_C 14.1; 17.9; 63.7; 122.8; 124.4; 32.9; 144.5; 166.6 lần lượt gán cho CH_3- , $CH_3-CH=CH-$, $-CH_2O-$, $CH_3-CH=CH-$, $-CH=CH-(CH_2)_2O-$, $-CH=CH-(CH_2)_2O-$, $CH_3-CH=CH$. (Phụ lục 11.9 và 11.10)



Hình 3.9. Hằng số ghép cặp hai proton H_C , H_D của hợp chất (**11C**)

Phổ DEPT kết hợp với phổ ^{13}C NMR cho thấy trên phổ DEPT xuất hiện bốn carbon của nhóm $>CH-$, hai carbon nhóm $-CH_3$ và một carbon nhóm $>C=O$. Kết hợp các dữ liệu phổ, có thể kết luận hợp chất tổng hợp là (*Z*)-3-dodecen-1-ol (*E*)-2-butenolate (**11C**). (Phụ lục 11.10)

3.2.2.7. Kết luận

1) Để tổng hợp các pheromone dạng (Z)-alken-1-ol sử dụng các hệ xúc tác PdNPs/PEG, PdNPs@Pectin, Pd(dba)₂ trong DMF, KOH như nguồn cung cấp hydrogen mà không sử dụng hydrogen phân tử nhưng vẫn thu được hiệu suất và độ chọn lọc cấu hình (Z) chiếm ưu thế.

2) Hệ xúc tác Pd(dba)₂ trong DMF, KOH ưu tiên được sử dụng trong tổng hợp pheromone vì có thể sử dụng trực tiếp không cần tổng hợp. Đặc biệt lần đầu tiên được ứng dụng trong tổng hợp pheromone.

3) Pheromone bọ xít muỗi được tổng hợp thông qua phản ứng Wittig và phản ứng khử sử dụng hệ xúc tác Pd(dba)₂ trong DMF/KOH.

4) Các pheromone dạng (Z)-alken-1-ol có thể tổng hợp từ nguồn nguyên liệu ban đầu là các diol với 1-hexyne hoặc alkyn-1-ol với *n*-bromoalkan-1-ol thông qua *n*-BuLi tùy theo đặc điểm của pheromone có nối đôi nằm ở vị trí nào của mạch carbon.

5) Phương pháp tổng hợp thông qua *n*-BuLi nối dài mạch carbon giữa một alkyne với *n*-bromo alkan-1-ol tạo ra hợp chất (**8**) là chất trung gian trong sơ đồ tổng hợp nhưng có ý nghĩa thực tiễn rất quan trọng để tổng hợp nhiều pheromone có cấu hình (Z)-alken-1-ol, (E)-alken-1-ol hoặc các pheromone có nhiều hơn một nối đôi.

3.3. Thử nghiệm sinh học

3.3.1. Kết quả thử nghiệm các pheromone alcohol bậc 2 chứa nhóm thế methyl liên kề

3.3.1.1. Kết quả thử nghiệm pheromone đuông dừa

Thành phần pheromone của đuông dừa là tổ hợp của hai thành phần:

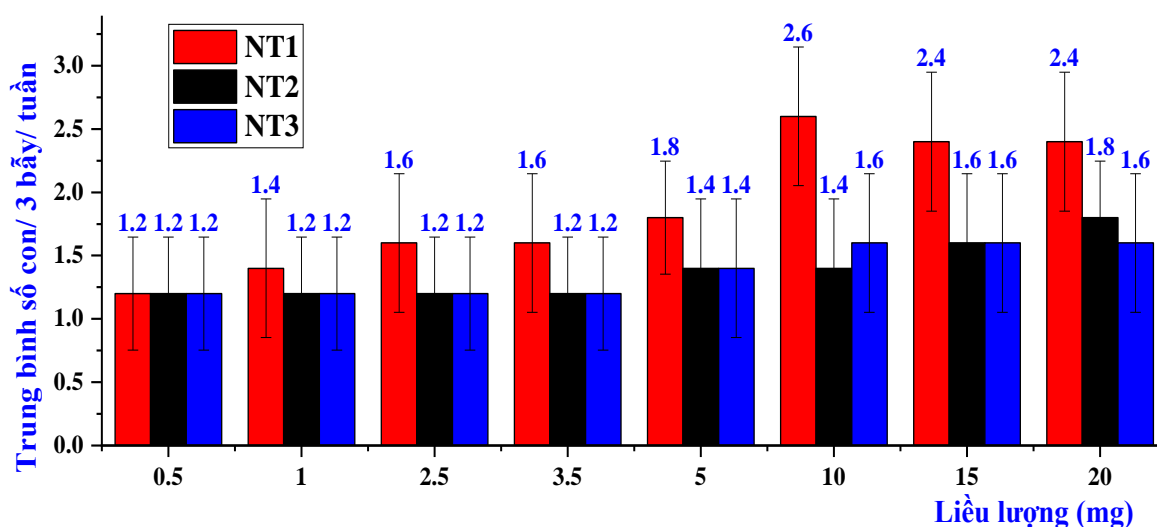
(±)-4-methyl-5-nonanol (**10a**) và (±)-4-methyl-5-nonanone (**10c**)

Từ hình 3.10, nhận thấy:

NT1 chứa thành phần pheromone: (±)-4-methyl-5-nonanol (**10a**) với liều lượng 10 mg/ bẫy có số lượng côn trùng vào bẫy: $2,6 \pm 0,55$ côn trùng/ 3 bẫy/ tuần có sự khác biệt với các liều lượng từ 0,5 mg đến 5 mg/ bẫy và không có sự khác biệt với hai liều lượng 15 mg/ bẫy và 20 mg/ bẫy (Hình 3.10). Điều này có nghĩa với liều lượng 10 mg/ bẫy có thể được lựa chọn để áp dụng trên đồng ruộng tại địa điểm thử nghiệm. Tuy nhiên, kết quả thử nghiệm thực tế cho thấy liều lượng trên mỗi bẫy có thể điều chỉnh theo thời tiết, mùa, mật độ côn trùng tại nơi thử nghiệm. Vì thế, liều lượng đề xuất trên mỗi bẫy từ 10 mg/ bẫy đến 20 mg/ bẫy tùy theo nơi đặt bẫy mà

điều chỉnh cho thích hợp. Trong nghiên cứu trước đây của Gunawardena và cộng sự (1994) cho thấy với liều lượng phù hợp sử dụng là 22 mg/ bẫy với thành phần pheromone là (\pm)-4-methyl-5-nonanol (**10a**) để bẫy đuông dừa tại các vùng của Sri Lanka và kết quả thu được $0,23 \pm 0,04$ con/ bẫy/ ngày [21]. Liều lượng được sử dụng cũng không chênh lệch quá nhiều so với thử nghiệm tại Việt Nam. (*Phụ lục 12.1, 12.2 và 12.3*)

NT2 và NT3 chứa thành phần môi nhử lần lượt là (\pm)-4-methyl-5-nonanol (**10b**) và (**10c**): (\pm)-4-methyl-5-nonanone cho thấy các liều lượng từ 0,5 mg đến 20 mg không có sự khác biệt số lượng côn trùng vào bẫy. So sánh NT1 và NT2 cho thấy với thành phần môi nhử cùng cấu trúc là (\pm)-4-methyl-5-nonanol nhưng với các liều lượng khác nhau của NT1 thì số lượng côn trùng vào bẫy chiếm ưu thế hơn so với NT2 (*Hình 3.10*). Điều này chứng tỏ, thành phần NT2 chứa hợp chất (**10a**) có tỷ lệ hỗn hợp đồng phân *threo* : *erythro* chiếm ưu thế hơn có khả năng dẫn dụ đuông dừa tốt hơn (*Phụ lục 12.1, 12.2 và 12.3*).



Hình 3.10. Trung bình số côn trùng vào bẫy của các NT1 đến NT3

Kết quả này cũng được Perez và cộng sự (1996) chứng minh khi phân tích và thử nghiệm hai đồng phân riêng lẻ của hợp chất 4-methyl-5-nonanol cho thấy: đồng phân (*4S, 5S*)-4-methyl-5-nonanol dẫn dụ đuông dừa chiếm ưu thế hơn so với đồng phân (*4R, 5R*)-4-methyl-5-nonanol có số lượng đuông dừa vào bẫy không đáng kể khi thử nghiệm tại Pakuwon, West Java, Indonesia. Hơn nữa, Perez cũng đã chứng minh khi sử dụng môi nhử dưới dạng racemic của (\pm)-4-methyl-5-nonanol vẫn thu hút hiệu quả đuông dừa vào bẫy nhưng không có sự khác biệt so với (*4S, 5S*)-4-methyl-5-nonanol [14].

Trong khi đó, NT3 có thành phần môi nhử là hỗn hợp racemic của (\pm)-4-methyl-5-nonanone cũng thu hút đong dừa ở các liều lượng khác nhau nhưng số lượng ít hơn so với NT1 (Hình 3.10), chứng tỏ NT3 chứa hợp chất (**10c**) không phải là thành phần chính trong thành phần pheromone dẫn dụ đong dừa. Perez và cộng sự cũng đã chứng minh rằng: (*R*)-4-methyl-5-nonanone làm giảm khả năng thu hút đong dừa vào bẫy. Trong khi đó, (*S*)-4-methyl-5-nonanone và (\pm)-4-methyl-5-nonanone khi được tổ hợp với (*4S*, *5S*)-4-methyl-5-nonanol để chế tạo môi nhử thì khả năng thu hút đong dừa tốt hơn nhưng số lượng đong dừa vào bẫy không có sự khác biệt giữa các tổ hợp pheromone [14].

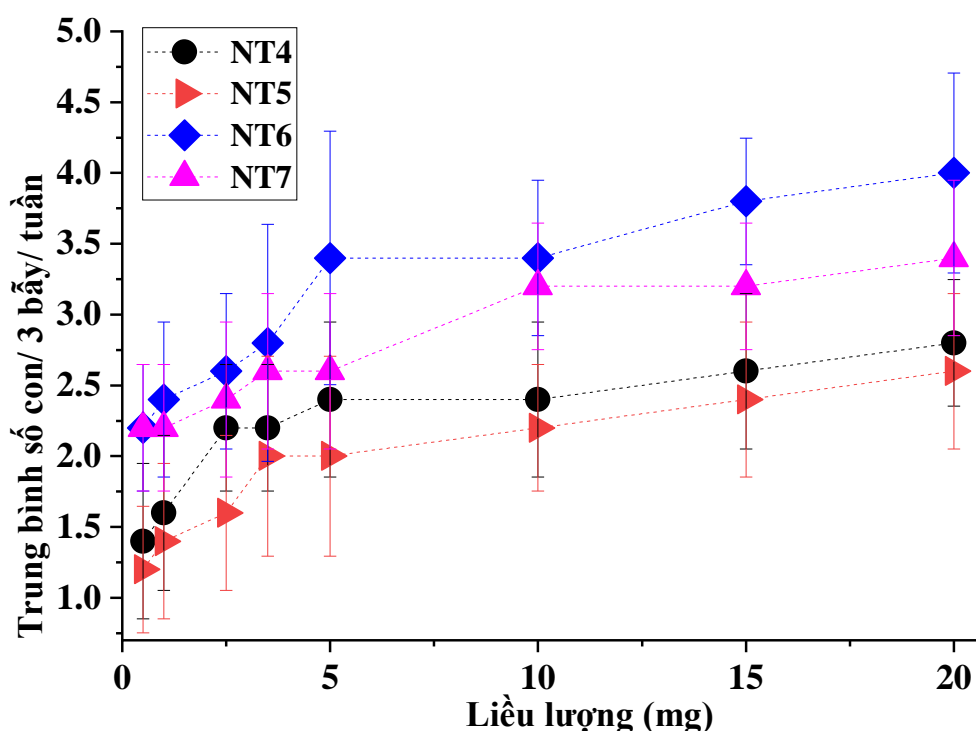
Từ kết quả trên cho thấy, bẫy môi nhử đong dừa có thể sử dụng hỗn hợp racemic của alcohol có tỉ lệ đồng phân *threo* chiếm ưu thế hơn *erythro* trong hỗn hợp là (\pm)-4-methyl-5-nonanol (**10a**) và (\pm)-4-methyl-5-nonanone (**10c**) được tổng hợp với chi phí rẻ để thay thế bẫy môi nhử được tạo ra từ các đồng phân quang học (*4S*, *5S*)-4-methyl-5-nonanol và (*S*)-4-methyl-5-nonanone được tổng hợp với chi phí cao hơn. Tuy nhiên, bẫy môi nhử được chế tạo từ tổ hợp các alcohol dưới dạng racemic (**10**, **10b**) với ketone dưới dạng racemic (**10c**) thì hiệu quả bẫy bắt đong dừa như thế nào thì các công trình trước đây cũng chưa được nghiên cứu đầy đủ. Do đó, các thí nghiệm tiếp theo sẽ làm sáng tỏ các vấn đề trên thông qua các NT4, NT5, NT6 và NT7.

NT4 bẫy môi nhử là tổ hợp pheromone của hai thành phần: (**10b**): (\pm)-4-methyl-5-nonanol và (**10c**): (\pm)-4-methyl-5-nonanone được thực hiện trong mùa mưa tại huyện châu Thành tỉnh Bến Tre từ tháng 04/2019 đến tháng 09/2019, từ kết quả One-Anova với khác biệt ý nghĩa ở 5%, $df = 8$, $F = 15,81$ kết hợp với hình 3.11 nhận thấy không có sự khác biệt ở mức liều lượng từ 0,5 mg đến 3,5 mg và ở liều lượng từ 5 mg đến 20 mg không có sự khác biệt. Tuy nhiên với liều lượng 5 mg/ bẫy trung bình số đong dừa vào bẫy: $2,4 \pm 0,55$ con/ 3 bẫy/ tuần thì có sự khác biệt với các liều lượng từ 0,5 mg đến 3,5 mg. (Phụ lục 12.4, 12.5 và 12.6)

Trong khi đó, NT5 có thành phần tổ hợp tương tự như NT4 nhưng thực hiện trong mùa khô tại địa điểm như trên trong thời gian từ tháng 10/2019 đến 03/2020. Với khác biệt thống kê ở mức ý nghĩa 5%, $df = 8$, $F = 10,75$. Trung bình số lượng đong dừa vào bẫy ở liều lượng 15 mg là $2,4 \pm 0,54$ con/ 3 bẫy/ tuần chỉ có sự

khác biệt so với hai liều lượng là 0,5 mg và 1 mg, với các liều lượng còn lại không có sự khác biệt. (Hình 3.11, Phụ lục 12.4, 12.5 và 12.6)

Với NT6 chứa thành phần tổ hợp pheromone (**10a**): (\pm)-4-methyl-5-nonanol và (**10c**): (\pm)-4-methyl-5-nonanone, thí nghiệm được thực hiện trong mùa mưa cùng thời điểm với NT4. Từ kết quả phân tích One-Anova với khác biệt thống kê ở mức ý nghĩa 5%, $df = 8$, $F = 20,547$ cho thấy với liều lượng 15 mg thì trung bình số đòng dừa vào bẫy: $3,8 \pm 0,45$ con/ 3 bẫy/ tuần có sự khác biệt với các liều lượng từ 0,5 mg đến 3,5 mg nhưng không có khác biệt với các liều lượng còn lại (Hình 3.11, Phụ lục 12.4, 12.5 và 12.6)



Hình 3.11. Số lượng côn trùng vào bẫy của các NT4 đến NT7

Trong mùa khô cùng thời điểm và địa điểm thử nghiệm với NT5, NT7 với thành phần tổ hợp pheromone giống như NT6, với khác biệt thống kê ở mức ý nghĩa 5%, $df = 8$, $F = 23,05$ với liều lượng 10 mg và 15 mg thì trung bình số lượng đòng dừa vào bẫy: $3,2 \pm 0,45$ con/ 3 bẫy/ tuần có sự khác biệt với các liều lượng từ 0,5 mg đến 2,5 mg nhưng không khác biệt với các liều lượng còn lại. (Hình 3.11, Phụ lục 12.4, 12.5 và 12.6)

Từ kết quả NT4 và NT5, NT6 và NT7 nhận thấy cùng thành phần tổ hợp pheromone nhưng trong mùa mưa tổng trung bình số lượng đòng dừa vào bẫy vượt trội hơn so với trong mùa khô ở cùng một liều lượng với Total mean (NT4 gấp 1,14

lần NT5 và NT6 gấp 1,12 lần NT5). Điều này có thể giải thích: mùa mưa là mùa sinh sản của đung dừa nên chúng hoạt động và di chuyển nhiều hơn do đó việc tìm kiếm thức ăn và tập hợp đồng loại cũng diễn ra mạnh mẽ hơn nên mật độ đung dừa cũng lớn hơn trong mùa khô. (*Phụ lục 12.4*)

Hơn nữa, nếu so sánh từng cặp NT trong cùng mùa mưa hoặc mùa khô thì nhận thấy NT6 trong mùa mưa tổng trung bình số lượng đung dừa (Total mean) vào bẫy gấp 1,38 lần NT4 và NT7 gấp 1,42 lần NT5 trong mùa khô. Điều này cho thấy hai tổ hợp pheromone được tạo ra từ NT6 và NT7 trội hơn NT4 và NT5 (*Phụ lục 12.4*). Kết quả này chứng minh rõ ràng hơn tổ hợp pheromone nào được tạo ra từ alcohol có tỷ lệ hỗn hợp đồng phân *thrt* tổ hợp pheromone được tạo ra từ hỗn hợp đồng phân có tỉ lệ *thr*. tỷ lệ đồng phân *threo*

Từ các kết quả trên có thể kết luận:

1) Liều lượng thử nghiệm đung dừa của các NT không có sự khác biệt nhiều từ 10 mg/ bẫy đến 20 mg/ bẫy nhưng có sự khác biệt với các liều lượng thấp hơn. Do đó, liều lượng hiệu quả phù hợp áp dụng trong thực tiễn cho nông dân được đề xuất từ 10 mg đến 20 mg/ bẫy tùy theo điều kiện nơi đặt thí nghiệm (mùa, nhiệt độ, mật độ côn trùng).

2) NT3 có thành phần (\pm)-4-methyl-5-nonanone (**10c**) đóng vai trò hỗ trợ làm tăng khả năng thu hút côn trùng. Sự ảnh hưởng này được kiểm chứng trong các tổ hợp pheromone của NT4, NT5, NT6 và NT7.

3) Tổ hợp pheromone dẫn dụ mạnh nhất đung dừa ở các liều lượng khác nhau là tổ hợp pheromone của hai thành phần: (\pm)-4-methyl-5-nonanol (**10a**) và (\pm)-4-methyl-5-nonanone (**10c**) trong mùa mưa và mùa khô (hỗn hợp có tỷ lệ đồng phân *threo* chiếm ưu thế hơn *erythro*). Do đó, bẫy mỗi nhử được tạo ra từ hai hợp chất (**10a**) và (**10c**) dưới dạng racemic với chi phí rẻ và con đường tổng hợp đơn giản hơn có thể thay thế bẫy mỗi nhử được tạo ra từ các đồng phân quang học.

3.3.1.2. Kết quả thử nghiệm các alcohol **1b-15b** và ketone **1c-15c**

Kết quả thử nghiệm 15 alcohol (**1b-15b**) phát hiện có 2 alcohol có khả năng dẫn dụ đung dừa đó là các hợp chất: (\pm)-3-methyl-4-nonanol (**4b**) và (\pm)-4-methyl-5-decanol (**11b**) và 3 ketone: (\pm)-3-methyl-4-nonanol (**4c**), 3-methyl-4-decanone (**5c**) và 4-methyl-5-decanone (**11c**). Trong đó, (\pm)-4-methyl-5-decanol (**11b**) với số côn trùng vào bẫy: $1,6 \pm 0,54$ con/ 3 bẫy/tuần và (\pm)-3-methyl-4-decanone (**5c**) có số côn trùng vào bẫy: $3,6 \pm 0,54$ con/ 3 bẫy/tuần là hai chất dẫn dụ đung dừa tốt nhất so với pheromone của đung dừa là (**10b**) và (**10c**). Kết quả thử nghiệm bước đầu đánh giá khả năng dẫn dụ các alcohol (**1b-15b**) và (**1c-15c**) được trình bày trong *Bảng 3.8*.

Bảng 3.8. Kết quả thử nghiệm ban đầu của các alcohol **1b-15b** và ketone **1c-15c**

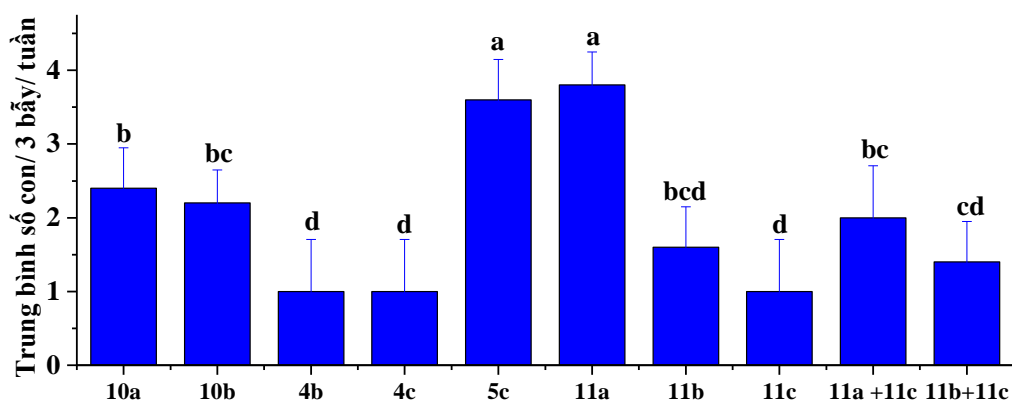
	Hợp chất	TB số con/3 bẫy/1 tuần	Hợp chất	TB số con/3 bẫy/1 tuần
(\pm)-4-methyl-3-hexanol	1b	0	1c	0
(\pm)-3-Methyl-4-heptanol	2b	0	2c	0
(\pm)-3-Methyl-4-octanol	3b	0	3c	0
(\pm)-3-Methyl-4-nonanol	4b	$1 \pm 0,70$	4c	$1 \pm 0,70$
(\pm)-3-Methyl-4-decanol	5b	0	5c	$3,6 \pm 0,54$
(\pm)-3-Methyl-4-undecanol	6b	0	6c	0
(\pm)-3-Methyl-4-dodecanol	7b	0	7c	0
(\pm)-4-Methyl-3-heptanol	8b	0	8c	0
(\pm)-5-Methyl-4-octanol	9b	0	9c	0
(\pm)-4-Methyl-5-nonanol	10b	$1,4 \pm 0,45$	10c	$1,4 \pm 0,45$
(\pm)-4-Methyl-5-decanol	11b	$1,6 \pm 0,54$	11c	$1,0 \pm 0,70$
(\pm)-4-Methyl-5-undecanol	12b	0	12c	0
(\pm)-4-Methyl-5-dodecanol	13b	0	13c	0
(\pm)-4-Methyl-5-tridecanol	14b	0	14c	0
(\pm)-6-Methyl-7-pentadecanol	15b	0	15c	0
ĐC	0			

Tất cả thí nghiệm được so sánh với mẫu đối chứng; ĐC: Mẫu đối chứng

Từ kết quả trên, ta thấy alcohol (**11b**) khả năng dẫn dụ là vượt trội ($1,6 \pm 0,54$ con/ 3 bẫy/ tuần) so với pheromone của đuông dừa (**10b**) là $1,4 \pm 0,45$ con/ 3 bẫy/ tuần. Trong khi đó, ketone (**5c**) hiệu quả dẫn dụ vượt trội nhất với $3,6 \pm 0,54$ con/3 bẫy/ tuần nhưng alcohol của nó (**5b**) không thu hút được đuông dừa. Tuy nhiên, để kiểm chứng hiệu quả các hợp chất (**11b**) và (**5c**) với các thí nghiệm trên là chưa đủ, nên để đánh giá đầy đủ về khả năng dẫn dụ của các hợp chất này đối với đuông dừa cần làm một số thí nghiệm bổ sung để kiểm chứng bằng cách thử nghiệm thêm các thử nghiệm của alcohol (**11a**), tổ hợp các thành phần (**11a + 11c**), (**11b + 11c**) và so sánh với pheromone của đuông dừa đã biết là (**10a**) và (**10b**).

3.3.1.3. Kết quả thử nghiệm các chất dẫn dụ (**4b**), (**4c**), (**5c**), (**11a**), (**11b**), (**11c**) và tổ hợp (**11a + 11c**), (**11b + 11c**)

Các hợp có khả năng dẫn dụ đuông dừa: (\pm)-3-methyl-4-nonanol (**4b**), (\pm)-3-methyl-4-nonanol (**4c**), 3-methyl-4-decanone (**5c**) và (\pm)-4-methyl-5-decanol (**11a**), (\pm)-4-methyl-5-decanol (**11b**), (\pm)-4-methyl-5-decanone (**11c**) và tổ hợp (**11a + 11c**), (**11b + 11c**) được thử nghiệm cùng một thời điểm và so sánh hiệu quả dẫn dụ với hai thành phần chính trong tổ hợp pheromone của đuông dừa là (\pm)-4-methyl-5-nonanol (**10a**, **10b**).



Hình 3.12. Trung bình số đuông dừa vào bẫy của hợp chất (**4a**), (**4c**), (**5c**), (**10a**), (**10b**), (**11a**), (**11b**), (**11c**) và tổ hợp (**11a + 11c**), (**11b + 11c**)

Từ hình 3.12 nhận thấy, hai hợp chất (**5c**) và (**11a**) là hai hợp chất mới có khả năng thu hút đuông dừa tốt nhất với trung bình số con vào bẫy lần lượt: $3,6 \pm 0,55$ con/ 3 bẫy/ tuần và $3,8 \pm 0,45$ con/ 3 bẫy/ tuần khác biệt so với các hợp chất dẫn dụ còn lại. Trong đó, hợp chất (\pm)-4-methyl-5-decanol (**11a**) là một alcohol có tỷ lệ đồng phân *threo* chiếm ưu thế hơn *erythro* có khả năng thu hút đuông dừa vào bẫy hiệu

quả hơn hợp chất (\pm)-4-methyl-5-decanol (**11b**) có tỷ lệ hai đồng phân này là ngang nhau, với trung bình số lượng đông dừa vào bẫy $1,6 \pm 0,55$ con/ 3 bẫy/ tuần. (Phụ lục 13.1, 13.2. 13.3)

So sánh hợp chất (**11a**), (**11b**) với hai thành phần chính của pheromone trong tổ hợp đông dừa (**10a**) và (**10b**) nhận thấy các alcohol có tỷ lệ hỗn hợp đồng phân *threo* chiếm ưu thế hơn *erythro* thu hút đông dừa vào bẫy hiệu quả hơn. Điều này chúng tôi cho rằng hợp chất (**11a**) có chứa thành phần (4*S*, 5*S*)-4-methyl-5-decanol là đồng phân quang học trong hỗn hợp đồng phân *threo* là nguyên nhân gây ra hoạt tính sinh học mạnh tương tự như (4*S*, 5*S*)-4-methyl-5-nonanol được biết đến là thành phần chính của pheromone tập hợp đông dừa. Kết quả thử nghiệm trên hỗn hợp racemic của (\pm)-4-methyl-5-nonanol có tỷ lệ đồng phân *threo* chiếm ưu thế cũng cho hiệu quả bẫy bắt đông dừa vào bẫy mạnh tương tự như hợp chất (**11a**) (Phụ lục 5). Tuy nhiên, đây chỉ là kết quả mang tính chất so sánh dựa trên hợp chất tương tự, do đó muốn đánh giá chính xác hợp chất (**11a**) có phải (4*S*, 5*S*)-4-methyl-5-decanol là nguyên nhân gây ra hoạt tính sinh học chính trong hỗn hợp racemic hay không cần phải thực hiện thêm các thí nghiệm khác để chứng minh trong tương lai.

Bên cạnh đó, (\pm)-4-methyl-5-decanone (**11c**) là một ketone thu được được bằng cách oxi hóa alcohol (**11a**) cũng có khả năng thu hút đông dừa nhưng hiệu quả bẫy côn trùng thấp hơn và ngang với (**4b**), (**4c**) với số lượng côn trùng vào bẫy $1 \pm 0,71$ con/ 3 bẫy/ tuần. Tuy nhiên, tổ hợp (**11a** + **11c**) hoặc (**11b** + **11c**) thì hiệu quả dẫn dụ côn trùng bị giảm xuống với số lượng côn trùng vào bẫy lần lượt $2 \pm 0,71$ con/ 3 bẫy/ tuần và $1,4 \pm 0,55$ con/ 3 bẫy/ tuần (Phụ lục 13.1, 13.2. 13.3). Điều này chúng tôi cho rằng hợp chất (**11c**) là thành phần gây chất gây ức chế đối với côn trùng khi tổ hợp các thành phần lại với nhau trong khi đó tổ hợp (\pm)-4-methyl-5-nonanol (**10a**) và 4-methyl-5-nonanone (**10c**) thì thành phần ketone lại làm tăng khả năng dẫn dụ côn trùng.

Các kết quả thống kê bằng phần mềm SPSS, với khác biệt thống kê ở mức ý nghĩa 5%, $df = 9$ và $F = 14,691$ (Phụ lục 13.2). Kết quả cho thấy hợp chất (**5c**), (**11a**) là hai chất dẫn dụ mới được phát hiện có khả năng dẫn dụ đông dừa hiệu quả hơn các thành phần chính pheromone của đông dừa (**10a**), (**10b**) và thậm chí hiệu quả tương đương với tổ hợp pheromone của đông dừa là (\pm)-4-methyl-5-nonanol (**10a**)

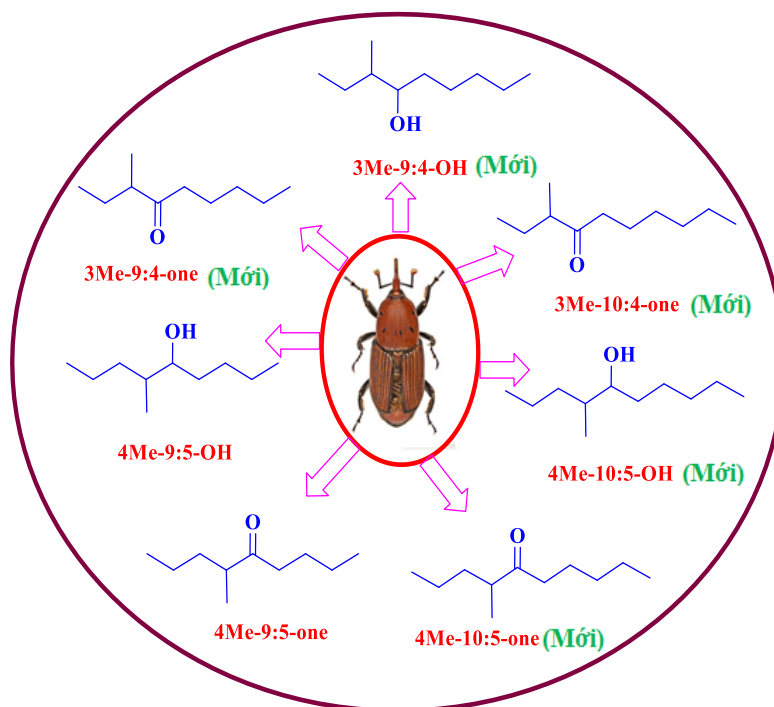
và (\pm)-4-methyl-5-nonanone (**10c**). Chính vì vậy, hai hợp chất này có nhiều tiềm năng và có thể thay thế tổ hợp pheromone đuông dừa (**10a** + **10c**) với chi phí chế tạo bẫy môi như thấp và đơn giản để bẫy đuông dừa trong thực tiễn.

Từ kết quả trên có thể kết luận:

1) Phát hiện 5 hợp chất (**4b**), (**4c**), (**5c**), (**11a**), (**11b**) và (**11c**) có khả năng dẫn dụ đuông dừa được tóm tắt trong hình 3.13 trong đó có hai hợp chất dẫn dụ mạnh là (**5c**) và (**11a**).

2) Các hợp chất (**5c**), (**11a**) hoàn toàn có thể thay thế tổ hợp pheromone đuông dừa là (\pm)-4-methyl-5-nonanol (**10a**) và (\pm)-4-methyl-5-nonanone (**10c**) với chi phí chế tạo bẫy môi như rẻ và phương pháp tổng hợp đơn giản.

3) Hai hợp chất (**5c**) và (**11a**) có phải là pheromone hay là chất dẫn dụ của đuông dừa thì cần phải thực hiện thêm nhiều thí nghiệm kiểm chứng trong tương lai.



Hình 3.13. Cấu trúc các hợp chất dẫn dụ đuông dừa

3.3.2. Kết quả thử nghiệm với các pheromone dạng (Z)-alken-1-ol

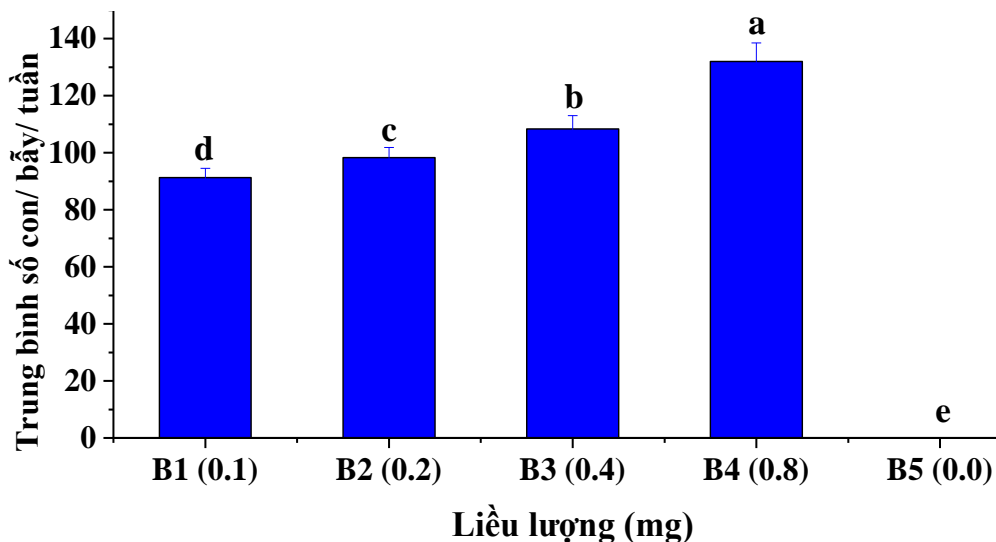
3.3.2.1. Kết quả khảo sát hiệu quả dẫn dụ bọ hà khoai lang theo liều lượng

Bước đầu thử nghiệm trên bọ hà khoai lang ở các liều lượng: 0,1 mg; 0,2 mg; 0,4 mg, 0,8 mg và mẫu đối chứng trong thời gian liên tục từ ngày 22/02/2021 đến ngày 21/03/2021 đạt được một số kết quả như sau:

Số lượng côn trùng vào bẫy tương ứng với các liều lượng: 0,1 mg, 0,2 mg, 0,4 mg và 0,8 mg lần lượt là: $91,3 \pm 3,22$; $98,3 \pm 1,53$; $108,3 \pm 1,53$; $132 \pm 3,61$ con/ bẫy/ tuần ở khác biệt ý nghĩa 5%. Từ kết quả thực tiễn trên đồng ruộng cho thấy trung bình số lượng bọ hà khoai lang vào bẫy với các liều lượng khác nhau là có sự khác biệt (Hình 3.14, Phụ lục 14.1, 14.2, 14.3)

Mặc dù cần bổ sung thêm các đợt thử nghiệm khác để tăng tính xác thực nhưng qua kết quả bước đầu chúng tôi thu được cho thấy sự khả quan so với kết quả thử nghiệm mỗi mùa của Trường Đại học Cần Thơ (khả năng dẫn dụ chỉ bằng 70% mỗi mùa của chúng tôi). Kết quả này khá phù hợp với kết quả mà nhóm nghiên cứu của Trường Đại học Cần Thơ đã công bố trước đây (với liều lượng 0,1 mg, 0,3 mg, 0,5 mg, 0,7 mg và 1,0 mg lần lượt lượng côn trùng vào bẫy trung bình là: 23; 21,7; 27,3; 44 và 39 con/ bẫy/ tuần) [139]. Chúng tôi cho rằng kết quả thu được như trên của nhóm tác giả có liên quan đến độ sạch của đồng phân hình học (Z) trong pheromone, một khi chúng được tổng hợp bằng phản ứng Wittig.

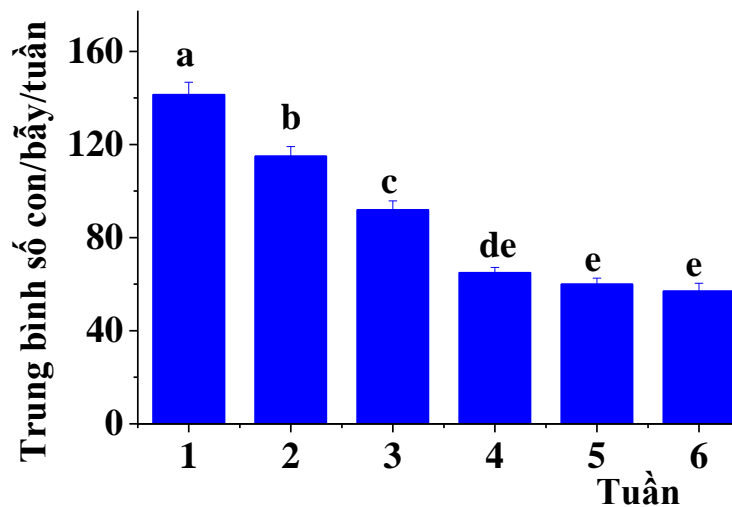
Từ kết quả thực tiễn trên đồng ruộng nhận thấy liều lượng phù hợp cho một bẫy mỗi mùa là 0,4 mg (với trung bình số con vào bẫy là $108,3 \pm 1,53$ con/ bẫy/ tuần). Để kiểm chứng nguyên nhân nào ảnh hưởng đến số lượng côn trùng vào bẫy, một thí nghiệm khác tiếp tục được khảo sát đó là khảo sát số lượng bọ hà khoai lang vào bẫy theo thời gian với liều lượng được chọn là 0,4 mg/ bẫy.



Hình 3.14. Kết quả thử nghiệm bọ hà khoai lang ở các liều lượng khác nhau

3.3.2.2. Kết quả khảo sát hiệu quả bẫy mỗi mùa bọ hà khoai lang theo thời gian

Xử lý thống kê các nghiệm thức T1, T2, T3, T4 bằng phần mềm SPSS, với khác biệt thống kê ở mức ý nghĩa 5%, $df = 5$, $F = 265,85$ (*Phụ lục 15.1, 15.2, 15.3*), kết hợp với *hình 3.15* cho thấy: tuần thứ 1 đến tuần thứ 2 số lượng bọ hà vào bẫy giảm (trung bình 115 con/ bẫy/ tuần) so với tuần đầu tiên (141 con/ bẫy/ tuần), sau đó số lượng bọ hà vào bẫy giảm tiếp tục giảm dần đến tuần thứ 3 (92 con/ bẫy/ tuần) và đến tuần thứ 4 số lượng bọ hà vào bẫy tiếp tục giảm hơn 2 lần (65 con/ bẫy/ tuần) so với tuần đầu tiên. Tuy nhiên, hai tuần liên tiếp sau đó môi nhử vẫn duy trì dẫn dụ bọ hà vào bẫy với số lượng không có sự khác biệt so với tuần thứ 4 (*Hình 3.15*). Côn trùng được bắt và đếm số con vào bẫy mỗi ngày vào buổi sáng.



Hình 3.15. Kết quả khảo sát bẫy môi nhử bọ hà khoai lang theo thời gian



Hình 3.16. Bọ hà khoai lang được bắt từ các bẫy

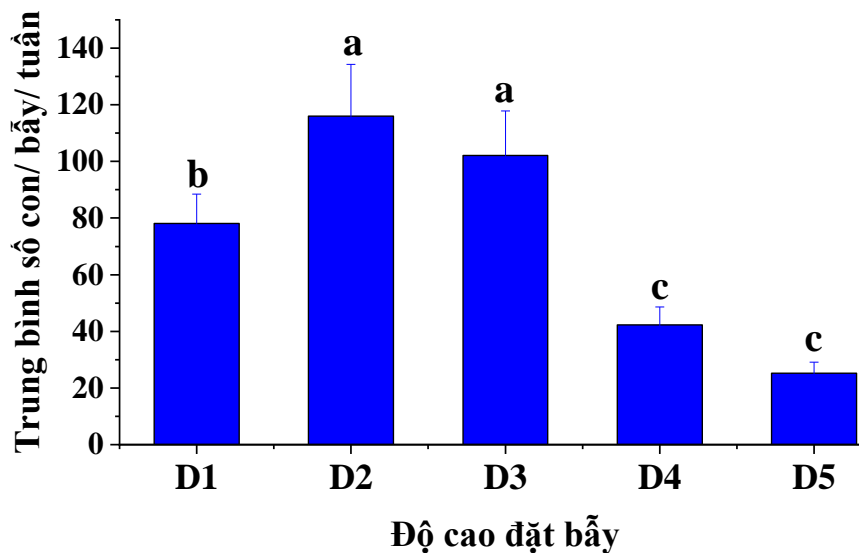
Như vậy, giai đoạn môi nhử với liều lượng 0,4 mg dẫn dụ bọ hà mạnh nhất là vào 2 tuần đầu tiên và giảm dần đến tuần thứ 4 nhưng vẫn duy trì số lượng bọ hà vào bẫy 65 con/ bẫy/ tuần (*Hình 3.15*) và không có sự khác biệt vào hai tuần tiếp theo. Thực tế, điều này lại có ý nghĩa cực kỳ quan trọng khi mà nó giúp cho người nông dân xác định được chính xác thời điểm cần phải thay môi nhử nhằm mục đích duy trì

được hiệu lực dẫn dụ côn trùng trong kiểm soát dịch hại do bộ hà gây ra trên đồng ruộng.

Từ kết quả trên cho thấy, khi liều lượng pheromone được giải phóng theo thời gian thì hiệu lực dẫn dụ côn trùng sẽ giảm dần, mặc dù hiệu lực bẫy bắt bộ hà khoai lang trên thực tế có thể kéo dài đến 10-12 tuần nhưng số lượng bộ hà khoai lang vào bẫy rất thấp. Do đó, sáu tuần nên thay bẫy mỗi như một lần, liên tục và thường xuyên trong vụ khoai để làm giảm mật độ bộ hà trên ruộng khoai lang đến mức thấp nhất.

3.3.2.3. Kết quả ảnh hưởng của độ cao đặt bẫy ảnh hưởng đến khả năng dẫn dụ bộ hà khoai lang

Khi thay đổi độ cao đặt bẫy côn trùng, nhận thấy số lượng bộ hà khoai lang vào bẫy không có sự khác biệt ở D2, D3 nhưng có sự khác biệt so với các NT còn lại. Độ cao đặt của bẫy của D2 (0 cm) và D3 (40 cm) so mật lá khoai có số lượng bộ hà khoai lang vào bẫy không khác biệt (*Hình 3.7*) nhưng khác biệt so với các NT còn lại và mẫu ĐC. Trung bình số lượng bộ hà vào bẫy lần lượt là 116 ± 18 ; 102 ± 15 ; 78 ± 10 ; 42 ± 6 ; 25 ± 4 con/ bẫy/ tuần, tương ứng với các NT của D1 (-20 cm), D2 (0 cm), D3 (20 cm), D4 (40 cm) và D5 (60 cm). (*Phụ lục 16.1, 16.2, 16.3*)



Hình 3.17. Kết quả khảo sát ảnh hưởng độ cao đến khả năng bẫy bắt bộ hà khoai lang

Trong nghiên cứu trước đây của nhóm nghiên cứu Đại học Cần Thơ, khảo sát ảnh hưởng độ cao đặt bẫy lên sự hấp dẫn của pheromone đối với bộ hà khoai lang cho thấy: Độ cao của bẫy đặt ngang mặt dòng khoai và cao hơn mặt dòng khoai 30 cm, 50 cm và 100 cm có số lượng bộ hà vào bẫy lần lượt là: 36,3; 39,6; 22,9; 23,2 và

không có sự khác biệt giữa các NT. Theo đánh giá của nhóm nghiên cứu này, đề xuất độ cao của bẫy được đặt ngang mặt giồng khoai hoặc cao hơn mặt giồng khoai 30 cm là phù hợp vì bẫy đặt được dễ và vững vàng hơn (đáy bẫy nằm trên mặt đất) so với các vị trí trên cao, đồng thời vị trí này cũng hạn chế được sự ảnh hưởng của gió và ánh sáng [139]. Trong kết quả nghiên cứu của Dilipkumar và cộng sự cũng cho kết quả tương tự khi độ cao đặt cửa bẫy ngang mặt lá khoai và cao hơn mặt lá khoai 40 cm cũng không có sự khác biệt, với số lượng bọ hà khoai lang vào bẫy lần lượt là: 105 và 90 số con/ bẫy/ tuần và khác biệt với các NT còn lại [140]. So sánh kết quả độ cao đặt cửa bẫy của chúng tôi với nghiên cứu trong nước và quốc tế thì độ cao của bẫy được đặt ngang mặt lá khoai hoặc cao hơn mặt lá khoai 20 cm là phù hợp.

3.3.2.4. Kết quả ảnh hưởng của kiểu vật liệu chế tạo bẫy lên sự hấp dẫn của pheromone

Số lượng bọ hà vào bẫy đối với các kiểu vật liệu chế tạo bẫy của hai loại bẫy có chứa môi nhử pheromone (V1, V3) thì cao hơn và khác biệt so với nghiệm thức đối chứng không có môi nhử pheromone (V2, V4: chỉ chứa *n*-hexane), trong khi số lượng bọ hà vào bẫy đối với NT V1, V3 thì không có sự khác biệt (Bảng 3.9), với số lượng lần lượt là: V1-bẫy chai nhựa đục (105 con/ bẫy /tuần) gấp 1,26 lần so với NT V2-chai nhựa trong (83 con/ bẫy/ tuần) (Hình 3.9).

Bảng 3.9. Kết quả ảnh hưởng kiểu vật liệu chế tạo bẫy lên sự hấp dẫn của pheromone

Nghiệm thức	Thành phần pheromone	Vật liệu chế tạo bẫy	TB số con/ 3 bẫy/ tuần
V1	Z3-12:E2	Bẫy nhựa đục	105a
V2	<i>n</i> -Hexane	Bẫy nhựa đục	0,0b
V3	Z3-12:E2	Bẫy nhựa trong	85,0a
V4	<i>n</i> -Hexane	Bẫy nhựa trong	0,0b

Ghi chú: Trong cùng một cột các số có ký tự theo sau giống nhau thì không có sự khác biệt ý nghĩa thống kê qua kiểm định Duncan, *Khác biệt ý nghĩa ở $p=0.,05$, TB: Trung bình, CV: Coefficient of Variation (Hệ số biến thiên)

Do đó, bẫy làm bằng chai nhựa đục (Hình 2.4.A) được ưu tiên lựa chọn khi thử nghiệm trên đồng ruộng. (Phụ lục 17.1, 17.2, 17.3)

KẾT LUẬN

Nhìn lại mục tiêu ban đầu của đề tài: “*Nghiên cứu tổng hợp một số pheromone côn trùng dạng alcohol chứa nhóm methyl liền kề và (Z)-alken-1-ol*”, một số kết quả mới mà luận án đã đạt được có thể tóm tắt như sau:

Tổng hợp và thử nghiệm các alcohol bậc 2 chứa nhóm thế methyl liền kề theo quy tắc Cram

1) Đã tổng hợp thành công 45 cấu trúc alcohol bậc 2 chứa nhóm thế methyl liền kề theo quy tắc Cram. Trong đó:

a) Các alcohol (**1a-15a**) được tổng hợp từ các aldehyde có chứa nhóm thế methyl liền kề dạng $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_m\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CHO}$ với $m = 1, 2, 4$ với tác chất Grignard không mang nhóm thế methyl dạng $(\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2\text{MgBr}$ với $n = 1, 2, 3, 4, 5, 6$) là các đồng phân cấu trạng có tỉ lệ *threo* lớn hơn *erythro* từ 1,5-2 lần, hiệu suất cô lập 86-96%.

b) Các alcohol (**1b-15b**) được tổng hợp từ các aldehyde không mang nhóm thế methyl liền kề $(\text{CH}_3(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2\text{CHO}$ với $n = 1, 2, 3, 4, 5, 6$) với tác chất Grignard chứa nhóm thế methyl dạng $(\text{CH}_3(\text{CH}_2)_m\text{CH}(\text{MgBr})\text{CH}_3$ với $m = 1, 2, 4$) là các đồng phân cấu trạng có tỉ lệ *threo* bằng *erythro*, hiệu suất cô lập 86-95%.

c) Hoàn nguyên bằng LiAlH_4 các ketone được oxi hóa từ các alcohol (**1a-5a**), thu được các alcohol (**1d-5d**) có tỉ lệ các đồng phân *threo* bằng *erythro*, hiệu suất cô lập 95-98%.

2) Sử dụng thành công tác nhân oxi hóa IBX/ CH_3CN dưới điều kiện vi sóng (450W, 20 phút) để oxi hóa 15 alcohol (**1a-15a**) thành 15 ketone (**1c-15c**), hiệu suất cô lập 54-85%.

3) Tổng hợp alcohol bậc 2 chứa nhóm thế methyl liền kề đã thu được 2 hợp chất mới là (\pm)-6-methyl-7-pentadecanol (**15b**) và (\pm)-6-methyl-7-pentadecanone (**15c**) (kiểm tra trên Scifinder 09/2022).

4) Kết quả phân tích $^1\text{H NMR}$ các alcohol bậc 2 chứa nhóm thế methyl liền kề đã cho thấy độ dài mạch carbon của các aldehyde có chứa và không chứa nhóm thế methyl liền kề hoàn toàn không làm thay đổi tỉ lệ đồng phân *threo* và *erythro* hình thành trong sản phẩm.

5) Kết quả thực nghiệm trên hiện trường cho thấy các alcohol có tỉ lệ đồng phân *threo* lớn hơn *erythro* đã dẫn dụ đom đóm đờ đờ tốt hơn, đem tới thực tiễn quan trọng là nên lựa chọn tổng hợp các alcohol từ phản ứng của các aldehyde mang nhóm thế methyl liền

kề với tác chất Grignard không mang nhóm thế methyl để cho các chất dẫn dụ tốt với đuông dừa.

6) Thông qua kết quả thực nghiệm trên hiện trường đã phát hiện thêm 5 hợp chất mới có khả năng dẫn dụ đuông dừa là (\pm)-3-methyl-4-nonanol (**4b**), (\pm)-3-methyl-4-nonanone (**4c**), 3-methyl-4-decanone (**5c**), (\pm)-4-methyl-5-decanol (**11a**), (\pm)-4-methyl-5-decanol (**11b**), (\pm)-4-methyl-5-decanone (**11c**) đã chứng tỏ là 2 chất dẫn dụ có hiệu quả tốt tương đương với tổ hợp pheromone của đuông dừa đã biết là (\pm)-4-methyl-5-nonanol (**10a**) và (\pm)-4-methyl-5-nonanone (**10c**).

Tổng hợp pheromone côn trùng dạng (Z)-alken-1-ol và ester của nó

1) Sử dụng *n*-heptane thay thế hiệu quả cho benzene trong tổng hợp các *n*-bromoalkan-1-ol từ các diol có sáu carbon trở lên, đây tuy là vấn đề nghiên cứu chỉ mang tính cơ bản nhưng kết quả lại rất quan trọng trong ứng dụng tổng hợp pheromone côn trùng từ nguyên liệu đầu là các diol.

2) Ứng dụng thành công các hệ xúc tác mới Pd(dba)₂/KOH/DMF, PdNPsPEG/KOH/DMF và PdNPs@pectin/KOH/DMF để khử các alkyne thành (*Z*)-alkene mà không sử dụng hydrogen phân tử trong tổng hợp các pheromone côn trùng dạng (*Z*)-alken-1-ol hoặc tiền chất là dạng (*Z*)-alken-1-ol như: pheromone giới tính bọ xít muỗi (*Helopeltis theivora* Waterhouse), của sâu tơ (*Plutella xylostella*), của bọ hà khoai lang (*Cylas formicarius*) với hiệu suất toàn phần lần lượt là > 80%, 60%, 64%. Trong đó, Pd(dba)₂/KOH/DMF nên được chọn lựa vì chế tạo thuận lợi, hiệu suất phản ứng khử alkyne thành (*Z*)-alkene trên 90% và khả năng chọn lọc cấu hình (*Z*) chiếm ưu thế.

3) Thử nghiệm thành công bẫy bọ hà khoai lang trên đồng ruộng tại Bến Tre với môi nhử là pheromone giới tính (*Z*)-3-dodecen-1-yl (*E*)-2-butenolate.

KIẾN NGHỊ

1. Tiếp tục nghiên cứu tổng hợp các đồng phân quang học của các hợp chất dẫn dụ mới **(4a)**, **(4c)**, **(5c)**, **(11a)**, **(11c)** thử nghiệm sinh học các hợp chất này đối với đuông dừa.
 2. Thử nghiệm sinh học đối với hai cấu trúc mới **(15a)**, **(15b)** trên các đối tượng côn trùng khác.
 3. Thử nghiệm mở rộng các hợp chất dẫn dụ mới trên các vùng trồng dừa khác nhằm định hướng thay thế tổ hợp pheromone đã biết của đuông dừa là (\pm)-4-methyl-5-nonanol **(10a, 10b)** và (\pm)-4-methyl-5-nonanone **(10c)**.
 4. Nghiên cứu tổng hợp các vật liệu mang pheromone nhằm kéo dài hiệu quả sử dụng bẫy mồi nhử và giảm chi phí sử dụng cho người dân.
 5. Nghiên cứu tổng hợp các loại pheromone côn trùng dạng (*Z*)-alken-1-ol khác ở Việt Nam sử dụng hệ xúc tác Pd(dba)₂/KOH/DMF và sản xuất triển khai quy mô lớn.
-

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH CỦA TÁC GIẢ**Tạp chí trong nước: 6 công bố**

1. **Van-Dung Le**, Cong-Hao Nguyen, Thanh-Danh Nguyen, Chi-Hien Dang, *The synthesis of 4-Methyl-3-hexanol and 3-methyloctan- 4-ol*, Vietnam Journal of Chemistry, 55 (3e), 183-186 (2017).
2. **Van-Dung Le**, Cong-Hao Nguyen, Thanh-Danh Nguyen and Chi-Hien Dang, *Sự ảnh hưởng của nhóm alkyl trong tổng hợp các pheromone dạng ancol có nhóm thế methyl liên kề*, Tạp chí hóa học, 55(5E34), 132-136 (2017).
3. **Van-Dung Le**, Cong-Hao Nguyen, Thanh-Danh Nguyen and Chi-Hien Dang, *Một số phương pháp tổng hợp (Z)-3-hexenyl acetate thành phần pheromon giới tính của bọ xít muỗi gây hại điều (Helopeltis theivora Waterhouse)*, Tạp chí hóa học, 55(5E34), 294-298 (2017).
4. **Lê Văn Dũng**, Nguyễn Thành Danh, Trương Thị Thanh Lam, Nguyễn Thị Hằng, Lê Nhật Thi, Nguyễn Công Hào, Đặng Chí Hiền, *Nghiên cứu sự bay hơi và một số kết quả thử nghiệm pheromone tập hợp của đuông dừa Rhynchophorus palm weevil (Rhynchophorus ferrugineus Oliv.) tại Bến Tre*, Tạp chí Hóa học, 57(4E3,4), 86-89 (2019).
5. **Le Van Dung**, Nguyen Cong Hao, Nguyen Thanh Danh, Nguyen Thi Hang, Dang Chi Hien, *A facile synthesis for the sex Pheromone of Mosquito Bug (Helopeltistheivora Waterhouse) from Propargyl alcohol*, Vietnam Journal of Chemistry, 57(6E1,2), 524-528 (2019).
6. Chấp nhận xuất bản 01 bài trên Vietnam Journal of Science and Technology.
Le Van Dung, Nguyen Cong Hao, Nguyen Thanh Danh, Ngo Le Ngoc Luong, Nguyen Thuy Duong, Nguyen Thi My Thao, Dang Chi Hien, *Synthesis and field experiments of the female sex pheromone of sweet potato weevil, Cylas Formicarius*, Vietnam Journal of Science and Technology.

Tạp chí nước ngoài: 3 công bố

1. Chi-Hien Dang, **Van-Dung Le**, Cong-Hao Nguyen, and Thanh-Danh Nguyen, *A facile synthesis of racemic aggregation pheromones of palm pests, Rhinoceros beetle and Rhynchophorus weevil*, Arkivoc, V, 187-195 (2017). (IF = 1.14, 2020, Q.4)
-

2. **Van-Dung Le**, T. Cam-Huong Le, Van-Trung Chau, T. Ngoc-Duyen Le, Chi-Hien Dang, T. To-Nguyen Vo, Trinh Duy Nguyen and Thanh-Danh Nguyen, *Palladium nanoparticles in situ synthesized on *Cyclea barbata* pectin as a heterogeneous catalyst for Heck coupling in water, reduction of nitrophenols and alkynes*, New Journal of Chemistry, 45, 4746-4755 (2021). (IF = 3.591, 2020, Q.1)
3. **Van-Dung Le**, Chi-Hien Dang, Cong-Hao Nguyen, Hong-Ung Nguyen, and Thanh-Danh Nguyen, *Synthesis of β -Methyl Alcohols: Influence of Alkyl Chain Length on Diastereoselectivity and New Attractants of *Rhynchophorus ferrugineus**. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 69(21), 5882-5886 (2021). (IF = 5.279, 2020, Q.1)

Báo cáo Hội nghị trong nước (oral): 3 báo cáo

1. Báo hội nghị: “*Ứng dụng công nghệ sinh học trong sản xuất nông nghiệp - Thủy sản bền vững*”, Trường Đại học Trà Vinh, 20 tháng 12 năm 2019.
 2. Báo cáo hội nghị Hóa học Toàn quốc lần IX: “*Một số kết quả mới trong tổng hợp và thử nghiệm pheromone côn trùng ở Việt Nam*”, Hà Nội, 22 tháng 12 năm 2019.
 3. Báo cáo hội nghị: “*Presented in the international conference on chemistry and application*”, Industrial University of Ho Chi Minh City, 14th-15th, July 2022.
-

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] N. C. Hào, *Những khả năng và biện pháp phòng trừ sâu bệnh không gây ô nhiễm môi sinh*, Nhà xuất bản nông nghiệp, **1997**, Thành Phố Hồ Chí Minh.
- [2] B. C. Hiên, *Pheromon của côn trùng*, Nhà xuất bản Khoa học và Kỹ Thuật Hà Nội, **2002**, 13-16.
- [3] B. C. Hiên, *Pheromon của côn trùng*, Nhà xuất bản Khoa học và Kỹ Thuật Hà Nội, **2002**, 99-100.
- [4] K. Mori, *Pheromones in chemical communication*, the Chemistry and Biology of Volatiles (ed. Herrmann, A.), Wiley, Chichester, **2010**, 123-149.
- [5] M. Bhargava, R. Choudhary, and P. Jain, *Advances in management of stored grain pests*, Entomology: Novel Approaches. PC Jain and MC Bhargava (eds), **2007**, 425-451.
- [6] B. C. a. B. Harris, *Sexual communication*, Journal of theoretical biology, **1997**, 188 (1), 69-78.
- [7] A. M. A. Mashaly, M. F. Ali, and M. S. Al-Khalifa, *Trail pheromones in pest control*, New perspectives in plant protection, **2012**, 121-141.
- [8] T. Jimena, P. Florencia, A. Silvana, S. Horacio, R. Adela, and H. Viviana, *Synthesis and Field Evaluation of the Sex Pheromone of Plutella xylostella (L.)(Lepidoptera: Plutellidae) in Canola (Brassica napus L.)*, Agrociencia, **2016**, 20 (2), 61-67.
- [9] J. A. Cabezas, *A new and efficient synthesis of (3E, 8Z, 11Z)-tetradeca-3, 8, 11-trienyl acetate, the major sex pheromone component of the tomato leafminer Tuta absoluta*, Tetrahedron Letters, **2019**, 60 (5), 407-410.
- [10] M. Puigmartí, M. P. Bosch, and A. Guerrero, *An improved and convenient new synthesis of the pheromone components of the tomato leafminer Tuta absoluta*, Synthesis, **2015**, 47 (07), 961-968.
- [11] M. El-Aassar, M. Soliman, and A. Abd Elaal, *Efficiency of sex pheromone traps and some bio and chemical insecticides against tomato borer larvae, Tuta absoluta (Meyrick) and estimate the damages of leaves and fruit tomato plant*, Annals of Agricultural Sciences, **2015**, 60 (1), 153-156.
- [12] M. Chisholm, W. Steck, B. Bailey, and E. Underbill, *Synthesis of sex pheromone components of the forest tent caterpillar, Malacosoma disstria*
-

- (Hübner) and of the western tent caterpillar, *Malacosoma californicum* (Packard), *Journal of Chemical Ecology*, **1981**, 7 (1), 159-164.
- [13] I. F. C., MLC. Silva, RB. Silva, IF. Paula, C. Foster, *Using sex pheromone traps in the decision-making process for chemical application against *Spodoptera frugiperda* (Smith)(Lepidoptera: Noctuidae) larvae in maize*, *International Journal of Pest Management*, London, **2012**, 58 (1), 83-90.
- [14] A. L. Perez, R. H. Hallett, R. Gries, G. Gries, A. Cameron Oehlschlager, and J. H. Borden, *Pheromone chirality of asian palm weevils, *Rhynchophorus ferrugineus* (Oliv.) and *R. vulneratus* (Panz.)(Coleoptera: Curculionidae)*, *Journal of chemical ecology*, **1996**, 22 (2), 357-368.
- [15] D. R. Indriyanti, J. E. Lutfiana, P. Widiyaningrum, and N. Setiati, "The Use of Aggregation Pheromone for Monitoring *Oryctes rhinoceros* Population," in *ISET 2019: Proceedings of the 5th International Conference on Science, Education and Technology, ISET 2019, 29th June 2019, Semarang, Central Java, Indonesia*, **2019**, 287.
- [16] K. Allou, J.-P. Morin, P. Kouassi, F. H. N'klo, and D. Rochat, *Oryctes monoceros trapping with synthetic pheromone and palm material in Ivory Coast*, *Journal of chemical ecology*, **2006**, 32 (8), 1743-1754.
- [17] R. M. Einterz, J. W. Ponder, and R. S. Lenox, *Synthesis of 4-methyl-3-heptanol and 4-methyl-3-heptanone. Two easily synthesized insect pheromones*, *Journal of Chemical Education*, **1977**, 54 (6), 382.
- [18] P. F. Rugman-Jones, C. D. Hoddle, M. S. Hoddle, and R. Stouthamer, *The lesser of two weevils: molecular-genetics of pest palm weevil populations confirm *Rhynchophorus vulneratus* (Panzer 1798) as a valid species distinct from *R. ferrugineus* (Olivier 1790), and reveal the global extent of both*, *PloS one*, **2013**, 8 (10), e78379.
- [19] D. Rochat, C. Malosse, M. Lettere, P. Ramirez-Lucas, and J. Einhorn, *Identification of new pheromone-related compounds from volatiles produced by males of four *Rhynchophorinae* weevils (Coleoptera, Curculionidae)*, *Comptes rendus de l'Académie des sciences. Série 2, Mécanique, Physique, Chimie, Sciences de l'univers, Sciences de la Terre*, **1993**, 316 (12), 1737-1742.
-

- [20] R. Hallett, G. Gries, R. Gries, J. Borden, E. Czyzewska, A. Oehlschlager, *et al.*, *Aggregation pheromones of two Asian palm weevils, Rhynchophorus ferrugineus and R. vulneratus*, *Naturwissenschaften*, **1993**, 80 (7), 328-331.
- [21] N. Gunawardena and U. Bandarage, *4-Methyl-5-Nonanol (Ferrugineol) as an aggregation pheromone of the coconut pest, Rhynchophorus ferrugineus F. (Coleoptera: Curculionidae): synthesis and use in a preliminary field assay*, *Journal of the National Science Foundation of Sri Lanka*, **1995**, 23 (2), 71-79.
- [22] D. C. Hien, *Tổng hợp ethyl 4-methyloctanoate và 4-methyl-5-nonanol từ acetaldehyde*, *Tạp chí Hóa học*, **2009**, 47 (4A), 81-85.
- [23] M. Ahmed and M. Mamun, "Tea mosquito bug, *Helopeltis theivora* Waterhouse (Hemiptera: Miridae): A Threat to Tea Cultivation in Bangladesh," in *Regional Seminar of Zoological Society of Bangladesh at BTRI*, **2014**, 1-11.
- [24] J. P. Sachin, R. Selvasundaram, A. Babu, and N. Muraleedharan, *Behavioral and electroantennographic responses of the tea mosquito, Helopeltis theivora, to female sex pheromones*, *Environmental entomology*, **2008**, 37 (6), 1416-1421.
- [25] J. Borden, *Development and use of semiochemicals against bark and timber beetles*, pp. 431-449, *Forest insect pests in Canada*. Canadian Forest Service, Ottawa, ON, Canada, **1995**, 431-449.
- [26] N. Talekar and A. Shelton, *Biology, ecology, and management of the diamondback moth*, *Annual review of entomology*, **1993**, 38 (1), 275-301.
- [27] S. J. Wei, B. C. Shi, Y. J. Gong, G. H. Jin, X. X. Chen, and X. F. Meng, *Genetic structure and demographic history reveal migration of the diamondback moth *Plutella xylostella* (Lepidoptera: Plutellidae) from the southern to northern regions of China*, *PloS one*, **2013**, 8 (4), e59654.
- [28] Y. Tamaki, K. Kawasaki, H. Yamada, T. Koshihara, N. Osaki, T. Ando, *et al.*, *(Z)-11-hexadecenal and (Z)-11-hexadecenyl acetate: sex-pheromone components of the diamondback moth (Lepidoptera: Plutellidae)*, *Applied Entomology and Zoology*, **1977**, 12 (2), 208-210.
-

- [29] T. Koshihara and H. Yamada, *Attractant activity of the female sex pheromone of diamondback moth, Plutella xylostella (L.), and analogue*, Japanese journal of applied entomology and zoology, **1980**, 24 (2), 208-210.
- [30] T. Y. Ando. T. K, Vu. M. H, Takahashi. N, Tamaki. Y, *Electroantennogram activities of sex pheromone analogues and their synergistic effect on field attraction in the diamondback moth*, Applied entomology and zoology, **1979**, 14 (3), 362-364.
- [31] C. Maa, Y. Chen, Y. Ying, and Y. Chow, *Effect of environmental factors to male adult catch by synthetic female sex pheromone trap of the diamondback moth, Plutella xylostella L. in Taiwan*, **1987**, 26 (4), 257-269.
- [32] G. Zilahi-Balogh, N. Angerilli, J. Borden, M. Meray, M. Tulung, and D. Sembel, *Regional differences in pheromone responses of diamondback moth in Indonesia*, International Journal of Pest Management, **1995**, 41 (4), 201-204.
- [33] N. C. T. H. Giang, N. C. Hao, N. C. Khoa, N. T. Son, *Synthesis and application of insect attractants in VietNam. Resource Conservation, Resources, Conservation and Recyclin*, **1996**, 18, 59-68.
- [34] L. V. Vang, *Synthesis and field examinations of the sex pheromone of the diamondback moth, Plutella xylostella Linnaeus (Lepidoptera: Plutellidae) in the Mekong Delta of Vietnam*, Can Tho University Journal of Science, **2018**, 54 (5), 1-6.
- [35] T. Ames, *Sweetpotato: Major pests, diseases, and nutritional disorders: International Potato Center*, **1997**, 439.
- [36] J. Sutherland, *Damage by Cylas formicarius Fab. to sweet potato vines and tubers, and the effect of infestations on total yield in Papua New Guinea*, International Journal of Pest Management, **1986**, 32 (4), 316-323.
- [37] N. Hashim, N. A. Zulkifli, K. Saad, and N. Basari, *The infestation of Cylas formicarius (fabricius)(Coleoptera: brentidae) and its effect on post-harvest quality of storage sweet potatoes*, Malaysian Applied Biology, **2017**, 46 (3), 185-193.
- [38] S.-M. Hue and M.-Y. Low, *An insight into sweet potato weevils management: A review*, Psyche, **2015**, 2015, 1-22.
-

- [39] D. R. Brookes, J. P. Hereward, G. H. Walter, and M. J. Furlong, *Origins, divergence, and contrasting invasion history of the sweet potato weevil pests *Cylas formicarius* (Coleoptera: Brentidae) and *Euscepes batatae* (Coleoptera: Curculionidae) in the Asia-Pacific*, Journal of economic entomology, **2019**, 112 (6), 2931-2939.
- [40] R. Heath, J. Coffelt, P. Sonnet, F. Proshold, B. Dueben, and J. Tumlinson, *Identification of sex pheromone produced by female sweetpotato weevil, *Cylas formicarius elegantulus* (Summers)*, Journal of Chemical Ecology, **1986**, 12 (6), 1489-1503.
- [41] T. Sureda, C. Quero, M. P. Bosch, R. Avilés, F. Coll, M. Renou, *Electrophysiological and behavioral responses of a Cuban population of the sweet potato weevil to its sex pheromone*, Journal of chemical ecology, **2006**, 32 (10), 2177-2190.
- [42] A. Kolman, M. Näslund, and C. J. Calleman, *Genotoxic effects of ethylene oxide and their relevance to human cancer*, Carcinogenesis, **1986**, 7 (8), 1245-1250.
- [43] S. Mithran and A. Subbaraman, *Synthesis of (3Z)-dodeceny-(E)-2-butenate, the pheromone of Sweet Potato weevil*, Molecules, **1999**, 4 (6), 159-164.
- [44] C. C. Lo, M. D. Hung, and C. J. Liu, *Replacement of carcinogenic alkylating agent ethylene oxide in the synthesis of (Z)-3-dodecen-1-yl (E)-2-butenate, sex pheromone of sweet-potato weevil, *Cylas formicarius elegantulus* (summers) and *Cylas formicarius formicarius* (F.)*, Journal of chemical ecology, **1992**, 18 (2), 95-103.
- [45] G. Beccaloni, and L. SM, *Lepindex-The Global Lepidoptera Names Index: An online website published by the Natural History Museum*, ed: London, **2003**, 1-14.
- [46] R. Wang, C. Jiang, X. Guo, D. Chen, C. You, Y. Zhang, *Potential distribution of *Spodoptera frugiperda* (JE Smith) in China and the major factors influencing distribution*, Global Ecology and Conservation, **2020**, 21, e00865.
- [47] J. Fan, P. Wu, T. Tian, Q. Ren, M. Haseeb, and R. Zhang, *Potential Distribution and Niche Differentiation of *Spodoptera frugiperda* in Africa*, Insects, **2020**, 11 (6), 383.
-

- [48] M. N. Baloch, J. Fan, M. Haseeb, and R. Zhang, *Mapping potential distribution of *Spodoptera frugiperda* (Lepidoptera: Noctuidae) in central Asia*, *Insects*, **2020**, 11 (3), 172.
- [49] A. Jacobs, A. Van Vuuren, and I. Rong, *Characterisation of the fall armyworm (*Spodoptera frugiperda* JE Smith)(Lepidoptera: Noctuidae) from South Africa*, *African Entomology*, **2018**, 26 (1), 45-49.
- [50] A. T. Groot, M. Marr, D. G. Heckel, and G. SchÖfl, *The roles and interactions of reproductive isolation mechanisms in fall armyworm (Lepidoptera: Noctuidae) host strains*, *Ecological Entomology*, **2010**, 35, 105-118.
- [51] S. J. Fleischer, C. Harding, P. Blom, J. White, and J. Grehan, **Spodoptera frugiperda* pheromone lures to avoid nontarget captures of *Leucania phragmatidicola**, *Journal of economic entomology*, **2005**, 98 (1), 66-71.
- [52] E. R. Lima and J. N. McNeil, *Female sex pheromones in the host races and hybrids of the fall armyworm, *Spodoptera frugiperda* (Lepidoptera: Noctuidae)*, *Chemoecology*, **2009**, 19 (1), 29-36.
- [53] R. Mitra and G. B. Reddy, *Selective cleavage of dimethylhydrazones to the carbonyl compounds using silica gel and its application in the synthesis of (Z)-9-tetradecenyl acetate*, *Synthesis*, **1989**, 1989 (09), 694-698.
- [54] L. G. Batista-Pereira, K. Stein, A. F. de Paula, J. A. Moreira, I. Cruz, C. F. Maria de Lourdes, *Isolation, identification, synthesis, and field evaluation of the sex pheromone of the Brazilian population of *Spodoptera frugiperda**, *Journal of Chemical Ecology*, **2006**, 32 (5), 1085.
- [55] D. H. Hu, J. He, Y. W. Zhou, J. T. Feng, and X. Zhang, *Synthesis and field evaluation of the sex pheromone analogues to soybean pod borer *Leguminivora glycinivorella**, *Molecules*, **2012**, 17 (10), 12140-12150.
- [56] T. H. Jones, J. Meinwald, K. Hicks, and T. Eisner, *Characterization and synthesis of volatile compounds from the defensive secretions of some "daddy longlets"(Arachnida: Opiliones: *Leiobunum* spp.)*, *Proceeding of the National Academy of Sciences*, **1977**, 74 (2), 419-422.
- [57] J. Pasteels, J.-C. Verhaeghe, J. C. Braekman, D. Daloze, and B. Tursch, *Caste-dependent pheromones in the head of the ant *Tetramorium caespitum**, *Journal of Chemical Ecology*, **1980**, 6 (2), 467-472.
-

- [58] G. Gries, R. Gries, A. Perez, A. Oehlschlager, L. Gonzales, H. Pierce, *et al.*, *Aggregation pheromone of the African palm weevil, Rhynchophorus phoenicis F.*, *Naturwissenschaften*, **1993**, 80 (2), 90-91.
- [59] W. F. Wood, T. M. Palmer, and M. L. Stanton, *A comparison of volatiles in mandibular glands from three Crematogaster ant symbionts of the whistling thorn acacia*, *Biochemical Systematics and Ecology*, **2002**, 30 (3), 217-222.
- [60] A. Khrimian, J. E. Oliver, R. C. Hahn, N. H. Dees, J. White, and V. C. Mastro, *Improved Synthesis and Deployment of (2 S, 3 R)-2-(2 Z, 5 Z-Octadienyl)-3-nonyloxirane, a Pheromone of the Pink Moth, Lymantria mathura*, *Journal of agricultural and food chemistry*, **2004**, 52 (10), 2890-2895.
- [61] N. C. Hào, *Nghiên cứu và ứng dụng hormon côn trùng trong nông nghiệp*, Nhà xuất bản nông nghiệp, **2009**, 2 (1), 84-87.
- [62] G. Wittig and U. Schöllkopf, *Über Triphenyl-phosphin-methylene als olefinbildende Reagenzien (I. Mitteil*, *Chemische Berichte*, **1954**, 87 (9), 1318-1330.
- [63] A. Maercker, *The wittig reaction*, *Organic reactions*, **2004**, 14 (1), 270-490.
- [64] I. Liblikas, *Syntheses and behaviour activity of conjugated polyenic pheromone components*, **2004**, 55.
- [65] P. Vinczer, L. Novák, and C. Szántay, *Application of potassium t-butoxide in toluene as a base in the wittig reaction in large-scale pheromone syntheses*, *Organic preparations and procedures international*, **1991**, 23 (4), 443-447.
- [66] A. Khrimian, D. R. Lance, V. C. Mastro, and J. S. Elkinton, *Improved Synthesis of (3 E, 6 Z, 9 Z)-1, 3, 6, 9-Nonadecatetraene, Attraction Inhibitor of Bruce Spanworm, Operophtera bruceata, to Pheromone Traps for Monitoring Winter Moth, Operophtera brumata*, *Journal of agricultural and food chemistry*, **2010**, 58 (3), 1828-1833.
- [67] B. P. Kumar, B. Vijaykumar, S. Harshavardhan, H.-D. Jung, Y.-S. Xie, K. Jang, *et al.*, *A concise Li/liq. NH₃ mediated synthesis of (4E, 10Z)-tetradeca-4, 10-dienyl acetate: the major sex pheromone of apple leafminer moth, Phyllonorycter ringoniella*, *Bulletin of the Korean Chemical Society*, **2014**, 35 (1), 261-264.
-

- [68] H. Lindlar and R. Dubuis, *Palladium catalyst for partial reduction of acetylenes*, *Organic Syntheses*, **2003**, 46, 89-89.
- [69] D. H. Fockink, K. M. Mise, and P. H. Zarkin, *Male-produced sex pheromone of the carrion beetles, Oxelytrum discicolle and its attraction to food sources*, *Journal of chemical ecology*, **2013**, 39 (8), 1056-1065.
- [70] B. M. Trost and R. Braslau, *A convenient chemoselective semihydrogenation of acetylenes using homogeneous catalysis*, *Tetrahedron letters*, **1989**, 30 (35), 4657-4660.
- [71] J. Li, R. Hua, and T. Liu, *Highly chemo- and stereoselective palladium-catalyzed transfer semihydrogenation of internal alkynes affording cis-alkenes*, *The Journal of Organic Chemistry*, **2010**, 75 (9), 2966-2970.
- [72] A. M. Whittaker and G. Lalic, *Monophasic catalytic system for the selective semireduction of alkynes*, *Organic letters*, **2013**, 15 (5), 1112-1115.
- [73] Y. S. Wagh and N. Asao, *Selective transfer semihydrogenation of alkynes with nanoporous gold catalysts*, *The Journal of organic chemistry*, **2015**, 80 (2), 847-851.
- [74] S. S. Li, L. Tao, F. Z. R. Wang, Y. M. Liu, and Y. Cao, *Heterogeneous Gold-Catalyzed Selective Semireduction of Alkynes using Formic Acid as Hydrogen Source*, *Advanced Synthesis & Catalysis*, **2016**, 358 (9), 1410-1416.
- [75] R. Iwasaki, E. Tanaka, T. Ichihashi, Y. Idemoto, and K. Endo, *Semireduction of Alkynes Using Formic Acid with Reusable Pd-Catalysts*, *The Journal of organic chemistry*, **2018**, 83 (21), 13574-13579.
- [76] B. S. Kumar, R. Anbarasan, A. J. Amali, and K. Pitchumani, *Isolable C@Fe₃O₄ nanospheres supported cubical Pd nanoparticles as reusable catalysts for Stille and Mizoroki-Heck coupling reactions*, *Tetrahedron Letters*, **2017**, 58 (33), 3276-3282.
- [77] C. Q. Zhao, Y. G. Chen, H. Qiu, L. Wei, P. Fang, and T. S. Mei, *Water as a Hydrogenating Agent: Stereodivergent Pd-Catalyzed Semihydrogenation of Alkynes*, *Organic letters*, **2019**, 21 (5), 1412-1416.
- [78] Đ. C. Hiền, *Tổng hợp (Z5,E7)-dodecadien-1-ol, thành phần chính pheromone giới tính của bướm sâu róm thông (Dendrolimus punctatus Walker)*, *Tạp chí khoa học và Công nghệ*, **2014**, 52(1C) 138-144.
-

- [79] J. C. Tseng, M. Y. Wu, and W. L. Huang, *Improved Practical Synthesis of the Sex Pheromone of Female Sweet Potato Weevil, Cylas Formicarius*, International Journal of Applied Science and Engineering, **2013**, 11 (3), 293-300.
- [80] B. Liu, K. J. Syu, Y. X. Zhang, S. Gupta, Y. J. Shen, W. J. Chien, *Practical Synthesis and Field Application of the Synthetic Sex Pheromone of Rice Stem Borer, Chilo suppressalis (Lepidoptera: Pyralidae)*, Journal of Chemistry, **2020**, 2020 (1), 1-9.
- [81] A. Bej, K. Ghosh, A. Sarkar, and D. W. Knight, *Palladium nanoparticles in the catalysis of coupling reactions*, RSC advances, **2016**, 6 (14), 11446-11453.
- [82] K. Karami, Z. K. Moghadam, and M. Hosseini-Kharat, *Polyethylene glycol-supported recyclable NC palladacycle catalyst for Heck cross-coupling reactions*, Catalysis Communications, **2014**, 43, 25-28.
- [83] M. El-Aassar, O. M. Ibrahim, M. M. Fouda, N. G. El-Beheri, and M. M. Agwa, *Wound healing of nanofiber comprising Polygalacturonic/Hyaluronic acid embedded silver nanoparticles: In-vitro and in-vivo studies*, Carbohydrate polymers, **2020**, 238, 116175.
- [84] W. Zhang, X. J. Zhao, Y. Jiang, and Z. Zhou, *Citrus pectin derived silver nanoparticles and their antibacterial activity*, Inorganic and Nano-Metal Chemistry, **2017**, 47 (1), 15-20.
- [85] O. Yulianti and R. M. B. Othman, *Temperature dependence of acid and calcium-induced low-methoxyl pectin gel extracted from Cyclea barbata Miers*, Food Hydrocolloids, **2018**, 81, 300-311.
- [86] D. J. Cram and F. A. A. Elhafez, *Studies in stereochemistry. X. The rule of "Steric Control of Asymmetric Induction" in the syntheses of acyclic systems*, Journal of the American Chemical Society, **1952**, 74 (23), 5828-5835.
- [87] Y. Yamamoto and K. Maruyama, *Organometallic-crown reagents. Anti-Cram selectivity via R₂CuLi. cnddot. crown and enhanced Cram selectivity via RLi. cnddot. crown and RMgX. cnddot. crown*, Journal of the American Chemical Society, **1985**, 107 (22), 6411-6413.
-

- [88] H. Felkin, Y. Gault, and G. Roussi, *Stereochimie de quelques reactions entre aldehydes et reactifs de Grignard satures et allyliques*, *Tetrahedron*, **1970**, 26 (15), 3761-3778.
- [89] A. Banerjee, D. Arrieche, L. Bedoya, W. Vera, and E. Cabrera, *Reactions of Grignard Reagents with Carbonyl Compound: Unexpected Observations*, *Journal Pharm Drug Res*, **2020**, 3 (1), 233-237.
- [90] B. S. Pacheco, C. F. Nunes, C. T. Rockembach, P. Bertelli, M. F. Mesko, M. Roesch-Ely, *et al.*, *Eco-friendly synthesis of esters under ultrasound with p-toluenesulfonic acid as catalyst*, *Green Chemistry Letters and Reviews*, **2014**, 7 (3), 265-270.
- [91] W. Liu and F. Wang, *p-Toluenesulfonic acid-based deep eutectic solvent as transesterification catalyst for biodiesel production*, *Journal of Oleo Science*, **2018**, e18018.
- [92] P. CP, E. Joseph, N. DS, I. Ibnusaud, J. Raskatov, and B. Singaram, *Stabilization of NaBH₄ in methanol using a catalytic amount of NaOMe. Reduction of esters and lactones at room temperature without solvent-induced loss of hydride*, *The Journal of organic chemistry*, **2018**, 83 (3), 1431-1440.
- [93] A. Saeed and Z. Ashraf, *Sodium borohydride reduction of aromatic carboxylic acids via methyl esters*, *Journal of chemical sciences*, **2006**, 118 (5), 419-423.
- [94] T. W. Bell and J. Meinwald, *Pheromones of two Arctiid moths (Creatonotos transiens and C. gangis)*, *Journal of chemical ecology*, **1986**, 12 (2), 385-409.
- [95] K. Surendra, N. S. Krishnaveni, M. A. Reddy, Y. Nageswar, and K. R. Rao, *Mild oxidation of alcohols with o-iodoxybenzoic acid (IBX) in water/acetone mixture in the presence of β -cyclodextrin*, *The Journal of Organic Chemistry*, **2003**, 68 (5), 2058-2059.
- [96] C. Kuhakarn, K. Kittigowittana, P. Ghabkham, M. Pohmakotr, and V. Reutrakul, *Mild Oxidation of Alcohols with o-Iodoxybenzoic Acid (IBX) in a Water/CH₂Cl₂ Mixture in the Presence of Phase-Transfer Catalyst*, *Synthetic communications*, **2006**, 36 (19), 2887-2892.
- [97] H. Jiang, T.-Y. Sun, X. Wang, Y. Xie, X. Zhang, Y.-D. Wu, *et al.*, *A Twist of the Twist Mechanism, 2-Iodoxybenzoic Acid (IBX)-Mediated Oxidation of*
-

- Alcohol Revisited: Theory and Experiment*, Organic letters, **2017**, 19 (24), 6502-6505.
- [98] M. A. Lapitskaya, L. L. Vasiljeva, and K. K. Pivnitsky, *o-Iodoxybenzoic acid in dimethylformamide as a convenient reagent for the oxidation of alcohols to aldehydes and ketones*, Mendeleev Communications, **2008**, 6 (18), 309-311.
- [99] S. Ravindranadh, *Carbohydrate based cyclopropyl methylene bromides as free radical precursors: application in the synthesis of oxa-triquinanes, spiro sugars and synthetic studies toward the C19-C28 fragment of phorbotoxin*, **2001**, 1-37.
- [100] M. Reetz, M. Drewes, and R. Schwickardi, *Preparation of enantiomerically pure α -n, n-dibenzylamino aldehydes: s-2-(n, n-dibenzyl-amino)-3-phenylpropanal*, Organic syntheses, **1999**, 76, 110-122.
- [101] W. Kirmse, K. Loosen, and E. C. Prolingheuer, *Stereochemie aliphatischer Carbokationen, 13. Protonierte Cyclopropane als Zwischenstufen von 1, 2-Alkylverschiebungen*, Chemische Berichte, **1980**, 113 (1), 129-141.
- [102] J. Liu and Z. Li, *Total synthesis of sweet potato weevil *Cylas formicarius fabricius* sex pheromone (Z)-3-dodecen-1-yl (E)-2-butenate*, Chinese Journal of Applied Chemistry, **2001**, 18 (12), 998-1000.
- [103] C. Heath, J. A. Sonnet, F. I. Proshold, B. Dueben and J. H. Tumlinson, *Identification of sex pheromone produced by female sweet potato weevil, *Cylas formicarius elegantulus* Summers*, J. Chem. Ecol, **1986**, 12, 1489-1503.
- [104] Y. Yen and J. Hwang, *Improved synthesis method and bioactivity of sex pheromone of sweet potato weevil (*Cylas formicarius elegantulus* (Summers))*, Plant Protection Bulletin (Taipei), **1990**, 32 (3), 239-241.
- [105] N. K. P. Phụng, *Phổ NMR sử dụng trong phân tích hữu cơ*, Nhà xuất bản Đại học Quốc gia Thành phố Hồ Chí Minh, **2005**, 3-499.
- [106] J. De Haan and L. Van de Ven, *Configurations and conformations in acyclic, unsaturated hydrocarbons. A ^{13}C NMR study*, Organic Magnetic Resonance, **1973**, 5 (3), 147-153.
- [107] L. M. Yang, L. F. Huang, and T. Y. Luh, *Kumada–Corriu Reactions of Alkyl Halides with Alkynyl Nucleophiles*, Organic letters, **2004**, 6 (9), 1461-1463.
-

- [108] S. Shi, S. P. Nolan, and M. Szostak, *Well-defined palladium (II)–NHC precatalysts for cross-coupling reactions of amides and esters by selective N–C/O–C cleavage*, *Accounts of chemical research*, **2018**, 51 (10), 2589-2599.
- [109] C. W. Cheung, P. Ren, and X. Hu, *Mild and phosphine-free iron-catalyzed cross-coupling of nonactivated secondary alkyl halides with alkynyl grignard reagents*, *Organic letters*, **2014**, 16 (9), 2566-2569.
- [110] O. Vechorkin, A. Godinat, R. Scopelliti, and X. Hu, *Cross-Coupling of Nonactivated Alkyl Halides with Alkynyl Grignard Reagents: A Nickel Pincer Complex as the Catalyst*, *Angewandte Chemie International Edition*, **2011**, 50 (49), 11777-11781.
- [111] K. Mori, *Organic synthesis in pheromone science*, *Molecules*, **2005**, 10 (9), 1023-1047.
- [112] R. N. Gedye, K. C. Westaway, P. Arora, R. Bisson, and A. H. Khalil, *The stereochemistry of the Wittig reactions of allylic phosphoranes and phosphonate esters with aldehydes*, *Canadian Journal of Chemistry*, **1977**, 55 (7), 1218-1228.
- [113] T. Uehara, H. Naka, S. Matsuyama, T. Ando, and H. Honda, *Identification of conjugated pentadecadienals as sex pheromone components of the sphingid moth, *Dolbina tancrei**, *Journal of chemical ecology*, **2013**, 39 (11-12), 1441-1447.
- [114] L. N. Mander and C. M. Williams, *Chromatography with silver nitrate: part 2*, *Tetrahedron*, **2016**, 72 (9), 1133-1150.
- [115] T. A. van Beek and D. Subrtova, *Factors involved in the high pressure liquid chromatographic separation of alkenes by means of argentation chromatography on ion exchangers: Overview of theory and new practical developments*, *Phytochemical Analysis*, **1995**, 6 (1), 1-19.
- [116] J.-C. Tseng, M.-Y. Wu, and W.-L. Huang, *Improved practical synthesis of the sex pheromone of female sweet potato weevil, *Cylas formicarius**, *International Journal of Applied Sciences and Engineering*, **2013**, 11, 293-300.
- [117] A. Jones and G. Wells, *The comparative metabolism of 2-bromoethanol and ethylene oxide in the rat*, *Xenobiotica*, **1981**, 11 (11), 763-770.
-

- [118] J. A. Ávalos and A. Soto, *Study of chromatic attraction of the red palm weevil, Rhynchophorus ferrugineus using bucket traps*, Bulletin of Insectology, **2015**, 68 (1), 83-90.
- [119] A. C. Oehlschlager, C. M. Chinchilla, L. M. Gonzalez, L. Jiron, R. Mexzon, and B. Morgan, *Development of a pheromone-based trapping system for Rhynchophorus palmarum (Coleoptera: Curculionidae)*, Journal of Economic Entomology, **1993**, 86 (5), 1381-1392.
- [120] H. El-Shafie and J. Faleiro, *Optimizing components of pheromone-baited trap for the management of red palm weevil, Rhynchophorus ferrugineus (Coleoptera: Curculionidae) in date palm agro-ecosystem*, Journal of Plant Diseases and Protection, **2017**, 124 (3), 279-287.
- [121] L. V. Vang, M. Kinjo, F. Komai and T. Ando, *Sex pheromones of five Olethreutine species (Lepidoptera: Tortricidae) associated with the seedlings and fruits of mangrove plants in the Ryukyu Islands, Japan: Identification and field evaluation*, Journal of Chemical Ecology, **2005**, 31 (4), 859-878.
- [122] K. Mori, *Absolute configuration of (-)-4-methylheptan-3-ol, a pheromone of the smaller european elm bark beetle, as determined by the synthesis of its (3R, 4R)-(+)-and (3S, 4R)-(+)-isomers*, Tetrahedron, **1977**, 33 (3), 289-294.
- [123] A. Zada, S. Ben-Yehuda, E. Dunkelblum, M. Harel, F. Assael, and Z. Mendel, *Synthesis and biological activity of the four stereoisomers of 4-methyl-3-heptanol: main component of the aggregation pheromone of Scolytus amygdali*, Journal of chemical ecology, **2004**, 30 (3), 631-641.
- [124] R. Oi and K. B. Sharpless, *3-[(1S)-1, 2-Dihydroxyethyl]-1, 5-Dihydro-3H-2, 4-Benzodioxepine: 1, 2-Ethanediol, 1-(1, 5-dihydro-2, 4-benzodioxepin-3-yl)-, (S)-*, Organic syntheses, **2003**, 73, 1.
- [125] J. M. Chong, M. A. Heuft, and P. Rabbat, *Solvent effects on the monobromination of alpha, omega-diols: A convenient preparation of omega-bromoalkanols*, The Journal of organic chemistry, **2000**, 65 (18), 5837-5838.
- [126] A. J. de Oliveira, I. T. Souza, V. B. Bernardo, L. C. Santos, M. R. F. de Lima, H. F. Goulart, *et al.*, *Monobromination of α , ω -Diols: Highly Efficient Preparation of Synthetic Intermediates*, ChemistrySelect, **2019**, 4 (36), 10843-10845.
-

- [127] C. Claver, J. Delgado, O. Benkirane, and D. Curulla-Ferré, *Advances in the preparation of highly selective nanocatalysts for the semi-hydrogenation of alkynes using colloidal approaches*, **2017**, 46, 12381-12403.
- [128] A. V. Martynov, V. A. Potapov, S. V. Amosova, N. A. Makhaeva, I. P. Beletskaya, and L. Hevesi, *Cross-coupling of (Z)-1, 2-bis (ethylseleno) ethene with the Grignard reagents*, *Journal of organometallic chemistry*, **2003**, 674 (1-2), 101-103.
- [129] D. Zargarian and H. Alper, *Palladium-catalyzed hydrocarboxylation of alkynes with formic acid*, *Organometallics*, **1993**, 12 (3), 712-724.
- [130] J. M. Brunel, *Pd/P (t-Bu) 3: A mild catalyst for selective reduction of alkenes under transfer-hydrogenation conditions*, *Synlett*, **2007**, 330-332.
- [131] Y. Inoue, K. Goan, and T. Hakushi, *Vacuum UV photolyses of some bichromophoric alkenes possessing hydroxyl or methoxycarbonyl group*, *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, **1985**, 58 (8), 2217-2220.
- [132] M. Matsukawa, T. Tabuchi, J. Inanaga, and M. Yamaguchi, *SmI₂-induced deoxygenation of epoxides and its application to carbonyl methylenation in combination with iodomethylation*, *Chemistry Letters*, **1987**, 16 (10), 2101-2102.
- [133] R. Dahill Jr, *Convenient synthesis of cis-3-hexen-1-ol*, *Journal of Chemical and Engineering Data*, **1972**, 17 (3), 399.
- [134] A. Furuhashi, K. Onishi, A. Fujita, and K. Kogami, *Novel Synthesis of (Z)-3-hexen-1-ol and cis-Jasmone*, *Agricultural and Biological Chemistry*, **1982**, 46 (7), 1757-1761.
- [135] T. Kobayashi, *Reductive cleavage of 5, 6-dihydro-2h-pyran derivatives: facile synthesis of cis-3-hexenol*, *Synthesis*, **1980**, 492-493.
- [136] L. Crombie and L. J. Rainbow, *Ring scission of cyclic β -halogeno-ethers with samarium di-iodide: a synthesis of (E)-and (Z)-enynols*, *Tetrahedron letters*, **1988**, 29 (49), 6517-6520.
- [137] Đ. C. Hien, *Tổng hợp (Z)-9-tetradecenyl acetate, thành phần pheromon giới tính của bướm sâu xám (Agrotis ipsilon Hufnagel)*, *Tạp chí Hóa học*, **2015**, 53 (4e3), 56-59.
-

- [138] Đ. C. Hiền, *Tổng hợp (E)-10-hexadecenal và (E)-11-hexadecen-1-ol bằng phản ứng Wittig dưới điều kiện siêu âm*, Tạp chí hóa học, **2009**, 47 (4A), 86-90.
- [139] C. N. Q. K. Huỳnh Thị Ngọc Linh, Nguyễn Thị Huyền Trang, and P. K. S. v. L. V. Vàng, *Nghiên cứu điều kiện thích hợp cho việc áp dụng pheromone giới tính của sùng khoai lang, *Cylas formicarius* fab trên đồng ruộng*, Trường đại học Cần Thơ, **2012**, 21b, 54-61.
- [140] M. Dilipkumar, S. Erwan-Shah, A. Anuar, and A. Sivapragasam, *A sex pheromone-baited trapping system for management of sweetpotato weevil, *Cylas formicarius* (Coleoptera: Brentidae)*, Journal of Applied Entomology, **2019**, 143 (4), 408-416.
-

PHỤ LỤC
