

УДК 547.421.5

Малле ШМИДТ*, [Тийт КААЛ] *, Ааре КУУЗИК**, Койт ЛЭЭТС*

СИНТЕЗ АНАЛОГОВ ЮВЕНИЛЬНОГО ГОРМОНА

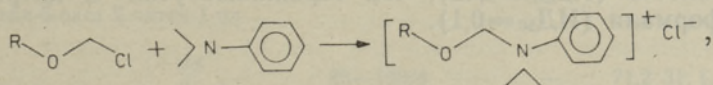
12. СМЕШАННЫЕ ФОРМАЛИ МЕТИЛЗАМЕЩЕННЫХ
АЛКОКСИАЛЛИЛОВЫХ СПИРТОВ

Недавно выявлен новый перспективный тип инсектицидов ювеноидного действия — смешанные формали терпеноидных спиртов [1]. Последние получают взаимодействием спиртов с алкоксихлорметанами [2]. Однако исходные соединения — алифатичные терпеновые спирты — являются дорогостоящими соединениями. Необходимо указать, что высокая стоимость наиболее известных высокоактивных ювеноидов стала одним из основных препятствий к более крупномасштабному их применению на практике. Исходя из этого нам показалось интересным провести синтез ряда смешанных формалей на базе более доступного и дешевого сырья и изучить их в качестве потенциально новых ювеноидов. С этой целью синтезированы некоторые оксааналоги терпеноидных спиртов.

По литературным данным, синтез алкоксиаллиловых спиртов довольно сложен и требует применения труднодоступных метилвинилкетона и этоксикарбонилметанфосфоната. При этом суммарные выходы оксаспиртов не превышают 10% [3].

Нами для получения упомянутых спиртов применен более простой метод, заключающийся в превращении алкоксиалкенилхлорида (продукта теломеризации изопрена с алкоксихлорметанами [4]) в ацетат при помощи ацетата калия в диметилформамиде (ДМФА) [5] и омылении получаемого ацетата в соответствующий алкоксиаллиловый спирт водным раствором NaOH. Вторичные алкоксиалкенилхлориды (продукты теломеризации пиперилена с алкоксихлорметанами [6]) превращали в соответствующий спирт омылением водным раствором Na₂CO₃.

Под действием третичного амина (N,N-диметилфениламина) алкоксихлорметаны превращаются в четвертичную соль [7, 8]:



последующим взаимодействием которой с алкоксиспиртами легко получают целевые алкоксиаллиловые формали.

* Eesti Teaduste Akadeemia Keemia Instituut (Институт химии Академии наук Эстонии). 200108 Tallinn, Akadeemia tee 15. Estonia.

** Eesti Teaduste Akadeemia Zooloogia ja Botaanika Instituut (Институт зоологии и ботаники Академии наук Эстонии). 202400 Tartu, Vanemuise 21. Estonia.

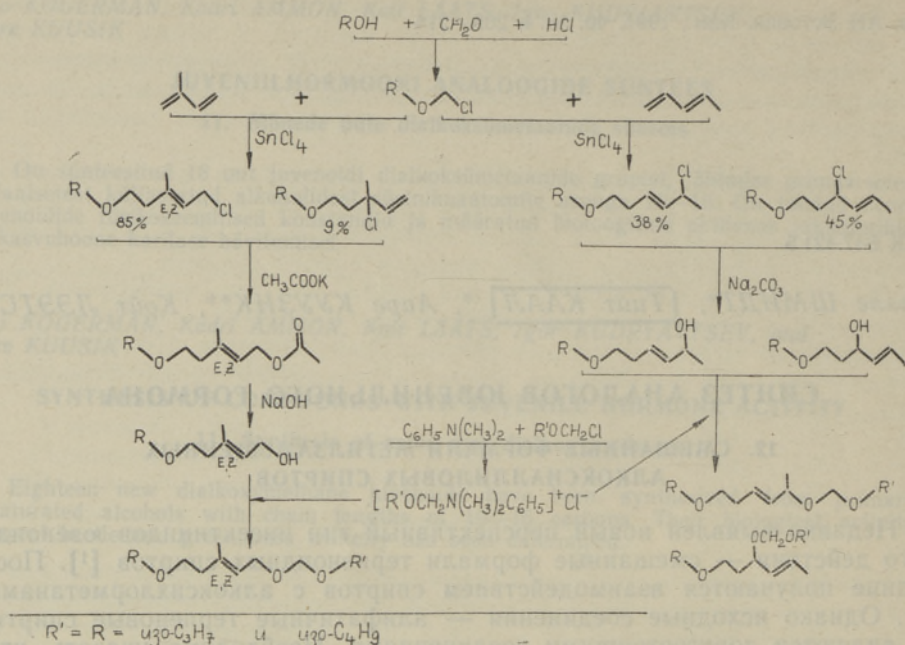


Схема синтеза смешанных формалей метилзамещенных алкоксиаллиловых спиртов

Общая схема синтеза смешанных формалей метилзамещенных алкоксиаллиловых спиртов показана на рисунке. Строение и изомерный состав полученных соединений доказаны ЯМР¹³C-спектрами. Поскольку в ¹³C-спектрах химические сдвиги *E*- и *Z*-изомеров изопреноидных производных хорошо различаемы [9], их можно определить в смесях. Соотношение *E*- и *Z*-изомеров, а также содержание других изомеров определены при помощи ГЖХ-анализа. Физико-химическая характеристика промежуточных и целевых продуктов приведена в табл. 1 и 2.

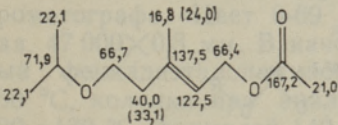
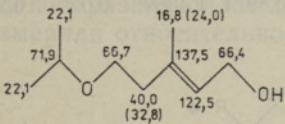
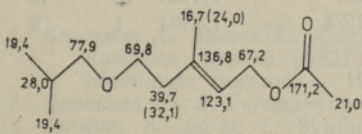
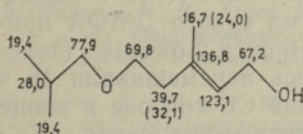
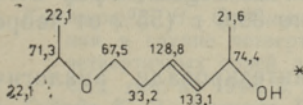
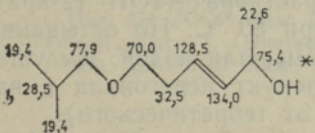
Ювенильную активность синтезированных формалей определяли на большом мучном хрущаке (*Tenebrio molitor*) и восковой огневке (*Galleria melonella*), выражая ее в единицах ИД₅₀ — минимальной дозе (мкг/особь), которая вызывает внешнеморфологические изменения на 50% (табл. 2).

Оказалось, что соединения I—III по биологической активности не уступают соединениям, полученным из терпеноидных спиртов [1]. Соединение III — 3-метил-5-изобутоксн-2-пентенилизобутилформаль — проявило на мучном хрущаке гораздо большую ювенильно-гормональную активность (ИД₅₀=0,02), чем геранилизобутил- и цитронеллил-изобутилформали (ИД₅₀=0,1).

Экспериментальная часть

Исходные изопропоксн- и изобутокснхлорметаны синтезировали по методике Анри—Литтершайда [2]. Теломеризацию с 1,3-пентадиеном (пипериленом) и 2-метил-1,3-бутадиеном (изопреном) проводили по методикам, описанным в [4, 6]. Характеристика полученных алкокснхлоридов приведена в этих же работах.

Строение и основные свойства алкоксиалкениловых спиртов и ацетатов

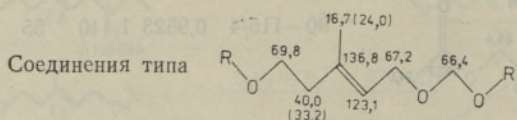
Соединение и химические сдвиги в ЯМР ¹³ C-спектрах, м. д.	Т. кип., °C/мм рт. ст.	d_4^{20}	n_D^{20}	Выход, %	ГЖХ-анализ	
					содержание изомеров, %	относительное время удерживания
	90—115/4	0,9523	1,440	55	38 Z 60 E	0,89 1
ацетат 3,7-диметил-6-окса-2-октен-1-ола						
	103—105/4	0,9256	1,4522	72,4	38 Z 60 E	0,80 1
3,7-диметил-6-окса-2-октен-1-ол						
	95—105/5	0,9373	1,440	61	42 Z 56 E	0,88 1
ацетат 3,8-диметил-6-окса-2-нонен-1-ола						
	98—100/3	0,9125	1,4508	82	38 Z 53 E	0,79 1
3,8-диметил-6-окса-2-нонен-1-ол						
	76—86/4	—	—	64	36 1, 2- аддукты 62 1, 4- аддукты	0,89 1
1,7-диметил-6-окса-2-октен-1-ол						
	86—100/4	—	—	71,2	31 1, 2- аддукты 66 1, 4- аддукты	0,88 1
1,8-диметил-6-окса-2-нонен-1-ол						

* Смесь с другими изомерами.

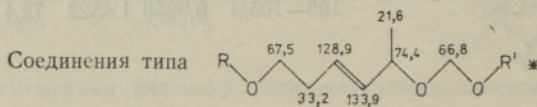
Цифры обозначают химические сдвиги ядер ¹³C от ТМС для E- и Z-изомеров (в скобках). При отсутствии последних сдвиги в обоих изомерах одинаковы.

Характеристика и ювенильная активность алкоксиформалей на тест-объектах

Соединение	R	R'	Выход, % (последний этап)	Т. кип., °C/мм рт. ст.	d_4^{20}	n_D^{20}	ИД ₅₀ , мкг/особь	
							большой мучной хрушак	восковая огневка



I	изо-C ₃ H ₇ -	изо-C ₃ H ₇ -	21 (68)	100—108/4	0,9148	1,4420	0,2	5
II	изо-C ₃ H ₇ -	изо-C ₄ H ₉ -	23 (70)	118—125/5	0,9018	1,4381	0,1	2
III	изо-C ₄ H ₉ -	изо-C ₄ H ₉ -	23 (70)	130—132/4	0,8974	1,4389	0,02	0,2



IV	изо-C ₃ H ₇ -	изо-C ₃ H ₇ -	20 (65)	86—93/4	—	1,4121	20	10
V	изо-C ₄ H ₉ -	изо-C ₃ H ₇ -	22 (69)	103—112/4	—	1,4304	1	5

* Смесь с другими изомерами.

Получение ацетата 3,7-диметил-6-окса-2-октен-1-ола. К 40 г свеже-прокаленного ацетата калия (0,41 моля) в 400 мл сухого ДМФА прибавляли 64 г (0,36 моля) 1-хлор-3,7-диметил-6-окса-2-октена (теломера изопрена с изопропоксихлорметаном). Смесь перемешивали 16 ч при 50 °С. В ходе реакции определяли содержание Cl, которое в конце реакции не должно превышать 0,5%. Отфильтровывали осадок KCl и отгоняли ДМФА при давлении 20 мм рт. ст. Остаток промывали водой и извлекали эфиром. После высушивания на MgSO₄ эфир отгоняли и продукт перегоняли в вакууме. Получено 39,6 г (55% от теоретического) ацетата.

Ацетат 3,8-диметил-6-окса-2-нонен-1-ола синтезировали аналогичным способом (табл. 1).

Омыление ацетата 3,7-диметил-6-окса-2-октен-1-ола. 37,4 г (0,19 моля) ацетата алкоксиспирта и 160 мл 10%-ного раствора NaOH (2-кратный избыток) перемешивали в течение 8 ч при 80 °С. По остывании отделяли щелочной слой, продукт реакции промывали водой. Высушивали на MgSO₄, осадок отфильтровывали, продукт перегоняли в вакууме. Получили 21,0 г алкоксиспирта (70% от теоретического).

Таким же способом синтезировали 3,8-диметил-6-окса-2-нонен-1-ол (табл. 1).

Вторичные алкоксихлориды (продукты теломеризации 1,3-пентадиена с алкоксихлорметанами) превращали в соответствующий спирт омылением водным раствором Na₂CO₃ или NaHCO₃ по методике [10].

В продуктах гидролиза обычно остается небольшое количество неомыленного хлорида (содер. хлора 1—2%). Для очистки от него спиртов использовали метод, основанный на реакции алкилирования моноэтаноламина [11].

Синтез смешанных формалей из алкоксиаллиловых спиртов осуществляли по методу, описанному в [1].

ГЖХ-анализ алкоксихлоридов: хроматограф «Хром-5» с ПИД, колонка стеклянная, $24\,000 \times 0,27$ мм, жидкая фаза — ТСЕР. Скорость газа-носителя (аргона) $1,5\text{ см}^3/\text{мин}$, температура испарителя 180°C , колонки 60°C .

Анализ ацетатов, спиртов и смешанных формалей проводили на хроматографе «Цвет 6-69 А» с ПИД, колонка стеклянная, капиллярная, $47\,000 \times 0,3$ мм. В качестве жидкой фазы применяли высокополярный фенилдиэтаноламиносукцинат. Температура испарителя $240\text{—}260^\circ\text{C}$, колонки при анализе алкоксиспиртов $100\text{—}110^\circ\text{C}$, ацетатов $120\text{—}130^\circ\text{C}$, формалей $140\text{—}150^\circ\text{C}$.

ЯМР¹³С-спектры снимали на спектрометрах WH-90 и AM-500 с рабочими частотами для ¹³С 22,63 МГц и 125,76 МГц соответственно (с полной развязкой от протонов) в растворе CDCl₃. Химические сдвиги измеряли относительно внутреннего стандарта — ТМС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Когерман А., Аммон К., Лэзтс К., Кудрявцев И., Куузик А. Синтез аналогов ювенильного гормона (АЮГ). 10. Новый тип АЮГ — смешанные формали терпеноидных спиртов. — Изв. АН Эстонии. Хим., 1991, 40, 1, 73—75.
2. Поконова Ю. В. Галоидэфиры. Москва, Химия, 1966, 38—41, 82.
3. Jarolim, V., Sorm, F. Synthesis of some 9-oxa and 10-oxa analogues of allylic juvenoids. — Collect. Czech. Chem. Commun., 1975, 40, 4, 1059—1069.
4. Лэзтс К., Каал Т., Шмидт М., Кудрявцева К. Влияние природы катализатора на теломеризацию изопрена с α -хлорметилизопропиловым эфиром. — Изв. АН ЭССР. Хим., 1980, 29, 3, 232—234.
5. Назаров И. Н., Гусев Б. П., Гунар В. И. Производные ацетилена. Полный синтез изопреноидных спиртов (линалоола, гераниола, нерола, неролидола, фарнезола, гераниллиналиола и фитола). — Ж. общ. хим., 1958, 28, 6, 1444—1458.
6. Лэзтс К., Шмидт М., Вялимяэ Т., Каал Т. Теломеризация 1,3-пентадиена с изобутоксиметилхлоридом. — Изв. АН ЭССР. Хим., 1985, 34, 1, 55—57.
7. Мамедов Ш., Аванесян М. А. Исследование в области простых эфиров гликолей и их производных. XXXVI. Синтез и химическое превращение простых эфиров метиленгликоля. — Ж. общ. хим., 1961, 31, 11, 3556—3560.
8. Курсанов Д. Н., Сеткина В. Н., Родионов В. Н. О реакциях обмена и расщепления в группе четвертичных солей аммония. О взаимодействии со спиртами четвертичных солей аммония типа $[\text{R}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{N}]^+\text{X}^-$. — Изв. АН СССР. Отд. хим. н., 1948, 2, 228.
9. Сийрде К. Э., Вялимяэ Т. К., Пехк Т. И., Эрм А. Ю., Ранг Х. А., Лэзтс К. В. К изучению ионно-каталитической теломеризации. XVIII. О составе синтетического 6-метилцитрала. — Ж. орг. хим., 1979, 15, 10, 2028—2034.
10. Лэзтс К., Когерман А. Изучение гидролиза геранил- и фарнезилхлоридов. — Изв. АН ЭССР. Хим. Геол., 1969, 18, 1, 43—49.
11. Лэзтс К., Каал Т. Очистка терпеновых спиртов при помощи моноэтаноламина. — Изв. АН ЭССР. Хим., 1978, 27, 4, 291—292.

Поступила в редакцию
19/VI 1991

JUVENILHORMOONI ANALOOGIDE SÜNTEES

12. Metüülasendatud alkoksüallüülsete alkoholide segaformaalid

On välja töötatud juvenilhormooni analoogide — metüülasendatud alkoksüallüülsete alkoholide segaformaalide — sünteesimeetod, toodud vahe- ja lõpp-produktide füüsikalised konstandid, TMR ^{13}C -spektri karakteristikud ja lõpp-produktide juveniilne aktiivsus katsetes *Tenebrio molitor*'iga ja *Galleria mellonella*'ga.

Malle SCHMIDT, [Tiit KAAL], Aare KUUSIK, and Koit LAATS

SYNTHESIS OF COMPOUNDS WITH JUVENILE HORMONE ACTIVITY

12. Mixed formals derived from alkoxyallylic alcohols

Synthesis of the mixed formals derived from alkoxyallylic alcohols with juvenile hormone activity has been carried out. The physical constants of intermediates and reaction products, characteristics of their NMR ^{13}C spectra, and juvenile activity in the experiments with *Tenebrio molitor* and *Galleria melonella* are given.