

К. ЛЭЭТС, А. КОГЕРМАН, Кадри АММОН

СИНТЕЗ НЕКОТОРЫХ АНАЛОГОВ ЮВЕНИЛЬНОГО ГОРМОНА

Известно, что некоторые синтетические соединения с алифатической сесквитерпеновой структурой влияют на метаморфоз насекомых подобно ювенильному гормону (ЮГ) [1] и могут применяться в качестве нетоксичных средств для защиты растений от насекомых-вредителей.

По литературным данным [2], среди таких веществ особенно активны дигидрохлорид метилового эфира фарнезиловой кислоты (V) и т. н. смесь Лоу — продукт гидрохлорирования фарнезиловой кислоты в растворе этанола, главным компонентом которой является дигидрохлорид этилового эфира этой кислоты.

Известные способы получения этих соединений либо основаны на дефицитных и дорогих природных терпеновых соединениях, либо представляют собой многостадийные сложные синтезы с небольшими выходами.

В настоящей работе для создания сесквитерпенового скелета этих соединений применен одностадийный синтез их — теломеризация изопрена с его гидрохлоридами [3].

Из суммарного теломера изопрена предложенным одним из нас способом [4] получена смесь алифатических терпеновых альдегидов. Из этой смеси, состоящей в основном из цитраля и фарнезаля, путем вакуумной разгонки выделена фракция фарнезаля. Последняя окислялась в фарнезиловую кислоту по методике Шинца [5]. Сырая фарнезиловая кислота использовалась для синтеза ее метилового эфира. По литературным данным [5, 6], для этого применялся малодоступный диазометан. Мы использовали диметилсульфат, давший вполне удовлетворительные результаты. Полученный эфир очищался путем вакуумной разгонки и затем превращался в дигидрохлорид. Необходимо отметить, что не удалось гидрохлорирование газообразным хлористым водородом в растворе хлорсодержащих растворителей — дихлорэтана и четыреххлористого углерода. Успешно прошла эта реакция в растворе метилового спирта.

Для получения смеси Лоу сырая фарнезиловая кислота предварительно очищалась путем вакуумной разгонки. Узкокипящая фракция перегнанной фарнезиловой кислоты затем гидрохлорировалась в растворе этанола.

Кроме этих соединений, нами синтезирован метиловый эфир 3,7-диметоксифарнезиловой кислоты (VI). Вместо описанного в литературе [7] сложного синтеза терпеновых метоксипроизводных путем оллоксимеркурирования с последующей демеркуризацией при помощи NaBH_4 мы использовали действие метилата натрия на 3,7-дигидрохлорид метилфарнезоата.

Проведенные во Всесоюзном научно-исследовательском институте

защиты растений* первичные лабораторные биологические испытания синтезированных препаратов на вредной черепашке показали, что все они обладают ЮГ-активностью, правда, несколько уступающей активности чистых цис-, транс-изомеров дигидрохлорида этилфарнезоата [8].

Экспериментальная часть

Теломеризация изопрена с его гидрохлоридами проводилась по методике, разработанной и описанной ранее [3]. Контроль чистоты исходных, промежуточных веществ и продуктов (кроме дигидрохлоридов) проводился методом ГЖХ на приборе Хром-2 с пламенно-ионизационным детектором и колонками с 7% полиэтиленгликоля 4000 на хромосорбе W.

Фарнезаль (II). Синтезированная из теломера по методике [4] смесь терпеновых альдегидов (860 г) была разогнана в вакууме. Получено 52 г фракции фарнезала при т. кип. 138—145°C (1 мм); n_D^{20} — 1,4985.

Фарнезиловая кислота (III). Фарнезаль (26,4 г) растворялся в метаноле (50 мл) и к нему добавлялся раствор 420 г азотнокислого серебра в 45 мл воды, смесь охлаждалась до —10°. Затем при помешивании примерно в течение 1 ч туда же вливался раствор 26 г едкого натра в 300 мл воды. Перемешивание продолжалось еще 3 ч при комнатной температуре, раствор декантировался с осадка, который промывали горячей водой. После охлаждения водный раствор промывался эфиром и затем нейтрализовался 50%-ным раствором серной кислоты. Выделившееся масло отделялось, водный раствор промывался эфиром, эфирная вытяжка присоединялась к маслу. После промывки и высушивания эфир отгонялся. Остаток (26,0 г) представлял собой сырую фарнезиловую кислоту.

Метиловый эфир фарнезиловой кислоты (IV). 5,8 г измельченного безводного поташа было суспендировано в 50 мл ацетона. К суспензии при температуре кипения ацетона и размешивании в течение 1 ч добавляли раствор 10,2 г сырой фарнезиловой кислоты и 5,3 г диметилсульфата в ацетоне. Перемешивание продолжалось 3 ч, затем осадок охлаждался, отфильтровывался и отгонялся ацетон. Остаток перегонялся в вакууме. Получено 5,3 г метилового эфира фарнезиловой кислоты (смесь геометрических изомеров) с т. кип. 130—135° (1 мм), n_D^{20} — 1,4818. Найдено, %: С — 76,81, Н — 10,45. $C_{16}H_{26}O_2$. Вычислено, %: С — 76,75, Н — 10,46.

Метиловый эфир 7,11-дихлор-3,7,11-триметилдодекаен-2-овой кислоты (V). Через раствор 8,75 г метилового эфира фарнезиловой кислоты в 80 мл метанола при 0° пропускали газообразный хлористый водород до насыщения. Прирост веса реакционной смеси составил 59 г. После отстаивания в течение ночи был отогнан метанол под вакуумом. Остаток растворили в петролейном эфире и промыли водой до нейтральной реакции. После отгонки растворителя в остатке оказалось желтое масло — 8,7 г, n_D^{20} — 1,4841. Найдено, %: Cl — 21,50. $C_{16}H_{28}Cl_2$. Вычислено, %: Cl — 21,93.

Метиловый эфир 7,11-диметокси-3,7,11-триметилдодекаен-2-овой кислоты (VI). К 3,9 г (V) добавлялся метанольный раствор метилата натрия, приготовленный из 0,7 г металлического натрия и 15 мл абсолютного метанола. После содержания при комнатной температуре в течение

* Авторы выражают глубокую благодарность кандидатам биологических наук В. Н. Бурову и А. П. Сазонову за проведение опытов по определению ЮГ-активности.

ние 3 суток добавили 0,3 г Na в 10 мл метанола и реакционную смесь кипятили в течение 48 ч, затем вылили в холодную воду, органический слой отделили, водный промыли эфиром и эфирную вытяжку присоединили к органическому слою; полученный слой промыли водой до нейтральной реакции, высушили и эфир отогнали. Остаток (2,7 г) был очищен пропусканием через колонку с Al_2O_3 ; элюат — смесь эфира с петролейным эфиром (1:1). Получено 2,3 г очищенного (VI), n_D^{20} — 1,4797. Найдено, %: C — 68,52, H — 10,86. $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{O}_4$. Вычислено, %: C — 68,75, H — 10,90.

Смесь Лоу (VII). 9,0 г сырой фарнезиловой кислоты перегоняли в вакууме: выделено 6,0 г фракции с т. кип. 148—157° (2 мм); n_D^{20} — 1,4962. 5,7 г этой фракции было растворено в 150 мл абсолютного этанола и обработано газообразным хлористым водородом по методике синтеза (V). Получено желтое масло (5,6 г), которое не подвергалось дальнейшей очистке.

Выводы

Разработан простой способ синтеза трех аналогов ЮГ: метил-7,11-дихлор-3,7,11-триметил-2-додеценоата (V), этил-7,11-дихлор-3,7,11-триметил-2-додеценоата (VII) и метил-7,11-диметокси-3,7,11-триметил-2-додеценоата на базе продуктов теломеризации изопрена с его гидрохлоридами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wigglesworth, V., J. Insect. Physiol., 15, 73 (1969).
2. Law, J., Yunan, C., Williams, C., Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 55, 576 (1966).
3. Лээтс К. В., ЖОХ, 28, 1823 (1958).
4. Лээтс К., Кудрявцев И., Когерман А., Ранг Х., Краав Л., Тенг С., Авт. свидет. СССР 539024; Изобретения, открытия, товарные знаки. Бюлл., № 46 (1976).
5. Caliezi, A., Schinaz, H., Helv. Chim. Acta, 32, 2556 (1949).
6. Romanuk, M., Slama, K., Sorm, F., Proc. Acad. Sci. USA, 57, 349 (1967).
7. Wakabayshi, N., J. Med. Chem., 12, 191 (1969).
8. Кример М. З., Шамшурин А. А., Спектор В. И., Кривошекова О. Е., Гампер Н. М., Сазонов А. П., ЖОрХ, 7, 1367 (1971).

Институт химии
Академии наук Эстонской ССР

Поступила в редакцию
13/X 1975

K. LAATS, A. KOGERMAN, Kadri AMMON

MÖNINGATE JUVENIILHORMOONI ANALOOGIDE SÜNTEES

Artiklis on esitatud kolme juveniilhormooni analoogi — metüül-7,11-dikloor-3,7,11-trimetüül-2-dodetsenoaadi, etüül-7,11-dikloor-3,7,11-trimetüül-2-dodetsenoaadi ja metüül-7,11-dimetoksi-3,7,11-trimetüül-2-dodetsenoaadi lihtsad sünteesimenetlused. Lähteainena on kasutatud isopreeni telomerisatsiooniprodukte.

K. LAATS, A. KOGERMAN, Kadri AMMON

SYNTHESIS OF SOME JUVENILE HORMONE ANALOGS

3 juvenile hormone analogs — methyl-7,11-dichloro-3,7,11-trimethyl-2-dodecenoate, ethyl-7,11-dichloro-3,7,11-trimethyl-2-dodecenoate and methyl-7,11-dimetoxy-3,7,11-trimethyl-2-dodecenoate are synthesized from telomerization products of isoprene.