

А. МААСАЛУ, Сигне ТЕНГ, Т. ВЯЛИМЯЭ, К. ЛЭЭТС

СИНТЕЗ И СПЕКТРОСКОПИЯ ЯМР ¹³C ЭТИЛ-3,7,11-ТРИМЕТИЛ-2,4-ДОДЕКАДИЕНОАТА

Алкил-3,7,11-триметилдодекадиеноаты являются эффективными аналогами ювенильного гормона [1]. Этил-3,7,11-триметил-2(E),4(E)-додекадиеноат, известный под названием альтозар, нашел применение в борьбе с вредными насекомыми [2]. Перед нами стояла цель исследовать возможности синтеза этил-3,7,11-триметил-2,4-додекадиеноата на базе 3,7-диметиллоктан-1-ола — побочного продукта синтеза душистых веществ и определить его биологическую активность.

Наиболее подходящий путь синтеза этил-3,7,11-триметил-2,4-додекадиеноата состоит из трех этапов: окисление 3,7-диметиллоктан-1-ола, конденсация полученного 3,7-диметиллоктан-1-оля с ацетоном и реакция Реформатского взаимодействием полученного 6,10-диметил-3-ундецен-2-она с этилбромацетатом. Среди методов получения этил-3,7,11-триметил-2,4-додекадиеноата, описанных в литературе [3–10], имеется указание на реакцию 6,10-диметил-3-ундецен-2-она с этилбромацетатом в присутствии триметилбората [8], но выход и состав продукта не приведены.

Для окисления исходного 3,7-диметиллоктан-1-ола до 3,7-диметиллоктан-1-оля использовали метод газофазного дегидрирования. В литературе есть данные об использовании в качестве катализаторов этого процесса меди при 370–380°C [11], золота [12], медь-цинка [13]. В данной работе катализатором служили медные стружки, реакционной камерой — вертикальная трубка, обогреваемая навитой поверх асбестовой изоляции электрической спиралью. Для выяснения оптимальных условий получения 3,7-диметиллоктан-1-оля провели ряд опытов, изменяя температуру от 200° (выход 16% от теор.) до 350° (полное пропускание) через систему воздуха, содержащего эквивалентное количество кислорода. Увеличение количества воздуха привело к понижению выхода (при соотношении спирт : кислород = 1 : 2 выход альдегида 17%). В таблице приведены данные дегидрирования 0,15 моля 3,7-диметиллоктан-1-оля, служившие основой при выборе оптимальных условий для препаративного синтеза.

Номер опыта	Температура, °C (±5)	Время добавления смеси, мин	Продукт			Выход от теоретического, %
			Количество, г	3,7-диметиллоктан-1-аль, %	3,7-диметиллоктан-1-ол, %	
1	230	42	15,7	69	18	46
2	240	64	10,0	71	11	30
3	240	34	11,0	68	18	32
4	240	21	13,8	50	37	30
5	250	46	14,3	55	26	34
6	270	45	11,8	58	11	29

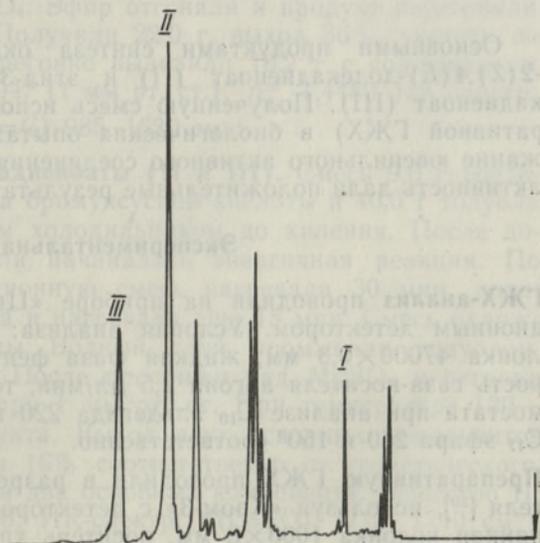
6,10-Диметил-3-ундецен-2-он синтезировали конденсацией 3,7-диметиллоктан-1-оля с ацетоном. В [14] эта реакция проводилась в 2 н. растворе КОН в этиловом спирте при комнатной температуре в течение 48 ч с 10-кратным избытком ацетона. Выход 70,8%. При повторении данной реакции нами были получены в основном высшие продукты конденсации. Для разработки метода синтеза 6,10-диметил-3-ундецен-2-она мы учли общие положения по подобным реакциям. Из катализаторов были изучены спиртовые растворы КОН и NaOH, этилат натрия и гидроокись бария. Лучшие результаты получены при наличии в реакционной смеси 1%-ных концентраций КОН или NaOH. Оптимальное время реакции 1—3 ч в зависимости от количеств реагирующих веществ. Температура в изучаемых пределах (20—40°) не оказывала заметного влияния на ход реакции. Использовали 5—10-кратный избыток ацетона. При остальных приблизительно одинаковых условиях изменение соотношения реагирующих веществ не отражалось на выходе целевого продукта. Продукт реакции дистиллировали в колбе с небольшим дефлегматором и получили 6,10-диметил-3-ундецен-2-он (I) с чистотой 56—70% в зависимости от опыта. Для получения этил-3,7,11-триметил-2,4-додекадиеноата провели реакцию Реформатского [15], несколько изменив ее обычный ход (избыток цинка и этилбромацетата, дегидратация уксусным ангидридом без выделения промежуточного продукта). Изменения упростили ход работы, но не привели к заметному повышению выхода. Состав продукта показан на хроматограмме (рисунок). Два основных компонента (II и III) выделили при помощи препаративной ГЖХ и подвергли структурному анализу.

Критерием определения структуры и конфигурации соединений I—III методом спектроскопии ЯМР ^{13}C служило сравнение экспериментальных химических сдвигов с расчетными. Последние были получены из уже известных химических сдвигов некоторых модельных алкенов [16], алкадиенов [17] и ненасыщенных альдегидов [18] с помощью принципа структурной аддитивности.

Так как соединения I—III представляют собой индивидуальные вещества, то отнесение линий в их спектрах ЯМР ^{13}C не вызывало затруднений.

Конфигурацию двойной связи $\Delta_{2,3}$ в соединении I определяли по химическому сдвигу C_4 . Известно [16], что углеродный атом алкенов в α -положении к двойной связи имеет химический сдвиг ~ 27 м.д. в *Z*-изомере и ~ 32 м.д. в *E*-изомере. Изменения конфигурации двойной связи от *E* до *Z* сопровождается, таким образом, сильнопольное смещение на ~ 5 м.д., обусловленное большими стерическими 1,4-взаимодействиями атомов углерода, непосредственно связанных с sp^2 -угле-

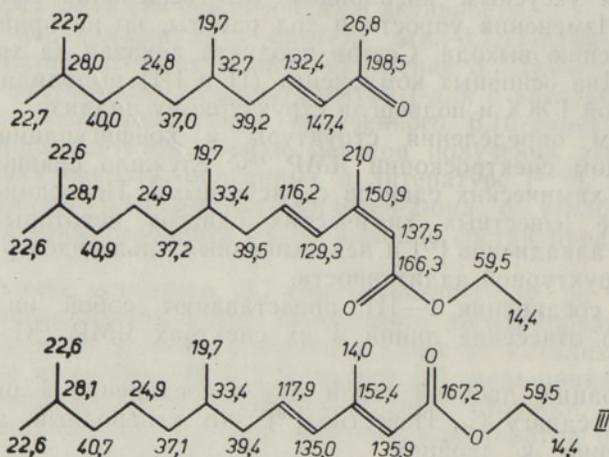
Хроматограмма синтеза этил-3,7,11-триметил-2,4-додекадиеноата: 6,10-диметил-3(*E*)-ундецен-2-он (I), этил-3,7,11-триметил-2(*Z*), 4(*E*)-додекадиеноат (II), этил-3,7,11-триметил-2(*E*), 4(*E*)-додекадиеноат (III).



родами в *Z*-изомерах. Из [18] известно, что если такой углеродный атом имеет еще β -метильный заместитель, то его химический сдвиг составляет ~ 32 м.д. в *Z*-изомере и ~ 40 м.д. в *E*-изомере. Изменения конфигурации от *E* до *Z* сопровождается сильнополюное смещение на ~ 8 м.д.

На основе приведенных рассуждений и мультиплетности линий в спектрах ЯМР ^{13}C с внерезонансной развязкой от протонов линию при 39,2 м.д. можно отнести к C_4 в соединении I с 2*E*-конфигурацией двойной связи. Определение конфигурации этой связи в соединениях II и III проводили на основе химического сдвига C_{13} метильной группы, который, как известно [18], в *Z*-изомере составляет ~ 25 м.д., а в *E*-изомере — ~ 17 м.д., т. е. изменение конфигурации от *E* до *Z* сопровождается слабополюное смещение на ~ 7 —8 м.д. Исходя из этого можно соединению II, имеющему в спектре ЯМР ^{13}C линию при 21,0 м.д., приписать 2*Z*-конфигурацию, а соединению III, имеющему в спектре ЯМР ^{13}C линию при 14 м.д., — 2*E*-конфигурацию.

Конфигурацию $\Delta_{4,5}$ в соединениях II и III определяли так же, как конфигурацию $\Delta_{3,4}$ в соединении I. Оказалось, что оба соединения имеют в этом положении *транс*-конфигурацию.



Основными продуктами синтеза оказались этил-3,7,11-триметил-2(*Z*),4(*E*)-додекадиеноат (II) и этил-3,7,11-триметил-2(*E*),4(*E*)-додекадиеноат (III). Полученную смесь использовали (без очистки препаративной ГЖХ) в биологических опытах. Несмотря на малое содержание ювенильного активного соединения III, опыты на биологическую активность дали положительные результаты [19].

Экспериментальная часть

ГЖХ-анализ проводили на приборе «Цвет 6-69» с пламенно-ионизационным детектором. Условия анализа: стеклянная капиллярная колонка $47000 \times 0,3$ мм, жидкая фаза фенилдиэтаноламинсукцинат, скорость газа-носителя аргона 2,5 мл/мин, температура испарителя и термостата при анализе C_{10} альдегида 220 и 100°, C_{13} кетона 240 и 130°, C_{17} эфира 260 и 150° соответственно.

Препаративную ГЖХ проводили в разреженной атмосфере газа-носителя [20], используя «Хром-3» с детектором по теплопроводности. Стеклянная колонка 1000×8 мм, носитель хроматон N-AW, размер частиц

0,20—0,25 мм, стационарная фаза силикон DC 550 (5% от веса носителя), газ-носитель гелий, давление на выходе 10 мм рт. ст., температура испарителя 260° и термостата 210°.

Спектры ЯМР ^{13}C снимали на спектрометре WH-90 (22,63 МГц) с полной развязкой от протонов. В качестве растворителя и источника сигнала для стабилизации магнитного поля использовали CDCl_3 . Химические сдвиги ядер ^{13}C измеряли от внутреннего стандарта тетраметилсилана.

3,7-Диметиллоктан-1-аль. Окисление 3,7-диметиллоктан-1-ола проводили в колонке диаметром 22 мм из кварцевого стекла. Обогреваемую часть колонки длиной 300 мм заполняли медными стружками (35 г). Температуру колонки измеряли термопарой. При температуре катализатора $230 \pm 5^\circ$ добавляли из капельной воронки в течение 8,5 ч 273 г 3,7-диметиллоктан-1-ола (чистота 98%). При помощи водоструйного насоса через систему пропускали воздух (183 г), количество которого регулировали по газосчетчику. Продукт собирали в охлаждаемой колбе, прикрепленной к нижней части колонки. В результате получили 263 г продукта, состоящего из органического слоя и воды. После отделения воды и просушки продукта над MgSO_4 получили 209 г продукта с содержанием по ГЖХ 58% 3,7-диметиллоктан-1-оля и 28% исходного 3,7-диметиллоктан-1-оля. Выход 46% от теоретического.

Ректификацию 208 г полученного продукта проводили на колонке эффективностью 15 ТТ при давлении 7 мм рт. ст. и флегмовом числе 20. В виде фракций выделено 106 г (51% от загружаемой смеси). Кубовый остаток составил 79 г (38%). Потери при ректификации 23 г (11%). Фракции с т. кип. $72\text{—}75^\circ$ весом 91 г представляли собой 3,7-диметиллоктан-1-аль с чистотой выше 96%, n_D^{20} 1,4257—1,4279. Кубовый остаток перегоняли при 1 мм рт. ст. Получили 47 г 3,7-диметиллоктан-1-оля: чистота около 30%, т. кип. $85\text{—}102^\circ$, n_D^{20} 1,4395.

6,10-Диметил-3(E)-ундецен-2-он (I). К раствору 1,0 г КОН в 39 г этанола прибавляли, перемешивая, смесь 24,0 г 3,7-диметиллоктан-1-оля и 80 г ацетона в течение 30 мин, после чего перемешивали 90 мин. Температура реакционной смеси 20° . Смесь нейтрализовали 5%-ным раствором серной кислоты. После разделения водный слой экстрагировали диэтиловым эфиром 5×20 мл. Эфирный раствор продукта промывали водой и высушивали над MgSO_4 . Эфир отгоняли и продукт перегоняли при $90\text{—}130^\circ$ (5 мм рт. ст.). Получили 22,0 г, выход 36%, чистота по ГЖХ 48%. При вторичной перегонке выделили 10,2 г с содержанием 70% соединения I: т. кип. $90\text{—}94^\circ$ (1 мм рт. ст.), n_D^{20} 1,4480. ИК-спектр: $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1680, 1720 см^{-1} , $\nu(\text{C}=\text{C})$ 985, 1630 см^{-1} .

Этил-3,7,11-триметил-2,4-додекадиеноаты (II и III). Смесь 9,0 г соединения I, 10,0 г этилового эфира бромуксусной кислоты и 40,0 г толуола нагревали в колбе с обратным холодильником до кипения. После добавления 5,0 г цинковой пыли начиналась энергичная реакция. По окончании вспенивания реакционную смесь нагревали 30 мин, доливали 7,0 г уксусного ангидрида и нагревали еще 15 мин. Смесь охлаждали и добавляли 20 мл воды. Водный слой промывали толуолом, а толуоловый раствор водой. После просушки над MgSO_4 и отгонки толуола продукт перегоняли при 1 мм рт. ст. При температуре $120\text{—}130^\circ$ перегонялось 6,4 г продукта. Выход двух основных компонентов II и III, по данным ГХ, 37 и 16% соответственно от теоретического. Preparативной ГЖХ выделили два основных компонента. Вещество II: чистота около 70%; n_D^{20} 1,4780; ИК-спектр: $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1715, 1740 см^{-1} ,

$\nu(\text{C}=\text{C})$ 985, 1605, 1640 cm^{-1} ; найдено, %: С 76,80, Н 11,31, вычислено, %: С 76,62, Н 11,34. Вещество III: чистота около 90%; n_D^{20} 1,4814; ИК-спектр: $\nu(\text{C}=\text{O})$ 1715 cm^{-1} , $\nu(\text{C}=\text{C})$ 970, 1618, 1640 cm^{-1} .

Выводы

1. Осуществлен трехэтапный синтез этил-3,7,11-триметил-2,4-додекадиеноата, разработаны оптимальные условия дегидрирования исходного 3,7-диметиллоктан-1-ола до 3,7-диметиллоктан-1-оля на медном катализаторе, изучены конденсация полученного альдегида с ацетоном в присутствии щелочи и реакция полученного 6,10-диметил-3(*E*)-ундецен-2-она с этилбромацетатом в присутствии цинка.
2. Установлено, что в изученных условиях эксперимента образуются этил-3,7,11-триметил-2(*Z*),4(*E*)-додекадиеноат и ювеноид этил-3,7,11-триметил-2(*E*),4(*E*)-додекадиеноат в соотношении 2:1. Общий выход последнего — 2–3% от теоретического.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Henrick, C. A., Staal, G. B., Siddall, J. B.* Alkyl 3,7,11-trimethyl-2,4-dodecadienoates, a new class of potent insect growth regulators with juvenile hormone activity. — *J. Agric. Food. Chem.*, 1973, **21**, N 3, 354–359.
2. *Henrick, C. A., Edward, W. W., Staal, G. B.* Insect juvenile hormone activity of alkyl(2*E*,4*E*)-3,7,11-trimethyl-2,4-dodecadienoates. Variations in the ester function and in the carbon chain. — *J. Agric. Food. Chem.*, 1976, **24**, N 2, 207–218.
3. *Henrick, C. A., Siddall, J. B.* 3,4-Allenic fatty acid esters. — *U. S. Pat.* 3, 716, 565 (Feb. 13, 1973).
4. *Henrick, C. A.* Aliphatic di-olefinic nitriles. — *U. S. Pat.* 3, 752, 843 (Aug. 14, 1973).
5. *Henrick, C. A., Willy, W. E., Baum, J. W., Baer, T. A., Garcia, B. A., Mastre, T. A., Chang, S. B.* Stereoselective synthesis of alkyl(2*E*,4*E*)- and (2*Z*,4*E*)-3,7,11-trimethyl-2,4-dodecadienoates. Insect growth regulators with juvenile hormone activity. — *J. Org. Chem.*, 1975, **40**, N 1, 1–7.
6. *Henrick, C. A., Willy, W. E., McKean, D. R., Baggiolini, E., Siddall, J. B.* Approaches to synthesis of the insect juvenile hormone analog ethyl-3,7,11-trimethyl-2,4-dodecadienoate and its photochemistry. — *J. Org. Chem.*, 1975, **40**, N 1, 8–14.
7. *Henrick, C. A.* Intermediates for 2,4-diolefinic fatty acids and esters. — *U. S. Pat.* 3, 873, 586 (Mar. 25, 1975).
8. *Eyles, C. T.* Unsaturated esters and their use in insect control. — *Brit. Pat.* 1, 409, 321 (Oct. 8, 1975).
9. *Carney, L.* Preparation of fatty acid esters. — *U. S. Pat.* 3, 917, 662 (Nov. 4, 1975).
10. *Chodnekar, M. S., Pfiffer, A., Rigassi, N., Schnieter, U., Suchy, M.* Schädlingsbekämpfungsmittel. — *Swiss Pat.* 578, 831 (Aug. 31, 1976).
11. *Yeh Ping-Hsien.* The enol acetate and diacetate of tetrahydrocitril. — *Riechstoffe und Aromen*, 1961, N 11, 285–290. — *Chem. abstrs*, 1962, **56**, 7359b.
12. *Huang I-Der, Polinski, L. M., Rao, K. K.* Aldehydes and ketones. — *Fr. Demande* 2, 231, 650 (Dec. 27, 1974).
13. *Fujihara, Y., Hata, C., Matsubara, Y.* Isomerization and dehydrogenation with the catalyst systems composed of copper and zinc under a reduced pressure of terpenes. — *Yukagaku*, 1975, **24**, N 10, 654–658. — *Chem. abstrs*, 1976, **84**, 59755u.
14. *Yeh Ping-Hsien.* Condensation and the Cannizzaro reaction of tetrahydrocitril. — *Amer. Perfumer Cosmet.*, 1963, **78**, N 2, 32–36. — *Chem. abstrs*, 1963, **59**, 3961b.
15. Реакции и методы исследования органических соединений. Т. 17. М., 1967.
16. *Couperus, P. A., Clague, A. D. H., van Dongen, J. P. C. M.* ^{13}C chemical shifts of some model olefins. — *Org. Magn. Reson.*, 1976, **8**, N 8, 426–431.
17. *Rossi, R., Carpita, A., Quirici, M. G., Veracini, C. A.* Insect pheromone components. Use of ^{13}C NMR spectroscopy for assigning the configuration of C=C double bonds of monoenic or dienic pheromone components and for quantitative determination of Z/E mixtures. — *Tetrahedron*, 1982, **38**, N 5, 639–644.
18. *Сийрде К. Э., Вялмяэ Т. К., Пехк Т. И., Эрм А. Ю., Ранг Х. А., Лээтс К. В.*

К изучению ионно-каталитической теломеризации. XVIII. О составе синтетического 6-метилцитраля. — Ж. орган. хим., 1979, 15, № 10, 2028—2034.

19. Куузик А., Метспалу Л., Хийесаар К., Когерман А., Лээтс К., Халдре Ы., Рейма Т. Предварительная оценка биоактивности аналогов ювенильного гормона с использованием их прямого и косвенного действия на дыхательный обмен диапаузирующих куколок капустной белянки. — Изв. АН ЭССР. Биол., 1980, 29, № 3, 198—211.
20. Сакс Т., Иванов А., Самель Н. Разделение метиловых эфиров высших жирных кислот методом препаративной газовой хроматографии. I. Предварительные опыты. — Изв. АН ЭССР. Хим., 1978, 27, № 3, 208—210.

Институт химии
Академии наук Эстонской ССР

Поступила в редакцию
7/XII 1982

Институт химической и биологической физики
Академии наук Эстонской ССР

A. MAASALU, Signe TENG, T. VÄLIMAE, K. LÄATS

ETÜÜL-3,7,11-TRIMETÜÜL-2,4-DODEKADIENOAADI SÜNTEES JA ^{13}C -TUUMARESONANTSSPEKTROSKOOPA

Artikkel käsitleb etüül-3,7,11-trimetüül-2,4-dodekadienoaadi sünteesi ja esitab produktide molekulide küllastumata sidemete *E*, *Z*-konfiguratsiooni määramise tulemused. Kolmeastmelises protsessis sünteesiti 3,7-dimetüül-oktan-1-oolist üle 3,7-dimetüül-oktan-1-aali ja 6,10-dimetüül-3(*E*)-undetseen-2-ooni produkt, mis sisaldas põhikomponendina etüül-3,7,11-trimetüül-2(*Z*),4(*E*)-dodekadienoaati ning vähemal määral juvenoid etüül-3,7,11-trimetüül-2(*E*),4(*E*)-dodekadienoaati. Täpsustati sünteesi tingimused ja produktide saagised.

A. MAASALU, Signe TENG, T. VÄLIMAE, K. LÄATS

SYNTHESIS AND ^{13}C SPECTROSCOPY OF ETHYL-3,7,11-TRIMETHYL-2,4-DODECADIENOATE

The synthesis of ethyl-3,7,11-trimethyl-2,4-dodecadienoate and the determination of the configuration of the products are described.

The formation of 3,7-dimethyloctane-1-al from 3,7-dimethyloctane-1-ol, the condensation of 3,7-dimethyloctane-1-al with acetone and reaction 6,10-dimethyl-3(*E*)-undecene-2-one with bromoacetate by zinc are investigated. Conditions of processes and yields are specified.

Results of the analysis of ^{13}C NMR spectra of 6,10-dimethyl-3(*E*)-undecene-2-one, ethyl-3,7,11-trimethyl-2(*Z*),4(*E*)-dodecadienoate and ethyl-3,7,11-trimethyl-2(*E*),4(*E*)-dodecadienoate are given.