

А. КОГЕРМАН, Кадри АММОН, Х. РАНГ, К. ЛЭЭТС

СИНТЕЗ АНАЛОГОВ ЮВЕНИЛЬНОГО ГОРМОНА

2. Алкилирование замещенных фенолов хлористым геранилдиметилфениламмонием *

В настоящее время стала актуальной проблема создания синтетических аналогов ювенильного гормона насекомых. Эти соединения, нарушая метаморфоз и жизнедеятельность насекомых, не оказывают вредного действия на человека и животных [1]. Они могут применяться в качестве нетоксичных средств для защиты растений от насекомых вредителей.

Высокая морфогенетическая активность обнаружена у некоторых терпеноидных эфиров замещенных фенолов и их 6,7-эпоксипроизводных [2, 3]. Что касается синтеза этих соединений, то в упомянутых работах отсутствует подробное изложение экспериментов, указывается лишь, что в качестве исходных соединений были использованы геранилбромид и соответствующий замещенный фенол и что реакция синтеза проводилась в среде диметилформида в присутствии щелочных агентов. Выход целевых продуктов при этом не превышал 50% [4, 5].

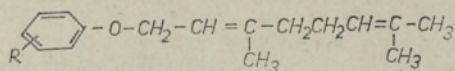
Низкий выход продукта, применение токсичных растворителей для осуществления реакции и использование для получения исходного геранилбромида (или геранилхлорида) дефицитных и дорогостоящих природных терпеновых спиртов — гераниола или линалоола, получаемых из растительного сырья, — все это делает известный до сих пор способ малоэффективным для более крупномасштабного производства геранилфеноловых эфиров.

Недавно нами был предложен способ получения гераниловых эфиров замещенных фенолов [6], основанный на алкилировании соответствующего фенола четвертичной аммониевой солью, получаемой из синтетического геранилхлорида и диметиланилина. Ниже приводится более подробное изложение этого способа и описывается получение с его помощью широкого круга замещенных фенилгераниловых эфиров.

В качестве исходного сырья нами был использован синтетический геранилхлорид, получаемый реакцией теломеризации изопрена с пренилхлоридом [7] и содержащийся в смеси с изомерными терпеновыми хлоридами в количестве 50%. Геранилхлорид из этой смеси выделялся селективным превращением под действием диметиланилина в четвертичную аммониевую соль — в хлористый геранилдиметилфениламмоний [8]. Как было показано нами ранее, последнее соединение и нек. др. четвертичные аммониевые соли, содержащие замещенные аллильные радикалы около аммониевого азота, способны алкилировать в безводной среде соли карбоновых кислот [9], натриевые производные ацетонуксусного и малонового эфиров [10, 11], а также некоторые кетоны, например, ацетон [12].

* Сообщение 1 см.: Изв. АН ЭССР. Хим., 1978, т. 27, № 1, с. 36—38.

Физико-химические показатели, выходы и аналитические данные синтезированных замещенных фенилгераниловых эфиров с общей формулой:



№ соединения	R	Выход, %	n_D^{20}	Найдено, %			Вычислено, %		
				C	H	Cl	C	H	Cl
I	4-Cl	85,0	1,5280	72,12	8,10	13,40	72,58	8,00	13,39
II	4-CH ₃	76,0	1,5189	83,30	10,02	—	83,54	9,92	—
III	3-CH ₃	71,5	1,5194	84,01	9,94	—	83,54	9,92	—
IV	4-OCH ₃	78,5	1,5250	78,60	9,60	—	78,46	9,23	—
V	3-OCH ₃	89,0	1,5207	78,50	9,50	—	78,46	9,23	—
VI	2-OCH ₃	57,0	1,5084	78,50	9,55	—	78,46	9,23	—
VII	4-C ₂ H ₅	91,0	1,5155	83,40	10,17	—	83,67	10,14	—
VIII	3,4-(CH ₃) ₂	71,0	1,5224	84,01	10,38	—	83,67	10,14	—
IX	3-CH ₃ ; 4-изо-C ₃ H ₇	61,0	1,5170	84,30	10,73	—	83,85	10,56	—
X	5-CH ₃ ; 2-изо-C ₃ H ₇	49,0	1,5139	84,20	10,67	—	83,85	10,56	—
XI	4-NO ₂	21,0	1,5480	70,10	7,80	—	69,79	7,69	—

С целью синтетического получения гераниловых замещенных фенолов нами была изучена реакция алкилирования некоторых замещенных фенолов хлористым геранилдиметилфениламмонием. В качестве алкилируемого фенола был сначала использован *n*-хлорфенол.

В первоначальных опытах мы применили методику алкилирования *n*-хлорфенола геранилдиметилфениламмонием, которая была разработана нами для алкилирования ацетоуксусного эфира той же четвертичной аммониевой солью [1] (эквимольная смесь безводного хлористого геранилдиметилфениламмония, *n*-хлорфенола и едкого натра нагревалась при перемешивании 4 ч при 110°C). Опыты показали, что реакция протекает в желаемом направлении и в результате ее образуется *n*-хлорфенилгераниловый эфир. Однако из-за гетерогенности реакционной массы встречались трудности при проведении реакции. С целью устранения указанных трудностей мы испробовали проведение реакции в водно-щелочной среде, в которой хорошо растворяются исходные вещества (как *n*-хлорфенил, так и хлористый геранилдиметилфениламмоний). Оказалось, что в водной среде в интервале 70—100° образуется целевой *n*-хлорфенилгераниловый эфир. Оптимальными были следующие условия реакции: реакционная смесь выдерживается при 70° в течение часа, а затем в колбу впускают водяной пар; сразу с водяным паром начинается отгонка диметиланилина. После прекращения отгонки реакцию заканчивают. Эта оптимальная методика была испытана для алкилирования ряда других замещенных фенолов.

Выходы большинства полученных из хлористого геранилдиметилфениламмония фенилгераниловых эфиров были высокие, и они значительно превышали выходы данных соединений, синтезированных на основе геранилбромидов описанными ранее способами [4]. Правда, нужно отметить значительно меньший, по сравнению с другими, выход *n*-нитрофенилгеранилового эфира (таблица, XI).

Как известно, ионы феноксидов являются довольно сильными нуклеофильными реагентами. Однако *n*-нитрофенол, содержащий сильную электрооттягивающую группу в *n*-положении бензольного кольца, обра-

зуют ионы с более слабой нуклеофильностью. Поэтому можно предположить, что способность различных замещенных фенолов к алкилированию хлористым геранилдиметилфениламмонием зависит от нуклеофильной силы их ионов.

Несколько меньший выход гераниловых эфиров тимола и *n*-timoла (таблица, IX, X) можно, вероятно, объяснить пространственными препятствиями.

Газохроматографический анализ синтезированных фениловых эфиров гераниола показал, что они являются смесью *цис-транс*-изомеров. Поскольку, по литературным данным [4], биологическая активность у такого типа ювеноидов мало зависит от их геометрической конфигурации, *цис-транс*-изомеры в чистом виде не выделялись.

Экспериментальная часть

Получение исходных терпеновых хлоридов. Реакция теломеризации изопрена с продуктом его гидрохлорирования проводилась по методике, описанной ранее [13]. Из полученного теломера выделялась фракция монотерпеновых хлоридов вакуумной отгонкой при т. кип. 60–80/3. Содержание геранилхлорида в выделенной фракции 46% (определялось по методике [14]).

Синтез *n*-хлорфенилового эфира гераниола. К 58,0 г выделенной фракции монотерпеновых хлоридов теломера добавлялось 40 г *N,N*-диметиланилина и 35 г метанола. Смесь выдерживалась при комнатной температуре 20 ч. Образовавшийся хлористый геранилдиметилфениламмоний извлекался добавлением 100 мл воды, водный раствор промывался петролейным эфиром для удаления непрореагировавших изомерных терпеновых хлоридов.

21,8 г *n*-хлорфенола и 7 г едкого натра растворялись в 25 мл воды, смесь нагревалась до 70°, и при этой температуре к ней по каплям добавлялось 105 г полученного водного раствора хлористого геранилдиметилфениламмония. После выдержки реакционной смеси при этой температуре в течение часа в реакционную смесь впускался водяной пар. При этом с парами воды отгонялся *N,N*-диметиланилин. Из оставшегося в перегонной колбе продукта отделялся маслянистый слой, а водный слой промывался петролейным эфиром. Петролейно-эфирная вытяжка, соединившаяся с маслянистым слоем, промывалась сначала 5%-ным раствором NaOH, затем 5%-ной HCl и водой. После отгонки петролейного эфира остаток перегонялся в вакууме. Было получено 34,8 г (выход 85% в пересчете на исходный геранилхлорид) *n*-хлорфенилового эфира гераниола. Т. кип. 141–150/1; n_D^{20} 1,5280.

Получение гераниловых эфиров других замещенных фенолов проводилось по аналогичной методике. Результаты анализов и выходы конечных продуктов представлены в таблице.

Выводы

1. Разработан способ синтеза замещенных фениловых эфиров гераниола путем алкилирования в водной среде соответствующего фенолята натрия хлористым геранилдиметилфениламмонием.
2. По разработанному методу получено 11 замещенных фенилгераниловых эфиров.

ЛИТЕРАТУРА

1. Williams, C., Robbins, W. Conference on insect-plant interactions. — Bioscience, 1968, v. 18, p. 791–799.
2. Bowers, W. Juvenile hormone activity of aromatic terpenoid ethers. — Science, 1969, v. 164, p. 323–328.
3. Slama, K., Romanuk, M., Sorm, F. Insect hormones and bioanalogs. Wien, 1974, p. 177–188.
4. Arnold, Z., Kahovcova, J., Pankova, M., Svoboda, M., Tichy, M., Sorm, F. Natural and synthetic materials with insect hormone activity. XIV. Synthesis of substituted phenylgeranylethers and related compounds. — Collect. Czechosl. Chem. Commun., 1973, v. 38, p. 261–269.

5. Мельников Н. Н., Юдовская Т. К., Приданцева Е. А., Жмакина Т. М., Лебедева К. В. Способ получения простых эфиров гераниола. Авт. свид. СССР № 461920. — Открытия, изобретения и товар. знаки, 1975, № 8.
6. Лээтс К. В., Когерман А. П., Аммон К. В., Ранг Х. А. Способ получения замещенных фениловых эфиров гераниола или фарнезола. Авт. свид. СССР № 533585. — РЖХ, 1977, 180 303 П.
7. Лээтс К. В. О новом методе выделения первичных аллильных галондопроизводных из смеси изомеров. Геранилхлорид, сесквитерпеновые хлориды. — ЖОХ, 1961, т. 31, вып. 6, с. 1869—1876.
8. Лээтс К. В., Когерман А. П., Кудрявцев И. Б., Таммару У. Я., Краав Л. П. Способ выделения β -непредельных первичных хлоралкилов. Авт. свид. СССР № 582241. — Открытия, изобретения и товар. знаки, 1977, № 44.
9. Лээтс К., Когерман А. Получение гераниола и фарнезола на базе теломера изопрена с его гидрохлоридами. — Изв. АН ЭССР. Хим. Геол., 1968, т. 17, № 4, с. 368—373.
10. Лээтс К., Когерман А. Синтез терпеновых производных ацетоуксусного и малонового эфиров на базе продуктов теломеризации изопрена. — Изв. АН ЭССР. Хим. Геол., 1969, т. 18, № 1, с. 35—42.
11. Лээтс К., Когерман А., Аммон К. Упрощенный способ синтеза фарнезил-ацетона. — Изв. АН ЭССР. Хим. Геол., 1975, т. 24, № 2, с. 166—167.
12. Лээтс К., Когерман А. Алкилирование ацетона четвертичными аммониевыми солями, содержащими терпеноидные радикалы. — Изв. АН ЭССР. Хим. Геол., 1969, т. 18, № 3, с. 242—246.
13. Лээтс К. В. К изучению ионно-каталитической теломеризации. 1. О теломеризации изопрена с его гидрохлоридами. — ЖОХ, 1958, т. 28, вып. 7, с. 1823—1826.
14. Лээтс К. В., Пилявская А. И., Коровкина М. И. Определение первичных хлоридов аллильного типа в смесях с изомерными хлоридами. — ЖОХ, 1957, т. 27, вып. 10, с. 2969—2972.

Институт химии
Академии наук Эстонской ССР

Поступила в редакцию
26/II 1979

A. KOGERMAN, Kadri AMMON, H. RANG, K. LAATS

JUVENILE HORMONE ANALOGUES

2. Asendatud fenoolide alküülimine geranüüldimetüülfenüülammooniumkloriidiga

Artiklis on esitatud 11 asendatud fenüülgeranüületrite lihtne sünteesimenetlus, mis seisneb asendatud fenoolide alküülimises kvaternaarse ammooniumsoola — geranüüldimetüülfenüülammooniumkloriidi — vesilahuses NaOH manulusel.

A. KOGERMAN, Kadri AMMON, H. RANG, K. LAATS

SYNTHESIS OF JUVENILE HORMONE ANALOGUES

2. Alkylation of substituted phenols with geranyldimethylphenylammonium chloride

A simple synthesis method of 11 substituted phenyl geranyl ethers is described. This method consists in an alkylation of substituted phenols with aqueous solution of a quaternary ammonium salt — geranyldimethylammonium chloride — in the presence of NaOH.