

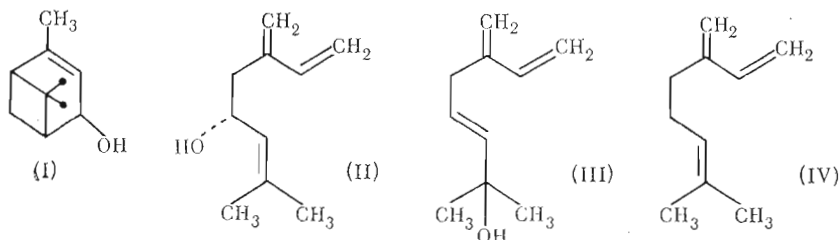


УДК 547.596.1:630.453

ПОЛУЧЕНИЕ ИПСДИЕНОЛА — КОМПОНЕНТА АГРЕГАЦИОННОГО
ФЕРОМОНА КОРОЕДОВ РОДА *Ips*Кожич О. А., Пыжьянова Н. Е., Сегаль Г. М.,
Торгов И. В.Институт биоорганической химии им. М. М. Шемякина
Академии наук СССР, Москва

Из монотерпенового углеводорода мирцена синтезирован 2-метил-6-метилен-2,7-октадиен-4-ол (ипсдиенол) — компонент агрегационного феромона короедов рода *Ips*.

Агрегационные феромоны короедов рода *Ips* (сем. Scolytidae) играют большую роль в развитии популяций этих злостных вредителей хвойных пород [1, 2]. Химический состав их феромонов меняется в зависимости от вида, но неизменными компонентами являются терпены *цис*-вербенол (I) и ипсдиенол (II).

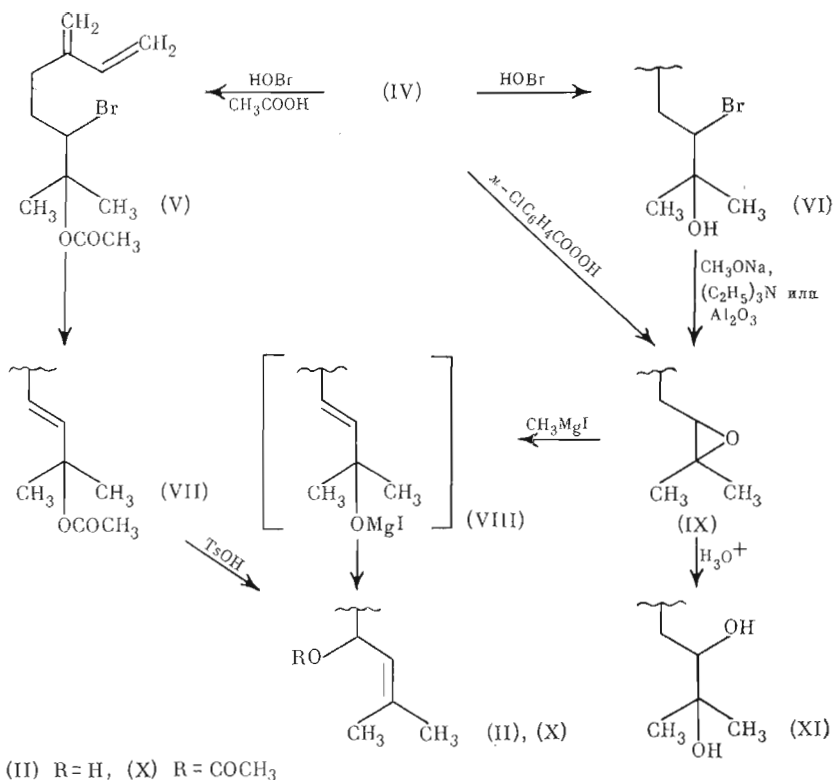


Феромоны некоторых короедов (*Ips confusus* [3, 4] и *Ips amitinus* [5]) содержат и другой терпеноид — амитинол (III). В известных синтезах амитинола [5–7] и ипсдиенола [7–9] исходят из труднодоступных веществ (например, 2-(галойдметил)- и 2-(триметилсилил)-бута-1,3-диенов, производных циклобутена и др.). Установлено [10], что биосинтез обоих феромонов проходит в организме насекомых из монотерпенового углеводорода мирцена (IV).

Мы поставили перед собой цель синтезировать феромон (II), исходя из этого доступного терпена. Действием NOBr по методу [11] мирцен легко превращается в 3-бром-2-метил-6-метилен-7-октен-2-ол (β -броммирценол) (VI), а действием NOBr в CH_3COOH — в ацетат (V).

Как и ожидалось, при дегидробромировании бромгидрина (VI) метилатом натрия в метаноле или триэтиламинем в хлористом метиле и при прямом его хроматографировании на нейтральной окиси алюминия (II степени активности по Брокману) легко и с высоким выходом образуется окись мирцена (IX). Та же окись была получена и непосредственно из мирцена эпексидированием с помощью *m*-хлорнадбензойной кислоты в среде хлористого метилена или хлороформа.

Ранее [7] было показано, что окись мирцена (IX) при действии $(\text{C}_6\text{H}_5\text{Se})_2$, а затем NaNH_4 может быть трансформирована в амитинол (III), который сложным путем и с низким выходом был далее превращен в ипсдиенол (II). В то же время амитинол (III) и ипсдиенол (II), являющиеся структурными изомерами, способны в условиях кислотного катализа изомеризоваться друг в друга [5, 7]. Эта аллильная перегруппировка происходит значительно легче, если используют не сами спирты, а их ацетаты [12].



(II) $\text{R} = \text{H}$, (X) $\text{R} = \text{COCH}_3$

Мы надеялись осуществить раскрытие эпоксидного кольца в соединении (IX) действием метилмагнийиодида с целью получения магниевого алкоголята (VIII). Последний действием хлористого ацетила можно было бы трансформировать в ацетат амитинола (VII), легко изомеризующийся в ацетат (X) при действии *n*-толуолсульфоукислоты [12].

И действительно, окись (IX) при действии метилмагнийиодида, а затем эквивалентного количества хлористого ацетила (в расчете на магний) переходит в смесь двух соединений, разделенных хроматографией. Основным продуктом при этом был идентифицирован как ипсидиенол (II) (результаты ИК-, масс-, ^1H - и ^{13}C -ЯМР-спектров (см. таблицу), а также прямое сравнение с заведомым образцом), дающий ацетат (X). Побочный продукт, оказавшийся, согласно данным масс-спектрометрии, ацетатом, содержащим хлор, далее не изучался.

При взаимодействии эпоксида (IX) с метилмагнийиодидом возможны и другие реакции: простое присоединение реагента Гриньяра по эпоксидному кольцу с образованием гомологичного спирта или образование гликоля (XI) за счет гидролиза исходного соединения (IX) в период обработки реакционной смеси. Обе эти реакции в указанных выше условиях не имеют места: образование гомологичного спирта легко бы контролировалось данными ^1H -ЯМР-спектра и масс-спектра, а образование гликоля — данными ТСХ и непосредственным сравнением с заведомым образцом (XI).

Спектр ^{13}C -ЯМР ипсидиенола (II)
 δ , м.д., относительно ТМС

С-Атом	Химический сдвиг	С-Атом	Химический сдвиг
1	27,25	6	144,78
2	131,18	7	138,41
3	116,82	8	109,62
4	71,40	9	106,57
5	20,05	10	25,26

Факт образования ипсидиенола (II), а не амитинола (III) в указанных выше условиях заставил нас предположить, что аллильная перегруппировка (III) → (II) может иметь место уже на стадии образования алкоголята (VIII), а прибавление хлористого ацетила лишь ускоряет этот процесс. Действительно, выдерживание реакционной смеси, полученной после реакции окиси мирцена (IX) с метилмагниййодидом, при комнатной температуре в течение 12 ч приводит к образованию только ипсидиенола (II). Этот процесс резко замедляется в атмосфере инертного газа.

Экспериментальная часть

ИК-спектры регистрировали на приборе UR-20 (ГДР), ¹H-ЯМР-спектры — на приборе Varian XL-100A в дейтерохлороформе, в качестве внутреннего стандарта использовали тетраметилсилан. Масс-спектры получали на масс-спектрометре Varian MAT-44 (США); жидкостная хроматография высокого давления (ВЭЖХ) осуществлена в системе пентан — эфир (4:1) на хроматографе Du Pont 830 (США), колонка размером 2,5×33 см, заполненная силикагелем L 7—15 мкм.

Бромгидрин (VI). К раствору 13,6 г (0,1 моль) свежеочищенного мирцена в 100 мл диоксана и 50 мл воды прибавляли 0,2 мл конц. серной кислоты. Смесь охлаждали до 5—10° С и при этой температуре и перемешивании порциями прибавляли 8,95 г (0,05 моль) N-бромсукцинимид. Смесь выдерживали 2 ч при комнатной температуре, а затем выливали в 750 мл воды. Выделившийся продукт экстрагировали пентаном. Экстракт промывали водным раствором бикарбоната натрия и после обычной обработки выделяли 9,06 г (78%) маслообразного бромгидрина (VI), очищенного с помощью ВЭЖХ. Масс-спектр, *m/z* (относительная интенсивность, %): 234 и 232 (*M*⁺, 8), 219 и 217 (*[M—CH₃]*⁺, 5), 216 и 214 (*[M—H₂O]*⁺, 3), 201 и 199 (*[M—H₂O—CH₃]*⁺, 10), 153 (*[M—Br]*⁺, 74), 135 (*[M—Br—H₂O]*⁺, 100), 119 (58).

Ацетат бромгидрина (V). К раствору 6,8 г (0,05 моль) свежеочищенного мирцена в 50 мл диоксана и 50 мл ледяной уксусной кислоты прибавляли 0,1 мл конц. серной кислоты, а затем при 0—5° С порциями 4,48 г (0,025 моль) N-бромсукцинимид. Смесь выдерживали 2 ч при комнатной температуре и после обработки, указанной выше, получали 10,1 г (85%) ацетата бромгидрина (V), очищенного ВЭЖХ. ИК (пленка вещества, *v*, см⁻¹): 3500 (широкая полоса, группа OH), 1740 и 1245 (группа CH₃COO), 1645, 1590, 1130. Масс-спектр, *m/z* (относительная интенсивность, %): 276 и 274 (*M*⁺, 5), 261 и 259 (*[M—CH₃]*⁺, 7), 249 и 247 (*[M—C₂H₅]*⁺, 33), 232 и 234 (*[M—C₂H₅—CH₃]*⁺, 72), 216 и 214 (*[M—CH₃COOH]*⁺, 100), 194 (*[M—HBr]*⁺, 27), 154 (*[M—CH₃COOH—HBr]*⁺, 93).

Окись мирцена (IX). а) К раствору 4,35 г бромгидрина (VI) в 50 мл хлористого метилена при перемешивании и комнатной температуре прибавляли раствор 1,89 г триэтиламина в 3 мл хлористого метилена. Смесь перемешивали еще 3 ч и оставляли на 12 ч при 0° С. Выпавший осадок бромгидрата триэтиламина отфильтровывали и упариванием фильтра получали 1,12 г (40%) окиси мирцена (IX), очищенной ВЭЖХ, т. кип. 76—77° С/мм рт. ст., *n_D¹⁷* 1,4640. ИК (пленка вещества, *v*, см⁻¹): 1380, 1320, 1250, 1125, 980; 890; масс-спектр, *m/z* (относительная интенсивность, %): 152 (*M*⁺, 6), 150 (*M*⁺-2, 8), 137 (*[M—CH₃]*⁺, 9), 136 (*[M—16]*⁺, 10), 134 (*[M—H₂O]*⁺, 7), 109(45), 93(94), 91(100), ¹H-ЯМР (δ, м.д.): 1,22 (с, 3H, CH₃), 1,18 (с, 3H, CH₃), 2,30 (м, 2H, 5-H₂), 4,80 (д, 1H, *cis*-8-H), 5,01 (с, 2H, CH₂=C<), 5,20 (д, 1H, *trans*-8-H), 1,66 (т, 2H, 4-H, J₆ Гц), 2,52 (т, 1H, 3-H, J₆ Гц), 6,25 (дд, 1H, 7-H, J_{транс} 18 Гц, J_{цис} 10 Гц).

б) Раствор 1,0 г бромгидрина (VI) в 20 мл петролейного эфира (т. кип. 35—50° С) наносили на колонку, заполненную 70 г нейтральной окиси алюминия (II степени активности, Reanal, ВНР). Колонку элюировали градиентом от петролейного эфира до чистого диэтилового эфира. Смесью с содержанием петролейного эфира от 80 до 50% выделяли 0,36 г (55%) окиси (IX), идентичной во всех отношениях полученному выше образцу.

в) К раствору 1,6 г свежееочищенного мирцена (IV) в 50 мл хлористого метилена или хлороформа прибавляли 2 г 80% *m*-хлорнадбензойной кислоты. Смесь оставляли при комнатной температуре на 12 ч, промывали раствором бикарбоната натрия, упаривали и хроматографировали на силикагеле L (40/100 мкм). Смесью пентан — эфир (7:3) выделяли 1,3 г (73%) окиси мирцена (IX).

Ипсдиенол (II). К охлажденному до 0° С метилмагниййодиду (приготовленному из 2,8 г иодистого метила и 0,52 г магниевых стружек в 50 мл абс. эфира) прибавляли раствор 1,0 г окиси мирцена в 10 мл абс. эфира. Реакционную массу выдерживали 1 ч при комнатной температуре, а затем вновь охлаждали до 0° С и прибавляли по каплям раствор 1,7 г хлористого ацетата в 5 мл абс. эфира. Смесь оставляли при комнатной температуре на 1 ч, а затем выливали в охлажденный до 5° С насыщенный раствор хлористого аммония. После обычной обработки получали 1,2 г смеси, которую подвергали хроматографированию на колонке с силикагелем L (40/100 мкм) в градиенте петролейный эфир — эфир. Из первых фракций выделяли 0,2 г хлорсодержащего ацетата, а из последующих — 0,6 г ипсдиенола. Обе фракции были дополнительно очищены с помощью ВЭЖХ (для очистки применена колонка размером 2,27×50 см, заполненная адсорбентом Lichrosorb SI 60, 10 мкм (Merck, ФРГ). Хлорсодержащий ацетат неустановленного строения, согласно данным масс-спектрометрии, имеет эмпирическую формулу $C_{12}H_{15}O_2Cl$, m/z (относительная интенсивность, %): 231 и 233 (M^+ , 33 и 32), 216 и 218 ($[M - CH_3]^+$, 6 и 5), 204 и 206 ($[M - C_2H_5]^+$, 16 и 15), 171 и 173 ($[M - CH_2COOH]^+$, 5 и 4), 135 ($[M - CH_2COOH - HCl]^+$, 100).

Ипсдиенол (II), ИК (пленка вещества, ν , cm^{-1}): 3420, 3090, 1630, 1600, 1110, 980, 900; масс-спектр, m/z (относительная интенсивность, %): 152 (M^+ , 14), 137 (6), 134 (100), 109 (20), 107 (44), 93 (58), 91 (54); 1H -ЯМР (δ , м.д.): 1,63 с и 1,68 с (CH_3 -группы), 2,05 (ушир. с, 1H, OH), 2,26 (д, 2H, 5- H_2 , J 6 Гц), 4,90 (д, 1H, *цис*-8-H), 5,02, (с, 2H, CH_2-C \setminus), 5,21 (д, 1H, *транс*-8-H-C8), 4,38 (дт, 1H, 4-H, J_1 6 Гц, J_2 9 Гц), 5,24 (д, 1H, 3-H, J 6 Гц), 6,38 (дд, 1H, 7-H, $J_{транс}$ 18 Гц, $J_{цис}$ 40 Гц).

б) К раствору метилмагниййодида, приготовленному из 2,1 г иодистого метила и 0,39 г магниевых стружек в 40 мл сухого эфира, прибавляли при 0° С по каплям раствор 0,75 г окиси мирцена в 7 мл эфира и смесь выдерживали 12 ч при комнатной температуре. После обработки, указанной выше, выделили 0,48 г (64%) ипсдиенола (II), идентичного полученному выше образцу.

Ацетат ипсдиенола (X). К раствору 0,4 г ипсдиенола (II) в 2 мл сухого пиридина и 1 мл сухого триэтиламина (в отсутствие триэтиламина ацилирование не идет) прибавляли 0,6 мл уксусного ангидрида и смесь оставляли на 12 ч при комнатной температуре. После обычной обработки и очистки с помощью ВЭЖХ выделяли 0,34 г (66%) индивидуального ацетата ипсдиенола (X) (который при щелочном омылении образует только ипсдиенол (II)), ИК (пленка вещества, ν , cm^{-1}): 1735, 1665, 1630, 1590, 1250, 1025, 990, 900; масс-спектр, m/z (относительная интенсивность %): 194 (M^+ , 45), 153 (11), 135 (100), 107 (73), 93 (85), 69 (36), 67 (69).

Гликоль (XI). К раствору 0,1 г эпоксида (IX) в 10 мл диоксиана прибавляли 0,1 мл 10% серной кислоты и смесь оставляли при комнатной температуре на 12 ч. После нейтрализации и обычной обработки получали 0,1 г маслообразного гликоля (XI), очищенного на колонке с силикагелем; масс-спектр, m/z (относительная интенсивность, %): 170 (M^+ , 2), 155 ($[M - CH_3]^+$, 8), 152 ($[M - H_2O]^+$, 44), 137 ($[M - H_2O - CH_3]^+$, 35), 125 ($[M - H_2O - C_2H_5]^+$, 30), 109 ($[M - H_2O - C_3H_7]^+$, 52), 83 (100).

ЛИТЕРАТУРА

1. Vile J. P., Francke W. Naturwissenschaften, 1976, В. 63, № 12, S. 550–555.
2. Klimeczek D., Francke W. Experientia, 1980, v. 36, № 12, p. 1343–1345.
3. Young J. C., Silverstein R. M., Birch M. C. J. Insect Physiol., 1973, v. 19, № 11, p. 2273–2277.

4. *Silverstein R. M., Rodin J. O., Wood D. L., Browne L. E.* Tetrahedron, 1966, v. 22, № 6, p. 1929-1936.
5. *Francke W., Sauerwein P., Vite J. P., Klimetzek D.* Naturwissenschaften, 1980, B. 67, № 3, S. 147-148.
6. *Sharpless K. B., Lauer R. F.* J. Amer. Chem. Soc., 1973, v. 95, № 8, p. 2697-2699.
7. *Mori K.* Agr. Biol. Chem., 1974, v. 38, № 10, p. 2045-2047.
8. *Mori K., Takigawa T., Matsuo T.* Tetrahedron, 1979, v. 35, № 8, p. 933-940.
9. *Hosomi A., Saito M., Sakurai H.* Tetrahedron Lett., 1979, № 5, p. 429-432.
10. *Hughes P. R. J.* Insect Physiol., 1974, v. 20, № 7, p. 1271-1275.
11. *Schulze K., Hauje G., Kohler G.* Z. Chem., 1980, № 8, S. 293-294.
12. *Masaki Y., Hashimoto K., Sakuma K., Kaji K.* J. Chem. Soc. Chem. Commun., 1979, № 19, p. 855-856.

Поступила в редакцию
24.V.1983

SYNTHESIS OF IPSDIENOL, A COMPONENT OF AGGREGATION PHEROMONE OF BARK BEETLES OF THE *Ips* GENUS

KOZHICH O. A., PYZHANOVA N. E., SEGAL G. M., TORGOV I. V.

*M. M. Shemyakin Institute of Bioorganic Chemistry, Academy
of Sciences of the USSR, Moscow*

2-Methyl-6-methylene-2,7-octadien-4-ol (ipsdienol), a component of aggregation pheromone of bark beetles *Ips*, has been prepared by an efficient two-step reaction sequence starting from myrcene.