



УДК 547.288:615.777

## ПРИМЕНЕНИЕ КИСЛОТЫ МЕЛЬДРУМА В СИНТЕЗЕ НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫХ БИОРЕГУЛЯТОРОВ

### I. СИНТЕЗ ПРИРОДНЫХ МЕТИЛАЛКИЛКЕТОНОВ, ЯВЛЯЮЩИХСЯ КОНТАКТНЫМИ ТОКСИНАМИ ДЛЯ НАСЕКОМЫХ

*Емельянова Т. П., Сегаля Г. М., Торгов И. В.*

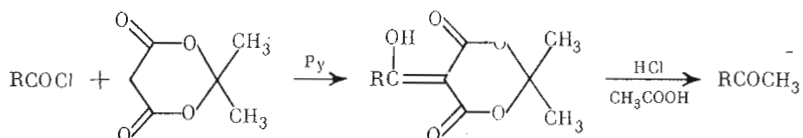
*Институт биоорганической химии им. М. М. Шемякина  
Академии наук СССР, Москва*

Из доступных хлорангидридов алифатических и карбоциклических кислот получен ряд метилалкилкетонив, в том числе несколько природных контактных токсинов для насекомых.

Многие дикорастущие растения за длительный период своего эволюционного развития выработали достаточно эффективные средства защиты от насекомых-вредителей. Среди этих природных инсектицидов следует упомянуть экдизоны [1], антиювенильные гормоны [2], пиретрины [3], ряд терпенов [4] и др. Недавно из листьев высокорезистентного к насекомым-вредителям дикого томата *Lycopersicum hirsutum* выделена смесь метилалкилкетонив, содержащая главным образом тридекан-2-он. Эта смесь оказалась контактным токсином для личинок бражника *Manduca sexta*, колорадского жука *Leptinotarsa decemlineata*, а также хлопковой совки *Heliothis zea* [5]. Метилалкилкетонив были также обнаружены в защитном секрете термитов *Schedorhinotermes putorius* [6] и в эфирных маслах ряда растений [7]. Некоторые из них нашли применение в парфюмерии [8].

До сих пор кетонив этого типа получали главным образом алкилированием ацетоуксусного эфира с последующим кетонным расщеплением; при этом выходы резко падают с ростом длины алкильной цепи [9]. Применение металлоорганических синтезов [10] имеет свои сложности.

С целью синтеза метилалкилкетонив мы использовали реакцию ацилирования 2,2-диметил-1,3-диоксан-4,6-диона (I) (кислоты Мельдрума) по методу [11]. Образующиеся 5-ацилпроизводные при действии кислот легко гидролизуются и декарбоксилируются с образованием целевых продуктов согласно схеме



Полученные результаты (таблица) свидетельствуют, что указанный метод получения метилалкилкетонив может быть использован для синтеза как алифатических, так и карбоциклических соединений.

В <sup>1</sup>H-ЯМР-спектре додец-11-ен-2-она (прибор Varian SC-300, CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.) отмечены сигналы олефиновых протонов при 5,85 (1H, ддт, J 10,17 и 6 Гц) и при 4,75–5,20 (м, 2H), протонов групп —CH<sub>2</sub>=C< и —CH<sub>2</sub>CO (2,25–2,75, м, 4H) и группы CH<sub>3</sub>CO (2,01, с, 3H). Это означает, что при кислотном гидролизе и декарбоксилировании соответствующего 5-ацильного производного кислоты Мельдрума не происходит перемещения концевой двойной связи внутрь алифатической цепи.

Данные ИК- и масс-спектров ряда полученных метилалкилкетонив находятся в хорошем соответствии с приведенным для них строением. Для

Характеристика полученных метилалкилкетонов

Исходный хлорангидрид	Кетон	Выход, %	Т. кип., °С/мм рт. ст.	Т. пл., °С	$n_D^{20}$	Т. пл., °С		Литература
						2,4-динитро-фенилгидразона (из метанола)	семикарбазона (из метанола)	
$C_2H_5COCl$	Бутан-2-он	81	79-80/760	—	1,3786	109-110	—	[12]
$n-C_3H_7COCl$	Пентан-2-он	78	101-102/740	—	1,3901	104-105	—	[13]
$n-C_4H_9COCl$	Гексан-2-он	61	127-128/740	—	1,4013	92-93	—	[14]
$i\text{-}C_4H_9COCl$	изо- $C_4H_9COCH_3$	68	115-116/760	—	1,3967	94-95	—	[14]
$n-C_5H_{11}COCl$	Гептан-2-он	51	149-150/750	—	1,4085	88-89	—	[15]
$(CH_3)_3CCOCl$	Пинаколин	71	104-105/740	—	1,3955	—	156-157	[16]
$n-C_6H_{13}COCl$	Ундекан-2-он	67	104-105/13	—	1,4298	63-64	—	[17]
$n-C_{10}H_{21}COCl$	Додекан-2-он	77	143-144/11	21	1,4285	—	122-123	[18]
$n-C_{11}H_{23}COCl$	Тридекан-2-он	83	159-160/16	29	—	70-71	124-125	[19]
$CH_2=CH(CH_2)_8COCl$	Додец-11-ен-2-он	57	100-101/2,5	—	1,4329	—	121-122	[20]
Олеилхлорид	Нонадец-10-ен-2-он	63	158-159/0,6	—	—	—	98-100	[21]
Пальмитойлхлорид	Гептадекан-2-он	49	144-145/0,9	45-47	—	—	—	[22]
$CH_2=CHCOCl$	Метилвинилкетон	48	33-35/130	—	1,4101	142-143	—	[14]
$(CH_3)_2C=CHCOCl$	Оксис метилен	85	127-128/740	—	1,4439	200-201	—	[23]
2-Фурилхлорид	2-Ацетилацетон	82	63-65/13	30-31	—	—	—	[24]
Хлорангидрид 38-ацетоксиэти-5-еновой кислоты	38-Ацетоксиэтил-5-ен-20-он	64	—	145-146	—	—	—	[25]

дополнительного подтверждения структуры этих кетонов для каждого из них получены 2,4-динитрофенилгидразоны и (или) семикарбазоны. Температуры плавления этих производных соответствуют литературным данным.

### Экспериментальная часть

**Синтез метилалкилкетонов.** К раствору 0,1 моль кислоты Мельдрума и 0,2 моль абс. пиридина в 100 мл хлористого метилена или диоксана при 0–5° С и перемешивании прибавляли по каплям раствор 0,105 моль хлорангидрида кислоты. Смесь выдерживали 2 ч при той же температуре, а затем при комнатной температуре еще 6 ч, вновь охлаждали и прибавляли избыток охлажденного 5% раствора соляной кислоты (до слабокислой реакции). Органический слой отделяли, водный слой дополнительно экстрагировали хлористым метиленом или хлороформом. Объединенный экстракт промывали водой и сушили над прокаленным сульфатом натрия. После удаления растворителя в вакууме получали частично закристаллизовавшийся остаток ацилированной кислоты Мельдрума (смесь енольных форм), который растворяли в 100 мл уксусной кислоты. К раствору прибавляли 30 мл 10% соляной кислоты и смесь нагревали 8 ч при 50–60° С. Продукт экстрагировали гексаном (в случае стероида реакцию массу разбавляли водой и экстрагировали хлороформом; в случае метилвинилкетона продукт выделяли перегонкой реакционной смеси). Обычной обработкой экстракта и перегонкой (для стероида кристаллизацией из метанола) выделяли целевые кетоны (см. таблицу).

В случае тридекан-2-она промежуточный 5-додеканоил-2,2-диметил-4,3-диоксап-4,6-дион со смесью уксусной и разбавленной соляной кислот кипятили 3,5 ч. Продукт экстрагировали гексаном. Экстракт промывали 10% водным раствором соды. Из нейтральной фракции перегонкой выделили 5,45 г тридекан-2-она. Подкислением водно-щелочного раствора и экстракцией гексаном получили 3 г кристаллической додеканоилуксусной кислоты, которая при нагревании выше 100° С или при перегонке в вакууме легко декарбоксилируется с образованием 2,35 г тридекан-2-она. В таблице для этого кетона указан суммарный выход. Увеличение времени нагревания ацилированной кислоты Мельдрума со смесью уксусной и соляной кислот до 8 ч приводит к образованию только тридекан-2-она. В результате кислотного гидролиза при комнатной температуре в течение 24 ч образуется главным образом додеканоилуксусная кислота и только следы тридекан-2-она.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Singh S. B., Thakur R. S. *Tetrahedron*, 1982, v. 38, № 14, p. 2189–2194.
2. Bowers W. S., Ohta T., Cleere J. S., Marsella P. A. *Science*, 1976, v. 193, № 4, p. 542–561.
3. Arlt D., Jautelat M., Lantzsch R. *Angew. Chem.*, 1981, v. 93, № 3, p. 719–731.
4. Baker R., Walmsley S. T. *Tetrahedron*, 1982, v. 38, № 13, p. 1899–1910.
5. Kenney G. G., Dimock M. B. The Vth International Congress of Pesticide Chemistry (IUPAC), Aug. 29 – Sept. 4, 1982, Kyoto, Japan, Abstracts, IIIc–23.
6. Prestwich G. D., Kaib M., Wood W. F., Meinwald J. *Tetrahedron Lett.*, 1975, № 52, p. 4701–4705.
7. Kameoka H., Demizu Y., Iwase Y., Kamimura Y. *Nippon Nogei Kagaku Kaishi*, 1981, v. 55, № 4, p. 315–318.
8. Tattje D. H. E., Bos R. *Pharm. Weekbl.*, 1978, B. 113, № 45, S. 1169–1174.
9. Dumont W., Van Ende D., Krief A. *Tetrahedron Lett.*, 1979, № 5, p. 485–488.
10. Huang Xian, Chan Cheng-Chu, Wu Qian-Li. *Tetrahedron Lett.*, 1982, v. 23, № 1, p. 75–76.
11. Oikawa Y., Sugano K., Yonemitsu O. *J. Org. Chem.*, 1978, v. 43, № 10, p. 2087–2088.
12. Reger D. L., Habib M. M., Fauth D. J. *Tetrahedron Lett.*, 1979, № 2, p. 115–116.
13. Шуйкин Н. П., Вельский И. Ф. Докл. АН СССР, 1959, т. 125, № 2, с. 345–347.
14. Mariella R. P., Raube R. R. *J. Amer. Chem. Soc.*, 1952, v. 74, № 2, p. 518–521.
15. Bailey W. J., Daly J. J. *J. Org. Chem.*, 1957, v. 22, № 10, p. 1189–1192.
16. Sakai T., Katayama T., Takeda A. *J. Org. Chem.*, 1981, v. 46, № 14, p. 2924–2934.
17. Tsukamoto T., Nishioka S. *Yakugaku Zasshi*, 1958, v. 78, № 3, p. 810–812.
18. Denis J. M., Krief A. *Tetrahedron Lett.*, 1981, v. 22, № 15, p. 1431–1432.

19. *Wakayama S., Maekawa H.* J. Chem. Soc. Japan, Ind. Chem. Sect., 1955, v. 58, № 4, p. 716-717.
20. *Takai T., Oshima K., Nozaki H.* Bull. Chem. Soc. Japan, 1981, v. 54, № 4, p. 1281-1282.
21. *Dalton P., Lambertson J.* Austral. J. Chem., 1958, v. 11, № 1, p. 46-55.
22. *Handel A. P., Nawar W. W.* Radiat. Res., 1981, v. 86, № 3, p. 437-444.
23. *Umland J. B., Witkowski S. A.* J. Org. Chem., 1957, v. 22, № 3, p. 345-346.
24. *Hartough H. D., Kosak A. I.* J. Amer. Chem. Soc., 1946, v. 68, № 12, p. 2639-2641.
25. *Wittbecker F. L., Goldsmith D. P. J., Ruof C. H.* J. Amer. Chem. Soc., 1947, v. 69, № 9, p. 2167-2230.

Поступила в редакцию  
27.V.1983

## USE OF MELDRUM'S ACID IN THE SYNTHESIS OF LOW-MOLECULAR WEIGHT BIOREGULATORS. I. SYNTHESIS OF NATURAL METHYLALKYLKETONES, CONTACT TOXINS FOR INSECTS

EMELYANOVA T. P., SEGAL G. M., TORGOV I. V.

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

Starting from readily available acyl chlorides of aliphatic and carbocyclic acids, a new synthesis of a number of methylalkylketones has been developed. Several of these compounds are natural lipid-like contact toxins for insects.