



УДК 547.281.6.057:632.936

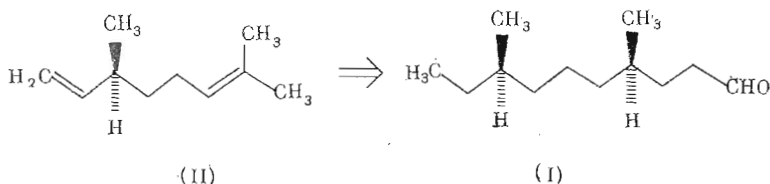
УСОВЕРШЕНСТВОВАННЫЙ СИНТЕЗ
(*R, R*)-(-)-4,8-ДИМЕТИЛДЕКАНАЛЯ
ИЗ (*S*)-(+)-3,7-ДИМЕТИЛ-1,6-ОКТАДИЕНА

Мазров М. В., Нгуен Конг Хао, Серебряков Э. П.

Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского
Академии наук СССР, Москва

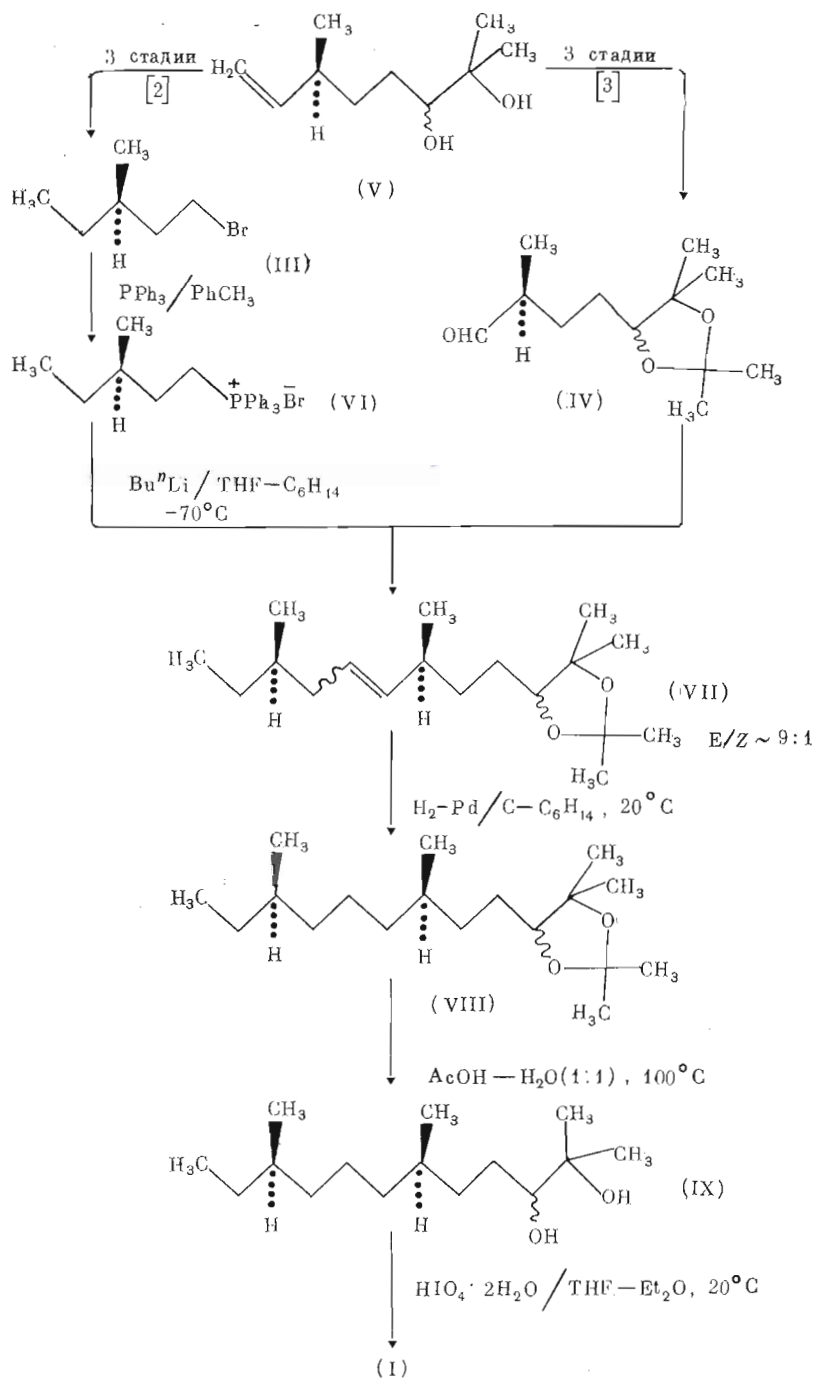
Предложен новый подход к синтезу агрегационного феромона малого мучного хрущака, основанный на реакции Виттига между трифенил[(*R*)-3-метилпентил]фосфораном и (*2S, 5R/S*)-5,6-изопропилидендиокси-2,6-диметилгептальем, получаемыми из доступного (*S*)-3,7-диметил-1,6-октадиена, и гидрировании образующегося олефина в (*3R/S, 6R, 10R*)-2,3-изопропилидендиокси-2,6,10-триметилдодекан — известный интермеднат в синтезе этого феромона. Такой путь обеспечивает более эффективное использование исходного хирального соединения.

Недавно [1, 2] опубликованы два стереоконтролируемых синтеза (*R, R*)-(-)-4,8-диметилдеканала (I), агрегационного феромона мучных хрущakov *Tribolium confusum* и *T. castaneum* (*Coleoptera: Tenebrionidae*), где необходимые хиральные строительные блоки (ХСБ) получают из доступного (*S*)-(+)-3,7-диметил-1,6-октадиена (II), а сборка углеродного скелета осуществляется органокупратным сочетанием двух монохиральных ХСБ. При этом для достижения высокого выхода на стадии сочетания требуется 2—2,5-кратный избыток ХСБ, используемого для получения металлоорганического реагента, что приводит к непроизводительной потере этого ХСБ и, как следствие, к невысокому (~8%) общему выходу (I) по исходному (II).



Мы показали, что исходный диолефин (II) более экономно используется при сочетании двух монохиральных ХСБ по реакции Виттига, где оба реагента берутся в эквимольном соотношении (схема). Для этого в качестве ХСБ были взяты (*3R*)-(-)-1-бром-3-метилпентан (III) и (*2S, 5R/S*)-(+)-5,6-изопропилидендиокси-2,6-диметилгепталь (IV). Бромид (III) получается из соединения (II) в четыре стадии с общим выходом 31,5% [2], а альдегид (IV) — тоже в четыре стадии с общим выходом 49% [3], причем общим для них интермедиатом является (*3R/S, 6S*)-(+)-2,6-диметил-7-октен-2,3-диол (V).

При кипячении бромида (III) с трифенилфосфином в толуоле с выходом 88,4% была получена фосфониевая соль (VI), которую превращали в соответствующий фосфоран действием строго эквивалентного количества Bu^nLi в смеси тетрагидрофурана и *n*-гексана. К полученному раствору фосфорана прибавляли эквимольное количество альдегида (IV) и с выходом 67% выделяли (*3R/S, 6S, 10R*)-(-)-2,3-изопропилидендиокси-2,6,10-триметил-7-додецен (VII) в виде смеси *E*- и *Z*-изомеров в соотношении ~9:1 (данные капиллярной ГЖХ и спектра ПМР). Каталитическое гидрирование олефина (VII) привело почти количественно к известному (*3R/S, 6R, 10R*)-(-)-2,3-изопропилидендиокси-2,6,10-триметилдоде-



кану (VIII) [2], общий выход которого, считая на бромид (III), составил 56,5%.

Переход от ацетонида (VIII) к целевому соединению (I) был осуществлен в две стадии (ср. [2]). Гидролизом ацетонида (VIII) водной $AcOH$ с выходом 96% был получен соответствующий диол (IX), периодатное расщепление которого гладко привело к феромону (I) с выходом 82%.

Хотя выход на стадии сборки углеродного скелета по реакции Виттига ниже, чем при органокупратном сочетании, благодаря тому что оба ХСБ вводятся в нее в эквимольном соотношении, общий выход (I) по предлагаемому пути составляет ~16,5% в пересчете на 2 моль исходного (II), тогда как в работе [2] он составляет ~8%. Кроме того, благодаря вы-

бору соединений (III) и (IV) в качестве ХСБ путь синтеза сокращается по сравнению со схемой [2] на одну стадию.

Полученный образец феромона (I) по своим константам и биологическим свойствам полностью идентичен образцу, описанному ранее [2, 4].

Экспериментальная часть

ГЖХ-анализы проводили на капиллярной колонке (0,27 мм×52 м) с жидкой фазой OV-101 на хроматографе «Биохром-1» (СССР) с пламенно-ионизационным детектором. ИК-спектры сняты на спектрометре UR-20 (ГДР), спектры ПМР — на приборе Bruker M-250 (250 МГц) в CDCl_3 . Оптическое вращение измеряли на поляриметре А1-ЕПО (СССР) в CHCl_3 .

Трифенил[(R)-3-метилпентила]фосфонийбромид (VI). Смесь 2,48 г (15 ммоль) (R)-(-)-1-бром-3-метилпентана (III) [2] и 4,08 г (15,5 ммоль) трифенилфосфина в 40 мл сухого толуола кипятили 48 ч, после чего толуол отгоняли в вакууме. Твердый остаток промывали абс. эфиром (3×15 мл) и сушили в вакууме. Получили 5,80 г (выход 88,4%) фосфониевой соли (VI) в виде мелких бесцветных кристаллов с т. пл. 119–121°С. ИК-спектр (КВг-прессовка, ν , см^{-1}): 3040, 2960, 2900, 1480, 1430, 1110, 995, 900, 735. Спектр ПМР (δ , м. д., и J, Гц): 0,67 (т. 3H, J 7, 5-H), 0,82 (д. 3H, J 6,5, CH_3 -C3), 1,54 (м, 5H, CH_2 и CH), 3,3–3,7 (м, 2H, CH_2 Р), 7,67 (м, 15H, C_6H_5). Найдено, %: С 67,80; Н 6,49. $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{BrP}$. Вычислено, % В: С 67,65; Н 6,56.

(3R/S, 6S/10R)-(-)-2,3-Изопропилидендиокси-2,6,10-триметил-7-додецен (VII). К суспензии 4,28 г (10 ммоль) фосфониевой соли (VI) в 35 мл абс. тетрагидрофурана при -70°С и быстрым перемешивании в атмосфере аргона прибавляли 7 мл 1,5 М раствора *n*-бутиллития в гексане. Перемешивали 2 ч при -70°С до установления темно-красной окраски фосфорана, а затем добавляли раствор 2,14 г (10 ммоль) альдегида (IV) в 6 мл абс. тетрагидрофурана. Реакционную массу перемешивали еще 1 ч при -70°С, а затем давали ей нагреться до комнатной температуры и оставляли на ночь, после чего разбавляли 200 мл гексана и фильтровали через пористый фильтр с небольшим (~5 г) количеством силикагеля L 40–100 мкм (ЧССР). Прозрачный фильтрат упаривали в роторном испарителе до постоянного веса и получали 1,90 г (выход 67%) свободного от примесей ненасыщенного кетала (VII) в виде бесцветного масла с n_D^{22} 1,4422 и $[\alpha]_D^{22}$ -2,9° (с 4). По данным ГЖХ-анализа (150°С, давление N_2 на выходе 2,5 атм), соотношение изомеров с временами удерживания 15,8 мин (E) и 16,2 мин (Z) составило ~9:1. ИК-спектр (CHCl_3 , ν , см^{-1}): 3000, 2960, 2930, 1460, 1380, 1275, 1240, 1220, 1200, 1115, 1000, 915, 860, 750. Спектр ПМР (δ , м. д., и J, Гц): 0,89 (т. 3H, J 6,5, 12-H), 0,93 (д. 3H, J 6,5, CH_3 -C10), 0,95 (д. 3H, J 6,5, CH_3 -C6), 1,08 и 1,23 (с, 3H, и с, 3H; CH_3 -C2 и 1-H), 1,32 и 1,41 (с, 3H и с, 3H, две CH_3 -группы в диоксолановом цикле), 1,0–1,7 (м, 7H, CH_2 и CH), 1,9–2,1 (м, 3H, 6-H и 9-H), 3,65 (м, 1H, 3-H), 5,17 и 5,32 (м, 1H и м, 1H; 7-H и 8-H). Соотношение интегральных интенсивностей внутри сигналов при δ 5,17 и 5,32 близко к 9:1. Найдено, %: С 76,18; Н 12,15. $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_2$. Вычислено, %: С 76,54; Н 12,13.

(3R/S, 6R, 10R)-(-)-2,3-Изопропилидендиокси-2,6,10-триметилдодекан (VIII). Раствор 1,41 г (5 ммоль) олефина (VII) в 15 мл гексана в присутствии 70 мг 10%-ного Pd на угле перемешивали при небольшом избытке давления H_2 и 20–25°С в течение 6 ч до прекращения поглощения H_2 . Катализатор отфильтровывали, растворитель упаривали в вакууме роторного испарителя до постоянного веса остатка и получили 1,37 г (выход 96,4%) насыщенного ацетонида (VIII) в виде бесцветного масла с n_D^{22} 1,4383 и $[\alpha]_D^{22}$ -3,6° (с 5,8). ИК-спектр (CHCl_3 , ν , см^{-1}): 2966, 2940, 1460, 1370, 1260, 1210, 1195, 1110, 1040, 1010, 995, 850. Спектр ПМР (δ , м. д., и J, Гц): 0,83 (д. 3H, J 6, CH_3 -C10), 0,84 (т. 3H, J 6,5; 12-H), 0,87 (д. 3H, J 6, CH_3 -C6), 1,07 и 1,23 (с, 3H и с, 3H, CH_3 -C2 и 1-H), 1,30 и 1,39 (с, 3H и с, 3H, CH_3 -группы в диоксолановом цикле), 1,0–1,7 (м, 14H, CH_2 и CH), 3,73 (м, 1H, 3-H). Найдено, %: С 76,12; Н 12,54. $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_2$. Вычислено, %: С 75,99; Н 12,76.

(3R/S, 6R, 10R)-(-)-2,6,10-Триметилдодекан-2,3-диол (IX). Раствор 0,85 г ацетонида (VIII) в смеси 10 мл ледяной уксусной кислоты и 10 мл воды кипятили 3 ч, затем разбавляли насыщенным водным раствором NaCl и экстрагировали эфиром (4×15 мл). Экстракт промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 и водой, сушили MgSO_4 и упаривали в вакууме до постоянного веса остатка. Получили 0,70 г (выход 96%) чистого диола (IX) в виде бесцветной жидкости с n_D^{18} 1,4586 и $[\alpha]_D^{22}$ -3,2° (с 5). ИК-спектр (CHCl_3 , ν , см^{-1}): 3410, 2960, 2925, 1460, 1375, 1240, 1160, 1070, 965, 915. Спектр ПМР (δ , м. д., и J, Гц): 0,84 (д. 3H, J 6,5, CH_3 -C10), 0,85 (т. 3H, J 6,5; 12-H), 0,87 (д. 3H, J 6,5, CH_3 -C6), 1,14 (с, 3H, 1-H), 1,19 (с, 3H, CH_3 -C2), 1,0–1,7 (м, 14H, CH_2 и CH), 3,31 (м, 1H, 3-H). Найдено, %: С 73,65; Н 13,16. $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_2$. Вычислено, %: С 73,71; Н 13,20.

(R,R)-4,8-Диметилдодеканаль (I). К раствору 0,49 г (2 ммоль) диола (IX) в 10 мл эфира прибавляли 0,66 г (2,9 ммоль) $\text{NiO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ в 12 мл тетрагидрофурана, реакционную смесь перемешивали 3 ч при 20°С и профильтровывали. Фильтрат промывали 10%-ным водным раствором NaHCO_3 , водой и насыщенным раствором NaCl, органический слой сушили MgSO_4 и упаривали в роторном испарителе (темпера-

тура бани 30–35° С, 40 мм рт. ст.). Перегонкой остатка в вакууме получили 0,30 г (выход 82%) чистого феромона (I), т. кип. 86–87° С (5 мм рт. ст.), n_D^{22} 1,4350, $[\alpha]_D^{22}$ –3,85° (с 5). ИК-спектр (CCl₄, ν, см⁻¹): 2970, 2940, 2712 и 1730 (СНО), 1465, 1415, 1380, 1130, 1020, 970, 765. Спектр ПМР (δ, м.д., и J, Гц): 0,82 (д, 3Н, J 6,5, СН₃-С8), 0,86 (т, 3Н, J 6,5; 10-Н), 0,87 (д, 3Н, J 6,5, СН₃-С₄), 1,0–1,8 (м, 12Н, СН₂ и СН), 2,45 (дт, 2Н, J 6,5, J 1,8, СН₂СНО), 9,79 (т, 1Н, J 1,8, СНО). Найдено, %: С 77,75; Н 13,30. С₁₂H₂₄O. Вычислено, %: С 78,19; Н 13,13.

Из сравнения величин удельного вращения полученного образца и образца со 100%-ной оптической чистотой при С4 и С8 ($[\alpha]_D$ –7,27° [5, 6]) следует, что его оптическая чистота при этих центрах равна ~52%. Полученная величина хорошо коррелирует с оптической чистотой исходного диолефина (II).

ЛИТЕРАТУРА

1. Нгуен Конг Хао, Ческис Б. А., Мавров М. В., Моисеенков А. М., Серебряков Э. П. // Журн. орган. химии. 1987. Т. 23. № 3. С. 498–503.
2. Нгуен Конг Хао, Мавров М. В., Серебряков Э. П. // Журн. орган. химии. 1987. Т. 23. № 8. С. 1649–1653.
3. Нгуен Конг Хао, Мавров М. В., Серебряков Э. П. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1987. № 8. С. 1792–1795.
4. Ахаев Н. С., Закладной Г. А., Мавров М. В., Моисеенков А. М., Нгуен Конг Хао, Серебряков Э. П., Ческис Б. А. // Биоорган. химия. 1988. Т. 14. № 2. С. 243–249.
5. Mori K., Kuwahara S., Ueda H. // Tetrahedron. 1983. V. 39. № 14. P. 2439–2444.
6. Mori K., Kato M., Kuwahara S. // Liebigs Ann. Chem. 1985. № 4. P. 861–865.

Поступила в редакцию
11.IV.1988

AN IMPROVED SYNTHESIS OF (*R*, *R*)-(–)-4,8-DIMETHYLDECANAL FROM (*S*)-(+)-3,7-DIMETHYL-1,6-OCTADIENE

MAVROV M. V., NGUYEN CONG HAО, SEREBRYAKOV E. P.

*N. D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry,
Academy of Sciences of the USSR, Moscow*

A novel approach to the synthesis of the aggregation pheromone of the smaller flour beetle is based on the Wittig reaction between triphenyl[(*R*)-3-methylpentyl]-phosphorane and (2*S*, 5*R/S*)-5,6-isopropylidenedioxy-2,6-dimethylheptanal (both prepared from the easily available (*S*)-3,7-dimethyl-1,6-octadiene) followed by hydrogenation of the resulting olefin to give (3*R*/3*S*, 6*R*, 10*R*)-2,3-isopropylidenedioxy-2,6,10-trimethyldecane, a known intermediate in the synthesis of the above pheromone. This approach provides more efficient use of the starting chiral material.