

## МОДИФИЦИРОВАННЫЙ ОЗОНОЛИТИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ ИЗ ЦИКЛИЧЕСКОГО СОДИМЕРА БУТАДИЕНА И ИЗОПРЕНА 4Z-НОНЕН-1-ОЛА — ПОЛУПРОДУКТА ДЛЯ ПОЛОВЫХ ФЕРОМОНОВ ХЛОПКОВОЙ И КАПУСТНОЙ СОВОК

© Г. Ю. Ишмуратов, Ю. В. Мясоедова, Л. Р. Гарифуллина,  
Э. Р. Нуриева, Н. М. Ишмуратова

Уфимский институт химии Уфимского федерального исследовательского центра РАН  
E-mail: insect@anrb.ru

Поступила в Редакцию 10 ноября 2018 г.

После доработки 13 ноября 2018 г.

Принята к публикации 29 ноября 2018 г.

*Разработан улучшенный метод синтеза 4Z-нонен-1-ола — ключевого синтона для половых феромонов хлопковой и капустной совок — из циклического соолигомера бутадиена и изопрена (1-метил-1Z,5Z-циклооктадиена), базирующийся на одностадийном превращении пероксидного продукта региоселективного частичного озонлиза (0.9 экв. O<sub>3</sub>) по тризамещенной двойной связи в 9-гидрокси-5Z-нонен-2-оне с помощью NaBH(OAc)<sub>3</sub> — реагента, не затрагивающего имеющиеся в структуре или образующиеся кето-функции.*

Ключевые слова: озонлиз, 1-метил-1Z,5Z-циклооктадиен, 9-гидрокси-5Z-нонен-2-он, 4Z-нонен-1-ол, триацетоксиборгидрид натрия.

DOI: 10.1134/S0044461819020117

Более чем полувековая история «эры пестицидов», стратегия борьбы в которой с насекомыми-вредителями базировалась на поиске все более эффективных и экологически приемлемых инсектицидов — химических соединений «убивающего» действия, выявила их широко известные недостатки: токсичность, низкую видовую специфичность и быструю выработку механизма нейтрализации этих ксенобиотиков. Данных недостатков лишены инсектициды нового поколения — феромоны насекомых, действующие по иному принципу и экологически безопасные. Феромоны, вырабатываемые и выделяемые в окружающую среду самими насекомыми, — биологически активные вещества, влияющие на физиологическое состояние и поведение других особей того же вида. Зная количественное соотношение входящих в него компонентов и химическое строение последних, синтезируя их и составляя из них феромонные композиции, можно управлять поведением насекомых: направлять в клеевые ловушки, дезориентировать в поисках партнера, сгонять с заселенных ими растений и т. д. Поэтому в интегрированной защите растений

важное место занимают феромонные препараты и актуальной является разработка оптимальных схем синтеза составляющих феромонов [1–4], так как обычно они вырабатываются в организмах насекомых в ничтожно малых (нанограммовых) количествах, и единственно реальным способом получения их для практики является направленный химический синтез.

Хлопковая (*Heliothis armigera*) и капустная (*Mamestra brassicae*) совки, чьи гусеницы питаются на многих растениях, включая культивируемые, являются опасными многоядными вредителями сельскохозяйственных культур. Главные компоненты их половых феромонов — производные 11Z-гексадецен-1-ола (1) [11Z-гексадеценаль (3) и 11Z-гексадецен-1-илацетат (2)] ранее получали «ацетиленовым» методом через соответствующие алкины, олефинированием карбонильных соединений по Виттигу и модификацией углеродного скелета Z-ненасыщенных соединений [5, 6].

Целью данного исследования являлась разработка модифицированного озонолитического синтеза полу-

продукта для феромонов (2) и (3) — 4*Z*-нонен-1-ола (4) — исходя из циклического содимера бутадиена и изопрена (5).

### Экспериментальная часть

ИК спектры записывали на приборе IR Prestige-21 (Fourier Transform Spectrophotometer, Shimadzu) в тонком слое; спектры ЯМР — на спектрометре Bruker AvanceIII 500 [рабочие частоты 500.13 (<sup>1</sup>H), 125.76 МГц (<sup>13</sup>C)] в CDCl<sub>3</sub>, внутренний стандарт — тетраметилсилан. Газожидкостную хроматографию выполняли на приборе Chrom-5 [длина колонки 1.2 м, неподвижная фаза — силикон SE-30 (5%) на носителе Chromaton N-AW-DMCS (0.16–0.20 мм), рабочая температура 50–300°C], Chrom-41 [длина колонки 2.4 м, неподвижная фаза — PEG-6000, рабочая температура 50–200°C], газ-носитель — гелий. Контроль методом тонкослойной хроматографии проводили на SiO<sub>2</sub> марки Sorbfil (Россия). Для колоночной хроматографии применяли SiO<sub>2</sub> (70–230) марки Lancaster (Великобритания). Данные элементного анализа всех соединений соответствовали вычисленным. Производительность озонатора 40 ммоль O<sub>3</sub>/ч.

*9-Гидрокси-5*Z*-нонен-2-он (6).* Через раствор 1.95 г (16.0 ммоль) циклодиена (5) в 16 мл перегнанного циклогексана, содержащего 1.85 мл (32.0 ммоль) ледяной уксусной кислоты, барботировали при 5°C озонкислородную смесь до поглощения 14.4 ммоль озона. Реакционную смесь продували аргоном, декантировали растворитель от выделившегося пероксидного продукта, который далее разбавляли 45 мл хлористого метилена и при перемешивании (10°C) добавляли к предварительно приготовленной суспензии NaBH(OAc)<sub>3</sub> [получена прибавлением раствора 11.9 г (198.0 ммоль) ледяной AsOH в 20 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> к суспензии 2.50 г (66.0 ммоль) NaBH<sub>4</sub> в 100 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> с последующим перемешиванием в течение 2 ч]. Затем реакционную смесь нагревали до комнатной температуры, перемешивали 3 ч, после чего охлаждали до 10°C и добавляли к ней раствор 4.5 г NaOH в 100 мл воды. Органический слой отделяли, промывали последовательно насыщенным раствором NH<sub>4</sub>Cl и водой, сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали. Получили 1.92 г (85%) кетоспирта (6) 96%-ной химической чистоты (по данным капиллярной ГЖХ), спектры ИК и ПМР которого практически совпадают с описанными в работе [7].

*4*Z*-Нонен-1-ол (4).* К 1.56 г (10 ммоль) 9-гидрокси-5*Z*-нонен-2-она (6), растворенного в 10 мл диэтиленгликоля, добавляли при 15°C по каплям

1.88 г (30.0 ммоль) 80%-ного гидразингидрата, перемешивали 3 ч и оставляли на 16 ч при комнатной температуре. Затем прибавляли 2.8 г (50.0 ммоль) KOH, кипятили 2 ч с обратным холодильником, после чего отгоняли воду и избыток реагента нагреванием смеси до 195°C, выдерживали еще 4 ч при той же температуре, после чего охлаждали до комнатной температуры, разбавляли 10 мл воды и экстрагировали диэтиловым эфиром (4 × 50 мл). Объединенный органический слой сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и упаривали. Остаток хроматографировали (SiO<sub>2</sub>, гексан–Et<sub>2</sub>O, 3:1), выделяя 0.98 г (68%) алкенола (4), спектры ИК и ПМР которого идентичны описанным в работе [8].

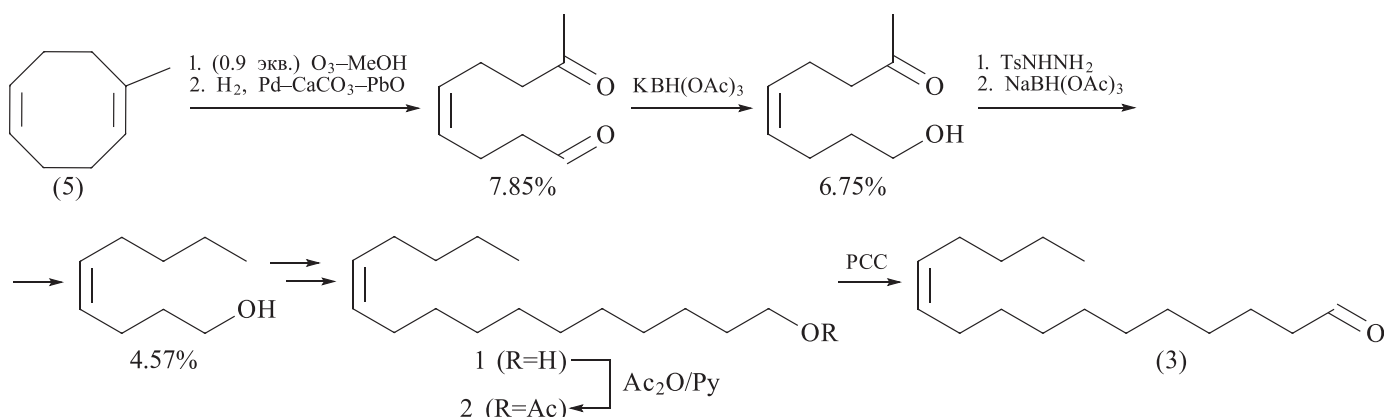
### Обсуждение результатов

Успехи в области металлокомплексного катализа в олигомеризации простейших 1,3-диенов и алкенов делают доступными различные непредельные соединения регулярной структуры, в частности циклические ди- и триены. В свою очередь последующее хемо- и региоселективное расщепление одной из кратных связей в таких циклополиенах открывает эффективные пути к ациклическим α,ω-бифункциональным ненасыщенным блок-синтонам, способным к дальнейшим хемоселективным превращениям в направленном синтезе биологически активных веществ, в том числе низкомолекулярных биорегуляторов насекомых, содержащих в своей структуре *Z*- либо *E*-алкеновые фрагменты [9].

Ранее сообщалось [7] об эффективном синтезе ряда феромонов насекомых, в том числе и феромонов (2) и (3), основанном на селективном парциальном озонлизе циклического соолигомера изопрена и бутадиена — 1-метил-1*Z*,5*Z*-циклооктадиена (5) [10]. Установлено, что частичный озонлиз 0.9 экв. озона протекает с 90%-ной селективностью по тризамещенной двойной связи при 5°C в циклогексане в присутствии 4 экв. метанола и дает после восстановления водородом над катализатором Линдлара кетоальдегид (7). Обработка последнего триацетоксиборгидридом калия ведет к ненасыщенному гидроксикетону (6), превращение которого в соответствующий тозилгидразон и последующее взаимодействие с триацетоксиборгидридом натрия дают 4*Z*-нонен-1-ол (4), общий выход которого на субстрат (5) составляет 36%. Превращения по гомологизации ключевого алкенола (4) в 11*Z*-гексадецен-1-ол (1) и далее в целевые феромоны (2) и (3) выполнены катализированным Li<sub>2</sub>CuCl<sub>4</sub> кросс-сочетанием тозилата 4*Z*-нонен-1-ола с реагентом Гриньяра из 7-бром-1-(1-этокси)этокси-

гептана с последующим кислым гидролизом, дальнейшим хемоселективным окислением хлорхроматом

пиридиния либо ацетилированием в стандартных условиях:



В данной работе нами оптимизирован озонолитический синтез базового для получения феромонов (2) и (3) кетоспирта (6) исходя из того же субстрата (5). Для этого был осуществлен его парциальный озонлиз действием 0.9 экв.  $O_3$  в циклогексане в присутствии 2 экв. ледяной уксусной кислоты, при этом в качестве восстановителя применен  $NaBH(OAc)_3$ , ранее успешно использованный [11, 12] в качестве хемоселективного гидридного реагента для пероксидных продуктов озонлиза, не затрагивающего имею-

щиеся в структуре или образующиеся кето-функции. Это позволило сократить одну из стадий [синтез кетоальдегида (7)], число реагентов и повысить выход ненасыщенного кетоспирта (6). Дезоксигенирование последнего по Хуанг–Минлону в диэтиленгликоле через соответствующий гидразон привело к ключевому 4Z-нонен-1-олу (4) с общим выходом 57%, что более чем на 20% превысило таковой в известном трехстадийном синтезе:



### Выводы

Нами модифицирован озонолитический синтез 4Z-нонен-1-ола — ключевого полупродукта для мажорных компонентов половых феромонов хлопковой и капустной совок, в основе которого применение триацетоксиборгидрида натрия, хемоселективно реагирующего с пероксидными продуктами озонлиза и альдегидами в присутствии кето-функции, что позволило сократить одну из стадий и повысить общий выход более чем на 20%.

В работе использовали оборудование Центра коллективного пользования «Химия» Уфимского института химии УФИЦ РАН. Работа выполнена при финансовой поддержке программы РАН «Фундаментальные основы химии», тема № 8 «Хемо-, регио- и стереоселективные превращения терпеноидов, стероидов и липидов в направленном синтезе низкомолекулярных биорегуляторов» (№ госрегистрации АААА-А17-117011910023-2, 2017 г.).

### Список литературы

[1] Ando T., Yamakawa R. // Nat. Prod. Rep. 2015. V. 32. P. 1007–1041.

[2] Фролова Л. Л., Безуглая Л. В., Попов А. В., Кучин А. В., Вендило Н. В. // Изв. Коми науч. центра УрО РАН. 2012. № 1. С. 11–23.  
 [3] Ишмуратов Г. Ю., Яковлева М. П., Ишмуратова Н. М., Толстиков А. Г., Толстиков Г. А. Монотерпеноиды в химии оптически активных феромонов насекомых. М.: Наука, 2012. 171 с.  
 [4] Ишмуратов Г. Ю., Легостаева Ю. В., Гарифуллина Л. Р., Боцман Л. П., Яковлева М. П., Толстиков Г. А. // Химия природ. соединений. 2015. № 2. С. 177–196 [Ishmuratov G. Yu., Legostaeva Yu. V., Garifullina L.R., Botsman L. P., Yakovleva M. P., Tolstikov G. A. // Chem. Nat. Compounds. 2015. V. 51. N 2. P. 199–219].  
 [5] Одинокоев В. Н., Серебряков Э. П. Синтез феромонов насекомых. Уфа: Гилем, 2001. 372 с.  
 [6] Ишмуратов Г. Ю., Ишмуратова Н. М., Одинокоев В. Н., Толстиков Г. А. // Химия природ. соединений. 1997. Т. 33. № 1. С. 34–42 [Ishmuratov G. Yu., Ishmuratova N. M., Odionokov V. N., Tolstikov G. A. // Chem. Nat. Compounds. 1997. V. 33. N 1. P. 25–30].  
 [7] Толстиков Г. А., Одинокоев В. Н., Галеева Р. И., Бакеева Р. С., Ахунова В. Р. // Химия природ. соединений. 1982. Т. 18. № 2. С. 239–245 [Tolstikov G. A., Odionokov V. N., Galeeva R. I., Bakeeva R. S., Akhu-

- nova V. R.* // Chem. Nat. Compounds. 1982. V. 18. N 2. P. 219–224].
- [8] *Millar J. G., McElfresh J. S., Romero C., Vila M., Mari-Mena N., Lopez-Vaamonde C.* // J. Chem. Ecology. 2010. V. 36. N 9. P. 923–932.
- [9] *Ишмуратов Г. Ю., Харисов Р. Я., Одинокоев В. Н., Толстиков Г. А.* // Успехи химии. 1995. Т. 64. № 6. С. 580–608 [*Ishmuratov G. Yu., Kharisov R. Ya., Odinokov V. N., Tolstikov G. A.* // Rus. Chem. Rev. 1995. V. 64. N 6. P. 541–568].
- [10] *Одинокоев В. Н., Бакеева Р. С., Галеева Р. И., Ахунова В. Р., Мухтаров Я. Г., Толстиков Г. А., Халилов Л. М., Панасенко А. А.* // ЖОрХ. 1979. Т. 15. С. 2017.
- [11] *Ишмуратов Г. Ю., Харисов Р. Я., Яковлева М. П., Боцман О. В., Муслухов Р. Р., Толстиков Г. А.* // ЖОрХ. 2001. Т. 37. № 1. С. 49–50 [*Ishmuratov G. Yu., Kharisov R. Ya., Yakovleva M. P., Botsman O. V., Muslukhov R. R., Tolstikov G. A.* // Russ. J. Org. Chem. 2001. V. 37. N 1. P. 37–39].
- [12] *Ишмуратов Г. Ю., Легостаева Ю. В., Боцман Л. П., Насибуллина Г. В., Муслухов Р. Р., Казаков Д. В., Толстиков Г. А.* // ЖОрХ. 2012. Т. 48. № 1. С. 26–32 [*Ishmuratov G. Yu., Legostaeva Yu. V., Botsman L. P., Nasibullina G. V., Muslukhov R. R., Kazakov D. V., Tolstikov G. A.* // Russ. J. Org. Chem. 2012. V. 48. N 1. P. 18–24].
-