



УДК 577.175.8'17 : 547.451.5.057

КОРОТКИЙ КОНВЕРГЕНТНЫЙ СИНТЕЗ (\pm)-*E*-10-ГИДРОКСИ-4,10-ДИМЕТИЛ-4,11-ДОДЕКАДИЕН-2-ОНА («ЭХИНОЛОНА») И ЕГО *Z*-ИЗОМЕРА И ИЗУЧЕНИЕ ИХ ЮВЕНОИДНОЙ АКТИВНОСТИ. К ВОПРОСУ ОБ ИСТИННОЙ СТРУКТУРЕ ПРИРОДНОГО ЭХИНОЛОНА

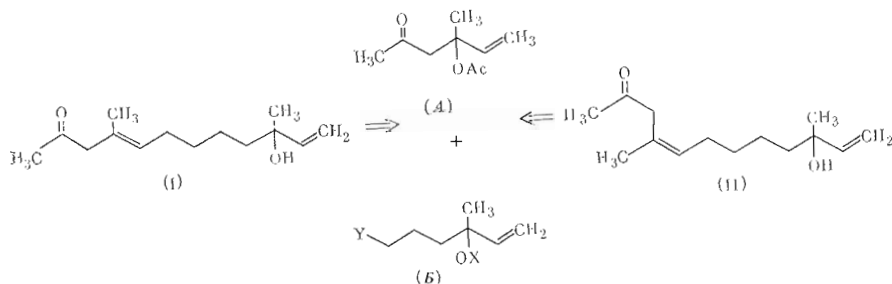
Мавров М. В., Нгуен Конг Хао, Вольпин И. М.,
Забокрицкий М. П., Серебряков Э. П., Шиняева Л. И.*,
Назаренко Н. С.*, Буров В. Н.*

Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского Академии наук СССР, Москва;
* Всесоюзный институт защиты растений, ВАСХНИЛ, Ленинград

Описан синтез эхинолона (I) и его *Z*-изомера (II) из двух легко доступных C_7 -фрагментов, сочетаемых органокупратным методом. При испытаниях на большом мучном хрущаче *Tenebrio molitor* L. *Z*-изомер (II) по активности не уступал самому эхинолону, а последний проявляет среднюю ювенилизирующую активность (ID_{50} в дозах ~1—10 мкг/особь). Смесь изомеров (I) и (II) в соотношении 3 : 1 проявила более высокую активность, чем индивидуальные компоненты.

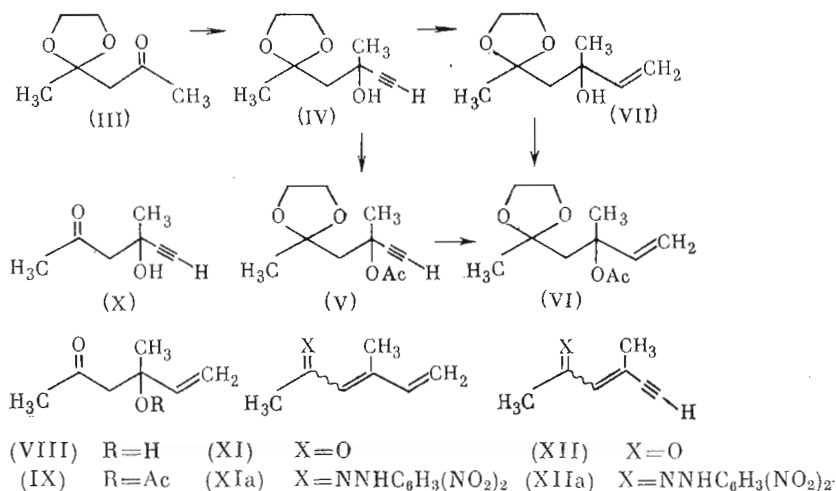
В 1975 г. из североамериканской рудбекии *Echinacea angustifolia* DC (*Compositae*) было выделено оптически активное вещество состава $C_{14}H_{24}O_2$, проявившее ювенилизирующую активность на мучном хрущаче *Tenebrio molitor* [1, 2]. По результатам микрозоннолиза, реакционной хроматографии и данным спектров это вещество было охарактеризовано [2] как (+)-*E*-10-гидрокси-4,10-диметил-4,11-додекадиен-2-он (I). Единственным свидетельством о *E*-конфигурации трехзамещенной двойной связи в соединении (I) было наличие в ИК-спектре полос с ν 1440 и 1360 cm^{-1} , обладающих сомнительной диагностической ценностью. Последующие работы по синтезу рацемического эхинолона [3—6] были неизменно направлены на получение именно *E*-изомера. При этом оказалось, что синтетические образцы (I) либо лишены ювенилизирующей активности на *T. molitor* [4—6], либо проявляют ее на других видах насекомых [3]. Обратив внимание на недостаточную доказанность *E*-конфигурации в природном эхинолоне, мы решили синтезировать как *E*-изомер (I), так и его *Z*-изомер (II).

Известные пути синтеза (\pm)-эхинолона построены по линейной схеме, включают по 10—12 последовательных стадий и характеризуются невысоким общим выходом. Нами предложена новая схема синтеза (\pm)-эхинолона из двух C_7 -фрагментов, имеющих одинаковый углеродный скелет и сочетаемых органокупратным методом [7]. Эти C_7 -фрагменты, (A) и (B), были выявлены при ретросинтетическом анализе структуры эхинолона:

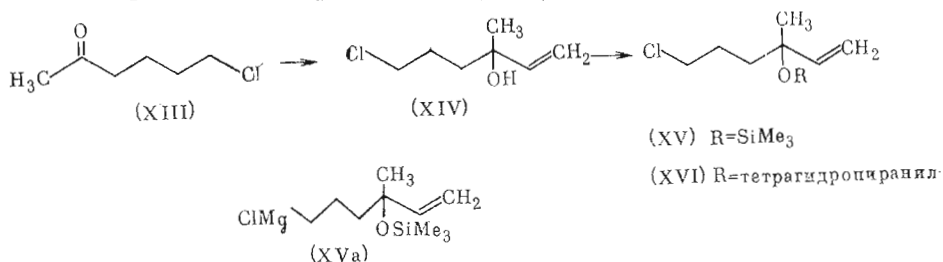


Возможность образования *Z*-изомера (II) при сочетании фрагментов (A) и (B) органокупратным методом не рассматривалась нами как недостаток схемы синтеза, так как в наши намерения входило сравнение ювенилизирующей активности изомеров (I) и (II).

При этилировании моноэтиленкетала ацетилацетона (III) в жидком аммиаке под давлением в присутствии КОН при 20—40° С с выходом 60—65% был получен кристаллический ацетиленовый карбинол (IV), который удалось превратить с высоким выходом в соответствующий ацетат (V) действием уксусного ангидрида в присутствии 4—5 мол. % 4-диметиламинопиридина согласно [8]. Хроматографически однородный ацетат (V) без дальнейшей очистки избирательно гидрировали над 2% Pd/ZnO и получали аллильный ацетат (VI), соответствующий фрагменту (A) в ретросинтетической схеме. Общий выход ацетата (VI) из монокетала (III) составил 45—50% (на три стадии). Изменение последовательности стадий при получении ацетата (VI), т. е. сначала гидрирование соединения (IV) до аллильного спирта (VII), а затем его ацелирование дали худший выход аллильного ацетата (VI); побочно при ацелировании аллильного спирта (VII) в условиях [8] образуются соответствующие кетоспирт (VIII) и кетоацетат (IX), полученные также по рутинным методикам из кеталей (VII) и (VI) соответственно. При попытке получения 2,4-динитрофенилгидразонов кетоны (VIII) или (X) претерпевают дегидратацию с образованием соответственно диенового или енинового кетонов (XI) или (XII). Последние и образуют 2,4-динитрофенилгидразоны (XIa) и (XIIa).



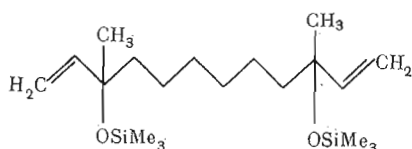
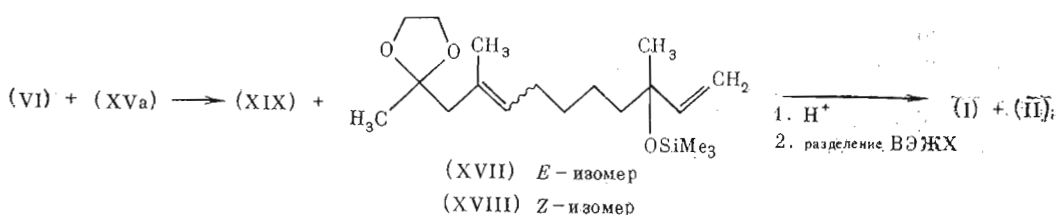
Из доступного 5-хлорпентан-2-она (XIII) [9] по реакции Нормана был получен известный [10] 1-хлор-4-метил-5-гексен-4-ол (XIV), гидроксильная группа которого без осложнений была защищена в виде триметилсилильного (XV) или тетрагидропиранильного (XVI) эфиров. Общий выход чистого хлорэфира (XV) из кетона (XIII) составил 48—50%*. Получаемый из эфира (XV) реактив Гриньяра и представлял собой конкретно фрагмент (B). Попытка получить соответствующее магниорганическое соединение из хлорэфира (XVI) оказалась безуспешной, тогда как реагент, получаемый из эфира (XV), в абс. тетрагидрофуране был устойчивым даже при 60° С и отличался высокой степенью превращения (80%) в магниорганическое производное (XVa).



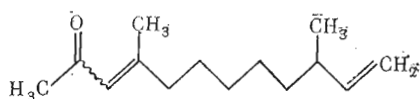
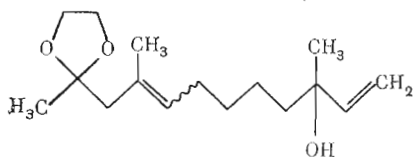
* Наличие в карбиноле (XIV) примеси других компонентов (до 20%, см. «Экспер. часть») не мешало введению защитных групп, после которого эти примеси легче отделялись при перегонке.

Конденсацию аллильного ацетата (VI) с реактивом Гриньяра (XVa) осуществляли в абс. тетрагидрофуране в присутствии CuI или Li_2CuCl_4 (см. [11]). Изучение зависимости выхода продуктов конденсации от температуры, соотношения реагентов и времени показало, что количественные выходы достигаются при 0°C с 2,5—3-кратным избытком магнийорганического соединения (XVa) в присутствии 1,5 экв. CuI за 4 ч. В этих условиях в реакционной смеси наряду с *E*- и *Z*-изомерными триметилсилилоксикеталами (XVII) и (XVIII) содержится также заметное количество легко отделяющегося от них продукта (XIX).

Известно [11—14], что в зависимости от строения аллильного сложного эфира и природы уходящей группы соотношение образующихся *E*- и *Z*-олефинов может сильно изменяться. При сочетании синтонов (VI) и (XVa) органокупратным методом получают продукт, который, по данным ГЖХ и спектра ПМР, содержит кетали (XVII) и (XVIII) в соотношении 80 : 20 (если конденсация проводится в присутствии CuI) и 75 : 25 (в присутствии Li_2CuCl_4). Как видно из наших данных, $\text{S}_{\text{N}}2'$ -реакция третичных аллильных ацетатов с органокупратами гораздо менее стереоспецифична, чем в случае вторичных ацетатов (ср. [11—13]).



(XIX)



(XXI)

Разделение *E* и *Z*-изомеров (XVII) и (XVIII) методом колоночной экспресс-хроматографии на силикагеле под давлением затруднено и трудно воспроизводимо вследствие частичного десилилирования с образованием стереоизомерных оксикеталей (XX). Попытка разделить их дала в качестве стерически наиболее однородного образца смесь *E*- и *Z*-изомеров (XX) в соотношении 10:1. Поэтому оказалось более практичным сначала гидролизовать смесь кеталей (XVII) и (XVIII) до смеси изомеров (I) и (II) (в водном ацетоне в присутствии *n*-толуолсульфокислоты), а затем хроматографировать эту смесь (с соотношением (I) : (II) \approx 4 : 1). В результате был выделен *E*-изомер (I) со степенью стереохимической чистоты $>96\%$ и смесь, обогащенная *Z*-изомером. Оба изомера были выделены со степенью стереохимической чистоты соответственно >98 и $>96\%$ с помощью препаративной ВЭЖХ. Следует отметить, что разделение целевых продуктов (I) и (II) является единственной хроматографической операцией во всей схеме синтеза. Общий выход химически чистого (\pm)-*E*-10-гидрокси-4,10-диметил-4,11-додекадиен-2-она («эхинолона») из монокетала (III) на шесть стадий, включая хроматографическое разделение, составил 20—26%; выход чистого (\pm)-*Z*-изомера (II) — 1,5—3%. Таким образом, разработанная нами конвергентная схема синтеза является не

Спектры ПМР соединений (I) и (II)

Соединение	δ, м. д., мультипльность (КССВ, J, Гц)				
	3-CH ₂	5-CH=	11-CH=	12-CH ₂ =	Другие группы
(I)	3,03ш.с	5,25т (7)	5,88дд (10 и 18)	5,07дд (1 и 10), 5,12дд (1 и 18)	1,24с (3H, 10-CH ₃), 1,26–1,7 (6H, CH ₂), 1,57с (3H, 4-CH ₃), 1,73ш.с (1H, OH), 2,02м (2H, 6-CH ₂), 2,09с (3H, 1-CH ₃)
(II)	3,48кв	5,12*	5,93дд (10 и 18)	5,09дд (0,9 и 10), 5,16дд (0,9 и 18)	1,15–2,18 (17H, наложение сигналов групп CH ₃ , CH ₂ и OH)

* Перекрываются другими сигналами.

только самой короткой из известных, но и, вероятно, препаративной благодаря доступности исходных соединений (III) и (XIII).

В спектре ПМР (табл. 1) ранее не описанного *Z*-изомера (II) наблюдается характерный сдвиг сигнала группы 3-CH₂ в слабое поле (четкий АВ-квартет при δ 3,48 м.д.) по сравнению с *E*-изомером (I), для которого в свою очередь характерно смещение сигнала 5-Н (четкий триплет) на 0,13 м.д. в слабое поле по сравнению с (II). При длительной хроматографии на силикагеле или при хранении при 20–25° С в течение 2–3 нед в образцах эхинолона (I) и его изомера (II) появляются примеси, идентифицируемые как смесь α,β-ненасыщенных *E*- и/или *Z*-енонов (XXI) на основании изменений в ИК- и УФ-спектрах.

Оценка биологической активности синтезированного нами (±)-эхинолона и его *Z*-изомера проводилась в соответствии с методическими указаниями по испытанию регуляторов роста насекомых [15]. В опытах использовались свежееккливившиеся особи большого мучного хрущака и шестидневные гусеницы пчелиной огневки *Galleria mellonella* L. Эффект обработки выражался в баллах от 0 (отсутствие активности) до 4 (максимальная активность) с использованием следующих критериев: 0 — полноценная последующая фаза развития; 1 — сохранение некоторых признаков предыдущей фазы развития; 2 — промежуточная форма; 3 — форма с преобладающим сохранением признаков обрабатываемой фазы; 4 — линька на дополнительный возраст. Интегральным показателем активности служила доза, вызывающая появление форм, промежуточных между обрабатываемыми и последующими фазами развития (балл 2), т. е. доза, ингибирующая развитие на 50% (ID₅₀), выраженная в мкг/особь. Результаты сравнительного изучения ювенилизирующей активности изомеров (I) и (II) представлены в табл. 2.

Результаты двух серий испытаний (зимой и летом 1984 г.) показали, что активность чистого (±)-*E*-изомера (I) сопоставима с активностью действующего начала из корней *Echinacea angustifolia* DC (ср. [1, 2]) и для *T. molitor* должна квалифицироваться как умеренная; в то же время нельзя утверждать, что (±)-*E*-эхинолон (I) вовсе лишен активности на *T. molitor* (ср. [4, 6]). Чистый (±)-*Z*-изомер (II) во второй серии испытаний проявил активность того же порядка, что и (±)-(I). Неожиданным образом смесь изомеров (I) и (II) в первой серии испытаний проявила заметно большую активность, чем чистый (±)-(I). По-видимому, *E*-конфигурация эхинолона не является необходимым условием проявления активности. Вопрос о возможном синергизме действия изомеров (I) и (II) или о влиянии примесей требует дополнительных исследований.

Ни один из испытанных препаратов не показал ювенилизирующей активности на *G. mellonella*.

Ингибирующая доза (ID₅₀) *E*- и *Z*-изомеров эхинолона (I) и (II)

Дата синтеза	Соотношение <i>E</i> - и <i>Z</i> -изомеров	Дата испытаний	Число особей	Доза, мкг/особь	Средневзвешенный балл	ID ₅₀
01.1984	96 : 4	16.02.84	10	100	2,5	9,0
			10	10	2,1	
		1.03.84	10	1	1,0	
			10	0,1	3,2	
01.1984	98 : 2	16.02.84	10	100	3,3	6,0
			10	10	2,4	
		10.03.84	10	1	1,3	
			10	0,1	0,5	
01.1984	75 : 25	21.02.84	10	100	3,0	0,8
			10	10	2,6	
			10	1	2,2	
			10	0,1	1,1	
06.1984	99 : 1	04.07.84	10	0,01	0,5	0,9
			12	10	2,4	
			12	1	2,1	
			10	0,1	1,7	
06.1984	4 : 96	06.07.84	20	0,01	0,6	1,0
		27.07.84	10	0,001	0,2	
		04.07.84	11	10	3,0	
			11	1	2,0	
06.1984	4 : 96	06.07.84	10	0,1	1,7	1,0
			10	0,01	1,0	
			10	0,001	0,4	

Примечание. Для природного эхинолона (I) ID₅₀ составляет 0,5 [2]. Контроль — вазелиновое масло (средневзвешенный балл 0,47).

Экспериментальная часть

ГЖХ-анализ исходных соединений и продуктов реакций проводили на капиллярных колонках с жидкой фазой OV-101 (*l* 52 м, *d* 0,27 мм) на хроматографе «Бюхром-1» (СССР) с пламенно-ионизационным детектором, ИК-спектры сняты на спектрометре UR-20 (ГДР) в CCl₄, если не оговорено иначе. Спектры ПМР сняты на приборе Tesla B-497 (ЧССР, 100 МГц) в CCl₄ (внутренний стандарт — гексаметилдисилазан), а для соединений (I), (II), (XVII)–(XIX) — на приборе Bruker WM-250 (250 МГц) в CDCl₃, УФ-спектры — на спектрофотометре UV-VIS. Для колоночной хроматографии использовали силикагель L 40/100 мкм (Chemapol, ЧССР). Все растворители и жидкие реактивы перед употреблением перегоняли.

Исходный 4,4-этилендиоксипентан-2-он (III) получали при кипячении смеси 1 экв. этиленгликоля, 2,5 экв. ацетилацетона и 1 мол. % *n*-толуолсульфокислоты в избытке бензола с азеотропной отгонкой воды; после промывки 20% водным NaOH и водой, сушки и перегонки продукт (выход 60%, т. кип. 112–117° С/25 мм рт.ст.) содержал до 10% бис-этиленкетала ацетилацетона, не мешавшего дальнейшему превращению. Для получения 5-хлорпентан-2-она (XIII) по методу [9] использовали технический 2-ацетил-γ-бутиролактон.

6-Хлор-3-метил-1-гексен-3-ол (XIV). Из 4,8 г магния, 21,4 г бромистого винила и 24 г хлоркетона (XIII) по методу [10] получили 18,0 г (60%) продукта с т. кип. 55–56° С/2 мм рт. ст. Хотя температура кипения и выход совпадали с описанными ранее [10] для карбинола (XIV) в полученном продукте кроме (XIV) содержались примеси метилциклопропилкетона (6%), *E*- и *Z*-6-хлор-2-метил-1,3-пентадиенов (в сумме 4%) и 2-винил-2-метилтетрагидрофурана (8%), обнаруженных и идентифицированных методом ГЖХ при сравнении с заведомыми образцами. С учетом примесей фактический выход (XIV) составил 48–50%.

5,5-Этилендиокси-3-метил-1-гексин-3-ол (IV). В 6-л стальной автоклав с мешалкой, газоводным патрубком, манометром и капельной воронкой загрузили 2 л жидкого аммиака и насыщенный раствор 25 г КОН в спирте. Под давлением 8–10 ат и перемешивании в автоклав подавали ацетилен до насыщения, после чего через капельную воронку медленно вводили 260 г этиленкетала (III) и далее перемешивали 1 ч при 40° С. Реакционную

смесь после выгрузки оставили на ночь для испарения аммиака, остаток при перемешивании разбавили 250 мл воды и экстрагировали эфиром (3×350 мл). Эфирный раствор промывали 0,1 н. соляной кислотой, а затем насыщенными растворами NaHCO_3 и NaCl и сушили над MgSO_4 . Выделившиеся при упаривании эфира кристаллы (~ 120 г) фильтровали, из маточного раствора двукратным упариванием получили дополнительное количество кристаллов. Общий выход хроматографически чистого ацетиленового карбинола (IV) составил 190 г (63%), т. пл. $55-56^\circ\text{C}$ (из эфира — гексана, 1 : 5). ИК-спектр (ν , см^{-1}): 3475 (ОН), 3305, 2118 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 1040 (кеталь). Спектр ПМР (δ , м.д.): 1,32 (с, 3H, CH_3), 1,37 (с, 3H, CH_3), 1,88 (AB-квартет, 2H, $3-\text{CH}_2$), 2,22 (с, 1H, $\text{C}\equiv\text{CH}$), 3,87 (с, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$). Найдено, %: С 63,27; Н 8,26. $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_3$. Вычислено, %: С 63,51; Н 8,29.

Вызвать дальнейшую кристаллизацию из маточного раствора не удалось. Оставшийся жидкий продукт (80,0 г), содержащий исходные кетали в смеси с карбинолом (IV) ($\sim 20\%$), после перегонки подвергали декетализации (10% раствор в ацетоне выдерживали при 20°C в присутствии *n*-толуолсульфофосфорной кислоты) и после перегонки получили 7,6 г кетона (X) (см. ниже).

3-Ацетокси-5,5-этилендиокси-3-метил-1-гексин (V). К раствору 20,4 г (0,12 моль) карбинола (IV) в 50 мл абс. CH_2Cl_2 добавили 16,4 мл триэтиламина и 12,2 мл уксусного ангидрида, а затем порциями при перемешивании 0,7 г 4-диметиламинопиридина [8] и оставили на 36 ч при 20°C . Реакционную смесь промывали водой, насыщенными растворами NaHCO_3 и NaCl , сушили над MgSO_4 и упарили в вакууме. Остаток (23,2 г) кипятили в гексане с углем и отфильтровали через небольшой слой окиси алюминия. Получили 20,7 г (82%) ацетата (V) в виде светло-желтого масла, однородного по данным ТСХ и ГЖХ. ИК-спектр (ν , см^{-1}): 3290, 2120 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 1740 (OCOCH_3), 1250 (кеталь). Спектр ПМР (δ , м.д.): 1,37 (с, 3H, CH_3), 1,70 (с, 3H, CH_3), 1,93 (с, 3H, OCOCH_3), 2,31 (с, 2H, CH_2), 2,51 (с, 1H, $\text{CH}\equiv\text{CH}$), 3,85 (с, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$). При перегонке в вакууме вещество частично разлагается, и его без дополнительной очистки использовали на следующей стадии.

3-Ацетокси-5,5-этилендиокси-3-метил-1-гексен (VI). Раствор 19,4 г ацетата (V) в 70 мл спирта гидрировали в присутствии 2% Pd/ZnO , предварительно дезактивированного парами аммиака. После поглощения 1 экв. H_2 (за 3,5 ч) гидрирование полностью прекратилось. Реакционную массу разбавили эфиром, катализатор отфильтровали, фильтрат упарили и остаток перегнали в вакууме. Получили 18,9 г (93%) ацетата (VI), т. кип. $70-72^\circ\text{C}/2$ мм рт.ст., n_D^{20} 1,5434. ИК-спектр (ν , см^{-1}): 3060, 900 ($=\text{CH}_2$), 1728 (OCOCH_3), 1636 ($\text{C}=\text{C}$), 1240 (кеталь). Спектр ПМР (δ , м.д.): 1,30 (с, 3H, CH_3), 1,52 (с, 3H, CH_3), 1,92 (с, 3H, OCOCH_3), 2,22 (AB-квартет, 2H, CH_2), 3,60 (с, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4,94 (дд, 1H, J 1 и 10 Гц), 5,09 (дд, 1H, J 1 и 18 Гц) и 6,0 (дд, 1H, J 10 и 18 Гц) (группа $\text{CH}=\text{CH}_2$). Найдено, %: С 61,32; Н 8,52. $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_4$. Вычислено, %: С 61,66; Н 8,47.

5,5-Этилендиокси-3-метил-1-гексен-3-ол (VII) получили в условиях синтеза ацетата (VI) гидрированием 17,0 г ацетиленового спирта (IV) над 2% Pd/ZnO , предварительно дезактивированного парами аммиака. После прекращения поглощения H_2 ($\sim 2,5$ ч) и описанной выше обработки эфирный раствор продукта гидрирования промывали 2% водно-аммиачным раствором AgNO_3 (для удаления примеси ацетиленовых соединений) и фильтровали через небольшой слой силикагеля. Получили 15,0 г (86%) карбинола (VII) в виде светло-желтого масла, однородного по данным ТСХ и ГЖХ. ИК-спектр (ν , см^{-1}): 3450 (ОН), 1640, 920 ($\text{CH}=\text{CH}_2$). Спектр ПМР (δ , м.д.): 1,14 (с, 3H, CH_3), 1,25 (с, 3H, CH_3), 1,96 (с, 2H, CH_2), 3,88 (с, 4H, $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 4,92 (дд, 1H, J 1 и 10 Гц), 5,20 (дд, 1H, J 1 и 18 Гц), 5,20 (дд, 1H, J 1 и 18 Гц), 5,92 (дд, 1H, J 10 и 18 Гц) (группа $\text{CH}=\text{CH}_2$). Найдено, %: С 62,84; Н 9,23. $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_3$. Вычислено, %: С 62,76; Н 9,36.

Получение кетопроизводных (VIII)–(X). Раствор 100 ммоль этиленкетала (IV), (VI), (VII) и 150 мг *n*-толуолсульфофосфорной кислоты в 40 мл ацетона перемешивали 2–3 ч (контроль ГЖХ). После обычной обработки и перегонки получали кетоны с выходом 75–80%.

4-Гидрокси-4-метил-5-гексен-2-он (VIII), т. кип. 80° С/24 мм рт.ст., n_D^{26} 1,4418. ИК-спектр (ν , см⁻¹): 3450 (ОН), 1712 (СО), 3080, 890 (>C=CH_2). Спектр ПМР (δ , м.д.): 1,18 (с, 3Н, CH₃), 2,08 (с, 3Н, CH₃CO), 2,60 (кв, 2Н, АВ-спектр CH₂CO), 3,96 (ш.с, 1Н, ОН), 4,91 (дд, 1Н, J 1 и 10 Гц), 5,12 (дд, 1Н, J 1 и 18 Гц), 5,87 (дд, 1Н, J 10 и 18 Гц) (группа CH=CH₂). При обработке кетала (VII) или кетола (VIII) раствором 2,4-динитрофенилгидразина в 2 н. соляной кислоте получили один и тот же 2,4-динитрофенилгидразон 4-метилгекса-3,5-диен-2-она (XIa) с т. пл. 146—148° С (после хроматографической очистки на силикагеле). УФ-спектр (спирт): $\lambda_{\text{макс}}$ 388 нм, ϵ 31 500. Найдено, %: С 53,70; Н 4,98; N 19,22. C₁₃H₁₄N₄O₄. Вычислено, %: С 53,79; Н 4,86; N 19,30.

4-Ацетокси-4-метил-5-гексен-2-он (IX), т. кип. 56—58° С/2 мм рт.ст., n_D^{20} 1,4426. ИК-спектр (ν , см⁻¹): 1742 (ОСОСН₃), 1710 (СО), 3070, 890 (>C=CH_2). Спектр ПМР (δ , м.д.): 1,55 (с, 3Н, третичн. CH₃), 1,92 (с, 3Н, ОСОСН₃), 2,05 (с, 3Н, CH₃CO), 3,0 (уш. с, 2Н, CH₂CO), 5,0 (дд, 1Н, J 1 и 11 Гц) и 5,15 (дд, 1Н, J 1 и 17 Гц), 5,8 (дд, 1Н, J 11 и 17 Гц) (группа CH=CH₂). Найдено, %: С 63,17; Н 8,07. C₉H₁₄O₃. Вычислено, %: С 63,51; Н 8,29.

4-Гидрокси-4-метил-5-гексин-2-он (X), т. кип. 73—74° С/13 мм рт.ст., n_D^{20} 1,4514. ИК-спектр (ν , см⁻¹): 3460 (ОН), 3290, 2140 (C≡CH), 1710 (СО). Спектр ПМР (δ , м.д.): 1,43 (с, 3Н, CH₃), 2,16 (с, 3Н, CH₃CO), 2,42 (с, 1Н, C≡CH), 2,58 (2Н, АВ-спектр CH₂), 4,50 (с, 1Н, ОН). Найдено, %: С 66,41; Н 7,76. C₇H₁₀O₂. Вычислено, %: С 66,64; Н 7,99. При обработке кетала (IV) или кетоспирта (X) раствором 2,4-динитрофенилгидразина в 2 н. соляной кислоте получили один и тот же 2,4-динитрофенилгидразон 4-метилгекс-3-ен-5-ин-2-она (XIIa), т. пл. 145—146° С (после хроматографической очистки на силикагеле). УФ-спектр (спирт): $\lambda_{\text{макс}}$ 389 нм, ϵ 22 800. Найдено, %: С 54,26; Н 4,22; N 19,47. C₁₃H₁₂N₄O₄. Вычислено, %: С 54,16; Н 4,20; N 19,44.

3-Триметилсилилокси-6-хлор-3-метил-1-гексен (XV). К раствору 18,0 г (~ 0,1 моль) хлоргидрина (XIV) и 11,8 г (0,15 моль) сухого пиридина в 60 мл бензола при 0—5° С прибавили постепенно 15 г (0,14 моль) триметилхлорсилана. Смесь перемешивали 1 ч при 20° С и выдерживали 2 ч при кипячении, затем вылили на лед, экстрагировали эфиром и высушили MgSO₄. После перегонки остатка (23 г) в вакууме получили 19,0 г (86 %) триметилсилилового эфира (XV) с примесью (6 %) исходного карбинола, т. кип. 60—62° С/2 мм рт.ст., ИК-спектр (ν , см⁻¹): 3085, 1640, 920 (CH=CH₂), 1250, 840, 755 (SiMe₃), 1050 (C—O—Si). Спектр ПМР (δ , м.д.): 1,26 (с, 3Н, третичн. CH₃), 1,4—2,1 (4Н, CH₂CH₂), 3,50 (уш.т, 2Н, J 6,5 Гц, CH₂Cl), 4,92 (дд, 1Н, J 1 и 10 Гц), 5,05 (дд, 1Н, J 1 и 17 Гц) и 5,80 (дд, 1Н, J 10 и 17 Гц) (группа CH=CH₂).

3-Тетрагидропиранилокси-6-хлор-3-метил-1-гексен (XVI). К смеси 9,0 г (0,05 моль) хлорспирта (XIV) и 5,9 г (0,07 моль) дигидропирана при 0° С добавили 2 капли (~ 70 мг) 40 % бромистоводородной кислоты, перемешивали 1 ч при ~ 20° С и далее 4 ч при 50—60° С. Продукт реакции экстрагировали эфиром, промывали раствором NaHCO₃, водой, высушивали над MgSO₄ и перегоняли. Получали 8,5 г (73 %) эфира (XVI) с т. кип. 88—90° С/2 мм рт.ст, который содержал примесь исходного карбинола (~ 5 %). ИК-спектр (ν , см⁻¹): 3080, 1640, 930 (CH=CH₂). Спектр ПМР (δ , м.д.): 1,24—1,34 (3Н, CH₃), 1,4—2,2 (м, 10Н, CH₂), 3,50 (т, 2Н, J 6,5 Гц, CH₂Cl), 9,90 (м, 2Н, CH₂O), 4,60 (вырожд. т, 1Н, O—CH—O), 4,8—5,2 (м, 2Н) и 5,50—6,04 (кв, 1Н) (группа CH=CH₂).

Е- и Z-3-Триметилсилилокси-11,11-этилендиокси-3,9-диметил-1,8-додекадиены (XVII) и (XVIII). а) К перемешиваемому при 0° С раствору реагента (XVa), полученного из 0,24 г (10 ммоль) Mg и 1,76 г (8 ммоль) хлорида (XV) в 4 мл тетрагидрофурана в атмосфере Ar (начало реакции инициировали дибромэтаном при 40° С и выдерживали 1 ч при 50—55° С), прибавили 0,57 г (3 ммоль) свежеперекристаллизованной CuI и далее по каплям раствор 0,442 г (2 ммоль) ацетата (VI) в 2 мл тетрагидрофурана.

Реакционную массу выдержали 1 ч при 0° С и 3 ч при 20° С, разложили насыщенным раствором NH₄Cl и экстрагировали эфиром. Эфирный экстракт промыли 5% раствором NaHCO₃, насыщенным раствором NaCl, высушили MgSO₄ и упарили. Получено 1,4 г смеси (XVII)—(XIX), которую хроматографировали на SiO₂ (14,0 г). Элюируя петролевым эфиром, выделили 0,5 г смеси, повторное хроматографирование которой привело к индивидуальному диметилсильному эфиру (XIX). Спектр ПМР (δ, м.д.): 0,12 (с, 18H, SiMe₃), 1,30 (с, 3H, CH₃), 1,2—2,0 (м, 6H, CH₂), 4,98 (дд, 1H, J 1 и 10 Гц), 5,12 (дд, 1H, J 1 и 17 Гц), 5,85 (дд, 1H, J 10 и 17 Гц) (группа CH=CH₂). Дальнейшее элюирование смесью петролевого эфира и эфира, 50:1, дало 0,65 г (~100%) смеси соединений (XVII) и (XVIII) в соотношении ~4 : 1.

При разделении 0,6 г этой смеси хроматографированием под давлением (0,8—1 ат) на силикагеле (40,0 г) в системе гексан с градиентом эфира (0—10%) помимо неоднородных фракций выделили 120 мг практически индивидуального *E*-изомера (XVII). Спектр ПМР (δ, м.д.): 0,12 (с, 9H, SiMe₃), 1,2—1,5 (м, 6H, CH₂), 1,3 (ш.с, 6H, CH₃), 1,69 (с, 3H, CH₃), 2,0 (м, 2H, CH₂CH=C<), 2,30 (с, 2H, CH₂C(CH₃)), 3,93 (с, 4H, OCH₂CH₂O), 4,98 (дд, 1H, J 1 и 10 Гц), 5,12 (дд, 1H, J 1 и 17 Гц) и 5,84 (дд, 1H, J 10 и 17 Гц) (группа CH=CH₂), 5,23 (уш. т, 1H, J 7 Гц, CH=). Триметилсильловый эфир (XVII) легко подвергается гидролизу.

Далее выделили 140 мг смеси *E*- и *Z*-изомеров 11,11-этилендиокси-3,9-диметил-1,8-додекадиен-3-ола (XX) в соотношении ~10 : 1 ИК-спектр (ν, см⁻¹): 3440 (ОН), 1635, 920 (CH=CH₂).

б) К охлажденному до 0° С раствору реагента (XVa), приготовленному из 0,24 г Mg, 1,76 г хлорида (XV) в 4 мл тетрагидрофурана, прибавляли в атмосфере Ar 2 мл раствора Li₂CuCl₄ (приготовлен смешением 85 мг LiCl, 135 мг CuCl₂ и 10 мл тетрагидрофурана [16]) и 0,44 г ацетата (VI). Смесь нагревали до 20° С при постоянном перемешивании 3 ч, после чего разложили раствором NH₄Cl и экстрагировали эфиром. Дальнейшие операции проводили описанным выше образом и выделяли с количественным выходом смесь (XVII) и (XVIII) в соотношении 75 : 25 (данные капиллярной ГЖХ).

E- и *Z*-10-Гидрокси-4,10-диметил-4,11-додекадиен-2-он (I) и (II). К раствору 0,68 г (2 ммоль) смеси эфиров (XVII) и (XVIII) в 25 мл ацетона прибавили 70 мг *n*-толуолсульфокислоты. Смесь перемешивали 1 ч при 20° С, разбавили насыщенным раствором NaHCO₃, ацетон отогнали в вакууме, остаток экстрагировали эфиром и обработали обычным путем. Получено 0,40 г (90%) смеси изомеров (I) и (II), ~4 : 1.

Для выделения *E*-изомера (I) 1,02 г смеси изомеров (I) и (II) хроматографировали под давлением (0,8—1 ат) на силикагеле при соотношении сорбента и вещества 100:1. Вымывали последовательно системой растворителей гексан с градиентом эфира (10, 20, 30 и 35%) по 1000 мл. Элюат собирали фракциями по 200 мл. Средние фракции элюата дали 540 мг практически однородного *E*-изомера (I) — т. кип. (баня) 180° С/0,8 мм рт. ст., масло, *n*_D^{17,5} 1,4765. Стереохимическая чистота >96% (капиллярная ГЖХ на стеклянных колонках с OV-101 и XE-60). ИК-спектр (ν, см⁻¹): 3450 (ОН), 3080, 920 (=CH₂), 1712 (CO), 1640 (C=C). Спектр ПМР — см. в тексте.

Более полярной смесью тех же растворителей выделили 120 мг масла с повышенным содержанием *Z*-изомера (II) (50%) и 75 мг фракции, представляющей смесь изомеров (I) и (II) с наличием более полярного компонента, по-видимому α,β-сопряженного кетона (XXI) — наличие максимумов поглощения в ИК-спектре при ν 1680 и 1610 см⁻¹, в УФ-спектре — λ_{макс} 237 нм (ε 1760).

Препаративное разделение E- и Z-изомеров (I) и (II) методом ВЭЖХ. Условия: две колонки (250 × 25 мм) с неподвижной фазой Silasorb 600 (10—12 мкм). Подвижная фаза — гексан — эфир, 57:43; расход фазы 15,2 мл/мин, давление 14 ат. Детектирование по поглощению в УФ-области спектра при 254 нм, петлевой кран-дозатор на 50 мкл; температура ком-

натная. Продолжительность трехциклового разделения 1,0 г смеси 1 ч. Смесь *Z*- и *E*-изомеров (1:4) легко разделяли (время выхода 7,2 и 7,4 мин соответственно) с выходом на исходное вещество 4 и 53% соответственно. Результаты анализа показали, что геометрическая чистота *E*-изомера (I) 98%, а *Z*-изомера (II) $\geq 96\%$. ИК-спектр (II) (CDCl₃, ν , см⁻¹): 3610 (ОН), 3090, 1620 (CH=CH₂), 1712 (СО), 1460, 1368, 1266, 1110, 812. Спектр ПМР — см. табл. 1.

Определение ювенилизирующей активности (I) и (II). Культура большого мучного хрущака содержалась на смеси зерна пшеницы и пшеничных отрубей (3:1) при 18° С. Культура пчелиной огневки велась на искусственной питательной среде, основными компонентами которой являлись пчелиный воск, мед, отруби и пшеничная мука. Насекомые содержались при 27 ± 1° С в темноте. После обработки насекомых помещали в терморегулируемые камеры с температурным режимом 27° С. Обработка проводилась масляными растворами препарата (вазелиновое масло) с использованием градиента концентраций. 0,5 мкл раствора наносили на брюшные стерниты куколок хрущака или на последние тергиты брюшка гусениц огневки с помощью калиброванного микродозатора. Оценка активности проводилась по сохранению признаков предшествующей фазы развития после линьки: у большого мучного хрущака — на имаго, или на вторичную куколку, а у гусениц пчелиной огневки — на куколку, или на дополнительный гусеничный возраст. Полученные данные сведены в табл. 2.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Jacobson M., Redfern R. E., Mills G. D.* *Lloydia*, 1975, v. 38, № 6, p. 455—472.
2. *Jacobson M., Redfern R. E., Mills G. D.* *Lloydia*, 1975, v. 38, № 6, p. 473—476.
3. *Vig O. P., Sharma S. D., Bari S. S., Handa V. K.* *Ind. J. Chem.*, 1977, v. 15B, p. 1078—1080.
4. *Cooke M. P.* *J. Org. Chem.*, 1979, v. 44, № 14, p. 2461—2468.
5. *Orsini F., Pellizzoni F.* *J. Org. Chem.*, 1980, v. 45, № 23, p. 4726—4727.
6. *Orsini F., Pellizzoni F., Sello G., Serini G. B.* *Gazz. chim. ital.*, 1982, v. 112, № 7/8, p. 277—279.
7. *Мауров М. В., Нгуен Конг Хао, Серебряков Э. П.* Докл. АН СССР, 1985, т. 283, № 4, с. 878—880.
8. *Höfle G., Steglich W.* *Synthesis*, 1972, № 11, p. 619—621.
9. *Кэннон Д., Эллис Р., Лул Д.* Синтезы органических препаратов. Т. 4. М.: ИЛ, 1953, с. 321—324.
10. *Kise H., Sato T., Yasuoka T., Seno M., Asahara T.* *J. Org. Chem.*, 1979, v. 44, № 24, p. 4454—4456.
11. *Posner G. H.* In: An introduction to synthesis using organocopper reagents. N. Y.: John Wiley, 1980, p. 77, 91.
12. *Magid R. M.* *Tetrahedron*, 1980, v. 36, № 13, p. 1901—1930.
13. *Suzuki S., Shiono M., Fujita Y.* *Synthesis*, 1983, № 10, p. 804—806.
14. *Hsing Jang Liu, Li Kang Ho.* *Can. J. Chem.*, 1983, v. 61, № 3, p. 632—634.
15. *Jarolim V., Hejny K., Seghnal F., Sorm F.* *Life Sci.*, 1969, v. 8, pt. II, p. 831—841.
16. *Morisaki M., Shibata M., Duque C., Imamura N., Ikonawa N.* *Chem. Pharm. Bull.*, 1980, v. 28, № 2, p. 606—611.

Поступила в редакцию
4.XI.1985

A SHORT CONVERGENT SYNTHESIS OF (±)-*E*-10-HYDROXY-4,10-DIMETHYL-4,11-DODECADIEN-2-ONE («ECHINOLONE») AND ITS *Z*-ISOMER AND THE STUDY OF THEIR JUVENILE HORMONE ACTIVITY. ON THE TRUE STRUCTURE OF NATURAL ECHINOLONE

MAUROV M. V., NGUYEN CONG HAO, VOL'PIN I. M., ZABOKRITSKY M. P.,
SEREBRYAKOV E. P., SHINYAEVA L. I.*, NAZARENKO N. S.*, BUROV V. N.*

*N. D. Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Academy of Sciences of the USSR, Moscow; * All-Union Institute of Plant Protection, VASKHNIL, Leningrad*

A short synthesis of echinolone (I) and its *Z*-isomer (II) by organocuprate-mediated coupling of two easily available C₇-fragments prepared from α -acetyl- γ -butyrolactone and acetylacetone is described. In bioassays on *Tenebrio molitor* L. echinolone and its *Z*-isomer showed comparable activity, the former manifesting the juvenile hormone activity with ID₅₀ ca. 1—10 μ g/pupa. The 3 : 1 mixture of isomers (I) and (II) was more potent than the individual components.