



УДК 547.596.1:630.453

СИНТЕЗ 2,2,4,6,6-ПЕНТАМЕТИЛ-3,6-ДИГИДРО-2Н-ПИРАНА  
И 2,2,6,6-ТЕТРАМЕТИЛ-4-МЕТИЛЕНТЕТРАГИДРОПИРАНА —  
АКТИВНЫХ АНАЛОГОВ ФЕРОМОНОВ КОРОЕДОВ

Кожич О. А., Сегаль Г. М., Торгов И. В.

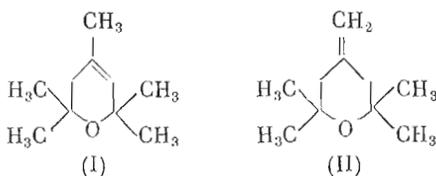
Институт биоорганической химии им. М. М. Шемякина  
Академии наук СССР, Москва

Из сложных эфиров 3-кетоглутаровой кислоты синтезированы 2,2,4,6,6-пентаметил-3,6-дигидро-2Н-пиран и изомерный ему 2,2,6,6-тетраметил-4-метилентетрагидропиран, являющиеся структурными аналогами монотерпенов ряда  $\alpha$ - и  $\beta$ -пинена и активными аналогами феромонов короедов рода Ips.

Природные монотерпеновые соединения, содержащие дигидро- и тетрагидропирановый циклы, обнаружены в эфирных маслах растений [1–3], в хвойных породах деревьев [4] и в продуктах жизнедеятельности насекомых [5]. Некоторые из них (розеноксид [16] и пиноран [7]) обладают ценными парфюмерными свойствами.

При анализе молекулярных моделей большой группы замещенных циклогексенов и циклогексанов, а также дигидро- и тетрагидропиранов мы обратили внимание на структурное сходство последних с феромонами короедов рода Ips, являющихся производными  $\alpha$ - и  $\beta$ -пиненов. Природные феромоны этой группы соединений труднодоступны и легко подвергаются аутоокислению. Поэтому поиск стабильных аналогов феромонов оправдан с практической точки зрения и позволяет пролить свет на взаимосвязь строения феромонов и их аналогов с аттрактивными свойствами. Исследования в этой области позволяют также изучать взаимодействие этих биорегуляторов с рецепторными системами насекомых.

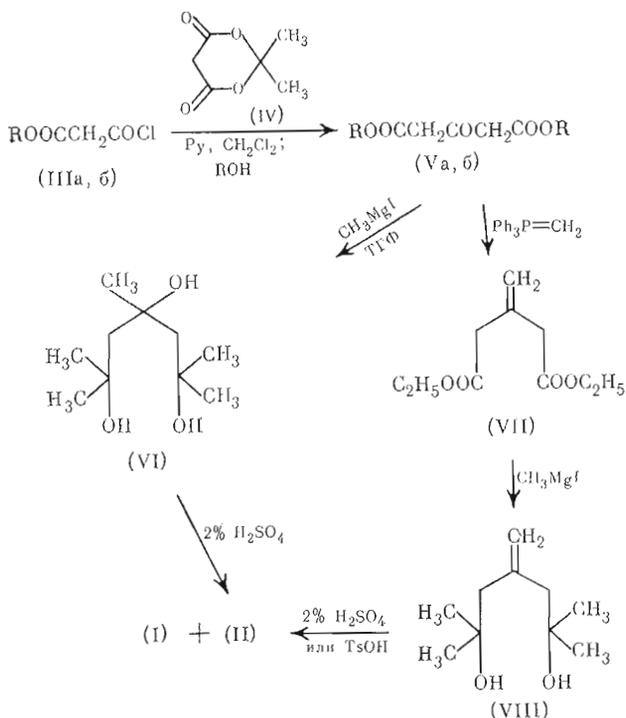
Среди многих структур мы отобрали как наиболее близкие аналоги производных  $\alpha$ - и  $\beta$ -пинена 2,2,4,6,6-пентаметил-3,6-дигидро-2Н-пиран (I) и изомерный ему 2,2,6,6-тетраметил-4-метилентетрагидропиран (II).



Оба этих соединения были синтезированы ранее достаточно сложным путем из труднодоступного форона [8, 9] и изучены лишь как объекты для исследования устойчивости экзо- и эндо-положения двойной связи в условиях ее прототропного сдвига.

Оказалось, что оба этих соединения могут быть получены из доступных эфиров 3-кетоглутаровой кислоты согласно следующей схеме:

Реакции эфира (Va, б) с метилмагниййодидом или трифенилметилефосфораном по Виттигу приводят соответственно к образованию 2,4,6-триметилгептан-2,4,6-триола (VI) и эфира 3-метиленглутаровой кислоты (VII). Последний при взаимодействии с метилмагниййодидом легко переходит в 2,6-диметил-4-метилгептан-2,6-диол (VIII). Оба соединения (VI) и (VIII) в условиях циклодегидратации (нагревание с 2%  $H_2SO_4$  или  $TsOH$  в бензоле) переходят в смесь дигидро- и тетрагидропиранов (I) и (II) в соотношении 1 : 4,8 (согласно данным ГЖХ). Отнесение пиков хроматограммы было выполнено на следующих основаниях: 1) соеди-



чение (II) с экзоциклической двойной связью имеет большее время выхода, чем соединение (I) (ср. [8]); 2) в спектре ЯМР полученной смеси отмечен синглет  $\text{CH}_3$ -группы ( $\delta$  1,73 м.д.), падающий при двойной связи, а также сигналы двух олефиновых протонов группы  $\text{CH}_2=\text{C}$  ( $\delta$  4,55 м.д.), относительные интенсивности которых указывали на соотношение соединений (I) и (II) 1:4,85, что согласуется с данными ГЖХ.

Эти данные, а также то соображение, что циклодегидратация — длительный процесс, позволяют предполагать, что образующаяся смесь (I) и (II) является равновесной или близкой к ней.

Предварительные испытания показали, что эта смесь, обладающая приятным хвойным запахом, проявляет высокую аттрактивность по отношению к короедам рода Ips. Это позволяет отнести соединения (I) и (II) к активным аналогам феромона короедов Ips.

### Экспериментальная часть

Спектры  $^1\text{H}$ -ЯМР регистрировали на приборе Varian SC-300 в дейтерохлороформе, в качестве внутреннего стандарта использовали тетраметилсилан.

*Сложные эфиры 3-кетоглутаровой кислоты (Va, б).* а) К раствору 14,4 г (0,1 моль) 2,2-диметил-4,6-диоксо-1,3-диоксана (IV) [10] в 100 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , содержащего 15,8 г (0,2 моль) сухого пиридина, при 0–5° С и перемешивании в течение 30 мин прибавляли раствор 14,9 г (0,11 моль) карбометоксиацетилхлорида (IIIa). Смесь перемешивали 3 ч при комнатной температуре, затем промывали 5% соляной кислотой для удаления пиридина. Органический слой сушили над прокаленным сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Остаток экстрагировали эфиром. После удаления растворителя из экстракта получили полукристаллический остаток, который кипятили с метанолом (50 мл) в течение 2 ч. После удаления избыточного метанола остаток перегнали в вакууме и получили 13,1 г (82%) диметилового эфира 3-кетоглутаровой кислоты (Va) с т. кип. 149–150° С/24 мм рт. ст. (ср. [11]).

б) Аналогично из 17,9 г (0,11 моль) карбэтоксиацетилхлорида (IIIб) получили 15,7 г (84,5%) диэтилового эфира 3-кетоглутаровой кислоты (Vб) с т. кип. 139–140° С/15 мм рт. ст. (ср. [11]).

*2,4,6-Триметилгептан-2,4,6-триол (VI)*. К метилмагниййодиду, приготовленному из 10 г Mg-стружки, активированной I<sub>2</sub> и HgCl<sub>2</sub>, и 26 мл CH<sub>3</sub>I в 400 мл абс. тетрагидрофурана при 40–45° С прибавляли раствор 7,85 г диметилового эфира 3-кетоглутаровой кислоты (Va) в 25 мл тетрагидрофурана. Смесь перемешивали 8 ч при 40° С, а затем оставляли на ночь. После разложения реакционной смеси водным раствором хлористого аммония продукт реакции экстрагировали хлороформом. После сушки экстракта сульфатом магния и упаривания растворителя в вакууме получили 10,8 г триола (VI), который использовали для следующей стадии без дополнительной очистки.

*Диэтиловый эфир 3-метилглютаровой кислоты (VII)*. 100 мл пентана, содержащего 0,05 моль *n*-бутиллития, прибавляли в атмосфере аргона к 200 мл абс. эфира, а затем в течение 5 мин 20,2 г (0,05 моль) трифенилметилфосфониййодида. Раствор перемешивали 4 ч при комнатной температуре, а затем прибавляли по каплям 10,01 г (0,55 моль) диэтилового эфира 3-кетоглутаровой кислоты (Vб). Реакционную смесь кипятили 12 ч, охлаждали до комнатной температуры, выпавший осадок отфильтровывали и промывали 100 мл эфира. Фильтрат промывали водой до нейтральной реакции, а затем сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Остаток перегоняли в вакууме и получили 3 г диэтилового эфира 3-метилглютаровой кислоты (VII) с т. кип. 124° С/3 мм рт. ст. или 140–141° С/16 мм рт. ст.

*2,2,4,6,6-Пентаметил-3,6-дигидро-2H-пиран (I) и 2,2,6,6-тетраметил-4-метилентетрагидропиран (II)*. а) К метилмагниййодиду, приготовленному из 4,26 г (0,03 моль) CH<sub>3</sub>I и 0,72 г (0,03 моль) Mg-стружек в 100 мл абс. тетрагидрофурана, прибавляли раствор 0,52 г (0,003 моль) диэтилового эфира 3-метилглютаровой кислоты (Vб) в 30 мл тетрагидрофурана. Реакционную смесь выдерживали 48 ч при комнатной температуре в атмосфере аргона, затем разлагали водным раствором хлористого аммония. Экстракцией эфиром и обычной обработкой экстракта выделили 0,45 г масла, которое растворяли в 20 мл бензола. Раствор кипятили 12 ч в присутствии каталитического количества *n*-толуолсульфокислоты. После удаления растворителя получили 0,39 г маслообразного продукта, который подвергли хроматографированию на колонке с силикагелем (ЧССР) L 40/100 мкм. Элюированием эфиром – пентаном (1:4) выделили смесь 2,2,4,6,6-пентаметил-3,6-дигидро-2H-пирана (I) и 2,2,6,6-тетраметил-4-метилентетрагидропирана (II), имеющую характерный запах молодых побегов ели. Спектр ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.): для соединения (I) 2,10 и 2,20 (CH<sub>3</sub>-группы), 1,73 (синглет, CH<sub>3</sub>-C=CH-), 2,43 (-CH<sub>2</sub>-); для соединения (II) 2,10 (CH<sub>3</sub>-группы), 1,96 (-CH<sub>2</sub>-), 4,55 (дублет, CH<sub>2</sub>=C<, J 3,6 Гц). Эту смесь анализировали с помощью хроматомасс-спектрометрии (хроматомасс-спектрометр LKB-9000 (Швеция), колонка длиной 1 м. 30% SE-30, нанесенный на Gas Chrom Q, температура колонки 100° С, газ-носитель – гелий).

Пик со временем удерживания 7 мин отвечал соединению (I), имеющему масс-спектр, *m/z* (относительная интенсивность, %): 155 ([M+1]<sup>+</sup>, 3), 154 (M<sup>+</sup>, 8), 139 ([M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 20), 124 ([M-2CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 41), 100 ([M+1-C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>]<sup>+</sup>, 61), 96 ([M-C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>O]<sup>+</sup>, 100), 81 (51).

Пик со временем удерживания 7,5 мин отвечал соединению (II), масс-спектр, *m/z* (относительная интенсивность, %): 155 ([M+1]<sup>+</sup>, 5), 154 (M<sup>+</sup>, 8), 139 ([M-CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 15), 124 ([M-2CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 31), 100 ([M+1-C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>]<sup>+</sup>, 100), 96 ([M-C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>O]<sup>+</sup>, 56), 81 (70).

Расчет площадей обоих пиков указывает на соотношение соединений (I) : (II), равное 1 : 4,8.

б) 10,7 г триола (VI) кипятили 20 ч в 100 мл бензола в присутствии 0,5 г *n*-толуолсульфокислоты. После обычной обработки и удаления рас-

творителя получили масло, которое хроматографировали на колонке с силикагелем, как указано выше. Выделили 3,1 г фракции, являющейся, по данным хроматомасс-спектрометрии, смесью (I) и (II).

в) 6,7 г триола (VI) или (VIII) кипятят в 100 мл воды, содержащей 2%  $H_2SO_4$ , с одновременной отгонкой образующегося продукта с водяным паром. Дистиллят экстрагировали эфиром и после обычной обработки экстракта и хроматографии выделяли 1,8 г равновесной смеси (I) и (II).

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Von Sydow E., Karlson G. *Lebensmitt.-Wiss. Technol.*, 1971, В. 4, № 2, S. 54–58.
2. Ogawa T., Tasaka N., Matsui M. *Int. Congr. Essent. Oils [Pap.]*, 7th 1977 (Pub., 1979), v. 7, p. 289–292; *CA*, 1980, v. 92, № 9, p. 146929f.
3. Tomita B., Hirose Y. *Mokuzai Gakkaishi*, 1969, v. 15, № 8, p. 337–340; *CA*, 1970, v. 73, № 24, 106318g.
4. Vidari G., de Bernard M., Pavan M., Ragozzino L. *Tetrahedron Lett.*, 1973, № 41, p. 4065–4068.
5. Slessor K. N., Oehlschlager A. C., Johnston B. D., Pierce H. D. J., Grewal S. K. *J. Org. Chem.*, 1980, v. 45, № 12, p. 2290–2297.
6. Андреев В. М., Бибичева А. И., Головина З. П., Малолетнева С. Н., Кулакова Н. Г., Родионова И. Е., Ключева А. Я., Неофитова Л. А., Хурат А. В. *Масложировая пром-сть*, 1979, № 3, с. 36–38.
7. Remane H., Bordsdorf J. V. *Z. Chem.*, 1980, В. 20, № 9, S. 345–346.
8. Migakoshi T., Saito S. *Yukagaku*, 1982, v. 32, № 2, p. 113–115.
9. Bordsdorf R., Olesch B. *J. pract. Chem.*, 1967, В. 36, № 2, S. 165–168.
10. Физер Л., Физер М. *Реагенты для органического синтеза*. М.: Мир, 1970, т. 11, с. 217.
11. Адамс Р., Чайльс Г. *Синтезы органических препаратов*. М.: Изд-во иностр. лит., 1949, сб. 1, с. 536–537.

Поступила в редакцию  
27.V.1983

### SYNTHESIS OF 2,2,4,6,6-PENTAMETHYL-3,6-DIHYDRO-2H-PYRAN AND 2,2,6,6-TETRAMETHYL-4-METHYLENETETRAHYDROPYRAN — ACTIVE ANALOGUES OF BARK BEETLES PHEROMONES

KOZHICH O. A., SEGAL G. M., TORGOV I. V.

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

Starting from esters of 3-oxoglutaric acid, the synthesis of 2,2,4,6,6-pentamethyl-3,6-dihydro-2H-pyran and 2,2,6,6-tetramethyl-4-methylenetetrahydropyran, analogues of natural pheromones of bark beetles, has been performed.