раздел ХИМИЯ

УДК 542.943 + 547.313 + 547.391.8

**СИНТЕЗ 7-ОКТЕН-1-ИЛАЦЕТАТА – КЛЮЧЕВОГО СИНТОНА
ДЛЯ 9-ОКСО- И 10-ГИДРОКСИ-2Е-ДЕЦЕНОВЫХ КИСЛОТ**

© Ю. В. Мясоедова*, Л. Р. Гарифуллина, Н. М. Ишмуратова

Уфимский Институт химии УФИЦ РАН

Россия, Республика Башкортостан, 450054 г. Уфа, пр. Октября, 71.

Тел.: +7 (347) 235 60 66.

*Email: legostaevayuv@yandex.ru

9-Оксо- и 10-гидрокси-2Е-деценовые кислоты являются важнейшими компонентами маточного вещества и маточного молочка медоносной пчелы *Apis mellifera* L. и обладают широким спектром биологической активности. В данной работе осуществлен синтез 7-октен-1-илацетата – общего промежуточного строительного блока для выше-названных деценовых кислот. Синтез целевого ацетата выполнен исходя из 1-метилциклогексена, озонлиз которого и обработка образующихся пероксидных продуктов триацетоксиборгидридом натрия привели к 7-гидроксигептан-2-ону, последующим хлорированием которого и реакцией Байера-Виллигера промежуточного 7-хлоргептан-2-она получен 5-хлорпентацетат, переведенный в соответствующий тетрагидропирипириловый эфир. Алкилирование аллилбромида реагентом Гриньяра из 1-(2-тетрагидропирипирилокси)-5-хлорпентана привело к непредельному тетрагидропирипириловому эфиру, в одну стадию переведенному в целевой 7-октен-1-илацетат.

Ключевые слова: 1-метилциклогексен, озонлиз-восстановление, 7-октен-1-илацетат, 9-оксо-2Е-деценовая кислота, 10-гидрокси-2Е-деценовая кислота.

9-Оксо- (1) и 10-гидрокси- (2) -2Е-деценовые кислоты являются важнейшими компонентами маточного вещества и маточного молочка медоносной пчелы *Apis mellifera* L. и обладают рядом важных свойств. Оксокислота 1 является многофункциональным феромоном медоносных пчел и играет важную роль в регулировании их поведения и жизнедеятельности. К тому же для нее выявлены значительные фармакологические свойства (антибактериальные, противовоспалительные, как ускорителя заживления лоскутных ран и термических ожогов и иммуномодулятора) [1] и антидотная активность [2]. 10-Гидрокси-деценовая кислота (2) обладает фунгицидными, противоопухолевыми, антибиотическими и антилейкемическими свойствами [3]. Малая доступность этих соединения из природного источника (количество оксокислоты 1 в пчелиной матке обычно не превышает 200–500 мкг [4], а содержание 10-гидрокси-кислоты 2 в маточном молочке колеблется от 0.97 до 2.69% в зависимости от породы и географического происхождения [5]) обуславливает необходимость их синтетического получения. Так, описан ряд синтезов кислот 1 и 2, различающихся методами введения кето-, гидрокси- и α,β -ненасыщенной карбоксильной групп, а также исходными субстратами [6–10].

Ранее [7] нами было показано, что кислоты 1 и 2 могут быть получены из общего для них синтона – 7-октен-1-илацетата 3, в связи с этим целью данной работы являлась разработка синтеза ацетата 3.

Синтез целевого ацетата 3 выполнен исходя из 1-метилциклогексена 4, озонлиз которого и обработка пероксидных продуктов триацетоксиборгидридом натрия, селективно восстанавливающим

альдегидную группу в присутствии имеющейся или образующейся кето-функции [11], привели к кетоспирту 5. Хлорированием тионил хлористым кетоспирта 5 и последующей реакцией Байера-Виллигера промежуточного хлоркетона 6 получили α,ω -хлорацетат 7, переведенный в 1-(2-тетрагидропирипирилокси)-5-хлорпентан 8. Катализируемое алкилирование аллилбромида реагентом Гриньяра из хлорэфира 8 привело к непредельному тетрагидропирипириловому эфиру 9, переведенному в одну стадию обработкой смесью AcCl/AcOH в целевой ацетат 3.

Экспериментальная часть

ИК спектры записывали на приборе IR-Prestige-21 (Fourier Transform Spectrophotometer – Shimadzu) в тонком слое. Спектры ЯМР регистрировали на спектрометре «Bruker AM-300» (рабочая частота 300.13 МГц для ЯМР ^1H и 75.47 МГц для ЯМР ^{13}C) в CDCl_3 , внутренний стандарт – ТМС. ГЖХ выполняли на приборах «Chrom-5» [длина колонки 1.2 м, неподвижная фаза – силикон SE-30 (5%) на 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 ТСХ – на SiO_2 марки Sorbfil (Россия). Для колоночной хроматографии применяли SiO_2 (70–230) марки «Lancaster» (Великобритания). Данные элементного анализа всех соединений отвечали вычисленным. Производительность озонатора – 40 ммоль $\text{O}_3/\text{ч}$.

7-Гидроксигептан-2-он (5). Через раствор 13.80 г (144.0 ммоль) 1-метилциклогексена (4) и 17.20 г (288.0 ммоль) ледяной $AcOH$ в 400 мл CH_2Cl_2 при перемешивании ($-4 \div -2^\circ C$) барботировали озono-кислородную смесь до поглощения 150 ммоль озона. Реакционную смесь продували аргоном, разбавляли CH_2Cl_2 (20 мл) и при перемешивании ($10^\circ C$) добавляли к предварительно приготовленной суспензии $NaBH(OAc)_3$ [получена прибавлением раствора 119.00 г (1.98 моль) ледяной $AcOH$ в 200 мл CH_2Cl_2 к суспензии 25.00 г (660.0 ммоль) $NaBH_4$ в 500 мл CH_2Cl_2 с последующим перемешиванием в течение 2 ч]. Затем реакционную смесь нагревали до комнатной температуры, перемешивали 3 ч, после чего охлаждали до $10^\circ C$ и добавляли к ней раствор 45.00 г $NaOH$ в 500 мл воды. Органический слой отделяли, промывали последовательно насыщенным раствором NH_4Cl и водой, сушили Na_2SO_4 и упаривали. Получили 16.50 г (88%) кетоспирта 5, ИК и ЯМР спектры которого практически идентичны описанным ранее [11].

7-Хлоргептан-2-он (6). К смеси 15.00 г (115.5 ммоль) кетоспирта 5 и 10.00 г (127.0 ммоль) пиридина при перемешивании ($-10^\circ C$) в течение 2 ч прикапывали 17.90 г (150.0 ммоль) $SOCl_2$. Реакционную смесь в течение 6 ч нагревали до $105^\circ C$ и выдерживали при этой температуре 10 ч. (до прекращения выделения SO_2). Добавляли 150 мл H_2O , экстрагировали Et_2O (4 x 80 мл), экстракт сушили Na_2SO_4 и упаривали. После хроматографирования (SiO_2 , ПЭ-МТБЭ, 50:1) получили 13.90 г (70%)

хлоркетона 6, ИК и ЯМР спектры которого практически идентичны описанным ранее [12].

5-Хлорпентилацетат (7). К суспензии 9.00 г (52.5 ммоль) 50% *m*-CPBA в 45 мл $CHCl_3$ добавляли 2.10 г (17.4 ммоль) кетона 6 в 16 мл $CHCl_3$ и перемешивали при комнатной температуре в темноте в течение трех дней. Затем разбавляли 300 мл $CHCl_3$, последовательно промывали насыщенными растворами $Na_2S_2O_3$, $NaHCO_3$ и $NaCl$, сушили Na_2SO_4 и упаривали. После хроматографирования (SiO_2 , ПЭ) получили 7.50 г (87%) ацетата 7, ИК и ЯМР спектры которого практически идентичны описанным ранее [13].

1-(2-Тетрагидропиранилокси)-5-хлорпентан(8). К раствору 7.50 г (49.0 ммоль) ацетата 7 в 100 мл $MeOH$ добавляли 2 мл воды и 1.10 г (60.0 ммоль) $TsOH$, кипятили 0.5 ч, затем перемешивали 15 ч при комнатной температуре, после чего упаривали. Остаток растворяли в 300 мл Et_2O , промывали последовательно насыщенными растворами $NaHCO_3$ и $NaCl$, сушили Na_2SO_4 и упаривали. К остатку (5.40 г) добавляли при $10-15^\circ C$ 0.39 г $TsOH$ в 130 мл абс. Et_2O , затем – добавляли 17.15 мл (14.45 г; 171.7 ммоль) 3,4-дигидропирана, нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 20 ч. (контроль – ТСХ), после чего разбавляли 95 мл Et_2O и промывали последовательно насыщенными растворами $NaHCO_3$ и $NaCl$, сушили Na_2SO_4 и упаривали. Получили 7.81 г (85%) хлорэфира 8 [14].

7-Октен-1-илацетат (3). К суспензии 2.85 г (15.0 ммоль) CuI в 58 мл абс. THF добавляли 2.34 г (15.0 ммоль) 2,2'-bipy, перемешивали 0.5 ч ($20^\circ C$, Ar),

затем охлаждали до 2°C, добавляли 10.41 г (86.0 ммоль) аллилбромид в 17 мл абс. THF и перемешивали 10 мин. Затем прибавляли реагент Гриньяра, полученный из 1.11 г (46.0 мг-ат.) Mg и 8.16 г (39.5 ммоль) хлорэфира **8** в 40.5 мл THF. Реакционную смесь перемешивали 1 ч. при 10°C, затем прибавляли 500 мл Et₂O. Органический слой отделяли, промывали насыщенным раствором NaCl, сушили Na₂SO₄ и упаривали. Остаток хроматографировали (SiO₂, гексан–Et₂O, 15:1) и получили 5.82 г (69%) **1-(2-тетрагидропиранилокси)-7-октена 9**. ИК спектр (KBr, ν, см⁻¹): 3080, 1650, 920 (CH=CH₂), 1150, 1090, 1045 (C–O–C). Далее добавляли 27 мл смеси (10:1) AcOH и AcCl, выдерживали 48 ч при 30–40°C, разбавляли 250 мл Et₂O, последовательно промывали насыщенными растворами NaHCO₃ и NaCl, сушили MgSO₄ и упаривали. После хроматографирования (SiO₂, ПЭ) получили 4.01 г (87%) ацетата **3**. ИК спектр (KBr, ν, см⁻¹): 3090, 1645, 920 (CH=CH₂), 1745, 1250 (OAc). ПМР-спектр: 1.30–1.75 (м, 8H, H-2÷H-5), 2.05 (с, 3H, CH₃CO), 2.15–2.30 (м, 2H, H-6), 4.06 (т, J = 6.5 Гц, 2H, H-1), 5.00–5.40 (м, 2H, H-8), 5.60–5.90 (м, 1H, H-7) [7].

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.).

ЛИТЕРАТУРА

- Ишмуратов Г. Ю., Исмагилова А. Ф., Шарипов А. А., Герасюта О. Н., Харисов Р. Я., Ишмуратова Н. М., Толстиков Г. А. Синтез и фармакологические свойства 9-оксо-2E-деценовой кислоты // Хим.-фарм. журнал. 2003. Т. 37. №6. С. 31–35.
- Ишмуратова Н. М., Ишмуратов Г. Ю., Толстиков Г. А., Исмагилова А. Ф., Белов А. Е. Антидотные свойства компонентов маточного вещества и маточного молочка // Вестник РАСХН. 2007. №2. С. 84–85.
- Вахонина Т. В. Пчелиная аптека. Минск: Бестпринт, 2010. 232 с.
- Ишмуратова Н. М., Яковлева М. П., Ишмуратов Г. Ю. Матка – лекарь в пчелином гнезде // Пчеловодство. 2016. №10. С. 32–35.
- Брандорф А. З., Ивойлова М. М., Янбо Х., Хинган Л. Качество маточного молочка у пчел разного происхождения // Аграрная наука Евро-Северо-Востока. 2014. №2(39). С. 58–62.
- Ишмуратов Г. Ю., Харисов Р. Я., Боцман О. В., Ишмуратова Н. М., Толстиков Г. А. Синтез 9-оксо- и 10-гидрокси-2E-деценовых кислот // Химия природ. соединений. 2002. №1. С. 3–18.
- Ishmuratov G. Yu., Yakovleva M. P., Tambovtsev K. A., Legostaeva Yu. V., Kravchenko L. V., Ishmuratova N. M., Tolstikov G. A. Two approaches to the synthesis of 9-oxo- and 10-hydroxy-2E-decenoic acids, important components of queen substance and royal jelly of honeybees *Apis mellifera* // Chem. Nat. Compd. 2008. 44. P. 74–76.
- Kemme S. T., Smejkal T., Breit B. Practical synthesis of (E)-α,β-unsaturated carboxylic acids using a one-pot hydroformylation/decarboxylative Knoevenagel reaction sequence // Adv. Synth. Catal. 2008. 350. P. 989–994.
- Ишмуратов Г. Ю., Газетдинов Р. Р., Выдрин В. А., Харисов Р. Я., Яковлева М. П., Ахметзянова Э. Г., Талипова Г. Р., Талипов Р. Ф. Олеиновая и 10-ундеценовая кислоты в направленном синтезе феромонов насекомых // Вестник БашГУ. 2012. Т. 17. 4. С. 1700–1706.
- Milite C., Viviano M., Santoriello M., Arico F., Sbardella G., Castellano S. Straightforward, metal-free, and stereoselective synthesis of 9-oxo- and 10-hydroxy-2(E)-decenoic acids, important components of honeybee (*Apis mellifera*) secretions // RSC Advances. 2012. 2. P. 5229–5233.
- Ишмуратов Г. Ю., Харисов Р. Я., Яковлева М. П., Боцман О. В., Муслухов Р. Р., Толстиков Г. А. Озонолиз алкенов и изучение реакций полифункциональных соединений. LXIII. Новый метод прямого восстановления продуктов озонолиза 1-метилциклоалкенов в кетоспирты // Ж. орган. химии. 2001. Т. 37, №1. С. 49–50.
- Aurell M. J., Ceita L., Mestres R., Tortajada A. Dienediols of unsaturated carboxylic acids in synthesis. Aldehydes and ketones from alkyl halides, by ozonolysis of β,γ-unsaturated α-alkyl carboxylic acids. The role of a tertiary amine in the cleavage of ozonides // Tetrahedron. 1997. V. 53. N. 31. P. 10883–10898.
- Fitch J. W., Payne W. G., Westmoreland D. Platinum-Catalyzed Acylative Cleavage of Cyclic Ethers // J. Org. Chem. 1983. 48. P. 751–753.
- Demole E., Demole C., Berthet D. A chemical study of Burley tobacco flavour (*Nicotiana tabacum* L.). III. Structural determination and synthesis of 5-(4-methyl-2-furyl)-6-methylpentan-2-one (“solanofuran”) and of 3,4,7-trimethyl-1,6-dioxo-spiro[4,5]dec-3-en-2-one (“spiroxabovolid”), two new flavour components of Burley tobacco // Helv. Chem. Acta. 1973. V. 56, №1. P. 265–271.

Поступила в редакцию 13.02.2019 г.

SYNTHESIS OF 7-OKTEN-1-ILACETATE – KEY SINTON FOR 9-OXO- AND 10-HYDROXY-2E-DETSEN ACID

© Yu. V. Myasoedova*, L. R. Garifullina, N. M. Ishmuratova

Ufa Institute of Chemistry, RAS
71 Oktyabrya Avenue, 450054 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.

Phone: +7 (347) 235 60 66.

*Email: legostaevayuv@yandex.ru

9-Oxo- and 10-hydroxy-2*E*-decenoic acids are the most important components of the mother substance and royal jelly of the honeybee *Apis mellifera* L. and have a broad spectrum of biological activity (antibacterial, anti-inflammatory, fungicidal, antitumor, antibiotic, antileukemic, etc.). The low availability of these compounds from a natural source necessitates their synthetic preparation. The authors of the article carried out a practical synthesis of 7-octen-1-ylacetate, a common intermediate building block for 9-oxo- and 10-hydroxy-2*E*-decenoic acids. The synthesis of the target acetate is based on 1-methylcyclohexene; its ozonolysis and the treatment of peroxide products with sodium triacetoxyborohydride, which selectively reduces the aldehyde group, led to formation of 7-hydroxyheptan-2-one, followed by chlorination and the Bayer-Williger reaction of intermediate 7-chloroheptan-2 chloropentyl acetate and formation of 1-(2-tetrahydropyranyloxy)-5-chloropentane. Alkylation of allyl bromide with Grignard reagent from 1-(2-tetrahydropyranyloxy)-5-chloropentane resulted in an unsaturated ester, which was transformed in one stage into 7-octene-1-ylacetate.

Keywords: 1-methylcyclohexene, ozonolysis-reduction, 7-octene-1-ylacetate, 9-oxo-2*E*-decenoic acid, 10-hydroxy-2*E*-decenoic acid.

Published in Russian. Do not hesitate to contact us at bulletin_bsu@mail.ru if you need translation of the article.

REFERENCES

1. Ishmuratov G. Yu., Ismagilova A. F., Sharipov A. A., Gerasyuta O. N., Kharisov R. Ya., Ishmuratova N. M., Tolstikov G. A. *Khim.-farm. zhurnal*. 2003. Vol. 37. No. 6. Pp. 31–35.
2. Ishmuratova N. M., Ishmuratov G. Yu., Tolstikov G. A., Ismagilova A. F., Belov A. E. *Vestnik RASKhN*. 2007. No. 2. Pp. 84–85.
3. Vakhonina T. V. *Pchelinaya apteka [Bee Pharmacy]*. Minsk: Bestprint, 2010.
4. Ishmuratova N. M., Yakovleva M. P., Ishmuratov G. Yu. *Pchelovodstvo*. 2016. No. 10. Pp. 32–35.
5. Brandorf A. Z., Ivoilova M. M., Yanbo Kh., Khingan L. *Agrarnaya nauka Evro-Severo-Vostoka*. 2014. No. 2(39). Pp. 58–62.
6. Ishmuratov G. Yu., Kharisov R. Ya., Botsman O. V., Ishmuratova N. M., Tolstikov G. A. *Khimiya prirod. soedin*. 2002. No. 1. Pp. 3–18.
7. Ishmuratov G. Yu., Yakovleva M. P., Tambovtsev K. A., Legostaeva Yu. V., Kravchenko L. V., Ishmuratova N. M., Tolstikov G. A. *Chem. Nat. Compd*. 2008. 44. Pp. 74–76.
8. Kemme S. T., Smejkal T., Breit B. *Adv. Synth. Catal*. 2008. 350. Pp. 989–994.
9. Ishmuratov G. Yu., Gazetdinov R. R., Vydrina V. A., Kharisov R. Ya., Yakovleva M. P., Akhmetzyanova E. G., Talipova G. R., Talipov R. F. *Vestnik BashGU*. 2012. Vol. 17. 4. Pp. 1700–1706.
10. Milite C., Viviano M., Santoriello M., Arico` F., Sbardella G., Castellano S. *RSC Advances*. 2012. 2. Pp. 5229–5233.
11. Ishmuratov G. Yu., Kharisov R. Ya., Yakovleva M. P., Botsman O. V., Muslukhov R. R., Tolstikov G. A. *Zh. organ. khimii*. 2001. Vol. 37, No. 1. Pp. 49–50.
12. Aurell M. J., Ceita L., Mestres R., Tortajada A. *Tetrahedron*. 1997. Vol. 53. N. 31. Pp. 10883–10898.
13. Fitch J. W., Payne W. G., Westmoreland D. J. *Org. Chem*. 1983. 48. Pp. 751–753.
14. Demole E., Demole C., Berthet D. *Helv. Chem. Acta*. 1973. Vol. 56, No. 1. Pp. 265–271.

Received 13.02.2019.