

昆虫保幼激素类似物的合成—I'

化学系有机化学教研室有机合成小组

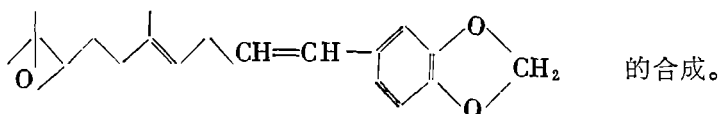
昆虫保幼激素的研究早被人们所注意。1956年从天蚕雄蛾的整体提取物中得到一种具有保幼激素活性的油状物^[1]，相继发现了一些具有强烈保幼激素活性的化合物，但其活性仍不及天然的天蚕蛾油强。1967年对天然的保幼激素进行了分离、结构测定和全合成^{[2][3]}。由于天然保幼激素的存在量甚微，且极不稳定，故近年来国外合成了大量的保幼激素类似物，并已筛选出一些比天然保幼激素活性更高、更为稳定的化合物。这些具有昆虫保幼激素活性的类似物，可在极稀的浓度下影响昆虫的正常变态、生殖和滞育。利用这个特点可作为对蚊蝇和仓库害虫等的杀虫剂。这类现称为第三代杀虫剂的保幼激素，容易在自然界中被细菌所分解，毒性极微，可以避免以前的杀虫剂所引起的污染和残毒等问题。

根据保幼激素类似物能保持幼令虫机体的结构，抑制成虫特征出现的特点，国外在1971年发现，在家蚕五令期内喷布蚕体可以延长五令期，达到增产蚕丝量的效果。

我们合成的三种保幼激素类似物（简称I号II号III号），经广东省农业科学院经济作物研究所和广东农林学院蚕桑系，在广东省顺德县沙滘公社、勒流公社和南海县九江公社的大田生产示范试验，对一万多张蚕种的试验结果表明，这三种保幼激素类似物都有明显的增产效果。在五令期喷布适当剂量、浓度的保幼激素悬浮液于蚕体，蚕期延长半日到一日，万茧产丝量增加15%左右，对蚕的生命力没有影响。

合 成 方 法

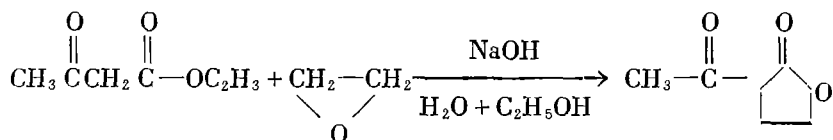
I. 1—(3, 4—亚甲基二氧苯基)—5, 9—二甲基—8, 9—环氧癸二烯—(1,4) (简称I号)



• 1974.1.11接稿

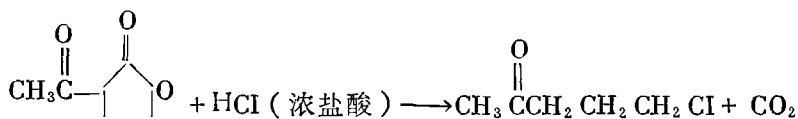
该化合物主要参考 C. F. Chang and S. Tamura 的工作^[4]。现分步叙述:

(一) α -乙酰基- γ -丁内酯 $\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{C}_4\text{H}_6\text{O}$ 的制备^[5]



先将水、乙醇、氢氧化钠加入反应瓶，当温度降至 -5° 或以下时，加入预先冷到 $0 \sim -5^\circ\text{C}$ 的乙酰乙酸乙酯和环氧乙烷，保持温度为 $0 \sim -5^\circ\text{C}$ ，继续搅拌48小时。用乙酸中和反应混合物，用苯抽提三次，合并抽提液，用无水硫酸钠干燥。最后减压蒸馏。产品 B. P. $^{107-8^\circ}$; B. P. $^{114^\circ}$; B. P. $^{130-132^\circ}$ 。产率为45% (专刊文献为60%)。

(二) 5-氯戊酮-[2] $\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Cl}$ 的制备^[6]

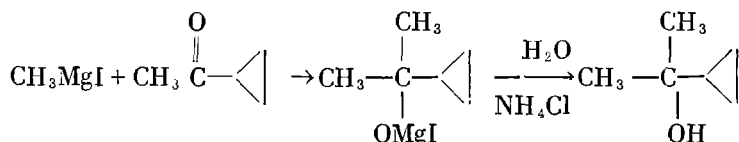
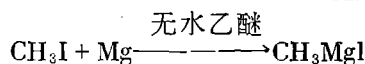
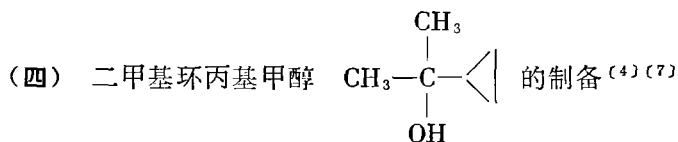


瓶内加入 α -乙酰基- γ -丁内酯201克(1.57克分子)、浓盐酸235ml、水220ml，立即加热反应，约10分钟反应物颜色由黄变橙变黑，并且开始蒸馏，蒸馏尽可能迅速。收集蒸馏液450ml后，再加水220ml，再收集150ml。合并两次蒸馏液，分出有机层，水层用三次100ml乙醚抽提。合并有机层和乙醚液，用无水氯化钙干燥。蒸去乙醚，剩余物为粗产品165克(87.8%文献为79-90%) B. P. $^{2070-2^\circ}$; B. P. $^{2375^\circ}\text{C}$ 。

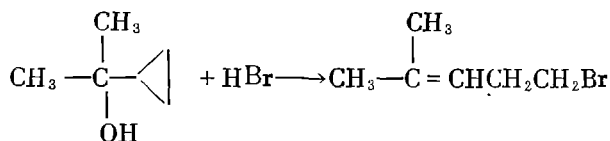
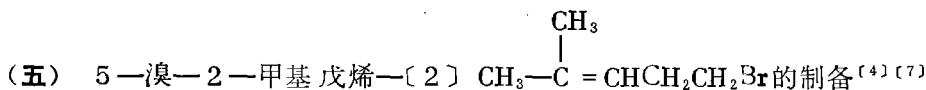
(三) 甲基环丙基甲酮 $\text{CH}_3-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\langle \rangle$ 的制备^[6]

在瓶里先加入氢氧化钠90克和第一份水90ml，在15-20分钟内，滴加入5-氯戊酮-[2]180克(1.5克分子)。加料时，微热使沸腾。加完后继续沸腾一小时。然后加第二份水185ml，20分钟内加完，并加热回流一小时。改为蒸馏，蒸出水-酮混合物，蒸馏液用固体碳酸钾饱和之，分去酮层，水层用三次75ml乙醚抽提。合并酮层和醚层，用无水氯化钙干燥。干燥液经一分馏柱蒸馏，产品90.9克

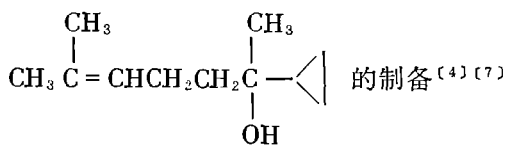
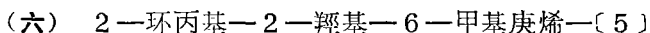
(72.2%, 文献为 77—80%), B. P. 97—112°; n^{20}_D 1.4250; n^{25}_D 1.4226; $n^{29.5}_D$ 1.4205; $n^{30.5}_D$ 1.4185。

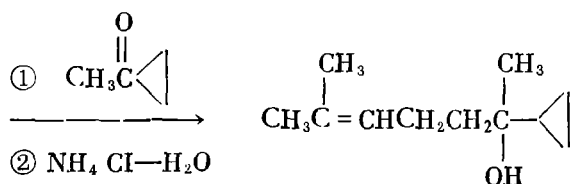
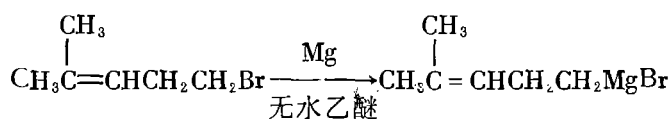


在三頸瓶里，放入鎂屑 17.0 克 (0.70 克原子)，加 200ml 无水乙醚掩盖鎂屑，通氮气排除空气。先滴加 99.4 克 (0.7 克分子) CH_3I 和 150ml 无水乙醚组成的溶液几毫升，反应起动后，继续滴加 CH_3I 乙醚溶液，滴加速度保持温和回流，然后加热回流并搅拌，直到反应完全。然后用冰水冷却，慢慢滴加入 58.8 克 (0.7 克分子) 甲基环丙基甲酮和 150ml 无水乙醚的溶液，时间约一小时，加完后，加热回流搅拌一小时半。用 200ml 饱和氯化铵溶液分解反应液。分出醚层，用 500ml 乙醚分三次抽提水层。合并醚层，用无水硫酸钠干燥。蒸去乙醚，剩余物为粗的二甲基环丙基甲醇 60.8 克 (约 86.8%)。



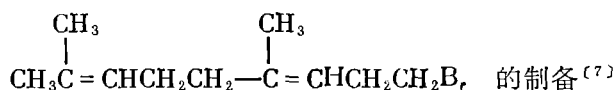
在反应瓶中加入上制二甲基环丙基甲醇 60.8 克和 40% HBr (經实测 d^{30}_D 1.72, 相当于 47%) 250ml。在 10—15°C 搅拌 30 分钟。反应物用乙醚抽提三次，合并乙醚液，用无水硫酸钠干燥，蒸去乙醚，减压蒸馏。产品 63.9 克 (64.5%)。(四)、(五) 两步产率为 56.0%，国外文献为 61.8%⁽⁹⁾，B. P. ²⁵60—2°; B. P. ³⁴84—5°; n^{20}_D 1.4758; $n^{28.5}_D$ 1.4720—1.4729。





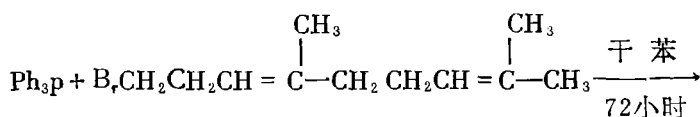
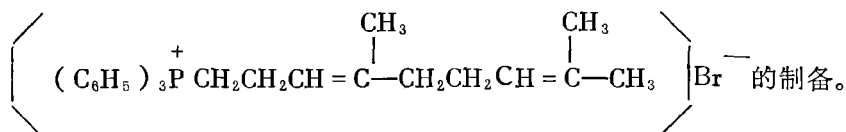
在反应瓶中加入镁屑7.97克(0.328克原子),无水乙醚150ml盖着镁,通氮排空气,然后先加入53.4克(0.328克分子)5-溴-2-甲基戊烯-[2]和100ml无水乙醚的溶液几毫升,反应起后,继续滴加其余部分。加完后,继续回流搅拌三小时。然后滴加27.5克(0.328克分子)甲基环丙基甲酮和100ml无水乙醚溶液,时间约一小时。再继续回流三小时。加200ml饱和氯化铵水溶液分解反应物,分出醚层,水层用500ml乙醚分三次抽提,合并醚层,用无水硫酸钠干燥,蒸去乙醚,得粗2-环丙基-2-羟基-6-甲基庚烯-[5]

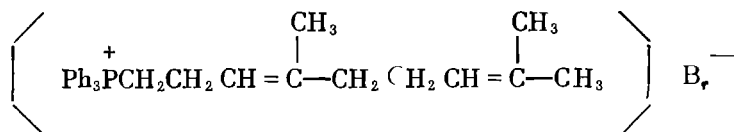
(七) 1-溴-4,8-二甲基壬二烯-[3,7]



上述粗2-环丙基-2-羟基-6-甲基庚烯-[5]先投入反应瓶中,在10—15°C和强烈搅拌下滴加40%氢溴酸160ml,反应时间控制在30—40分钟。反应物用石油醚抽提,用饱和碳酸氢钠溶液洗一次,水洗二次。用无水硫酸钠干燥,经一分馏柱减压蒸馏,得产品55.1克((六)、(七)两步反应产率为72.6%,国外文献⁽⁷⁾67.2%)。B.P.¹88—92°; B.P.⁵114—118°C; B.P.⁷128—135°; n²²1.4918, n²⁰1.4885。

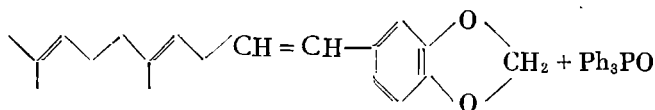
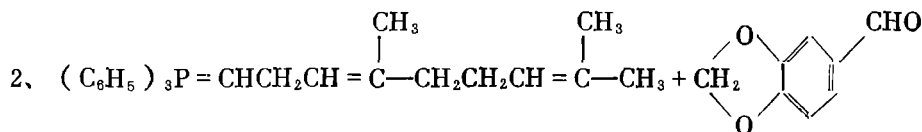
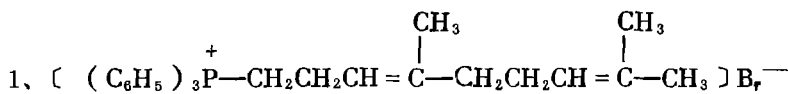
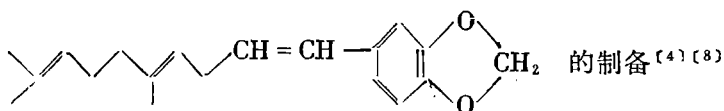
(八) 4,8-二甲基壬二烯-[3,7]-三苯基磷化物





做好回流装置，加入第（七）步制得溴化物46.2克（0.20克分子），三苯基膦73.4克（0.28克分子）和干燥苯300ml。加热回流72小时。静置分层，取下层，用干苯100ml洗一次。蒸去苯，磷盐残留在瓶中，成透明的淡黄色结晶，产量73.2克（74.2%，国外文献^[1]68.0%）。

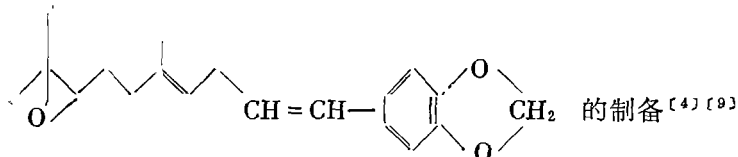
（九） 1—（3,4—亚甲二氧苯基）—5,9—二甲基癸三烯—（1,4,8）



把上一步制得的磷盐45.7克用适量的丙酮（190ml）帮助溶解而转移到本次实验用的瓶子，并与磷盐等重量的celite混和。蒸去丙酮，得粉末状混合物。让其悬浮在500ml干的乙醚中。然后将苯基锂（15.5克）的乙醚（450ml）溶液在氮气流下加到上述悬浮液，时间约40分钟，反应液由淡黄变桔红变深红。并回流一小时半。然后用冰水浴冷却，继续强烈搅拌，接着在一小时内加入胡椒醛（13.9克）乙醚（250ml）溶液，回流搅拌三小时，反应物颜色变浅。反应物过滤，将滤液蒸发浓缩得一浆状物。用己烷抽提三次，合并抽提液，用无水硫酸钠干燥，减压蒸发得一浓缩物，将此物用硅胶进行层析。得较纯的油状物14.4克（54.7%，国外文献^[4]50.3%，（八）、（九）两步产率为40.6%，文献^[4]为34%。）合成过程中，用Celite作为磷盐的

载体时,往往由于 Celite 与磷盐结成硬块,并且紧紧地粘在瓶壁,很难刮下和粉碎。此外,用 Celite 时还要过滤乙醚溶液,也是比较困难的。为了克服这些缺点,我们试验了一次不用 Celite 而用四氢呋喃作为磷盐的溶剂,在溶液状态下进行缩合反应,但产率较上法低(40.5%)。

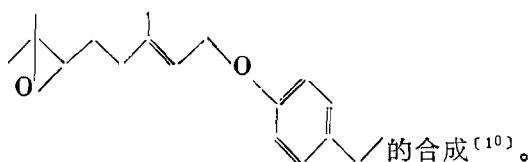
(十) 1-(3,4-亚甲二氧苯基)-5,9-二甲基-8,9-环氧-1,4-癸烯(简称 I 号)



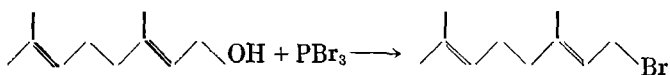
在反应瓶里先加入第(九)步产物144克(0.05克分子)和溶剂二氯甲烷700ml,使温度在0~5°C下加入9.49克(0.055克分子)间氯过苯甲酸^[19]在400ml 二氯甲烷和二氧六圆中的溶液,继续搅拌15分钟。反应物用饱和碳酸氢钠溶液洗一次,用水洗二次。用无水硫酸钠干燥。蒸去溶剂粗产物15.5克(理论产量15.0克)

红外光谱(液膜法): 720,800,815,890,938,1050,1100,1130,1193,1250,1320,1365,1450,1500,1610,1650。(红外分析均由本系105实验室进行)。

II 1-(对乙基苯氧基)-3,7-二甲基-6-环氧辛烯-[2](简称 II 号)

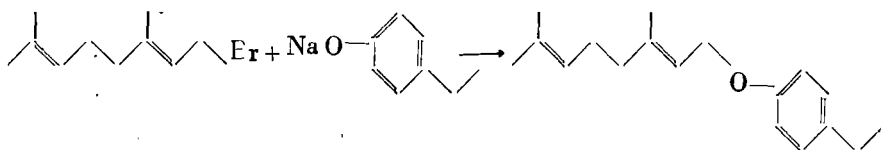
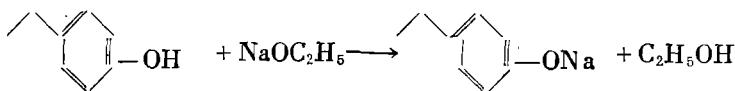
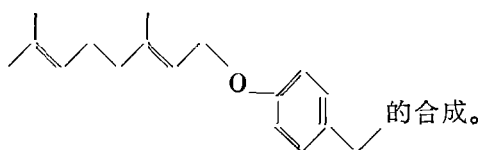


(一) 溴代香叶醇的合成。



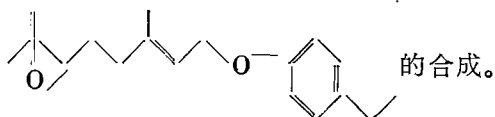
精制过的香叶醇35克(0.227克分子)以及1克吡啶溶于40ml的干燥己烷中,在冰盐浴中冷却至-12°C,然后慢慢滴加25.4克的三溴化磷,滴加速度应不使反应物的温度超过-10°C。将反应液放置4小时后,加入水100ml,将己烷层分离出,用水洗滌一、二次,再用饱和碳酸氢钠溶液洗数次使洗液呈碱性为止,再用水洗数次使呈中性。用无水氯化钙干燥,蒸出己烷,最后减压蒸馏,得溴代香叶醇29.9克,110~118°C/8mmHg; 所得之溴代香叶醇极易分解,应立即使用。

(二) 1-(对乙基苯氧基)-3,7-二甲基辛二烯-[2.6]



称取2.65克金属钠溶解于75ml无水乙醇中；另将12.9克对乙基酚溶于25ml无水乙醇的溶液滴入上述醇钠溶液中，加热回流30分钟。再将25克溴代香叶醇溶于50ml无水乙醇的溶液滴入。加热回流5小时，然后将反应液浓缩至半，加水稀释之（约需450ml），分出油层，水层以乙酸乙酯抽提四、五次，每次约为50ml。将抽提液与分出的油层合并，用水洗，再以0.5NNaOH洗二次，又用水洗至中性。用无水硫酸钠干燥。浓缩提取液，最后在减压下除尽乙酸乙酯。得粗产品25.3克，粗产品以硅胶柱层析精制，得淡黄色精制产品17.5克， $n_D^{30} = 1.4981$ ， $n_D^{18} = 1.5158$ ， $B.P. 75.8213^\circ C$ 。BP²152~4°。红外光谱（液膜法）：760,832,900,1022,1125,1180,1242,1303,1405,1460,1520,1589,1620,1655。

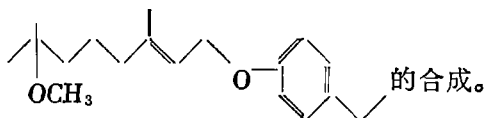
(三) 1-(对乙基苯氧基)-3,7-二甲基-6-环氧辛烯-[2] (简称II号)



将1-(对乙基苯氧基)-3,7-二甲基辛二烯-[2,6] 25.8克 (0.1克分子)溶于300ml 1,1-二氯甲烷中，于冰盐浴中使冷至0°C，然后将含有间氯过苯甲酸的二氯甲烷溶液^[13] (实需纯间氯过苯甲酸量为20.7克，即0.12克分子)分数批加入，保持反应温度为0~5°下搅拌15分钟，反应液先以10%碳酸氢钠洗三次（每次约200ml），然后用水洗，以无水硫酸钠干燥，浓缩之，最后在减压下除尽溶剂。得粗产物26.7克。经分析环氧量为54.63%。类似的方法，用过苯甲酸^[13]环氧化，得粗产物26.3克，经分析环氧量为87.25%；用单过邻苯二甲酸^[12]在乙醚溶液中环氧化，得粗产物26.0克，经分析环氧量为57.28%。经柱层析分离得到较纯的产品， $b.P. 75.9258^\circ$ ； $b.P. 2$ ，

164—166°; N_D^{181} 1.5105; N_D^{301} 1.5320。紅外光譜(液膜法): 760, 840, 881, 910, 1025, 1130, 1189, 1242, 1309, 1400, 1470, 1520, 1590, 1619。

III 1—(對乙基苯氧基)—3,7—二甲基—7—甲氧基辛烯—[2] (簡稱 III 号)



的合成。

將 II、(二)方法合成的 1—(對乙基苯氧基)—3,7—二甲基辛二烯—[2.6] 26.5克溶于 175ml 无水甲醇中, 用冰浴冷至 10°C 左右, 滴加 32.5 克醋酸汞溶于 437.5ml 无水甲醇的溶液, 加完后, 保持此温度攪拌一小时。然后加入 16.0 克 氫氧化鉀溶解于 175ml 无水甲醇的溶液, 再加入 1.75 克硼氢化鈉。攪拌一小时, 这时溶液由于析出金属汞而呈灰黑色。将反应液浓缩至半量, 加入 600 至 700ml 水, 分出油层, 水层用乙醚抽提四次, 每次约 300ml, 油层与抽提物合并, 用水洗, 以无水硫酸鈉干燥浓缩, 减压以除去乙醚, 得产品 33 克; $n_D^{30} = 1.5560$ 。紅外光譜(膜液法): 760, 839, 890, 1090, 1189, 1255, 1310, 1400, 1470, 1520, 1582, 1610, 1680。

参 考 文 献

- [1] C. M. Williams, *Nature* **178** 212 (1956)
- [2] H. Röller, K. H. Dahm, C. C. Sweeley, and B. M. Trost, *Angew. Chem.*, **79** 190 (1967)
- [3] A. S. Meyer, H. A. Schneiderman, E. Hanzmann, and J. H. ko, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S.*, **60**, 853 (1968)
- [4] C. F. Chang and S. Tamura, *Agri. Biol. Chem.*, **35** 1307 (1971)
- [5] *C. A.*, **43** 677 (1949)
- [6] *Org. Synth.*, vol. **4**, 597
- [7] M. Julia et al, *Bull. Soc. Chem., France* 1960 1072 *C. A.*, Vol. **55** 55676 (1961)
- [8] F. Dallacker et al., *Monatsh Chem.*, **91** 688—93 (1960) *C. A.*, Vol. **55** 7609a (1961)
- [9] K. H. Dahm et al., *J. Am. Chem. Soc.*, **89** 5292 (1967)
- [10] *C. A.*, **75** 138115.; Pallea, Ferenc. M. et al., *Nature (London)* 1971, **232** (5311) 486—7.
- [11] J. R. Meyer and N. C. Manley, *J. Org. Chem.*, **29** 2099 (1964)
- [12] H. Kamimura et al., *J. Agr. Food Chem.*, **439** (1972), *C. A.*, **76**, 113398y; *Org. Synth.*, vol **42** 77 (1962)
- [13] *Org. Synth.*, Vol. **50** 15—18 (1970)