

松树叶蜂性信息素的全合成研究进展

孟 祎 陈立功* 古险峰 许艳杰

(天津大学药物科学与技术学院 天津 300072)

摘 要 3,7-二甲基-2-十五醇乙酸酯及 3,7-二甲基-2-十五醇丙酸酯是松叶蜂 *Diprion similis* 和 *Neodiprion lecontei* 性信息素的活性组分, 本文对其全合成的研究进展进行了综述。介绍了几种合成外消旋 3,7-二甲基-2-十五醇乙酸酯、丙酸酯的全合成路线及光学纯 3,7-二甲基-2-十五醇乙酸酯、丙酸酯的几种全合成路线, 并介绍了目前笔者正在进行的研究工作。

关键词 松树叶蜂 性信息素 3,7-二甲基-2-十五醇 3,7-二甲基-2-十五醇乙酸酯 3,7-二甲基-2-十五醇丙酸酯

Progress in Total Synthesis of Sex Pheromone of Pine Sawfly

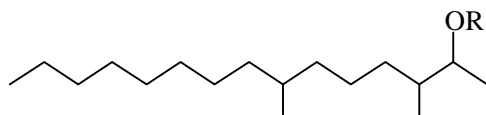
MENG Yi, CHEN Ligong, GU Xianfeng, XU Yanjie

(School of Pharmaceuticals & Technology, Tianjin University, Tianjin 300072)

Abstract The progress in total synthesis of 3,7-dimethyl-2-pentadecanyl acetate and propionate, the active component of sex pheromone of pine sawflies *Neodiprion lecontei* and *Diprion similis* was reviewed. Several synthetic routes of rac-3,7-dimethyl-2-pentadecanyl acetate and propionate, optical 3,7-dimethyl-2-pentadecanyl acetate and propionate were introduced respectively. The research work of authors was described also.

Key words Pine sawfly, Sex pheromone, 3,7-Dimethyl-2-pentadecanol, 3,7-Dimethyl-2-pentadecanyl acetate, 3,7-Dimethyl-2-pentadecanyl propionate

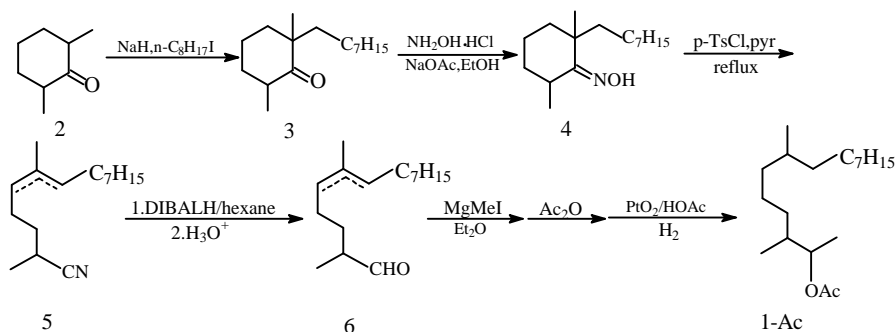
早在 1935 年人们就发现松叶蜂雄蜂被处女雌蜂引诱的现象。1960 年 Coppel 等报道了利用松叶蜂处女蜂及雌蜂提取物进行性信息素研究的成果, 进而揭开了叶蜂信息素系统研究的序幕。Coppel 领导的研究小组经过十余年的不懈努力终于在 1976 年鉴定出叶蜂总科的首例性信息素, 分别为松叶蜂 *Diprion similis* 和 *Neodiprion lecontei* 的性信息素, 其化学结构为 3,7-二甲基-2-十五醇乙酸酯(1-Ac)及 3,7-二甲基-2-十五醇丙酸酯(1-Pr)^[1], 其前体化合物为 3,7-二甲基-2-十五醇, 结构如图 1 所示。为此, 各国科学家竞相开展了其全合成的研究, 本文就其全合成研究作一述评。



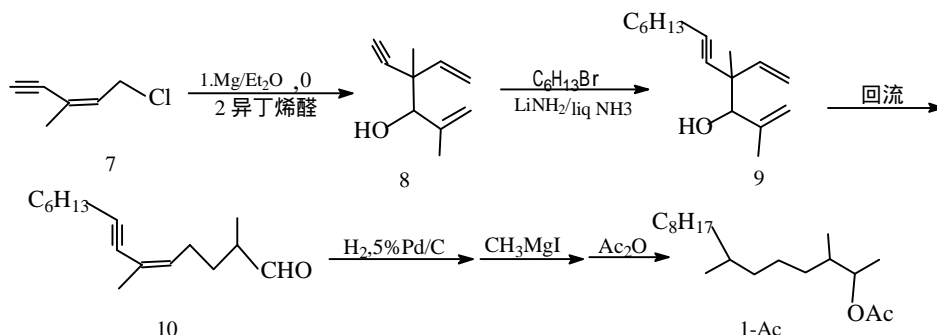
1: R=H; 1-Ac: R=COCH₃; 1-Pr: R=COC₂H₅

图 1 3,7-二甲基-2-十五醇及其乙酸酯、丙酸酯的化学结构

最早报道合成 3,7-二甲基-2-十五醇乙酸酯(**1-Ac**)的是 Philip 等^[2]。以 2,6-二甲基环己酮为起始反应物,反应过程如图 2 所示。该方法的关键步骤是肟(**4**)的 Beckmann 裂解反应生成烯腈(**5**),用该法从酮(**2**)到目的产物(**1-Ac**)的总收率为 59%,该合成路线较短,得到的产物为外消旋的混合物。

图 2 Philip 报道的合成路线^[2]

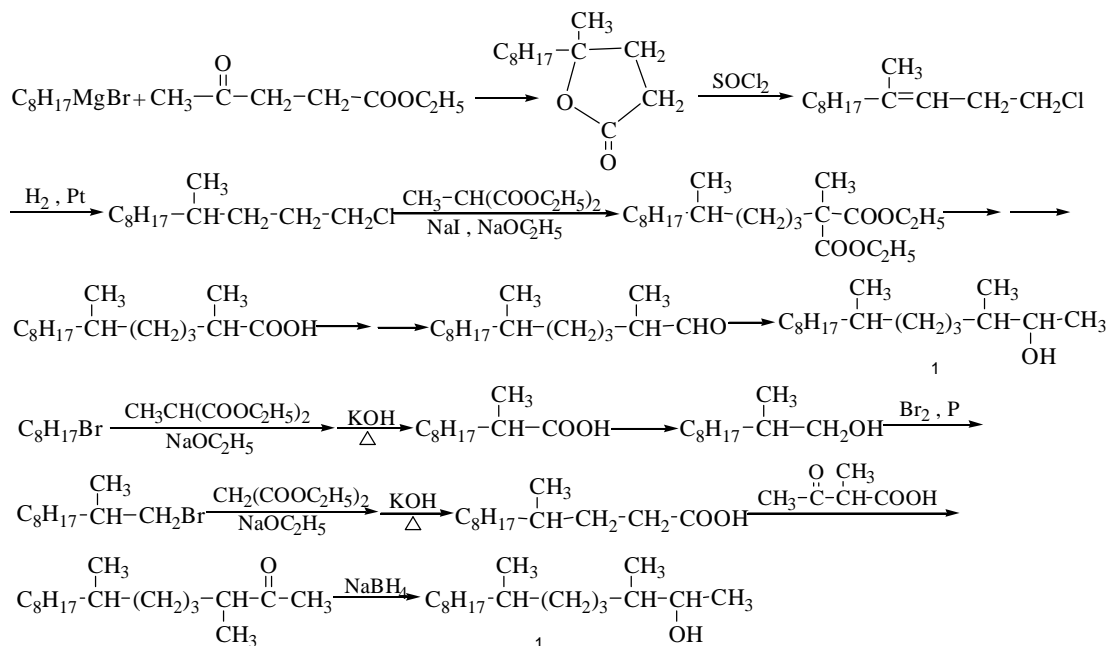
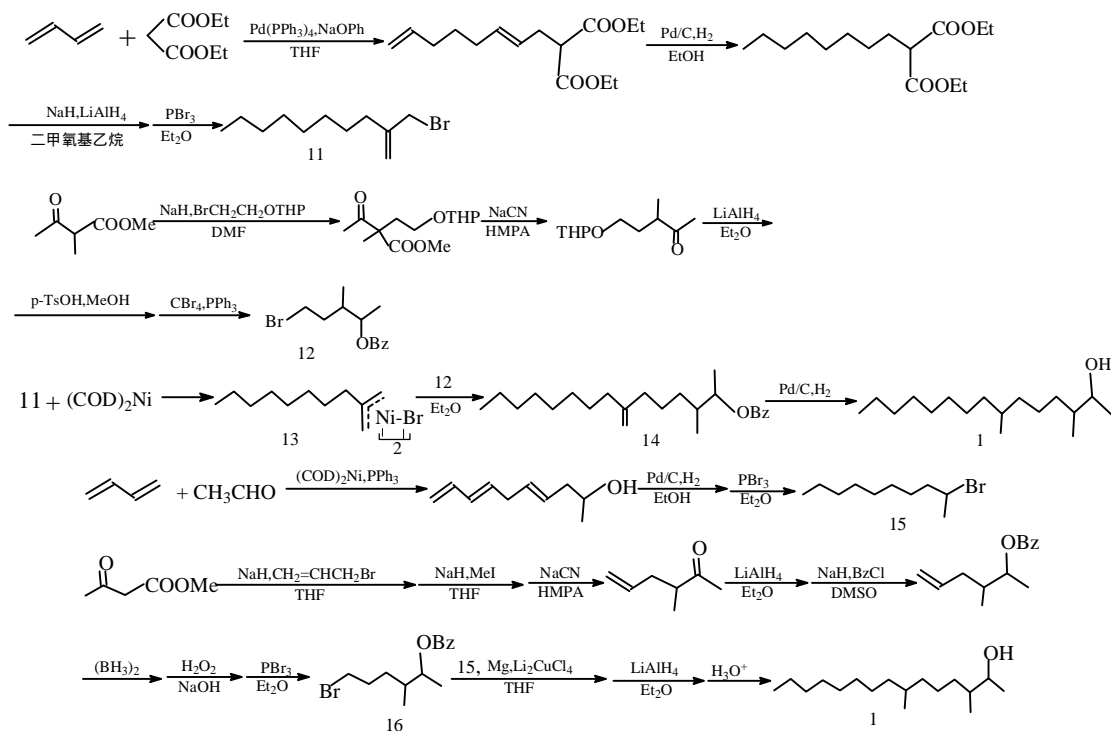
Jacques 等^[3]研究发现乙烯基丙二烯基氯化镁与 α,β -烯酮的反应产物在二甘醇二甲醚中回流反应,发生 Cope 重排反应。他们应用这个研究结果,合成了外消旋的 3,7-二甲基-2-十五醇乙酸酯(**1-Ac**),即将 5-氯-3-甲基-3-烯-1-戊炔制成格氏试剂,与异丁烯醛反应生成醇(**8**),再用溴己烷对(**8**)进行烷基化得到醇(**9**),醇(**9**)在二甘醇二甲醚中回流反应发生 Cope 重排,得到醛(**10**),对其加氢,再与 MeMgI 反应,酯化,则得到 3,7-二甲基-2-十五醇乙酸酯(**1-Ac**),从(**8**)到(**1-Ac**)的总收率为 47%,反应过程如图 3 所示。该合成路线也不长,得到的产物为外消旋的混合物。

图 3 Jacques 等报道的合成路线^[3]

Coppel^[4]领导的小组在鉴定出叶蜂 *Neodiprion* 和 *Diprion* 性信息素活性组分的化学结构后,对其合成也进行了研究,提出了两条合成路线,均是以 1-溴辛烷为起始原料,反应式如图 4 所示。这两条合成路线均较长,第二条路线还用到了电化学反应,两条路线合成出的 3,7-二甲基-2-十五醇(**1**)均为外消旋的混合物。

Baker 等^[5]利用了 1,3-丁二烯在金属络合物的催化作用下能发生低聚反应,提出了两条合成 3,7-二甲基-2-十五醇(**1**)的路线,如图 5 所示。其中一条路线是 1,3-丁二烯与丙二酸二乙酯在 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4\text{-NaOPh}$ 催化下,发生低聚反应生成酯,经加氢、酯基还原、溴化,得到烯丙基溴化物(**11**)。再以 2-甲基-乙酰乙酸甲酯为原料制得溴化物(**12**)。(**12**)先与双(1,5-环辛二烯)镍反应得到络合物(**13**),然后与(**12**)偶合,得到(**14**),加氢则得到 3,7-二甲基-2-十五醇(**1**)。另一条路线是 1,3-丁二烯与乙醛在金属络合物催化作用下发生低聚反应生成不饱和醇,然后加氢、溴化,得到溴

化物(15)。再以乙酰乙酸甲酯为原料制得溴化物(16)。(16)与(15)的格氏试剂在 Li_2CuCl_4 作用下偶合, 然后再还原, 即得到 3,7-二甲基-2-十五醇(1)。同样, 这两条路线合成出的产物均为外消旋的混合物。

图 4 Coppel 报道的合成路线^[4]图 5 Baker R 报道的合成路线^[5]

上述几条合成路线合成出的 3,7-二甲基-2-十五醇均为外消旋的混合物。随着不对称合成技术的发展,越来越多的科学家开始研究光学纯的 3,7-二甲基-2-十五醇的合成,虽然外消旋的混合物也能诱到雄性叶蜂,但林间诱捕实验证明不同的属(科)的叶蜂对不同构型的 3,7-二甲基-2-十五醇乙酸酯或丙酸酯的响应不同,这更激发了科学家研究合成光学纯的 3,7-二甲基-2-十五醇的热情。

Goran^[6] 以顺式 2,3-二甲基环己醇为起始反应物,氧化生成酮,酮的 Bayer-Villiger 反应保持了手性碳的构型,生成的内酯与亲核试剂反应,得到的羰基位置就是最后产物(1)的 7-位甲基的位置。用 Wittig 试剂将 C=O 转变为 C=C,再加氢即可得到 3,7-二甲基-2-十五醇(1),反应方程式如图 6 所示。该路线主要利用了 Bayer-Villiger 反应的立体专一性,起始原料中手性碳的构型被保持,而由 C=C 的加氢则没有立体选择性,所以得到的产物 7-位上是消旋的,即得到的是 3,7-二甲基-2-十五醇是两种构型的混合物。同样以反式 2,3-二甲基环己醇为起始反应物,得到的 3,7-二甲基-2-十五醇也是两种构型的 7-位消旋的混合物。

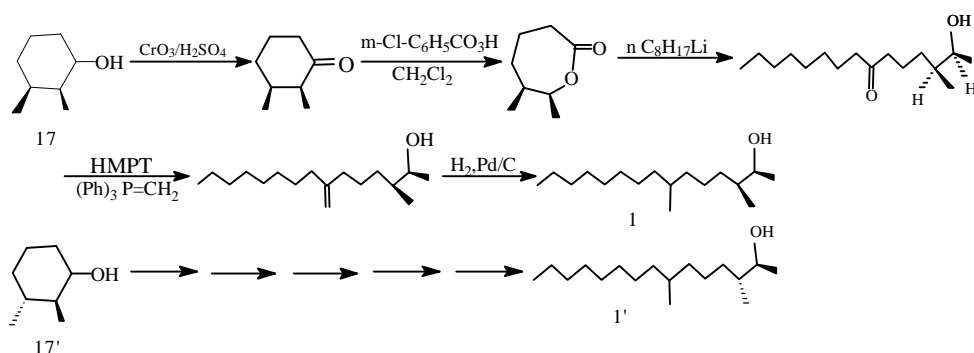


图 6 Goran 报道的合成路线^[6]

Akira 等^[7] 用不同构型的酒石酸改性的镍催化剂和未改性的镍催化剂对 2-甲基-3-氧代丁酸甲酯进行不对称加氢反应,得到不同构型的 2-甲基-3-羟基丁酸甲酯,对加氢得到的产物经分离、拆分,得到光学纯的产物(2R,3R)、(2R,3S)、(2R,3R)-2-甲基-3-羟基丁酸甲酯(18)。用二氢吡喃对(18)中的羟基进行保护,然后还原、氧化,得到醛(19)。该合成路线中的另一结构单元的合成是以正壬醛为起始反应物,先制得溴化物(20),再与三苯基磷反应制成 Wittig 试剂(21), (19)与(21)反应得到的产物经酸解、加氢,最后得到 7-位消旋的三种 3,7-二甲基-2-十五醇(1),即(2R,3R)、(2S,3S)、(2R,3S)-3,7-二甲基-2-十五醇,反应方程式如图 7 所示。该路线显然比上一条路线长,而且操作烦琐。

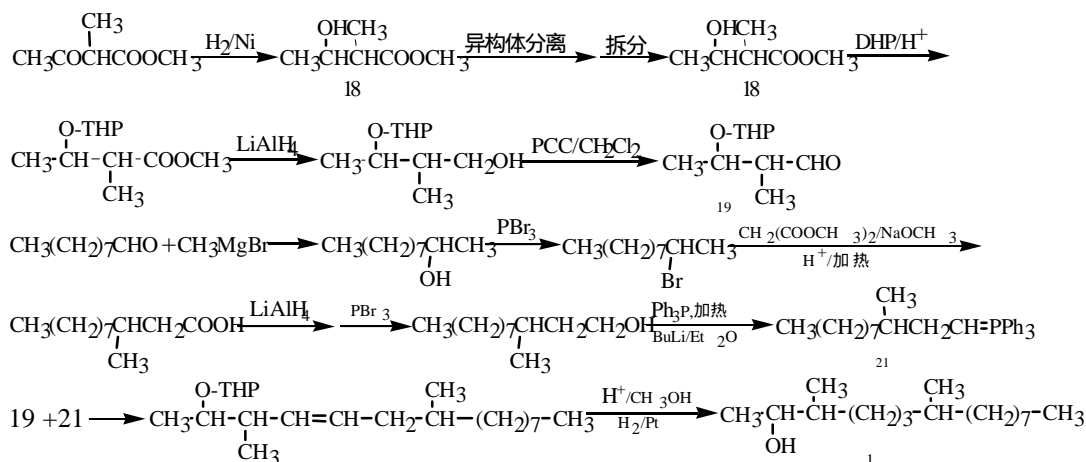


图 7 Akira 报道的合成路线^[7]

Akira 等^[8]在随后的几年里对 3,7-二甲基-2-十五醇的合成又继续进行了研究, 提出了一条新的合成路线, 如图 8 所示。C₅ 单元仍是以 2-甲基-3-氧代丁酸甲酯为原料, 同样用不同构型的酒石酸改性的镍催化剂对其进行不对称加氢, 最后得到(2R,3S)-和(2S,3S)-2-甲基-3-四氢吡喃氧基-丁醇对甲苯磺酸酯(22)。而 C₁₂ 单元则以(R)-香茅酸乙酯为原料, 分别合成出(R)-和(S)-3-甲基-1-溴十一烷(23)、(23)。由于每个反应单元均为光学纯的, 所以最后的产物 7-位不再是消旋的了。用该路线合成得到的是四种构型的 3,7-二甲基-2-十五醇, 即(2S,3R,7R)、(2S,3R,7S)、(2S,3S,7S)、(2S,3S,7R)-3,7-二甲基-2-十五醇。

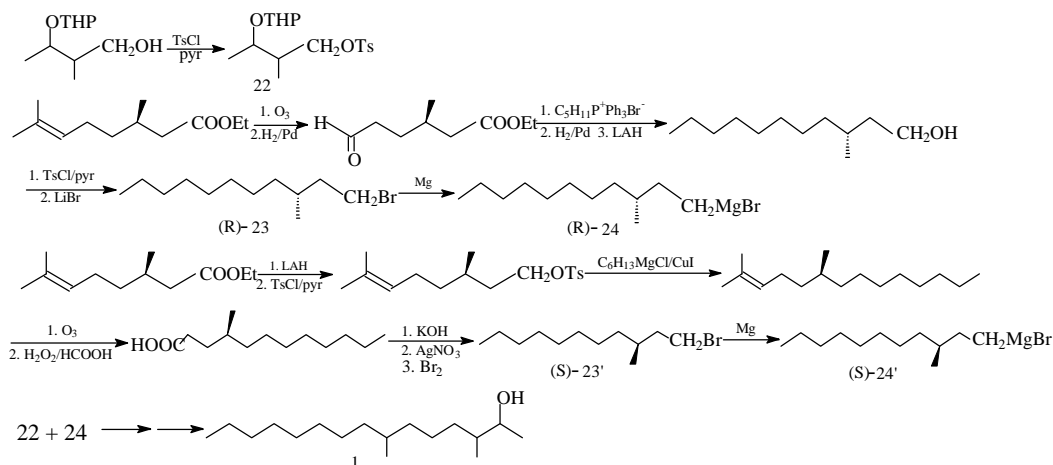
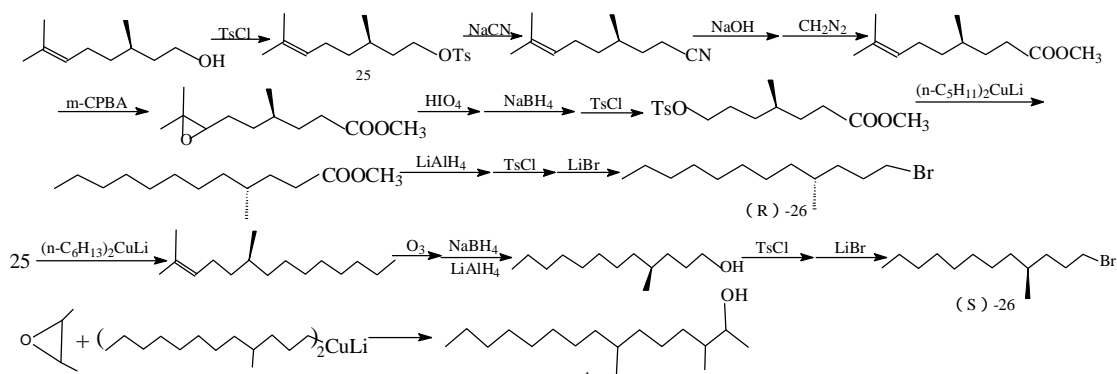
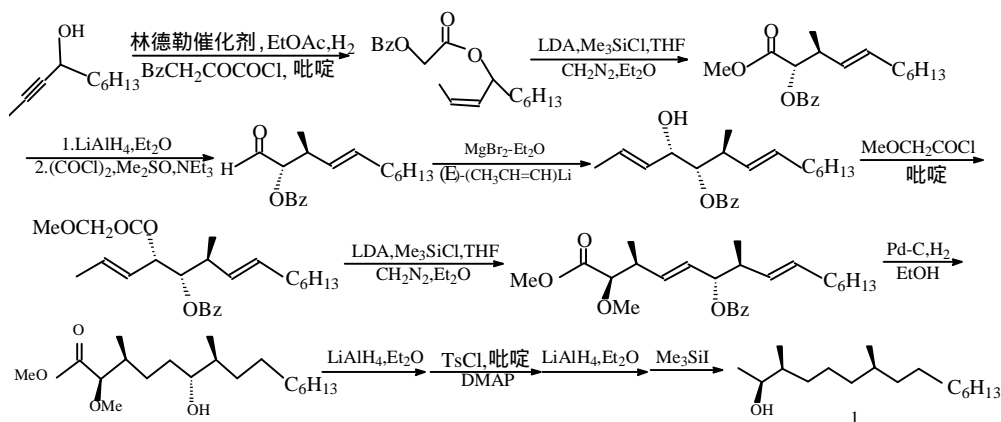


图 8 Akira 报道的合成路线^[8]

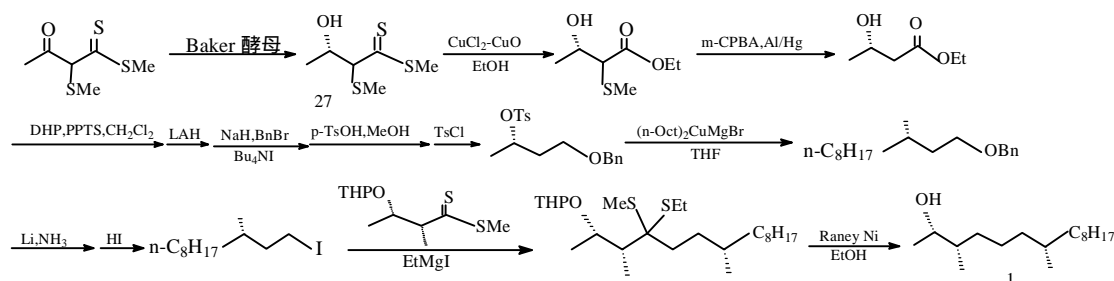
Kenji 等^[9]以(R)-(+)-香茅醇作为起始原料, 先合成出(R)和(S)-4-甲基-1-溴十二烷(**26**), 再制成有机铜锂试剂, 分别与(2S,3S)或(2R,3R)-环氧丁烷反应, 则得到四种苏式构型的 3,7-二甲基-2-十五醇(**1**), 即(2S,3S,7S)-, (2S,3S,7R)-, (2R,3R,7R)-, (2R,3R,7S)-3,7-二甲基-2-十五醇, 反应过程如图 9 所示。同样由于每个反应单元均为光学纯的, 得到的产物也是光学纯的, 得到的四种构型中有两种不同于上一条路线。

图 9 Kenji 报道的合成路线^[9]

Kallmerten 等^[10]则采用多次 Claisen 酯重排来合成 3,7-二甲基-2-十五醇。以 4-羟基-2-癸炔为原料, 合成出了光学纯的(2S,3S,7S)-3,7-二甲基-2-十五醇(1), 很显然, 该路线合成出的产物仅为一种构型。

图 10 Kallmerten 报道的合成路线^[10]

Toshiyuki 等^[11]在 β -酮酯的 α 位引入硫烷基, 对其用微生物法还原, 可以控制其立体选择性, 得到了是(3S)-羟基酯。2-甲硫基-3-氧代二硫代丁酸甲酯经酵母还原得到(3S)-羟基硫酯(27), 从而使最后目的产物中 7 位上碳的构型得到了控制。再完成碳链增长的步骤, 使用了手性试剂 2-甲基-4-四氢吡喃基-硫代丁酸甲酯, 使 2 位和 3 位上的碳的构型也得到了控制, 最后得到的是光学纯的(2S,3S,7S)-3,7-二甲基-2-十五醇(1)。产物的构型与上一条路线的产物构型一样, 但反应步骤比上一条路线长。

图 11 Toshiyuki 报道的合成路线^[11]

Larcheveque 等^[12]用甲基取代的手性化合物合成出了(2S,3S,7S)和(2S,3R,7R)-3,7-二甲基-2-十五醇(**1**)。首先合成出了四个甲基取代的手性化合物(**28**)、(**29**)、(**30**)、(**31**)，(**28**)与(**30**)完成连接反应，再经还原、酯化，即得到(2S,3S,7S)-3,7-二甲基-2-十五醇(**1**)。而(**29**)与(**31**)完成连接反应，再经还原、酯化，则得到(2S,3R,7R)-3,7-二甲基-2-十五醇(**1**)，合成路线如图 12 所示。该路线反应步骤多，甲基取代的手性化合物(**28**)与(**29**)、(**30**)与(**31**)的合成路线也是不同的，用该路线可得到两种构型的 3,7-二甲基-2-十五醇。

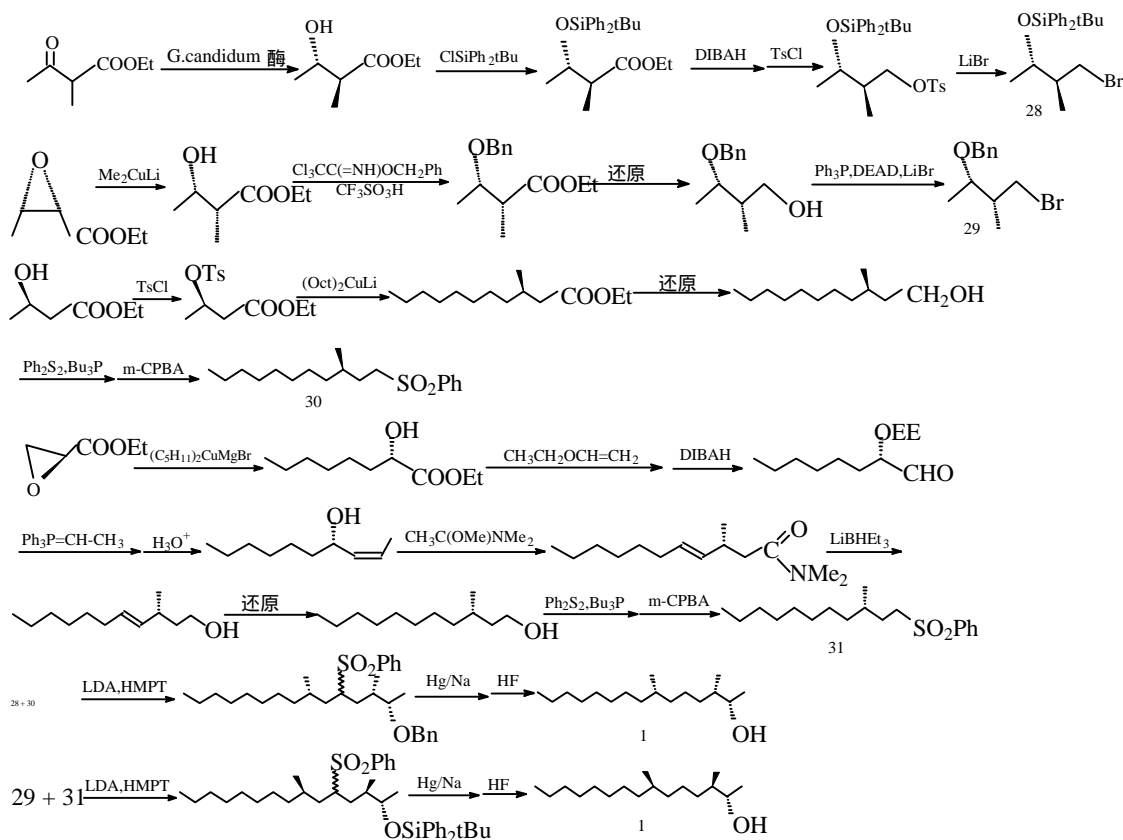
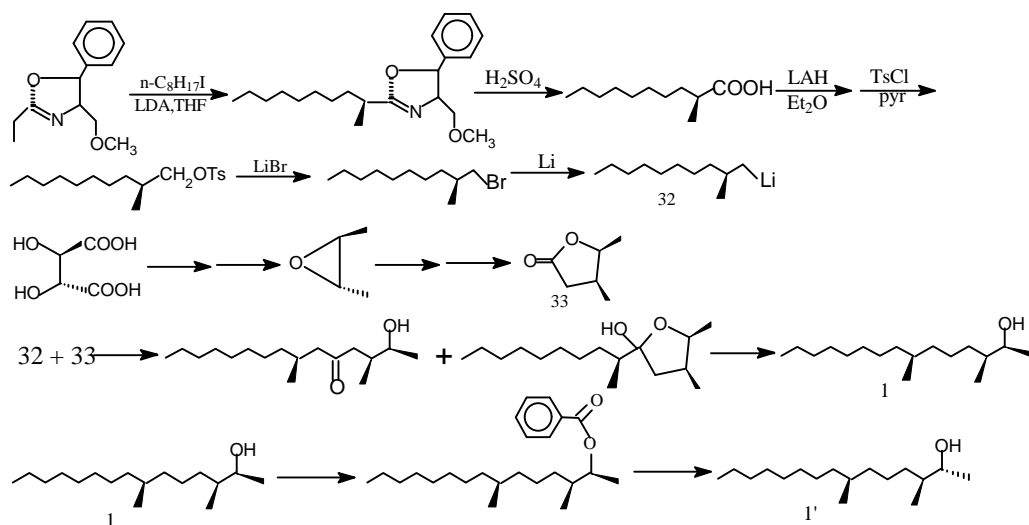


图 12 Larcheveque 报道的合成路线^[12]

Hogberg 等以 2-乙基-4-甲氧基-噁唑啉^[13,14]、(S)-脯氨酸甲酯^[15]等手性试剂为原料，合成出了光学纯的 2-甲基癸酸，2-甲基癸酸经还原、酯化、溴化，得到的溴化物再与金属锂反应制成 2-甲基癸烷基锂。另一结构单元则以光学纯的酒石酸为原料，合成出了顺式的 3,4-二甲基- γ -丁内酯，2-甲基癸烷基锂与 3,4-二甲基- γ -丁内酯反应，再经黄鸣龙还原，则得到赤式构型的四种光学纯 3,7-二甲基-2-十五醇。赤式构型的 3,7-二甲基-2-十五醇经苯甲酰化，得到苯甲酰酯，再经 LiAlH_4 还原，得到苏式构型的 3,7-二甲基-2-十五醇，从而得到了全部的八种光学纯的 3,7-二甲基-2-十五醇^[16]，这是首次合成出了 3,7-二甲基-2-十五醇的全部八种光学纯的异构体。以 (2S,3S,7S)-(**1**)的合成以及转化为(2R,3S,7S)-(**1**)为例，反应方程式如图 13 所示。

图 13 Hedenstrom 报道的合成路线^[14]

随着酶生物技术的发展, 酶在手性化合物的拆分中得到了越来越多的应用。Hogberg 等采用脂肪酶 CRL 对 2-甲基癸酸进行酯化拆分, 得到了光学纯的(R)和(S)-2-甲基癸酸^[17-19]。采用不对称合成技术直接合成光学纯的化合物还是有一定难度的, 没有哪一条合成路线能同时得到八种不同构型的 3,7-二甲基-2-十五醇。因此, Hogberg 等又致力于对外消旋的 3,7-二甲基-2-十五醇的拆分研究, 目前采用脂肪酶 PSL 对 3,7-二甲基-2-十五醇进行拆分^[20-24]。

综上所述, 松树叶蜂性信息素的全合成相当复杂, 多数合成路线较长, 总产率不高, 目前各国仍有许多科研人员致力于其全合成的研究。利用性信息素来进行害虫的防治和监测有着广泛的应用前景。

Hogberg 等^[25]于 1995 年鉴定出了 3,7-二甲基-2 十三醇丙酸酯是松树叶蜂 *Diprion pini* 性信息素的活性组分, 这种松叶蜂是危害我国松林的主要害虫。但目前对 3,7-二甲基-2 十三醇丙酸酯的合成研究报道尚少, 目前本科组正致力于该化合物的全合成的研究工作, 已取得了阶段性的成果。研究了两条合成路线, 分别以丙二酸二乙酯和正辛醇为起始原料, 成功地合成出了 3,7-二甲基-2 十三醇丙酸酯。目前正进行另一条新的合成路线的研究, 即以正辛醇为原料, 应用 Mannich 反应、Claisen 重排等反应, 合成 3,7-二甲基-2 十三醇丙酸酯, 研究结果另报。

参 考 文 献

- [1] Jewett D J, Matsumura F, Coppel H C. Science, 1976, 592: 51~53.
- [2] Philip J K, Ansell J M. J. Org. Chem., 1977, 42(6): 1102~1103.
- [3] Pierre P, Roumestant M L, Jacques G. J. Org. Chem., 1978, 43(5): 1001.
- [4] Douglas J, Fumio M, Coppel H C. J. Chem. Ecol., 1978, 4(3): 277~287.
- [5] Baker R, Winton R M. Tetrahedron Lett., 1980, 21: 1175~1178.
- [6] Goran M. Tetrahedron, 1978, 34: 1385~1388.
- [7] Akira T, Motomasa I, Toshihiko O et al. Chem. Lett., 1978, 61~64.
- [8] Tadashi K, Motomasa I, Akira T. Bull. Chem. Soc. Jpn., 1984, 57: 954~1960.
- [9] Kenji M, Shigeharu T, Masanao M. Tetrahedron Letter, 1978, 10: 901~904.
- [10] Kallmerten J, Balestra M. J. Org. Chem., 1986, 51: 2855~2857.
- [11] Toshiyuki I, Yoshihiro Y, Toshio S et al. Tetrahedron Lett., 1986, 27(44): 5405~5408.
- [12] Larcheveque M, Sanner C. Tetrahedron, 1988, 44(20): 6407~6418.

- [13] Bystrom S, Hogberg H E, Norin T. *Tetrahedron*, 1981, 37: 2249~2254.
- [14] Hedenstrom E, Hogberg H E, Wassgren A B et al. *Tetrahedron*, 1992, 48(15): 3139~3146.
- [15] Lin G Q, Hjalmarsson M, Hogberg H E et al. *Acta Chem. Scand. B*, 1984,38:795~801.
- [16] Hogberg H E, Hedenstrom E, Wassgren A B et al. *Tetrahedron*, 1990,46(8): 3007~3018.
- [17] Berglund P, Holmquist M, Hedeustrom E et al. *Tetrahadron: asymmetry*, 1993, 4(8): 1869~1878.
- [18] Edlund H, Berglund P, Jensen M et al. *Acta. Chem. Scand.*, 1996, 50: 666~671.
- [19] Hogberg H E. *Tetrahedron: Asymmetry*, 1999, 10: 1821~1826.
- [20] Nordin O, Hedenstrom E, Hogberg H E. *Tetrahedron: Asymmetry*, 1994, 5(5): 785~788.
- [21] Vorde C, Hogberg H E, Hedenstrom E. *Tetrahedron: Asymmetry*, 1996, 7(5): 1507~1513.
- [22] Lundh M, Smitt O, Hedenstrom E. *Tetrahedron: Asymmetry*, 1996, 7(11): 3277~3284.
- [23] Nguyen B V, Nordin O, Vorde C et al. *Tetrahedron: Asymmetry*, 1997, 8(7): 983~986.
- [24] Nordin O, Nguyen B V, Vorde C et al. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 2000, 367~376.
- [25] Bergstrom G, Wassgren A B, Anderbrant O et al. *Experientia*, 1995,51:370~380.