

**СИНТЕЗ ОПТИЧЕСКИ АКТИВНОГО ИЗОМЕРА СИТОФИЛЮРА -
АГРЕГАЦИОННОГО ФЕРОМОНА РИСОВОГО (*Sitophilus oryzae* (L.)) И
АМБАРНОГО (*S. granarius* (L.)) ДОЛГОНОСИКОВ**

**Шакирзянова Г.С.¹, Бабаев Б.Н.², Элмуратов Б.Ж.³, Мамадрахимов А.⁴,
Абдукахаров В.С.⁵ Email: Shakirzyanova633@scientifictext.ru**

¹Шакирзянова Гульнара Сиреневна – кандидат химических наук, старший научный сотрудник;

²Бабаев Бахром Нуриллаевич – доктор химических наук, старший научный сотрудник, заведующий лабораторией,
лаборатория тонкого органического синтеза физиологически активных соединений,

Институт биоорганической химии им. академика Садыкова А.С. Академии Наук Республики Узбекистан;

³Элмуратов Бурхон Жураевич - кандидат химических наук, старший научный сотрудник, заведующий отделом,
отдел органического синтеза,

Институт химии растительных веществ им. академика Юнусова С.Ю. Академии Наук Республики Узбекистан;

⁴Мамадрахимов Азимжон – кандидат химических наук, младший научный сотрудник,
лаборатория физико-химических методов исследований,

Институт биоорганической химии им. академика Садыкова А.С. Академии Наук Республики Узбекистан;

⁵Абдукахаров Владимир Самиевич – доктор химических наук, профессор, пенсионер,
г. Ташкент, Республика Узбекистан

Аннотация: в результате проведенных исследований синтезирован оптически активный изомер ситофилюра – агрегационного феромона рисового и амбарного долгоносиков, которые являются основными вредителями зернопродукции в Узбекистане. Осуществлена прямая альдольная конденсация между 3-пентанолоном и пропионовым альдегидом, с использованием аминокислоты – L-пролина, проявившим высокую энантиоселективную активность в асимметрическом катализе. Реакция протекает по механизму образования енаминового комплекса. Выявлено, что наиболее подходящим растворителем для проведения кросс-сочетания является хлороформ. Изменение условий протекания реакции не влияло на энантиоселективную активность конечного продукта.

Ключевые слова: оптически активные изомеры, L-пролин, агрегационный феромон, ситофилюр, альдольная конденсация, 3-пентанон, пропионовый альдегид.

**SYNTHESIS OF OPTICAL ACTIVE ISOMER SYTOPHILURE – AGGREGATION
PHEROMONE OF RICE (*Sitophilus oryzae* (L.)) and GRAINARY (*S. granarius* (L.))
WEEVILS**

**Shakirzyanova G.S.¹, Babaev B.N.², Elmuradov B.Zh.³, Mamadrahimov A.⁴,
Abdukakharov V.S.⁵**

¹Shakirzyanova Gulnara Sirenevna – PhD Chemistry, Senior Research worker;

²Babaev Bahrom Nurillaevich – Doctor of Sciences, Chief of laboratory,

LABORATORY FINE ORGANIC CHEMISTRY PHYSIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES,
INSTITUTE OF BIORGANIC CHEMISTRY ACADEMICIAN SADYKOV A.S. UZBEK ACADEMY OF SCIENCES;

³Elmuradov Burhon Guraevich - PhD Chemistry, Chief of department,

DEPARTMENT ORGANIC SYNTHESIS,

INSTITUTE OF CHEMISTRY OF PLANT SUBSTANCES ACADEMICIAN S.YU. YUNUSOV

UZBEK ACADEMY OF SCIENCES;

⁴Mamadrahimov Azimjon - PhD Chemistry, Junior Research worker,

LABORATORY PHYSICO-CHEMICAL METHODS OF INVESTIGATION,

INSTITUTE OF BIORGANIC CHEMISTRY ACADEMICIAN SADYKOV A.S. UZBEK ACADEMY OF SCIENCES;

⁵Abdukakharov Vladimir Samievich - Doctor of Sciences, Professor, Pensioner,

TASHKENT, REPUBLIC OF UZBEKISTAN

Abstract: in the result of conducted investigations have been received the one of the optically active isomer – Sitophilure – aggregation pheromone of rice and grainary weevils which are an economically important pest of stored grains in the Uzbekistan. Direct asymmetric catalytic aldol reaction has been successfully performed using propionaldehyde and 3-pentanone by L-proline initiation. The mechanism of such reaction is conducted via an enamine intramolecular complex. The chloroform was more suitable solvent for cross-coupling. Changing terms of reaction couldn't influence on product's enantioselectivity.

Keywords: optically active isomers, L-proline, aggregation pheromone, sitophilure, aldol condensation, 3-pentanone, propionaldehyde.

Асимметрический органокатализ является перспективной и быстро развивающейся областью современной синтетической органической химии. Органокатализ обозначает способ получения хиральных органических соединений из ахиральных предшественников в присутствии каталитического количества небольших, не содержащих металлов асимметрических органических молекул, играющих роль хиральных индукторов и не изменяющихся в ходе процесса [1]. Некоторые из них по активности и энантиоселективности не уступают металлокомплексным катализаторам. К числу важнейших органокаталитических реакций относится альдольная реакция, распространенная в природе и широко применяемая для формирования С-С связи [2]. В природе эта реакция протекает под действием альдолаз (тип I и II). В лабораторных условиях их действие способны моделировать природные аминокислоты и их производные, некоторые хиральные амины и простейшие ди- и трипептиды. При этом, не требуется предварительной активации карбонильных соединений путем образования соответствующих енолятов, что является важным достоинством органокаталитического метода [3].

Множество энантиоселективных альдольно-кетоновых реакций катализируются пролином, причем реакция протекает посредством образования енаминового интермедиата. Инициация альдольной реакции L-пролином, позволяет проводить альдолизацию с различными альдегидами. Использование L-пролина в качестве органокатализатора имеет ряд преимуществ:

1. Пролин нетоксичен, недорогой и широко доступен в двух энантиомерных формах.
2. Реакция может протекать в обычных условиях, не требуя инертной среды, при комнатной температуре.
3. Не требуется никаких преобразований карбонильного субстрата, ни депротонирования, ни стимуляции при проведении реакции.
4. Катализатор хорошо растворим в воде и может быть извлечен водной экстракцией.
5. Потенциально, такие реакции можно производить в промышленном масштабе.
6. Пролин, как низкомолекулярное соединение, используется для направленной внутримолекулярной асимметричной альдольной реакции [4].

Структурно-функциональная активность L-пролина позволяет катализировать целенаправленное асимметрическое альдольное присоединение. Каталитическое энантиоселективное образование углеродной связи находит широкое применение в синтезе биологически активных соединений.

Исходя из вышесказанных положений, нами синтезирован природный компонент агрегационного феромона долгоносиков – ситофилор, в условиях альдольной конденсации в присутствии L-пролина, в качестве органокатализатора.

Феромоны амбарного и рисового долгоносиков представляют собой диастереомеры (**4S,5R**); (**4R,5R***); (**4S,5S***) и (**4R,5S**) - 5-гидрокси-4-метил-3-гептанона.

Природный, агрегационный феромон, ситофилор, секретируется взрослыми самцами рисового (*Sitophilus oryzae*) и амбарного (*S. Granarius*) долгоносиков [5]

Агрегационный феромон долгоносиков *Sitophilus* выделяется насекомыми в благоприятный период для развития популяции, характеризующийся наличием пищи, возможностью размножения, при формировании соответствующей влажности и температуры окружающей среды. Присутствие пищевых аттрактантов, половых стимуляторов не заменяют агрегационный феромон. Он выделяется как самками, так и самцами.

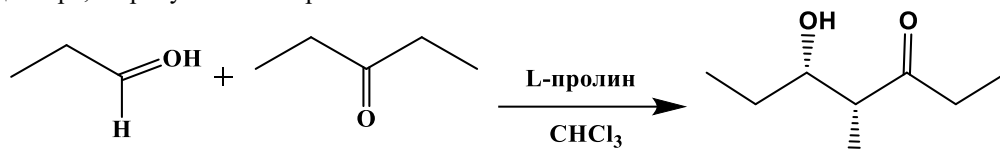
Ранее нами были проведены лабораторные тестирования аттрактивности синтетического рацемата ситофилора и отдельных стереоизомеров в ловушках [6]. Биоиспытания проводились в тридцатиминутный период. Для эксперимента были проанализированы (4R,5S), (4S, 5R) и R,S – рацемическая смесь двух энантиомеров. Тестируемые образцы были разбавлены UV – гексаном по 2 мл. Такое же количество растворителя содержалось в контрольном сосуде для каждого диспенсера на ловушку.

Для экспериментов на рисе и зерне анализировалось 38 нг каждого стереоизомера или их смеси. Для долгоносиков и активность, и отклик на 4S, 5R – изомер были высокими. Использование результатов активности совместно с результатами отклика важно для интерпретации специфичности рецепторного узнавания. В том случае, когда активность и отклик высокие, насекомые не только активны, но и отклик их целенаправлен. Почти во всех случаях, после обработки испытуемого пространства, имеет место отклик (Обработка - Контроль) и активность, в данном случае, (Обработка + Контроль) очень близки. В случае, высокой активности и низкого отклика, следует говорить об условной достоверности результатов. Поскольку, вещества могут активизировать насекомых, но не могут быть непосредственно направлены на источник восприятия. Для долгоносиков, вредителей риса и зерна, необходимость наличия хиральных центров с противоположными конфигурациями, также важна, как и связывание с рецептором, так и специфичная ориентация на каждом центре.

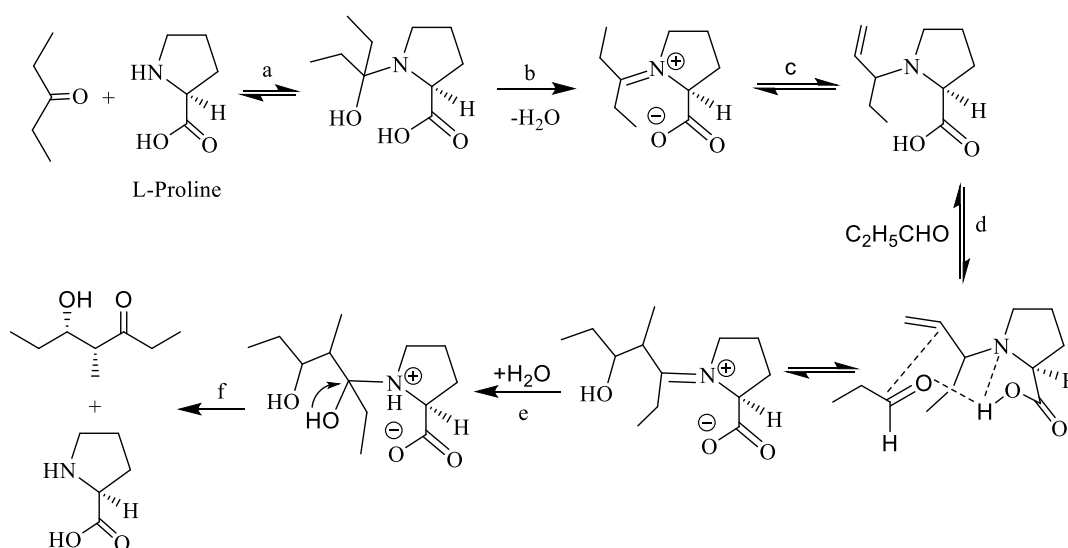
Различная аттрактивность возможных стереоизомеров может незначительно отражать неполную рецепторную специфичность, поскольку эти отклики отражают различие в приготовлении феромонов

долгоносиков вредителей риса и зерна, которое подразумевает, воспроизводимость изоляции и внутри специфичную конкуренцию [7].

В предлагаемом исследовании осуществлена ассиметричная каталитическая альдольная реакция в результате взаимодействия 3-пентанона, в качестве донора, и пропионового альдегида, в качестве акцептора, в присутствии L-пролина:

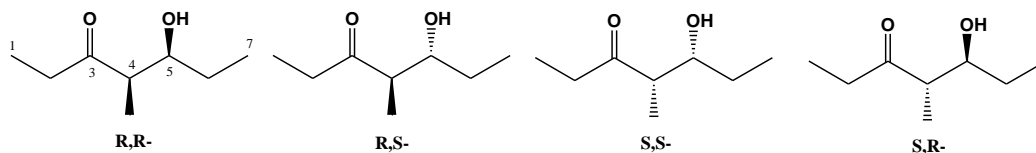


L-пролин позволяет катализировать ассиметричное альдольное присоединение в безводных растворителях. Реакция протекает по механизму образования енаминового комплекса [8]. Реакция начинается нуклеофильной атакой аминогруппы L-пролина на карбонильную группу 3-пентанона (стадия *a*), дегидратация образующегося карбиноламина приводит к иминиевому интермедиату (стадия *b*). При депротонизации данного интермедиата образуется соответствующий енамин (стадия *c*), затем карбонильная группа акцептора - пропионового альдегида, атакует енаминовый интермедиат с образованием новой углерод - углеродной связи (стадия *d*) и после двух-стадийного гидролиза имино-альдольных интермедиатов (стадии *e, f*) образуется соответствующий альдольный продукт:



Альдользацию проводили в условиях безводного ДМСО и хлороформа. Взаимодействие 3-пентанона и пропионового альдегида инициировали L-пролином. Для проведения кросс-сочетания, наиболее подходящим является хлороформ, поскольку выход продукта в данных условиях, был значительно выше.

Синтезированное соединение проявляется на ТСХ двумя различными пятнами, как два различных диастереомера. Пятна были разделены друг от друга препаративным способом. С теоретической точки зрения эти диастереомеры имеют четыре оптических изомера:



Затем продукт реакции проанализировали с помощью ВЭЖХ на хиральной колонке, 98% MeCN - 2% iPrOH, t_R (major) = 7.998 VP, t_R (minor) = 7.072 VV; **S : R - 57.0722: 28.0855**, t_R (major) = 8.007 VP , t_R (minor) = 7.025 VV; **S^{*}: R^{*} - 43.4765 : 30.0490**. Таким образом, результаты анализа подтверждали получение изомеров - **(4S,5S^{*})-5-гидрокси-4-метил-3-гептанона**. Также, компонентный состав **(4S,5S^{*})-5-гидрокси-4-метил-3-гептанона** проанализировали методом ESI-масс-спектрометрии (электроспрей). Регистрацию масс-спектров образцов проводили с отрицательной ионизацией.

MS [C₈H₁₆O₂], 143 [M – H⁻]⁻, 87 [M – C₃H₅O]⁻.

Таким образом, в результате проведенного исследования, был синтезирован один из изомеров ситофилюра – агрегационного феромона рисового и амбарного долгоносиков - **(4S,5S^{*})-5-гидрокси-4-метил-3-гептанон**, в условиях реакции альдольной конденсации при взаимодействии 3-пентанона и пропионового альдегида в присутствии L-пролина. Наиболее подходящим растворителем для проведения кросс-сочетания, является хлороформ. Реакция протекает по механизму образования енаминового

комплекса. Изменение условий протекания реакции не влияло на энантиоселективную активность конечного продукта.

Экспериментальная часть.

Основные химические реактивы и растворители были обработаны и очищены стандартными методиками. Для ТСХ использовали Silufol, элюент (эфир - гексан/ 1:1), проявитель – пары йода. Для flash-хроматографии использовали силикагель Merck 60 F254, в системе растворителей – эфир, гексан.

Синтезированные соединения проанализировали с помощью ВЭЖХ (Agilent 1100 Series, США), используя колонку с хиральным адсорбентом - Amylose tris [(S)-6-methylbenzylcarbamate], покрытую силикагелем 10µm (ChiralPak®AS 0,46 смЧ 25 см, DAIC 20025, Daicel Chemical Industries, LTD, Франция), подвижная фаза А - ACN и В - *i*-PrOH в градиентном режиме: 0-10 мин В2% - 10% и 10-15 мин В10%.

ESI-масс-спектрометрия проводилась с использованием 6420 Triple Quad LC/MS (Agilent Technologies, USA) Элюент - ацетонитрил в изократическом режиме. Скорость потока – 0,25 мл/мин. Регистрацию масс-спектров образцов проводили с отрицательной ионизацией. Диапазон сканирования 50-2200 *m/z*, расход газа осушителя 3л/мин, температура газа 300°C, давление газа на игле распылителя 20 psi, температура испарителя - 300°C, напряжения на капилляре - 4000В.

К реакционной смеси 3-пентанона (0.06 mol) и L-пролина (25 mol %) в хлороформе при перемешивании добавляли пропионовый альдегид (3 mmol). Смесь суспензировали 32 часа. Реакционный раствор промыли насыщенным раствором NH₄Cl. Проэкстрагировали этилацетатом (3*10 мл). Высушили над Na₂SO₄. Конечный продукт очищали flash-хроматографией. В результате был получен продукт альдолизации с выходом 74%.

Список литературы / References

1. *Demyanovich V.M.* The Effect of Intramolecular Interactions on CD of ortho-Substituted 1-Phenethylamines // I. N. Shishkina, N. S. Zefirov, Chirality. 2001. № 13. 507 p.
2. *Jung M.E.* Synthesis of Four Diastereomeric 3,5-ialkoxy-2,4-dime-thylalkanals by a Simple Extension of the Non-Aldol Aldol Process to Bis(propionates) // W.S. Lee, D. Sun, ORGANIC LETTERS, 1999. Vol. 1. № 2. 307-309 p.
3. *Demyanovich V.M.* The Effect of Intramolecular Interactions on CD of ortho-Substituted 1-Phenethylamines // I.N. Shishkina, N.S. Zefirov. Chirality, 2004. № 16. 486 p.
4. *List B.* Proline-Catalyzed Direct Asymmetric Aldol Reactions // R.A. Lerner, C.F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000. 122, 2395 p.
5. *Fauve A.* Use of biological systems for preparation of chiral molecules: a two-step chemoenzymatic synthesis of a natural pheromone, sitophilure // Henri Veschambre. Veschambre. Tetrahedron Lett., 1987. 28 v. 5037 p.
6. *Tilybaev Z., Bekker N.P., Shakirzyanova G.S., Prokofieva O.B., Abdulkharov V.S.* Study of attractive properties of 5-hydroxy-4-methyl-heptane-3-one a synthetic analog grain weevil (*Sitophilus granarius*) pheromone // Узбекский Биологический журнал, 2012. № 1. 12-14 с.
7. *Faustini D.L., Giese W.L., Phillips J.K. and Burkholder W.E.* Aggregation pheromone of the male granary weevil, *Sitophilus granarius* (L.) // *J. of Chem. Ecol.*, 1982. V. 8. Issue 4. 679–687 p.
8. *Sakhivel K.* Amino acid catalyzed direct asymmetric aldol reactions: a bioorganic approach to catalytic asymmetric carbon-carbon bond-forming reactions // W. Notz, T. Bui, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.*, 2001. 123. 5260 p.