

一种合成蜂王物质的简便方法^{*}

李全¹, 杨晓梅², 程晓红¹, 赵元鸿¹

(1. 云南大学 化学科学与工程学院, 教育部自然资源药化学重点实验室, 云南 昆明 650091;

2. 云南中医学院 中药学院, 云南 昆明 650200)

摘要:报道了从 1,6-己二醇出发, 经单溴代、二氢吡喃保护羟基、格氏试剂与乙醛反应、去保护、PCC 氧化、与丙二酸发生 Knoevenagel 反应合成蜂王物质(反-9-氧代-2-癸烯酸), 总收率 25.55%.

关键词:1,6-己二醇; 蜂王物质; 合成

中图分类号:O 621.3 **文献标识码:**A **文章编号:**0258-7971(2008)06-0611-03

蜂王物质是蜂王的上颚腺分泌的影响工蜂活动的最主要的物质^[1], 其活性在文献^[2]中有详细介绍, 其结构为反-9-氧代-2-癸烯酸, 由于它具有的这些生理活性, 比如刺激蜂群外出采集的积极性、抑制育王、减少分蜂等作用, 能提高蜂产品产

量、植物授粉效率, 但天然来源极少, 因此对它的合成引起了人们极大的兴趣. 自 1960 年 Barbier 等首次合成蜂王物质^[3]后, 已有很多关于它的合成研究^[3~7]及合成综述^[8], 本文用一简便易行的方法合成了蜂王物质, 合成路线如图 1.

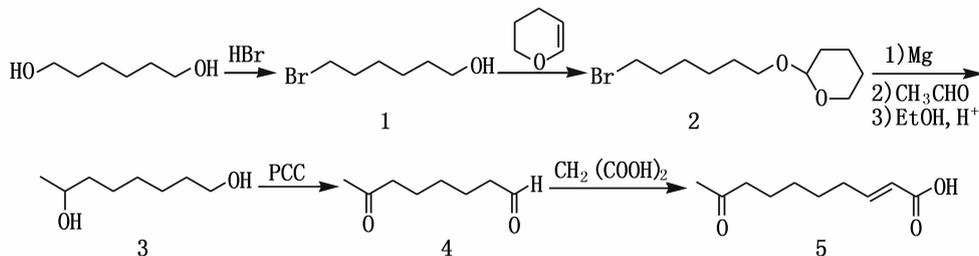


图 1 合成蜂王物质路线

Fig.1 The route to synthesis "Queen substance"

1 实验

1.1 仪器与试剂

仪器: AV. drx500 型核磁共振仪 (CDCl₃); Finnigan Trace 2000 气质联用仪, EI 电离, XLC-1 型显微熔点测定仪 (温度计未校正).

试剂: 三氧化铬吡啶盐酸盐 (缩写为 PCC) 参照文献^[9,10]制备, 1,6-己二醇、石油醚、二氢吡

喃、对甲苯磺酸为工业原料, 其余均为化学纯或分析纯试剂.

1.2 6-溴己醇(1)的合成 在装有回流冷凝管的 2 000 mL 烧瓶中加入 47.20 g (0.40 mol) 1,6-己二醇、52 mL (0.43 mol) 46% 的氢溴酸、1 000 mL 甲苯, 回流 4 h 后开始分水, 反应瓶中水完全分去后, 冷却, 蒸去甲苯, 减压蒸馏收集 106~110 °C /533

^{*} 收稿日期: 2008-04-21

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (20662011); 云南省自然科学基金资助项目 (2007C025M); 云南大学校基金重点资助项目 (2005Z002A).

作者简介: 李全 (1971-), 男, 重庆人, 副教授, 主要从事药物合成、超分子合成方面的研究.

通讯作者: 赵元鸿 (1969-), 男, 云南人, 副研究员, 云南省中青年学术和技术带头人后备人才, 主要从事天然产物合成方法学及药物化学研究工作.

Pa 馏分得产物 66.03 g, 产率 91.2%. GC-MS 表明化合物 1 峰面积大于 95%. IR(液膜, ν): 3 326 cm^{-1} (OH). MS(m/z): 180, 182(M^+). $^1\text{H NMR}$ (δ): 1.35~2.01(br, 8H, $-\text{CH}_2-\times 4$); 2.29(s, 1H, $-\text{OH}$); 3.38(t, 2H, $\text{Br}-\text{CH}_2-$); 3.61(t, 2H, $-\text{OCH}_2-$).

1.3 2-(6-溴己氧基)-四氢吡喃(2)的合成

在 50 mL 单口烧瓶中加入 9.00 g(0.050 mol) 6-溴己醇、5.00 g(0.060 mol) 二氢吡喃、0.10 g 对甲苯磺酸, 室温下搅拌 2 h, 加入 30 mL 石油醚, 30 mL 饱和食盐水洗 1 次, 有机层无水硫酸钠干燥, 减压蒸去溶剂, 石油醚作洗脱剂柱层析得无色透明液体产物 13.20 g, 产率 94.29%. $^1\text{H NMR}$ (δ): 1.30~1.90(br, 12H, $-\text{CH}_2-\times 6$); 3.30~3.88(br, 6H, $-\text{OCH}_2 \times 2$, BrCH_2); 4.55(t, 1H, $\text{O}-\text{CHO}$). $^{13}\text{C NMR}$ (δ): 19.78; 25.56(2C); 28.09; 29.64; 30.85; 32.83; 33.96; 62.46; 67.48; 98.87.

1.4 1,7-辛二醇(3)的合成 在 25 mL 的三口烧瓶中加入 1.65 g(0.01 mol) 2-(6-溴己氧基)-四氢吡喃、10 mL 无水四氢呋喃、0.30 g(0.013 mol) 新创的镁屑、少许碘, 回流 2.5 h, 冷却到室温, 搅拌下通入乙醛气体, 当液封的出口有大量气泡时停止通入, 室温搅 2 h, 滴入 10 mL 氯化铵溶液, 搅拌, 乙酸乙酯(20 mL $\times 3$) 萃取, 合并萃取液, 蒸去溶剂, 残余物加入 10 mL 95% 的乙醇、0.3 g 对甲苯磺酸, 回流 3 h, 加入 0.3 g 无水碳酸钠, 回流 10 min, 冷却, 滤去固体, 蒸去溶剂, 柱层析(V (石油醚): V (乙酸乙酯) = 6:1 作洗脱剂) 得无色液体 0.81 g, 产率 55.48%. $^1\text{H NMR}$ (δ): 1.05~1.60(br, 13H, $\text{CH}_2 \times 5$, CH_3); 1.90~2.50(宽峰, 2H, $\text{OH} \times 2$); 3.60(t, 2H, CH_2OH); 3.70(m, 1H, CHOH). $^{13}\text{C NMR}$ (δ): 23.56; 25.79(2C); 29.47; 32.71; 39.27; 62.96; 68.19.

1.5 7-氧代辛醛(4)的合成 在装有 0.81 g(0.0055 mol) 1,7-辛二醇的 50 mL 单口烧瓶中加入 20 mL 二氯甲烷、6 g(0.012 mol) 吸附于硅胶上的 PCC, 室温搅拌 3 h, 加入 10 mL 乙醚, 过滤, 滤液蒸去溶剂得 0.71 g 棕色液体, 产率 87.86% (直接用于下一步反应).

1.6 反-9-氧代-2-癸烯酸(5)的合成 在装有上述 0.71 g(0.0049 mol) 7-氧代辛醛的 50 mL 单口烧瓶中加入 0.63 g(0.0061 mol) 丙二酸、10 mL 无水吡啶、0.3 mL 六氢吡啶, 回流 6 h, 减压蒸

去吡啶, 1:1 盐酸酸化至 $\text{pH} < 3$, 乙醚(30 mL $\times 3$) 萃取, 合并萃取液, 5% 氢氧化钠溶液 10 mL 反萃, 酸化, 10 mL $\times 3$ 乙醚萃取, 合并萃取液, 无水硫酸钠干燥, 蒸干, 得淡黄色液体 0.55 g(TCL 显示为一个斑点), 收率 60.95%, 5 mL 乙醚溶解, 滴加石油醚至即将出现浑浊, 冰箱冷藏室中放置 3 d, 可得长方柱状无色结晶, m. p. 52~54 $^\circ\text{C}$. IR(ν , cm^{-1}) 2 500~3 600($-\text{OH}$); 1 704($\text{C}=\text{O}$); 1 654($\text{C}=\text{C}$). MS(m/z): 183($M^+ + 1$). $^1\text{H NMR}$ (δ): 1.10~1.70(br, 6H, $\text{CH}_2 \times 3$); 2.21(s, 3H, COCH_3); 2.22(q, 2H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{}$); 2.43(t, 2H, CH_2CO); 5.82(d, 1H, $=\text{CHCO}$); 7.08(dt, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}=\text{}$); 10.3~11.1(宽峰, 1H, COOH). 熔点及波谱数据与文献[5]一致.

2 结果与讨论

(1) 2-(6-溴己氧基)-四氢吡喃合成反应产物柱层析是为了除去极少量的 1,6-己二醇的二氢吡喃保护物;

(2) 2-(6-溴己氧基)-四氢吡喃与镁制备格氏试剂较惰性, 与镁反应较慢, 放热平缓, 故不用分批滴加, 而且要用新创下来的很细很薄的镁屑进行格氏反应效果才好;

(3) 7-氧代辛醛极不稳定, 久置和硅胶柱层析均会发生变化, 故未作分离和鉴定, 直接用于下一步反应.

参考文献:

- [1] BULTER C G, CALLOW R K, JOHNSTON N C. Extraction and purification of "Queen substance" from Queen bees[J]. Nature, 1959, 184: 1 871.
- [2] 胡福良, 玄红专. 蜜蜂蜂王信息素研究进展[J]. 昆虫知识, 2004, 41(3): 208-211.
- [3] BARBIER M, LEDERER E, NOMURA T. Compt Rend, 1960, 251: 1 135.
- [4] 朱洪友, 林军, 何红平, 等. 蜂王信息素的改进合成[J]. 高等学校化学学报, 1999, 20(3): 415-417.
- [5] GREG W E. A two-step synthesis of the "queen substance" of the honey bee[J]. Syn Comm, 1991, 21(14): 1 527-1 531.
- [6] JAEGER R H, ROBINSON S R. A simple synthesis of "Queen substance" [J]. Tetrahedron, 1961, 14: 320-321.
- [7] BELLASSOUND M, MAJIDI A. Total synthesis of

- Queen substance of honeybee using an organosilicon route[J]. *Tetrahedron Lett*, 1991, 32: 7 253.
- [8] 林军, 刘复初. 蜂王物质 9-氧代-2E-癸烯酸的合成进展[J]. *云南化工*, 1994(3): 21-24.
- [9] 李全, 古昆, 程晓红. 王浆酸的合成[J]. *化学世界*, 2007, 48(5): 294-297.
- [10] COREY E J, William Suggs J. Pyridinium chlorochromate. An efficient reagent for oxidation of primary and secondary alcohols to carbonyl compounds[J]. *Tetrahedron Lett*, 1975, 31: 2 647-2 650.

A simple synthesis of “Queen substance”

LI Quan¹, YANG Xiao-mei², CHENG Xiao-hong¹, ZHAO Yuan-hong¹

(1. School of Chemical Science and Technology, Yunnan University,

Key Laboratory of Medical Chemistry for Natural Resource, Ministry of Education, Kunming 650091, China;

2. School of Traditional Chinese Medicine, Yunnan University of Traditional Chinese Medicine, Kunming 650200, China)

Abstract: A simple synthesis of “Queen substance” (trans-9-Oxo-dec-2-enoic acid) was reported. Monobromination of 1,6-hexandiol followed by protection with 3,4-dihydro-2H-pyran afforded compound 2. After addition between Grignard reagent of compound 2 and acetaldehyde, deprotection and oxidation by pyridinium chlorochromate (PCC), a Kaevenagle reaction finally provided the “Queen Substance” in 25.55% overall yield.

Key words: 1,6-hexandiol; Queen substance; synthesis

* * * * *

·简讯·

《云南大学学报(自然科学版)》再次入选中国高校精品科技期刊

2008年9月,在教育部科技司委托中国高等学校自然科学学报研究会组织开展的“第2届中国高校精品·优秀·特色科技期刊奖评比活动中,《云南大学学报(自然科学版)》因学术质量较高,再次被评为“中国高校精品期刊”。

此次评比遴选指标由3部分组成,以定量指标为主,定性指标为辅的原则制定.主要采用中国科技期刊评价指标体系中,经过专家打分,一致认为比较重要的、且能够充分表述科技期刊学术质量的9个指标,即:影响因子、总被引频次、即年指标、基金论文比、他引总引比、进步指标、文章下载率、平均引文率、学科影响;同时引入了负面指标,自引率高线进行一票否决。

云南大学学报(自然科学版)编辑部