

2. Гулевич А.Л. Анионообменная экстракция органических анионов: – Монография. Мн., Изд. ООО “Красико-принт”, 2002. – 118 с.
3. Амфилогова Н.А., Караван В.С., Белошанко М.И. Влияние эфиров п-трифторацетилбензойной кислоты на селективность ионообменной экстракции анионов органических кислот // Журн. Аналит. Химии, 1985. Т.40. №5. С.895-899.
4. Шмидт В.С. Линейные соотношения свободных энергий как средство обобщения и анализа данных по экстракции // Успехи химии. 1978. Т.47. №10. С.1730-1755.

ЦИКЛОПРОПАНОЛЬНЫЙ ПОДХОД К СИНТЕЗУ ХИРАЛЬНЫХ СТРОИТЕЛЬНЫХ БЛОКОВ НА ОСНОВЕ ПРИРОДНЫХ ГИДРОКСИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Д. Г. Шклярчук, В. Н. Коваленко

Биологически активные соединения занимают важнейшее место в современном органическом синтезе. В последнее время особое внимание уделяется органическим веществам, обладающим полезными для человека биологическими свойствами, например, поликетидам с выраженной активностью по отношению к раковым клеткам и низкомолекулярным биорегуляторам поведения насекомых – феромонам. В настоящий момент финальные фазы биологических испытаний перед внедрением проходят эпотилоны [1], дискодермолид [2], диктиостатин [3] и другие потенциальные противораковые вещества, а феромон (+)-диспарлюр давно зарекомендовал себя в качестве безопасного для окружающей среды средства в борьбе с вредителями леса – бабочкой шелкопрядом-монашенкой и непарным шелкопрядом [4,5].

Оптически активные гидроксикарбоновые кислоты оказались удобными исходными соединениями для синтеза ключевых хиральных строительных блоков выше указанных соединений. В настоящей работе нами разработана эффективная схема получения *син,анти*-стереотриадного строительного блока 12 поликетидов исходя из производного природной (*S*)-яблочной кислоты 1 (схема 1) и осуществлен синтез оптически активного диспарлюра 18 из этилового эфира (*R*)-2,3-циклогексиденглицериновой кислоты 13 (схема 2) с использованием на ключевых стадиях современной химии малых циклов и катализируемого соединениями титана циклопропанирования производных карбоновых кислот реагентами Гриньяра [6].

Диэтиловый эфир (*S*)-(-)-яблочной кислоты 1 гладко вводился в реакцию *C*-метилирования метилиодидом в присутствии LDA в качестве основания [7] (схема 1). При этом был получен ее диастереомерно обогащенный гомолог 2 с *de* = 78% (определен по отношению интегральных интенсивностей сигналов CHCH_3 обоих диастереомеров). Далее по раз-

работанной нами для диэтилмалата [8] схеме осуществлено превращение ТНР-защищенного метилированного диэтилмалата 3 в соответствующий бис-циклопропанол 4. Последний образовался с хорошим выходом при действии на соединение 3 6 эквивалентов этилмагнийбромида и 50 мольн. % тетраизопропоксида титана в смеси диэтиловый эфир-тетрагидрофуран. После кислотного метанолиза бис-циклопропанол 4 гладко переведен в триол 5, который удалось разделить на диастереомеры с помощью колоночной хроматографии на силикагеле. Далее нами успешно осуществлена дифференциация гидроксильных групп в триоле 5. 1,3-Диольный фрагмент был защищен при взаимодействии исходного вещества 5 с $\text{Me}_2\text{C}(\text{OMe})_2$ -PPTS в сухом ацетоне, что привело к единственному ацетониду 6 с выходом 86%. Региоселективность данного превращения была установлена по отсутствию сигналов протонов CH_2 -группы 1,3-диоксанового цикла в ПМР-спектре реакционной смеси. Ацетонид 6 стандартным методом переводили в мезилат 7, который вовлекали в реакцию нуклеофильного замещения, сопровождаемого циклопропилаллильной изомеризацией под действием MgBr_2 [9].

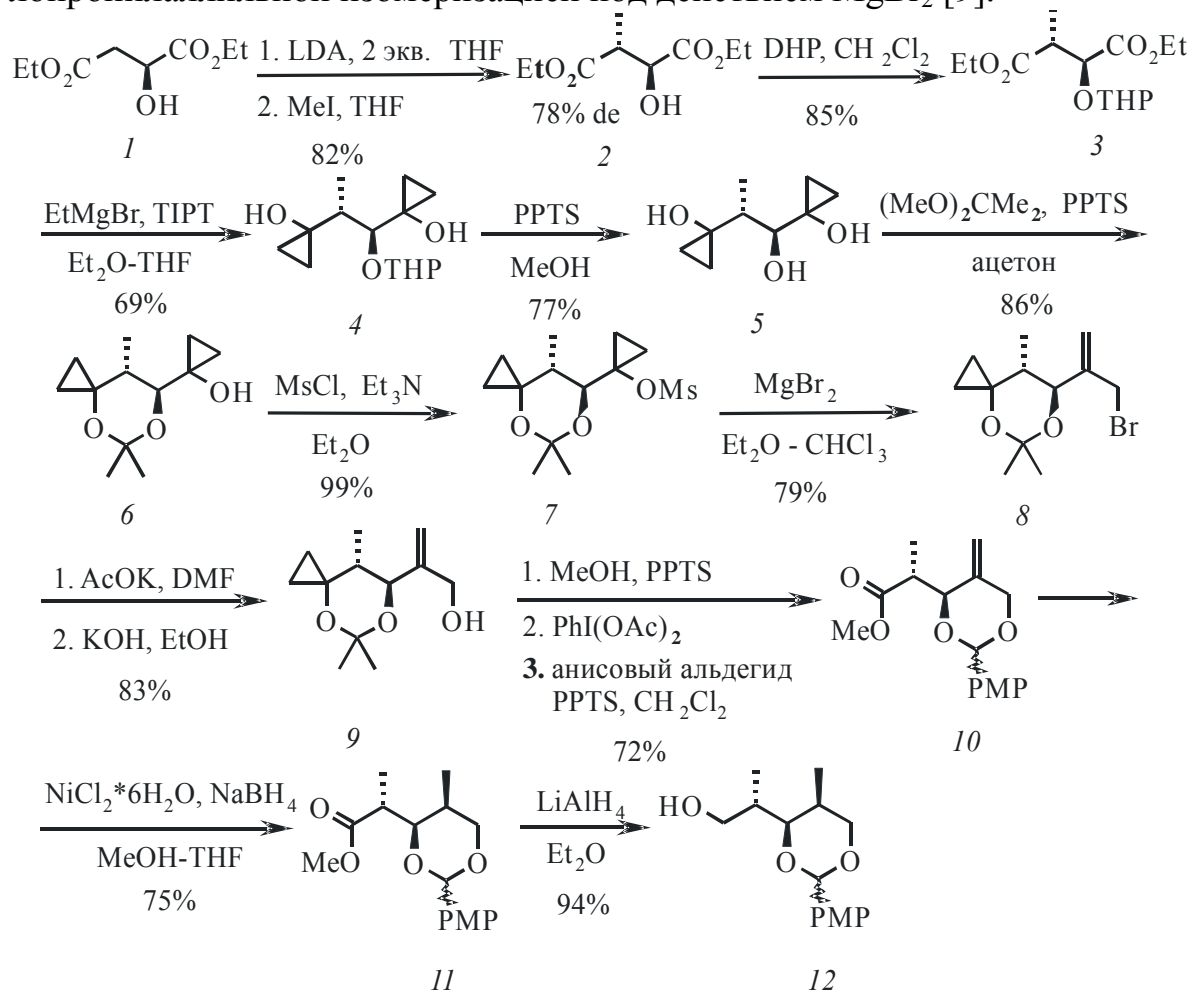


Схема 1

Провести данную реакцию в кипящем диэтиловом эфире оказалось невозможным из-за низкой активности субстрата **7** в этих условиях. В то же время, при кипячении **7** в системе растворителей хлороформ—диэтиловый эфир 1:1, как показано ранее для гомолога **7** в работе [8], в течение 10 часов наблюдалась его полная конверсия с образованием целевого аллилбромида **8** с выходом 79%. Аллиловый спирт **9**, полученный действием ацетата калия в DMF на субстрат **8** и омылением аллилацетата, выделен с выходом 83% на две стадии. Последовательное снятие ацетонидной защиты с соединения **9** посредством кислотного метанолиза, окислительное расщепление образовавшегося циклопропанольного фрагмента $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ как по связи $\text{C}_1\text{-C}_2$, так и по связи $\text{C}_1\text{-C}_3$ и ацетализация 1,3-диольного фрагмента *p*-анисовым альдегидом привели к метиловому эфиру **10**. Целевой карбинол **12** был получен после стереоселективного восстановления **10** системой $\text{NiCl}_2\text{-NaBH}_4$ в метиловом спирте и метоксикарбонильной группы в веществе **11** LiAlH_4 в диэтиловом эфире с общим выходом 10,5% на 11 синтетических стадий. Спектральные характеристики **12** полностью совпали с описанными в литературе [9].

Реакция производного D-глицериновой кислоты **13** с этилмагнийбромидом в присутствии тетраизопропоксида титана приводила к циклопропанолу **14** (схема 2), который без дополнительной очистки подвергался раскрытию трехуглеродного цикла под действием брома в метаноле. Образовавшийся β -бромкетон **15** вводился в реакцию сочетания с реактивом Гриньяра в присутствии иодида меди(I).

Кетон **16** был получен с выходом 56% после колоночной хроматографии на силикагеле в расчете на исходный сложный эфир **13**, при этом продукт сочетания легко отделялся от примеси третичного спирта, образовавшегося на стадии циклопропанирования. Восстановление карбонильной группы в соединении **16** алюмогидридом лития в тетрагидрофу-

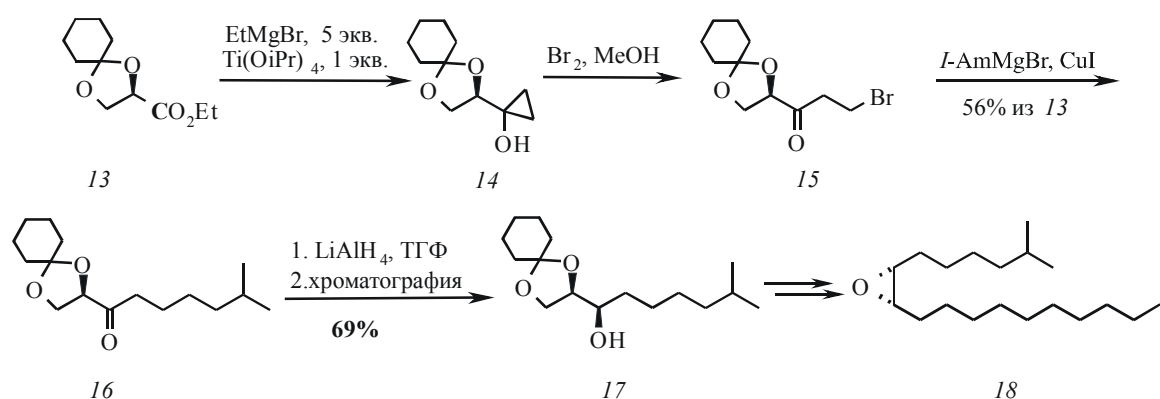


Схема 2

ране привело к преимущественному образованию син-производного 17, которое легко отделялось от побочного анти-изомера хроматографически. Выход соединения 17 составил 69%. Данный промежуточный продукт, содержащий син-диольный фрагмент, был использован для синтеза (+)-диспарлюра 18.

Литература

1. *Hofle G.* / Epothilone A and B - novel 16-membered macrolides with cytotoxic activity: isolation, crystal structure, and conformation in solution / G. Hofle, N. Bedorf, H. Steinmetz et al. // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* –1996. – V. 35, № 13-14. – P. 1567-1569.
2. *Paterson I.* / The Development a Practical Total Synthesis of Discodermolide, a Promising Microtubule-Stabilizing Anticancer Agent / I. Paterson, G. J. Florence // *Eur. J. Org. Chem.* – 2003. – №. 11. – P. 2193-2208.
3. *Madiraju C.* / Tubulin Assembly, Taxoid Site Binding, and Cellular Effects of the Microtubule-Stabilizing Agent Dictyostatin / C. Madiraju, M. C. Edler, E Hamel et al. // *Biochemistry* – 2005. – V.44, № 45. – P. 15053-15063.
4. *Бедный В. Д.* / Технология применения диспарлюра в лесозащите / Кишинев: Штиинца, 1984.
5. *Лебедева К. В., Миняйло В. А., Пятнова Ю. Б.* / Феромоны насекомых / Москва: Наука, 1984.
6. *Кулинкович О. Г.* / Реакция этилмагнийбромида с эфирами карбоновых кислот в присутствии тетраизопророксититана / О. Г. Кулинкович, С. В. Свиридов, Д. А. Василевский, Т. С. Прищипская // *Ж. Орг. Хим.* – 1989. – Т. 25, № 10. – С. 2244–2245.
7. *Seebach D.* / Herstellung von erythro-2-Hydroxybernsteinsäure-Derivaten aus Äpfelsäureester. Vorläufige Mitteilung / D. Seebach, D Wasmuth // *Helv. Chim. Acta* – 1980. – V.63, № 1. – P. 197.
8. *Bekish A. V.* / Differentiation between the ethoxycarbonyl groups in diethyl malate via their titanium-catalyzed reductive cyclopropanation with ethylmagnesium bromide and subsequent site-selective three-carbon ring cleavage / A. V. Bekish, O. G. Kulinkovich // *Tetrahedron Lett.* –2005. –V. 46, №. 41. –P. 6975-6978.
9. *Kozyrkov Yu. Yu.* / A simple and efficient conversion of tertiary cyclopropanol to 2-substituted allyl halides / Yu.Yu. Kozyrkov, O. G.Kulinkovich // *Synlett.*– 2002.– № 3.– P. 443–446.

ИССЛЕДОВАНИЕ РЕАКЦИИ 3,5-ДИ-ТРЕТ-БУТИЛ-1,2-БЕНЗОХИНОНА С ТИОКАРБОНОВЫМИ КИСЛОТАМИ

В. П. Бернат

Тиоуксусная кислота в органическом синтезе используется главным образом для введения различных серосодержащих групп посредством замещения у насыщенного углеродного атома, присоединения по кратным С – С связям, сопряженным с электроноакцепторными заместителя-