

которая заключалась в асимметрическом дигидроксилировании по Шарплессу. Также с использованием гидрирования диимидом был осуществлён синтез дейтерированного аналога предшественника природного фитогормона брассинолида, [26-²H₃]-кампестанола.

Литература

1. *Khripach V.A., Zhabinskii V.N., de Groot A.E.* Brassinosteroids – a new class of plant hormones. San Diego, 1999.
2. *Khripach V.A. [et al.]*. [3,3]-Claisen rearrangements in 24 α -methyl steroid synthesis. Application to campesterol, crinosterol, and Δ 25-crinosterol side chain construction // *Steroids*. 2002. Vol. 67. № 7. P. 597–603.
3. *Pasto D.J.* Reduction of C=C and C \equiv C by noncatalytic chemical methods // *Compr. Org. Synth.* 1991. Vol. 8. P. 471–488.
4. *Imada Y. [et al.]*. Aerobic reduction of olefins by in situ generation of diimide with synthetic flavin catalysts // *Chem. Eur. J.* 2011. Vol. 17. № 21. P. 5908–5920.
5. *Антончик, А. П.* Синтез дейтерированных 24 α -метилбрассиностероидов. Исследование биосинтеза брассинолида : Автореф. дис. ... канд. Хим. Наук. М., 2005.
6. *Becker H., Sharpless K. B.* A new ligand class for the asymmetric dihydroxylation of olefins // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1996. Vol. 35. № 4. P. 448–451.

ЦИКЛОПРОПАНИРОВАНИЕ ПО КУЛИНКОВИЧУ ПРОИЗВОДНЫХ АЦЕТОНИКАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ

В. С. Якимчик, Е. С. Близнюк, Д. А. Асташко

Оксициклопропанольные соединения обладают большим синтетическим потенциалом, что связано с возможностью раскрытия циклопропанового цикла в мягких условиях с получением различных функционально замещённых органических соединений [1]. Одним из подходов к созданию циклопропанового кольца является открытая на кафедре органической химии БГУ реакция циклопропанирования сложных эфиров реактивами Гриньяра в присутствии Ti(Oi-Pr)₄ (реакция Кулинковича) [2]. Введение в данное превращение сложных эфиров оксокислот, содержащих карбонильную группу в форме О,О-ацеталя, нашло широкое применение в синтезе практически важных природных соединений [3]. В то же время циклопропанирование субстратов, содержащих несколько сложноэфирных группировок, изучено недостаточно. В связи с этим интерес представляет изучение циклопропанирования по Кулинковичу производных ацетондикарбоновой кислоты 1 (схема 1), содержащих две сложноэфирные группы и кетогруппу в ацетальной форме. Синтез таких соединений и их циклопропанирование в различных условиях и явился целью данной работы.

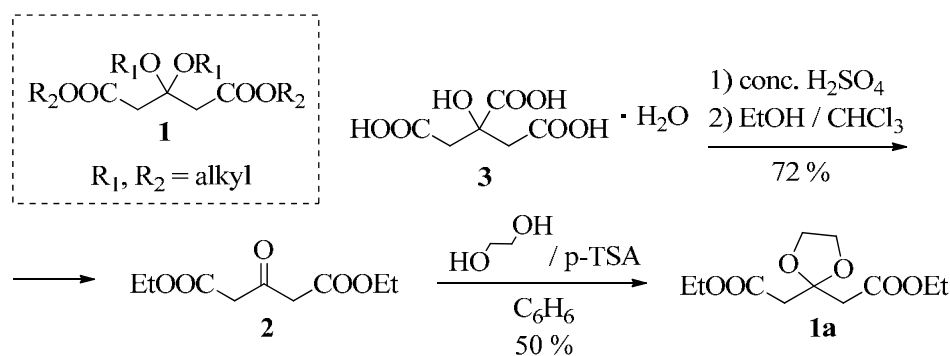


Схема 1

В качестве исходного субстрата для введения в реакцию циклопропанирования был выбран диэтиловый эфир ацетондикарбоновой кислоты **1a**, содержащий 1,3-диоксолановую защитную группу. Исходный диэфир **2** был получен из коммерчески доступного моногидрата лимонной кислоты **3** [4].

Сложный эфир **1a** вводили в реакцию бисциклопропанирования по описанной в литературе методике для эфиров дикарбоновых кислот [5], а также по стандартной методике циклопропанирования субстратов, содержащих диоксолановую защитную группу [6], однако в обоих случаях получали сложные смеси продуктов.

В то же время было замечено, что при добавлении 1 экв. EtMgBr к эфиру **1a** в расчёте на 1 сложноэфирную группу на ТСХ реакционной смеси проявляется одно основное пятно. Мы предположили, что в реакционной смеси присутствует моноциклопропанол. Действительно, введение сложного эфира **1a** в реакцию с 2 экв. EtMgBr в присутствии 0,4 экв. Ti(O-*i*Pr)₄ привело к образованию моноциклопропанола **4** с выходом 42 % (схема 2).

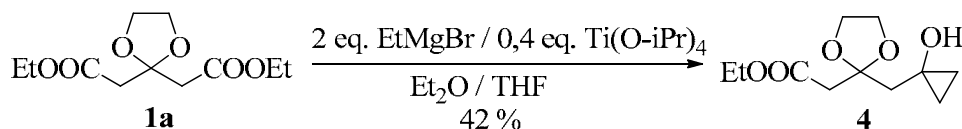


Схема 2

С целью поиска оптимальных условий циклопропанирования реакция проводилась при различных температурных режимах. В таблице приведены данные по условиям циклопропанирования соединения **1a**.

Таблица

Условия моноциклопропанирования сложного диэфира **1a** по Кулинковичу

Ti(O- <i>i</i> Pr) ₄ , экв.	EtMgBr, экв.	Et ₂ O / THF	Условия	Выход 4 (%)	Выход 5 (%)
0,2	2,2	1:17,5	ком.тем-ра	44	9
0,2	2,2	1:17,5	0°C	22	20
0,2	2,2	1:17,5	кипячение	-	47

При проведении реакции в условиях кипения реакционной смеси циклопропанол **4** не образовывался. Анализ спектров ПМР, ^{13}C ЯМР и масс-спектра позволил установить структуру основного продукта реакции. Им оказался диэтил 3-(2'-гидроксиэтокси)пент-2-ендиоат **5** (схема 3), представляющий собой продукт раскрытия диоксолановой защиты исходного эфира **1a**. Также было замечено, что замена смеси растворителей на тетрагидрофуран ведёт к возрастанию выхода продукта раскрытия диоксолановой защиты **5**.

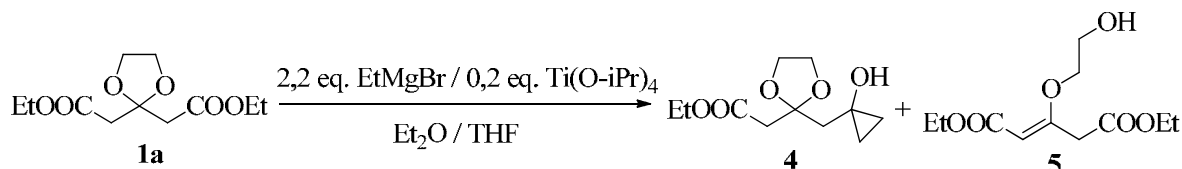


Схема 3

Проведение реакции циклопропанирования в присутствии эквивалентного количества Ti(O-iPr)_4 (1 экв.) при пониженной температуре (-30°C) привело к образованию моноциклопропанола с выходом 23 %. Повышение температуры реакции до 25°C к увеличению выхода соединения **4** не привело: выход целевого продукта составил 20 %.

Наибольшего выхода циклопропанола **4** удалось достичь при введении эфира **1a** в реакцию с 3 экв. этилмагнийбромида и субстехиометрического количества (0,5 экв.) катализатора. При этом выход циклопропанола **4** составил 64 %.

Вероятно, наличие пятичленного циклического фрагмента в молекуле диэфира **1a** затрудняет циклопропанирование второй сложноэфирной группы. Действительно, введение в реакцию Кулинковича диэтилового эфира глутаровой кислоты **6** к образованию моноциклопропанола не привело (схема 4). Из реакционной смеси был выделен бисциклопропанол **7** (выход 35 %), а также исходный диэфир.

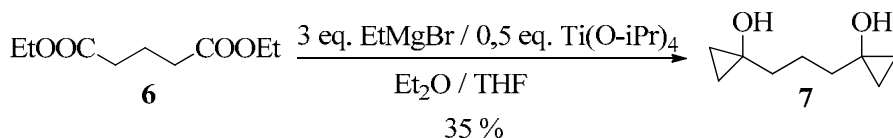


Схема 4

Трансформацию двух сложноэфирных групп субстрата в циклопропанольные удалось осуществить при введении в реакцию моноциклопропанола **4** (схема 5). Из реакционной смеси был выделен бисциклопропанол **8**, который, однако, был загрязнён продуктом раскрытия диоксолановой защиты исходного моноциклопропанола.

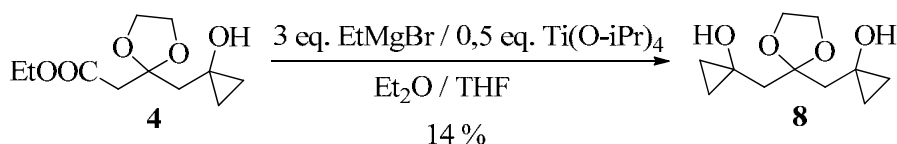


Схема 5

Поскольку основным побочным процессом реакции циклопропанирования эфира **1a** является раскрытие диоксоланового цикла ацетальной защиты, мы предприняли попытку заменить пятичленный цикл на менее напряжённый шестичленный с целью снизить количество побочного продукта **5**. В реакцию циклопропанирования вводили 1,3-диоксановое производное диэфира ацетондикарбоновой кислоты **1b** (схема 6). В результате разделения реакционной смеси был выделен бисциклопропанол **9**, подвергшийся раскрытию шестичленного цикла кетальной защиты. При введении субстрата **1b** в реакцию с удвоенным количеством EtMgBr и Ti(O-iPr)₄ была получена трудноразделимая смесь продуктов. Таким образом, замена пятичленной ацетальной защиты на шестичленную не только не решает проблему раскрытия циклической ацетальной защиты, но и не позволяет провести избирательное циклопропанирование одной из двух сложноэфирных групп.

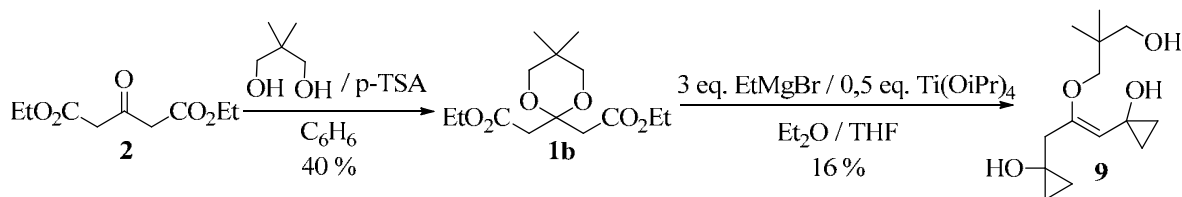


Схема 6

Таким образом, была установлена возможность избирательного циклопропанирования по Кулинковичу одной сложноэфирной группы 1,3-диоксоланового производного диэтилового эфира ацетондикарбоновой кислоты, что может служить подходом к дифференциации двух сложноэфирных групп диэфира. Следует отметить, что моноциклопропанирование по Кулинковичу сложных диэфиров с приемлемым выходом в литературе не описано. Также требуется проверить другие ацетальные производные диэфира **2** для осуществления реакции бисциклопропанирования.

Структуры всех полученных соединений были подтверждены методом ¹H, ¹³C ЯМР спектроскопии и хромато-масс-спектрометрии.

Литература

1. *Kulinkovich O. G.* The chemistry of cyclopropanols // Chemical reviews. 2003. Vol. 103. № 7. P. 2597–2632.

2. Кулинкович О. Г., Свиридов С. В., Василевский Д. А., Притыцкая Т. С. Реакция этилмагнийбромида с эфирами карбоновых кислот в присутствии тетраизопророксида титана // Ж. Орг. Хим. 1989. Т. 25. № 10. С. 2244–2245.
3. Tuvorskii V. I., Astashko D. A., Kulinkovich O. G. A convenient route to 1-(2-oxiranyl)-1, 4-diketones and their application to the synthesis of endo-brevicomine, endo-isobrevicomine, frontaline and related compounds via alkylated 6, 8-dioxabicyclo [3.2.1] octan-2-ones // Tetrahedron. 2004. Т. 60. № 7. P. 1473–1479.
4. Зефиоров Н. С., Садовая Н. К., Комбарова С. В. Алкилирование метиленбисмалонового и ацетондикарбонового эфиров дигалогеналканами в присутствии карбоната калия в диметилсульфоксиде // Ж. Орг. Хим. 1988. Т. 24. № 1. С. 116–119.
5. Кулинкович О. Г., Багуцкий В. В. Удобный метод получения дивинилдикетонов из эфиров дикарбоновых кислот // Ж. Орг. Хим. 1996. Т. 33. № 6. С. 898–901.
6. Raiman M. V, Pukin A. V., Tuvorskii V. I., De Kimpe N., Kulinkovich O. G. A convenient approach to the synthesis of 2-(2-aminoethyl) pyrroles and their heterocyclization into hydrogenated pyrrolopyridines and related pyrroloindolizines // Tetrahedron. 2003. Vol. 59. № 59. P. 5265–5272.