

Т. А. ШЕВЧУК, О. Л. ЭПШТЕЙН, О. Г. КУЛИНКОВИЧ

ОКСИЦИКЛОПРОПАНЫ В СИНТЕЗЕ ПРИРОДНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

ВВЕДЕНИЕ

Циклопропановые соединения находят широкое применение в органическом синтезе, благодаря их способности вступать в разнообразные реакции с сохранением или раскрытием трехуглеродного цикла [1–3]. Производные циклопропана, содержащие в качестве заместителя гидроксильные или алкоксильные группы, проявляют большую химическую активность, чем соответствующие алкилзамещенные соединения [4–7]. Присутствие гидроксильного или алкоксильного заместителя вызывает изменение геометрических и энергетических характеристик трехуглеродного цикла [8–10] и в значительной степени определяет реакционную способность оксизамещенных циклопропанов. Наличие р-электронодонорного атома кислорода в оксизамещенных циклопропанах приводит к удлинению соседних углерод-углеродных связей трехчленного цикла [11], что существенно облегчает протекание реакций расширения и раскрытия циклопропанового кольца [5, 12]. Так, замещенные оксиклопропаны способны в мягких условиях и с высокой регио- и стереоселективностью превращаться в циклические либо ациклические кетоны и альдегиды [5, 13], что часто позволяет рассматривать оксиклопропаны в качестве скрытых карбонильных соединений [7]. Под действием солей некоторых металлов оксизамещенные циклопропаны образуют карбонильные и карбоксильные производные, содержащие атом металла в β-положении [14]. Полученные таким образом соединения способны взаимодействовать с электрофильными реагентами как синтетические эквиваленты гомоенолят-анионов соответствующих кетонов и сложных эфиров [15]. Кроме того, реакции в боковой цепи замещенных оксиклопропанов могут приводить к образованию других важных в синтетическом плане продуктов с сохраненным трехуглеродным циклом [16]. Повышенная реакционная способность оксиклопропановых производных и замечательным образом сочетающаяся с ней относительная стабильность данного класса веществ [17] делают замещенные оксиклопропаны удобными объектами для использования в синтезе более сложных молекул.

Традиционные методы синтеза оксиклопропанов основываются, как правило, на реакциях карбеновых и карбеноидных реагентов с эфирами енолов или ацетальными кетенов, реакциях 1,3-элиминирования, а также термическом разложении оксизамещенных пиразолинов [17, 18]. В конце 80-х гг. на кафедре органической

химии Белгосуниверситета был открыт новый эффективный способ получения гидроксциклопропанов из сложных эфиров карбоновых кислот. Этот метод основан на реакции сложных эфиров с этилмагнийбромидом в присутствии изо-пропоксида титана (IV) [19, 20]. Ключевой стадией данной реакции является диспропорционирование промежуточно образующегося диэтилтитанового производного **A** в титанацклопропановый интермедиат **B**, выступающий в роли эквивалента вицинального этиленового дикарбаниона [21], который также можно представить в виде резонансной структуры титан-этиленового комплекса. При взаимодействии его с молекулой сложного эфира происходит «двойное» алкилирование последней с образованием трехчленного углеродного цикла (схема 1) [21, 22]. Выходы 1-замещенных циклопропанолов **1** в данной реакции, как правило, высоки [19, 21].

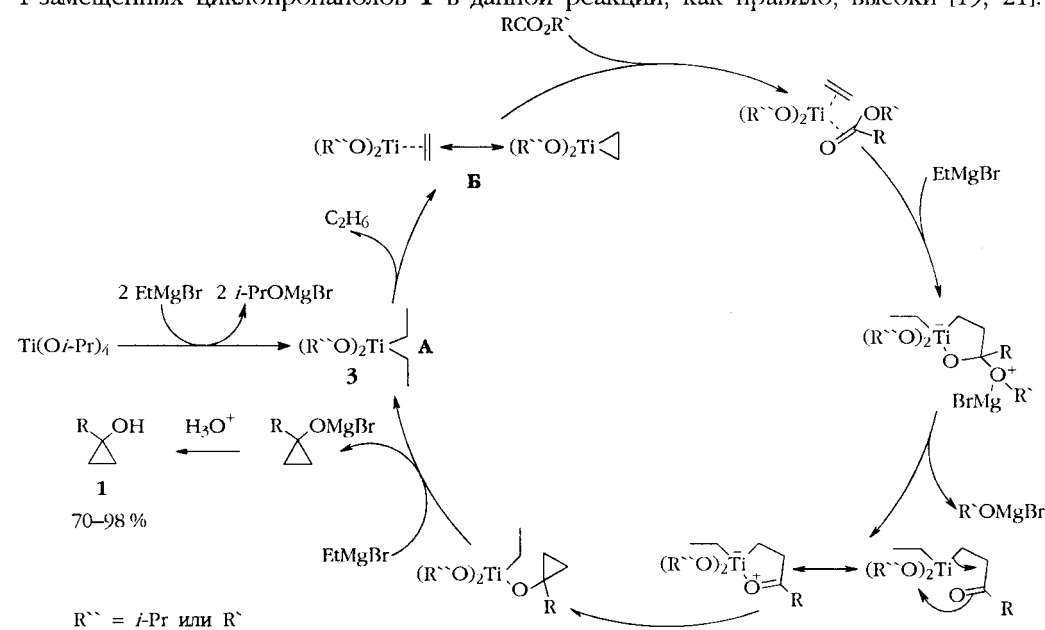


Схема 1

В присутствии стирола происходит вытеснение молекулы этилена в титан-олефиновом комплексе **B** и образование соответствующего фенилтитанацклопропанового производного **B**. Дальнейшее взаимодействие реагента **B** с этилацетатом дает 1-метил-2-фенилциклопропанол **2** (схема 2) [23].

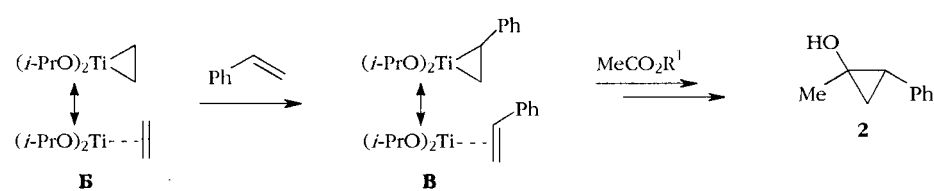


Схема 2

Позднее было установлено, что подобный олефиновый обмен у атома титана происходит более эффективно в замещенных титанаэтиленпропанах. Для генерирования последних успешно использовались различные магнийорганические соединения с линейными и разветвленными алкильными радикалами [24]. В последние годы опубликован ряд работ, сообщающих о возможности вовлечения в подобный лигандный обмен других олефинов и ацетиленов [25]. Использование в аналогичном процессе ацилированных ω -непредельных спиртов позволяет успешно получать различные циклические и бициклические продукты [21, 25]. В частности, в лигандный обмен легко вступают аллиловые эфиры, аллилгалогениды [26], гомоаллиловые спирты [27] и винилсиланы [28].

Во второй половине 80-х годов французскими исследователями разработан метод синтеза оптически активных 2-алкил-1-оксициклопропанов, который основан на сужении цикла хиральных циклобутановых производных. Предшественниками последних служат легкодоступные оптически активные 2-алкилсукцинаты [29–31].

В настоящей статье обсуждаются разработанные в Белгосуниверситете новые подходы к синтезу некоторых природных и родственных им соединений на основе функционально замещенных оксициклопропанов с использованием реакций с сохранением, расширением и раскрытием трехуглеродного цикла.

1. СИНТЕЗЫ НА ОСНОВЕ ПРЕВРАЩЕНИЙ ОКСИЦИКЛОПРОПАНОВ С СОХРАНЕНИЕМ И РАСШИРЕНИЕМ ТРЕХУГЛЕРОДНОГО ЦИКЛА

Одной из немногочисленных реакций производных 1-замещенных циклопропанов, протекающих с сохранением трехуглеродного цикла, является их превращение в алкилиденциклопропаны [16]. С использованием алкилиденциклопропановых производных в качестве ключевых соединений разработан новый подход к синтезу рацемической формы гипоглицина А и осуществлен полный асимметрический синтез «лактонов виски» (*Quercus lactones*) а и б.

1.1. СИНТЕЗ ГИПОГЛИЦИНА А

Гипоглицин А (3) является растительным токсином, впервые выделенным из незрелых плодов аки (*Blighia sapida*), употребление которых в пищу вызывает ямайскую рвотную болезнь. При этом наблюдается высокая степень гипогликемии и истощения запасов гликогена печени животных. Это соединение имеет структуру α -амино- β -(метиленициклопропил)пропионовой кислоты и существует в природе в виде смеси диастереомеров с конфигурацией асимметрических центров (2*S*, 4*S*) и (2*S*, 4*R*) с 17 % избытком последнего.

В качестве ключевого промежуточного соединения в новом синтезе гипоглицина А [32] использован циклопропанол 4, образующийся при гидроксиклпропанировании диэтилацетата винилуксусного альдегида 5 этилацетатом в присутствии $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ и изопропилмагнийбромида. Выход 1-метил-2-(2,2-диэтоксипропил)-циклопропанола (4) составляет 54 % в расчете на ацеталь 5 (схема 3).

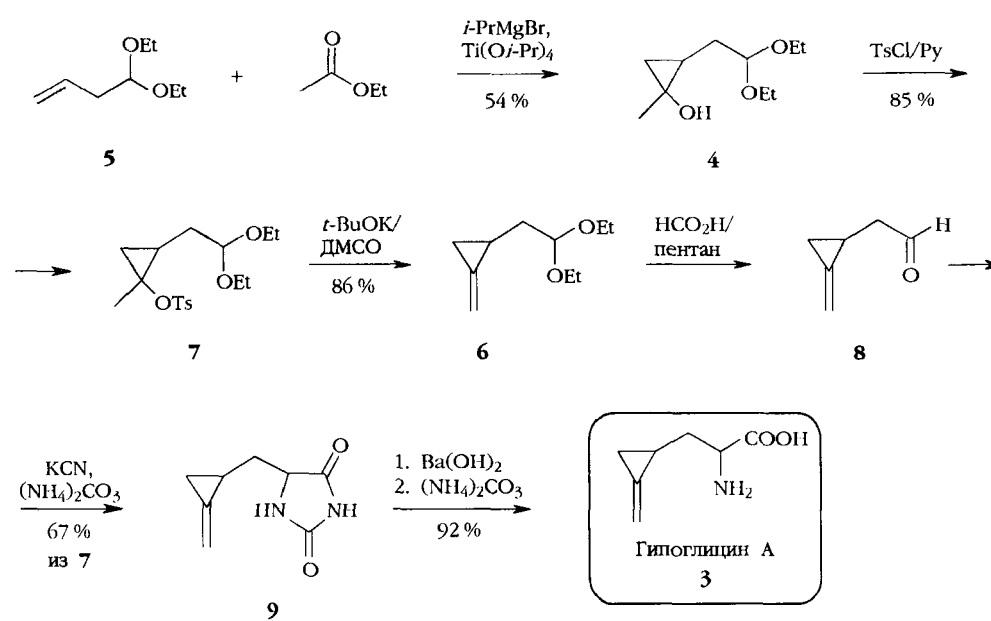


Схема 3

Превращение циклопропанола 4 в метиленициклопропан 6 происходит в результате отщепления *n*-толуолсульфокислоты в соответствующем тозилате 7 под действием *трет*-бутилата калия в ДМСО. Трансформация ацетальной группировки в α -аминокислотный фрагмент осуществляется в три стадии через соответствующий альдегид 8 и гидантоин 9. Гидролиз последнего раствором гидроксида бария даёт гипоглицин А (3) с выходом 92% и общим выходом 28% на шесть стадий.

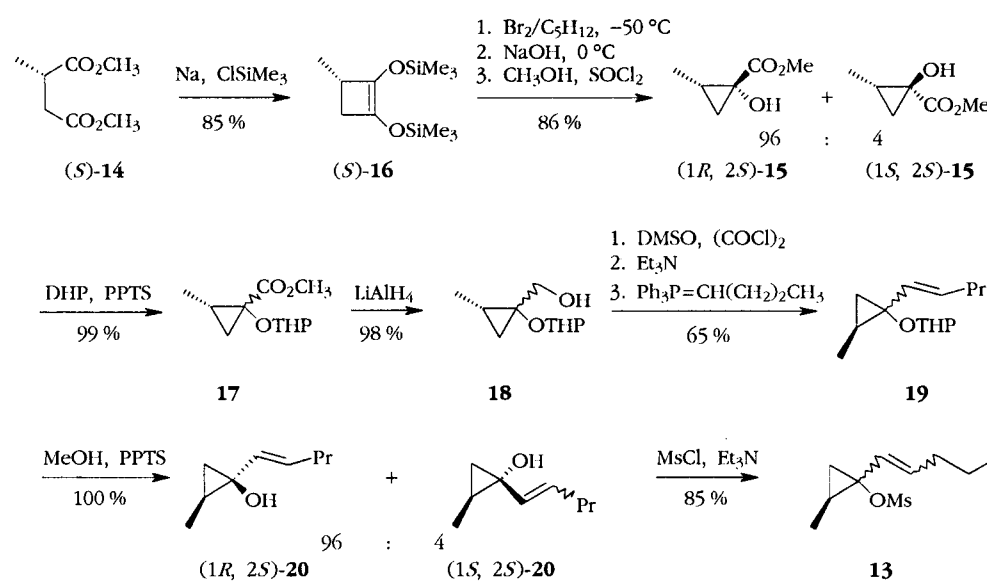
1.2. АСИММЕТРИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ «ЛАКТОНОВ ВИСКИ» А И Б*

4-Бутил-3-метилбутанолиды 10а, б (схема 8) или «лактоны виски» были обнаружены в спиртных напитках, выдерживаемых в дубовой таре для созревания. Соединения структуры 10, выделенные из древесины дуба, существуют в виде смеси (3*S*, 4*R*)- и (3*S*, 4*S*)-изомеров в соотношении 6,5:93,5 соответственно.

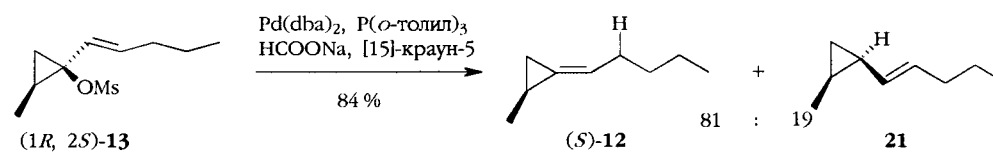
Реакции оксидоциклопропановых соединений с расширением и сохранением трехуглеродного цикла были успешно использованы в синтезе обоих изомерных «лактонов виски» 10а, б [33–35]. Так, образование пятичленного лактонного цикла соединений 10 происходит в результате двухстадийного расширения цикла хиральных оксаспиропентанов 11, предшественником которых служит оптически активный алкилиденциклопропан 12. В свою очередь, получение соединения 12 основано на протекающем с сохранением цикла региоселективном восстановлении 1-(1-алкенил-2-метил)циклопропилового эфира 13 в присутствии комплекса Pd(0).

* Работа выполнена в рамках программы международного сотрудничества INTAS в лаборатории карбоциклов Института молекулярной химии Орсе (Франция) под руководством профессора Ж. Салана (Dr. J. Salaün, Directeur de Recherche au CNRS) Т. А. Шевчуком.

1-Мезилокси-2-метил-1-(1-пентенил)циклопропан (**13**) получен по известной схеме из диметил-(*S*)-2-метилсукцината (*S*)-**14**. Превращение соединения (*S*)-**14** в смесь диастереомерных эфиров (1*R*, 2*S*)-**15** и (1*S*, 2*S*)-**15** осуществляется в три препаративные стадии через 3-метил-1,2-дисиноксидобутилен (*S*)-**16**. Защита гидроксильной группы соединений **15** и последующее восстановление тетрагидропиранилового эфира **17** с высоким выходом приводит к оптически активному карбинолу **18**. В результате окисления **18** и олефинирования по Виттигу соответствующего промежуточного альдегида достигается удлинение боковой цепи и образование ненасыщенного тетрагидропиранилоксициклопропана **19**. Последующее снятие тетрагидропиранильной защиты и мезилирование диастереомерных циклопропанолов **20** дает смесь соответствующих сульфонатов **13** (схема 4).



Реакция мезилата **13** с формиатом натрия в присутствии [15]-краун-5 и триарилфосфинового комплекса Pd(0), генерируемого *in situ* из дибензилиденацетоната палладия (Pd(dba)₂) и триарилфосфина, дает смесь региоизомерных алкенов (*S*)-**12** и **21** (схема 5). Среди ряда фосфиновых комплексов палладия, опробованных в качестве катализаторов восстановления, наибольшая степень региоселективности ((*S*)-**12**:**21** = 81:19) при общем выходе 84 % наблюдается в случае использования комплекса Pd(0) с трис-(*o*-толил)-фосфином (схема 5).



Эпоксидирование соединения (*S*)-**12** приводит к образованию диастереомерных окспиро[2,2]пентанов (*2R*, *3S*, *4S*)-**11** и (*2S*, *3R*, *4S*)-**11** в соотношении 70:30 (схема 6).

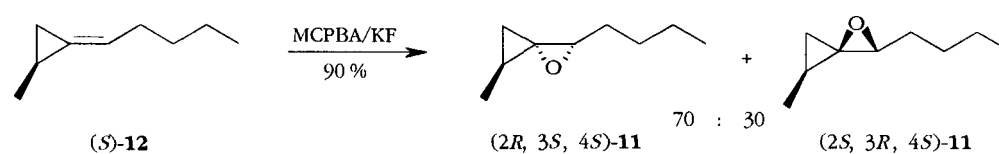


Схема 6

В присутствии каталитического количества LiI (1 %) соединения **11** претерпевают количественное $C_3 \rightarrow C_4$ расширение цикла, превращаясь в диастереомерные 2-бутил-3-метилциклобутанолы (*2R*, *3S*)-**22** и (*2S*, *3S*)-**22** и 2-бутил-4-метилциклобутанол (**23**) (схема 7). Соотношение образующихся циклобутанолов **22**

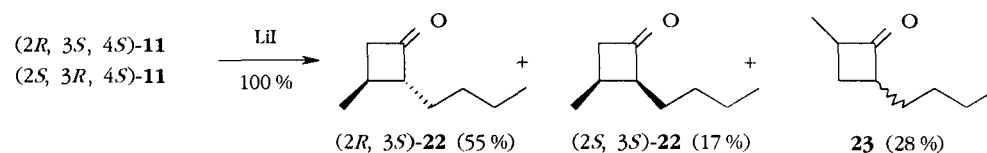


Схема 7

(76:24) близко к соотношению исходных окспиропентанов **11** (70:30), что объясняется, по-видимому, высокой стереоселективностью процесса расширения цикла.

Образование (*3S*, *4R*)-4-бутил-3-метилбутанолида (**10a**) («лактона виски» а) и (*3S*, *4S*)-4-бутил-3-метилбутанолида (**10b**) («лактона виски» б) происходит с высоким выходом при окислении по Байеру – Виллигеру дизамещенных циклобутанолов (*2R*, *3S*)-**22** и (*2S*, *3S*)-**22** соответственно (схема 8). Оптическая чистота полученных продуктов составляет 92 % для соединения **10a** и 89 % для **10b**.

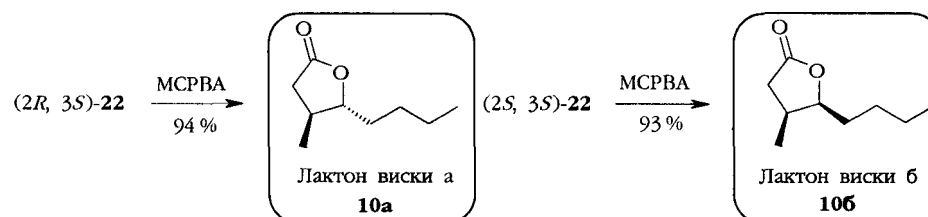


Схема 8

1.3. УДОБНЫЙ МЕТОД ПОЛУЧЕНИЯ 2-ЗАМЕЩЕННЫХ ЦИКЛОБУТАНОНОВ ИЗ ЭФИРОВ 2-АЛКОКСИАЛКАНОВЫХ КИСЛОТ

Известно, что многие 1-винил- и 1-этинилциклопропанола, окспиропентаны, а также 1-(1-арилтио)-, 1-(1-арилселено)- и 1-(1-алокси)циклопропилкарбинолы легко претерпевают катионоидную циклопропилкарбинил-циклобутильную перегруппировку, давая производные циклобутанона [13]. Однако низкая доступность

исходных циклопропановых производных часто значительно увеличивает число стадий синтетической схемы, тем самым снижая общий выход целевого продукта. Новый удобный метод синтеза 2-замещенных циклобутанонов основывается на кислотно-катализируемой реакции расширения цикла 1-оксиалкизамещенных циклопропанолов **24**, которые с хорошим выходом образуются в реакции циклопропанирования эфиров 2-алкокси- и 2-феноксикарбоновых кислот **25** (схема 9) [36–38].

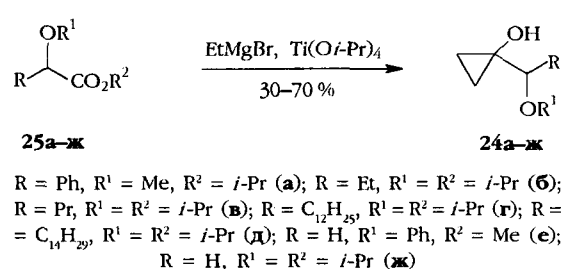


Схема 9

При кипячении алкоксиалкилциклопропанолов **24a-д** в присутствии каталитического количества серной кислоты во влажном диэтиловом эфире с хорошими выходами образуются 2-замещенные циклобутаноны **26a-д** (схема 10).

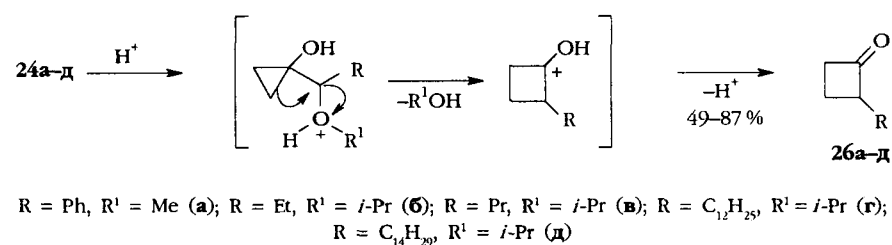


Схема 10

Образование незамещенного циклобутанона из циклопропанолов **24e, ж**, в которых алкоксильная и феноксильная группы связаны с первичным атомом углерода, в аналогичных условиях не наблюдается. По-видимому, это обусловлено трудностью формирования первичного циклопропилметильного карбокатиона в соединениях такого типа.

Аналогичная перегруппировка 1,2-дизамещенного циклопропанола **27**, полученного из алкоксиэфира **28**, дает смесь региоизомерных циклобутанонов **29** и **30** в соотношении 1,9:1 (схема 11).

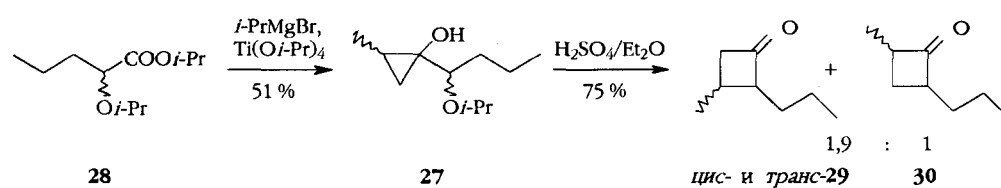


Схема 11

Таким образом, двухстадийная схема, позволяющая синтезировать 2-замещенные циклобутаноны **26a–д** из эфиров α -алкоксиалкановых кислот с хорошим выходом, является достаточно удобным методом их получения. Следует отметить, что 2-додецилциклобутанон (**26г**) и 2-тетрадецилциклобутанон (**26д**) образуются из жирных кислот при радиоактивном облучении некоторых пищевых продуктов и используются в качестве маркеров для определения дозы поглощенного излучения при анализе продуктов питания.

2. СИНТЕЗЫ НА ОСНОВЕ ПРЕВРАЩЕНИЙ ОКСИЦИКЛОПРОПАНОВ С РАСКРЫТИЕМ ТРЕХУГЛЕРОДНОГО ЦИКЛА

Как упоминалось выше, наличие электронодонорного заместителя в высокой степени облегчает раскрытие трехчленного цикла оксиклопропанов. При действии некоторых основных или электрофильных реагентов происходит региоселективный разрыв одной из углерод-углеродных связей циклопропанового кольца с образованием ациклических карбонильных соединений с линейным или разветвленным углеродным скелетом [7].

2.1. ПРОСТОЙ СИНТЕЗ (Z)-12-НОНАДЕЦЕН-9-ОНА И (Z)-13-ЭЙКОЗЕН-10-ОНА – КОМПОНЕНТОВ ПОЛОВОГО ФЕРОМОНА ПЕРСИКОВОЙ ПЛОДОЖОРКИ *CARPOSINA NIPONENSIS* WALSINGHAM – И СИНТЕЗ 3-МЕТИЛ-2-ПЕНТИЛ-2-ЦИКЛОПЕНТЕН-1-ОНА (ДИГИДРОЖАСМОНА)

Разработанный на кафедре органической химии Белгосуниверситета метод синтеза 4-оксоалканалей заключается в превращении легкодоступных 1-хлор-2-метоксиалкан-4-онов действием оснований в алкил(*транс*-2-метоксициклопропил)-кетоны с последующим гидролитическим раскрытием циклопропанового кольца в присутствии кислотных катализаторов. В процессе дальнейших исследований найдено, что синтез 1,1-диметоксиалкан-4-онов – непосредственных предшественников 4-оксоалканалей – может быть осуществлен в одну препаративную стадию из 1,2-дихлор-4-оксоалканов без выделения и очистки промежуточных продуктов. Так, при обработке алкил- β,γ -дихлорпропилкетонов **31a,б** метилатом натрия в метаноле на первой стадии происходит их дегидрохлорирование с последующим михаэлевским присоединением метоксильного аниона к α,β -непредельным хлоркетонам **32a,б**. Последнее сопровождается внутримолекулярным 1,3-элиминированием с замыканием трехуглеродного цикла и приводит к метоксициклопропилкетонам **33a,б**. В условиях проведения реакции эти соединения претерпевают раскрытие цикла с образованием диметилацеталей γ -оксоалканалей **34a,б**. Соответствующие альдегиды способны легко вступать в реакцию олефинирования по Виттигу с образованием *цис*- γ,δ -ненасыщенных кетонов. Данная последовательность превращений успешно использована в простом синтезе (Z)-12-нонадецено-9-она (**35a**) и (Z)-13-эйкозено-10-она (**35б**) – компонентов полового феромона персиковой плодовой жорки *Carpodina niponensis* Walsingham (схема 12) [39].

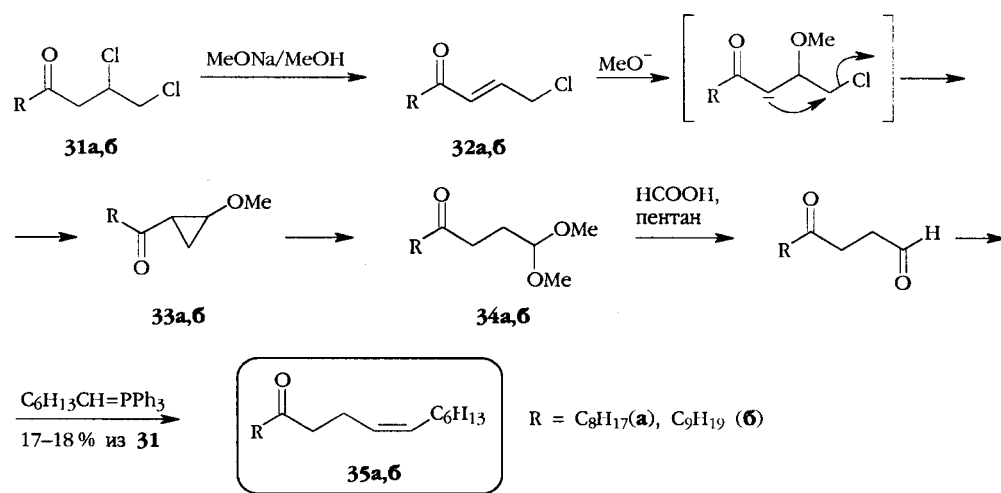


Схема 12

Полученный аналогичным путем замещенный циклопропилкетон **36**, в отличие от своих аналогов **33a,b**, не содержащих метильного заместителя в циклопропановом кольце, сравнительно устойчив в щелочной среде. В то же время обработка **36** водной соляной кислотой приводит к гладкому образованию 1,4-дикетона **37** – непосредственного предшественника дигидрожасмона (**38**) (схема 13) [40].

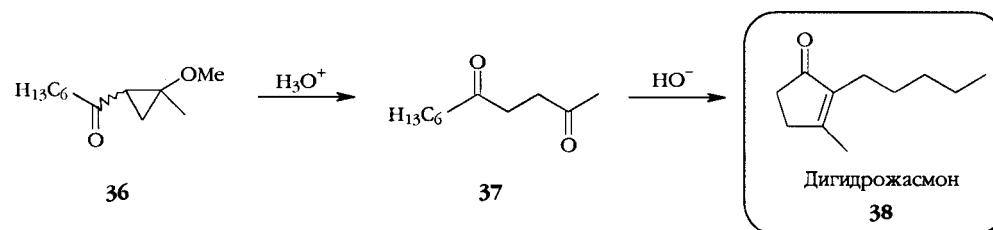


Схема 13

2.2. СИНТЕЗ АЦЕТАТА (±)-2,6-ДИМЕТИЛ-1,5-ГЕПТАДИЕН-3-ОЛА – РАЦЕМИЧЕСКОЙ ФОРМЫ ПОЛОВОГО ФЕРОМОНА *PSEUDOCOCCUS COMSTOCKI*

Ацетат (±)-2,6-диметилгепта-1,5-диен-3-ола (**39**) обладает высоким аттрактивным действием по отношению к самцам червеца Комстока (*Pseudococcus Comstocki*) и по своей привлекающей способности близок к природному феромону – ацетату (+)-2,6-диметилгепта-1,5-диен-3-ола.

Катализируемая кислотами перегруппировка циклопропилметильных катионов в гомоаллильные катионы в случае донорно-акцепторных оксидциклопропанов приводит к образованию β,γ-непредельных карбонильных соединений или их производных [41]. Так, эффективный синтез ацетата (±)-2,6-диметилгепта-1,5-диен-3-ола (**39**) основан на изомеризации *транс*-2-(1-окси-1-метилэтил)-1-метоксидциклопропана (**40**) в β,γ-непредельный альдегид **41**. Превращение данного соединения в

целевой ацетат **39** осуществляется стандартными методами в две стадии с суммарным выходом 30 % (схема 14) [42].

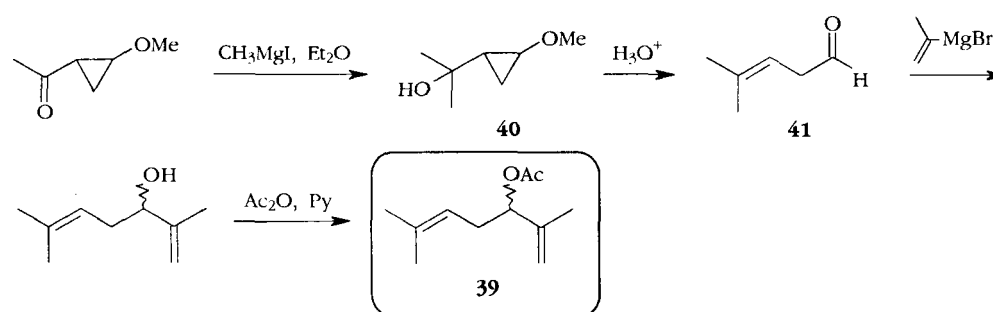


Схема 14

2.3. СИНТЕЗ (±)-3,11-ДИМЕТИЛНОАКОЗАН-2-ОНА – ПОЛОВОГО ФЕРОМОНА РЫЖЕГО ТАРАКАНА *BLATTELLA GERMANICA*

α -Метилирование карбонильных соединений в результате расщепления трехуглеродного цикла промежуточных оксидоциклопропановых производных под действием основных реагентов часто оказывается более эффективным, чем применение классических методов введения метильной группы в α -положение альдегидов и кетонов [7]. Действительно, алкилирование енолят-анионов и их эквивалентов [43, 44] или α -галогенкарбонильных соединений [45] часто связано с проблемой образования побочных продуктов в результате двойного алкилирования, недостаточной регио- и стереоселективности процесса. Использование метода алкилирования карбонильных соединений через промежуточные замещенные оксидоциклопропаны позволяет полностью исключить процесс двойного алкилирования, а также дает возможность регио- и стереоселективно создавать в α -положении альдегида или кетона асимметрический центр.

Новый удобный синтез (±)-3,11-диметилонакозан-2-она (**42**) – компонента полового феромона рыжего таракана *Blattella germanica* основан на региоселективном раскрытии кольца 1,2-дизамещенных циклопропанолов **43** и **44** под действием оснований в соответствующие α -метилкетоны (схема 15) [46, 47].

1,2-Дизамещенный циклопропанол **43** гладко образуется при гидроксициклопропанировании 10-ундецена этилоктадеканоем под действием циклогексилмагнийбромида и $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$. Обработка соединения **43** гидроксидом калия и гидразингидратом в триэтиленгликоле с высоким суммарным выходом приводит к 10-метилоктакозан-1-олу (**45**). Раскрытие трехчленного цикла в данных условиях сопровождается восстановлением по Кижнеру – Вольфу промежуточного α -метил- ω -гидроксикетона **46**. Образующийся первичный спирт **45** использован для получения 10-метилоктакоз-1-ена (**47**) через соответствующий иодид **48**. Последующее гидроксициклопропанирование алкена **47** этилацетатом с хорошим выходом дает 1,2-дизамещенный циклопропанол **44** – непосредственный предшественник целевого разветвленного кетона **42** (схема 15).

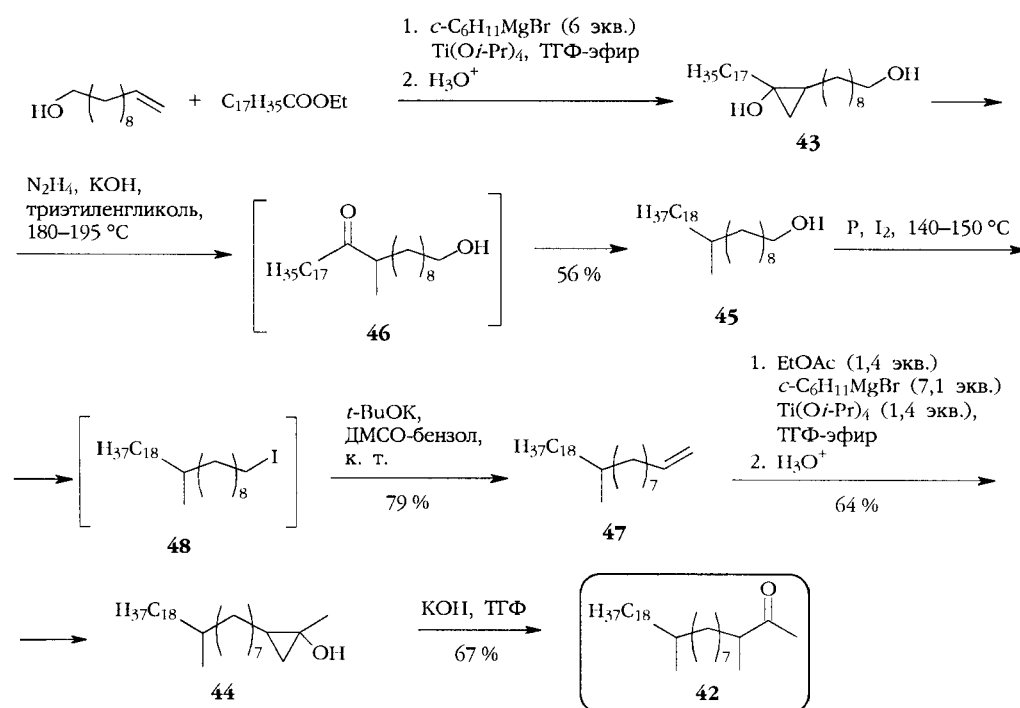


Схема 15

2.4. КОРОТКИЙ СИНТЕЗ (±)-СТИГМОЛОНА (8-ГИДРОКСИ-2,5,8-ТРИМЕТИЛНОНАН-4-ОНА) — ФЕРОМОНА МИКСОБАКТЕРИИ *STIGMATELLA AURANTIACA*

8-Гидрокси-2,5,8-триметилнонан-4-он (49) («стигмолон») является агрегационным феромоном миксобактерии *Stigmatella aurantiaca*, выделяемым в условиях недостатка питательных веществ. Действие этого феромона вызывает агрегацию миксобактерий и образование микоспор и макроскопических окрашенных плодовых тел. Двухстадийный синтез (±)-стигмолона из этилизовалерата основывается на региоселективном раскрытии ключевого 1,2-дизамещенного циклопропанола **50** в соответствующий α-метилкетон под действием основания (схема 16) [48]. В свою очередь 2-(3-гидрокси-3-метилбутил)-1-изобутилциклопропанол (**50**) с высоким выходом образуется в реакции гидроксициклопропанирования бисгомоаллилового спирта **51** этилизовалератом под действием этилмагнийбромидом и $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$. При этом отмечено, что использование в данном процессе циклогексил-, бутил- и изопропилмагнийбромидов приводит к более низким выходам циклопропанола **50** по сравнению с этилмагнийбромидом.

Раскрытие кольца циклопропанола **50** действием гидроксида калия в тетрагидрофуране с высоким выходом приводит к образованию эквимольной смеси (±)-стигмолона **49** и изомерного кетона **52**. С другой стороны, при использовании в качестве растворителя метанола процесс протекает с высокой степенью

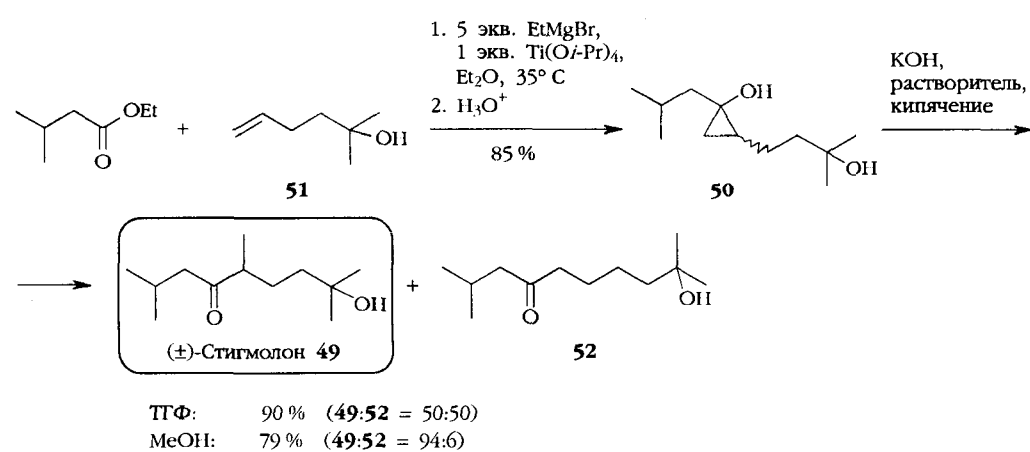


Схема 16

региоселективности с образованием соединения **49** в качестве основного продукта с суммарным выходом 67 %.

2.5. СИНТЕЗ ВИТАСОМНИНА

Реакция оксидоциклопропанов с галогенами и другими галогенирующими реагентами проходит в мягких условиях и с высокой степенью региоселективности [4]. Выходы образующихся при этом β-галогенкарбонильных соединений, как правило, высоки. В свою очередь, β-галогенкетоны и альдегиды могут быть легко превращены в другие классы органических соединений, что делает такую последовательность реакций весьма привлекательной для использования в многостадийных синтетических схемах.

3-Фенил-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-*b*]пиразол (**53**) (витасомнин) был выделен из корней индийского растения *Withania somnifera* Dun. Это растение используется в нетрадиционной медицине при лечении мигрени, дизентерии и некоторых других заболеваний.

Ключевым промежуточным соединением синтеза витасомнина из этил-4-хлорбутирата является 5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-*b*]пиразол (**54**) [49]. Получение последнего основано на превращениях 1-(3-хлорпропил)циклопропанола (**55**) – продукта циклопропанирования этилового эфира γ-хлормасляной кислоты. Под действием брома в мягких условиях циклопропанол **55** претерпевает раскрытие трехуглеродного цикла с образованием β-бромкетона **56**, дегидробромирование которого приводит к винилкетону **57**. Построение бициклической структуры ключевого соединения **54** на основе винилкетона **57** осуществляется через замещенный пиразол **58** (схема 17).

Катализируемое фосфиновым комплексом никеля взаимодействие продукта бромирования пирроло[1,2-*b*]пиразола **54** 3-бром-5,6-дигидро-4Н-пирроло[1,2-*b*]пиразола (**59**) с двойным избытком фенилмагниибромидом приводит к целевому продукту – витасомнину **53** с выходом 40 %. Умеренный выход в данном случае связан с

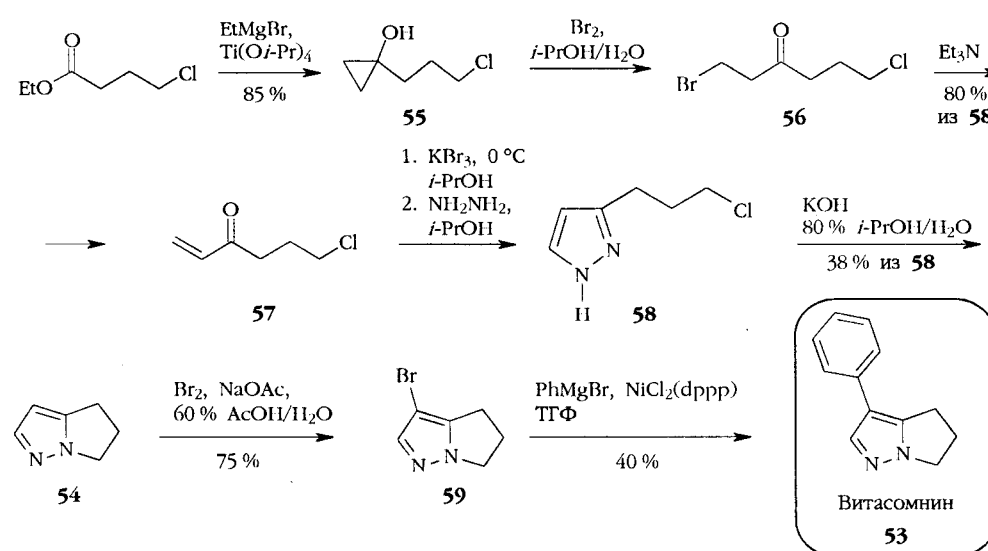


Схема 17

образованием в качестве побочного продукта пиразола **54** в результате реакции металл-галогенового обмена между бромидом **59** и реагентом Гриньяра.

2.6. СИНТЕЗ МЕТИЛЕНОМИЦИНА Б

Метиленомицин Б (**60**) представляет собой соединение, производимое стрептомицетовым штаммом бактерий # 2416 (*Streptomyces violaceoruber*) и обладающее выраженной антибактериальной активностью. Схема синтеза метиленомицина Б из 2-(2-гидроксипропил)-1-этилциклопропан-1-ола (**61**) включает разветвленный 1,4-дикетон **62** в качестве ключевого интермедиата [50, 51]. 1,2-Дизамещенный циклопропанол **61** с высоким выходом образуется в реакции этилпропионата с титановым алкоholesом пент-4-ен-2-ола **63** и изопропилмагнийбромидом.

Окисление **61** активированным диметилсульфоксидом проходит с умеренным выходом с образованием ацетонизамещенного циклопропанола **64** (схема 18). Построение разветвленного углеродного скелета ключевого дикетона **62** из **64** включает промежуточное образование неустойчивых бромдикетона **65** и 4-метилгептан-2,5-диона (**66**). При взаимодействии с амилмеркаптаном последний превращается в устойчивый пентилтиодикетон **62**. Превращение **62** в метиленомицин Б **60** осуществляется через стадии циклизации 1,4-дикетона **62** в соответствующий циклопентенон **67**, селективного окисления тиоэфирной группы и элиминирования сульфоновой кислоты из сульфона **68**. Общий выход метиленомицина Б **60** составляет 7,5 %.

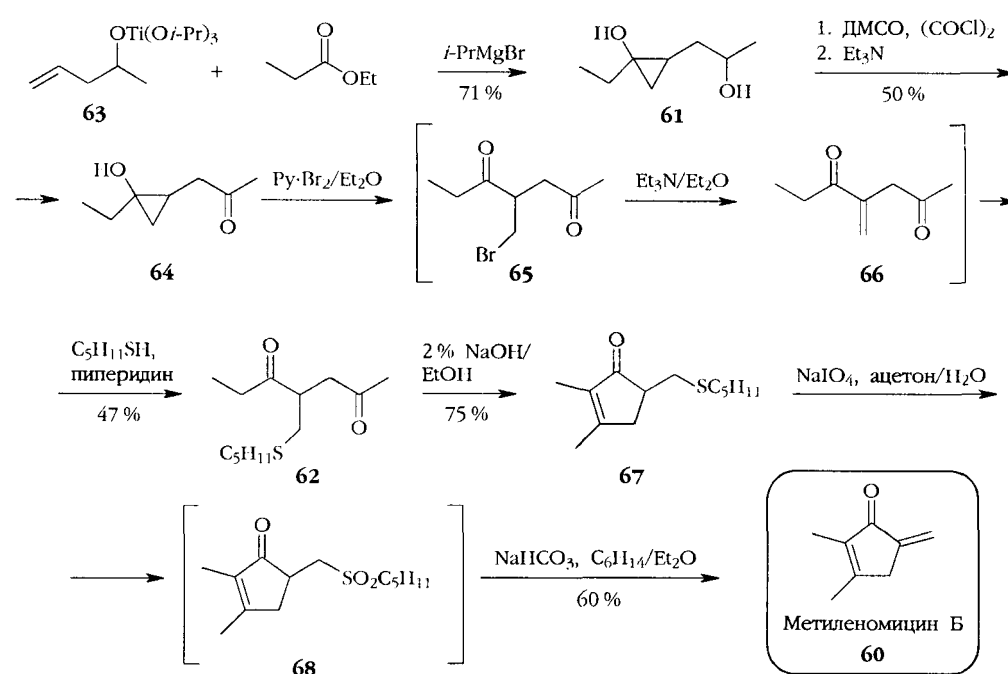


Схема 18

2.7. СИНТЕЗ (±)-ИПСЕНОЛА, (±)-ИПСДИЕНОЛА И АМИТИНОЛА

(S)-(-)-Ипсенол, (S)-(+)-ипсдиенол и амитинол, наряду с другими терпеноидами, являются компонентами агрегационного феромона жуков-короедов рода *Ips*. Для построения диенового фрагмента целевых молекул (±)-ипсенола (**69**), (±)-ипсдиенола (**70**) и амитинола (**71**) было успешно использовано региоселективное раскрытие цикла 1,2-дизамещенного циклопропанола **4** (схема 19) [52, 53].

Выход циклопропанола **4** в реакции гидроксициклопропанирования диэтилацетата винилуксусного альдегида этилацетатом повышается до 80 % при использовании *n*-бутилмагнийбромидом вместо изопропилмагнийбромидом. Бромирование соединения **4** в нейтральных условиях проходит региоселективно с разрывом C¹–C³ связи и образованием неустойчивого β-бромкетона **72**, дегидробромирование которого дает α-метилкенон **73**. Селективное восстановление карбонильной группы α,β-ненасыщенного кетона **73** происходит с высоким выходом под действием алюмогидрида лития в эфире при пониженной температуре. Двухстадийная последовательность превращений алилового спирта **74** в диеновый ацеталь **75** включает получение соответствующего хлорида **76**. Примечательно, что при обработке спирта **74** метансульфохлоридом в пиридине соединение **76** является единственным продуктом реакции, а образование изомерного хлорида в результате аллильной перегруппировки в заметных количествах не наблюдается.

Кипячение раствора ацетала **75** в дихлорметане с силикагелем, активированным винной кислотой, приводит к альдегиду **77** без образования его α,β-ненасы-

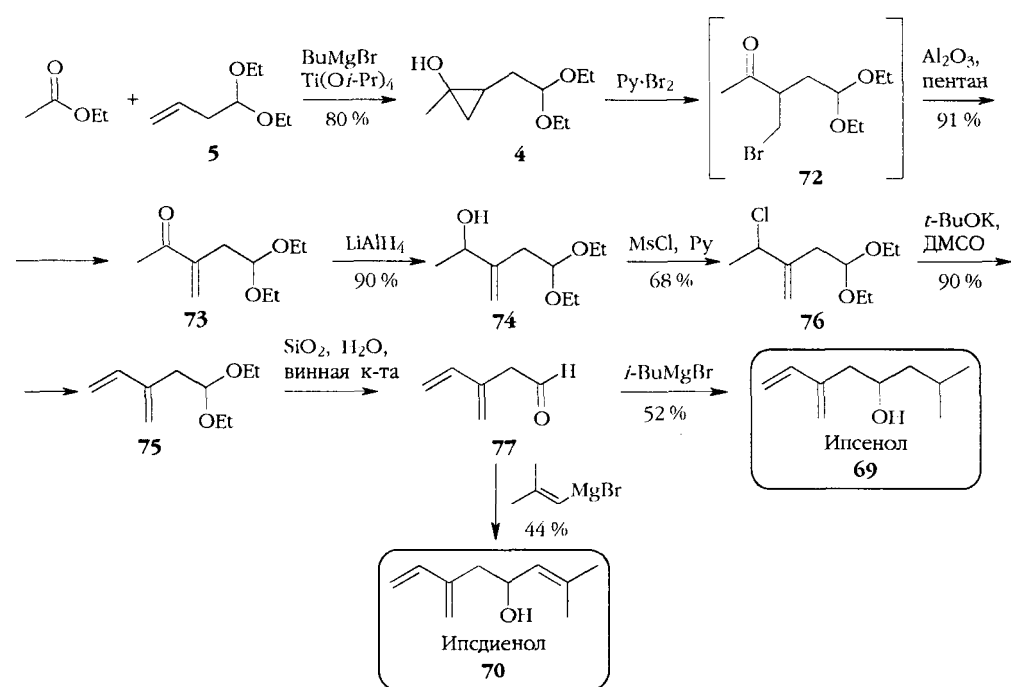


Схема 19

щенного изомера. Реакция соединения **77** с изобутилмагнийбромидом или 2-метил-1-пропенилмагнийбромидом дает целевые соединения **69** и **70** (схема 19).

Олефинирование альдегида **77** карбметоксиметилентрифенилфосфораном приводит с хорошим выходом к ненасыщенному эфиру **78**, обработка которого избытком метилития дает амитинол (**71**) (схема 20).

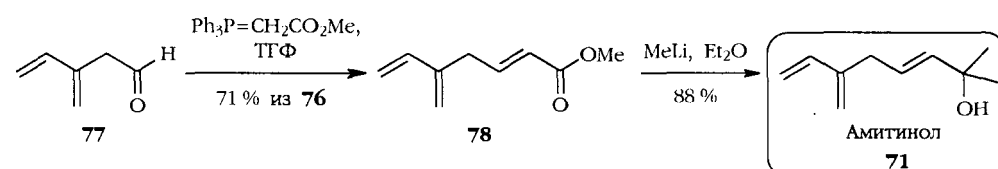


Схема 20

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассмотренные выше схемы синтеза природных соединений, как правило, более эффективны в сравнении с описанными ранее методами их получения и не требуют использования дорогостоящих или малодоступных исходных веществ и реагентов. Последние научные исследования кафедры направлены на поиск дополнительных возможностей использования оксидциклопропанов в синтезе важных классов органических соединений и разработке простых путей получения ве-

ществ, практическое применение которых будет способствовать поддержанию экологического равновесия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Яновская Л. А., Домбровский В. А., Хусид А. Х. Циклопропаны с функциональными группами. М., 1980.
2. Wenkert E. // Acc. Chem. Res. 1980. V. 13, № 1. P. 27–31.
3. Wong H., Hon M.-H., Tse C.-W. et al. // Chem. Rev. 1989. V. 89, № 1. P. 165–198.
4. Gibson D. H., DePuy C. H. // Chem. Rev. 1974. V. 74, № 6. P. 605–624.
5. Reissig H.-U. // The chemistry of the cyclopropyl group / Rappoport Z. Ed. New York, 1987. Chap. 8. P. 375–443.
6. Salaün J. // Top. Curr. Chem. V. 144. Berlin, 1988. P. 1–71.
7. Kulinkovich O. G. // Polish J. Chem. 1997. V. 71, № 8. P. 849–882.
8. Clark T., Spitzenagel G. W., Klose R., Schleyr P. R. // J. Am. Chem. Soc. 1984. V. 106, № 16. P. 4412–4419.
9. Dill D. J., Greenberg A., Liebman J. G. // J. Am. Chem. Soc. 1979. V. 101, № 23. P. 6814–6828.
10. DeMeijere A. // Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1979. V. 18, № 11. P. 809–826.
11. Allen F. N. // Acta Crystall. 1980. V. B 36, pt. 1. P. 81–96.
12. Trost B. M. // Top. Curr. Chem. V. 133. Berlin, 1986. P. 3–82.
13. Salaün J. // The chemistry of the cyclopropyl group / Rappoport Z. Ed. New York, 1987. Chap. 13. P. 809–879.
14. Kuwajima I. // Pure & Appl. Chem. 1988. V. 60, № 1. P. 115–122.
15. Werstiuk N. H. // Tetrahedron. 1983. V. 39, № 2. P. 205–268.
16. Brandi A., Goti A. // Chem. Rev. 1998. V. 98, № 2. P. 589–635.
17. Tsuji T., Nishida S. // The chemistry of the cyclopropyl group / Rappoport Z. Ed. New York, 1987. Chap. 7. P. 307–374.
18. Нефедов О. М., Иоффе А. И., Менчиков Л. Г. Химия карбенов. М., 1990.
19. Куликович О. Г., Свиридов С. В., Василевский Д. А., Прищипская Т. С. // Журн. орган. химии. 1989. Т. 25, вып. 10. С. 2244–245.
20. Kulinkovich O., Sviridov S., Vasilevski D. // Synthesis. 1991. № 3. P. 234.
21. Kulinkovich O. G., de Meijere A. // Chem. Rev. 2000. V. 100, № 8. P. 2789–2834.
22. Kulinkovich O. G. // Pure Appl. Chem. 2000. V. 72, № 9. P. 1715–1719.
23. Kulinkovich O. G., Savchenko A. I., Sviridov S. V., Vasilevskii D. A. // Mendeleev Commun. 1993. № 6. P. 230–231.
24. Epstein O. L., Savchenko A. I., Kulinkovich O. G. // Tetrahedron Lett. 1999. V. 40, № 32. P. 5935–5938.
25. Sato F., Urabe H., Okamoto S. // Chem. Rev. 2000. V. 100, № 8. P. 2835–2886.
26. Kasatkin A., Nakagawa T., Okamoto S., Sato F. // J. Am. Chem. Soc. 1995. V. 117, № 13. P. 3881–3882.
27. Куликович О. Г., Савченко А. И. // Журн. орган. химии. 1997. Т. 33, вып. 6. С. 913–915.
28. Mizojiri R., Urabe H., Sato F. // Tetrahedron Lett. 1999. V. 40, № 15. P. 2557–2560 (см. также ссылки в данной работе).
29. Guibe-Jampel E., Rousseau G., Salaün J. // J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1987. № 17. P. 1269–1270.
30. Salaün J., Karkour B. // Tetrahedron Lett. 1988. V. 29, № 13. P. 1537–1540.
31. Salaün J., Karkour B., Ollivier J. // Tetrahedron. 1989. V. 45, № 10. P. 3151–3162.
32. Куликович О. Г., Савченко А. И., Шевчук Т. А. // Журн. орган. химии. 1999. Т. 35, вып. 2. С. 244–247.

33. Chevtchouk T., Ollivier J., Salaün J. et al. // *Tetrahedron: Asymmetry*. 1997. V. 8, № 7. P. 999–1003.
34. Chevtchouk T., Ollivier J., Salaün J. // *Tetrahedron: Asymmetry*. 1997. V. 8, № 7. P. 1005–1009.
35. Chevtchouk T., Ollivier J., Salaün J. // *Tetrahedron: Asymmetry*. 1997. V. 8, № 7. P. 1011–1014.
36. Шевчук Т. А., Лысенко И. Л., Куликович О. Г. // *Химия карбенов и родственных соединений: Материалы VI Междунар. конф.* СПб., 1998. С. 136.
37. Василевский Д. А., Шевчук Т. А., Лысенко И. Л. // *Органическая химия Беларуси на рубеже XXI века: Прогр. и тез. докл. I Респ. конф.* Мн., 1999. С. 45.
38. Шевчук Т. А., Куликович О. Г. // *Журн. орган. химии*. 2000. Т. 36, вып. 4. С. 515.
39. Куликович О. Г., Тищенко И. Г., Сорокин В. Л. // *Журн. орган. химии*. 1986. Т. 22, вып. 9. С. 1825–1827.
40. Сорокин В. Л., Куликович О. Г. // *Журн. орган. химии*. 1993. Т. 29, вып. 6. С. 1119–1121.
41. Julia M., Julia S., Guegan R. // *Bull. Soc. Chim. Fr.* 1960. № 6. P. 1072–1079.
42. Сорокин В. Л., Куликович О. Г. // *Химия природ. соединений*. 1988. № 5. С. 747–748.
43. Reetz M. // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1982. V. 21, № 2. P. 96–108.
44. Whitesell J. K., Whitesell M. A. // *Synthesis*. 1983. № 7. P. 517–536.
45. De Kimpe N., Verne R. *The Chemistry of α -Haloketones, α -Haloaldehydes and α -Haloimines* Patai S / Rappoport Z. Ed. New York, 1988.
46. Эпштейн О. Л., Куликович О. Г. // *Химия карбенов и родственных соединений: Материалы VI Междунар. конф.* СПб., 1998. С. 138.
47. Epstein O. L., Kulinkovich O. G. // *Tetrahedron Lett.* 1998. V. 39, № 13. P. 1823–1826.
48. Epstein O. L., Kulinkovich O. G. // *Tetrahedron Lett.* 2001. V. 42, № 22. P. 3757–3758.
49. Kulinkovich O., Masalov N., Tyvorskii V. et al. // *Tetrahedron Lett.* 1996. V. 37, № 7. P. 234–235.
50. Шевчук Т. А., Куликович О. Г. // *Органическая химия Беларуси на рубеже XXI века: Прогр. и тез. докл. I Респ. конф.* Мн., 1999. С. 124.
51. Шевчук Т. А., Куликович О. Г. // *Журн. орган. химии*. 2000. Т. 36, вып. 8. С. 1160–1162.
52. Шевчук Т. А., Исаков В. Е., Куликович О. Г. // *Органическая химия Беларуси на рубеже XXI века: Прогр. и тез. докл. I Респ. конф.* Мн., 1999. С. 123.
53. Chevtchouk T. A., Isakov V. E., Kulinkovich O. G. // *Tetrahedron*. 1999. V. 55, № 46. P. 13205–13210.