

ния его оптической чистоты из промежуточного гидроксимезилата (S,S)-18, взятого в диастереомерно чистом виде, был получен соответствующий эфир S-(-)-кислоты Мошера 19 (схема 5). В ¹H ЯМР спектре соединения 19 по соотношению интегральных интенсивностей сигналов метоксигрупп и мезильных групп диастереомеров было установлено, что энантиомерная чистота гидроксимезилата 18 составляет 90%.

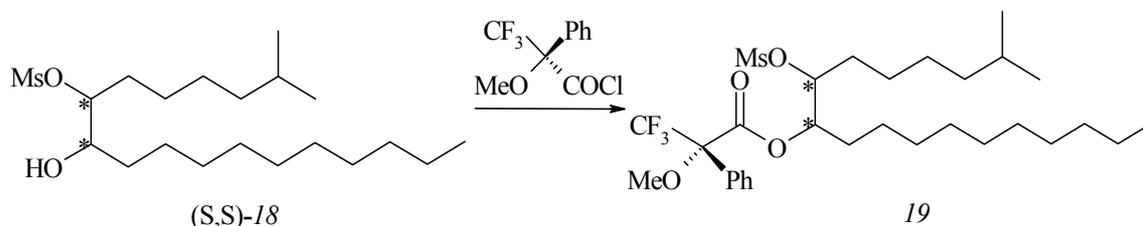


Схема 5

Разработанная схема синтеза позволяет получить диспарлюр из доступной яблочной кислоты без использования дорогостоящих реагентов и катализаторов.

Литература

1. Бедный В. Д. Технология применения диспарлюра в лесозащите / Кишинев: Штиинца, 1984.
2. Лебедева К. В., Миняйло В. А., Пятнова Ю. Б. Феромоны насекомых / Москва: Наука, 1984.
3. Bekish A. V., Kulinkovich O. G. Differentiation between ethoxycarbonyl groups in diethyl malate via their titanium-catalyzed reductive cyclopropanation with ethylmagnesium bromide and subsequent site-selective three-carbon ring cleavage // *Tetrahedron Lett.* 2005. V. 46. № 41. P. 6975–6978.
4. Prasad K. R., Anbarasan P. Enantiodivergent synthesis of both enantiomers of gypsy moth pheromone disparlure // *J. Org. Chem.* 2007. V. 72. № 8. P. 3155–3157.

РЕАКЦИИ ЭФИРОВ КАРБОНОВЫХ КИСЛОТ С РЕАГЕНТАМИ ГРИНЬЯРА В ПРИСУТСТВИИ ТЕТРАИЗОПРОПОКСИТАНА И БИФУНКЦИОНАЛЬНЫХ МОДИФИКАТОРОВ

Ю. Ю. Кожемякин, В. Е. Исаков

Реакция эфиров карбоновых кислот с алкилмагниобромидами в присутствии изопропоксида титана(IV) – эффективный метод получения 1- и 1,2-дизамещенных циклопропанолов (реакция Кулинковича) [1, 2, 3], которые являются удобными предшественниками аллилбромидов, винилкетон-эпоксикетон- и других важных полупродуктов в синтезе природных соединений. Эфиры ароматических карбоновых кислот заметно хуже вовлекаются в это превращение, особенно с образованием 1,2-дизамещенных циклопропанолов, что несколько ограничивает область синтетического приложения этой реакции.

Так, взаимодействие метилбензоата *1* с этилмагнийбромидом в присутствии эквимольных количеств изопропоксида титана(IV) приводило к 1-фенилциклопропанолу (*2a*) (42%) и вторичному спирту *3a* (25%). Основным продуктом при проведении реакции с пропилмагнийбромидом был спирт *3б*, причем в реакционной массе фиксировалось лишь 4% 1,2-дизамещенного циклопропанола *2б* (схема 1).

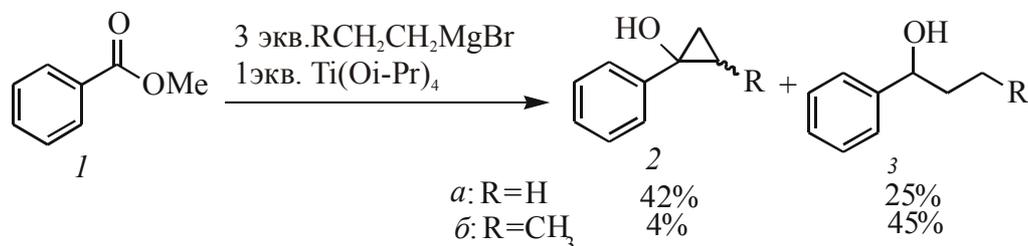


Схема 1

Полученные данные плохо коррелировали с описанными в литературе. В частности, Эйх и сотр. сообщали о получении циклопропанола *2б* с выходом 50% [4]. Основное отличие предложенной исследователями методики от использованного нами стандартного способа проведения реакции циклопропанирования, заключалось в применении изопропилмагнийбромида и большем разбавлении реакционной массы. В спектре 1H ЯМР реакционной смеси, полученной при точном воспроизведении методики работы [4], присутствовал дублет при δ 0.74 м.д. (J 6.4 Гц) *цис*-циклопропанола *2б* [5], содержание которого в смеси продуктов превращения составляло 2%. Таким образом, приведенный в работе [4] 50% выход циклопропанола *2б*, по-видимому, является результатом неверной интерпретации спектральных данных.

Согласно предложенной механистической схеме [6], ключевой стадией, ведущей к образованию вторичного спирта *3* в реакции циклопропанирования, является вытеснение олефинового лиганда в титановом комплексе *4* (схема 2).

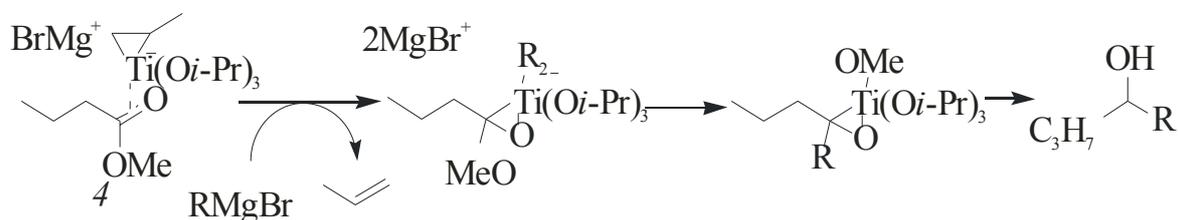


Схема 2

В настоящей работе мы изучили влияние модификации изопропоксида титана(IV) бифункциональными добавками для достижения преимущественного образования циклопропанола *2a*. В качестве модификато-

Таблица 1

Содержание продуктов 2б и 3б в реакции пропилмагнийбромида (3 экв.) с метилбензоатом в присутствии изопророксида титана(IV) (1 экв.), модифицированного 0.5 экв. 1,ω-диола

Модификатор	2б, %	3б, %
-----	2	45
1,2-этандиол	8	51
1,4-бутандиол	6	39
1,5-бутандиол	6	38
1,8-октандиол	12	17
Гидрохинон	6	32

ров мы использовали 1,ω-диолы, которые могли вызывать образование конденсированных титановых производных, что должно было затруднить вытеснение лиганда в соответствующих титановых комплексах.

Процесс модификации проводили путем добавления 0.5 экв. диола к раствору изопророксида титана(IV) (1 экв.) в тетрагидрофуране и последующего удаления растворителя и изопроропилового спирта при нагревании при пониженном давлении (3 мм.рт.ст.). Использование модифицированного изопророксида титана(IV) приводило к увеличению выхода циклопропанола 2б (таблица 1), при этом наблюдалось уменьшение соотношения вторичный спирт 3б : циклопропанол 2б. Во всех случаях *цис*- и *транс*-циклопропанола 2б образовывались в близких к эквимольному соотношениях.

Были также получены данные о влиянии на выход циклопропанола 2б модификации изопророксида титана(IV) водой. Наибольшее относительное содержание циклопропанола наблюдалось при применении 1 экв. воды (рис. 1). Во всех дальнейших экспериментах использовали титановый катализатор, модифицированный эквимольным количеством воды.

Варьирование температуры, растворителей, времени смешивания и концентрации реагентов не позволило увеличить выход циклопропанола 2б. Для изучения влияния модификации изопророксида титана(IV) водой на выход циклопропанолов в реакции с другими субстратами мы провели реакцию с метилбутиратом, этиловым эфиром 4-метоксибензойной кислоты 6 и этиловым эфиром бензилоксиуксусной кислоты 7 (схема 3).

При дальнейшей оптимизации условий приготовления катализатора с использованием 1 экв. воды, нам удалось достичь 34% выхода целевого продукта при соотношении циклопропанол 2б : вторичный спирт 3б = 4.25 : 1, тогда как при применении изопророксида титана(IV) выход циклопропанола 2б составлял 4%, а соотношение 2б : 3б = 1 : 20

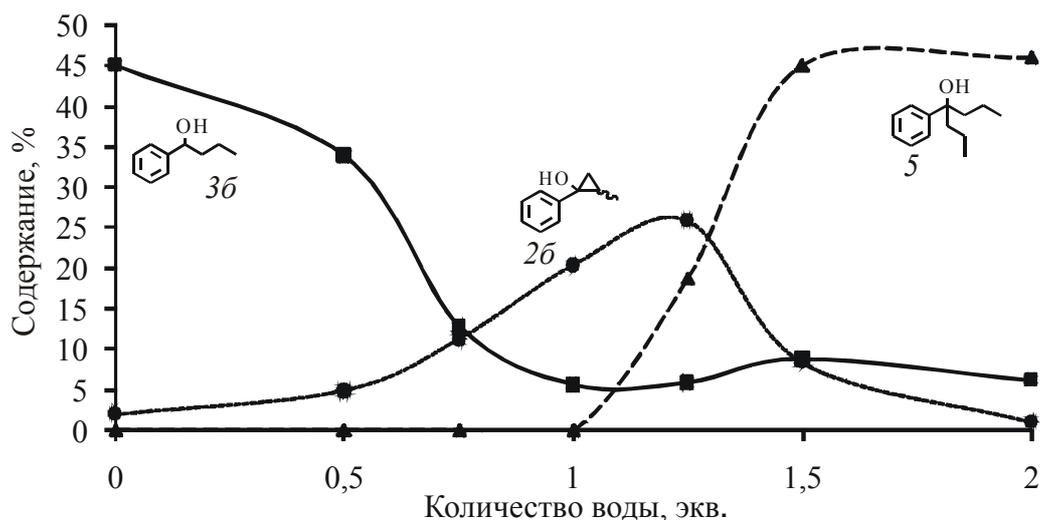


Рис. 1 – Зависимость содержания спиртов 2б, 3б и 5 от количества используемой для модификации изопропоксида титана(IV) воды

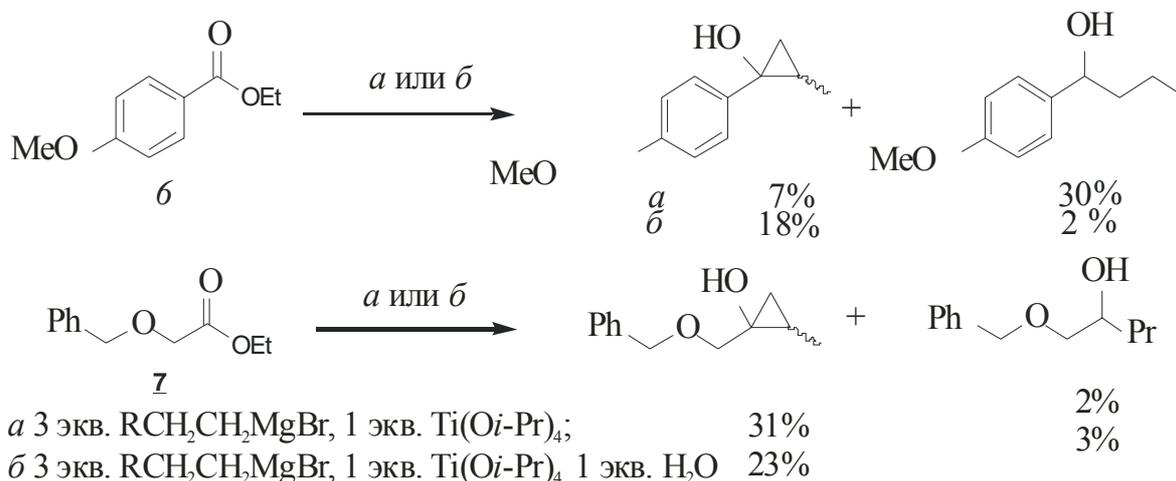


Схема 3

Литература

1. Кулинкович, О. Г. / Реакция этилмагнийбромида с эфирами карбоновых кислот в присутствии тетраизопропоксититана / О. Г. Кулинкович, С. В. Свиридов, Д. А. Василевский, Т. С. Притыцкая // Ж. Орг. Хим. – 1989. – Т. 25, № 10. – С. 2244–2245.
2. Kulinkovich, O. G. 1,n-Dicarbanoionic titanium intermediates from monocarbonyl organometallics and their application in organic synthesis / O.G. Kulinkovich, A. de Meijere // Chem. Rev.- 2000. - Vol. 100, № 8. - P. 2789–2834.
3. Kulinkovich, O. G. The chemistry of cyclopropanols / O. G. Kulinkovich // Chem. Rev. – 2003. – Vol. 103, № 7. – P. 2597–2632.
4. Eisch, J. J. / Mechanism of the Kulinkovich cyclopropanol synthesis: transfer-epititanation of the alkene in generating the key titanacyclopropane intermediate / J. J.

Eisch, A. A. Adeosun, J. N. Gitua // Eur. J. Org. Chem. – 2003. – № 24. – P. 4721–4727.

5. *Chaplinski, V.* Titan-vermittelte Cyclopropanierung der Carbonilgruppe in Carbonsäurederivaten / vorgelegt von V. Chaplinski. – Göttingen: Cuvillier, 1996. – 188 S.
6. *Kulinkovich, O. G.* / Advanced procedure for the preparation of *cis*-1,2-dialkylcyclopropanols – modified ate complex mechanism for titanium-mediated cyclopropanation of carboxylic esters with Grignard reagents / O. G. Kulinkovich, D. G. Kananovich // Eur. J. Org. Chem. – 2007. – № 13. – P. 2121–2132.

РАЗРАБОТКА ЦИКЛОПРОПАНОЛЬНОГО ПОДХОДА К СИНТЕЗУ C22 - C27 ФРАГМЕНТА МОЛЕКУЛЫ ЛАУЛИМАЛИДА

И. В. Минеева

Лаулималид представляет собой макролидный противоопухолевый препарат с биологическим действием сходным таксолу [1] (схема 1). Цель работы состояла в том, чтобы используя циклопропановые интермедиаты разработать подход к синтезу одного из основных строительных блоков данной молекулы.

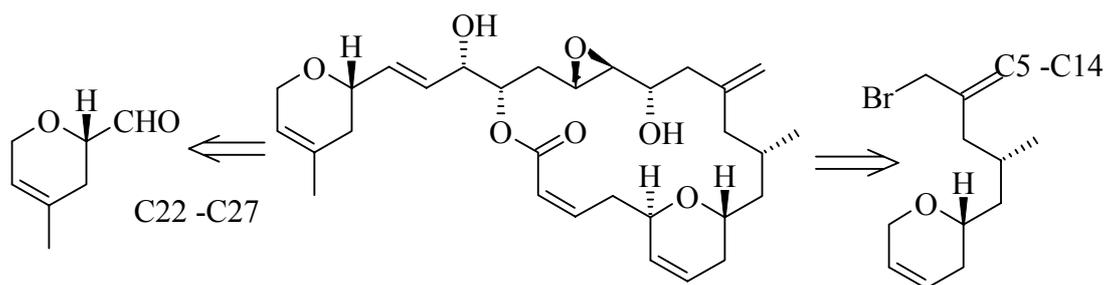


Схема 1

Ретросинтетическая схема синтеза C22-C27 фрагмента включает промежуточное получение α,β - непредельного лактона *1* из соответствующих альдегида *2* и метил-3-бромметил-3-бутеноата (*3*) – аллилбромида, содержащего сложноэфирную группу и аллилбромидный фрагмент, активный в реакциях сочетания и замещения (схема 2).

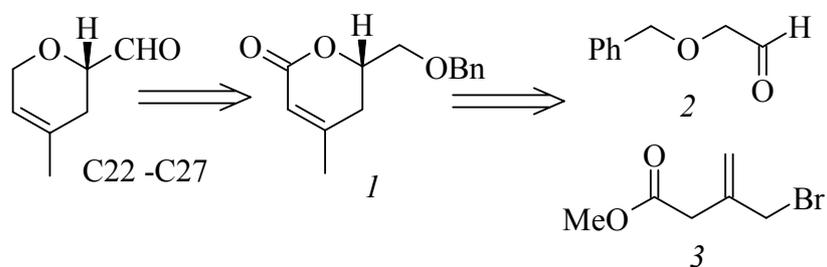


Схема 2