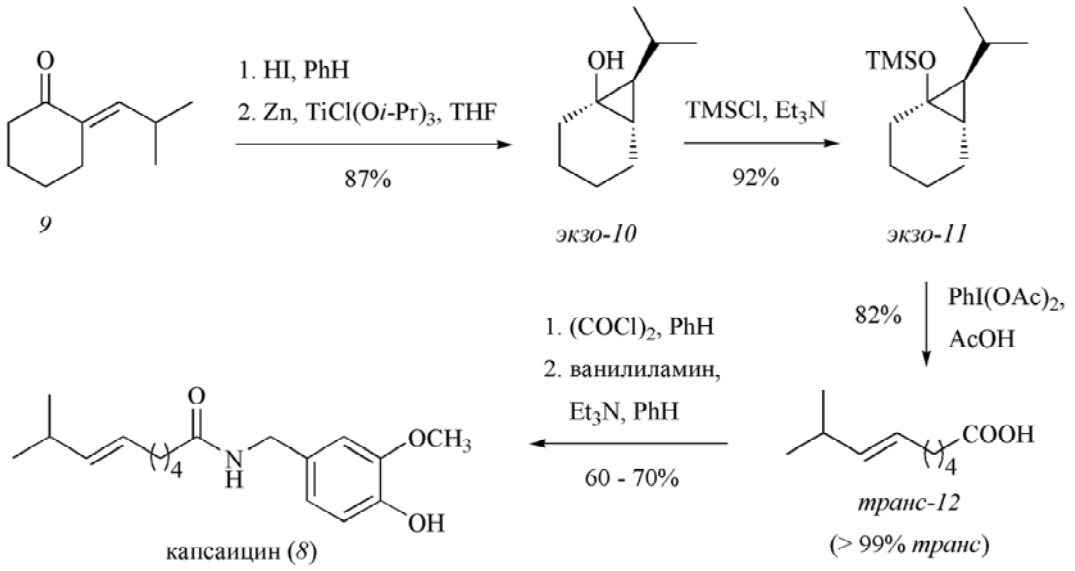


Рис. 3

Литература

1. *Яновская Л. А., Домбровский В. А., Хусид А. Х.* Циклопропаны с функциональными группами. М.: Наука, 1980. 224 с.
2. *Fedoryński M.* Syntheses of *gem*-dihalocyclopropanes and their use in organic synthesis // Chem. Rev. 2003. Vol. 103, № 4. P. 1099–1132.
3. *Baird M. S., Licence P., Tverezovsky V. V., Bolesov I. G., Clegg W.* Enantiomerically pure 2,2-dibromocyclopropanecarboxylic acids, simple chiral building blocks // Tetrahedron. 1999. Vol. 55, № 9. P. 2773–2784.

ЭТИЛИРОВАНИЕ И ГИДРОКСИЦИКЛОПРОПАНИРОВАНИЕ ОЛЕФИНОВ В ПРИСУТСТВИИ КАТАЛИТИЧЕСКИХ КОЛИЧЕСТВ ИЗОПРОПОКСИДА ТИТАНА(IV)

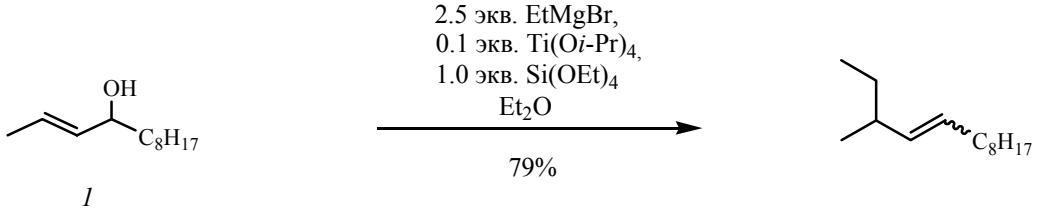
Ю. Ю. Кожемякин, Ю. А. Коник, Д. Г. Кананович, В. Е. Исаков

При действии алкилмагнийгалогенидов на алкоксиды титана(IV) генерируются алкоксититанациклопропановые реагенты, взаимодействие которых с ненасыщенными субстратами является удобным методом получения ряда ценных синтетических полупродуктов [1]. Разработка энантиоселективных вариантов проведения таких превращений с использованием хиральных алкоксидов титана(IV) является наиболее перспективным направлением их дальнейшего развития [2]. Для эффективной реализации этого подхода необходимо, чтобы реакции протекали каталитически, что и явилось целью настоящего исследования.

Известно, что реакция этилмагнийбромида с аллиловыми спиртами в присутствии стехиометрических количеств изопропоксида титана(IV) приводит к продуктам формального S_N2' замещения гидроксильной

группы на этильную [3]. Наиболее гладко в это превращение вовлекаются кротиловые спирты, давая продукты с метилразветвленным углеродным скелетом, характерным для ряда биологически активных природных соединений [4].

Мы обнаружили, что проведение реакции аллильного этилирования в присутствии тетраэтоксисилана позволяет использовать каталитические количества изопропоксида титана(IV). Оптимизацию условий этого превращения осуществляли на модельном спирте *1* (рис. 1). В соответствии с полученными экспериментальными данными при каталитическом аллильном этилировании спирта *1* следует использовать 10 – 20 мольн. % изопропоксида титана(IV) и эквимольные количества тетраэтоксисилана в диэтиловом эфире или тетрагидрофуране.

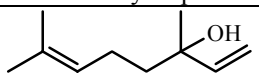
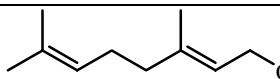
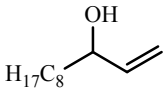
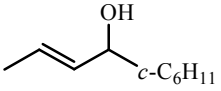
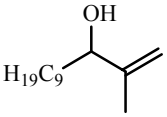


1

Рис. 1

Выходы продуктов аллильного этилирования ненасыщенных спиртов 2–6 с различной степенью замещения кратной связи в присутствии тетраэтоксисилана приведены в таблице 1.

Таблица 1

Субстрат	$Ti(Oi\text{-}Pr)_4$, (экв.)	Растворитель	Выход продукта, (%)
 *2*	0.2	Et_2O	73
	0.2	ТГФ	54
 *3*	0.2	Et_2O	57
	0.2	ТГФ	30
 *4*	0.1	Et_2O	57
	0.1	ТГФ	60
	0.2	Et_2O	71
 *5*	0.1	Et_2O	78
	0.1	ТГФ	54
 *6*	0.1	Et_2O	45
	0.1	ТГФ	33

Роль добавок тетраэтоксисилана заключается в генерировании *in situ* триэтоксисилильного производного спирта *7*, взаимодействие которого с алкоксититанациклопропановым реагентом *8* приводит к ат-комплексу *9*, по-видимому, не дающего в условиях реакции за счет миграции оксидно-

го остатка аллилового спирта к атому титана комплексов титана с низкой реакционной способностью (рис. 2).

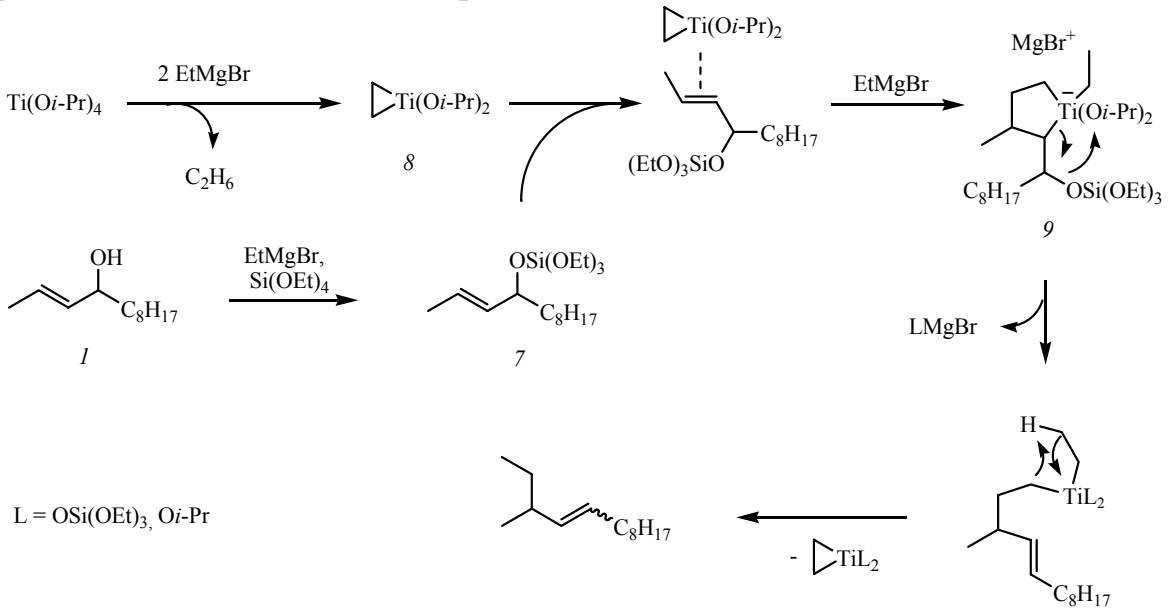


Рис. 2

Взаимодействие сложных эфиров с титанациклопропановыми реагентами, генерируемыми методом обмена олефинового лиганда, является удобным способом получения 1,2-дизамещенных циклопропанолов – ценных синтетических интермедиатов. Как правило, эти превращения осуществляются в присутствии стехиометрических количеств алкоксидов титана(IV).

Нам удалось подобрать условия, в которых гидроксициклопропанирование 4,4-диэтоксибутена (*10*) сложными эфирами 4-хлорбутановой кислоты *11* осуществляется в присутствии каталитических количеств изопропоксида титана(IV) и приводит с хорошими выходами и высокой *цис*-диастереоселективностью к соответствующему циклопропанолу *12* (рис. 3).

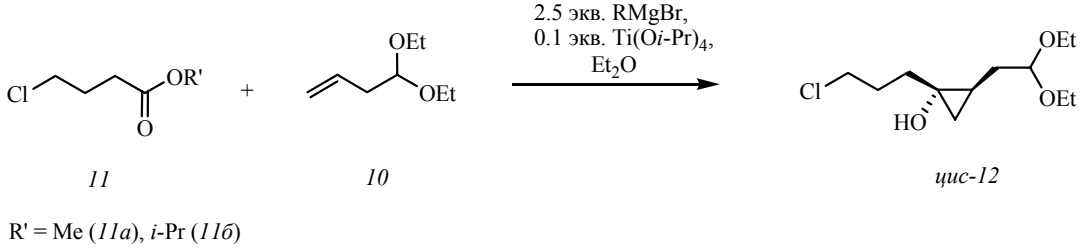


Рис. 3

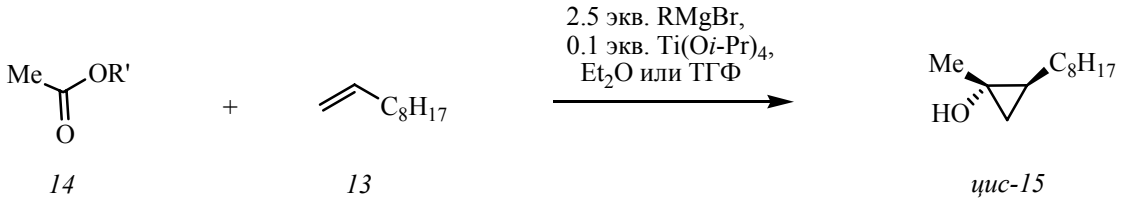
Установлено, что успешному осуществлению этого процесса в каталитическом варианте способствует одновременное добавление смеси исходных соединений 10, 11 и магнийорганического соединения к изопропоксиду титана(IV), проведение реакции при повышенной температуре

(в кипящем растворителе), а также использование пространственно затрудненных реактивов Гриньяра для генерирования соответствующих титанациклопропановых частиц (табл. 2).

Таблица 2

Сложный эфир	RMgX	Выход *12*, (%)	*Цис- / транс-12*
11а	BuMgBr	54	16:1
11а	*i*-PrMgBr	65	13:1
11а	*c*-C_5H_9MgBr	44	>20:1
11б	BuMgBr	58	10:1
11б	*i*-PrMgBr	64	10:1
11б	*c*-C_5H_9MgBr	62	10:1

При гидроксициклопропанировании децена-1 (*13*) этил- или изопропилацетатом (*14а,б*), наилучшие результаты были достигнуты при использовании для генерирования титанациклопропановых частиц циклогексил- или циклопентилмагнийхлорида в ТГФ (рис. 4). При этом выходы циклопропанола *15* достигали 50-53% (табл. 3).



14 *13* *цис-15*

R' = Et (*14а*), *i*-Pr (*14б*)

Рис. 4

Таблица 3

Сложный эфир	RMgX, растворитель	Выход *15*, (%)
14а	*i*-PrMgBr, Et_2O	46
14а	*c*-$C_6H_{11}MgCl$, ТГФ	53
14а	*c*-C_5H_9MgCl, ТГФ	50
14б	*i*-PrMgBr, Et_2O	48
14б	*c*-$C_6H_{11}MgCl$, ТГФ	51

Таким образом, в настоящей работе найдены экспериментальные условия, позволяющие проводить реакции аллильного этилирования аллиловых спиртов и гидроксициклопропанирования олефинов с использованием каталитических количеств изопропоксида титана(IV), что позволяет начать разработку энантиоселективных вариантов этих превращений.

Литература

1. *Кулинкович О. Г.* Алкилирование производных карбоновых кислот диалкоксититанациклопропановыми реагентами // Изв. Акад. Наук. Сер. Хим. 2004. № 5. С. 1022–1043.

2. *Kulinkovich O. G., Isakov V. E., Kananovich D. G.* Stereocontrolled alkylation of unsaturated compounds with alkoxytitanacyclopropane reagents // Chem. Record 2008. Vol. 8. № 5. P. 269–278.
3. *Kulinkovich O. G., Epstein O. L., Isakov V. E., Khmelnitskaya E. A.* Regioselective carbon-carbon bond formation in titanium mediated reaction of ethylmagnesium bromide with allylic alcohols and allylic ethers // Synlett. 2001. № 1. P. 49–52.
4. *Isakov V. E., Kulinkovich O. G.* Highly stereoselective allylic ethylation with alkoxytitanacyclopropane reagents. Synthesis of (1R/S,7R)-1,7-dimethylnonyl propanoate, the Western corn rootworm // Tetrahedron Lett. 2008. Vol. 49. № 49. P. 6959–6961.

РАЗРАБОТКА ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОГО МЕТОДА КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ БУТАМИНОФЕНА В ЛЕКАРСТВЕННОМ ПРЕПАРАТЕ «КАПСУЛЫ ВАГИНАЛЬНЫЕ “БУТАМИНОФЕН-МИК”»

Ю. Н. Лашкевич, И. П. Едимечева

«Бутаминофен» – эффективное противовирусное средство аминофенольной природы. Препарат используется в виде 1% и 2 % –ной мази (производство «Белмедпрепараты») для лечения вируса простого герпеса. Однако данная лекарственная форма бутаминофена существенно ограничивает терапевтические возможности лекарственной субстанции. В связи с тем, что локализация очагов поражения вирусом герпеса часто исключает применение мазевых форм препаратов (генитальный герпес), становится очевидной необходимость разработки других лекарственных форм. В качестве такой формы были предложены вагинальные капсулы «Бутаминофен-МИК».

При выборе оптимальной лекарственной формы также необходимо разработать метод анализа препарата.

Цель настоящей работы заключалась в разработке и оптимизации метода высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) для количественного определения активного вещества препарата «Бутаминофен» в лекарственной форме «Капсулы вагинальные “Бутаминофен-МИК”».

При разработке метода количественного определения за основу была принята имеющаяся методика количественного определения бутаминофена в мазевой лекарственной форме [1]. Но поскольку в новой лекарственной форме бутаминофен находится в сочетании с растительным маслом, лецитином и воском, то возникает потребность в выборе подходящей подвижной фазы, а также в разработке метода пробоподготовки.

Бутаминофен (2-гидрокси-3,5-ди-трет-бутил-N-фенилаланин) легко растворим в гексане, хлороформе, эфире и спирте, не растворим в воде. Так как бутаминофен хорошо поглощает в УФ – области спектра, то в