

РАЗВИТИЕ ХИМИИ МАЛЫХ ЦИКЛОВ НА КАФЕДРЕ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ В ПОСЛЕДНЕЕ ДЕСЯТИЛЕТИЕ

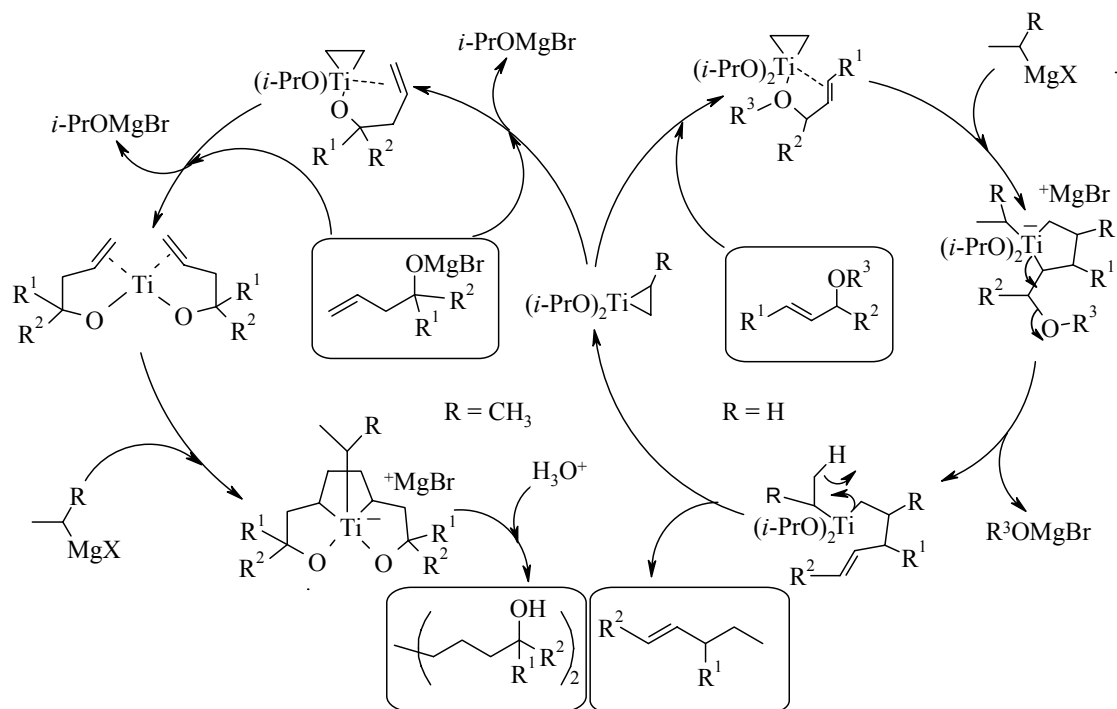
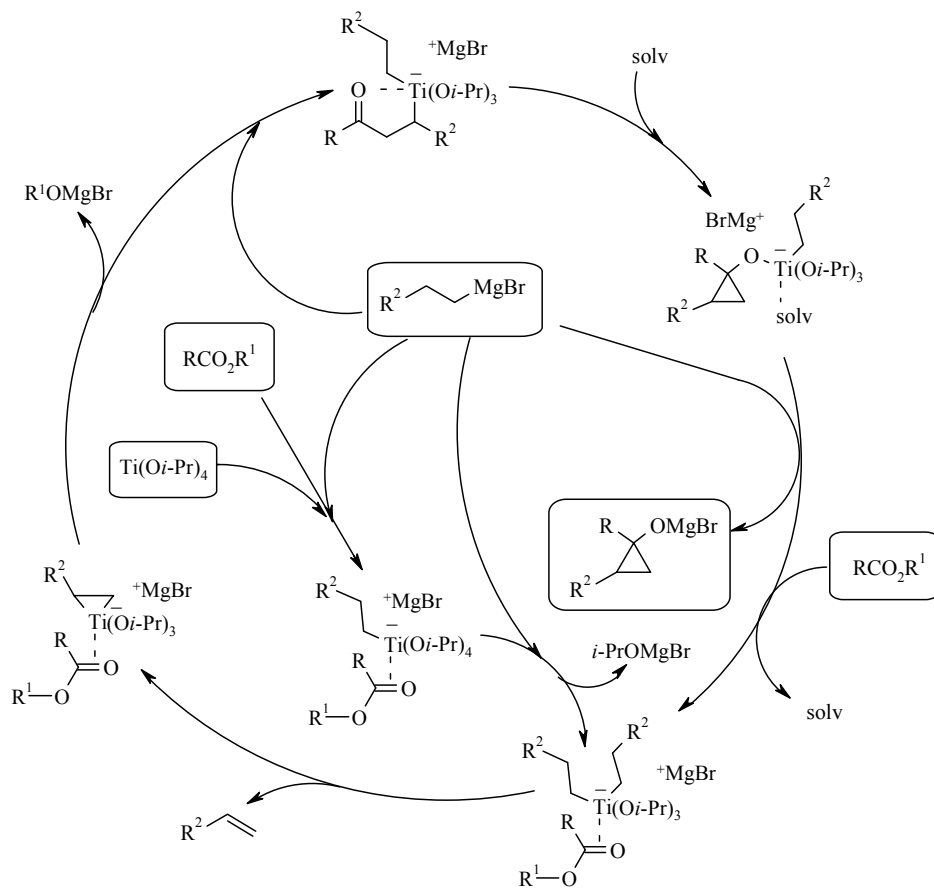
The paper considers progress and achievements of the department of organic chemistry over the past 10 years. Work went in four main areas: a study of the mechanism of Kulinkovich reaction, search for a new reactions involving combinations of RMgX/Ti(OiPr)_4 , a study of reactions of hydroxycyclopropanes with retention or disclosure of the three-membered cycle and development of methodologies for fine organic synthesis based on transformation of cyclopropanes. The most prominent achievement is the total synthesis of epothilone D – a macrocycle with taxol-like antitumor activity performed by a group of professor O.G. Kulinkovich.

Одним из основных направлений исследований кафедры органической химии в течение многих лет является химия напряженных карбо- и гетероциклических систем с 3–4 атомами в кольце (оксиранов, циклопропанов, тиранов, азиридинов). Начало фундаментальным научным исследованиям на кафедре в этой области было положено известным химиком-органиком профессором Николаем Александровичем Прилежаевым, руководившим кафедрой с 1924 по 1934 г. В БГУ Н.А. Прилежаев продолжил исследования открытой им в 1908 г. реакции окисления непредельных соединений надкислотами в эпоксиды (реакция Прилежаева). В 1950–1960-х гг. химия оксиранов получила на кафедре новое развитие благодаря исследованиям, которыми руководил профессор Иван Григорьевич Тищенко. Позже в 1970-е гг. благодаря усилиям тогда еще аспиранта Олега Григорьевича Кулинковича на кафедре были начаты работы по новой тематике, касающейся синтеза и реакций галогенциклопропановых систем. В конце 1980-х гг. в группе О.Г. Кулинковича на стыке органической химии, металлокомплексного катализа и химии полимеров была открыта катализируемая изопропоксидом титана(IV) реакция сложных эфиров с реактивами Гриньяра, приводящая к образованию гидроксициклопропанов [1, 2]. Необычное превращение вызвало всплеск интереса к титанкатализируемым реакциям магнийорганических соединений ряда ведущих научных групп, получило всемирное признание и в настоящее время называется реакцией Кулинковича [3, 4]. Работы по данной тематике под руководством профессора О.Г. Кулинковича были главными на кафедре органической химии и в лаборатории элементоорганического синтеза последние десять лет и велись по четырем основным направлениям: изучение механизма открытой реакции, поиск новых превращений с участием комбинации реагентов RMgX/Ti(Oi-Pr)_4 , исследование реакций гидроксициклопропанов с сохранением или раскрытием трехчленного цикла, а также развитие методологий тонкого органического синтеза на основе трансформаций циклопропановых соединений [5–7].

Первоначально был предложен механизм реакции через промежуточное образование неустойчивых диалкоксититана-циклопропановых интермедиатов, выступающих в этом превращении как синтетические эквиваленты 1,2-дикарбаниона [1, 2]. Однако этот механизм требовал экспериментальных подтверждений. В работе О.Л. Эпштейна и А.Л. Савченко было показано, что в реакции сложного эфира с гексадейтерированным изопропилмагнийбромидом в присутствии каталитических количеств Ti(Oi-Pr)_4 образуется пентадейтерированный продукт, что подтверждает образование диалкоксититана-циклопропана за счет β -элиминирования в промежуточном диалкилтитане [8]. Многочисленные наблюдения за особенностями реакций с участием диалкоксититана-циклопропанов, анализ газообразных продуктов взаимодействия EtMgBr с Ti(Oi-Pr)_4 [9], обобщение большого количества данных литературы дали основание предположить, что реакционноспособной частицей является не сам диалкоксититана-циклопропан, а его производное, алкилированное реактивом Гриньяра по атому титана (ат-комплекс) [10]. Новые экспериментальные данные, полученные Д.Г. Канановичем, позволили глубже понять химизм процессов, происходящих в условиях реакции Кулинковича, уточнить ее механизм, стереохимические особенности и разработать улучшенную методику синтеза *цис*-1,2-дизамещенных циклопропанолов [11, 12] (схема 1). В ходе изучения стереохимии циклизации β -металлокетонов был разработан способ трансформации 2-алкилиденциклоалканов в алкилзамещенные бициклические циклопропанолы [13].

При поиске новых химических превращений с участием диалкоксититана-циклопропановых реагентов было обнаружено, что аллиловые спирты и их производные способны этилироваться действием этилмагнийбромида в присутствии тетраизопропоксида титана. В результате получают продукты формального S_{N}' замещения (схема 2) [14]. Циклические аллиловые эфиры также этилируются в этих условиях, образуя ценные для органического синтеза ненасыщенные спирты [15]. Производные оптически активных вторичных аллиловых спиртов дают хиральные продукты этилирования [16, 17]. В.Е. Исаков обнаружил, что изопропилмагнийбромид в присутствии Ti(Oi-Pr)_4 индуцирует ранее не-

описанное восстановительное сочетание гомоллиловых спиртов с терминальной двойной связью в направлении «голова-к-голове» [18]. Предполагаемый механизм этих реакций включает стадии образования соответствующих титанацклопентановых интермедиатов (схема 2).



Если ввести в реакцию EtMgBr с $\text{Ti}(\text{Oi-Pr})_4$ в отсутствие ненасыщенного субстрата, то генерирующийся титанацклопропан реагирует с присутствующим $\text{Ti}(\text{Oi-Pr})_4$ с выделением этилена и образованием предположительно изопропоксид титана(III) (Е.А. Матюшенков) [9]. Полученный таким образом реагент проявляет интересные восстановительные свойства. В частности, Д.Г. Чуриков показал, что в мягких условиях реагент позволяет превращать изоксазолы и изоксазолины в кетонамины и альдоли соответственно [19].

Гидроксициклопропаны обладают богатыми химическими свойствами и могут вовлекаться в реакции с раскрытием цикла и образованием полезных для органического синтеза полифункциональных соединений. Наряду с разработанными ранее на кафедре методиками получения кетонов или β -галогенкетонс через раскрытие трехуглеродного цикла гидроксициклопропанов по связи C1–C3 (схема 3, пути А и Б) были найдены способы их превращения в эпоксикетонс через окислительное раскрытие цикла каталитическим окислением кислородом воздуха (путь В, Д.А. Асташко) [20]; в β -нитрозокетонс и соответствующие изоксазолы с помощью алкилнитритов (путь Г, Д.Г. Чуриков) [21]; в 2-замещенные аллилбромиды через индуцируемую MgBr_2 катионную циклопропил-аллильную изомеризацию сульфатов циклопропанолов (путь Д, Ю.Ю. Козырьков) [22, 23]. С использованием последнего превращения были найдены условия для стереоселективного получения аллилбромидов с (*E*)-тризамещенной двойной связью из сульфатов 1,2-диалкилзамещенных циклопропанолов [24]. Проведение этой реакции под действием перхлората магния в присутствии основания позволяет получать 1,3-диены с (*E*)-1,2-дизамещенной двойной связью [25].

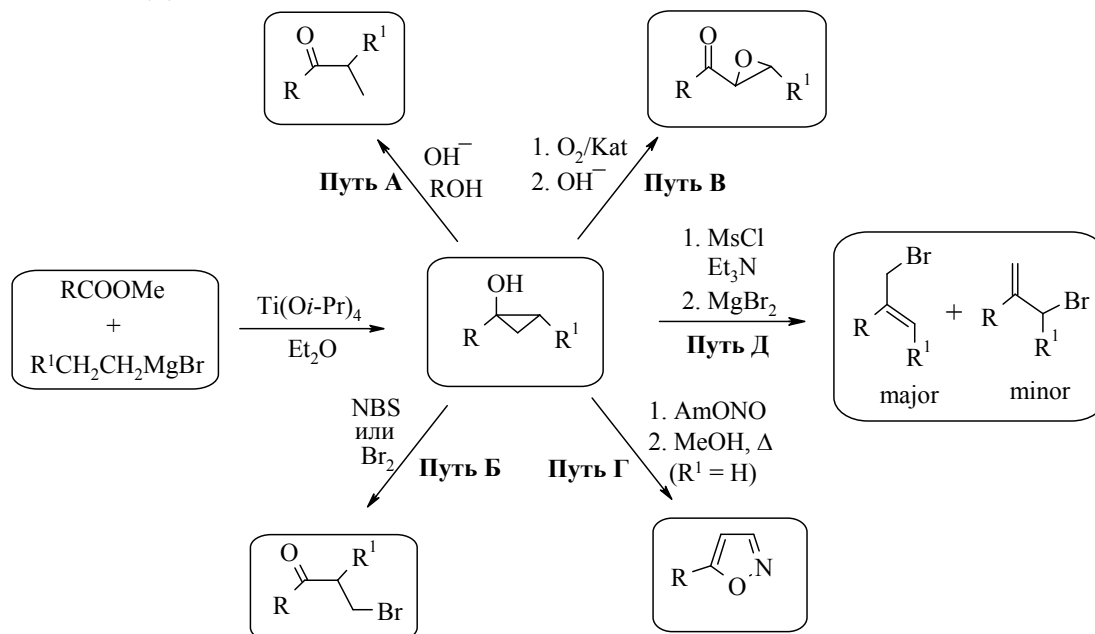


Схема 3

В.Н. Коваленко разработал метод синтеза полезных хиральных строительных блоков с метильными разветвлениями реакциями раскрытия трехчленного цикла эфиров оптически активных 2,2-дихлор-3-метил-циклопропановых кислот, которые, в свою очередь, были получены расщеплением на энантиомеры соответствующей рацемической кислоты с помощью (*R*)-(+)- или (*S*)-(-)- α -фенилэтиламина (схема 4) [26].

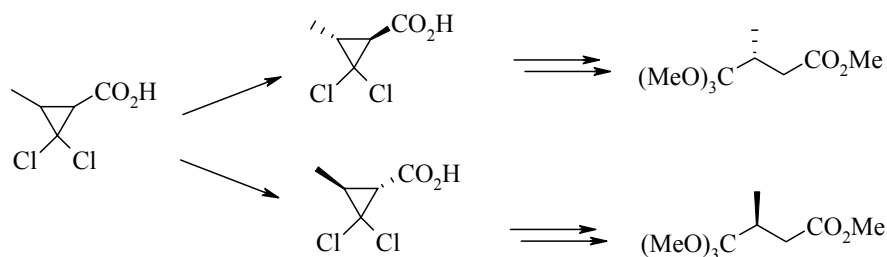


Схема 4

А.В. Бекишем была проведена дифференциация карбоксильных групп яблочной кислоты с использованием последовательности реакций образования и расщепления трехчленного цикла (схема 5) [27].

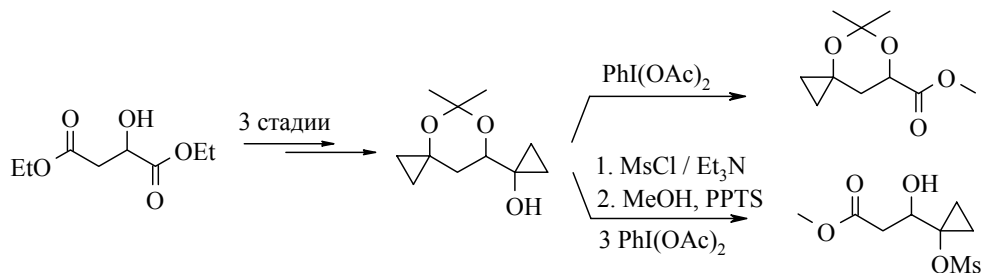


Схема 5

Значительное число работ последнего десятилетия посвящено направленному органическому синтезу природных, биологически активных, практически полезных соединений и их фрагментов. «Изюминкой» осуществленных синтезов является изящное использование синтетического потенциала малых циклов или диалкоксититанацклопропановых реагентов на ключевых стадиях.

Так, Д.Н. Бобровым был осуществлен синтез биологически активных пиранонов [28, 29] и исходя из них – замещенных бензопиридинов [28] и пиразолопиридинов [29], содержащих трифторметильный заместитель (схема 6).

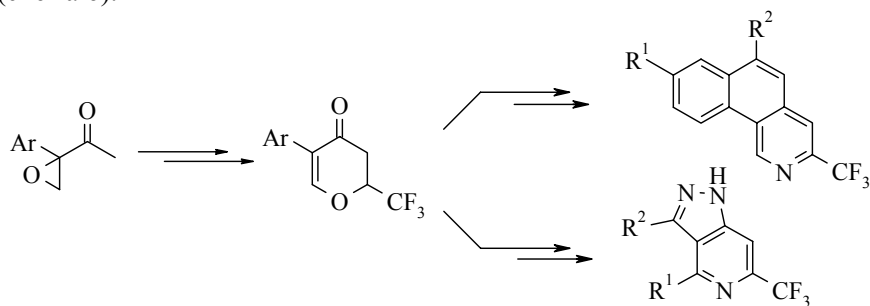


Схема 6

Циклопропанола были использованы в синтезе гетероциклических соединений. В работе М.В. Райман и А.В. Пукина реакция раскрытия трехчленного цикла по связи C1–C3 была использована в синтезе замещенных пирролов, которые далее были превращены в 4,5,6,7-тетрагидро-1H-пирроло[3,2-с]пиридины и 4,5,7,8,9,9а-гексагидро-3H-пирроло[2,3-г]индолизины [30] (схема 7).

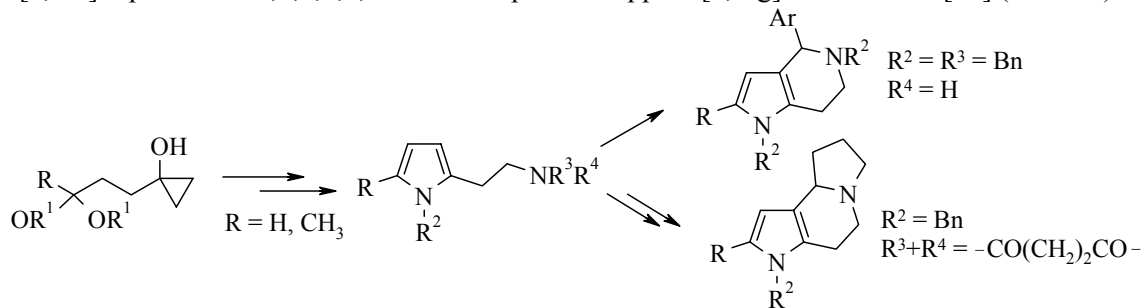


Схема 7

Распространение реакции Кулинковича на эфиры α -аминокислот, осуществленное И.Л. Лысенко [31], позволило синтезировать такие гетероциклические алкалоиды, как $(\pm)$ - α - и $(\pm)$ - β -конгидрин, 1-(S)-метиленопирролизидин и (-)-гелиотридан (схема 8) [32, 33].

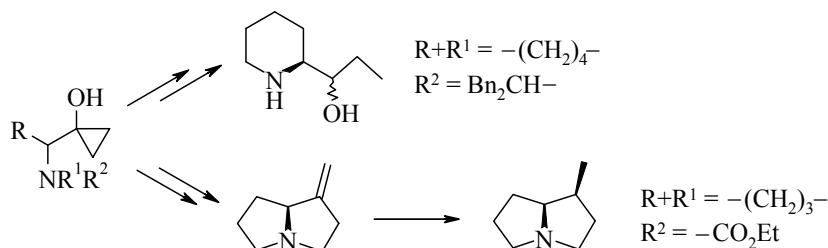


Схема 8

Реакция этилирования аллиловых спиртов была с успехом применена в синтезе феромонов насекомых-вредителей, таких как сливовая плодовая жорка (*Grafolita funebrana*), чайная листовертка (*Adoxophyes* sp.) [15] и западный кукурузный жук (*Diabrotica virgifera virgifera*) (схема 9) [16].

компоненты феромонов:

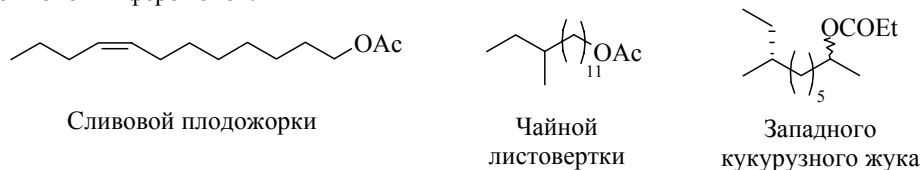


Схема 9

С использованием разработанных на кафедре методов получения и трансформаций циклопропановых и оксирановых соединений осуществлены синтезы большого числа природных и биологически активных соединений, среди которых производные ряда 6,8-диоксабицикло[3.2.1]октанов (*эндо*- и *экзо*-бrevикомин, фронталин) [34, 35], входящие в состав феромонных композиций насекомых-вредителей сосны; соединения с метилразветвленным углеродным скелетом – феромоны обыкновенного соснового пилильщика *Diprion pini* (ацетат и пропионат (2*S*,3*R*,7*R*)-3,7-диметилтридекан-2-ола) и рыжего соснового пилильщика *Neodiprion sertifer* ((2*S*,3*S*,7*S*)-диприонилацетат и пропионат) [36–38]; изопреноидные спирты ипсенол и ипсдиенол – компоненты феромона опасного вредителя лесов Беларуси жука короеда-типографа [39]; (+)-диспарлюр – феромон непарного шелкопряда и шелкопряда-монашенки (схема 10) [40] и многие другие соединения.

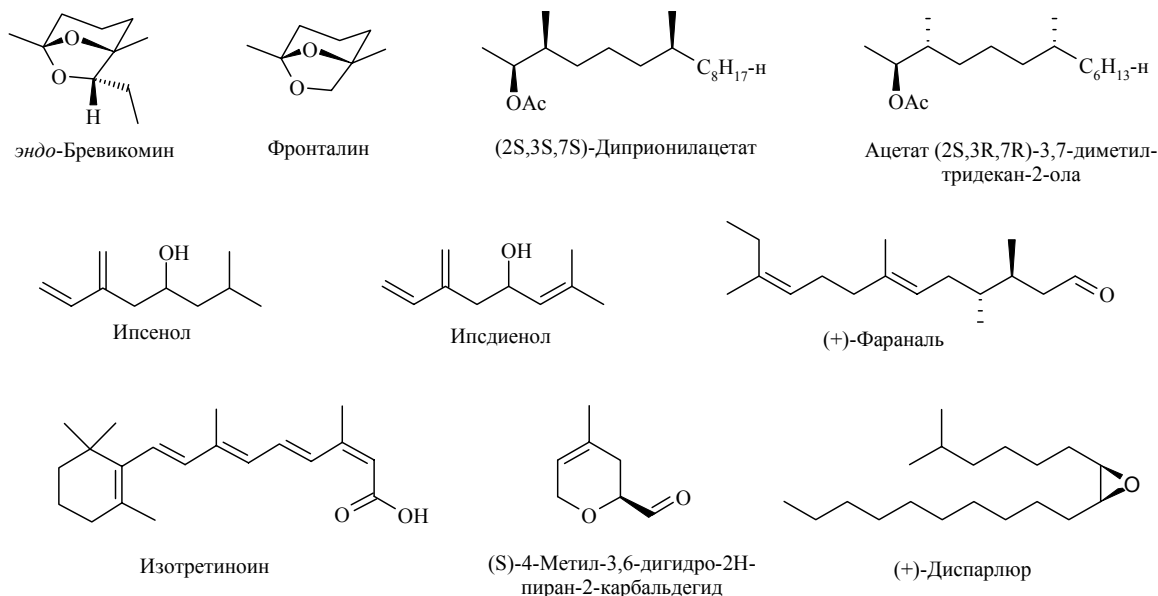


Схема 10

Исходя из 1-(2,2-диэтоксиэтил)циклопропанола [41], И.В. Минеева осуществила синтез большого числа соединений изопреноидного строения, в том числе изотретиноина [42] – действующего вещества лекарственных препаратов для лечения некоторых заболеваний кожи, (+)-фараналья – феромона фараонова муравья *Monomorium pharaonis* [43], (S)-4-метил-3,6-дигидро-2H-пиран-2-карбальдегида [43] – соединения, используемого в синтезе макроциклического противоопухолевого соединения лаулималид (схема 10).

Наиболее ярким научным результатом в области направленного органического синтеза является проведенный группой профессора О.Г. Кулинковича полный синтез эпотилона D [44–47] – соединения из группы эпотилонов, которые считаются перспективными противоопухолевыми препаратами с таксолоподобной активностью (схема 11). Разработка оригинальной схемы синтеза продолжалась несколько лет, за это время были получены различными способами фрагменты молекулы [44, 45, 47]. Полный синтез эпотилона D удалось осуществить аспиранту А.Л. Гурскому [46]. Примечательно, что в схеме синтеза этого соединения гидроциклопропановые интермедиаты суммарно были использованы 6 раз для создания углеродного скелета молекулы либо для защиты сложноэфирных групп в промежуточных соединениях. Эпотилон D содержит 5 асимметрических центров и 2 двойные связи

определенной конфигурации, а работы по его получению являются наиболее сложными из когда-либо осуществленных в Беларуси в области направленного асимметрического синтеза.

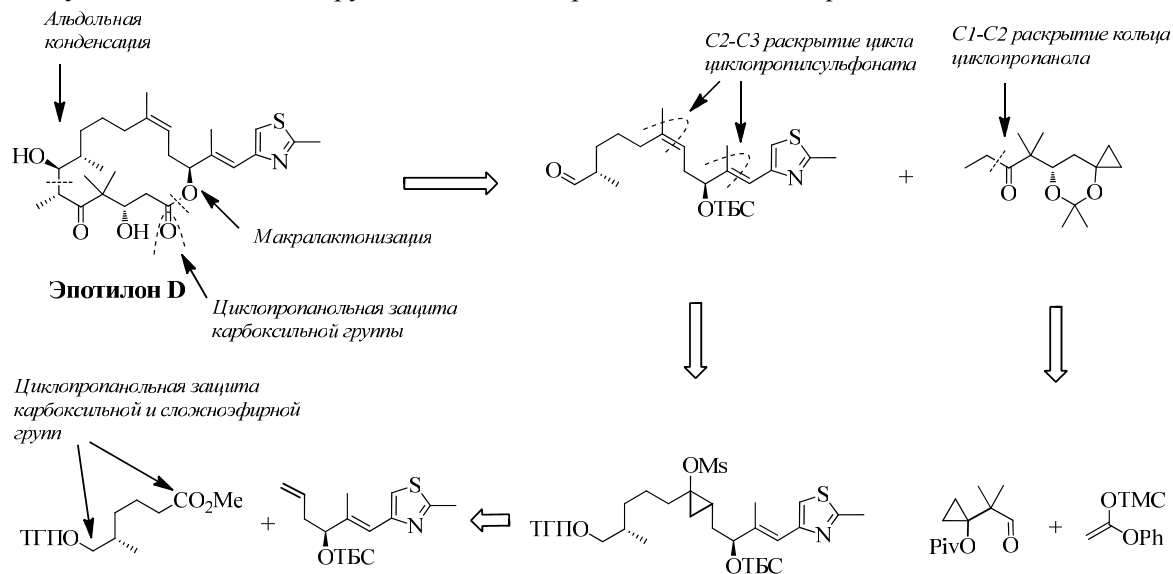


Схема 11

Таким образом, за последние 10 лет благодаря научным исследованиям кафедры органической химии и лаборатории элементоорганического синтеза под руководством профессора О.Г. Кулинковича существенно развилась синтетическая методология, основанная на применении циклопропановых, оксирановых систем и диалкоксититанадициклопропановых реагентов для получения функционально замещенных соединений различных классов. Научные работы кафедры и лаборатории в этой области, опубликованные с 2000 г., были процитированы более 830 раз (по данным базы ISI Web of Knowledge на июнь 2011 г.), что свидетельствует о большом интересе к ним мировой научной общественности. Несомненно, химия малых циклов преподнесет нам еще немало интересных научных находок в будущем.

1. Кулинкович О.Г., Свиридов С.В., Василевский Д.А., Притыцкая Т.С. // Журн. орган. химии. 1989. Т. 25. С. 2244; J. Org. Chem. USSR (Engl. Transl.). 1989. Vol. 25. P. 2027.
2. Kulinkovich O.G., Sviridov S.V., Vasilevski D.A. // Synthesis. 1991. P. 234.
3. Wolan A., Six Y. // Tetrahedron. 2010. Vol. 66. P. 15.
4. Wolan A., Six Y. // Ibid. 2010. Vol. 66. P. 3097.
5. Kulinkovich O.G., de Meijere A. // Chem. Rev. 2000. Vol. 100. № 8. P. 2789.
6. Kulinkovich O.G. // Ibid. 2003. Vol. 103. № 7. P. 2597.
7. Кулинкович О.Г. // Изв. Акад. наук. Сер. хим. 2004. Т. 53. № 5. С. 1022; Russ. Chem. Bull. 2004. Vol. 53. № 5. P. 1065.
8. Эпштейн О.Л., Савченко А.Л., Кулинкович О.Г. // Там же. 2000. Т. 49. № 2. С. 376; Ibid. 2000. Vol. 49. № 2. P. 378.
9. Matiushenkov E.A., Sokolov N.A., Kulinkovich O.G. // Synlett. 2004. № 1. P. 77.
10. Kulinkovich O.G. // Pure Appl. Chem. 2000. Vol. 72. № 9. P. 1715.
11. Kulinkovich O.G., Kananovich D.G. // Eur. J. Org. Chem. 2007. № 13. P. 2121.
12. Kananovich D.G., Kulinkovich O.G. // Tetrahedron. 2008. Vol. 64. № 7. P. 1536.
13. Kananovich D.G., Zubrytski D.M., Kulinkovich O.G. // Synlett. 2010. № 7. P. 1043.
14. Kulinkovich O.G., Epstein O.L., Isakov V.E., Khmel'nitskaya E.A. // Ibid. 2001. № 1. P. 49.
15. Matyushenkov E.A., Churikov D.G., Sokolov N. A., Kulinkovich O.G. // Журн. орган. химии. 2003. Т. 39. № 4. С. 514; Russ. J. Org. Chem. 2003. Vol. 39. № 4. P. 478.
16. Isakov V.E., Kulinkovich O.G. // Tetrahedron Lett. 2008. Vol. 49. № 49. P. 6959.
17. Kulinkovich O., Isakov V., Kananovich D. // Chem. Record. 2008. Vol. 8. № 5. P. 269.
18. Isakov V.E., Kulinkovich O.G. // Synlett. 2003. № 7. P. 967.
19. Churykau D.H., Zinovich V.G., Kulinkovich O.G. // Synlett. 2004. № 11. P. 1949.
20. Kulinkovich O.G., Astashko D.A., Tyvorskii V.I., Ilyina N.A. // Synthesis. 2001. № 10. P. 1453.
21. Churykau D.H., Kulinkovich O.G. // Synlett. 2006. № 20. P. 3427.
22. Kozyrkov Y.Y., Kulinkovich O.G. // Ibid. 2002. № 3. P. 443.
23. Kulinkovich O.G., Kozyrkov Y.Y., Bekish A.V. et al. // Synthesis. 2005. № 10. P. 1713.
24. Kananovich D.G., Hurski A.L., Kulinkovich O.G. // Tetrahedron Lett. 2007. Vol. 48. № 48. P. 8424.
25. Kozyrkov Y.Y., Kulinkovich O.G. // Synlett. 2004. № 2. P. 344.
26. Kovalenko V.N., Kulinkovich O.G. // Tetrahedron: Asymmetry. 2011. Vol. 22. № 1. P. 26.

27. Bekish A.V., Kulinkovich O.G. // Tetrahedron Lett. 2005. Vol. 46. № 41. P. 6975.
28. Tyvorskii V.I., Bobrov D.N., Kulinkovich O.G. et al. // Tetrahedron. 2000. Vol. 56. № 37. P. 7313.
29. Tyvorskii V.I., Bobrov D.N., Kulinkovich O.G. et al. // Ibid. 2001. Vol. 57. № 10. P. 2051.
30. Raiman M.V., Pukin A.V., Tyvorskii V.I. et al. // Ibid. 2003. Vol. 59. № 28. P. 5265.
31. Лысенко И.Л., Кулинкович О.Г. // Журн. орган. химии. 2001. Т. 37. № 9. С. 1306; Russ. J. Org. Chem. 2001. Vol. 37. № 9. P. 1238.
32. Лысенко И.Л., Бекиш А.В., Кулинкович О.Г. // Там же. 2002. Т. 38. № 6. С. 918; Ibid. 2002. Vol. 38. № 6. P. 875.
33. Лысенко И.Л., Кулинкович О.Г. // Там же. 2005. Т. 41. № 1. С. 73; Ibid. 2005. Vol. 41. № 1. P. 70.
34. Tyvorskii V.I., Astashko D.A., Kulinkovich O.G. // Tetrahedron. 2004. Vol. 60. P. 1473.
35. Асташко Д.А., Кулинкович О.Г., Тыворский В.И. // Журн. орган. химии. 2006. Т. 42. № 5. С. 736; Russ. J. Org. Chem. 2006. Vol. 42. № 5. P. 719.
36. Bekish A.V., Prokhorevich K.N., Kulinkovich O.G. // Tetrahedron Lett. 2004. Vol. 45. № 27. P. 5253.
37. Bekish A.V., Prokhorevich K.N., Kulinkovich O.G. // Eur. J. Org. Chem. 2006. № 22. P. 5069.
38. Prokhorevich K.N., Kulinkovich O.G. // Tetrahedron: Asymmetry. 2006. Vol. 17. № 21. P. 2976.
39. Матюшенков Е.А., Кулинкович О.Г. // Журн. орган. химии. 2006. Т. 42. № 4. С. 509; Russ. J. Org. Chem. 2006. Vol. 42. № 4. P. 491.
40. Коваленко В.Н., Масалов Н.В., Кулинкович О.Г. // Там же. 2009. Т. 45. № 9. С. 1333; Ibid. 2009. Vol. 45. № 9. P. 1318.
41. Минеева И.В., Кулинкович О.Г. // Там же. 2009. Т. 45. № 11. С. 1634; Ibid. 2009. Vol. 45. № 11. P. 1623.
42. Минеева И.В., Кулинкович О.Г. // Там же. 2008. Т. 44. № 9. С. 1277; Ibid. 2008. Vol. 44. № 9. P. 1261.
43. Mineyeva I.V., Kulinkovich O.G. // Tetrahedron Lett. 2010. Vol. 51. № 14. P. 1836.
44. Bekish A.V., Isakov V.E., Kulinkovich O.G. // Ibid. 2005. Vol. 46. № 41. P. 6979.
45. Hurski A.L., Sokolov N.A., Kulinkovich O.G. // Tetrahedron. 2009. Vol. 65. № 17. P. 3518.
46. Hurski A.L., Kulinkovich O.G. // Tetrahedron Lett. 2010. Vol. 51. № 27. P. 3497.
47. Коваленко В.Н., Соколов Н.А., Кулинкович О.Г. // Журн. орган. химии. 2010. Т. 46. № 11. С. 1694; Russ. J. Org. Chem. 2010. Vol. 46. № 11. P. 1702.

Поступила в редакцию 01.07.11.

Евгений Александрович Матюшенков – кандидат химических наук, заведующий кафедрой органической химии. Область научных интересов – направленный органический синтез; химия малых циклов; металлокомплексный катализ; феромоны насекомых. Опубликовал более 30 работ, в том числе статьи в международных научных журналах, материалы по результатам участия в конференциях, заявки на патенты.

Юрий Юрьевич Козырьков – кандидат химических наук, доцент кафедры органической химии. Область научных интересов – направленный органический синтез; химия малых циклов; металлокомплексный катализ. Опубликовал более 20 работ, в том числе статьи в международных научных журналах, материалы по результатам участия в конференциях, заявки на патенты.