

На правах рукописи

УДК 542.91:542.953.3:
547.31:547.323: 547.361:
547.367:547.391.8

РГБ ОД

ЦИКЛАУРИ ПААТА ГРИГОРЬЕВИЧ

17 АПР 2000

ИЗУЧЕНИЕ СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНЫХ ПУТЕЙ СИНТЕЗА
ФЕРОМОНА БОБОВОЙ ЗЕРНОВКИ *Callosobruchus analis*
И КОМПОНЕНТА ФЕРОМОНА ЯБЛОННОЙ ПЛОДОЖОРКИ
Laspeyresia pomonella L.

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации

на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Работа выполнена в лаборатории полинепредельных соединений Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН.

Научный руководитель — доктор химических наук Н. Я. Григорьева
Официальные оппоненты:

член-корреспондент РАН, профессор Э.П. Серебряков
доктор химических наук, ст. науч. сотр. К.В. Лебедева

Ведущая организация:

Московская Академия Тонкой Химической Технологии им. М.В.Ломоносова

Защита диссертации состоится 21 апреля 2000 г в 10 час. на заседании Диссертационного совета К.002.62.02 по присуждению ученой степени кандидата химических наук в Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН по адресу: 117913, Москва, Ленинский проспект, д.47, конференц-зал.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН.

Автореферат разослан 21 марта 2000 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор химических наук



Родиновская Л.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Интерес к стереоконтролируемому синтезу ациклических (*Z*)-тризамещенных олефинов, значительно усилившийся в последнее тридцатилетие, обусловлен обнаружением среди природных соединений, относящихся к этой группе, биологически важных веществ. Среди них следует назвать низкомолекулярные биорегуляторы — полипренолы и долихолы, антибиотики — стробилурины, феромоны насекомых различных видов.

С середины семидесятых годов в лаборатории полинепредельных соединений (ЛПНС) ИОХ РАН под руководством чл.-корр. АН СССР А.М.Моисеевкова (1936 — 1992гг) ведутся исследования, направленные на создание методов стереоконтролируемого синтеза ациклических (*Z*)-тризамещенных олефинов. В этой лаборатории был, в частности, разработан высокостереоселективный метод построения указанных соединений, базирующийся на термодинамической предпочтительности (*E*)-изомеров α,β -дизамещенных акролеинов и стереоспецифическом восстановлении последних в дизамещенные (*Z*)-метилолефины. Метод был успешно применен в полном синтезе представительного ряда полипренолов, долихоллов и их аналогов.

В последние годы в этой же лаборатории был разработан стереоселективный вариант олефинирования метилкетонов по Петерсону, позволяющий получать (*Z*)-тризамещенные олефины с высоким выходом и стереоселективностью > 92%.

Настоящая диссертационная работа продолжает и развивает исследования, проводимые в ЛПНС ИОХ РАН по синтезу биологически важных ациклических (*Z*)-тризамещенных олефинов, в приложении к синтезу феромонов насекомых, относящихся к указанному ряду.

Целью работы является:

1. Сравнительное изучение эффективности двух указанных выше методов построения (*Z*)-тризамещенных олефинов в полном синтезе 3-метилгепт-2-(*Z*)-еновой кислоты — полового аттрактанта бобовой зерновки *Callosobruchus analis*.
2. Разработка путей регио- и стереоселективного превращения α,β -дизамещенных (*E*)-акролеинов в (*Z*)-тризамещенные олефины, все заместители при связи С=С в которых отличаются от метила.

3. Изучение возможности использования полученных результатов в новом подходе к синтезу 7-метил-3-пропилдека-2(*Z*),6(*Z*)-диен-1-ола — компонента феромона яблонной плодовой гниль *Laspeyresia pomonella* L.

Научная новизна и практическая ценность работы. С помощью двух выше названных методов стереоконтролируемого построения (*Z*)-тризамещенных олефинов впервые осуществлены два альтернативных высокостереоселективных синтеза 3-метилгепт-2-(*Z*)-еновой кислоты — полового аттрактанта бобовой зерновки *Callosobruchus analis*. Показано, что более эффективным и препаративно более простым является синтез, базирующийся на термодинамической предпочтительности α,β -дизамещенных (*E*)-акролеинов.

На примере 2-гексилдец-2(*E*)-енала показано, что α,β -дизамещенные (*E*)-акролеины могут быть с высоким выходом превращены в (*Z*)-тризамещенные олефины, все заместители при связи C=C в которых отличны от метила. Используемая для этой цели реакция диалкилкупратов с аллильными бромидами, полученными из выше названных (*E*)-акролеинов через стадию соответствующих аллильных спиртов, протекает с регио- и стереоселективностью >92%.

С применением указанного подхода осуществлен синтез бензильного эфира 7-метил-3-пропилдека-2(*Z*),6(*Z*)-диенола; отвечающий последнему спирт является компонентом феромона яблонной плодовой гниль *Laspeyresia pomonella* L.

При выполнении этого синтеза обнаружена способность бензилокси-группы 2-алкил-4-бензилокси-2(*E*)-бутенилбромида, обладающего *транс*-бис-аллильной структурой, замещаться на алкил при действии диалкилкупратов.

Обнаружена необычайно легкая [1,3]-миграция фенилтильной группы в (*Z*)- и (*E*)-3-метил-4-фенилтиогепт-2-ен-1-олах, приводящая к 3-метил-2-фенилтиогепт-3(*E*)-ен-1-олу.

Публикации: Основное содержание диссертации изложено в 4 научных статьях.

Объем диссертации и ее структура. Диссертация изложена на 103 страницах машинописного текста и состоит из введения, литературного обзора по синтезу феромонов насекомых, содержащих ациклический (*Z*)-тризамещенный олефиновый фрагмент (1 глава), обсуждения результатов собственных экспериментальных исследований (2 глава), экспериментальной части (3 глава) выводов и списка цитированной литературы, включающего 150 наименований.

экспериментальных исследований (2 глава), экспериментальной части (3 глава), выводов и списка цитированной литературы, включающего 150 наименований.

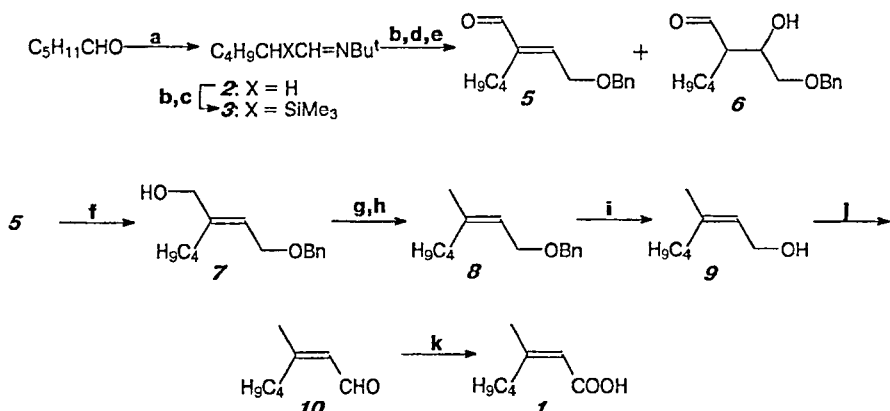
СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ.

1. Синтез 3-метилгепт-2-(*Z*)-еновой кислоты — полового аттрактанта бобовой зерновки.

В 1991 г Корк и сотр. показали, что половым аттрактантом бобовой зерновки, широко распространенного в тропической и субтропической зонах вредителя бобовых, является 3-метилгепт-2-(*Z*)-еновая кислота (**1**). Несмотря на кажущуюся простоту структуры, кислота **1** была получена только как минорный компонент (~20%) в смеси с 2(*E*)-изомером, а ее стереоселективный синтез, по нашим сведениям, до сих пор не описан.

Мы полагали, что кислота **1** может быть получена с высокой стереоселективностью при использовании для формирования (*Z*)-тризамещенной связи С=С разработанного в ЛПНС ИОХ РАН метода, базирующегося на термодинамической предпочтительности (*E*)-изомеров α,β -дизамещенных акролеинов.

Схема 1.



Реагенты: а) Bu^tNH_2 ; б) LDA/THF ; в) Me_3SiCl/THF ; д) $ОНССН_2OBn$ (**4**)/ THF , $-70^\circ C$; е) H_3O^+ ; ф) $NaBH_4$; г) $Py \cdot SO_3/THF$; г) $LiAlH_4/THF$; и) Li/ NH_3 ; ж) MnO_2/C_6H_{12} ; к) $Ag_2O/ EtOH-H_2O$, затем флеш-хроматография.

В соответствии с выбранной методологией, подходящими исходными веществами для построения ключевого (*E*)-акролеина **5** представлялись *трет.*-бутилимин гексаналя (**2**) и бензиловый эфир гликолевого альдегида (**4**).

Как показано на схеме 1, перекрестная конденсация депротонируемого с помощью LDA имина **2** с альдегидом **4** при $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ приводит с выходом 30% к смеси (~1:1) акролеина **5** с альдеолем **6**. Образование последнего удастся избежать при использовании в конденсации с альдегидом **4** вместо имина **2** его α -триметилсилильного (ТМС) производного, гладко получающегося из **2** по стандартной методике. В этом случае с выходом 55% был выделен (*E*)-акролеин **5**, содержащий <5% (*Z*)-изомера, что следует из сравнения в спектре ЯМР ^1H полученного вещества интегральных интенсивностей сигналов протонов СНО-группы для (*E*)- и (*Z*)-изомеров (δ 9.35 и 10.0 м.д., соответственно). Восстановление **5** NaBH_4 в EtOH при $0 - 10\text{ }^{\circ}\text{C}$ количественно дает аллильный спирт **7**, конфигурация которого подтверждена данными спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C , хорошо согласующимися с результатами, полученными ранее для родственных структур. Стереоспецифическое восстановление гидроксиметильной группы **7** до метильной выполнено через стадию отвечающего **7** сульфата, который без выделения был превращен с выходом 65% в бензиловый эфир **8** при обработке избытком LiAlH_4 . Дебензилирование **8** с помощью Li в жидком NH_3 приводит с выходом 81% к спирту **9**, окисленному активной MnO_2 в 2(*Z*)-альдегид **10**. Последний содержит ~10% (*E*)-изомера, что следует из сравнения в его спектре ЯМР ^1H интегральных интенсивностей сигналов групп MeC-3 (δ 1.95 и 2.17 м.д.) и СНО (δ 9.95 и 10.0 м.д.), характеристичных для (*Z*)- и (*E*)-изомеров, соответственно. Суммарный выход **10** и его (*E*)-изомера составил 75%. Окисление полученной смеси альдегидов влажной окисью серебра в стандартных условиях приводит к смеси кислоты **1** и ее 2(*E*)-изомера в соотношении ~ (9:1), что строго соответствует изомерному составу смеси исходных альдегидов. Индивидуальная кислота **1** выделена с помощью флеш-хроматографии, ее общий выход составил 12%, считая на альдегид **4**.

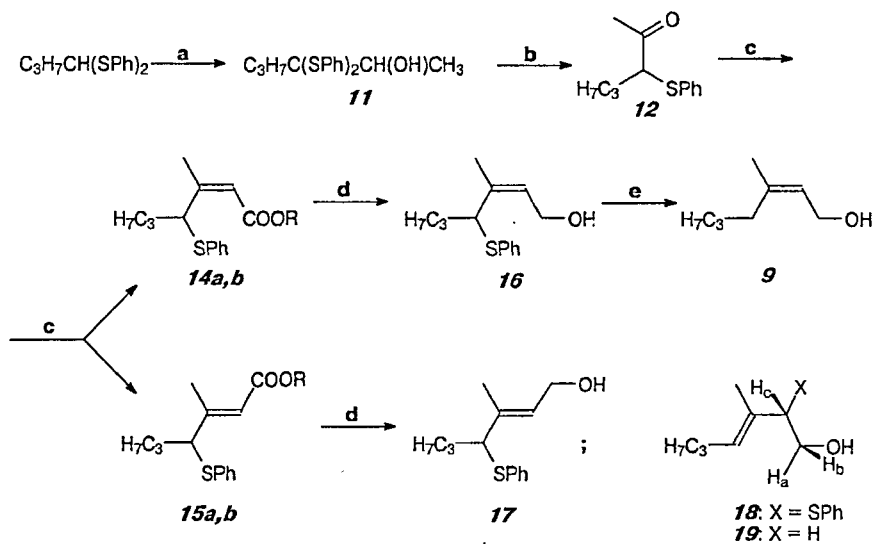
Строение неописанных ранее соединений **1** — **3**, **5** — **10** подтверждено элементарным анализом и совокупностью спектральных данных (ИК-, ЯМР ^1H - и ^{13}C -, масс-спектры). Так, в частности, в спектрах ЯМР ^{13}C соединений **1**, **8** — **10** регистрируются сигналы в области 23-25 и 30-34 м.д., характеристичные для

групп MeC-3 и $\text{H}_2\text{C-4}$ (*Z*)-изомеров, что, в совокупности с отсутствием сигналов при 15-19 и 40-42 м.д., характеристичных для указанных групп в (*E*)-изомерах, однозначно подтверждает приведенную на схеме 1 конфигурацию этих соединений.

Представлялось интересным сопоставить эффективность рассмотренного метода синтеза **1** и его альтернативного варианта, базирующегося на также разработанном в ЛПНС ИОХ РАН стереоселективном способе олефинирования метилкетонов по Петерсону, тем более, что материал по синтетическому приложению указанного подхода ограничен.

Поскольку стереоселективность олефинирования метилкетонов достигается в выше названном способе введением в положение С-3 метилкетона объемного фенилтильного заместителя, легко удаляемого из продукта реакции, мы планировали использовать в качестве исходных веществ для построения кислоты **1** 3-фенилтиокетон **12** и α -ТМС-производные алкилацетатов (**13a,b**) (схема 2).

Схема 2



13a - 15a: R = Me; **13b - 15b:** R = Bu^t

Реагенты: а) BuLi, TMEDA/ THF, 0 °С, затем CH₃CHO; б) TsOH/ C₆H₆, 80 °С; в) Me₃SiCH₂COOR (**13**, R=Me или Bu^t)/ LDA/ THF, -70 °С; д) [AlH₃]/ Et₂O; е) Na/ NH₃-C₆H₁₂/ ДБ18К6.

Неизвестный ранее кетон **12** был получен по методу Уоррена, исходя из ди(фенилтио)ацетата бутанала. Как показано на схеме 2, конденсация последнего с ацетальдегидом в присутствии ТМЕДА приводит с выходом 50% к спирту **11**, гладко расщепляющемуся при 15-ти минутном кипячении в бензоле с 0.4 эквивалента толуолсульфокислоты в целевой кетон **12**. Конденсация **12** с депротонируемым с помощью LDA α -ТМС-производным метилацетата (**13a**) приводит с выходом 82% к смеси \sim (92:8) эфиров **14a** и **15a**. Соотношение последних легко определяется из данных спектров ЯМР ^1H полученных смесей сравнением интегральных интенсивностей сигналов протонов групп MeC-3 (δ 1.93 и 2.22 м.д.) и HC-2 (δ 5.62 и 5.42 м.д.), характеристичных для (Z)- и (E)-изомеров, соответственно.

Конденсация **12** с α -ТМС-производным *трет.*-бутилацетата (**13b**) протекает с меньшей стереоселективностью и дает смесь эфиров **14b** и **15b** в соотношении (82:18) (данные спектра ЯМР ^1H).

Гидридное восстановление выделенных с помощью флеш-хроматографии индивидуальных эфиров **14a,b**, **15a,b** оказалось достаточно сложной реакцией. В стандартных условиях их восстановление с помощью $\text{LiAlH}_3(\text{OEt})$ или AlH_3 *in situ* сопровождается [1,3]-сдвигом PhS-группы и вместо ожидаемых спиртов **16** и **17**, соответственно, приводит в обоих случаях к 2-фенилтиоспирту **18**. Строение последнего установлено спектральными методами. Так, в его масс-спектре регистрируется пик молекулярного иона с m/z 236, пик иона $(\text{M}-\text{CH}_2\text{OH})^+$ с m/z 205 и пик иона $(\text{M}-\text{SPh})^+$ с m/z 127, а в ИК-спектре — полоса поглощения гидроксигруппы (ν 3560 cm^{-1}). В спектре ЯМР ^1H спирта **18**, измеренном на спектрометре <<Bruker-DRX-500>> в CDCl_3 , наблюдается двухпротонный триплет квадруплетов (1.28 м.д.), относящийся к протонам при C-6 и два однопротонных дублета триплетов (δ 1.95 и 1.97 м.д.), принадлежащие протонам при C-5. Сигналы же групп HOCH_2 и CHSPh образуют сильносвязанную систему ABC в области 3.70-3.80 м.д. Это свидетельствует, во-первых, о геминальном расположении HOCH_2 - и PhS-групп и, во-вторых, о том, что спирт **18** не является аллильным, поскольку сигнал CH_2OH -группы в последних регистрируется в более слабом поле.

Правильность интерпретации спектра ЯМР ^1H спирта **18** подтверждена итерационным расчетом по программе CALM (рис.1), выполненным Ю.А. Стреленко, которому автор выражает глубокую благодарность.

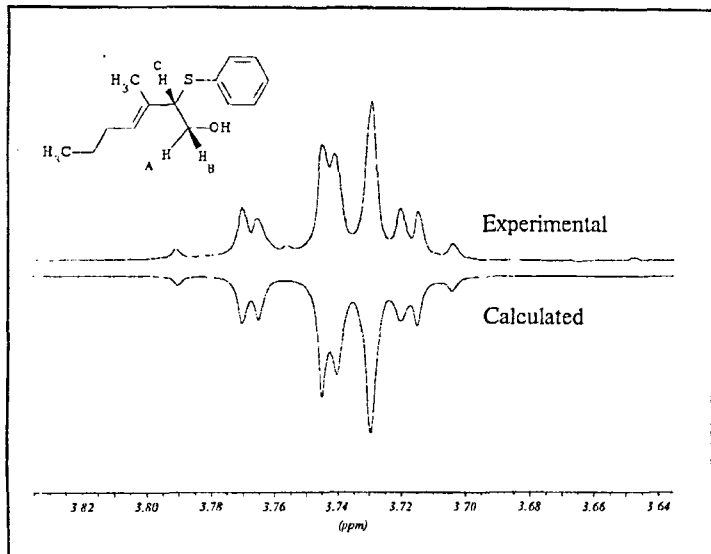


Рис. 1. Экспериментальный и рассчитанный по программе CALM фрагмент спектра ЯМР ^1H спирта **18**.

Определенные расчетным путем параметры спектра ЯМР ^1H спирта **18** в области 3.7–3.8 м.д. приведены в диссертации.

Конфигурация **18** установлена с помощью спектра ядерного эффекта Оверхаузера (ЯЭО), полученного с применением методики NOESY*, позволившего обнаружить пространственную близость протонов при C-5 с протонами MeC-3, а также винильного протона с протонами при C-1 и C-2, что возможно только при 3(*E*)-конфигурации **18**.

Тщательная отработка условий восстановления эфиров **14a,b**, **15a,b** показала, что оно может быть выполнено регио- и стереоселективно с помощью AlH_3 *in situ* при защите реакционной смеси от света на всех этапах получения и выделения продуктов реакции и использовании растворителей, не содержащих перекисных соединений. В этом случае из эфира **14b** с выходом 83% получен

* Автор выражает глубокую благодарность А.В. Бувичу за получение и помощь в интерпретации спектров ЯЭО веществ, синтезированных в этой работе.

индивидуальный спирт **16**, а из эфира **15b** — спирт **17**. Восстановление **14a** даже в указанных условиях сопровождается [1,3]-сдвигом PhS-группы и дает смесь спиртов **16** и **18** в соотношении (81:19) (данные спектра ЯМР ^1H).

Изложенные в диссертации данные о взаимопревращениях спиртов **16-18** в растворах, а также в условиях флеш-хроматографии позволяют заключить, что спирт **18** термодинамически более устойчив, чем его изомеры **16** и **17**, что, по-видимому, и является движущей силой [1,3]-миграции PhS-группы в последних.

Следует отметить, что в случае изученных ранее (*Z,Z*)- и (*E,Z*)-4-фенилтиофарнезолов миграция PhS-группы не наблюдалась.

Более того, в серии статей, посвященных механизму и стереохимии [1,3]-миграции PhS-группы в аллилсульфидах, Уоррен и соотр. показали, что эта реакция, легко протекающая в системах с терминальной связью $\text{C}=\text{C}$, не имеет места в системах с интернальной связью $\text{C}=\text{C}$. Полученные нами результаты показывают, что в случае аллилсульфидов **16**, **17** обобщения Уоррена и соотр. не оправдываются.

Восстановительное десульфирование индивидуального **16** с помощью суспензии Na в смеси гексан-жидкий NH_3 в присутствии дибензо-18-краун-6 (ДБ18К6) приводит к спирту **9**, очищенному от примеси регио-изомера **19** (~8%, данные ЯМР ^1H) с помощью ВЭЖХ. Полученный **9** тождественен, по данным ИК-, ЯМР ^1H - и ^{13}C -, а также масс-спектров, образцу, описанному выше. Его общий выход составил 10.3%, считая на $\text{C}_3\text{H}_7\text{CH}(\text{SPh})_2$, что значительно уступает выходу (26.6%) достигнутому в его синтезе по схеме 1.

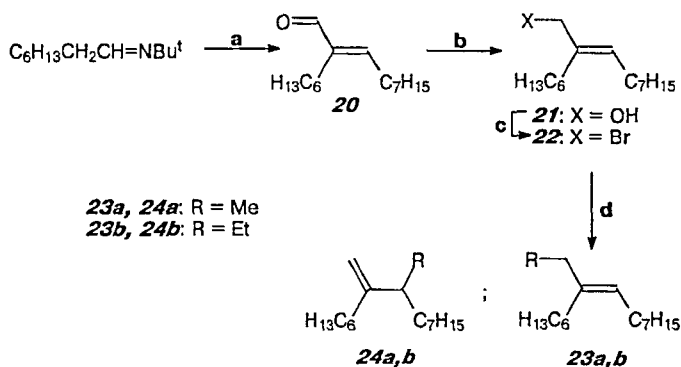
Получение спирта **9** формально завершает синтез кислоты **1**, поскольку окисление **9** в **1** описано выше.

Сравнение результатов синтеза спирта **9** и, следовательно, кислоты **1** двумя рассмотренными методами позволяет отдать предпочтение первому из них, в этом случае препаративно более простому и эффективному.

2. Изучение возможности построения (*Z*)-тризамещенных олефинов, все заместители при связи C=C в которых отличны от метила, на основе α,β -дизамещенных (*E*)-акролеинов.

Выполненные до начала данной работы синтеза (*Z*)-тризамещенных олефинов на основе α,β -дизамещенных (*E*)-акролеинов были, по существу, синтезами дизамещенных (*Z*)-метилолефинов, преимущественно изопреноидного ряда. С целью расширения границ применения изучаемого метода представлялось интересным исследовать возможность регио- и стереоселективного превращения дизамещенных (*E*)-акролеинов в (*Z*)-тризамещенные олефины, все заместители при связи C=C в которых были бы отличны от метила.

Схема 3.



Реагенты: а) LDA, затем $C_7H_{15}CHO$, затем H_3O^+ ; б) $NaBH_4$ / EtOH; в) PBr_3 / Py; д) R_2CuLi (R=Me или Et)/ Et_2O .

Удобной моделью для отработки подобных превращений является акролеин **20**, полученный с высоким выходом и стереоселективностью >98% при конденсации депротонируемого с помощью LDA *трет.*-бутилимина октаналь с октаналем при $-70^\circ C$ (схема 3).

Как показано на схеме 3, акролеин **20** количественно и стереоспецифически восстанавливается $NaBH_4$ в стандартных условиях в спирт **21**, превращенный с высоким выходом действием PBr_3 в присутствии пиридина в бромид **22**. Трансформация последнего в целевые олефины **23a,b** выполнена с помощью купратного метода, являющегося, как известно, наиболее регио- и

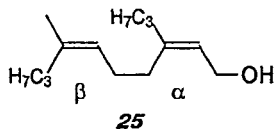
стереоселективным способом алкилирования аллилгалогенидов. Так, обработка **22** избытком Me_2CuLi в эфире при -50°C дает с выходом 88.5% 7-этилпентадец-7(*Z*)-ен (**23a**), а взаимодействие **22** с Et_2CuLi в тех же условиях приводит с выходом 85% к 7-пропилпентадец-7(*Z*)-ену (**23b**), примесь продуктов γ -алкилирования (**24a,b**) в которых составляет 3.5 и 7.5%, соответственно. Этот вывод следует из данных ВЭЖХ и спектров ЯМР ^1H и ^{13}C , в частности, из сравнения в спектре ЯМР ^1H полученных веществ интегральных интенсивностей сигналов винильных протонов при интернальной связи $\text{C}=\text{C}$, имеющейся в **23a,b** и при терминальной связи $\text{C}=\text{C}$, присутствующей в **24a,b** (δ 5.1 и 4.8 м.д., соответственно).

Строение индивидуальных **23a,b**, выделенных методом ВЭЖХ, подтверждено с помощью спектров ЯЭО, полученных с применением методики NOESY, позволивших обнаружить пространственную сближенность в этих соединениях HC-8 с протонами метильной группы алкильного заместителя при C-7, что возможно только при (*Z*)-конфигурации **23a,b**.

Таким образом, трехстадийное превращение модельного (*E*)-акролеина **20** в (*Z*)-тризамещенные олефины **23a,b** происходит с регио- и стереоселективностью >92%.

3. Изучение нового подхода к синтезу 7-метил-3-пропилдека-2(*Z*),6(*Z*)-диен-1-ола.

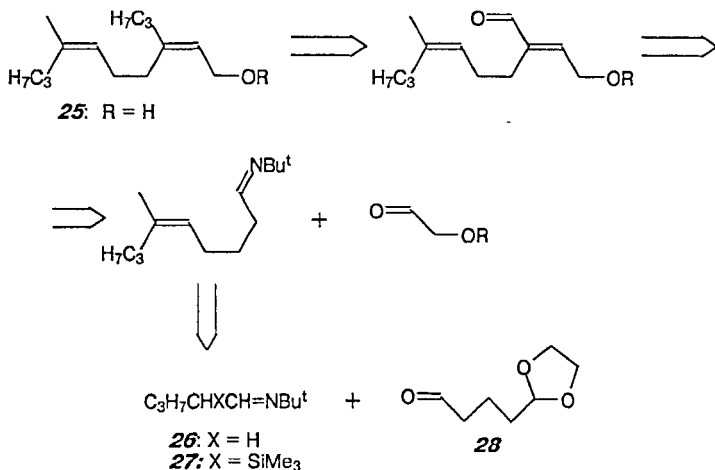
Интересным природным объектом для проверки общности сделанного вывода является 7-метил-3-пропилдека-2(*Z*),6(*Z*)-диен-1-ол (**25**) — компонент феромона яблонной плодовой гнильницы *Laspeyresia pomonella* L., содержащий в α -звене (*E*)-конфигурированную, а в β -звене — (*Z*)-конфигурированную пропильную группу.



Мы планировали осуществить синтез **25**, начиная с его β -звена, с использованием для формирования (*Z*)-тризамещенных связей $\text{C}=\text{C}$ метода, основанного на термодинамической предпочтительности (*E*)-изомеров α,β -

дизамещенных акролеинов. Как показывает ретросинтетический анализ (схема 4), в этом случае в качестве исходных веществ для построения **25** целесообразно использовать α -ТМС-производное (**27**) *трет.*-бутилимина пентаналь (**26**), гладко образующееся из коммерчески доступного пентаналь через стадию имида **26**, и моноэтиленацеталь глутарового альдегида (**28**).

Схема 4.

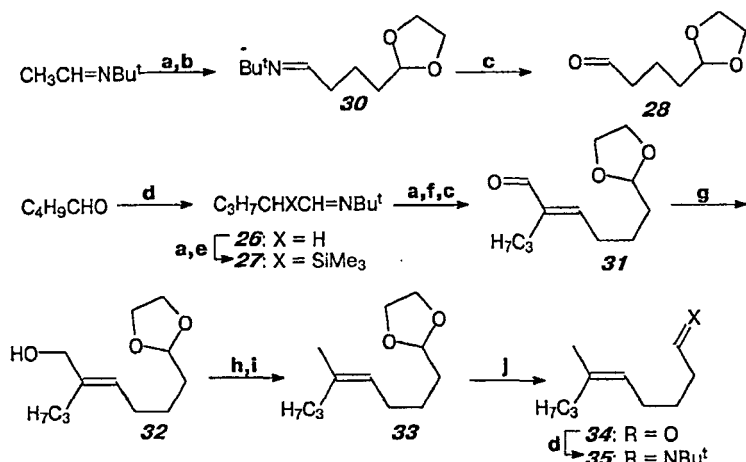


Последний получен (схема 5) по разработанной ранее методике алкилированием *трет.*-бутилимина ацетальдегида этиленацеталем 3-бромпропионового альдегида (**29**) с последующим гидролизом образующегося имида **30** при pH 4-4.5.

Конденсация депротонируемого с помощью LDA имида **27** с альдегидом **28** в смеси эфир-гексан (7:1) при -70°C и последующая обработка реакционной смеси $(\text{COOH})_2$ при pH 4-4.5 приводит с выходом 80% к (*E*)-акролеину **31**, содержащему <3% (*Z*)-изомера. Этот вывод следует из сравнения в спектре полученного вещества интегральных интенсивностей сигналов протонов групп CHO для (*E*)- и (*Z*)-изомеров (δ 9.35 и 10.0 м.д., соответственно). Восстановление **31** NaBH_4 в стандартных условиях количественно и стереоспецифически дает этанолспирт **32**, превращенный обработкой отвечающего ему сульфата избытком LiAlH_4 в ацеталь **33**. (*Z*)-Конфигурация последнего подтверждена данными спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C , хорошо согласующимися с результатами, полученными ранее для родственных структур.

Гидролиз ацетала **33** приводит к альдегиду **34**, количественно превращенному в имин **35** — исходное вещество для построения α -звена **25**.

Схема 5.



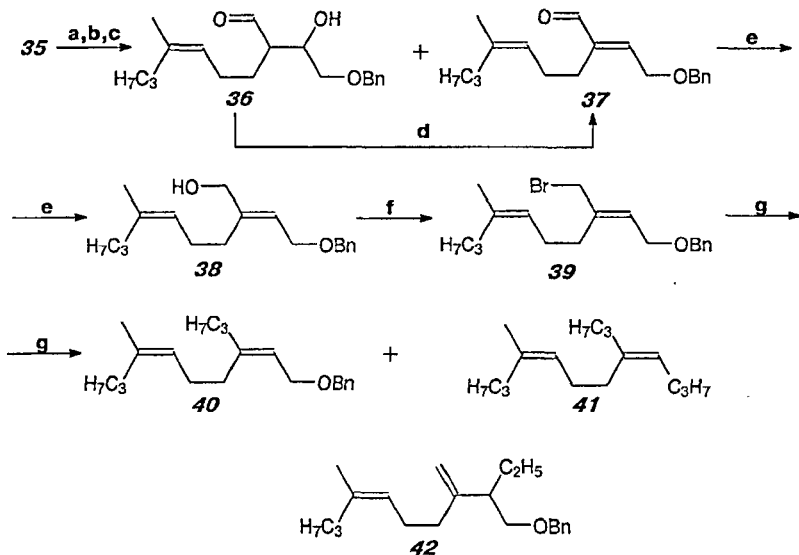
Реагенты: а) LDA; б) Br(CH₂)₂CH(OCH₂)₂ (**29**); в) pH 4-4.5; д) Bu^tNH₂; е) Me₃SiCl/ THF, -70 °С ф) **28**; г) NaBH₄/ EtOH; h) Py-SO₃/ THF; и) LiAlH₄/ THF; j) H₃O⁺.

Выполненная с этой целью конденсация депротонированного с помощью LDA имида **35** с упоминавшимся выше бензиловым эфиром гликолевого альдегида (**4**) даст смесь альдоля **36** и (*E*)-акролеина **37** в соотношении ~ (1:3.4), разделенную с помощью флеш-хроматографии (схема 6). Кипячением раствора **36** в ТГФ, содержащим HCl, получено дополнительное количество **37**, выход которого составил 35%. Свежеполученный образец **37** содержит ~8% (*Z*)-изомера (данные спектра ЯМР ¹H), содержание которого снижается до ~2% при выдерживании раствора **37** в хлороформе в атмосфере аргона в течение двух недель при 20 °С или в течение 5 ч. при 60 °С (запаянная ампула).

Восстановление **37** NaBH₄ в стандартных условиях с количественным выходом приводит к спирту **38**, превращенному обработкой PBr₃ в присутствии пиридина с выходом 73% в бромид **39**. Общий выход бромида **39** составил 12.6%, считая на ацетальальдегид **28**. Строение неописанных ранее соединений **26**, **27**, **31-39** подтверждено элементным анализом, а также данными ИК-, ЯМР ¹H- и ¹³C-, и масс-спектров, хорошо согласующимися с результатами, полученными ранее для родственных структур.

Обработка бромида **39** Et_2CuLi в условиях, описанных выше для бромида **22**, привела к неожиданным результатам. Целевой бензиловый эфир **40** был выделен при хроматографировании смеси продуктов реакции с выходом всего 10%, тогда

Схема 6.



Реагенты: а) $\text{LDA} -10^\circ\text{C} \rightarrow 0^\circ\text{C}$; б) **4**, $\text{Et}_2\text{O}-\text{C}_6\text{H}_{12}$ (10:1), -70°C ; в) H_3O^+ ; д) 3%-ная $\text{HCl}-\text{THF}$ (1:1, по объему); е) $\text{NaBH}_4/\text{EtOH}$; ф) PBr_3/Py ; г) $\text{Et}_2\text{CuLi}/\text{Et}_2\text{O}$.

как главным продуктом реакции, выделенным с выходом 40%, оказался, согласно данным спектроскопии ЯМР ^1H , дисен **41**. Действительно, в спектре этого вещества отсутствуют сигналы CH_2OBn -группы, а наблюдаемые сигналы четко интерпретируются как принадлежащие протонам групп CH_3 , CH_2CH_3 , $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$, $\text{CH}_2\text{C}=\text{C}$ и $\text{HC}=\text{C}$. При этом их интегральные интенсивности относятся как (9:6:3:10:2), что хорошо согласуется с формулой **41**.

Из литературы, цитируемой в диссертации, известно, что бензилокси-группа, в отличие от ацетатной и тозилатной, инертна в условиях реакции с диалкилкупратами не только в случае бензиловых эфиров насыщенных спиртов, но и в случае бензиловых эфиров алильных спиртов. Именно поэтому мы выбрали бензилоксиальдегид **4** для формирования α -звена спирта **25**.

Обнаруженная активность бензилокси-группы, входящей в *транс*-бис-алильную структуру α -звена бензилоксибромида **39**, в реакции с R_2CuLi

представляется нетривиальной и требует, по нашему мнению специального исследования.

Бензиловый эфир **40** выделен с помощью флеш-хроматографии в смеси ~ (5:1) с его региоизомером **42** (данные спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C) и очищен от примеси последнего методом ВЭЖХ. Отсутствие в чистом, по данным ВЭЖХ, образце **40** примеси **42** подтверждено данными спектров ЯМР ^1H и ^{13}C , в которых не обнаружено сигналов терминальной связи $\text{C}=\text{C}$ (δ 4.8 и 108 м.д., соответственно).

Строение индивидуального **40** подтверждено совокупностью спектральных данных, хорошо согласующихся с данными, описанными для родственных соединений. Его стереохимия дополнительно подтверждена с помощью спектра ЯЭО, полученного с использованием методики NOESY (рис. 2), в котором обнаружена пространственная сближенность метильной и метиленовой (CH_3CH_2) групп пропильного заместителя при С-3 с винильным протоном при С-2, что возможно только при 2(*Z*)-конфигурации **40**.

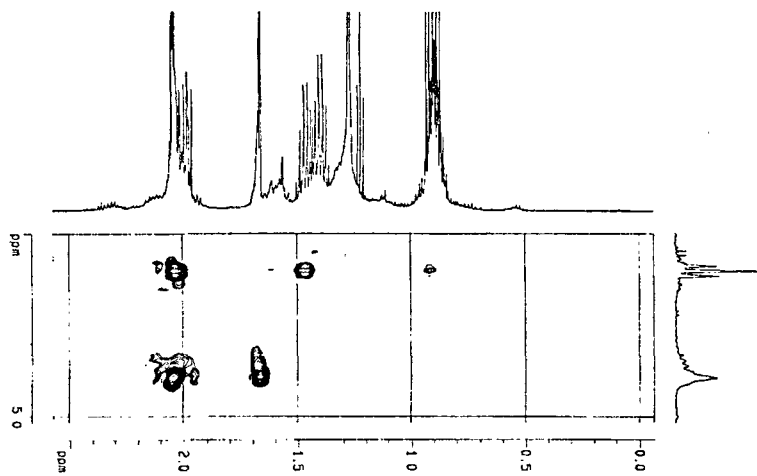


Рис. 2. Фрагмент спектра ЯЭО бензинового эфира 7-метил-3-пропилдека-2(*Z*),6(*Z*)-диен-1-ола (**40**).

Таким образом, выполненное исследование демонстрирует как новые области приложения высокостереоселективного метода синтеза (*Z*)-тризамещенных олефинов, базирующегося на термодинамической

предпочтительности (*E*)-изомеров α,β -дизамещенных акролеинов, так и границы его применения при построении (*Z*)-тризамещенных олефинов, все заместители при связи $C=C$ в которых отличны от метила. В этом случае ключевой промежуточный продукт — (*E*)-аллильный бромид, несущий алкильные заместители при C-2 и C-3, гладко и стереоселективно замещает атом брома на алкил под действием диалкилкупрата с образованием (*Z*)-тризамещенного олефина. Однако реакция осложняется, если заместителем при C-3 является бензилоксиметильная группа; в этом случае в стандартных условиях реакции с диалкилкупратом на алкил замещается не только атом брома, но и бензилокси-группа.

Выводы:

1. С помощью разработанных ранее в Лаборатории полинепредельных соединений ИОХ РАН методов построения дизамещенных (*Z*)-метилолефинов впервые осуществлены два альтернативных высокостереоселективных синтеза 3-метилгепт-2(*Z*)-еновой кислоты — полового аттрактанта бобовой зерновки *Callosobruchus analis*.
2. Показано, что более эффективным и препаративно удобным является синтез, базирующийся на термодинамической предпочтительности (*E*)-изомеров α,β -дизамещенных акролеинов.
3. На примере 2-гексилдец-2(*E*)-еналея отработан эффективный путь стереоселективного превращения α,β -диалкилзамещенных (*E*)-акролеинов через стадии соответствующих аллильных спиртов и бромидов в (*Z*)-тризамещенные олефины, все заместители при связи $C=C$ в которых отличны от метила.
4. Осуществлен двенадцатистадийный синтез бензилового эфира 7-метил-3-пропилдека-2(*Z*),6(*Z*)-диен-1-ола; отвечающий последнему спирт является компонентом феромона яблонной плодовой жоржки *Laspeyresia pomonella* L.
5. Обнаружено, что бензилокси-группа 2-алкил-4-бензилоксибут-2(*E*)-енилбромида, обладающего *транс*-бис-аллильной структурой, способна замещаться на этил при обработке диэтилкупратом.
6. Обнаружена необычно легкая [1,3]-миграция фенилтиогруппы в (*Z*)- и (*E*)-3-метил-4-фенилтиогепт-2-ен-1-олах с образованием 3-метил-2-фенилтиогепт-3(*E*)-ен-1-ола.

Основное содержание диссертации изложено в следующих статьях:

1. Grigor'eva N.Ya., Tsiklauri P.G., Buevich A.V. An unusual easy [1,3]-migration of the PhS group in 3-methyl-4-phenylthiohept-2-en-1-ols// Mendellev Commun., — 1998. — № 2. — p. 76-77.
2. Григорьева Н.Я., Циклаури П.Г., Бувич А.В. Синтез (*Z*)-тризамещенных олефинов, все заместители в которых отличаются от метильной группы, на основе α,β -дизамещенных (*E*)-акролеинов. // Изв. АН. Сер. хим. — 1998. — № 7. — С. 1381-1386.
3. Пинскер О.А., Циклаури П.Г., Григорьева Н.Я. Высокостереоселективный синтез полового феромона жуков *Callosobruchus analis* // Изв. АН. Сер. хим. — 1999. — № 7. — С. 1385-1388.
4. Григорьева Н.Я., Циклаури П.Г., Пинскер О.А. Альтернативный синтез полового феромона жуков *Callosobruchus analis* // Изв. АН. Сер. хим. — 1999. — № 7. — С. 1389-1392.

