

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт органической химии им. Н. Д. Зелинского
Российской академии наук

На правах рукописи

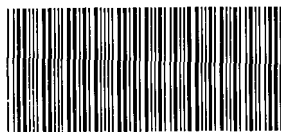
Поповский

Поповский
Виктор Александрович

**Новый метод построения 2-замещенных (2Z,4E)-5-
арилпента-2,4-диенов и использование его в синтезе
антибиотиков группы стробилуринов**

02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
кандидата химических наук



005058658

Москва, 2013

16 МАЯ 2013

Работа выполнена в Лаборатории полинепределных соединений
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук

Научный руководитель: доктор химических наук ФГБУН ИОХ им.
Н.Д. Зелинского РАН, ведущий научный
сотрудник лаборатории полинепределных
соединений № 7
Григорьева Наталья Яковлевна

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор,
Химический факультет МГУ им. М.В.
Ломоносова
Ненайденко Валентин Георгиевич

доктор химических наук, профессор ФГБУН
ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН, ведущий
научный сотрудник лаборатории тонкого
органического синтеза № 11
Смит Вильям Артурович

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки Институт
элементоорганических соединений им. А.Н.
Несмеянова Российской академии наук

Защита состоится **21** мая 2013 г. в **11** часов на заседании диссертационного
совета Д 002.222.01 при Федеральном государственном бюджетном
учреждении науки Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН
(ИОХ РАН) по адресу: 119991, Москва, Ленинский проспект, 47
(secretary@ioc.ac.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИОХ РАН.

Автореферат разослан 16 апреля 2013 г.

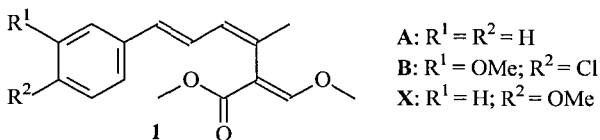
Ученый секретарь
диссертационного совета
Д 002.222.01



д.х.н. Родиновская Л.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Стробилурины (стробилуриновые антибиотики) — группа природных биологически активных соединений, открытая в 1977 г. и насчитывающая к настоящему времени 15 представителей. По своему химическому строению стробилурины являются производными (3*Z*,5*E*)-6-арил-3-метил-2-(метоксиметилен)гекса-3,5-диеновой кислоты общей формулы 1, различающимися заместителями в ароматическом кольце. Некоторые представители стробилуринов, являющиеся целью настоящей работы, представлены ниже:



Интерес к этим соединениям вызван их способностью разобщать дыхательную цепь в живой клетке и благодаря этому подавлять рост и развитие различных паразитических грибов и некоторых бактерий. Исследование процесса клеточного дыхания с помощью стробилуринов привело к открытию ряда важных его особенностей. Высокая биологическая активность и непереносимое наличие (*E,Z,E*)-арилтриенового фрагмента в их молекуле делают стробилурины интересными объектами не только для биологических, но и для химических исследований. Поскольку к началу данной работы эффективных и стереоселективных методов построения стробилуринов, вообще, и сборки сопряжённого (*E,Z*)-метилдиенового фрагмента, входящего в их структуру, в частности, известно не было, разработка методов синтеза стробилуринов является актуальной научной задачей.

Цель работы. В соответствии с вышеизложенным основной целью настоящей работы является разработка метода построения 2-замещённых (2*Z*,4*E*)-5-арил-2,4-пентадиенов и выполнение синтеза стробилуринов А, В и X на его основе.

Научная новизна и практическая значимость работы. На примере коричневого альдегида и его 4-метокси- и 3-метокси-4-хлорпроизводных впервые

систематически изучена конденсация α,β -непредельных альдегидов с алифатическими алдимидами, что позволило получить с хорошими выходами и стереоселективностью >98% O-защищённые (2*E*,4*E*)-5-арил-2-(2-гидроксиэтил)пента-2,4-диенали, содержащие арилдиеновый каркас стробилуринов А, В и Х. Найденны условия шестистадийной трансформации полученных диеналей в соответствующие им метил-(3*Z*,5*E*)-6-арил-3-метилгекса-3,5-диеноаты с минимальным (менее 5%) нарушением стереохимии диеновой системы на каждой стадии, что позволило осуществить формальный синтез стробилуринов А и Х, а также полный синтез стробилурина В. Обнаружены особенности химического поведения функционализированных арилпентадиенов в зависимости от замещения в ароматическом ядре, с одной стороны, и от природы O-защитных групп — с другой. Разработанный в диссертации подход к стереоселективному построению функционализированных сопряжённых (*Z,E*)-арилпентадиенов, как и найденные способы изменения функциональных групп в таких соединениях с минимальным (< 5%) изменением их конфигурации, расширяют методологию химии диенов, в целом, и могут быть применены для синтеза других соединений, содержащих 2,5-дизамещённый (2*Z*,4*E*)-пентадиеновый фрагмент.

Публикации и апробация работы. По результатам работы опубликовано 5 научных статей. Результаты работы были представлены также на XIV Менделеевском съезде по общей и прикладной химии и на IV Молодёжной конференции ИОХ РАН.

Структура и объём диссертации. Материал диссертации изложен на 96 страницах и включает 22 схемы, 4 таблицы и 1 рисунок. Работа состоит из введения, обзора литературы по доказательству строения, некоторым аспектам биологической активности и синтезу стробилуринов, обсуждения собственных экспериментальных результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы, включающего 89 наименований.

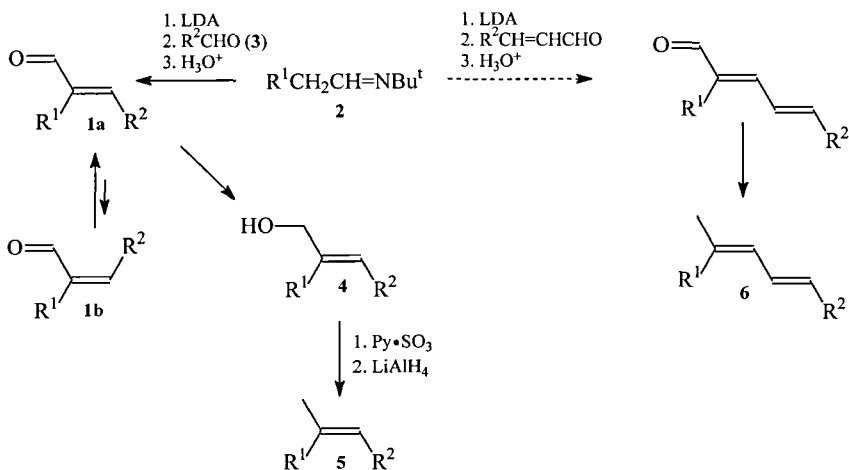
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Обоснование выбора метода синтеза стробилуринов

Ранее в лаборатории полинепредельных соединений ИОХ РАН был разработан оригинальный подход к построению интернальной (*Z*)-тризамещенной C=C-связи, который был успешно применён в синтезе ряда природных соединений (*Z*)-изопреноидной структуры (долихолы, полипренолы, феромоны некоторых насекомых).

Этот подход базируется на термодинамической предпочтительности 2,3-дизамещенных (*E*)-еналей **1a** (схема 1) в сравнении с их (*Z*)-изомерами **1b**, что обеспечивает более чем 95%-ное содержание *E*-изомера в равновесной смеси.

Схема 1

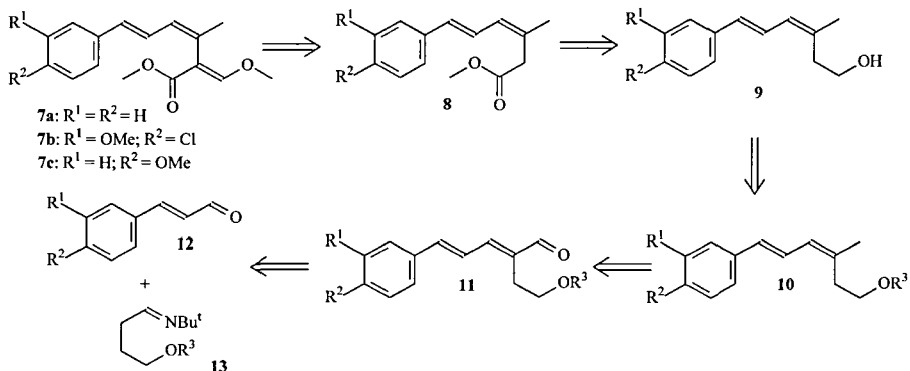


Оптимальным способом получения еналей **1a** является направленная перекрёстная конденсация депротонированных с помощью LDA алдиминов **2** с соответствующими алифатическими альдегидами **3**. После кислотной обработки реакционной смеси целевые (*E*)-еналы **1a** получают со стереохимической чистотой свыше 95%. Восстановительная трансформация **1a** через стадии аллильных спиртов **4** и соответствующих им сульфозфиров по методу Кори даёт (*Z*)-метилолефины **5**.

α,β -Непредельные альдегиды в рассмотренной последовательности превращений ранее не изучались, хотя их вовлечение в приведённые реакции представляет интерес, как возможный метод построения 2,5-дизамещенных (2*Z*,4*E*)-пентадиенов **6**, структурного фрагмента, встречающегося в ряде природных соединений, в том числе и в стробилуринах (**7**).

В свете такого подхода нами был проведён ретросинтетический анализ молекулы стробилуринов (**7**) (схема 2). Как видно из схемы, целевые вещества могут быть получены через стадию соответствующих арилдиеновых метилкарбоксилатов **8**, которые, в свою очередь, мы рассчитывали получить через стадию диенолов **9**, образующихся при депротекции их эфиров **10**.

Схема 2



Необходимую (3*Z*,5*E*)-конфигурацию арилдиеновой системы связей C=C эфиров **10**, как следует из сказанного выше, мы рассчитывали обеспечить на стадии диеналей **11** и сохранить её в последующих трансформациях.

Поскольку превращение метилкарбоксилатов **8** в стробилурины **7** было описано в литературе на примере **7a** ($R^1 = R^2 = H$) и **7b** ($R^1 = OMe, R^2 = Cl$), мы сосредоточили внимание на разработке путей стереоселективного синтеза именно эфиров **8**.

Необходимые для этого диеналы **11** могут быть получены перекрестной конденсацией альдегидов **12** с *трет.*-бутилимином *O*-защищённого 4-гидроксипутанала-1 (**13**).

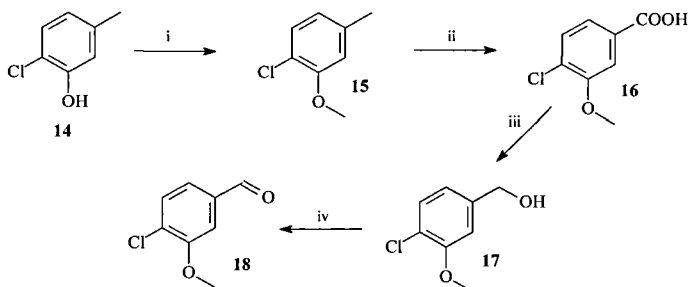
Получение исходных соединений

В качестве объектов синтеза для проверки реализуемости предлагаемой схемы построения молекулы стробилуринов были выбраны стробилурин А (**7a**), не имеющий заместителей в ароматическом ядре, и стробилурины В (**7b**) и Х (**7c**), содержащие заместители, противоположные по своему электронному влиянию на арилдиеновую систему связей C=C. Необходимые для синтеза стробилуринов А и Х альдегиды **12a,c** коммерчески доступны, тогда как необходимый для синтеза стробилурина В 3-метокси-4-хлоркоричный альдегид (**12b**) не был описан в литературе.

Его синтез мы осуществили, исходя из доступного 3-гидрокси-4-хлортолуола (**14**), как показано на схемах 3 и 4.

Метилирование толуола **14** диметилсульфатом и окисление полученного метокси-производного **15** с помощью KMnO_4 в водно-пиридиновом растворе по модифицированной нами литературной методике позволили получить с высоким выходом 3-метокси-4-хлорбензойную кислоту (**16**).

Схема 3

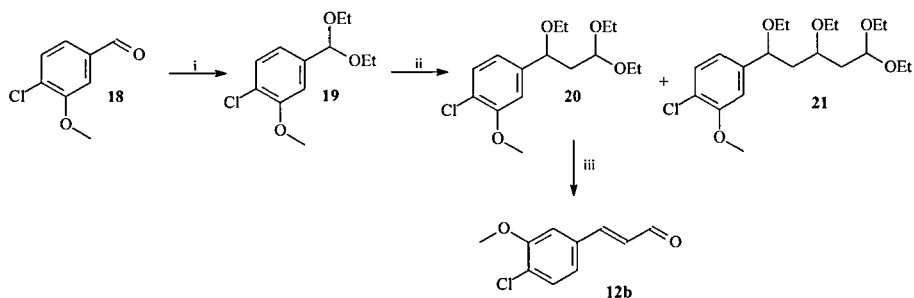


Реагенты и условия: i: $(\text{MeO})_2\text{SO}_2/\text{ацетон}$, K_2CO_3 , 86 %; ii: $\text{KMnO}_4/\text{H}_2\text{O} - \text{Py}$, 50 °C, 8 ч, 87 %; iii: $\text{LiAlH}_4/\text{THF}$, 25 °C, 3 ч, 93 %; iv: $\text{PCC}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$, 93 %.

Трансформация карбоксильной группы кислоты **16** в формильную последовательным восстановлением кислоты **16** алюмогидридом лития до спирта **17** и окислением последнего с помощью РСС привела к альдегиду **18** с выходом 64 % на 4 стадии.

Для превращения альдегида **18** в целевой альдегид **12b** мы использовали метод Назарова-Макина, заключающийся в конденсации диэтилацеталей альдегидов с винилэтиловым эфиром с последующим гидролитическим расщеплением полученных этоксиацеталей до α,β -ненасыщенных альдегидов. Для реализации такого подхода альдегид **18** был переведён в диэтилацеталь **19** в абсолютном этаноле действием этилортоформиата в присутствии каталитических количеств HClO_4 , что позволило получить ацеталь **19** с выходом 85 %, содержащий (по данным ЯМР ^1H) не более 4% исходного альдегида.

Схема 4



Реагенты и условия: i: $\text{CH}(\text{OEt})_2/\text{EtOH}$, HClO_4 , 20 °C, 5.5 ч; ii: $\text{CH}_2=\text{CHOC}_2\text{H}_5/\text{Et}_2\text{O}$, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$; iii $\text{NaOAc} \cdot 3\text{H}_2\text{O}/\text{AcOH}$, 90 °C, 4 ч.

Взаимодействие ацетала **19** с винилэтиловым эфиром в присутствии каталитических количеств безводного ZnCl_2 (в виде его раствора в этилацетате) приводит к трудноразделимой смеси этоксиацетала **20** с исходным ацеталем **19** и продуктом последовательного присоединения к нему двух молекул винилэтилового эфира — ацеталем **21** в соотношении (6:1.5:1) (данные хромато-масс-спектрометрии). Заменой ZnCl_2 на $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ удалось повысить

выход этоксиацетала **20** до 80-84%, снизив при этом содержание продукта **21** в смеси до 5%. Полученная смесь без дополнительной очистки использовалась на следующей стадии.

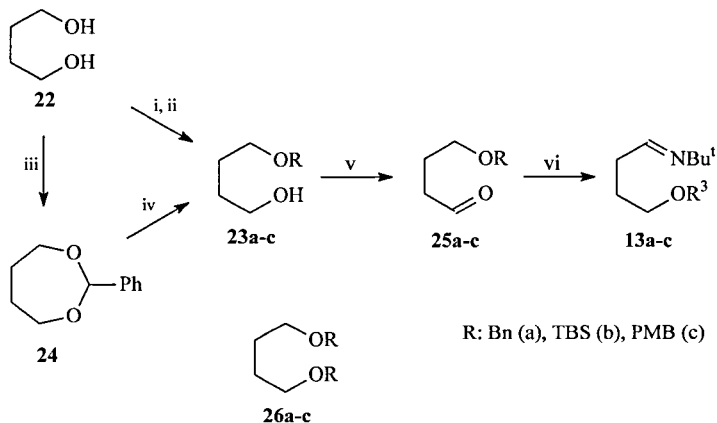
Гидролитическое расщепление этоксиацетала **20** действием эквивалентного количества $\text{CH}_3\text{COONa} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ в ледяной уксусной кислоте приводит к целевому еналю **12b**, выделенному в кристаллическом состоянии, с общим выходом 57%, в пересчёте на альдегид **18**.

Второй необходимый компонент для получения диеналей **11** — O-защищённые имины **13** (схема 5). Существенное значение при выборе защитной группы в имидах имеют её устойчивость в условиях как конденсации, так и последующих реакций, с одной стороны, и лёгкость снятия без нарушения стереохимии диеновой системы, с другой. Учитывая эти обстоятельства, для изучения принципиальной возможности предлагаемого нами пути синтеза эфиров **8** на первом этапе работы была изучена конденсация еналя **12a** с *трет.*-бутилимином 4-бензилоксибутанала-1 (**13a**), поскольку бензильная защитная группа представлялась наиболее устойчивой в условиях реакции.

Однако, из-за ожидаемых трудностей с хемоселективным снятием бензильной защиты была изучена также конденсация **12a** с *трет.*-бутилимином **13b**, несущим легко удаляемую TBS-защитную группу. Дополнительно, в поисках компромиссного варианта, была изучена также конденсация **12a** с имином **13c**, содержащим 4-метоксибензильную (PMB) защитную группу.

Исходным веществом для получения иминов **13a-c** стал доступный бутандиол-1,4 (**22**) (схема 5). Обработка его Na-алкоголята 0.3 эквивалента (считая на бутандиол) TBSCl позволила получить моноэфир **23b** с выходом 100% (на TBSCl) и избежать образования бисэфира **26b**. Аналогично, с использованием 4-метоксибензилоксибромидом, был получен моноэфир **23c** с выходом 68%. В литературе описан аналогичный способ и для получения моноэфира **23a**, однако избежать образования соответствующего бисэфира **26a** в этом случае не удаётся.

Схема 5



Реагенты и условия: *i* (для **23b**): NaH, THF, TBSCl (0.3 экв.), 20 °С, 30 мин; *ii* (для **23c**): NaH, THF, 4-MeOC₆H₄CH₂Br (0.3 экв.), 20 °С, 30 мин; *iii*: PhCHO, бензол, кат. TsOH, кипячение 8.5 ч; *iv*: AlCl₃ - LiAlH₄ (3:1), Et₂O, 0 °С, 30 мин, затем 20 °С, 3 ч; *v*: PCC, AcONa, CH₂Cl₂, 3 ч; *vi*: Bu^tNH₂, Et₂O, мол. сита 4Å, 20 °С, 8 ч.

Поэтому эфир **23a** был получен восстановительным расщеплением известного ацетала **24** действием [AlH₃] *in situ* (выход на бутандиол 70%). Окисление моноэфиров **23a-c** с помощью PCC в дихлорметане (в случае **23b** — в присутствии ацетата натрия) с хорошими выходами даёт ранее описанные альдегиды **25a-c**, количественно превращенные действием *трет.*-бутиламина в присутствии молекулярных сит 4 Å в целевые имины **13a-c**.

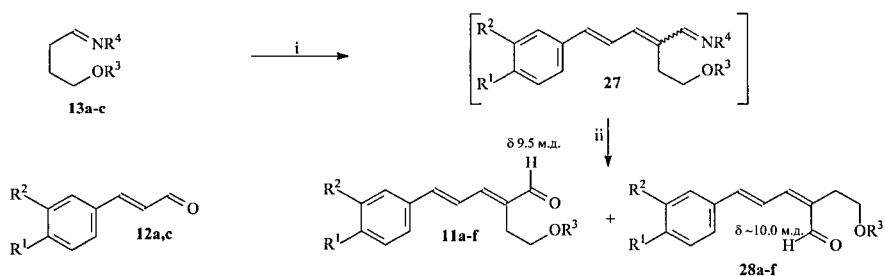
Построение сопряжённой арилдиеновой системы связей C=C стробилуринов: синтез 2,5-дизамещённых (2*E*,4*E*)-пента-2,4-диеналей (11a-g)

Конденсация депротонированных с помощью LDA иминов **13a,c** с альдегидами **12a,c** после обработки реакционной смеси 3%-ным водным раствором HCl приводит к неожиданно устойчивым альдимидам **27a,b,e,f** (схема 6), наличие которых в реакционных смесях следует из данных спектров

ЯМР ^1H ($\delta_{\text{CH=N}}$ 7.85 м.д.). Полученные имины без выделения были превращены в целевые диеналы **11a,b,e,f** кипячением в 20%-ном водном ацетоне в присутствии каталитических количеств H_2SO_4 в течение 5 часов (схема 6, таб. 1).

Конденсация депротонированного имиона **13b** с альдегидами **12a,c** в аналогичных условиях приводит к менее устойчивым альдимином **27c,d**, которые превращаются в целевые диеналы **11c,d** уже при обработке реакционной смеси водным раствором щавелевой кислоты (pH 4) при 20 °C в течение 2.5 часов.

Схема 6



11, 27, 28	a	b	c	d	e	f
	R ¹	H	MeO	H	MeO	H
	R ²	H	H	H	H	H
	R ³	Bn	Bn	TBS	TBS	PMB

12	a	c
	R ¹	H
	R ²	H

13	a	b	c
	R ³	Bn	TBS
	R ⁴	Bu ¹	Bu ¹

Реагенты и условия: i: LDA/THF – C_6H_{14} , 0 °C, 30 мин, затем **12a,c**, -80 °C, 1 ч, -80 °C → 0 °C, 4 ч; ii: H_3O^+ .

Конфигурационная чистота выделенных с выходом 70-90 % диеналей **11a-f** следует из данных их спектров ЯМР ^1H . В них соотношение интегральных интенсивностей пиков СНО-групп возможных изомеров (δ 9.50 м.д. (2*E*-изомер) и δ 10.01 (2*Z*-изомер)) составляет (98.5 : 1.5). Подробно доказательство структуры (2*E*,4*E*)-диеналей **11** и их (2*Z*,4*E*)-изомеров приведено далее на примере диеналей **11g** и **28g** (см. стр. 12-13).

Как видно из таблицы 1, выходы диеналей **11c,d** (с TBS-защитной группой) оказываются в целом на 15-20% ниже по сравнению с диеналами **11a,b**, содержащими Bn-защитную группу. В то же время сами диеналы **11c,d** оказались менее удобными в работе в виду их меньшей стабильности при хроматографии и просто при хранении. В случае диеналей с 4-метоксибензильной защитной группой выход в реакции конденсации сильно различается для диеналей **11e** и **11f**. И если в первом случае он не уступает выходу диенала **11a** с бензильной защитной группой, то во втором оказывается вдвое ниже по сравнению с соответствующим диеналем **11b**.

Таблица 1

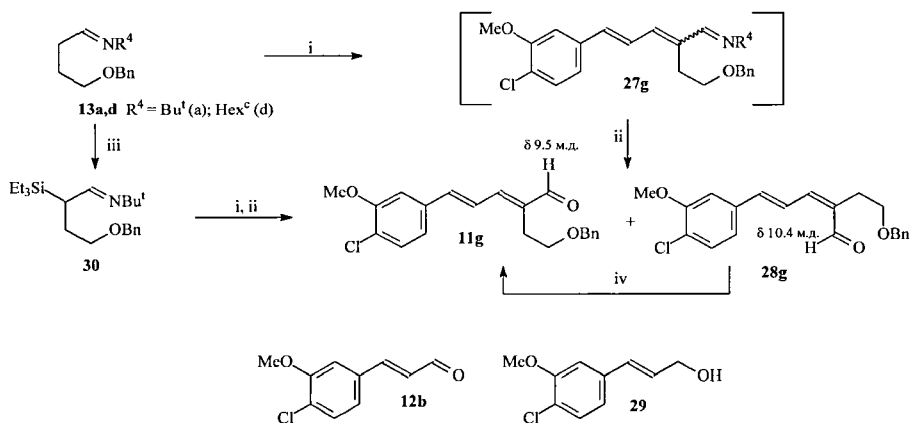
Выход диеналей **11** в зависимости от компонентов конденсации.
(пояснения см. в тексте)

Альдегиды	Имины	Выход диеналей 11 (%)
12a	13a	80 (11a)
	13b	65 (11c)
	13c	78 (11e)
12b	13a	40 (11g)
	30	60 (11g)
	13b	-
	13c	-
12c	13a	90 (11b)
	13b	67 (11d)
	13c	50 (11f)

Базируясь на полученных результатах, синтез диенала **11g** с 3-метокси-4-хлор-замещением в ароматическом ядре был изучен только на примере конденсации альдегида **12b** с имином **13a**. Их конденсация в условиях, идентичных использованным для получения диеналей **11a-f**, приводит, после кислотного гидролиза промежуточного альдимины **27g**, к целевому диеналу **11g** с выходом 40% (табл. 1) и содержанием (2*Z*,4*E*)-изомера **28g**, как и в случае диеналей **11a-f**, менее 2% (данные ЯМР ¹H) (схема 7).

Отметим, что среди побочных продуктов реакции в этом случае методом ЯМР ^1H был идентифицирован 3-метокси-4-хлоркоричный спирт (**29**) (схема 7), количество которого было оценено методом ЯМР ^1H примерно в 15%, тогда как в случае диеналей **11a-f** соответствующие спирты обнаруживаются лишь в следовых количествах. Это позволило предположить, что альдегид **12b** участвует не только в конденсации с депротонированным имином **13a**, но и в параллельно протекающей реакции Канныцаро.

Схема 7



Реагенты и условия: i: LDA/THF – C_6H_{14} , 0°C , 30 мин, затем **12b**, -80°C , 1 ч, $-80^\circ\text{C} \rightarrow 0^\circ\text{C}$, 4 ч; ii: H_3O^+ ; iii (для **13a**): LDA/THF – C_6H_{14} , -20°C , затем Et_3SiCl , -80°C , 30 мин., $-80^\circ\text{C} \rightarrow 0^\circ\text{C}$, 4 ч; iv: CHCl_3 , 100°C (запаянная ампула), 1 ч.

Спирт **29** ранее описан не был. Его строение однозначно доказано встречным синтезом — получением **29** с выходом 98% при восстановлении альдегида **12b** NaBH_4 в водном этаноле.

Эффективность получения диеналей **11g** не удалось повысить ни заменой имином **13a** на его *N*-циклогексильный аналог **13d**, ни проведением реакции в присутствии ГМФА. Более того, в присутствии ГМФА выход целевого диеналей

11g снизился до 27%, тогда как выход спирта **29** составил 30% от исходного **12b**.

Ещё один способ повысить реакционную способность иминов в реакциях конденсации — введение в α -положение ими́на триалкилсилильной группы, что повышает нуклеофильность получающегося при металлировании ими́на аниона с центром на α -атоме углерода.

Необходимое для реализации такого подхода триэтилсилильное производное ими́на **13a** (имин **30**, схема 7) было получено с выходом более 90% депротонированием **13a** с помощью LDA и последующей обработкой полученного Li-производного триэтилхлорсиланом. Введение депротонированного ими́на **30** в реакцию с альдегидом **12b** в условиях, близких к использованным в конденсации с участием ими́на **13a**, привело с выходом

~70 % к смеси диенала **11g** с его (2*Z*,4*E*)-изомером **28g** в соотношении 7:3, тогда как количество спирта **29** в смеси не превышало 2% (данные ЯМР ^1H). Оба изомера, **11g** и **28g**, были выделены хроматографически. Их строение

однозначно доказано с использованием масс-спектрометрии высокого разрешения (HRMS) и спектроскопии ЯМР ^1H , в частности, с применением метода NOE. Так, для диенала **11g** методами C-H-корреляции и COSY были найдены параметры δ и J для атомов H диеновой

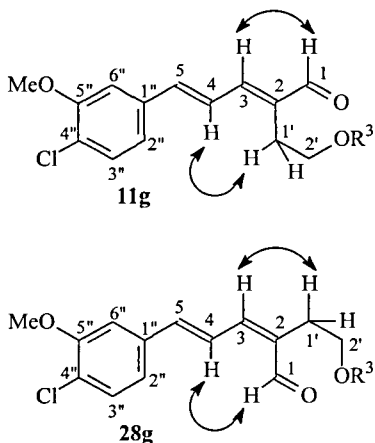


Рис. 1. Экспериментальный NOE в диеналах на примере **11g** и **28g**

системы (δ 6.95 м.д., дублет, $J = 16.2$ Гц; δ 7.09 м.д., дублет, $J = 11.0$ Гц; δ 7.31 м.д., дублет дублетов, $J_1 = 16.2$ Гц, $J_2 = 11.0$). При этом протон с дублетным сигналом с δ 7.09 м.д. обнаруживает NOE (33.9%) с протоном формильной группы, тогда как протон с дублет дублетным сигналом дает NOE (5%) с протонами аллильной CH_2 -группы. Эти данные позволяют, во-первых, отнести

дублет с δ 7.09 м.д. к HC(3), а, во-вторых, сделать заключение о (*E*)-конфигурации связи $C^2=C^3$. Второй дублетный сигнал в спектре ЯМР ^1H диенала **11g** (δ 6.95 м.д.) был отнесен, соответственно, к HC(5). Величина его КССВ с HC(4) (16.2 Гц) свидетельствует о (*E*)-конфигурации связи $C^4=C^5$ (рис. 1). Аналогично было доказано строение (*2Z*)-изомера диенала **11g** — диенала **28g**. Наличие NOE (14%) в спектре ЯМР ^1H диенала **28g** между протоном с дублет дублетным сигналом с δ 7.70 м.д. и протоном формильной группы говорит о *Z*-конфигурации $C^2=C^3$ -связи, что также подтверждается наличием NOE (7.5%) между протоном с дублетным сигналом, δ 7.12, и протонами аллильной CH_2 -группы.

Анализ спектров ЯМР ^1H с использованием методов C-H-корреляции, COSY и NOE, как это показано на примере диенала **11g**, позволил надёжно доказать и (*2E,4E*)-конфигурацию диеналей **11a-f**.

Учитывая термодинамическую предпочтительность (*E,E*)-диеналей **11a-f**, мы изучили возможность изомеризации диенала **28g** в целевой **11g** и показали, что нагревание раствора **28g** в хлороформе в запаянной ампуле (100 °C, 1 час) практически количественно даёт целевой диеналь **11g**.

Таким образом, нам удалось с хорошими выходами и стереоселективностью более 98% построить арилдиеновый скелет стробилуринов, который предстояло превратить в целевые соединения путём трансформаций функциональных групп (CHO и CH_2OR), имеющих в диеналах **11** в метильную и метилкарбоксилатную группы эфиров **8**, сохранив при этом конфигурацию арилдиеновой системы связей $\text{C}=\text{C}$.

Разработка методов стереоспецифической восстановительной трансформации формильной группы диеналей 11a-g в метильную

Трансформация формильной группы диеналей **11a-g** в метильную начинается с её восстановления с помощью NaBH_4 в водном этаноле, что

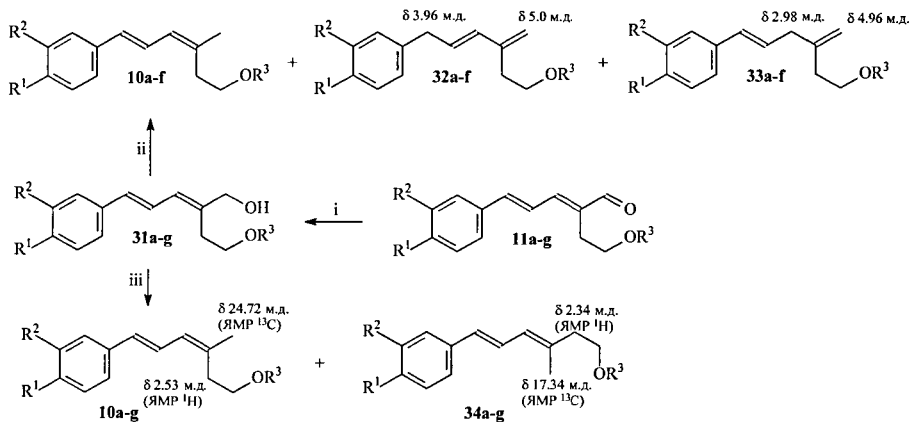
практически количественно даёт диенолы **31a-g** с полным сохранением конфигурации C=C-связей диеновой системы (схема 8). Строение диенолов **31a-g** подтверждено элементным анализом и совокупностью физико-химических методов исследования, в том числе масс-спектрометрией высокого разрешения и ЯМР ^1H с использованием метода NOE, как это описано выше на примере диеналей **11a-g** (см. стр 12).

Ожидаемо более сложной задачей оказалось сохранение конфигурации диеновой системы связей C=C при трансформации гидроксиметильной группы полученных диенолов до метильной. В этом направлении прежде всего было изучено превращение диенолов **31a-g** с помощью комплекса $\text{Pu}\cdot\text{SO}_3$ в сульфозфиры и восстановление последних (без выделения) с помощью LiAlH_4 . Этот способ хорошо себя зарекомендовал при восстановительном дегидроксилировании аллильных спиртов.

В рассматриваемом случае метод даёт в качестве главных продуктов реакции с выходами 55 — 60 % необходимые диеновые эфиры **10a-f**, строение которых подтверждено данными спектроскопии ЯМР с привлечением методик C-H-корреляции, COSY и NOE, как это описано выше для диеналя **11g**. В случае диенола **31g** реакция дала только смесь неидентифицируемых продуктов.

Однако, диеновые эфиры **10a-f** не являются единственными продуктами реакции (схема 8). В спектрах ЯМР ^1H , помимо их сигналов, обнаруживались также слабые, но чётко выраженные сигналы двух примесных веществ, общее количество которых в случае диенолов **31a,e** не превышало 6%, а в случае диенолов **31b,d,f** становится весьма заметным (табл. 2). Поскольку в масс-спектрах высокого разрешения смесей продуктов восстановления фиксируются единственные ионы M^+ , $(\text{M}+\text{Na})^+$ и $(\text{M}+\text{K})^+$, мы предположили, что примесные вещества являются изомерами эфиров **10a-f** по положению связей C=C. Данные спектроскопии ЯМР ^1H позволили установить строение этих изомеров и приписать эфирам с большим содержанием в смесях структуры **32a-f**, а эфирам с меньшим содержанием в смесях — структуры **33a-f**.

Схема 8

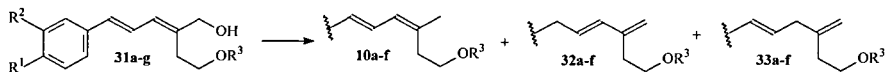


	a	b	c	d	e	f	g
R ¹	H	MeO	H	MeO	H	MeO	Cl
R ²	H	H	H	H	H	H	MeO
R ³	Bn	Bn	TBS	TBS	PMB	PMB	Bn

Реагенты и условия: i: NaBH₄/EtOH, 20 °С, 3 ч; ii: Py-SO₃/THF, 0 °С, 2,5 ч, затем LiAlH₄, 20 °С, 24 ч; iii: BuLi/Et₂O-HMPA, затем TsCl/HMPA, 0 °С, 2 ч, затем LiAlH₄, ТГФ, 20 °С, 20 ч.

Таблица 2

Восстановительное дегидроксилирование диенолов **31a-g** через стадию их сульфозэфиров



	Диенолы 31			Соотношение изомеров 10 : 32 : 33 в продуктах реакции
	R ¹	R ²	R ³	
a	H	H	Bn	94 : 4 : 2
b	MeO	H	Bn	72 : 21 : 7
c	H	H	TBS	89 : 8 : 3
d	MeO	H	TBS	66 : 27 : 7
e	H	H	PMB	97 : 2 : 1
f	MeO	H	PMB	63 : 31 : 6
g	Cl	MeO	Bn	—

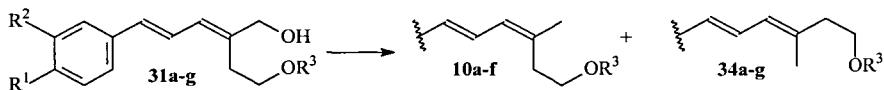
Суммарное содержание эфиров **32** и **33** относительно целевых диеновых эфиров **10** оказалось строго индивидуальным и меняется от 3% (в случае восстановления диенола **31e**) до 37% (в случае диенола **31f**) (табл. 2). При этом во всех случаях, как видно из таблицы, содержание изомера **32** выше, чем **33**.

Варьирование условий получения сульфозэфиров диенолов **31** и их восстановления (температура, время реакции) не привело к существенному увеличению селективности реакции в случае диенолов **31b,d,f**.

В поисках альтернативного способа получения диеновых эфиров **10** из диенолов **31** было изучено восстановление с помощью LiAlH_4 тозилатов последних, полученных (без выделения) обработкой соответствующих Li -алкоголятов диенолов **31** тозилхлоридом при 0°C . При этом целевые диеновые эфиры **10a-f** были получены с препаративным выходом без примесей региоизомерных диенов **32** и **33**. Однако в качестве побочного продукта в выделенных веществах с помощью спектроскопии ЯМР были обнаружены стереоизомерные эфирам **10** ($1E,3E$)-эфиры **34** (схема 8, табл. 3).

Таблица 3

Восстановительное дегидроксилирование тозилатов диенолов **31**



	Диенолы 31			Соотношение изомеров 10 : 34 в продуктах реакции
	R^1	R^2	R^3	
a	H	H	Bn	80 : 20
b	MeO	H	Bn	95 : 5
c	H	H	TBS	75 : 25
d	MeO	H	TBS	95 : 5
e	H	H	PMB	10 : (32+33) = 98 : 2
f	MeO	H	PMB	92 : 8
g	Cl	MeO	Bn	67 : 33 (96 : 4)*

* Результат, представленный в скобках, получен при проведении реакции при низких температурах (см. пояснения в тексте).

Содержание эфиров **34** в смесях с эфирами **10a,c,g** в одинаковых условиях тозилрования (0 °С, 2,5 ч) составило 20, 25 и 33%, соответственно, тогда как в остальных случаях оно не превышало 5-8% (см. табл.3).

Эфир **10e** не содержал примеси (1*E*,3*E*)-изомера, однако методом ЯМР ¹Н в нём было обнаружено около 2% смеси региоизомеров **32c** и **33c**.

Сравнение результатов двух путей восстановительного дегидроксилирования показывает, что для диенолов **31b,d,f** (R¹ = OMe, R² = H), независимо от природы O-защитной группы, более предпочтительным оказывается выполнение этой трансформации через стадию тозилатов, обеспечивающее 92-95%-ное сохранение конфигурации арилдиеновой системы связей C=C, тогда как для диенолов **31a,c**, не имеющих заместителей в ароматическом ядре, предпочтительным является восстановление соответствующих сульфозфиров. При этом в случае диенола **31c** с O-TBS-защитной группой ни один из путей не позволяет получить диеновый эфир **10c** высокой стереохимической чистоты, тогда как для диенола **31e** оба варианта дают эфир **10e** со стереохимической чистотой выше 97%.

В случае диенола **31g** потребовалась оптимизация условий образования соответствующего тозилата, т.к. в условиях, использованных для получения тозилатов диенолов **31a-f** (0 °С, 2,5 ч), содержание (*E,E*)-изомера диенового эфира **34g** в смеси продуктов реакции после гидридного восстановления составило 33% (табл. 3). Использование для тозилрования диенола **31g** Ts₂O вместо TsCl не привело к желаемому результату: в реакционной смеси после восстановления тозилата диенола **31g**, кроме целевого диена **10g** были обнаружены значительные количества региоизомеров **32g** и **33g** (10:32:33 = 83:15:2, данные ЯМР ¹Н). Более эффективным оказалось снижение температуры тозилрования. Так, при тозилровании диенола **31g** с помощью TsCl при -10 °С содержание изомера **34g** в смеси продуктов реакции после гидридного восстановления тозилатов снижается до 20% при отсутствии изомеров **32g** и **33g**, а при снижении температуры прибавления TsCl до -80 °С и последующим медленным нагревом реакционной смеси до -20 °С удаётся

получить после восстановления тозилата алюмогидридом лития с выходом 60% диеновый эфир **10g**, содержащий 4% (*E,E*)-изомера **34g** и не содержащий региоизомеров **32g** и **33g** (данные ЯМР ^1H).

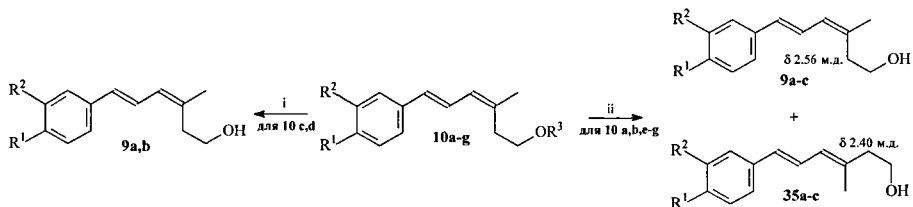
Таким образом, были найдены условия восстановительного дегидроксилирования диенолов **31a-g** до диеновых эфиров **10a-g** с ~95%-ным сохранением конфигурации арилдиеновой системы связей $\text{C}=\text{C}$ (исключение составляет диенол **31c**, табл. 2, 3). Выходы диеновых эфиров **10b,d,f,g**, содержащих заместители в ароматическом ядре, составляют 43-45% на 2 стадии, тогда как выходы диеновых эфиров **10a,e**, не содержащих заместителей, в целом оказываются несколько выше и составляют 50-55%. Строение всех полученных диеновых эфиров **10** было доказано с помощью совокупности физико-химических методов, как это описано выше для диенолей **11** (см. стр. 12).

Депротекция арилдиеновых эфиров 10 a-g с сохранением конфигурации системы связей $\text{C}=\text{C}$

Следующим этапом синтеза явилась депротекция гидрокси-группы арилдиеновых эфиров **10** (схема 9). Эта задача легко решалась в случае диеновых эфиров **10c,d** с TBS-защитной группой, которая удалялась действием раствора Bu_4NF в ТГФ, содержащим 5% воды. За 0.5 часа были получены диенолы **9a,b** с выходами ~80% и полным сохранением конфигурации $\text{C}=\text{C}$ -связей арилдиеновой системы (данные спектров ЯМР ^1H).

Более сложной задачей, как и ожидалось, стало селективное удаление бензильной и 4-метоксибензильной защитных групп. Мы не нашли в литературе примеров расщепления бензиловых эфиров, содержащих сопряженную арилдиеновую систему связей $\text{C}=\text{C}$. Однако, описаны примеры, демонстрирующие подобное превращение в присутствии изолированных $\text{C}=\text{C}$ -связей.

Схема 9



9, 35		a	b	c
	R ¹	H	MeO	Cl
	R ²	H	H	MeO

10	a	b	c	d	e	f	g
R ¹	H	MeO	H	MeO	H	MeO	Cl
R ²	H	H	H	H	H	H	MeO
R ³	Bn	Bn	TBS	TBS	PMB	PMB	Bn

Реагенты и условия: i: $\text{Bu}_4\text{NF}/\text{THF}$, 20 °C, 30 мин.; ii: PhNMe_2 , затем AlCl_3 .

Применение некоторых из описанных методов (с использованием VBr_3 , TMSOTf , TMSI , $\text{AcBr}/\text{SnBr}_2$) в нашем случае (на примере эфиров **10a,b,e**) к желаемому результату не привело. В спектрах ЯМР ^1H реакционных смесей обнаруживались интенсивные сигналы продуктов изомеризации исходных эфиров при отсутствии или очень низкой интенсивности сигналов целевых диенолов **9**, или характерные сигналы арилдиеновой системы связей $\text{C}=\text{C}$ вообще не обнаруживались.

Удовлетворительного результата депротекции в случае диеновых эфиров **10a,b,e,g** (схема 8) удалось достичь при использовании AlCl_3 в присутствии PhNMe_2 . При этом в случае эфиров **10a,b,g** с бензильной защитной группой наблюдалось образование наряду с диенолами **9a-c** до 4-5% нежелательных (*2E,4E*)-диенолов **35a,b**, строение которых было доказано с помощью спектроскопии ЯМР ^1H . Выход диенолов **9a-c** составил 40, 70 и 83 %, соответственно. В случае же эфира **10e** выход диенола **9a** составил 81 %, а примесь диенола **35a** не превышала 1%.

Диенолы **9a-c** были выделены и охарактеризованы. Их строение было доказано с применением совокупности физико-химических методов исследования, как это описано выше для диеналей **11g** и **28g**.

Трансформация (*3Z,5E*)-6-арил-3-метилгекса-3,5-диен-1-олов в отвечающие им метилкарбоксилаты **8**.

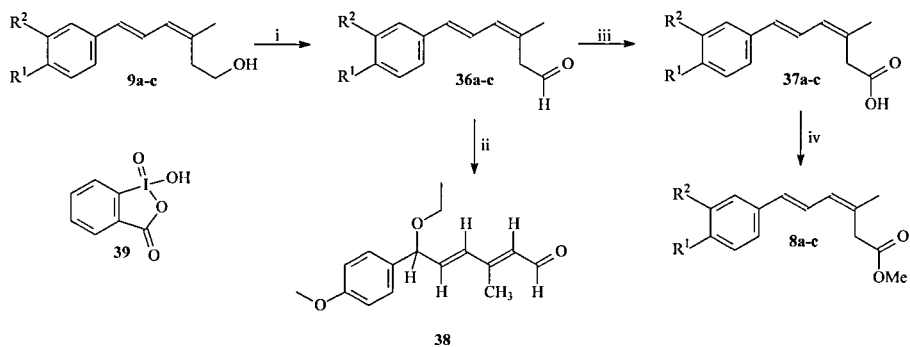
(Формальный синтез стробилуринов **A**, **B** и **X**)

Разрабатываемый подход к синтезу стробилуринов предполагает далее превращение полученных диенолов **9a-c** в соответствующие диеновые кислоты **37a-c** (схема 10). Мы рассчитывали осуществить такое превращение напрямую в одну стадию. В литературе описан ряд методов, использованных для подобного превращения в случае несопряжённых гомоаллильных и гомопропаргильных спиртов, в частности, окисление с помощью PDC в ДМФ, NaIO_4 в присутствии каталитических количеств $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ и HNO_3 , а также иодсукцинимид в метаноле в присутствии K_2CO_3 . Однако, применение этих методов к изучаемым диенолам, на примере диенола **9b**, привело к полному разрушению диеновой системы связей $\text{C}=\text{C}$ и образованию смеси неидентифицируемых продуктов. Более удачным оказалось превращение диенолов **9a-c** в диеновые кислоты **37a-c** через стадию диеналей **36a-c** (схема 10). Последние удалось получить с выходом $\sim 100\%$ и практически полным сохранением конфигурации диеновой системы связей $\text{C}=\text{C}$ (данные ЯМР ^1H) при окислении диенолов **9a-c** с помощью *орто*-иодоксибензойной кислоты (**IBX**, **39**) в ДМФА.

Попытка окислить диеналь **36b** в кислоту **37b** с помощью Ag_2O , генерируемого *in situ* в водном этаноле из AgNO_3 и KOH , не привела к успеху. Вместо ожидаемых кислоты **37b** или её эфира из смеси продуктов реакции с выходом 30% была выделена смесь диенала **38** и его (*2Z*)-изомера в соотношении 7:1 (данные спектров ЯМР ^1H). Строение диенала **38** установлено

методами HRMS и ЯМР ^1H с привлечением методик двойного резонанса и NOE.

Схема 10



	a	b	c
R ¹	H	MeO	Cl
R ²	H	H	MeO

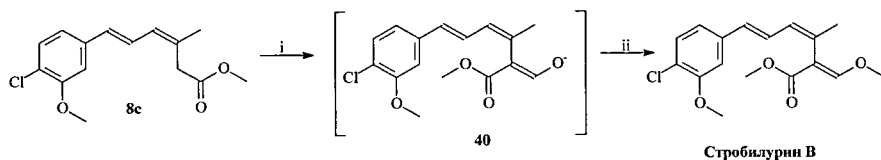
Реагенты и условия: i: IBX (**39**), DMF, 20 °C, 2 ч; ii (для **36b**): Ag₂O, EtOH; iii: NaClO₂, DMSO-H₂O-THF, фосфатный буфер с pH 9, 0 °C, 2.5 ч; iv: CH₂N₂, Et₂O, 0 °C.

Окисление диеналей **36a-c** в целевые диеновые кислоты **37a-c** удалось выполнить с выходом 40 — 70 %, считая на диенолы **9a-c**, и с 98%-ным сохранением конфигурации системы C=C-связей (данные спектроскопии ЯМР ^1H) с помощью NaClO₂ при pH 9 в присутствии значительного избытка ДМСО. Количественное превращение кислот **37a-c** действием эфирного раствора диазометана в их метиловые эфиры **8a-c** завершает формальный синтез стробилуринов А, В и Х. Он выполнен с общими выходами (на 7 стадий) 24%, 9% и 13%, соответственно. Строение кислот **37a-c** и эфиров **8a-c** доказано физико-химическими методами, как это описано выше на примере диеналей **11g** и **28g**.

Завершение полного синтеза стробилурина В

Превращение метилкарбоксилатов **8a-c** в отвечающие им стробилурины А, Х и В обработкой их метилформиатом с последующим метилированием образующихся енолятов **40** описано в литературе без приведения деталей эксперимента.

Схема 11



Реагенты и условия: i: NaH, HCO₂Me, 20 °С, 4,5 ч; ii: Me₂SO₄, DMF, 20 °С, 14 ч.

Мы осуществили это превращение (схема 11) на примере метилкарбоксилата **8c** без выделения промежуточного енолята **40** и получили после хроматографии реакционной смеси с выходом 61% стробилурин В, физико-химические характеристики которого полностью соответствуют литературным данным. Общий выход стробилурина В составил 5.5% на 9 стадий. Сохранение конфигурации арилдиеновой системы С=С-связей на каждой стадии — не менее 95%.

ВЫВОДЫ

1. По оригинальной схеме выполнен полный синтез стробилурина В (общий выход 5.5 % на 9 стадий) и формальный синтез стробилуринов А и Х (общий выход 24 % и 13 %, соответственно, на 7 стадий).
2. На примере коричневого альдегида и его 4-метокси- и 3-метокси-4-хлорпроизводных впервые систематически изучена конденсация α,β -непредельных альдегидов с алифатическими альдимидами. Показано, что в случае *трет.*-бутилиминов 4-гидроксипропаналя, содержащих Bn-, 4-MeOBn- и TBS-защитные группы, конденсация приводит с хорошим

выходом и стереоселективностью > 98% к О-защищённым (2*E*,4*E*)-5-арил-2-(2-гидроксиэтил)пента-2,4-диеналям (Ar = C₆H₅-, 4-MeO-C₆H₄- и 3-MeO-4-Cl-C₆H₃-).

3. Найдены условия трансформации формильной группы указанных диеналей в метильную с 95%-ным сохранением конфигурации арилдиеновой системы связей C=C, что позволило построить арилдиеновый каркас целевых стробилуринов А, В и Х.
4. Найдены эффективные методы депротекции Вп- и 4-MeO-Вп-защищённых арилдиеновых спиртов, а также способы последующего окисления указанных спиртов до отвечающих им кислот с более чем 98 %-ным сохранением конфигурации исходных соединений, что позволило завершить синтезы целевых стробилуринов А, В и Х.
5. Разработанная методология построения (3*Z*,5*E*)-6-арил-3-метилгекса-3,5-диеновой системы связей C=C и способы трансформации функциональных групп, связанных с этой системой, минимально (< 5 %) затрагивающие ее конфигурацию, могут быть использованы в синтезах родственных соединений.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. N. Ya. Grigorieva, A. G. Smirnov, V.A.Popovsky, A. V. Stepanov. Stereoselective synthesis of key intermediates for the preparation of strobilurins // *Mend.Comm.*, **2008**, 18, № 1, p. 84-85.
2. Н. Я. Григорьева, А. Г. Смирнов, В. А. Поповский, А. В. Степанов. Высокостереоселективный синтез 2,5-дизамещенных (*E,E*)-пента-2,4-диеналей // *Изв. АН. Сер. Хим.*, **2009**, № 2, с. 310-314.
3. Н. Я. Григорьева, В. А. Поповский, А. В. Степанов, Н.Г.Колотыркина, Стереоконтролируемый синтез (2*Z*,5*E*)-6-арил -3-метилгекса -3,5-диен-1-олов – интермедиатов в синтезе антибиотиков ряда стробилуринов // *Изв. АН. Сер. Хим.*, **2010**, № 4, с. 830-834.

4. Н. Я. Григорьева, В. А. Поповский, А. В. Степанов, Е. Д. Лубуж, Формальный синтез стробилуринов А и X // *Изв. АН. Сер. Хим.*, **2010**, № 11, с. 2033-2040.
5. В. А. Поповский, А. В. Степанов, Н. Я. Григорьева, Синтез 2-(2-бензилоксиэтил)-5-(3-метокси-4-хлорфенил)-пента-2*E*,4*E*-диеналя – ключевого интермедиата в полном синтезе стробилурина В // *Изв. АН. Сер. Хим.*, **2012**, № 9, с. 1599-1603.
6. Н. Я. Григорьева, А. Г. Смирнов, В. А. Поповский, А. В. Степанов, Новый подход к синтезу стробилуриновых антибиотиков // XIV Менделеевский съезд по общей и прикладной химии, Москва, **2007**. Тезисы докладов, с. 185.
7. В. А. Поповский, А. В. Степанов, Н. Я. Григорьева, Формально полный синтез стробилурина X // IV Молодёжная конференция ИОХ РАН, Москва, **2010**. Тезисы докладов, с. 53-54.

Заказ № 25-а/04/2013 Подписано в печать 10.04.2013 Тираж 100 экз. Усл. п.л. 1,2



ООО "Цифровичок", тел. (495) 649-83-30
www.cfr.ru ; e-mail:zak@cfr.ru