ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ, 2019, том 55, № 4, с. 635–644

УДК 547.314 + 547.326 + 547.451 + 547.512

ФУНКЦИОНАЛИЗИРОВАННЫЕ 2-ЗАМЕЩЕННЫЕ АЛЛИЛБРОМИДЫ В РЕАКЦИЯХ АЛЛИЛИРОВАНИЯ ПО БАРБЬЕ (*R*)-2,3-О-ИЗОПРОПИЛИДЕНГЛИЦЕРАЛЬДЕГИДА. ПРИМЕНЕНИЕ В СИНТЕЗЕ C^8-C^{17}, C^8-C^{18} И C^5-C^{17} СТРОИТЕЛЬНЫХ БЛОКОВ ЛАУЛИМАЛИДОВ И ИХ СИНТЕТИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ

© 2019 г. И. В. Минеева*

Белорусский государственный университет, 220047, Республика Беларусь, г. Минск, пр. Независимости 4
**e-mail: i.mineyeva@yandex.ru*

Поступила в редакцию 18 ноября 2018 г.
После доработки 15 февраля 2019 г.
Принята к публикации 17 февраля 2019 г.

На основании циклопропанольных интермедиатов осуществлен синтез нескольких новых 2-замещенных аллилбромидов, вовлеченных в реакцию аллилирования по Барбье (*R*)-2,3-О-изопропилиденглицеральдегида при действии цинка в среде тетрагидрофурана и насыщенного водного раствора хлорида аммония. Продемонстрированы возможности применения полученных таким образом с высокой диастереоселективностью гомоаллиловых спиртов в синтезе строительных блоков макроциклических противоопухолевых препаратов лаулималидов и их синтетических аналогов.

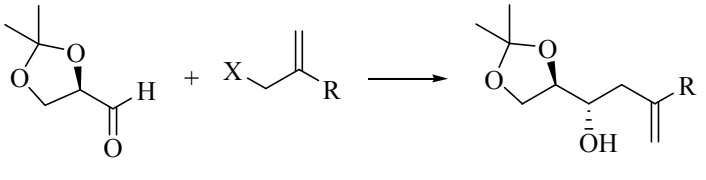
Ключевые слова: 2-замещенные аллилбромиды, реакция Барбье, (*R*)-2,3-О-изопропилиденглицеральдегид, сульфонаты циклопропанолов, диастереоселективное аллилирование, гомоаллиловый спирт, лаулималид.

DOI: 10.1134/S0514749219040207

Реакция аллилирования по Барбье позволяет получать гомоаллиловые спирты из карбонильных соединений и аллилгалогенидов (чаще бромидов и иодидов) в мягких условиях, в водно органической среде в присутствии активного металла цинка, магния, индия, самария и других [1–3]. В общем случае реакция дает рацемический продукт с аллильной перегруппировкой [1–3]. Применение α-гидроксизамещенных альдегидов в реакции аллилирования при действии цинка приводит к преобладанию *анти*- диастереомера относительно гидроксильных групп [1–3].

Так, (*R*)-2,3-О-изопропилиденглицеральдегид (**1**) (схема 1) по данным литературы эффективно аллилировался незамещенным аллилбромидом как при действии самого цинка [1–9], активированного дибромидом цинка [10–12], хлоридом олова [13], диаллилцинка [14, 15], магния [16–22], индия [23–28], и значительно реже титана, хрома [29],

Схема 1.



1 **2–10** **11–19**

X = Cl, Br, I.

Таблица 1. Аллилирование альдегида **1** 2-замещенными аллилгалогенидами.

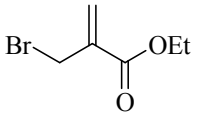
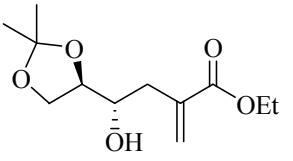
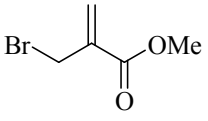
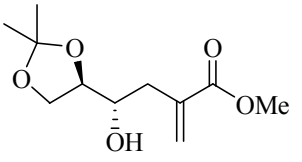
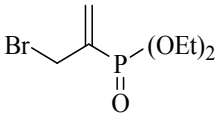
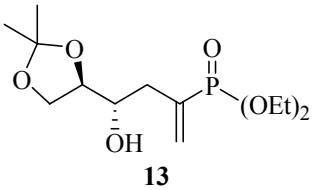
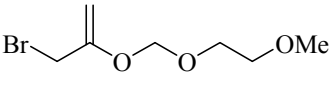
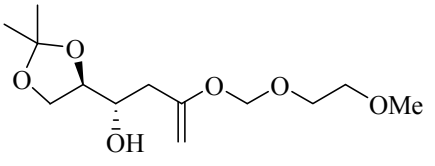
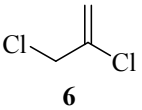
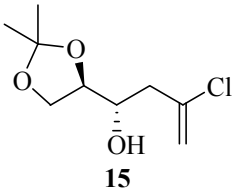
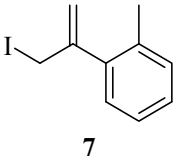
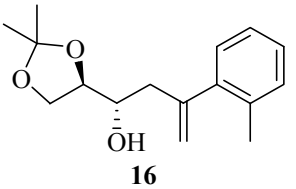
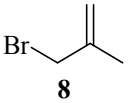
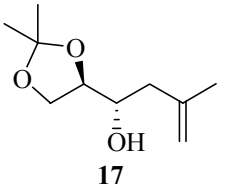
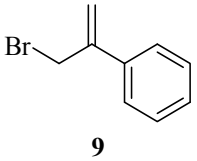
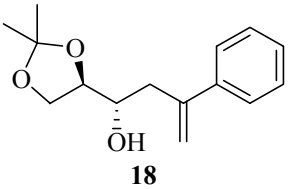
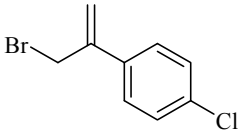
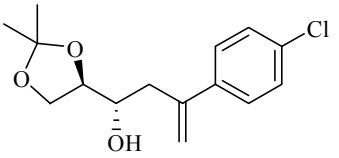
2-Замещенный аллилгалогенид	Условия реакции	Продукт реакции	Выход, %	*dr* *анти/син*
 **2**	Zn, ТГФ, NH_4Cl, H_2O, 0°C [41]	 **11**	63	2.8/1
 **3**	Zn, ТГФ, NH_4Cl, H_2O, к.т. [40]	 **12**	78	2.5/1
 **4**	Zn-Ag, графитовая поверхность, ТГФ, –78°C [39]	 **13**	85	–[a]
 **5**	In, ДМФА, TBAI, 25°C, MS4Å, [43]	 **14**	78	5/1
 **6**	In, ДМФА, TBAI, к.т. [42]	 **15**	92	7/1
 **7**	In, ДМФА, H_2O, к.т. [43]	 **16**	40	3/1
 **8**	Zn, $SnCl_2$, H_2O, к.т. [13]	 **17**	84	5/1
 **9**	Zn, $SnCl_2$, H_2O, к.т. [13]	 **18**	78	13/1

Таблица 1. (*продолжение*)

2-Замещенный аллилгалогенид	Условия реакции	Продукт реакции	Выход, %	*dr* *анти/син*
 **10**	Zn, $SnCl_2$, H_2O, к.т. [13]	 **19**	81	9/1

[a] Нет литературных данных.

марганца [30], диаллилсамария [31]. Описано также взаимодействие альдегида **1** с пренилбромидом [32–34] и с (2*E*)-4-бром-1,1,1-трифторбут-2-еном [35–38] при действии менее доступного и более дорогого индия.

Примеров аллилирования альдегида **1** 2-замещенными функционализированными аллилбромидами ничтожно мало [13, 39–43] (схема 1), они отличаются средним выходом и малой диастереоселективностью (табл. 1), а полученные продукты не нашли широкого синтетического применения в направленном синтезе природных и биоактивных соединений.

Целью данной работы стал синтез функционализированных 2-замещенных аллилбромидов, вовлечение их в реакцию аллилирования по Барбье (схема 1) с альдегидом **1** и применение полученных таким образом хиральных гомоаллиловых спиртов в синтезе биоактивных природных соединений.

Схема 2.

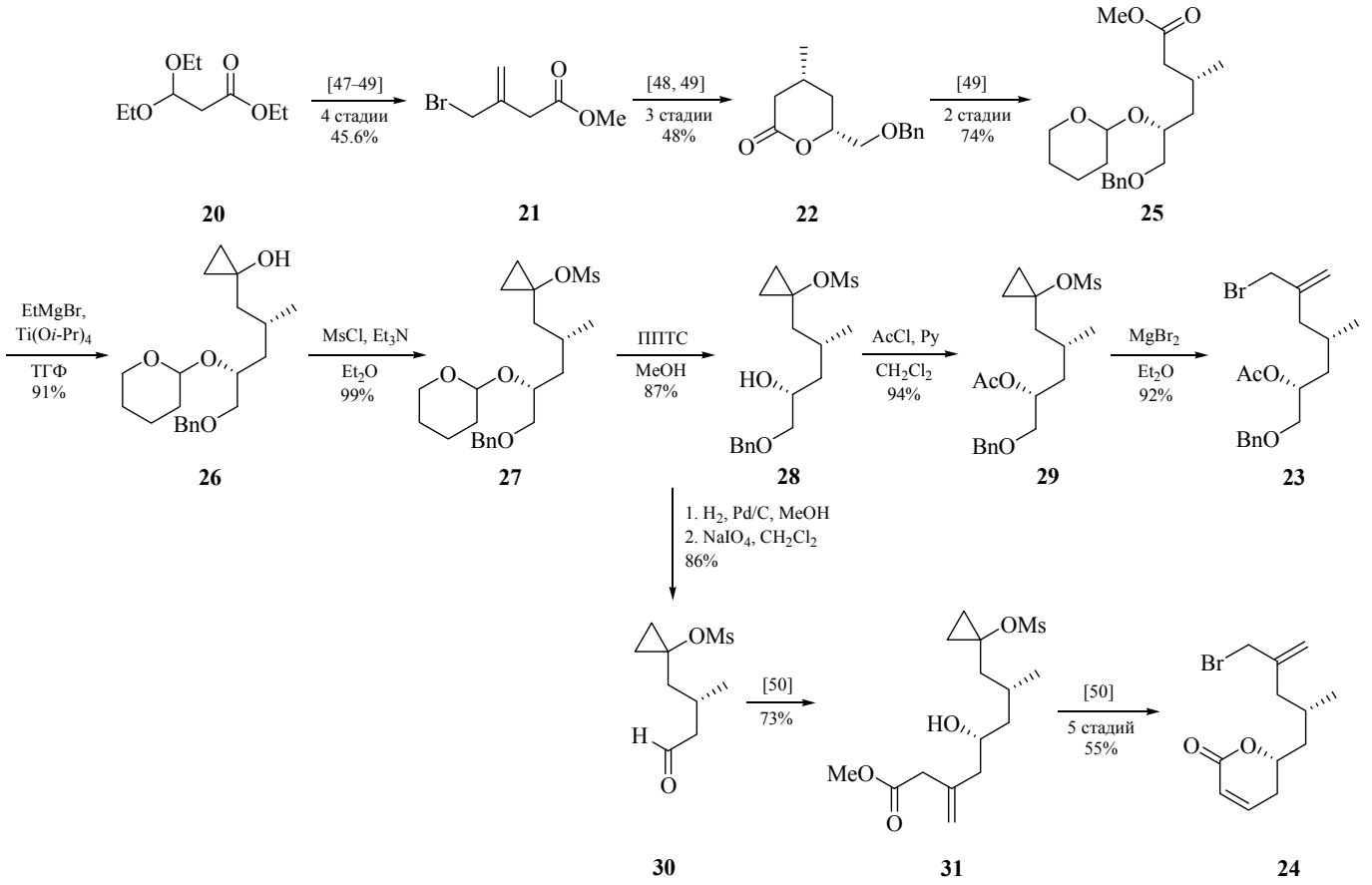
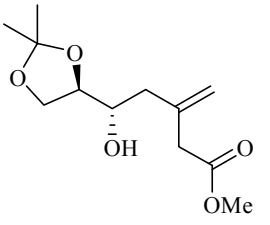
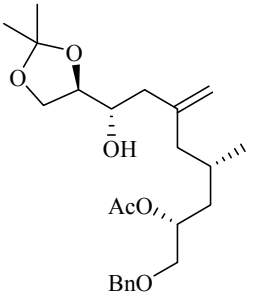
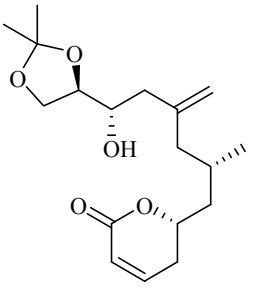


Таблица 2. Результаты аллилирования альдегида **1** 2-замещенными аллилбромидами **21**, **23**, **24**.

2-Замещенный аллилбромид	Продукт реакции аллилирования	Выход, %	Соотношение диастереомеров *анти/син*
21	 **32**	81	9/1
23	 **33**	73	15/1
24	 **34**	70	15/1

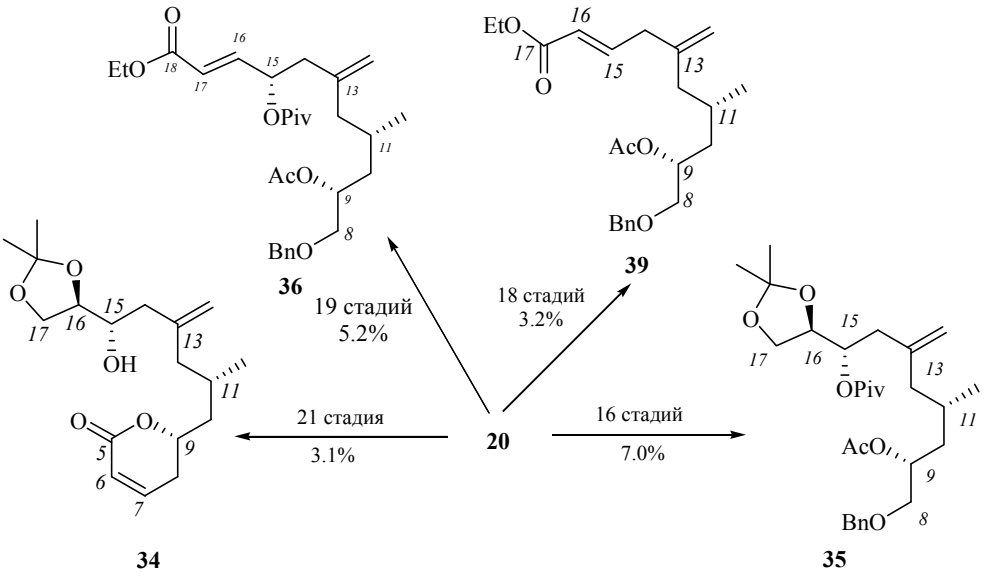
Ранее 2-замещенные функционализированные аллилбромиды были получены в нашей исследовательской группе, используя катионную циклопропилаллильную перегруппировку легкодоступных сульфонатов циклопропанолов [44]. Самые разнообразные по структуре 2-замещенные аллилгалогениды, синтезированные с применением данной перегруппировки, нашли свое применение в направленном синтезе природных и биоактивных соединений и их фрагментов [45, 46].

Исходя из этилового эфира 3,3-диэтоксипропионовой кислоты **20** через ключевые циклопропанольные интермедиаты и катионную циклопропилаллильную перегруппировку [47] был синтезирован аллилбромид **21** [47, 48]. Последующее превращение в станнан [48], аллилирование, диастереоселективное восстановление привело к лактону **22** [49], на основе которого и были получены 2-замещенные функционализированные аллилбромиды **23**, **24** (схема 2).

После длительного выдерживания в метанольном растворе в присутствии триэтиламина и постановки тетрагидропиранильной защиты лактон **22** был превращен в эфир **25** [49] (схема 2). После стадии восстановительного циклопропанирования эфира **25** и мезилирования полученного функционализированого циклопропанола **26** был получен мезилат **27**. После удаления лабильной тетрагидропиранильной защиты полученный спирт **28** был превращен в ацетат **29** (схема 2), вовлеченный в катионную циклопропилаллильную изомеризацию также под действием бромида магния с формированием нового не описанного ранее в литературе 2-замещенного аллилбромида **23**.

Мезилат **28** в свою очередь после удаления бензильной защиты был подвергнут окислительному расщеплению с образованием альдегида **30**, который в реакции асимметрического аллилирования по Кеку дал спирт **31**, прев-

Схема 4.



ращенный далее в аллилбромид **24**, ранее описанный как C^5–C^{14} фрагмент лаулималидов [50].

Далее синтезированный из доступного природного D-маннита альдегид **1** [6, 7] был введен в реакцию Барбье под действием избытка цинка, тетрагидрофурана и насыщенного водного раствора хлорида аммония и соответствующих 2-замещенных аллилбромидов **21**, **23**, **24** с преимущественным образованием *анти*-диастереомеров гомоаллиловых спиртов **32–34** (табл. 2). Соотношение диастереомерных спиртов определялось по интегральным интенсивностям сигналов протонов кратных связей в спектрах ЯМР ^{1}H.

Полученные соединения **32–34** потенциально могут найти свое применение в практике органического синтеза. Так, спирт **33** после защиты гидроксильной группы становится C^8–C^{17} строительным блоком **35** макроциклических противоопухолевых препаратов лаулималидов [51] (схема 3). После удаления изопропилиденовой защиты в эфире **35** и окислительной фрагментации промежуточного диола и последующего олефинирования был получен C^8–C^{18} строительный блок лаулималидов **36**. Превращение соединения **33** в триол **37**, его окислительная фрагментация и последующее олефинирование дали хроматографически разделимую смесь соединений **38** и **39**. Соединение **38** может выступить в роли C^8–C^{18} строительного блока лаулималидов [51], а **39** является фрагментом синтетического аналога, обладающего ярко выраженными цитотоксическими свойствами [52]. Строительные блоки **33**, **35–39** различаются по своим функциональным возможностям для дальнейшего наращивания углерод-углеродных связей и создания эпоксидного цикла как за счет реакций внутримолекулярного нуклеофильного замещения, так и эпоксидирования кратной связи.

Таким образом, в данной работе были получены функционализированные 2-замещенные аллилбромиды, показана возможность их вовлечения в реакцию аллилирования при действии цинка в смеси тетрагидрофурана и насыщенного водного раствора хлорида аммония, а также дальнейшее применение продуктов аллилирования в направленном синтезе. Основные результаты данной исследовательской работы приведены на схеме 4.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^{1}H и ^{13}C растворов соединений в дейтерохлороформе получены на приборе Bruker AC 400 с рабочими частотами 400 и 100 МГц соответственно. ИК спектры в пленке записаны на спектрофотометре Bruker Alpha (ATR). Элементный анализ выполнен полумикрометодом. Хроматографическое выделение индивидуальных веществ осуществляли на силикагеле (70–230 меш). Все растворители перед использованием сушили обычными методами и перегоняли.

Метил (3*R*,5*R*)-6-(бензилокси)-3-метил-5-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-илокси)гексаноат (25).

Получен по методике из работы [49], спектральные характеристики совпали с приведенными в данной работе.

1-[(2*R*,4*R*)-5-(Бензилокси)-2-метил-4-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-илокси)пентил]-циклопропанол (26). Получен по методике из работы [53], спектральные характеристики совпали с приведенными для энантиомера в данной работе.

1-[(2*R*,4*R*)-5-(Бензилокси)-2-метил-4-(тетрагидро-2*H*-пиран-2-илокси)пентил]-циклопропил метансульфонат (27). Получен по методике из работы [53], спектральные характеристики совпали с приведенными для энантиомера в данной работе.

1-[(2*R*,4*R*)-5-(Бензилокси)-4-гидрокси-2-метилпентил]циклопропил метансульфонат (28). К раствору 0.54 г (1.1 ммоль) соединения **27** в 5 мл MeOH добавили 25 мг ППТС (0.1 ммоль) и выдержали при комнатной температуре в течение 24 ч. После внесения нескольких капель Et_3N и отгонки растворителя при пониженном давлении, продукт выделили хроматографированием (элюент – петролейный эфир–этилацетат, 3:1). Выход 0.33 г (87%). Спектральные характеристики совпали с приведенными для энантиомера в работе [53].

(1*R*,3*R*)-1-[(Бензилокси)метил]-3-метил-4-{1-[(метилсульфонил)окси]циклопропил}бутилацетат (29). Получен по методике из работы [53], спектральные характеристики совпали с приведенными для энантиомера в данной работе. Выход 94%.

(1*R*,3*S*)-1-[(Бензилокси)метил]-5-(бромметил)-3-метилгекс-5-ен-1-ил ацетат (23). Получен по методике синтеза энантиомера [53], спектральные характеристики совпали с приведенными в данной работе. Выход 92%.

1-[(2*S*)-2-Метил-4-оксо]циклопропил метансульфонат (30). К раствору 0.82 г (2.4 ммоль) спирта **28** в 10 мл MeOH добавили 0.05 г 5%-ного $Pd(OH)_2/C$ и выдержали при интенсивном перемешивании в атмосфере H_2 в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавили 50 мл CH_2Cl_2, катализатор отделили, промыли 30 мл CH_2Cl_2 и смесь растворителей удалили при пониженном давлении. Полученный диол растворили в смеси 4 мл ацетонитрила и 1.2 мл H_2O, добавили 1.04 г (4.8 ммоль) $NaIO_4$ и выдержали при перемешивании 1 ч. Реакционную смесь разбавили 15 мл CH_2Cl_2 и внесли Na_2SO_4 до полного поглощения водной фазы, растворитель удалили при пониженном давлении. Выход лабильного альдегида 0.45 г (86%). Спектральные характеристики совпали с приведенными в работе [50].

Общая методика аллилирования альдегида 1 аллилбромидами 21, 23, 24. К интенсивно перемешиваемому раствору 0.67 г (5.0 ммоль) альдегида **1**, 1.30 г (5.2 ммоль) аллилбромида **21** или 1.85 г (5.2 ммоль) аллилбромида **23** или 1.37 г (5.2 ммоль) аллилбромида **24** в 5 мл ТГФ внесли 0.84 г (13.0 ммоль) Zn и добавили по каплям в течение 1 ч 15 мл насыщенного водного раствора NH_4Cl. Затем реакционную смесь дополнительно выдержали при очень интенсивном перемешивании ещё 1 ч. Продукт реакции проэкстрагировали Et_2O (3×10 мл), объединенные эфирные вытяжки промыли насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (30 мл) и осушили Na_2SO_4. Растворитель удалили при пониженном давлении, продукт реакции выделили хроматографированием (элюент – петролейный эфир–этилацетат, 25:1).

Метил 3-{(2*S*)-2-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]-2-гидроксиэтил}бут-3-еноат (32). Выход 0.99 г (81%). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3462 ш (OH), 1735 о.с (C=O), 1256 с (C–O), 1213 с (C–O), 1158 с (C–O), 1067 с (C–O). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.35 с (3H, CH_3C), 1.42 с (3H, CH_3C), 2.15 д.д (1H, C$\underline{H}_2$CHOH, J_1 14.4, J_2 10.6 Гц), 2.46 д.д (1H, C$\underline{H}_2$CHOH, J_1 14.4, J_2 2.6 Гц), 2.54 уш.с (1H, OH), 3.09–3.18 м (2H, CH_2CO), 3.70 с (3H, CH_3O), 3.75–3.81 м (1H, C$\underline{H}$OH), 3.93–4.00 м (2H, CH_2OC), 4.02–4.05 м (1H, $CH_2C\underline{H}OC$), 5.06 с (1H, CH_2=), 5.10 с (1H, CH_2=). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 25.2, 26.6, 41.0, 41.5, 52.2, 65.8, 70.6, 79.0, 109.1, 118.2, 140.2, 173.3. Найдено, %: C 59.05; H 8.21. $C_{12}H_{20}O_5$. Вычислено, %: C 59.00; H 8.25.

(1*R*,3*S*)-1-[(Бензилокси)метил]-5-{(2*S*)-2-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]-2-гидроксиэтил}-3-метилгекс-5-ен-1-ил ацетат (33). Выход 1.53 г (73%). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3468 ш (OH), 1735 с (C=O), 1237 с (C–O), 1063 с (C–O), 1024 с (C–O). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 0.88 д (3H, C$\underline{H}_3$CH, *J* 6.6 Гц), 1.36 с (3H, CH_3C), 1.42 с (3H, CH_3C), 1.63–1.75 м (3H, C$\underline{H}$CH$_3$, CHC$\underline{H}_2$CHCH$_3$), 1.97–2.19 м (4H, C$\underline{H}_2$CHOH, CC$\underline{H}_2$CHCH$_3$), 2.06 с (3H, CH_3CO), 3.48 д.д (2H, OC$\underline{H}_2$CHOCO, J_1 5.05, J_2 1.8 Гц), 3.68 уш.с (1H, OH), 3.75–3.81 м (1H, C$\underline{H}$OH), 3.92–4.04 м (3H, $CH_2C\underline{H}OC$, CH_2OC), 4.48 д (1H, OC$\underline{H}_2$Ph, *J* 12.1 Гц), 4.57 д (1H, OC$\underline{H}_2$Ph, *J* 12.1 Гц), 4.87 уш.с (1H, CH_2=), 4.90 уш.с (1H, CH_2=), 5.16–5.23 м (1H, CHOC=O), 7.28–7.36 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C,

δ, м.д.: 20.7, 25.2, 26.5, 26.9, 28.5, 37.8, 39.5, 43.9, 68.8, 70.5, 71.7, 73.0, 74.7, 78.3, 109.5, 113.0, 127.6 (2C), 128.3 (3C), 143.9, 147.1, 170.6. Найдено, %: C 68.62; H 8.58. $C_{24}H_{36}O_6$. Вычислено, %: C 68.54; H 8.63.

(6*R*)-6-((2*S*)-4-{(2*S*)-2-[(4*R*)-2,2-Диметил-1,3-диоксолан-4-ил]-2-гидроксиэтил}-2-метилпент-4-ен-1-ил)-5,6-дигидро-2*H*-пиран-2-он (34). Выход 1.13 г (70%). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1720 с (C–O), 1260 с (C–O), 1214 о.с (C–O), 1139 с (C–O), 1067 с (C–O). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 0.83 д (3H, C<u>H</u>$_3$CH, *J* 6.1 Гц), 1.11–1.22 м (1H, OCHC<u>H</u>$_2$CH), 1.27 с (3H, CH$_3$C), 1.33 с (3H, CH$_3$C), 1.45–1.65 м (1H, OCHC<u>H</u>$_2$CH), 1.75–1.86 м (1H, CH$_3$C<u>H</u>), 1.89–2.08 м (4H, =CC<u>H</u>$_2$CHOH, =CC<u>H</u>$_2$CHCH$_3$), 2.11–2.29 м (2H, C<u>H</u>$_2$CH=), 2.92 уш.с (1H, OH), 3.67–3.78 м (1H, OC<u>H</u>$_2$CHOC), 3.85–4.00 м (3H, OC<u>H</u>$_2$CHOC, C<u>H</u>OH, OCH$_2$C<u>H</u>OC), 4.40–4.47 м (1H, CHOCO), 4.80 уш.с (1H, CH$_2$=), 4.83 уш.с (1H, CH$_2$=), 5.90–5.94 м (1H, CH=C<u>H</u>C=O), 6.75–6.81 м (1H, C<u>H</u>=CHC=O). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 19.0, 24.9, 26.2, 29.3, 29.8, 42.2, 43.0, 46.9, 65.1, 72.8, 75.3, 78.2, 121.1, 128.2, 131.7, 143.6, 144.8, 161.8. Найдено, %: C 66.75; H 8.59. $C_{18}H_{28}O_5$. Вычислено, %: C 66.64; H 8.70.

(1*S*)-3-[(2*S*,4*R*)-4-(Ацетилокси)-5-(бензилокси)-2-метилпентил]-1-[(4*R*)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]бут-3-ен-1-ил пивалат (35). К 1.68 г (4.0 ммоль) спирта **33** в 10 мл абсолютного пиридина добавили 0.47 г (6.0 ммоль) пивалоил хлорида и выдержали при перемешивании в течение 12 ч. Реакционную смесь обработали 40 мл H_2O, продукт реакции экстрагировали Et_2O (3×10 мл), объединенные органические вытяжки осушили Na_2SO_4. Растворитель упарили при пониженном давлении, продукт реакции выделили хроматографированием (элюент – петролейный эфир–этилацетат, 25:1). Выход 1.75 г (87%). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1733 с (C=O), 1239 с (C–O), 1156 о.с (C–O), 1066 с (C–O). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 0.87 д (3H, C<u>H</u>$_3$CH, *J* 6.6 Гц), 1.23 уш.с [9H, (CH$_3$)$_3$CC=O], 1.26 с (3H, CH$_3$C), 1.34 с (3H, CH$_3$C), 1.63–1.74 м (2H, CHC<u>H</u>$_2$CHOCO), 1.84–1.92 м (1H, C<u>H</u>CH$_3$), 1.95–2.09 м (2H, CC<u>H</u>$_2$CHCH$_3$), 2.07 с (3H, CH$_3$CO), 2.17–2.23 д.д (1H, =CC<u>H</u>$_2$CHOCO, J_1 14.1, J_2 9.1 Гц), 2.26–2.35 м (1H, =CC<u>H</u>$_2$CHOCO), 3.46-3.48 м (2H, C<u>H</u>$_2$OCH$_2$Ph), 3.76–3.90 м (1H, CH$_2$OC), 3.97–4.02 м (1H, CH$_2$OC), 4.06–4.12 м (1H, CH$_2$C<u>H</u>OC), 4.48 д (1H, OC<u>H</u>$_2$Ph, *J* 12.1 Гц), 4.58 д (1H, OC<u>H</u>$_2$Ph, *J* 12.1 Гц), 4.76 уш.с (1H, CH$_2$=), 4.80 уш.с (1H, CH$_2$=), 5.08-5.15 м (1H, CHOAc), 5.17–5.24 м (1H, CHOPiv), 7.28–7.36 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 19.7, 21.1, 25.2, 26.2, 26.9 (3 C), 27.2, 37.6, 38.5, 38.8, 43.7, 64.9, 67.2, 70.4, 72.1, 73.0, 76.2, 109.4, 114.4, 127.6 (3 C), 128.3 (2 C), 138.0, 142.8, 170.8, 177.5. Найдено, %: C 69.08; H 8.72. $C_{29}H_{44}O_7$. Вычислено, %: C 69.02; H 8.79.

Этил (2*E*,4*S*)-6-[(2*S*,4*R*)-4-(ацетилокси)-5-(бензилокси)-2-метилпентил]-4-[(2,2-диметилпропаноил)окси]гепта-2,6-диеноат (36). К раствору 0.71 г (1.4 ммоль) соединения **35** в 5 мл MeOH добавили 25 мг ППТС (0.1 ммоль) и выдержали при комнатной температуре в течение 24 ч. После отгонки растворителя при пониженном давлении продукт растворили в смеси 2 мл ацетонитрила и 0.6 мл H_2O, добавили 0.52 г (2.4 ммоль) $NaIO_4$ и выдержали при перемешивании 1 ч. Реакционную смесь разбавили 10 мл CH_2Cl_2 и внесли Na_2SO_4 до полного поглощения водной фазы, растворитель удалили при пониженном давлении. Промежуточный альдегид растворили в 20 мл абсолютного CH_2Cl_2, добавили одной порцией 1.74 г (5.0 ммоль) (этоксикарбонилметилен)трифенилфосфорана и выдержали 72 ч при комнатной температуре. Растворитель удалили при пониженном давлении, продукт реакции выделили хроматографированием (элюент – петролейный эфир–этилацетат, 40:1). Выход 0.52 г (74%). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1725 с (C=O), 1237 с (C–O), 1148 с (C–O), 1095 ср (C–O), 1028 ср (C–O). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 0.88 д (3H, C<u>H</u>$_3$CH, *J* 6.6 Гц), 1.20 уш.с [9H, (CH$_3$)$_3$CC=O], 1.28 т (3H, OCH$_2$C<u>H</u>$_3$, *J* 7.1 Гц), 1.62–1.74 м (3H, C<u>H</u>CH$_3$, CHC<u>H</u>$_2$CHOCO), 1.82–2.03 м (2H, CC<u>H</u>$_2$CHCH$_3$), 2.26–2.37 м (2H, =CC<u>H</u>$_2$CHOCO), 2.07 с (3H, CH$_3$CO), 3.46–3.50 м (2H, C<u>H</u>$_2$OCH$_2$Ph), 4.19 кв (2H, OC<u>H</u>$_2$CH$_3$, *J* 7.1 Гц), 4.48 д (1H, OC<u>H</u>$_2$Ph, *J* 12.4 Гц), 4.58 д (1H, OC<u>H</u>$_2$Ph, *J* 12.4 Гц), 4.82 уш.с (1H, CH$_2$=),4.84 уш.с (1H, CH$_2$=), 5.16–5.24 м (1H, CHOAc), 5.49–5.55 м (1H, CHOPiv), 5.92 д (1H, CH=C<u>H</u>CO$_2$, *J* 15.7 Гц), 6.87 д.д (1H, C<u>H</u>=CHCO$_2$, J_1 15.7, J_2 4.9 Гц), 7.28–7.36 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 14.1, 19.4, 21.2, 26.8, 27.2 (3 C), 38.8, 39.5, 40.3, 44.1, 60.6, 70.4, 71.7, 73.0, 75.7, 113.6, 121.1, 127.2, 127.6 (2 C), 128.3 (2 C), 137.9, 141.9, 145.3, 165.9, 170.8, 177.3. Найдено, %: C 69.35; H 8.35. $C_{29}H_{42}O_7$. Вычислено, %: C 69.30; H 8.42.

(1*R*,3*S*)-1-[(Бензилокси)метил]-3-метил-5-[(2*S*,3*R*)-2,3,4-тригидроксибутил]-гекс-5-ен-1-ил ацетат (37). К раствору 0.71 г (1.4 ммоль) соединения **33** в 5 мл MeOH добавили 25 мг ППТС (0.1 ммоль) и выдержали при комнатной температуре в течение 24 ч. После внесения нескольких

капель Et_3N и отгонки растворителя при пониженном давлении, продукт выделили хроматографированием (элюент – петролейный эфир–этилацетат, 2:1).Выход 0.48 г (90%). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3402 ш (OH), 1734 с (C=O), 1237 с (C–O), 1071 с (C–O), 1023 с (C–O). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 0.88 д (3H, C<u>H</u>$_3$CH, *J* 6.6 Гц), 1.62–1.80 м (3H, CHC<u>H</u>$_2$CHOCO, C<u>H</u>CH$_3$), 1.85–1.92 м (2H, =CC<u>H</u>$_2$CHCH$_3$), 2.07 с (3H, CH$_3$CO), 2.09–2.15 м (1H, =CC<u>H</u>$_2$CHOH), 2.29–2.39 м (1H, =CC<u>H</u>$_2$CHOH), 2.45 уш.с (1H, OH), 2.84 уш.с (2H, OH), 3.47–3.49 м (2H, C<u>H</u>$_2$OCH$_2$Ph), 3.54–3.61 м (1H, C<u>H</u>$_2$OH), 3.71–3.84 м (3H, C<u>H</u>$_2$OH, HOCH$_2$C<u>H</u>OH, C<u>H</u>OH), 4.48 д (1H, OC<u>H</u>$_2$Ph, *J* 12.1 Гц), 4.58 д (1H, OC<u>H</u>$_2$Ph, *J* 12.1 Гц), 4.89 уш.с (1H, CH$_2$=), 4.92 уш.с (1H, CH$_2$=), 5.15-5.21 м (1H, CHOAc), 7.28–7.37 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 19.2, 21.2, 27.1, 37.9, 39.5, 43.8, 63.3, 70.8, 71.7, 73.1, 73.6, 76.2, 113.0, 127.3, 127.7 (2C), 128.4 (2C), 138.6, 144.1, 171.0. Найдено, %: C 66.34; H 8.43. $C_{21}H_{32}O_6$. Вычислено, %: C 66.29; H 8.48.

Окислительное расщепление триола 37 с последующим олефинированием. К раствору 0.30 г (0.8 ммоль) триола **37** в смеси 2 мл ацетонитрила и 0.6 мл H_2O добавили 0.26 г (1.2 ммоль) $NaIO_4$ и выдержали при перемешивании 1 ч. Реакционную смесь разбавили 10 мл CH_2Cl_2 и внесли Na_2SO_4 до полного поглощения водной фазы, растворитель удалили при пониженном давлении. После отгонки растворителя при пониженном давлении промежуточный альдегид растворили в 15 мл абсолютного CH_2Cl_2, добавили одной порцией 0.87 г (2.5 ммоль) (этоксикарбонилметилен)трифенилфосфорана и перемешивали 72 ч при комнатной температуре. Растворитель удалили при пониженном давлении, продукты реакции выделили хроматографированием (элюент – петролейный эфир–этилацетат, 50:1).

Этил (2*E*,4*S*)-6-[(2*S*,4*R*)-4-(ацетилокси)-5-(бензилокси)-2-метилпентил]-4-гидроксигепта-2,6-диеноат (38). Выход 0.10 г (30%). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3463 ш (OH), 1733 с (C=O), 1717 с (C=O), 1238 с (C–O), 1100 с (C–O), 1026 с (C–O). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 0.88 д (3H, C<u>H</u>$_3$CH, *J* 6.3 Гц), 1.29 т (3H, OCH$_2$C<u>H</u>$_3$, *J* 7.1 Гц), 1.60 уш.с (1H, OH), 1.65–1.75 м (3H, C<u>H</u>CH$_3$, CHC<u>H</u>$_2$CHOCO), 1.86–2.02 м (2H, =CC<u>H</u>$_2$CHCH$_3$), 2.07 с (3H, CH$_3$CO), 2.10–2.17 м (1H, =CC<u>H</u>$_2$CHOH), 2.26–2.33 м (1H, =CC<u>H</u>$_2$CHOH), 3.46–3.51 м (2H, C<u>H</u>$_2$OCH$_2$Ph), 4.20 кв (2H, OC<u>H</u>$_2$CH$_3$, *J* 7.1 Гц), 4.35–4.43 м (1H, C<u>H</u>OH), 4.49 д (1H, OC<u>H</u>$_2$Ph, *J* 12.4 Гц), 4.58 д (1H, OC<u>H</u>$_2$Ph, *J* 12.4 Гц), 4.93 уш.с (1H, CH$_2$=),4.94 уш.с (1H, CH$_2$=), 5.15–5.20 м (1H, CHOAc), 6.09 д.д (1H, CH=C<u>H</u>CO$_2$, J_1 15.7, J_2 1.5 Гц), 6.92 д.д.д (1H, C<u>H</u>=CHCO$_2$, J_1 15.7, J_2 4.6, J_3 2.0 Гц), 7.28–7.39 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 14.4, 19.6, 21.3, 26.9, 37.6, 40.7, 44.1, 60.4, 65.5, 70.5, 71.6, 73.1, 112.9, 120.3, 127.3, 127.6 (2 C), 128.4 (2 C), 139.2, 147.1, 149.0, 166.4, 171.8. Найдено, %: C 68.93; H 8.12. $C_{24}H_{34}O_6$. Вычислено, %: C 68.87; H 8.19.

Этил (2*E*)-5-[(2*S*,4*R*)-4-(ацетилокси)-5-(бензилокси)-2-метилпентил]гекса-2,5-диеноат (39). Выход 0.14 г (45%). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1735 с (C=O), 1717 с (C=O), 1236 с (C–O), 1157 ср (C–O), 1095 ср (C–O), 1026 ср (C–O). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 0.88 д (3H, C<u>H</u>$_3$CH, *J* 6.3 Гц), 1.29 т (3H, OCH$_2$C<u>H</u>$_3$, *J* 7.1 Гц), 1.60–1.74 м (3H, C<u>H</u>CH$_3$, CHC<u>H</u>$_2$CHOCO), 1.90 д.д (1H, =CC<u>H</u>$_2$CHCH$_3$, J_1 14.1, J_2 7.1 Гц), 2.00 д.д (1H, =CC<u>H</u>$_2$CHCH$_3$, J_1 14.1, J_2 6.8 Гц), 2.07 с (3H, CH$_3$CO), 2.82 д (2H, =CHC<u>H</u>$_2$C=, *J* 7.1 Гц), 3.48 д (2H, C<u>H</u>$_2$OCH$_2$Ph, *J* 4.8 Гц), 4.19 кв (2H, OC<u>H</u>$_2$CH$_3$, *J* 7.1 Гц), 4.48 д (1H, OC<u>H</u>$_2$Ph, *J* 12.1 Гц), 4.58 д (1H, OC<u>H</u>$_2$Ph, *J* 12.1 Гц), 4.82 уш.с (2H, CH$_2$=), 5.16–5.22 м (1H, CHOAc), 5.82 д (1H, CH=C<u>H</u>CO$_2$, *J* 15.7 Гц), 6.93 д.т (1H, C<u>H</u>=CHCO$_2$, J_1 15.7, J_2 7.3 Гц), 7.28–7.36 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 14.2, 19.2, 21.2, 26.9, 37.6, 38.3, 44.3, 60.2, 70.4, 71.6, 73.0, 113.6, 122.7, 127.6 (3 C), 128.4 (2 C), 138.0, 144.1, 146.3, 166.4, 180.3. Найдено, %: C 71.16; H 8.23. $C_{23}H_{32}O_5$. Вычислено, %: C 71.11; H 8.30.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Yamamoto Y., Asao N. *Chem. Rev*. **1993**, *93*, 2207. doi 10.1021/cr00022a010
2. Li C.-J. *Tetrahedron*. **1996**, *52*, 5643. doi 10.1016/0040-4020(95)01056-4
3. Yus M., Gonzalez-Gomez J.C., Foubelo F. *Chem. Rev*. **2011**, *111*, 7774. doi 10.1021/cr1004474
4. Venkatesham A., Nagaiah K. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2012**, *23*, 1186. doi 10.1016/j.tetasy.2012.07.015
5. Kageyama M., Miyagi T., Yoshida M., Nagasawa T., Ohrui H., Kuwahara S. *Biosc. Biotech. Biochem*. **2012**, *76*, 1219. doi 10.1271/bbb.120134
6. Yadav J., Reddy N.M., Rahman M.A., Prasad Reddy B.V.S. *Tetrahedron*. **2013**, *69*, 8618. doi 10.1016/j.tet.2013.07.072
7. Sanyal I., Shukla B., Barman P.D., Banerjee A.K. *Tetrahedron Lett*. **2013**, *54*, 2637. doi 10.1016/j.tetlet.2013.03.035
8. Zimmermann N., Pinard P., Carboni B., Gosselin P., Gaulon-Nourry C., Dujardin G., Collet S., Lebreton J.,

Mathe-Allainmat M. *Eur. J. Org. Chem*. **2013**, 2303. doi 10.1002/ejoc.201201728

9. Holt D., Gaunt M.J. *Angew. Chem. Int. Ed*. **2015**, *54*, 7857. doi 10.1002/anie.201501995
10. Heathcock C.H., Young S.D., Hagen J.P., Pirrung M.C., White C.T., VanDerveer D. *J. Org. Chem*. **1980**, *45*, 3846. doi 10.1021/jo01307a023
11. Hafner A., Duthaler R. O., Marti R., Rihs G., Rothe-Streit P., Schwarzenbach F. *J. Am. Chem. Soc*. **1992**, *114*, 2321. doi 10.1021/ja00033a005
12. Solomon M.S., Hopkins P.B. *J. Org. Chem*. **1993**, *58*, 2232. doi 10.1021/jo00060a045
13. Pan C.-F., Zhang Z.-H., Sun G.-J., Wang Z.-Y. *Org. Lett*. **2004**, *6*, 3059. doi 10.1021/ol049008u
14. Solomon M.S., Hopkins P.B. *Tetrahedron Lett*. **1991**, *32*, 3297. doi 10.1016/S0040-4039(00)92690-X
15. Liu B., Zhou W.-S. *Org. Lett*. **2004**, *6*, 71. doi 10.1021/ol036058a
16. Cheung C.-M., Craig D., Todd R.S. *Synlett*. **2001**, 1611. doi 10.1055/s-2001-17442
17. Cossy J., Willis C., Bellosta V., Bouz S. *J. Org. Chem*. **2002**, *67*, 1982. doi 10.1021/jo010653d
18. Kiren S., Williams L.J. *Org. Lett*. **2005**, *7*, 2905. doi 10.1021/ol0508375
19. Nakashima K., Kikuchi N., Shirayama D., Miki T., Ando K., Sono M., Suzuki S., Kawase M., Kondoh M., Sato M., Tori M. *Bull. Chem. Soc. Jpn*. **2007**, *80*, 387. doi 10.1246/bcsj.80.387
20. Xie J., Ma Y., Horne D.A. *J. Org. Chem*. **2011**, *76*, 6169. doi 10.1021/jo200899v
21. Arthuis M., Beaud R., Gandon V., Roulland E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10510. doi 10.1002/anie.201205479
22. Li M., Xiong J., Huang Y., Wang L.-J., Tang Y., Yang G.-X., Liu X.-H., Wei B.-G., Fan H., Zhao Y., Zhai W.-Z., Hu J.-F. *Tetrahedron*. **2015**, *71*, 5285. doi 10.1016/j.tet.2015.06.020
23. Binder W.H., Prenner R.H., Schmid W. *Tetrahedron*. **1994**, *50*, 749. doi 10.1016/S0040-4020(01)80790-0
24. Paquette L.A., Mitzel T.M. *Tetrahedron Lett*. **1995**, *36*, 6863. doi 10.1016/0040-4039(95)01439-O
25. Paquette L.A., Mitzel T.M. *J. Am. Chem. Soc*. **1996**, *118*, 1931. doi 10.1021/ja953682c
26. Chng S.-S., Xu J., Loh T.-P. *Tetrahedron Lett*. **2003**, *44*, 4997. doi 10.1016/S0040-4039(03)01173-0
27. Moral J.A., Moon S.-J., Rodriguez-Torres S., Minehan T.G. *Org. Lett*. **2009**, *11*, 3734. doi 10.1021/ol901353f
28. Schmoelzer C., Fischer M., Schmid W. *Eur. J. Org. Chem*. **2010**, 4886. doi 10.1002/ejoc.201000623
29. Mulzer J., Angermann A. *Tetrahedron Lett*. **1983**, *24*, 2843. doi 10.1016/S0040-4039(00)88039-9
30. Boucley C., Cahiez G., Carini S., Cere V., Comes-Franchini M., Knochel P., Pollicino S., Ricci A. *J. Organomet.Chem*. **2001**, *624*, 223. doi 10.1016/S0022-328X(00)00902-5
31. Bied C., Collin J., Kagan H.B. *Tetrahedron*. **1992**, *48*, 3877. doi 10.1016/S0040-4020(01)88468-4
32. Alcaide B., Almendros P., Carrascosa R., Torres M.R. *Adv. Synth. Catal*. **2010**, *352*, 1277. doi 10.1002/adsc.201000124
33. Alcaide B., Almendros P., Carrascosa R. *Tetrahedron*. **2012**, *68*, 9391. doi 10.1016/j.tet.2012.09.030
34. Sanyal I., Barman P.D., Banerjee A.K. *Tetrahedron Lett*. **2015**, *56*, 789. doi 10.1016/j.tetlet.2014.12.065
35. Chen Q., Qiu X.-L., Qing F.-L. *J. Org. Chem*. **2006**, *71*, 3762. doi 10.1021/jo0601157
36. Yue X., Wu Y.-Y., Qing F.-L. *Tetrahedron*. **2007**, *63*, 1560. doi 10.1016/j.tet.2006.12.014
37. Xu X.-H., You Z.-W., Zhang X., Qing F.-L. *J. Fluor. Chem*. **2007**, *128*, 535. doi 10.1016/j.jfluchem.2007.01.007
38. Chen Z.-H., Wang R.-W., Qing F.-L. *Tetrahedron Lett*. **2012**, *53*, 2171. doi 10.1016/j.tetlet.2012.02.062
39. Csuk R., Schroeder C. *J. Carbohydr. Chem*. **1999**, *18*, 285. doi 10.1080/07328309908543996
40. Bhalay G., Clough S., McLaren L., Sutherland A., Willis C.L. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*. **2000**, 901. doi 10.1039/B200358A
41. Kameda Y., Nagano H. *Tetrahedron*. **2006**, *62*, 9751. doi 10.1016/j.tet.2006.07.054
42. Moral J.A., Moon S.-J., Rodriguez-Torres S., Minehan T.G. *Org. Lett*. **2009**, *11*, 3734. doi 10.1021/ol901353f
43. Dhanjee H., Minehan T.G. *Tetrahedron Lett*. **2010**, *51*, 5609. doi 10.1016/j.tetlet.2010.08.064
44. Kozyrkov Yu.Yu., Kulinkovich O.G. *Synlett.* **2002**, 443. doi 10.1055/s-2002-20461
45. Haym I., Brimble M.A. *Org. Biomol. Chem*. **2012**, *10*, 7649. doi 10.1039/C2OB26082D
46. Минеева И.В. *ЖОрХ*. **2017**, *53*, 432. [Mineeva I.V. *Russ. J. Org. Chem*. **2017**, *53*, 433.] doi 10.1134/S1070428017030204
47. Минеева И.В., Кулинкович О.Г. *ЖОрХ*. **2008**, *44*, 1277. [Mineeva I.V., Kulinkovich O.G. *Russ. J. Org. Chem*. **2008**, *44*, 1261.] doi 10.1134/S1070428008090029
48. Mineyeva I.V., Kulinkovich O.G. *Tetrahedron Lett*. **2010**, *51*, 1836. doi 10.1016/j.tetlet.2010.01.120
49. Минеева И.В. *ЖОрХ*. **2014**, *50*, 408. [Mineeva I.V. *Russ. J. Org. Chem*. **2014**, *50*, 398.] doi 10.1134/S1070428014030178
50. Минеева И.В. *ЖОрХ*. **2016**, *52,* 376. [Mineeva I.V. *Russ. J. Org. Chem*. **2016**, *52*, 355.] doi 10.1134/S1070428016030118
51. Mülzer J., Öhler E. *Chem. Rev*. **2003**, *80*, 3753. doi 10.1021/cr940368c

52. Trost B.M., Amans D., Seganish W.M., Chung C.K. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 2961. doi 10.1002/chem.201102899

53. Минеева И.В. *ЖОрХ.* **2015**, *51*, 942. [Mineeva I.V. *Russ. J. Org. Chem*. **2015**, *51*, 920.] doi 10.1134/S1070428015070052

Functionalized 2-Substituted Allyl Bromides in Barbier Allylation Reactions of (*R*)-2,3-O-isopropylidene glyceraldehyde. Utilizing in the Synthesis of C^{8}-C^{17}, C^{8}-C^{18} and C^{5}-C^{17} building Blocks of Laulimalides and Their Synthetic Analogues

I. V. Mineyeva*

Belarusian State University, 220047, Republic of Belarus, Minsk, pr. Nezavisimosti 4
**e-mail: i.mineyeva@yandex.ru*

Received November 18, 2018
Revised February 15, 2019
Accepted February 17, 2019

Based on cyclopropanol intermediates, several new 2-substituted allyl bromides involved in the Barbier (*R*)-2,3-O-isopropylidene glyceraldehyde allylation reaction were synthesized under the action of zinc in tetrahydrofuran and a saturated aqueous solution of ammonium chloride. The possibilities of using homoallyl alcohols obtained in such a way with high diastereoselectivity in the synthesis of the building blocks of macrocyclic antitumor drugs laulimalides and their synthetic analogues are demonstrated.

Keywords: 2-substituted allyl bromides, Barbier reaction, (*R*)-2,3-O-isopropylidene glyceraldehyde, cyclopropanol sulfonates, diastereoselective allylation, homoallyl alcohol, laulimalide