



УДК 542.95 + 547.9 + 547.299
© 1990 г.

*А. Г. Толстиков, Н. В. Хахалина, Е. Е. Саватеева,
Л. В. Спирихин, Л. М. Халилов, В. Н. Одинокоев,
Г. А. Толстиков*

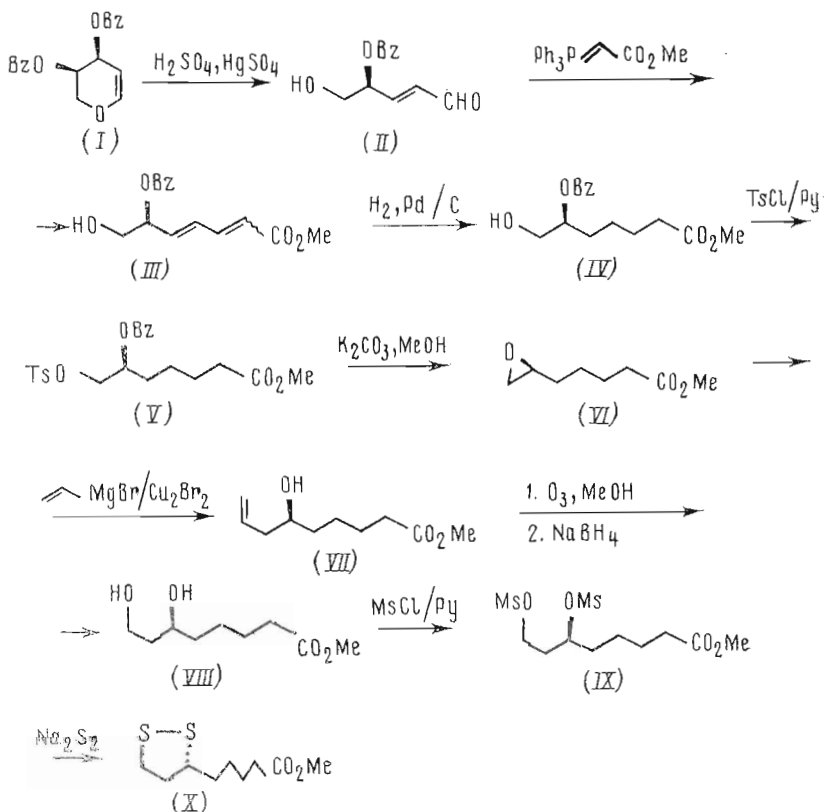
ЭНАНТИОСПЕЦИФИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ МЕТИЛОВЫХ ЭФИРОВ *R*-(+)- α -ЛИПОВОЙ КИСЛОТЫ И ЕЕ ОПТИЧЕСКОГО АНТИПОДА

Институт химии Башкирского научного центра Уральского отделения АН СССР, Уфа

На основе бензильированных *D*- и *L*-арабиналей через промежуточные эфиры (6*R*)- и (6*S*)-6,7-эпоксигептановой кислоты осуществлен синтез оптически активных метиловых эфиров (*R*)-(+)- α -липовой кислоты и ее (*S*)-(–)- α -энантиомера.

Липовая кислота, для которой недавно синтетическим путем подтверждена *R*-конфигурация [1], участвует во многих важных биохимических реакциях в животных и растительных организмах, выполняя функцию воспроизводства АТФ [2, 3]. Энантиоспецифический синтез природной (*R*)-(+)- α -липовой кислоты был осуществлен в ряде работ [4–7], в частности на основе три-*O*-ацетил-*D*-глюкаля [6, 7].

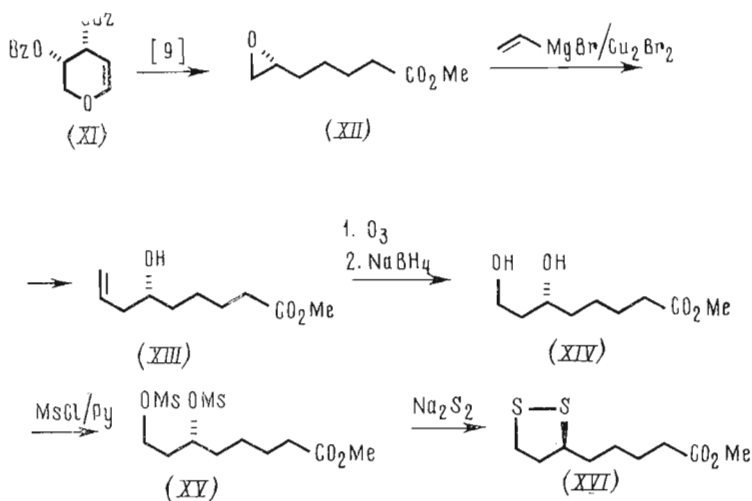
Нами разработан новый путь энантиоспецифического синтеза метиловых эфиров (*R*)-(+)- α -липовой кислоты (X) и ее (*S*)-(–)- α -энантиомера



(XVI), базирующийся на применении ди-*O*-бензоил-*D*- (I) и ди-*O*-бензоил-*L*-арабиналя (XI). Ранее мы показали, что кислотное раскрытие полных бензиловых эфиров *D*- и *L*-арабиналей, ди-*O*-бензоил-*L*-арабиналя в присутствии сульфата ртути приводит к α, β -ненасыщенным гидроксильным альдегидам, которые могут быть использованы в качестве хиральных блоков [8, 9]. Аналогичное кислотное раскрытие ди-*O*-бензоил-*D*-арабиналя (I) дало с выходом 75% (4*S*, 2*E*)-5-гидрокси-4-бензоилоксипентен-2-аль (II), превращенный действием карбометоксиметилидиэтилфенилфосфорана в диеновый эфир (III), полученный в виде смеси геометрических изомеров по Δ^2 -двойной связи. Исчерпывающее гидрирование двойных связей в соединении (III) дало с количественным выходом (6*S*)-метил-7-гидрокси-6-бензоилоксигептаноат (IV), переведенный в соответствующий тозилат (V). Обработка последнего поташом в метаноле привела к (6*S*)-метил-6,7-эпоксигептаноату (VI).

Сочетание терминального эпоксида (VI) с винилмагнийбромидом в присутствии однобромистой меди протекает региоселективно по концевому углеродному атому, давая с 56% выходом (6*S*)-метил-6-гидроксинонен-8-оат (VII). Его озонлиз с последующим восстановлением перекисного продукта боргидридом натрия привели к диолу (VIII), превращенному действием метансульфохлаорида в димезилат (IX), нуклеофильная реакция которого с дисульфидом натрия [6] протекает с обращением конфигурации асимметрического углеродного атома и дает целевой метиловый эфир (*R*)-(+)- α -липовой кислоты (X).

Аналогичные превращения (6*R*)-метил-6,7-эпоксигептаноата (XII), полученного нами ранее из ди-*O*-бензоил-*L*-арабиналя (XI) [9]*, привели к метиловому эфиру (*S*)-(–)- α -липовой кислоты (XVI).



Экспериментальная часть

Спектры ^1H -ЯМР соединений (II), (IV)–(VI) записаны на приборе Tesla BS 567 В, рабочая частота 100 МГц. Спектры ^1H -ЯМР соединений (III), (VII)–(XVI) записаны на приборе Bruker AM-300, рабочая частота 300 МГц. Спектры ^{13}C -ЯМР сняты на приборе Bruker AM-300 с рабочей частотой 75 МГц. Приведены δ (м. д.), КССВ (Гц). Симуляция ^1H -ЯМР-спектров соединений (II), (IV) по программе «LAOCOON III» проводилась на ЭВМ СМ-4. Удельные углы вращения определяли с помощью поляриметра Perkin–Elmer 241 МС. Продукты синтеза очищали колоночной хроматографией на силикагеле L 40/100 (ЧСФР), *D*- и *L*-арабинали получали по методу [10], ди-*O*-бензоил-*D*- и *L*-арабинали (I), (XI) — согласно [9].

(2*E*, 4*S*)-5-Гидрокси-4-бензоилоксипентен-2-аль (II). К смеси 5,1 г (15,7 ммоль) соединения (I), 10 мл диоксана и 50 мл 0,1 н. раствора H_2SO_4 добавляли 0,1 г HgSO_4 . Реакционную массу перемешивали 5 ч при комнат-

* В указанном сообщении все открытоцепные соединения, полученные из *L*-арабиналя, следует отнести к *R*-ряду.

ной температуре. Добавляли сухой BaCO_3 до слабокислой реакции среды, фильтровали, из фильтрата экстрагировали хлористым метиленом (5×50 мл). Объединенные экстракты сушили Na_2SO_4 , упаривали, остаток хроматографировали (SiO_2 , этилацетат — гексан, 1 : 1). Получили 2,6 г (75%) соединения (II) в виде светло-желтого масла, $[\alpha]_D^{23} -81,9^\circ$ (с 2,24, хлороформ). ^1H -ЯМР-спектр (CDCl_3): 9,57 (1H, д, $J_{1,2}$ 7,5, CHO), 6,35 (1H, дд, $J_{2,1}$ 7,5, $J_{2,3}$ 15,25, $J_{3,4}$ 1,4, 2-CH), 6,94 (1H, дд, $J_{3,2}$ 15,25, $J_{3,4}$ 4,34, 3-CH), 5,82 (1H, дд, $J_{4,3}$ 4,34, $J_{4,5}$ 5,2, $J_{4,2}$ 1,4, 4-CH), 3,95 (2H, д, $J_{5,4}$ 5,2, 5- CH_2), 3,69 (1H, уш. с, OH), 7,34—8,21 (5H, м, C_6H_5).

(6S, 4E)-Метил-7-гидрокси-6-бензоилоксигептадиен-2,4-оат (III). Смесь 2 г (9,1 ммоль) соединения (II) и 8 г (24,0 ммоль) карбометоксиптрифенилфосфорана в 30 мл сухого тетрагидрофурана кипятили 2 ч, растворитель отгоняли, к остатку добавляли 30 мл эфира, фильтровали, фильтрат упаривали, остаток хроматографировали (SiO_2 , этилацетат — гексан, 1 : 1). Получили 2,2 г (85%) соединения (III) в виде светло-желтого масла, $[\alpha]_D^{20} -88,6^\circ$ (с 2,7, хлороформ). Спектр ^1H -ЯМР (CDCl_3): 2,55 (1H, уш. с, OH), 3,67 (3H, с, OCH_3), 3,89 (2H, д, J_{gem} 5,2, 7- CH_2), 5,69 (1H, м, 6-CH), 5,91 (1H, д, $J_{2,3}$ 15,5, 2-CH), 6,15 (1H, дд, $J_{5,4}$ 15,3, $J_{5,6}$ 5,6, 5-CH), 6,49 (1H, дд, $J_{3,2}$ 15,5, $J_{3,4}$ 10,3, 3-CH), 7,27 (1H, дд, $J_{4,3}$ 10,3, $J_{4,5}$ 15,3, 4-CH), 7,41—8,05 (5H, м, C_6H_5). Спектр ^{13}C -ЯМР (CDCl_3): 51,66 (OCH_3), 64,27 (7-C), 75,07 (6-C), 129,76; 128,51; 130,85; 133,28 (C_6H_5),

122,53; 133,39; 136,16; 143,20 (2C-5C), 165,95 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{C}=\text{O}$), 167,13 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$).

(6S)-Метил-7-гидрокси-6-бензоилоксигептаноат (IV). Гидрировали 2 г (7,3 ммоль) соединения (III) в присутствии 0,1 г 10% Pd/C в 10 мл метанола до поглощения 325 мл (14,5 ммоль) водорода. Смесь фильтровали и упаривали, остаток хроматографировали (SiO_2 , этилацетат — гексан, 1 : 1). Получили 1,9 г (95%) соединения (IV) в виде масла, $[\alpha]_D^{23} -26,4^\circ$ (с 0,74, хлороформ). Спектр ^1H -ЯМР (CDCl_3): 1,27—1,82 (6H, м, 3- CH_2 —5- CH_2), 2,28 (2H, т, J 7, 2- CH_2), 3,62 (3H, с, OCH_3), 3,82 (2H, дд, J_{gem} 5,2, $J_{\text{вин}}$ 2,5, 7- CH_2), 5,21 (1H, м, 6-CH), 7,45—8,05 (5H, м, C_6H_5).

(6S)-Метил-7-тозилокси-6-бензоилоксигептаноат (V). Смесь 1,5 г (5,4 ммоль) гидроксиэфира (IV), 1,53 г (8,1 ммоль) тозилхлорида и 5 мл безводного пиридина перемешивали 24 ч при комнатной температуре, разбавляли 10 мл этилацетата и промывали 5% HCl (2×5 мл). Органический слой сушили Na_2SO_4 , растворитель отгоняли, остаток хроматографировали (SiO_2 , этилацетат — гексан, 3 : 7). Получили 1,74 г (75%) тозилата (V), масло, $[\alpha]_D^{20} +6,6^\circ$ (с 1,22, хлороформ). Спектр ^1H -ЯМР (CDCl_3): 1,42—1,92 (6H, м, 3- CH_2 —5- CH_2), 2,25 (2H, т, J 7, 2- CH_2), 2,36 (3H, с, $\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 3,67 (3H, с, OCH_3), 4,25 (2H, д, J 4, 7- CH_2), 5,30 (1H, м, 6-CH), 7,10—8,06 (9H, с, C_6H_5 , C_6H_4).

(6S)-Метил-6,7-эпоксигептаноат (VI). К раствору 0,5 г (1,15 ммоль) соединения (V) в 10 мл безводного метанола добавляли 0,24 г (1,73 ммоль) свежепрокаленного K_2CO_3 и перемешивали 2 ч при комнатной температуре, фильтровали, фильтрат упаривали, остаток хроматографировали (SiO_2 , этилацетат — гексан, 2 : 7). Получили 0,13 г (72%) эпоксида (VI), $[\alpha]_D^{20} -6,7^\circ$ (с 0,68, хлороформ). Спектр ^1H -ЯМР (CDCl_3): 1,60 (6H, м, 3- CH_2 —5- CH_2), 2,34 (2H, т, J 7, 2- CH_2), 2,46 (1H, дд, J_{gem} 5,0, $J_{\text{вин}}$ 2,8, 7-CH), 2,74 (1H, дд, J_{gem} 5,0, $J_{\text{вин}}$ 4,9, 7-CH), 2,92 (1H, м, 6-CH), 3,67 (3H, с, OCH_3).

(6S)-Метил-6-гидроксинонен-8-оат (VII). К суспензии 31 мг (0,1 ммоль) Cu_2Br_2 в 5 мл безводного тетрагидрофурана добавляли по каплям (-30°C , Ar) 2,4 мл 0,65 н. раствора винилмагнийбромид в тетрагидрофуране. Перемешивали 15 мин, добавляли раствор 0,11 г (0,7 ммоль) эпоксида (VI) в 2 мл безводного тетрагидрофурана, перемешивали 30 мин, температуру повышали до 0°C , приливали 5 мл насыщенного раствора NH_4Cl , органический слой отделяли, водный слой подвергали экстракции эфиром (2×30 мл), объединенные экстракты сушили Na_2SO_4 , упаривали, остаток

хроматографировали (SiO_2 , этилацетат — гексан, 3 : 7). Получили 0,067 г (56%) соединения (VII) в виде желтого масла, $[\alpha]_D^{22} -9,3^\circ$ (*c* 0,83, хлороформ). Спектр ^1H -ЯМР (CDCl_3): 1,35—1,55 (6H, м, 3- CH_2 —5- CH_2), 1,80 (1H, уш. с, OH), 2,15 (2H, м, 7- CH_2), 2,32 (2H, т, *J* 7, 2- CH_2), 3,60 (1H, м, 6-CH), 3,67 (3H, с, OCH_3), 5,12 (2H, м, 9- CH_2), 5,82 (1H, м, 8-CH). Спектр ^{13}C -ЯМР (CDCl_3): 24,89 (3-C), 25,23 (4-C), 34,01 (2-C), 36,37 (5-C), 41,99 (7-C), 51,45 (OCH_3), 70,42 (6-C), 118,09 (9-C), 134,77 (8-C), 174,13 (C=O).

(6R)-Метил-6-гидроксинонен-8-оат (XIII) получали аналогично из эпоксида (XII) [9]. Выход 60%, $[\alpha]_D^{22} +9,18^\circ$ (*c* 1,0, хлороформ). Спектры ^1H - и ^{13}C -ЯМР идентичны приведенным выше для соединения (VII).

(6R)-Метил-6,8-дигидроксиоктаноат (VIII). Через раствор 0,06 г (0,32 ммоль) соединения (VII) в 2 мл безводного метанола при -78°C в течение 6 мин пропускали озонно-кислородную смесь (производительность озонатора 3,2 ммоль/ч), затем повышали температуру до комнатной, реакционную смесь продували аргоном, добавляли 0,024 г (0,64 ммоль) NaBH_4 , перемешивали 30 мин, метанол отгоняли, остаток разбавляли 5 мл этилацетата, промывали 10% HCl (2×1 мл), сушили Na_2SO_4 , упаривали. Получили 0,03 г (50%) продукта (VIII) в виде масла. Спектр ^1H -ЯМР (CDCl_3): 1,35—1,57 (4H, м, 3- CH_2 , 4- CH_2), 1,60—1,72 (2H, м, 5- CH_2), 1,83 (2H, м, 7- CH_2), 2,0 (1H, уш. с, OH), 2,05 (1H, уш. с, OH), 2,34 (2H, т, *J* 7, 2- CH_2), 3,67 (3H, с, OCH_3), 3,87—4,08 (3H, м, 8- CH_2 , 6-CH). Спектр ^{13}C -ЯМР (CDCl_3): 24,71; 24,83 (3-C, 4-C), 33,99 (7-C), 34,12 (2-C), 36,67 (5-C), 51,49 (OCH_3), 62,01 (8-C), 72,10 (6-C), 174,13 (C=O).

(6R)-Метил-6,8-дигидроксиоктаноат (XIV) получали аналогично из соединения (XIII). Выход 45%. Спектры ^1H - и ^{13}C -ЯМР идентичны приведенным для (VIII).

(6S)-Метил-6,8-димезилоксиоктаноат (IX). К раствору 0,03 г (0,16 ммоль) дигидроксиэфира (VIII) в 0,5 мл свежеперегнанного пиридина при 0°C добавляли 0,05 г (0,5 ммоль) метансульфохлаорида. Перемешивали 4 ч, разбавляли 5 мл этилацетата, промывали 1 мл воды, органическую фазу сушили Na_2SO_4 , упаривали, остаток хроматографировали (SiO_2 , этилацетат — гексан, 3 : 5). Получили 0,04 г (70%) соединения (IX) в виде масла, $[\alpha]_D^{23} +18,5^\circ$ (*c* 0,29, хлороформ). Спектры ^1H -ЯМР (CDCl_3): 1,38—1,50 (2H, м, 4- CH_2), 1,58—1,70 (2H, м, 3- CH_2), 1,71—1,88 (2H, м, 5- CH_2), 2,12 (2H, м, 7- CH_2), 2,35 (2H, т, *J* 7, 2- CH_2), 3,05 (6H, с, $2\text{CH}_3\text{SO}_2$), 3,68 (3H, с, OCH_3), 4,36 (2H, м, 8- CH_2), 4,87 (1H, м, 6-CH). Спектр ^{13}C -ЯМР (CDCl_3): 24,39 (4-C), 24,62 (3-C), 33,78 (7-C), 34,21 (2-C), 34,75 (5-C), 37,60; 38,83 (2 CH_3SO_2), 51,71 (OCH_3), 65,72 (8-C), 78,68 (6-C), 173,65 (C=O).

(6R)-Метил-6,8-димезилоксиоктаноат (XV) получали из соединения (XIV) с выходом 76%, $[\alpha]_D^{23} -18,9^\circ$ (*c* 0,3, хлороформ). Спектр ^1H - и ^{13}C -ЯМР идентичны приведенным для мезилата (IX).

Метилловый эфир (R)-(+)-липовой кислоты (X). К суспензии 0,01 г (0,32 ммоль) серы, 0,076 г (0,32 ммоль) $\text{Na}_2\text{S} \cdot 9\text{H}_2\text{O}$ в 9 мл диметилформамида добавляли 0,11 г (0,32 ммоль) димезилата (IX), нагревали 24 ч при 90°C , разбавляли 10 мл этилацетата, промывали водой (2×5 мл), органический слой сушили Na_2SO_4 , упаривали, остаток хроматографировали (SiO_2 , этилацетат — гексан, 1 : 10). Получили 0,043 г (62%) соединения (X), $[\alpha]_D^{20} +63,5^\circ$ (*c* 0,23, хлороформ). Спектр ^1H -ЯМР (CDCl_3): 1,40—2,20 (8H, м, 3- CH_2 —5- CH_2 , 7- CH_2), 2,42 (2H, т, *J* 7, 2- CH_2), 3,21 (2H, т, *J* 6,4, 8- CH_2), 3,62 (1H, м, 6-CH), 3,72 (3H, с, OCH_3).

Метилловый эфир (S)-(–)- α -липовой кислоты (XVI) получали аналогично из соединения (XV). Выход 69%, $[\alpha]_D^{23} -62,7^\circ$ (*c* 0,3, хлороформ). Спектры ^1H - и ^{13}C -ЯМР идентичны приведенным выше для изомера (X).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Brookes M. H., Golding B. T., Howes D. A., Hudson A. T. // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1983. № 19. P. 1051—1053.
2. Дюга Г., Пенни Е. Биоорганическая химия. М.: Мир, 1983. С. 428—430.
3. Овчинников Ю. А. Биоорганическая химия. М.: Просвещение, 1987. С. 690.
4. Page P. C. B., Rayner C. M., Sutherland J. O. // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1986. № 18. P. 1408—1409.
5. Elliott I. D., Steele J., Johnson W. S. // Tetrahedron Lett. 1985. V. 26. № 21. P. 2535—2538.
6. Rama Rao A. V., Gurjar M. K., Garyally K. // Carbohydr. Res. 1986. V. 148. № 1. P. 51—55.
7. Rama Rao A. V., Purandare A. V., Reddy E. R., Gurjar M. K. // Synthetic Commun. 1987. V. 17. № 9. P. 1095—1102.
8. Tolstikov A. G., Khakhalina N. V., Spirikhin L. V. // Synthesis. 1988. № 3. P. 221—222.
9. Толстиков А. Г., Хахалина Н. В., Саватеева Е. Е., Спирихин Л. В., Одинокоев В. Н., Толстиков Г. А. // Журн. орган. химии. 1989. Т. 25. Вып. 4. С. 787—791.
10. Практикум по химии углеводов / Ред. Жданов Ю. А. М.: Высшая школа, 1973. С. 67—70, 114, 115.

Поступила в редакцию
27.II.1990

A. G. TOLSTIKOV, N. V. KHAKHALINA, E. E. SAVATEEVA, L. V. SPIRIKHIN,
L. M. KHALILOV, V. N. ODINOKOV, G. A. TOLSTIKOV[‡]

ENANTIOSPECIFIC SYNTHESIS OF METHYL ESTERS OF *R*-(+)- α -LIPOIC
ACID AND ITS OPTICAL ANTIPODE

*Institute of Chemistry, Bashkirian Research Centre, Ural Division, Academy
of Sciences of the USSR, Ufa*

A synthesis of optically active methyl esters of *R*-(+)- α -lipoic acid and its *S*-(-) α -enantiomer has been carried out from di-*O*-benzoyl-*D*- and *L*-arabinals via methyl-6*R*,7- and methyl-6*S*,7-epoxyheptanoates.