



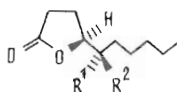
УДК 547.917+547.458+547.313

© 1992 г. А. Г. Толстиков, Н. В. Хахалина, Е. Е. Саватеева,
Р. Х. Ямилов, Л. В. Спирихин, Г. А. ТолстиковЭНАНТИОСПЕЦИФИЧЕСКИЙ СИНТЕЗ
(4*S*, 5*S*)-5-ГИДРОКСИ-4-ДЕКАНОЛИДА (L-ФАКТОРА)

Институт органической химии Уральского отделения РАН, Уфа

На основе (2*R*, 3*S*)-2,3-дигидроксибутанолида синтезирован (4*S*, 5*S*)-5-гидрокси-4-деканол (L-фактор) – авторегулятор биосинтеза антрациклинового антибиотика лейкемомицина.

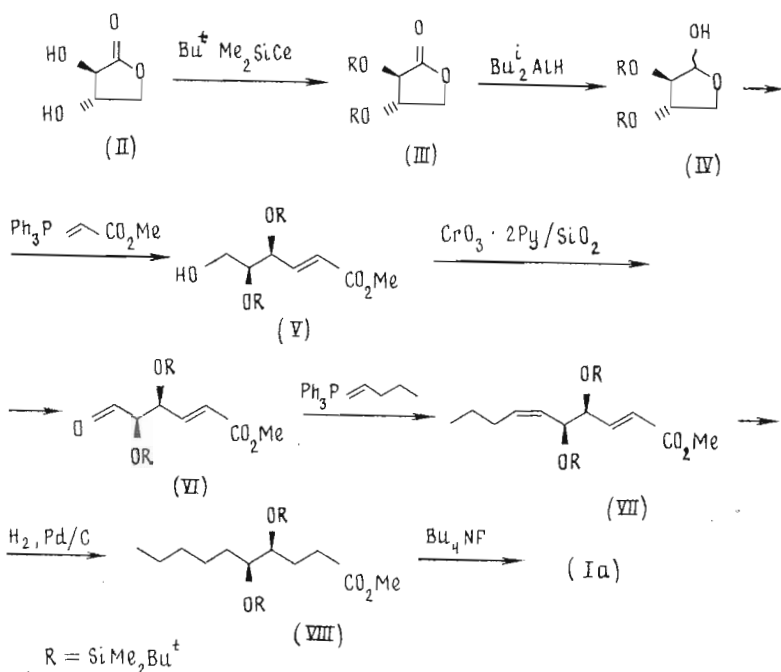
(4*S*, 5*R*)-5-Гидрокси-4-деканол (1*a*) и его (4*S*, 5*S*)-стереоизомер (1*b*) (L-факторы) способствуют развитию культуры *Streptomyces griseus* и влияют на биосинтез антрациклинового антибиотика лейкемомицина [1].

(1*a*) R¹=H, R²=OH(1*b*) R¹=OH, R²=H

Известны синтезы соединений (1*a*, 1*b*), а также их (4*R*, 5*R*)-стереоизомера на основе трансформации углеводов: три-О-ацетил-*D*-глюкоза [2], *D*-рибозы [3], *D*-глюкозы [4]. Среди неуглеводных подходов заслуживает внимания синтез всех четырех стереоизомеров асимметрическим эпокси-дированием 1-октен-3-ола [5].

В настоящем сообщении мы описываем достаточно простой энантио-специфический синтез (4*S*, 5*S*)-5-гидрокси-4-деканолида (1*a*) из доступного в настоящее время (2*R*, 3*S*)-2,3-дигидроксибутанолида (II) [6].

Обработкой лактона (II) *трет*-бутилдиметилхлорсиланом в растворе DMF в присутствии имидазола получили бисилиловый эфир (III) с выходом 98%. При его восстановлении диизобутиллалюминийгидридом в CH₂Cl₂ образовался лактол (IV) (выход 85%), метоксикарбоолефинирование которого привело к (4*S*, 5*S*, 2*E*)-4,5-ди-О-(*трет*-бутилдиметилсилил)-6-гидрокси-2-гексеноату (V) (выход 65%). Окислением последнего комплексом CrO₃·2Py, иммобилизованным на силикагеле, получили (4*S*, 5*R*)-альдегид (VI) (выход 80%), конденсация которого с *n*-бутилидентрифетилфосфораном протекала с высокой (до 98%) *Z*-стереоселективностью и привела к (2*E*, 7*Z*)-диеноату (VII) (выход 74%). Количественно гидрированному до (4*S*, 5*S*)-4,5-ди-О-(*трет*-бутилдиметилсилил)деканоата (VIII) в присутствии Pd/C. Обработка соединения (VIII) тетрабутиламмонийфторидом в растворе THF в одну стадию завершила синтез (4*S*, 5*S*)-5-гидрокси-4-деканолида (1*a*) с выходом 70%. Общий выход целевого (4*S*, 5*S*)-изомера (1*a*) в расчете на исходный лактон (II) составил 22%.



Экспериментальная часть

Спектры ^1H - и ^{13}C -ЯМР записаны на приборе Bruker AM-300 с рабочей частотой 300 и 75 МГц соответственно, без внутреннего стандарта, в растворе CDCl_3 . Отсчеты химических сдвигов сделаны относительно сигналов хлороформа. В спектрах ^1H -ЯМР сигнал хлороформа принимали за 7,27 м.д.; в спектрах ^{13}C -ЯМР среднюю компоненту сигнала хлороформа принимали за 77,10 м.д. Удельные углы оптического вращения определяли с помощью поляриметра Perkin – Elmer 241 МС. Продукты синтеза очищали колоночной хроматографией на Silica gel 100 (Fluka).

(2*R*,3*S*)-2,3-Ди-О-(трет-бутилдиметилсилил)бутанолид (III). К перемешиваемому раствору 2 г (18,8 ммоль) лактона (II) в 15 мл свежеперегнанного DMF прибавляли 6,4 г (94 ммоль) имидазола, а затем 6,79 г (45,3 ммоль) трет-бутилдиметилхлорсилана. Реакционную смесь перемешивали 5 ч при 20° С, разбавляли 30 мл H_2O , экстрагировали эфиром (3×30 мл). Объединенные экстракты сушили Na_2SO_4 , упаривали, остаток хроматографировали (SiO_2 , этилацетат – гексан, 1 : 100). Получили 6,5 г (98%) соединения (III), $[\alpha]_D^{24} +43,8^\circ$ (с 0,56, CHCl_3). Спектр ^1H -ЯМР (δ, м.д.): 0,1, 0,12, 0,16, 0,2 (4с, 12H, 4 CH_3), 0,9, 0,94 (2с, 18H, 2C(CH_3) $_2$), 3,92 (м, 1H, H-4a), 4,25 (д, 1H, H-2, $J_{2,3}$ 6,1 Гц), 4,38 (м, 2H, H-3, H-4b). Спектр ^{13}C -ЯМР (δ, м.д.): -4,93, -4,83, -4,65, -4,53 (4 CH_3), 17,97, 18,29 (2C(CH_3) $_2$), 25,72, 25,99 (2C(CH_2) $_2$), 70,26 (C-4), 74,64 (C-3), 75,13 (C-2), 173,92 (C-1).

Ди-О-(трет-бутилдиметилсилил)-α,β-D-треофураноза (IV). К перемешиваемому раствору 3 г (8,67 ммоль) лактона (III) в 30 мл безводного CH_2Cl_2 (-78° С, аргон) за 15 мин прибавляли 2,5 мл (10,4 ммоль) дивинил-бутилалюминийгидрида (4,04 М раствор в толуоле). Реакционную смесь перемешивали 2 ч при -78° С, повышали температуру до -5° С, разбавляли 10 мл H_2O , экстрагировали CH_2Cl_2 (3×25 мл). Объединенные экс-

тракты промывали насыщенным раствором NaCl, сушили Na_2SO_4 , упаривали, остаток хроматографировали (SiO_2 , этилацетат — гексан, 1 : 10). Получили 2,4 г (85%) лактола (IV), т. пл. 54–56° С (гексан — эфир, 10 : 1). Спектр ^{13}C -ЯМР (δ , м.д.): –4,89, –4,73, –4,55 (4CH_3), 17,98, 18,03 ($2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25,75 ($2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 72,09, 74,97 (C-4), 76,20 (C-3), 77,76, 80,47 (C-2), 97,58, 103,81 (C-1).

(4S,5S,2E)-Метил-4,5-ди-О-(трет-бутилдиметилсилил)-6-гидроксигексеноат (V). Раствор 2,3 г (6,63 ммоль) соединения (IV) в 30 мл безводного THF кипятили 12 ч с 5,5 г (16,5 ммоль) карбометоксиметилиден-трифенилфосфорана. Смесь упаривали, остаток разбавляли 30 мл эфира, выпавший осадок отфильтровывали, фильтрат упаривали, остаток хроматографировали (SiO_2 , этилацетат — гексан, 3 : 7). Получили 1,74 г (65%) соединения (V), $[\alpha]_D^{25} -59,6^\circ$ (с 0,88, CHCl_3). Спектр ^1H -ЯМР (δ , м.д.): 0,09, 0,1, 0,12, 0,13 (4с, 12H, 4CH_3), 0,92, 0,94 (2с, 18H, $2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2,05 (м, 1H, OH), 3,45 (дд, 1H, H-6a, $J_{6,5}$ 6,5, $J_{\text{гем}}$ 12,05 Гц), 3,65 (дд, 1H, H-6b, $J_{6,5}$ 5,4, $J_{\text{гем}}$ 12,05 Гц), 3,75 (с, 3H, OCH_3), 3,85 (ддд, 1H, H-5, $J_{3,6}$ 5,4, $J_{3,8}$ 6,5, $J_{3,4}$ 5,4 Гц), 4,40 (ддд, 1H, H-4, $J_{4,2}$ 2,05, $J_{4,3}$ 3,5, $J_{4,5}$ 5,4 Гц), 6,07 (дд, 1H, H-2, $J_{2,3}$ 15,71, $J_{2,4}$ 2,05 Гц), 7,13 (дд, 1H, H-3, $J_{3,2}$ 15,71, $J_{3,4}$ 3,5 Гц). Спектр ^{13}C -ЯМР (δ , м.д.): –4,82, –4,73, –4,55, –4,29 (4CH_3), 18,09, 18,15 ($2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25,79 ($2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 51,72 (OCH_3), 63,58 (C-6), 74,29 (C-4), 75,00 (C-5), 121,31 (C-2), 147,35 (C-3), 166,34 (C-1).

(4S,5R,2E)-Метил-5-формил-4,5-ди-О-(трет-бутилдиметилсилил)-2-пентеноат (VI). К перемешиваемой суспензии 3 г прокаленного SiO_2 и 3,25 г (32 ммоль) безводного CrO_3 в 50 мл CH_2Cl_2 (–10° С, аргон) прибавляли 9 мл (110 ммоль) свежеперегнанного пиридина. Смесь перемешивали 30 мин при –10° С, прибавляли раствор 0,45 г (1,13 ммоль) соединения (V) в 2 мл CH_2Cl_2 . Температуру повышали до ~20° С, перемешивали 2 ч, прибавляли 50 мл эфира, осадок отфильтровывали, фильтрат упаривали, остаток хроматографировали (SiO_2 , этилацетат — гексан, 3 : 7). Получили 0,36 г (80%) альдегида (VI), $[\alpha]_D^{24} -54,4^\circ$ (с 0,82, CHCl_3). Спектр ^1H -ЯМР (δ , м.д.): 0,09, 0,11, 0,12, 0,14 (4с, 12H, 4CH_3), 0,9, 0,96 (2с, 18H, $2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 3,72 (с, 3H, OCH_3), 4,04 (дд, 1H, H-5, $J_{3,4}$ 4,7, $J_{3,6}$ 1,3 Гц), 4,56 (ддд, 1H, H-4, $J_{4,2}$ 1,8, $J_{4,3}$ 4,1, $J_{4,5}$ 4,7 Гц), 6,09 (дд, 1H, H-2, $J_{2,3}$ 15,7, $J_{2,4}$ 1,75 Гц), 7,05 (дд, 1H, H-3, $J_{3,2}$ 15,7, $J_{3,4}$ 4,1 Гц), 9,61 (д, 1H, CHO, J 1,3 Гц). Спектр ^{13}C -ЯМР (δ , м.д.): –4,90, –4,78, –4,43 (4CH_3), 18,17, 18,29 ($2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25,75 ($2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 51,66 (OCH_3), 73,41 (C-4), 79,66 (C-5), 121,96 (C-2), 147,37 (C-3), 166,95 (C-1), 201,77 (CHO).

(4S,5S,4E,7Z)-Метил-4,5-ди-О-(трет-бутилдиметилсилил)-2,7-декадиеноат (VII). К смеси 0,23 г (0,6 ммоль) *n*-бутилтрифенилфосфонийбромида в 5 мл безводного THF (5° С, аргон) прибавляли 0,23 мл (0,47 ммоль) 1,95 н. раствора $n\text{-C}_4\text{H}_9\text{Li}$ в гексане. Образовавшийся оранжевый ирид перемешивали 1 ч, температуру понижали до –60° С и прибавляли раствор 0,12 г (0,3 ммоль) альдегида (VI) в 1 мл THF. Смесь перемешивали 1 ч, прибавляли 5 мл эфира, отфильтровывали, фильтрат упаривали, остаток хроматографировали (SiO_2 , этилацетат — гексан, 1 : 10). Получили 0,097 г (74%) диеноата (VII), $[\alpha]_D^{24} +16,1^\circ$ (с 0,61, CHCl_3). Спектр ^1H -ЯМР (δ , м.д.): 0,09, 0,11, 0,12, 0,13 (4с, 12H, 4CH_3), 0,85, 0,92 (2с, 18H, $2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0,94 (т, 3H, H-10, J 6,9 Гц), 1,37 (м, 2H, H-9), 2,05 (м, 2H, H-8), 3,72 (с, 3H, OCH_3), 4,28 (ддд, 1H, H-4, $J_{4,2}$ 1,8, $J_{4,3}$ 4,0, $J_{4,5}$ 4,1 Гц), 4,45 (дд, 1H, H-5, $J_{3,4}$ 4,1, $J_{3,6}$ 9,1 Гц), 5,19 (дд, 1H, H-6, $J_{5,6}$ 9,1, $J_{6,7}$ 10,8 Гц), 5,47 (м, 1H, H-7), 6,02 (дд, 1H, H-2, $J_{2,3}$ 15,75, $J_{2,4}$ 1,8 Гц), 7,05 (дд, H-3, $J_{3,2}$ 15,75, $J_{3,4}$ 4,0 Гц). Спектр ^{13}C -ЯМР (δ , м.д.): –4,73, –4,61, –4,55, –4,29 (4CH_3), 14,04 (C-10), 18,20, 18,41 ($2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 22,60 (C-8), 26,03 ($2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 30,39 (C-9), 51,54 (OCH_3), 71,69, 75,76 (C-4, C-5), 121,63 (C-2), 128,90 (C-6), 132,67 (C-7), 146,52 (C-3), 167,08 (C-1).

(4S,5S)-Метил - 4,5 - ди-О-(трет-бутиладиметилсилил)деканоат (VIII). Диеноат (VII) (0,1 г, 0,23 ммоль) гидрировали 3 ч в 5 мл безводного метанола над 0,02 г 10% Pd/C, осадок отфильтровывали, фильтрат упаривали, остаток хроматографировали (SiO₂, этилацетат — гексан, 1 : 10). Получили 0,09 г (98%) соединения (VIII), $[\alpha]_D^{23} -44,4^\circ$ (с 0,7, CHCl₃). Спектр ¹H-ЯМР (δ, м.д.): 0,08, 0,09, 0,12, 0,13 (4с, 12H, 4CH₃), 0,9, 0,92 (2с, 18H, 2C(CH₃)₃), 0,95 (т, 3H, H-10, J 6,9 Гц), 1,21—1,38 (м, 5H, H-6a, H-7—H-9), 1,47 (м, 1H, H-6b), 1,62 (м, 1H, H-3a), 1,98 (м, 1H, H-3b), 2,29 (ддд, 1H, H-2a, J_{2a, 3a} 7,11, J_{2a, 3b} 6,1, J_{3a, 2b} 16,1 Гц), 2,45 (ддд, 1H, H-2b, J_{2b, 3a} 6,11, J_{2b, 3b} 11,7, J_{2b, 2a} 16,1 Гц). Спектр ¹³C-ЯМР (δ, м.д.): -4,75, -4,64, -4,53, -4,43 (4CH₃), 14,12 (C-10), 18,13, 18,18 (2C(CH₃)₃), 22,70 (C-9), 25,83 (C-6), 25,97 (2C(CH₃)₃), 26,48 (C-7), 30,36 (C-3), 31,30 (C-8), 32,09 (C-2), 51,50 (OCH₃), 74,48, 75,40 (C-4, C-5), 174,94 (C-1).

(4S,5S)-5-Гидрокси-4-деканолд (Ia). Раствор 0,049 г (0,1 ммоль) соединения (VIII) в 2 мл THF перемешивали при ~20° С 3 ч с 0,051 г (0,16 ммоль) (C₄H₉)₄NF·3H₂O. Смесь разбавляли этилацетатом (2 мл), промывали насыщенным раствором NaCl, сушили Na₂SO₄, упаривали, остаток хроматографировали (SiO₂, этилацетат — гексан, 3 : 7). Получили 0,014 г (70%) лактона (Ia), $[\alpha]_D^{24} +34,5^\circ$ (с 0,45, CHCl₃). [3]: $[\alpha]_D^{24} +24,8^\circ$ (с 0,7, CHCl₃); [5]: $[\alpha]_D^{21} +33,2^\circ$ (с 1,11, CHCl₃). Спектр ¹H-ЯМР идентичен приведенному в работе [5]. Спектр ¹³C-ЯМР (δ, м.д.): 14,04 (C-10), 22,59 (C-9), 24,18 (C-3), 25,20 (C-7), 28,74 (C-2), 31,77 (C-8), 33,08 (C-6), 73,77 (C-5), 82,97 (C-4), 177,13 (C-1).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Gräfe V., Reinhardt G., Schade W., Krebs D., Eritt J., Fleck W. F., Heinrich E., Radics L. // J. Antibiotics. 1982. V. 35. P. 609—611.
2. Stamatos L., Sinay P., Pougny J. R. // Tetrahedron. 1984. V. 40. № 10. P. 1713—1719.
3. Cooper R. D., Jigajinni V. B., Wightman R. H. // Tetrahedron Lett. 1984. V. 25. № 45. P. 5215—5218.
4. Jadao J., Joshi B., Gurjar M. // Carbohydrate Res. 1987. V. 165. № 1. P. 116—119.
5. Mori K., Otsuka T. // Tetrahedron. 1985. V. 41. № 16. P. 3253—3256.
6. Wei C. C., Bernardo S., Tendi J. P., Borgese J., Weigle M. // J. Org. Chem. 1985. V. 50. № 19. P. 3462—3467.

Поступила в редакцию
27.XI.1991

A. G. TOLSTIKOV, N. V. KHAKHALINA, E. E. SAVATEEVA, R. Kh. YAMILOV,
L. V. SPIRIKHIN, G. A. TOLSTIKOV

ENANTIOSPECIFIC SYNTHESIS OF (4S, 5S)-5-HYDROXY-4-DECANOLIDE (L-FACTOR)

*Institute of Organic Chemistry, Ural Division, Russian
Academy of Sciences, Ufa*

(4S,5S)-5-Hydroxy-4-decanolide (L-factor), the autoregulator in the biosynthesis of anthracycline antibiotic leukaemomycin, has been synthesized from (2R,3S)-2,3-dihydroxybutanolide.