

УЛУЧШЕННЫЙ СИНТЕЗ ОПТИЧЕСКИ АКТИВНОГО ИПСДИЕНОЛА

© В.Н.Коваленко,^{1@} К.Н.Прохоревич²

¹Белорусский государственный университет
220030, Минск, пр. Независимости, 4; e-mail: kovalenkovn@rambler.ru
²Белорусский государственный медицинский университет, Минск

Поступила 19 октября 2015 г.

В нашей предыдущей работе [1] был предложен простой способ получения обоих энантиомеров моно-терпенового спирта ипсдиенола **1** – действующего феромонного компонента жуков-короедов рода *Ips*. Ключевая стадия синтеза – оптическое расщепление непосредственного синтетического предшественника ипсдиенола – (\pm)-6-метил-2-(2-хлорэтил)гепта-1,5-диен-4-ола путем превращения его в кислый фталат и кристаллизации кислого фталата в виде солей с (+)- или (–)-1-фенилэтиламин. Затем оптически активные кислые фталаты (*S*)-**2** и (*R*)-**2** обрабатывали *трет*-бутилатом калия в *трет*-бутиловом спирте. В результате дегидрохлорирования и одновременного алкоголиза сложноэфирной группировки в одну стадию получили (*S*)- или (*R*)-ипсдиенол с выходом 55%.

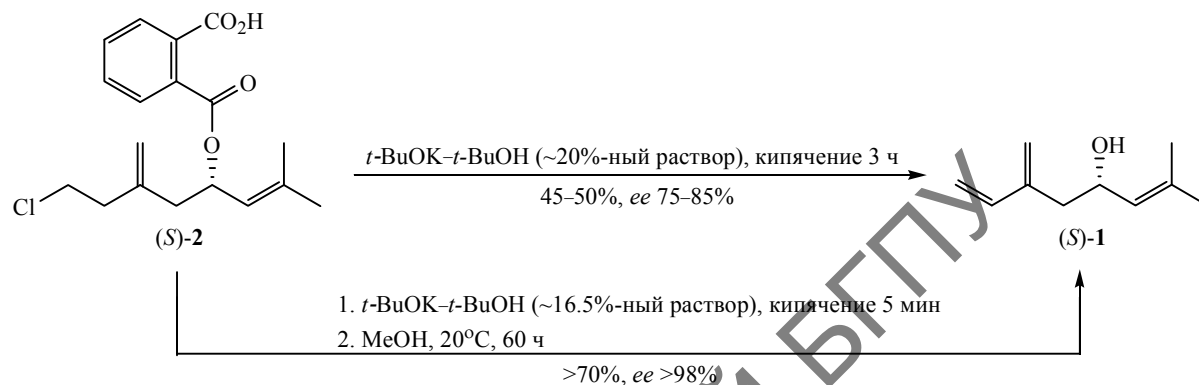
Необходимость получения большого количества оптически активного ипсдиенола (*S*)-**1** потребовала детального исследования взаимодействия кислого фталата (*S*)-**2** с *трет*-бутилатом калия, поскольку реакция протекала с воспроизводимым выходом около 50%. В оригинальной методике [1] требовалось большое количество растворителя и существенный избыток основания. В реакционной смеси присутствовало значительное количество непрореагировавшего кислого фталата ипсдиенола. Увеличение времени реакции от 1 до 3 ч и использование более концентрированного 20%-ного раствора *трет*-бутилата калия не только не увеличило выход ипсдиенола (*S*)-**1**, но и привело к существенному уменьшению его энантиомерной чистоты. В различных экспериментах наблюдалось неожиданное и неприемлемое уменьшение энантиомерного избытка ипсдиенола (*S*)-**1** до 75–80%.

Гетеролиз сложных эфиров оптически активных аллиловых спиртов по связи O–R (R – остаток аллилового спирта) и сопутствующие перегруппировки с миграцией двойной связи и рацемизацией по механизму S_N1 достаточно подробно исследовались и обсуждались ранее [2–5]. В большинстве своем эти

превращения изучались на примере кислых фталатов, посредством которых соответствующие аллиловые спирты расщеплялись на индивидуальные энантиомеры. В ходе исследований было установлено, что гетеролиз сложных эфиров с образованием аллильных карбокатионов резко ускоряется при повышенной температуре, но сами оптически активные аллиловые спирты не рацемизируются и не перегруппировываются в сильнощелочной среде даже при продолжительном нагревании. При 100°C рацемизация сложного эфира оптически активного аллилового спирта – *транс*-пент-3-ен-2-ил 4-нитробензоата – протекала значительно быстрее, чем гидролиз исходного сложного эфира [5]. Скорость рацемизации подчинялась кинетическому уравнению первого порядка, что подтверждало внутримолекулярный механизм образования ион-парного интермедиата; составляющие его ионы рекомбинировали в рацемический 4-нитробензоат. В среде протонного растворителя с высокой диэлектрической проницаемостью образование 4-нитробензоат-аниона и аллильного карбокатиона вполне ожидаемо. Механизм рацемизации доказан с помощью карбонил- O^{18} меченого сложного эфира [5]. Можно сделать вывод, что фталат ипсдиенола (*S*)-**1**, еще не вступивший в реакцию алкоголиза, может подобным же образом рацемизоваться в спирте с заметной скоростью, особенно при высокой температуре.

Дегидрогалогенирование при действии *трет*-бутилата калия в кипящем растворе протекало практически мгновенно после смешивания веществ, в то время как алкоголиз фталатной группы происходил сравнительно медленно, и реакция замедлялась ещё больше в концентрированных растворах. Мы предположили, что алкоголиз сложного эфира можно ускорить, заменив пространственно затрудненный *трет*-бутилат на метилат-анион, и провести при заведомо низкой температуре, исключая рацемизацию фталата ипсдиенола (*S*)-**1** по ион-

парному механизму. После завершения стадии дегидрохлорирования, для которой мы использовали несколько менее концентрированный 16.5%-ный раствор *трет*-бутилата калия, реакционную смесь незамедлительно обрабатывали метанолом. Метанолиз фталата ипсдиенола (*S*)-1 протекал без заметных осложнений и полностью завершался после выдерживания реакционной смеси при комнатной температуре в течение 60 ч с выходом свыше 70%.



(4*S*)-2-Метил-6-метиленокта-2,7-диен-4-ол [(*S*)-ипсдиенол] (*S*)-1. 29.9 г (0.767 моль) металлического калия растворяли в 490 г безводного *трет*-бутилового спирта при интенсивном перемешивании и кипячении. К полученному раствору *трет*-бутилата калия, нагретому до 75°C, при интенсивном перемешивании добавляли в течение 10 мин раствор 54.0 г (0.160 моль) кислого фталата (*S*)-2 [1] в 50 г безводного *трет*-бутилового спирта. После добавления всего вещества смесь кипятили 5 мин, продолжая перемешивание, после чего быстро охлаждали до комнатной температуры (20°C). При внешнем охлаждении колбы ледяной водой и перемешивании в реакционную смесь добавляли 500 мл безводного метанола и оставляли при комнатной температуре на 60 ч. Реакционную смесь упаривали на роторном испарителе при пониженном давлении, к остатку добавляли 800 мл воды, продукт реакции экстрагировали *трет*-бутилметилэфиром (4×150 мл). Эфирный экстракт промывали насыщенными растворами NaHCO₃ и NaCl, сушили прокалённым Na₂SO₄ и упаривали на роторном испарителе при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на 300 г силикагеля (70–230 меш), используя в качестве элюента сначала петролейный эфир (т.кип. 40–60°C), а затем его смесь с этилацетатом, от 50:1 до 10:1. Вы-

Анализ спектра ЯМР ¹H эфира Мошера полученного ипсдиенола (*S*)-1 подтвердил полное сохранение оптической чистоты.

Таким образом, нами предложен и обоснован улучшенный вариант ранее разработанного превращения, позволяющий увеличить выход ипсдиенола (*S*)-1, устранена рацемизация, заметно снижающая препаративную ценность оптического расщепления аллилового спирта при кристаллизации.

ход 17.1 г (70%). Спектральные характеристики и угол оптического вращения соединения совпали с ранее полученными [1].

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C растворов соединений в CDCl₃ получены на приборе Bruker Avance 400 с рабочими частотами 400 и 100 МГц соответственно. ИК спектры записаны на спектрофотометре Vertex 70. Удельное вращение определяли на поляриметре CM-3 при 20±2°C. Растворители сушили стандартными методами и перегоняли.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства лесного хозяйства Республики Беларусь. Авторы благодарят профессора Р.М.Келлогга («Syncom B.V.», Нидерланды), который принял участие в обсуждении полученных результатов.

Список литературы

1. Коваленко В.Н., Матюшенко Е.А. *ЖОрХ*. **2012**, 48, 954 [Kovalenko V.N., Matiushenkov E.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2012**, 48, 1168].
2. Kenyon J., Partridge S.M., Philips H. *J. Chem. Soc.* **1937**, 207.
3. Duveen D.I., Kenyon J. *J. Chem. Soc.* **1939**, 1697.
4. Balfe M.P., Kenyon J. *Trans. Faraday Soc.* **1941**, 37, 721.
5. Harlan L.G., Melvin M.P. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 2515.