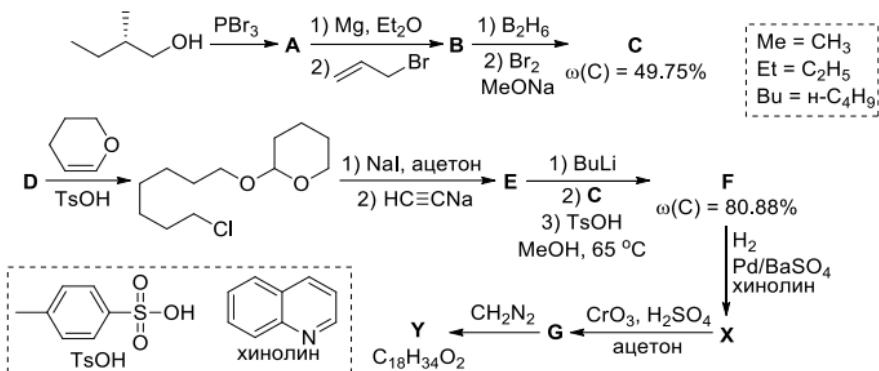


Задача 10-4

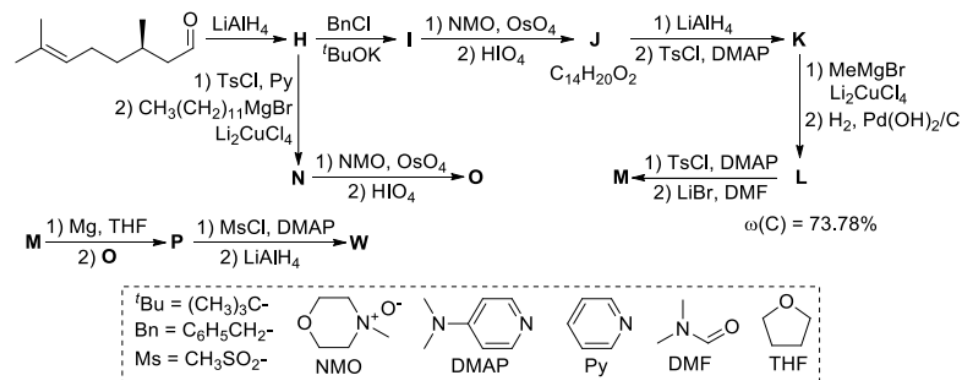
Многие живые организмы (в первую очередь насекомые, но не только) выделяют феромоны – сигнальные вещества, обеспечивающие коммуникацию между разными особями одного вида. Феромоны используются для привлечения половых партнёров, предупреждения об угрозе, сбора большого количества особей в одном месте, маркировки пути к источнику пищи и для других целей. Выделение феромонов из природных источников нередко довольно проблематично, поэтому разработка методов химического синтеза этих соединений является актуальной задачей. Кроме этого, синтез феромонов позволяет подтвердить или уточнить их химическую структуру, а также найти корреляцию между структурой феромона и его биологической активностью.

Японский химик Кендзи Мори (1935–2019) был крупнейшим специалистом по синтезу феромонов. Им и под его руководством было проведено множество синтезов феромонов, которые послужили материалом для рекордной серии из 265 (!) статей с 1974 по 2020 гг. Первая статья из этой серии была посвящена синтезу двух половых феромонов самок жука *Trogoderma inclusum*, вредителя ряда зернопродуктов. Химические структуры этих веществ были установлены и до работы Мори, однако не были известны конфигурации хиральных центров. Из оптически чистого (*S*)-2-метилбутан-1-ола Мори синтезировал соединения **X** и **Y**, которые оказались энантиомерами природных феромонов. Схема этого синтеза приведена ниже.



1. Напишите структурные формулы веществ **A – G**, **X** и **Y** с указанием конфигурации хиральных центров там, где для этого достаточно данных.

В одной из последних работ серии (№256, 2015 год) профессор Мори синтезировал стереоизомеры углеводорода 5,11-диметилпентакозана, полового феромона самцов большой восковой моли *Galleria mellonella*, наносящей серьёзный вред пчеловодству. С другой стороны, ферменты, выделяемые из её пищеварительного тракта, разрушают оболочку микобактерий. Кроме того, *Galleria mellonella* разводят как модельный объект для физиологических и биохимических исследований. Ниже приведён синтез одного из синтезированных Мори изомеров (**W**) исходя из (*R*)-цитронеллала.

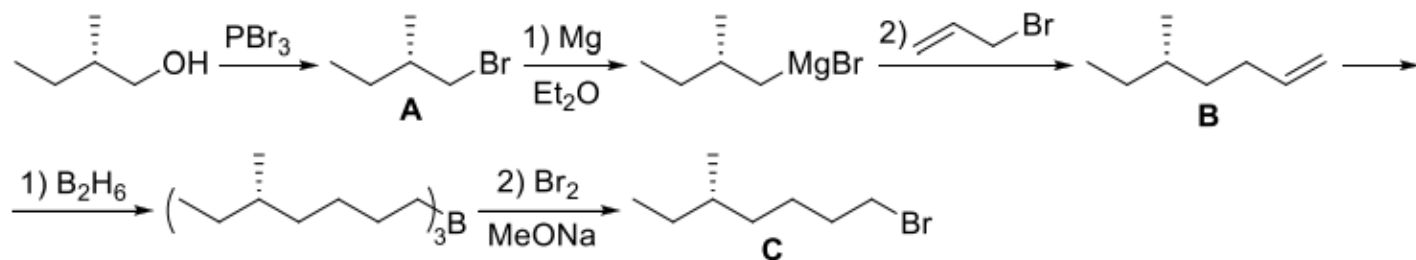


2. Напишите структурные формулы веществ **H-P** и **W** с указанием конфигурации хиральных центров там, где для этого достаточно данных.

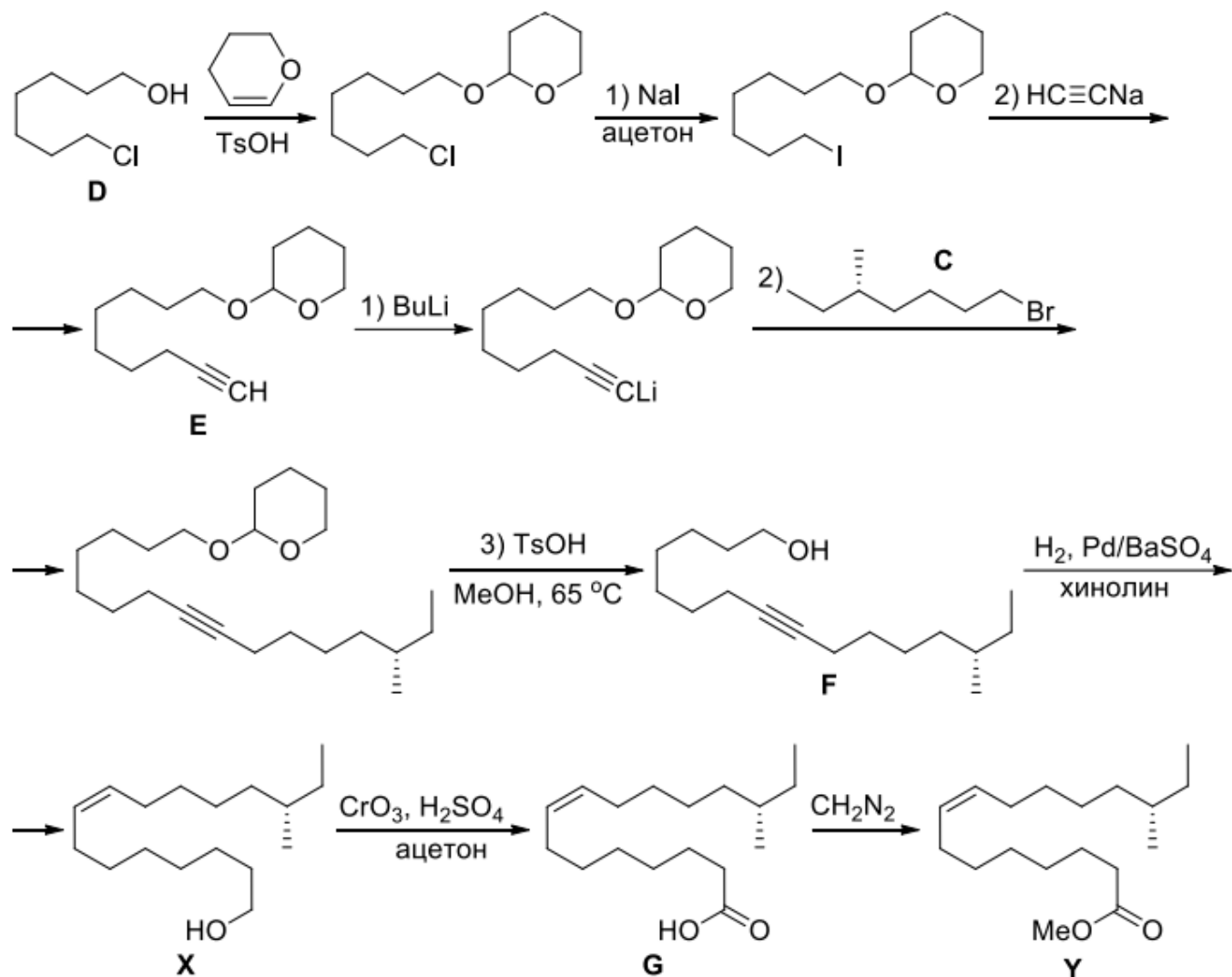
3. Полученное в ходе синтеза вещество **Р** представляло собой смесь кристаллической и маслообразной фаз, которые имели различный химический состав. Однако в ходе приведённых на схеме превращений обе фазы давали вещество **W**. Предложите объяснение данному факту.

Решение задачи 10-4 (автор: Сальников О.Г.)

1. Действие трибромида фосфора на исходный (*S*)-2-метилбутан-1-ол даёт алкилбромид **A**, который далее превращают в соответствующий реактив Гриньяра взаимодействием с магнием. Реакция полученного продукта с аллилбромидом является кросс-сочетанием, в результате которого образуется алкен **B**. Далее происходит присоединение диборана к связи C=C. Взаимодействие полученного триалкилборана с бромом даёт алкилбромид **C**, что подтверждается приведённым в условии массовым содержанием углерода.

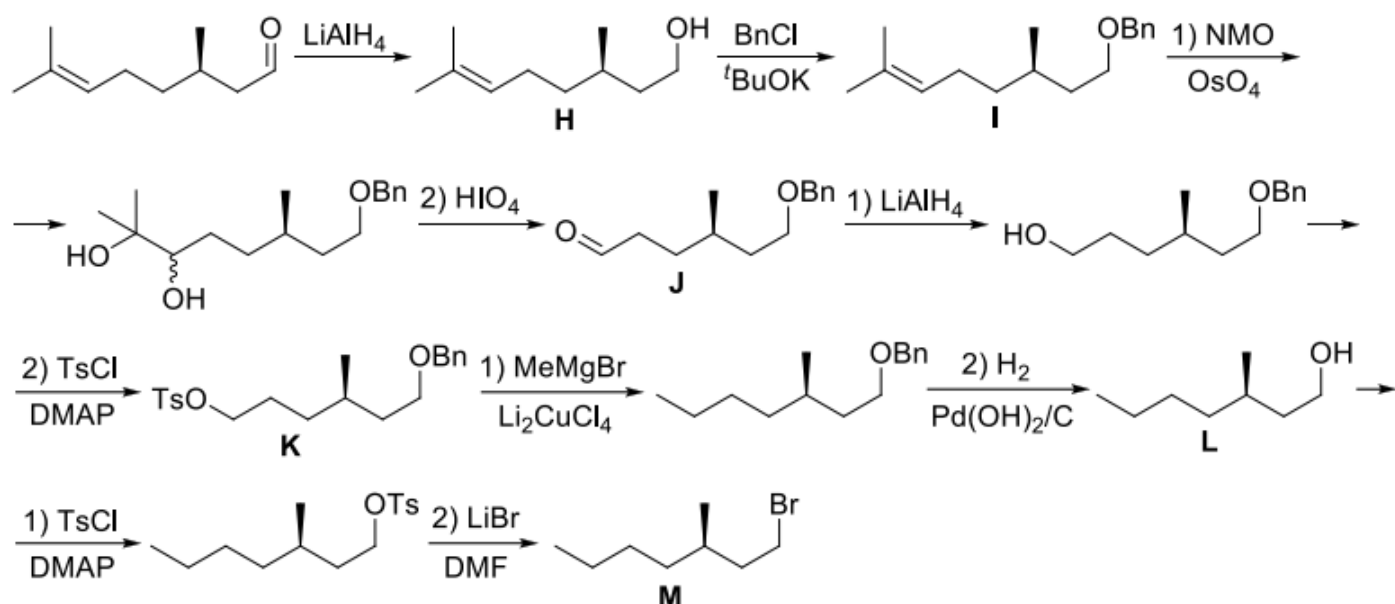


Для получения приведённого в условии тетрагидропирильного (ТНР) производного необходимо провести реакцию 7-хлоргептан-1-ола с дигидропираном в присутствии кислоты. Таким образом, **D** представляет собой 7-хлоргептан-1-ол. При действии на ТНР-производное иодида натрия в ацетоне происходит $\text{S}_{\text{N}}2$ -замещение хлора на иод, после чего иод, в свою очередь, замещают на ацетиленид-ион. Полученный терминальный алкин **E** депротонируют *n*-бутиллитием, а затем алкилируют бромидом **C** по механизму $\text{S}_{\text{N}}2$ -замещения. При действии метанола в присутствии сильной кислоты происходит снятие ТНР-защиты, что даёт спирт **F** (структуру которого также можно подтвердить по массовой доле углерода). Гидрирование на отравленном палладиевом катализаторе приводит к образованию алкена **X** с (*Z*)-конфигурацией двойной связи. Окисление спиртовой группы реагентом Джонса (система $\text{CrO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4/\text{ацетон}$) идёт до карбоксильной группы, после чего карбоновая кислота **G** метилируется диазометаном. О таком протекании этих реакций также можно догадаться по приведённой в условии брутто-формуле конечного продукта **Y**.

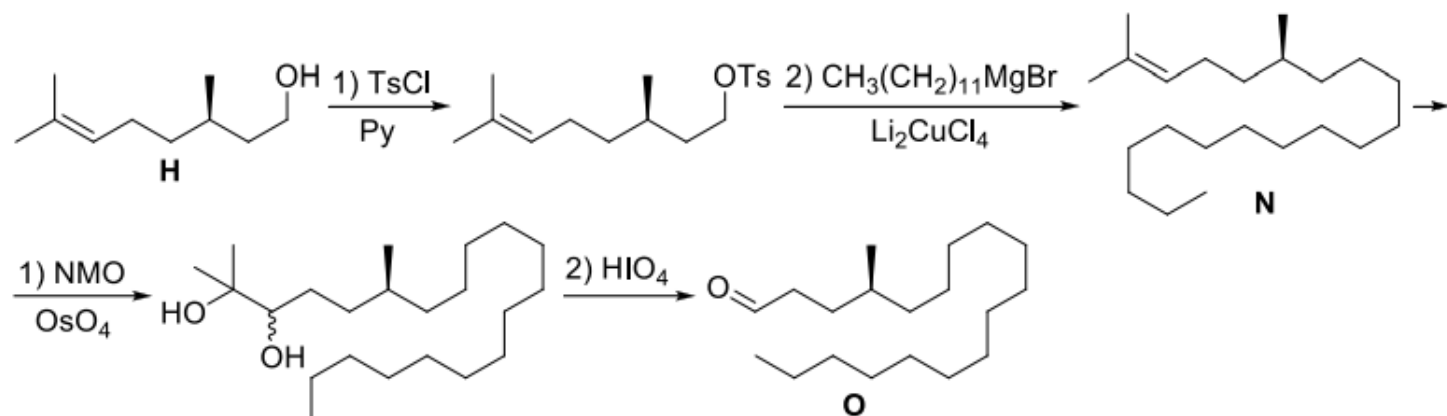


2. Восстановление (*R*)-цитронеллала алюмогидридом лития даёт спирт **H**. Далее его алкилируют бензилхлоридом в присутствии *трет*-бутилата калия с образованием продукта **I**. Upjohn-окисление связи C=C *N*-оксидом *N*-метилморфолина (NMO) в присутствии тетраоксида осмия в качестве катализатора даёт вицинальный диол, который затем окисляют иодной кислотой (по Малапраду) до альдегида **J**. Об этом можно догадаться и не зная этих реакций исходя из брутто-формулы **J**. После этого карбонильную группу вновь восстанавливают до спиртовой при действии LiAlH_4 . Далее спирт ацилируют тозилхлоридом в присутствии основания DMAP. Полученный продукт **K** вводят в реакцию с метилмагнийбромидом в присутствии Li_2CuCl_4 . В этом случае *in situ* образуется медьорганическое соединение, которое гладко

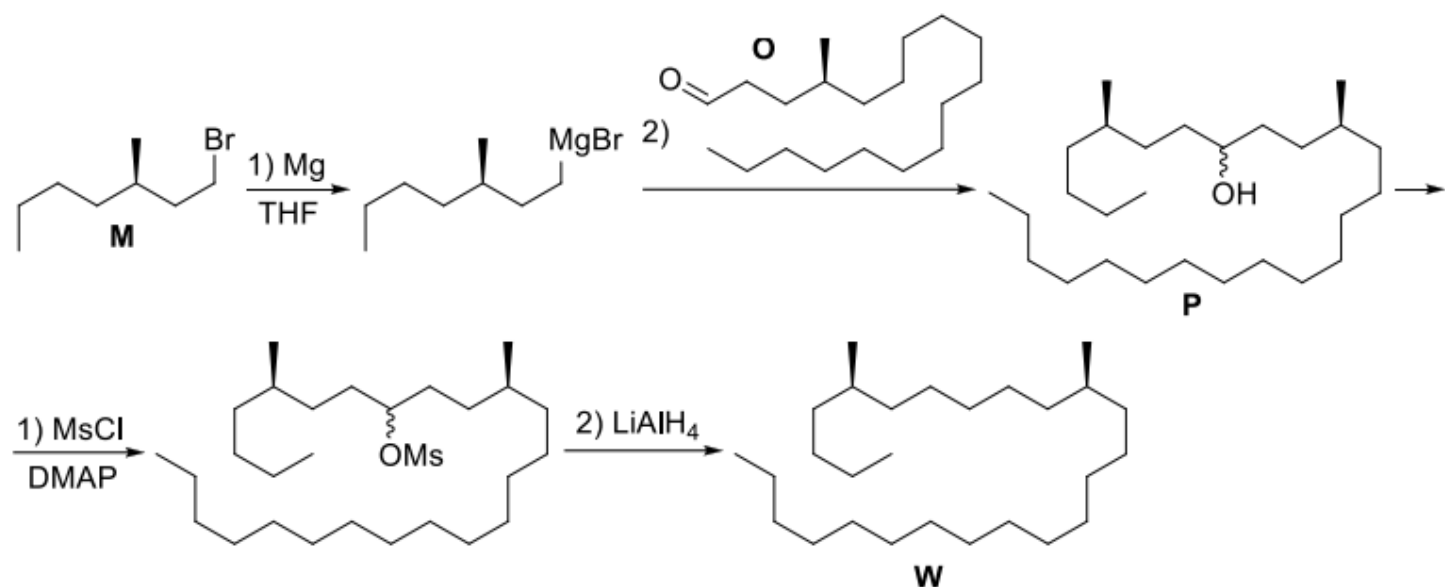
замещает тозилат. Последующее действие водородом в присутствии палладиевого катализатора представляет собой снятие защитной бензильной группы (о чём также можно догадаться исходя из массовой доли углерода в **L**). Полученный спирт **L** вновь ацилируют тозилхлоридом, после чего тозилат замещают бромид-ионом. В результате образуется алкилбромид **M**.



Последовательность превращения **H** в **O** полностью аналогична стадиям из предыдущей части схемы (тозилирование ОН-группы, нуклеофильное замещение тозилата медьорганическим соединением, гидроксирование связи C=C и окислительное расщепление вицинального диола по Малапраду).



В завершающей части синтеза из бромида **M** получают реактив Гриньяра, который затем присоединяют к связи C=O альдегида **O**. Полученный спирт **P** мезилируют, а затем замещают мезилат на гидрид-ион при действии алюмогидрида лития с образованием конечного продукта **W**. Структуру **W** также можно установить и с использованием знаний номенклатуры IUPAC, поскольку в условии дано его название.



3. При получении вещества **P** в структуре появляется новый асимметрический атом углерода. Поскольку другие хиральные центры в молекуле находятся достаточно далеко, их конфигурация не будет оказывать существенного влияния на конфигурацию нового хирального центра. Таким образом, вещество **P** должно представлять собой смесь диастереомеров. В данном случае оказалось, что кристаллическая фаза состояла преимущественно из одного, а маслообразная – преимущественно из другого диастереомера (хотя соотнести абсолютную конфигурацию в каждом из этих случаев не получилось).

Литература:

- 1) K. Mori, *Tetrahedron*, **1974**, 30, 3817–3820.
- 2) K. Mori, K. Akasaka, *Tetrahedron*, **2015**, 71, 4102–4115.
- 3) K. Mori, T. Ohtaki, H. Ohruai, D. R. Berkebile, D. A. Carlson, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **2004**, 68, 1768–1778.

Система оценивания:

1.	Структурные формулы A – G , X и Y – по 1 баллу	9 баллов
2.	Структурные формулы H – P и W – по 1 баллу	10 баллов
3.	Верный ответ (с обязательным указанием на получение смеси диастереомеров) – 1 балл	1 балл
ИТОГО:		20 баллов