

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ЭНАНТИОМЕРОВ КИСЛОТЫ МОШЕРА ДЛЯ УСТАНОВЛЕНИЯ СТЕРЕОИЗОМЕРНОГО СОСТАВА 3,7-ДИМЕТИЛТРИДЕКАН-2-ОЛОВ И 3,7-ДИМЕТИЛПЕНТАДЕКАН-2-ОЛОВ

The article deals with determination of enantiomeric excess in some chiral primary and secondary alcohols by analyzing non-overlapping  $^1\text{H}$  NMR signals of the respective diastereomers obtained by reaction of the compounds under study with the Mosher's acid. The method has proved to be suitable to determine enantiomeric purity of up to 99.5%. A critical review is given of the methods for determination of enantiomeric purity being in actually in use. Advantages and shortcomings of the method used are discussed. Relevant parts of  $^1\text{H}$  NMR spectra of the diastereomers studied are shown.

**Введение.** В литературе последних десятилетий, посвященной направленному синтезу хиральных биологически активных соединений, большое внимание уделено способам установления энантиомерной чистоты (э. ч.) целевых продуктов. К настоящему времени для решения этой задачи применены:

1. ГЖХ и ВЭЖХ на хиральных носителях (один из самых распространенных методов установления соотношения энантиомеров) [1–3].

2. Хиральные сдвигающие реагенты (широко применялись в 1970–1980-е гг.) [4, 5].

3. Получение диастереомерных производных с хиральными соединениями с последующим анализом соотношения диастереомеров методами ЯМР-спектроскопии, ГЖХ или ВЭЖХ. Для этого были использованы:

– уретаны спиртов (как связующее звено с хиральным амином) [6];

– амиды кислот с хиральным амином [3, 7] (метод применим и для хиральных первичных спиртов, которые предварительно окисляют в кислоты [8, 9];

– эфиры первичных и вторичных спиртов с кислотой Мошера [1, 3, 4, 8–23].

**Основная часть.** Критический анализ приведенных методов позволяет заключить, что по совокупности достоинств и недостатков производные кислоты Мошера являются наиболее перспективными для установления энантиомерного избытка (э. и.) хиральных соединений. К настоящему времени наиболее употребительные способы анализа соотношения энантиомеров – ГЖХ или ВЭЖХ на хиральных носителях, а также получение производных с кислотой Мошера. Использование хиральных сдвигающих реагентов широко практиковалось 20–30 лет назад [4, 5], но к настоящему времени практически не упоминается в литературе. Применение же остальных производных хиральных соединений, перечисленных во введении, носит эпизодический характер и редко встречается в современных работах. Таким образом, наиболее интересным представляется сопоставление двух основных методов анализа энантиомерной чистоты – ГЖХ и ВЭЖХ на хиральных носителях, с одной стороны, и по-

лучение эфиров кислоты Мошера, с другой. Преимущества последнего метода заключаются в следующем:

1. Нет необходимости привлекать иные методы анализа, кроме ЯМР-спектроскопии.

2. Высокая вероятность получения перекрывающихся сигналов диастереомеров в  $^1\text{H}$ ,  $^{19}\text{F}$  или  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектре.

3. Широкая распространенность этого подхода к анализу э. ч. позволяет опираться на обширные литературные данные полученных производных с кислотой Мошера с необходимыми спектральными характеристиками.

4. Хлорангидрид кислоты Мошера относительно доступен, устойчив при хранении [10].

5. Производные получаются в мягких условиях [10].

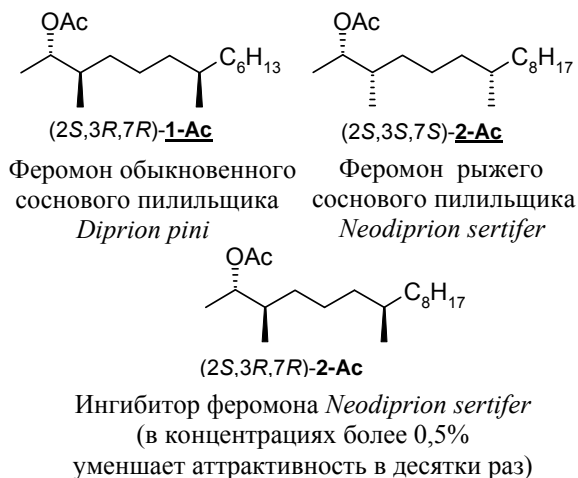
6. Для определения э. и. нет необходимости в получении рацемической смеси изучаемых спиртов или аминов, так как сигналы второго диастереомера устанавливаются после снятия спектра продукта реакции с рацемическим хлорангидридом кислоты Мошера.

7. Кетоны и карбоновые кислоты анализируются после восстановления до спиртов, амины – через амиды с кислотой Мошера [10].

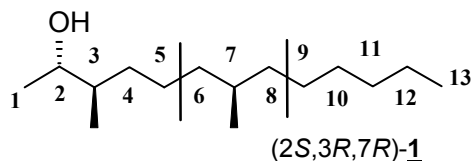
К недостаткам метода можно отнести необходимость получения 1–50 мг сложного эфира кислоты Мошера при соблюдении условий количественной этерификации хирального спирта избытком хлорангидрида кислоты [10], на что требуется некоторое время (одни сутки). Также следует отметить относительно невысокую точность интегрирования сигналов  $^1\text{H}$  (до 0,2%) [11],  $^{19}\text{F}$  (до 0,1%) [1, 24] и  $^{13}\text{C}$  (до 0,5%) [25, 26] ЯМР-спектров диастереомеров.

Нами были синтезированы образцы ацетата (2*S*,3*R*,7*R*)-3,7-диметилтридекан-2-ола [(2*S*,3*R*,7*R*)-**1-Ac**], являющегося феромоном (аттрактантом) обыкновенного соснового пилильщика *Diprion pini*, а также ацетата (2*S*,3*S*,7*S*)-3,7-диметилпентадекан-2-ола [(2*S*,3*S*,7*S*)-**2-Ac**], являющегося феромоном рыжего соснового пилильщика *Neodiprion sertifer* – опасных вредителей хвойных лесов Беларуси [27]. Следует отметить, что один из диастереомеров феромона пилильщика *Neodiprion sertifer* – ацетат (2*S*,3*R*,7*R*)-3,7-диметилпентаде-

кан-2-ола [(2*S*,3*R*,7*R*)-**2-Ac**] – является очень сильным ингибитором природного феромона – ацетата (2*S*,3*S*,7*S*)-3,7-диметилпентадекан-2-ола [(2*S*,3*S*,7*S*)-**2-Ac**] – в количестве более 0,5% [28]:



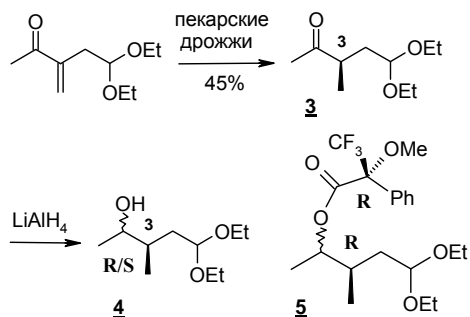
Это обстоятельство объясняет необходимость синтеза феромона рыжего соснового пилильщика в стереоизомерно чистом виде с минимальным количеством посторонних диастереомеров. Для эффективного контроля диастереомерной чистоты (д. ч.) целевых молекул была использована кислота Мошера:



Контроль энантиомерной чистоты можно проводить на стадиях синтеза фрагментов молекулы.

На стадиях синтеза C1–C5, C6–C13 и C6–C8 фрагментов **3**, **6** и **8** молекул феромонов их энантиомерный избыток определяли после получения производных **5**, **7** и **9** соответственно.

Энантиомерный избыток кетона **3** был определен после его превращения в смесь *син*- и *анти*-изомеров спирта **4** и последующей их этерификацией хлорангидридом кислоты Мошера в рацемической форме и в виде индивидуального (*S*)-(+)-энантиомера (эфир **5**) [15]:



Спектр <sup>1</sup>H ЯМР эфира кислоты Мошера, полученного из спирта **4** и хлорангидрида рацемической кислоты, показал наличие четырех дублетов всех возможных пар диастереомеров (сигналы α-Ме группы при δ 0,96 м. д., 0,95 м. д., 0,905 м. д., 0,88 м. д.) (рис. 1, вверху).

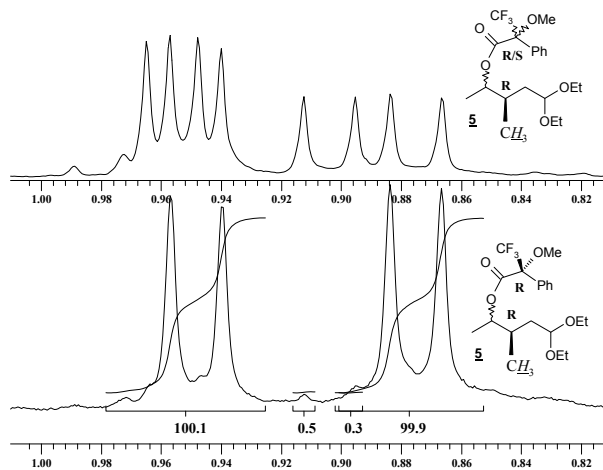
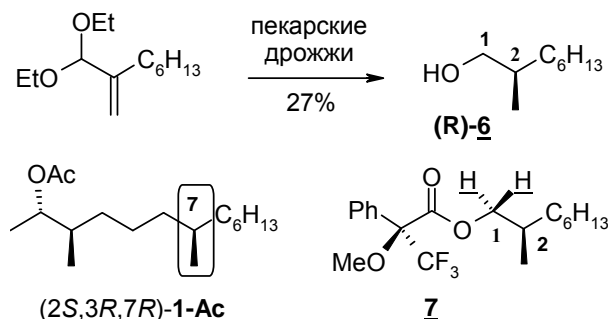


Рис. 1. Спектр <sup>1</sup>H ЯМР аналитической области эфира спирта **4** с (±)-кислотой Мошера (вверху) и эфира спирта **4** с (*R*)-(+)-кислотой Мошера **5** (внизу)

В спектре эфира (*R*)-(+)-кислоты Мошера **5** два дублета метильных заместителей одной пары *син*- и *анти*-диастереомеров (δ 0,95 м. д., δ 0,88 м. д.) доминировали по интенсивности (рис. 1, внизу). Интегральная интенсивность сигналов метильных заместителей другой пары диастереомеров, проявляющихся при δ 0,96 м. д. и δ 0,905 м. д., не превышала 1%, что соответствует э. и. = 98%.

Энантиомерный избыток спирта **6** определили по данным спектра <sup>1</sup>H ЯМР его эфира с (*R*)-(+)-кислотой Мошера **7** стандартным способом (рис. 2) [11]:



Вид и взаимное расположение аналитических сигналов диастереотопных протонов при C-1 атоме (*R*)- и (*S*)-энантиомеров спирта **6** для его эфиров с (*R*)-(+)-кислотой Мошера показаны на рис. 2.

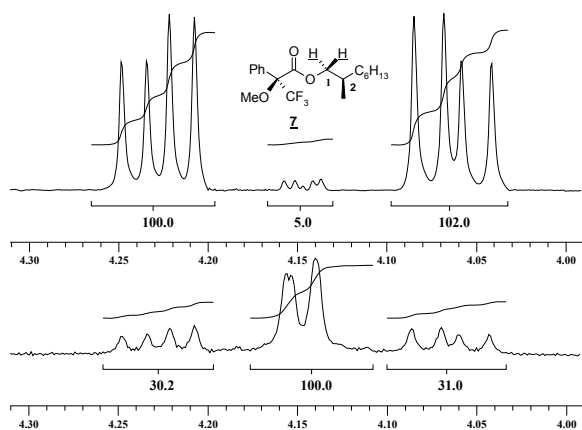


Рис. 2. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР аналитической области эфира **7** спирта (*R*)-**6** с (*R*)-(+)-кислотой Мошера (э. и. > 95%) (вверху) и эфира спирта (*S*)-**6** с (*R*)-(+)-кислотой Мошера (э. и. = 24%) (внизу)

Сигналы диастереотопных протонов при С-1 в  $^1\text{H}$  ЯМР-спектре эфира спирта **8** с (*R*)-(+)-кислотой Мошера (эфир **9**) в аналитической области полностью соответствовали описанным в литературе (рис. 3) [18]:

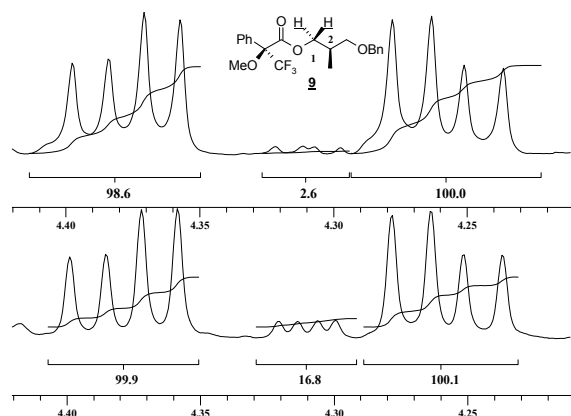
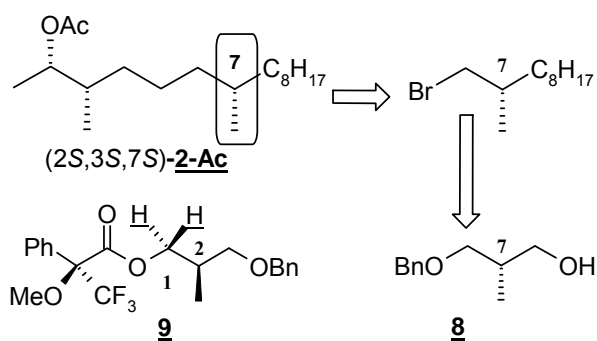
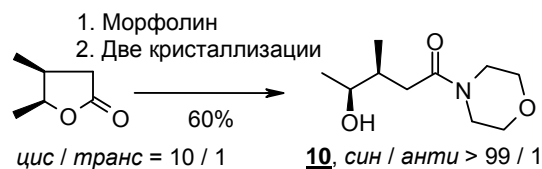


Рис. 3. Спектры  $^1\text{H}$  ЯМР аналитической области эфиров спирта (*S*)-**8** с (*R*)-(+)-кислотой Мошера **9** {э. и. = 97% (вверху) и 85% (внизу)}

Также весьма интересным представляется анализ энантиомерной чистоты спирта **10** – С1–С5 фрагмента феромона *Neodiprion sertifer* (*2S,3S,7S*)-**2-Ac** [13]:



В спектре эфира *син*-спирта **10** с (*R*)-(+)-кислотой Мошера отсутствуют сигналы метильных групп другого диастереомера с *син*-конфигурацией заместителей, хорошо заметные на рис. 4 (внизу).

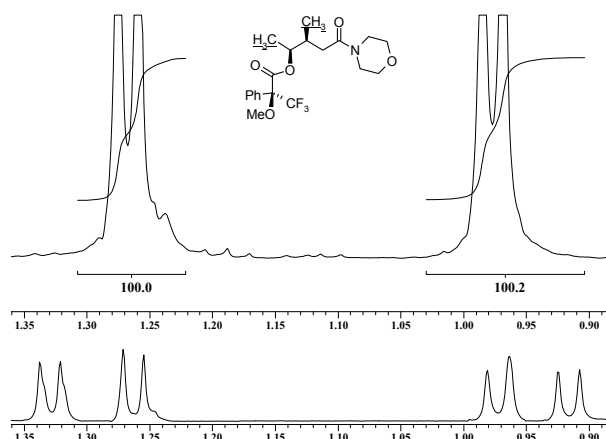


Рис. 4. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР аналитической области эфира спирта **10** с ( $\pm$ )-кислотой Мошера (внизу) и эфира спирта **10** с (*R*)-(+)-кислотой Мошера (вверху)

В свою очередь, оценку энантиомерной и диастереомерной чистоты целевых молекул спиртов (*2S,3R,7R*)-**1** и (*2S,3S,7S*)-**2** также можно уверенно проводить на основании  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектров. Так, данные рабочего  $^{13}\text{C}$  ЯМР-спектра позволяют оценить д. ч. с точностью  $\pm 5\%$ , а эфиры с индивидуальным энантиомером кислоты Мошера дают возможность установить э. и. *2S*- или *2R*-конфигурации с точностью более 0,5%.

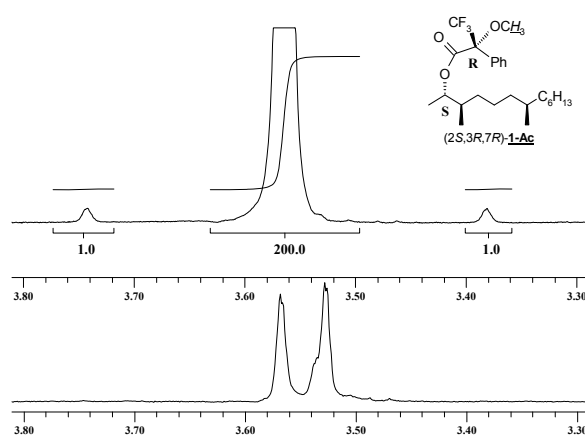


Рис. 5. Спектр  $^1\text{H}$  ЯМР аналитической области эфира спирта (*2S,3R,7R*)-**1** с (*R*)-(+)-кислотой Мошера (вверху) и эфира спирта (*2S^\*,3R^\*,7R*)-**1** с (*R*)-(+)-кислотой Мошера (внизу)

Энантиомерную чистоту  $2S > 99,5\%$  в спирте (2*S*,3*R*,7*R*)-**1** установили после получения его эфира с (*R*)-(+)-кислотой Мошера по относительной интегральной интенсивности сигналов протонов метоксигрупп диастереомеров (рис. 5).

**Заключение.** Таким образом, в настоящей работе показаны как высокая точность, так и универсальность метода определения с помощью  $^1\text{H}$  ЯМР-спектроскопии энантиомерного избытка первичных и вторичных спиртов после получения их производных с рацемической кислотой Мошера и ее индивидуальными энантиомерами.

Исходные хиральные спирты и кетоны синтезированы по методикам [11–14]. Производные с *R*(+)- и *S*(-)-кислотой Мошера получены по методике [10]. Спектры  $^1\text{H}$  ЯМР записаны на приборе Bruker AC 400 с рабочей частотой 400 МГц в  $\text{CDCl}_3$  (ТМС с  $\delta = 0,00$  м. д. или  $\text{CHCl}_3$  с  $\delta = 7,26$  м. д. для  $^1\text{H}$  в качестве внутреннего стандарта).

### Литература

1. Synthesis and lipase catalysed stereoselective acylation of some 3-methyl-alkan-2-ols, identified as sex pheromone precursors in females of pine sawfly species / E. Hedenstrom [et al.] // J. Chem. Soc., Perkin Trans. I. – 2002. – № 11. – P. 1810–1817.

2. Moreira, J. A. Enantioselective synthesis of (2*R*,3*R*,7*S*)-3,7-dimethylpentadecan-2-ol, sex pheromone component of pine sawflies / J. A. Moreira, A. G. Correa // J. Braz. Chem. Soc. – 2000. – Vol. 11, № 6. – P. 614–620.

3. Synthesis and gas chromatographic separation of the eight stereoisomers of diprionol and their acetates, components of the sex pheromone of pine sawflies / H.-E. Hogberg [et al.] // Tetrahedron. – 1990. – Vol. 46, № 8. – P. 3007–3018.

4. Mory, K. Stereocontrolled synthesis of all of the four possible stereoisomers of *erythro*-3,7-dimethylpentadec-2-yl acetate and propionate, the sex pheromone of the pine sawflies / K. Mory, S. Tamada // Tetrahedron. – 1979. – Vol. 35. – P. 1279–1284.

5. Preparation of stereochemically pure sex pheromone components of the pine sawfly (*Neodiprion sertifer*) and field tests of the synthetic compounds / A. Tai [et al.] // Agric. Biol. Chem. – 1990. – Vol. 54, № 7. – P. 1753–1762.

6. A new protocol for the enantioselective synthesis of methylsubstituted alkanols and their derivatives via hydroalumination-zirconium-catalyzed alkylaluminum tandem process / S. Huo [et al.] // Angew. Chem. Int. Ed. Engl. – 2002. – Vol. 41, № 12. – P. 2141–2143.

7. Sex pheromone of pine sawflies. Chiral syntheses of some active minor components isolated from *Neodiprion sertifer* and of some chiral analogues of diprionyl acetate / E. Hedenstrom

[et al.] // Tetrahedron. – 1992. – Vol. 48, № 15. – P. 3139–3146.

8. Enantioselective synthesis of (*S*)-2-methyl-1-alkanols via bakers' yeast mediated reduction of  $\alpha$ -methyl-2-thiophenepropenals / H.-E. Hogberg [et al.] // J. Org. Chem. – 1992. – Vol. 57, № 7. – P. 2052–2059.

9. Synthesis and biological activity of four stereoisomers of 6,10,14-trimethyl-2-penta-decanol, the female-produced sex pheromone of rice moth (*Corcyra cephalonica*) / K. Mori [et al.] // Liebigs Ann. Chem. – 1991. – № 3. – P. 259–267.

10.  $\alpha$ -Methoxy- $\alpha$ -trifluoromethylphenylacetic acid, a versatile reagent for the determination of enantiomeric composition of alcohols and amines / J. A. Dale [et al.] // J. Org. Chem. – 1969. – Vol. 34, № 9. – P. 2543–2549.

11. Prokhorevich, K. N. The synthesis of the insect pheromone (2*S*,3*R*,7*R*)-3,7-dimethyltridec-2-yl acetate from racemic 3,4-dimethyl- $\gamma$ -butyrolactone by diastereoselective chiral resolution / K. N. Prokhorevich, O. G. Kulinkovich // Tetrahedron: Asymmetry. – 2006. – Vol. 17, № 21. – P. 2976–2980.

12. Transformation of esters into allyl halides via substituted cyclopropanols. Application in the synthesis of (2*S*,3*R*,7*R/S*)-3,7-dimethyltridec-2-yl acetate and propionate, sex attractants of pine sawfly *Diprion pini* / A. V. Bekish [et al.] // Tetrahedron Lett. – 2004. – Vol. 45, № 27. – P. 5253–5255.

13. Transformation of esters into 2-substituted allyl halides via tertiary cyclopropanols: application in the stereoselective synthesis of (2*S*,3*S*,7*S*)-3,7-dimethyl-2-pentadecyl acetate, the sex pheromone of the pine sawfly *Neodiprion sertifer* / A. V. Bekish [et al.] // Eur. J. Org. Chem. – 2006. – № 22. – P. 5069–5075.

14. Прохоревич, К. Н. Синтез, установление конфигурации и применение нового хирального синтетического строительного блока / К. Н. Прохоревич // Сб. работ 61-й науч. конф. студ. и аспирантов БГУ, Минск, 17–20 мая 2004 г. / Белорус. гос. ун-т; в авторском издании. – Минск, 2004. – Ч. 2. – С. 20–23.

15. Бекиш, А. В. Удобный метод синтеза ацетата и пропионата (2*S*,3*R*,7*R/S*)-3,7-диметилтридекан-2-ола – половых аттрактантов обыкновенного соснового пилильщика *Diprion pini* L. / А. В. Бекиш, К. Н. Прохоревич // Сб. работ 61-й науч. конф. студ. и аспирантов БГУ, Минск, 17–20 мая 2004 г. / Белорус. гос. ун-т; в авторском издании. – Минск, 2004. – Ч. 2. – С. 3–5.

16. Синтез и биотестирование пропионатов стереоизомерных 3,7-диметилпентадекан-2-олов – половых аттрактантов рыжего соснового пилильщика (*Neodiprion sertifer Geoffr.*) / А. В. Бекиш [и др.] // Устойчивое развитие лесов и рациональное использование лесных ресурсов: материалы междунар. науч.-практ. конф., Минск, 6–7 дек. 2005 г. / Белорус. гос.

технол. ун-т; редкол.: О. А. Атрощенко [и др.]. – Минск, 2005. – С. 236–238.

17. Chiral synthesis of (2S,3S,7S)-3,7-dimethylpentadecan-2-yl acetate and propionate, potential sex pheromone components of the pine saw-fly *Neodiprion sertifer* (Geoff.) / S. Bystrom [et al.] // *Tetrahedron*. – 1981. – Vol. 37, № 12. – P. 2249–2254.

18. Baker's yeast mediated biohydrogenation of 2-substituted allyl alcohols: synthesis of enantiomerically pure (2S)-3-benzyloxy-2-methyl-1-propanol / P. Ferraboschi [et al.] // *Synlett*. – 1996. – № 12. – P. 1176–1178.

19. Baker's yeast-mediated hydrogenation of 2-substituted allyl alcohols: a biocatalytic route to a new highly enantioselective synthesis of (R)-2-methyl alkanols / P. Ferraboschi [et al.] // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 1994. – Vol. 5, № 1. – P. 19–20.

20. Baker's yeast mediated biohydrogenation of unsaturated compounds containing a methylene group: enantioselective preparation of 2-methyl alkanols from 2-substituted acrolein acetals / P. Ferraboschi [et al.] // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 1999. – Vol. 10, № 14. – P. 2639–2642.

21. Huo, S. A convenient and asymmetric protocol for the synthesis of natural products containing chiral alkyl chains via Zr-catalyzed asymmetric carboalumination of alkenes. Synthesis of phytol and vitamins E and K / S. Huo, E. Negishi // *Org. Lett.* – 2001. – Vol. 3, № 21. – P. 3253–3256.

22. Baker's yeast mediated enantioselective synthesis of the bisabolane sesquiterpenes curcumene, turmerone, dehydrocurcumene and nuciferal / C. Fuganti [et al.] // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*. – 1999. – № 3. – P. 279–282.

23. Fuganti, C. Baker's yeast-mediated enantioselective synthesis of the bisabolane sesquiterpenes (+)-curcuphenol, (+)-xanthorrhizol, (-)-curcuquinone and (+)-curcuhydroquinone / C. Fuganti, S. Serra // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*. – 2000. – № 22. – P. 3758–3764.

24. Sex pheromone of pine sawflies: enantioselective lipase catalysed transesterification of *erythro*-3,7-dimethylpentadecan-2-ol, diprionol / M. Lundh [et al.] // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 1996. – Vol. 7, № 11. – P. 3277–3284.

25. New synthesis of optically active vitamin E side chain by chemicoenzymatic approach / P. Gramatica [et al.] // *Tetrahedron*. – 1986. – Vol. 42, № 24. – P. 6687–6692.

26. Chiral synthetic intermediates via asymmetric hydrogenation of  $\alpha$ -methyl- $\alpha,\beta$ -unsaturated aldehydes by baker's yeast / P. Gramatica [et al.] // *J. Org. Chem.* – 1985. – Vol. 50, № 23. – P. 4625–4628.

27. Синтез стереоизомерных эфиров 3,7-диметилтридекан-2-ола и 3,7-диметилпентадекан-2-ола – феромонов обыкновенного и рыжего сосновых пилильщиков / А. В. Бекиш [и др.] // Сб. науч. тр. / Ин-т леса НАН Беларуси. – Гомель, 2005. – Вып. 63: Проблемы лесоведения и лесоводства (Институту леса НАН Беларуси – 75 лет). – С. 323–325.

28. Hedenstrom, E. Efficient opening of *trans*-2,3-epoxybutane by a higher order cuprate: synthesis of *erythro*-3,7-dimethylpentadecan-2-yl acetate, pheromone of pine sawflies / E. Hedenstrom, H.-E. Hogberg // *Tetrahedron*. – 1994. – Vol. 50, № 17. – P. 5225–5232.