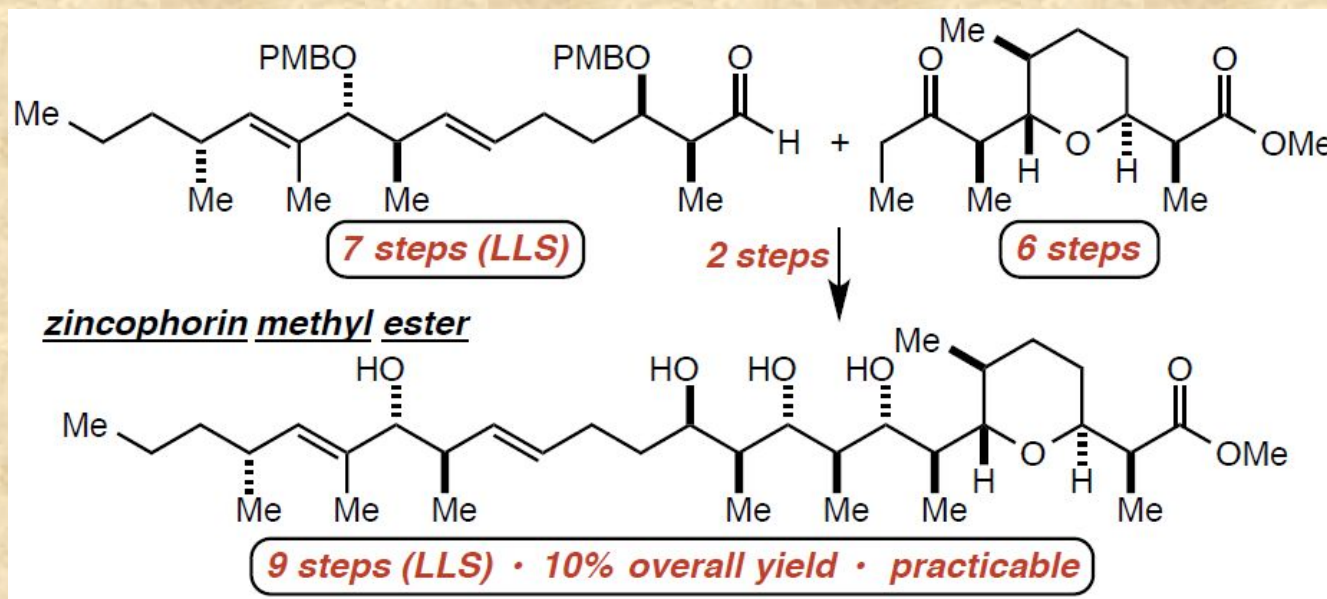


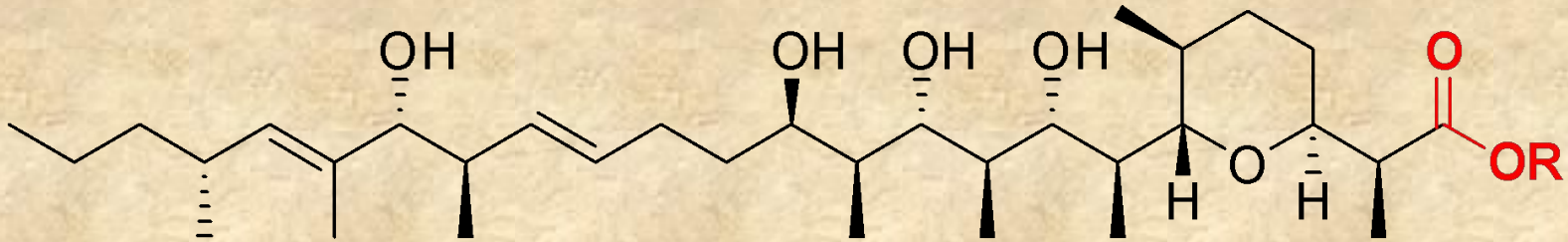
Синтез метилового эфира цинкофорина (**Zincophorin**)

J. Am. Chem. Soc., **2017**, *139* (12), 4568–4573



аспирант ИОХ РАН
Мулина О.М.

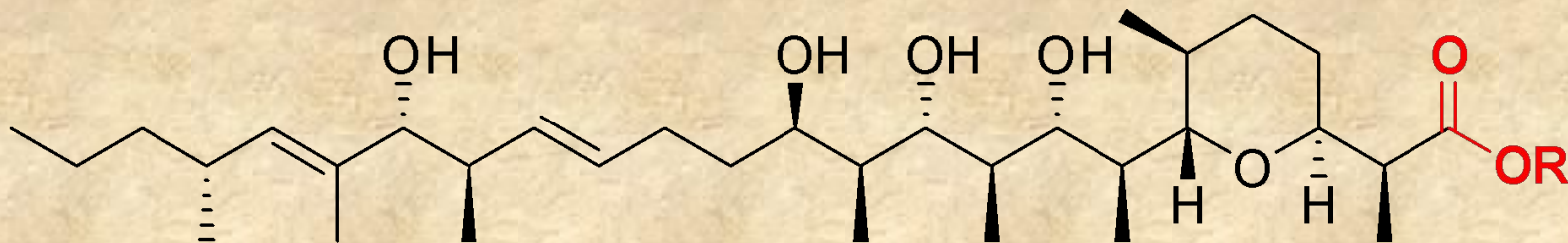
Цинкофорин (Zincophorin)



- 1: R = H
- 2: R = Me

- кислород-содержащий антибиотик-ионофор
- впервые был выделен из *Streptomyces griseus* в 1984
- показывает высокую *in vivo* активность против грам-положительных бактерий и *Clostridium coelchii*
- его метиловый эфир хорошо ингибирует развитие вируса гриппа
- название произошло от очень высокой склонности к связыванию ионов цинка

Цинкофорин (Zincophorin)



- 1: R = H
2: R = Me

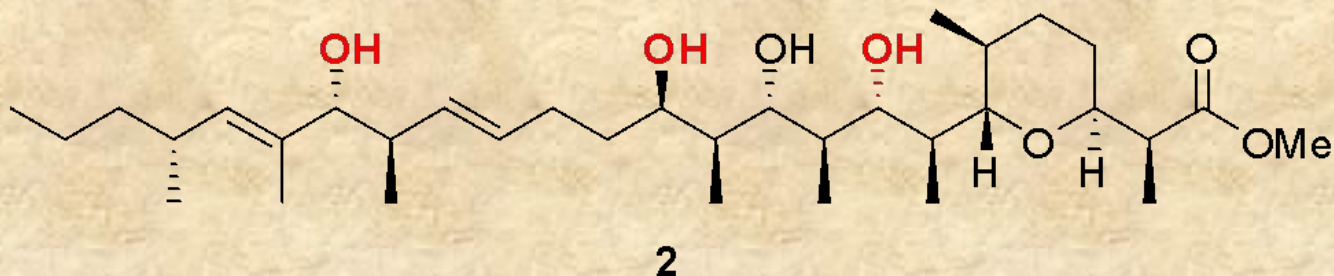
Предыдущий синтез 1:

Myashita, 2004, 39 стадий (LLS)

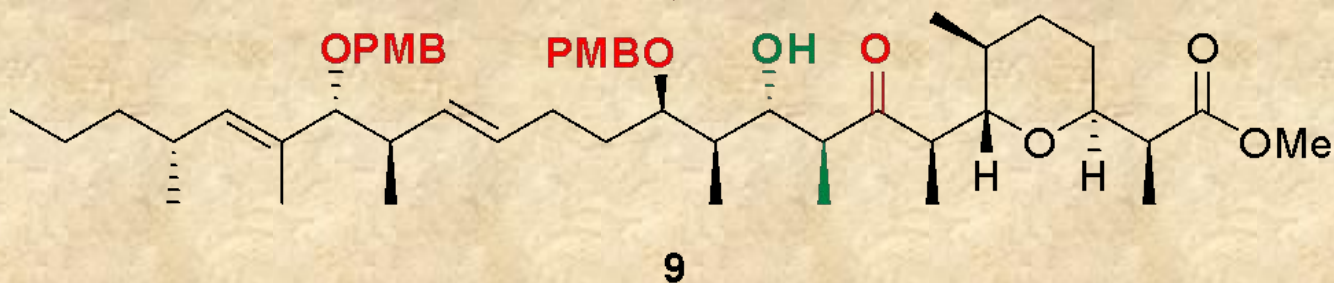
Предыдущие синтезы 2:

- Danishefsky, 1987, 35 стадий (LLS)
- Cossy, 2003, 30 стадий (LLS)
- Guindon, 2015, 49 стадий (LLS)
- Leighton, 2011, 21 стадия (LLS), выход 4.3%
- Krische, 2015, 13 стадий (LLS), выход 1.4%

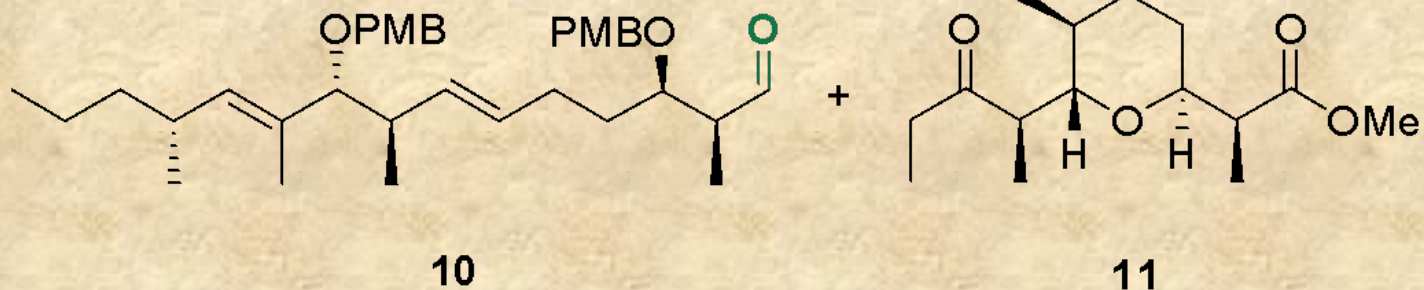
Ретросинтетический анализ



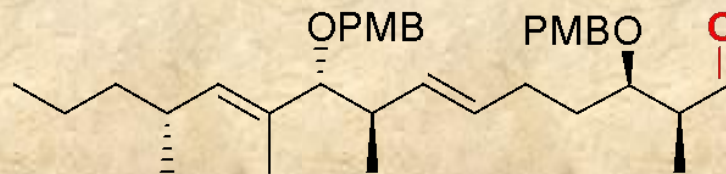
Восстановление
Снятие защитных групп



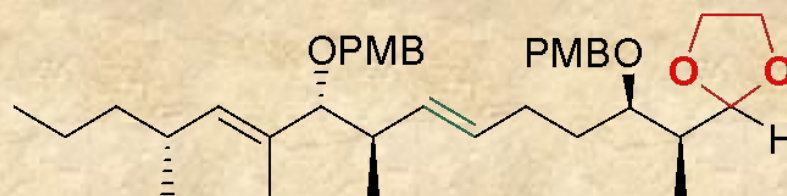
анти-Альдольная реакция



Ретросинтез альдегида **10**

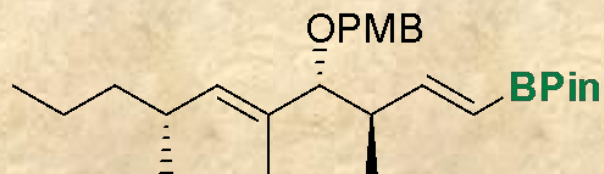


10



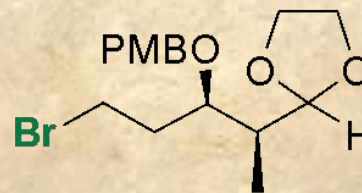
20

Кросс-сочетание



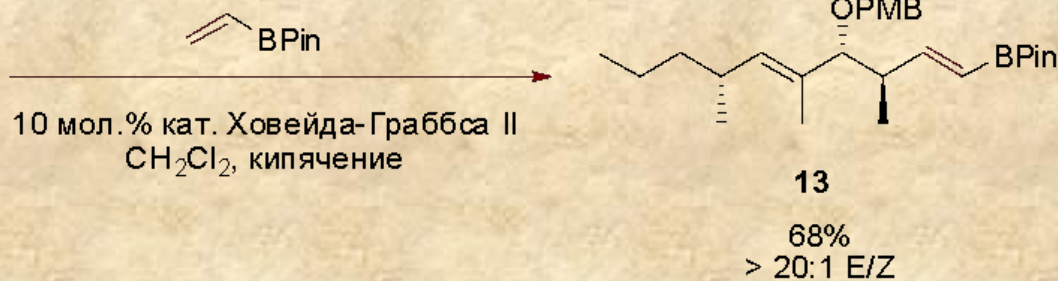
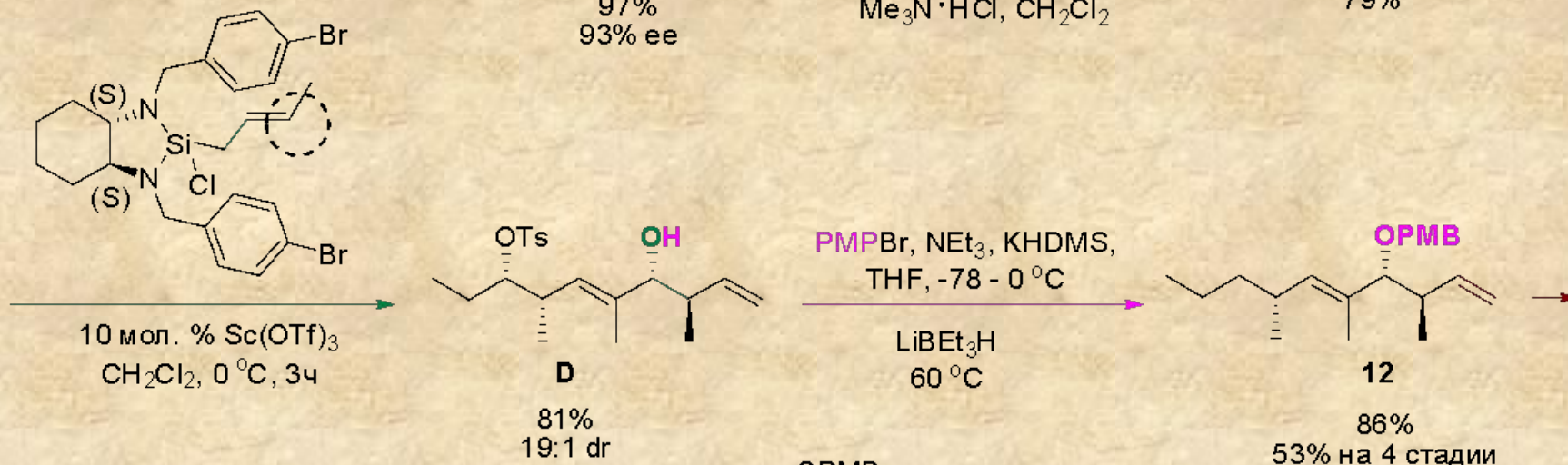
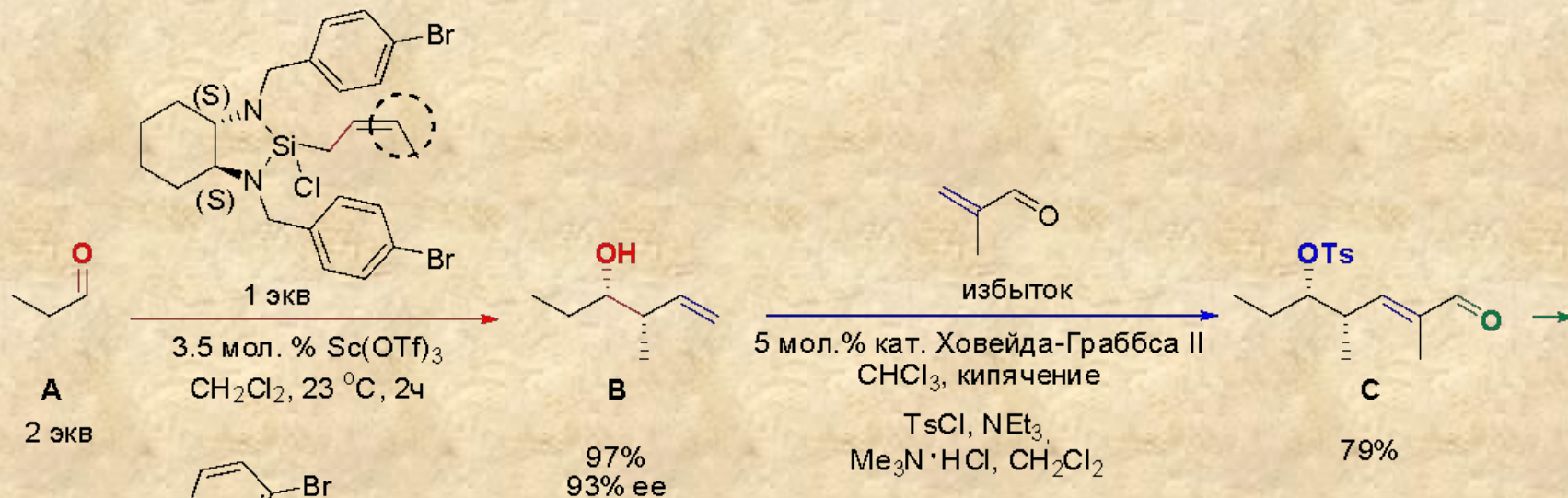
13

+

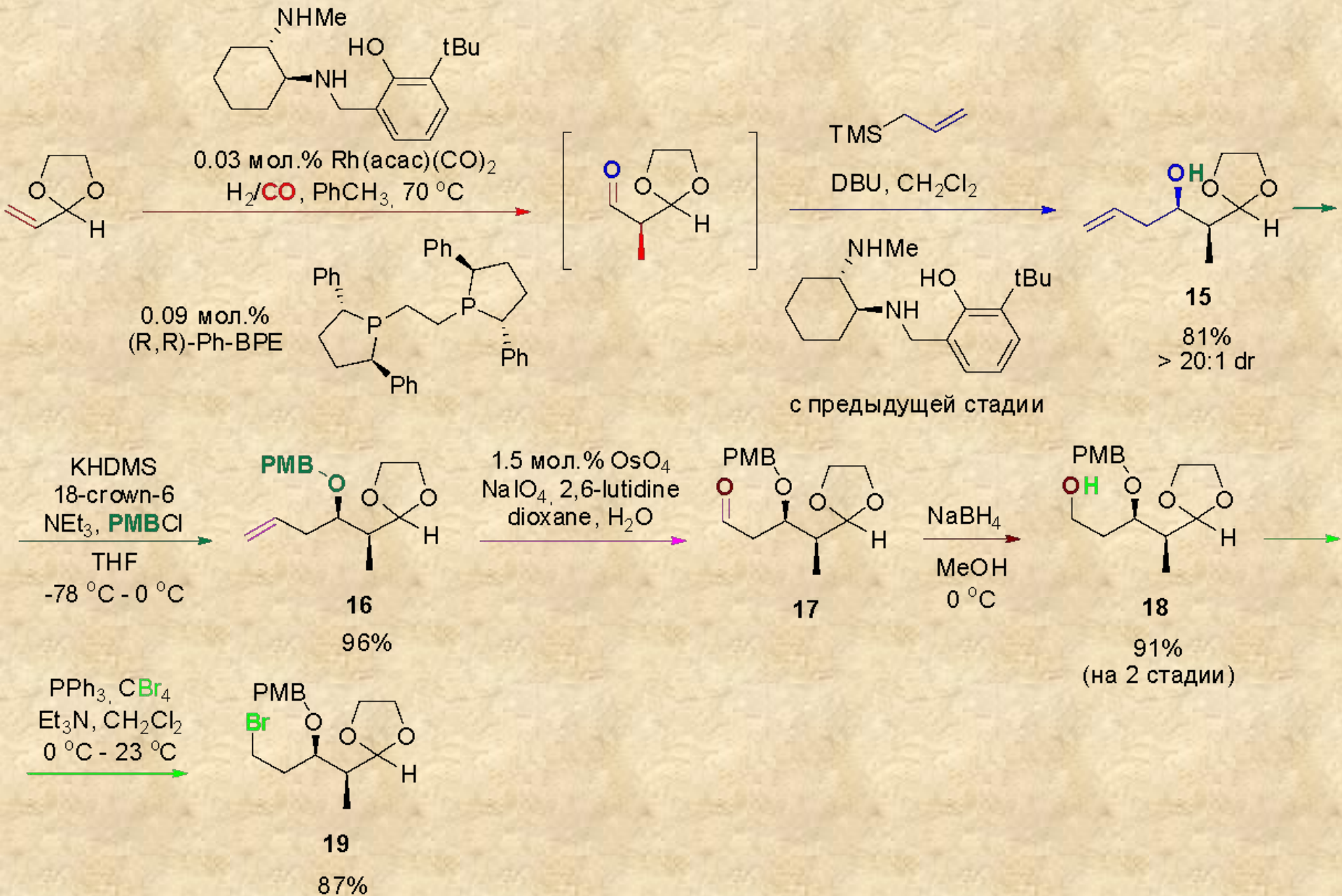


19

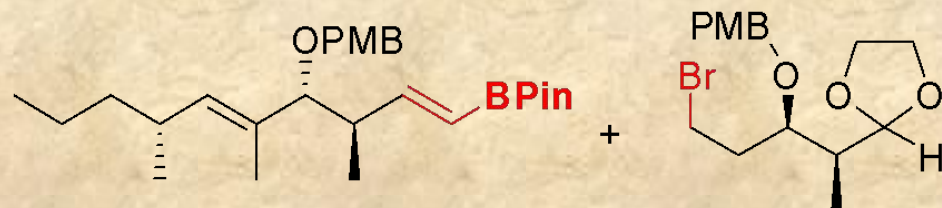
Синтез винилбороната **13**



Синтез бромида **19**



Синтез альдегида **10**

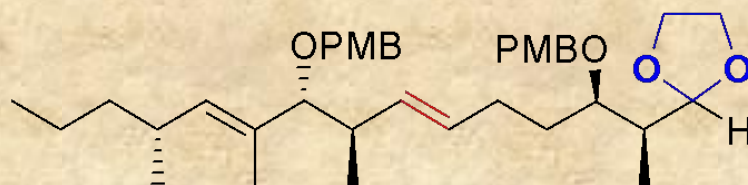


13

19

NaOH, dioxane
55 °C

5 мол.% Pd(OAc)₂
10 мол.% P(t-Bu)₂Me

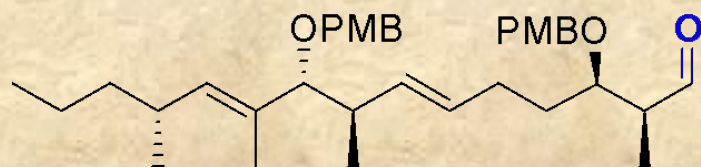


20

82%

CH₂Cl₂
0 °C

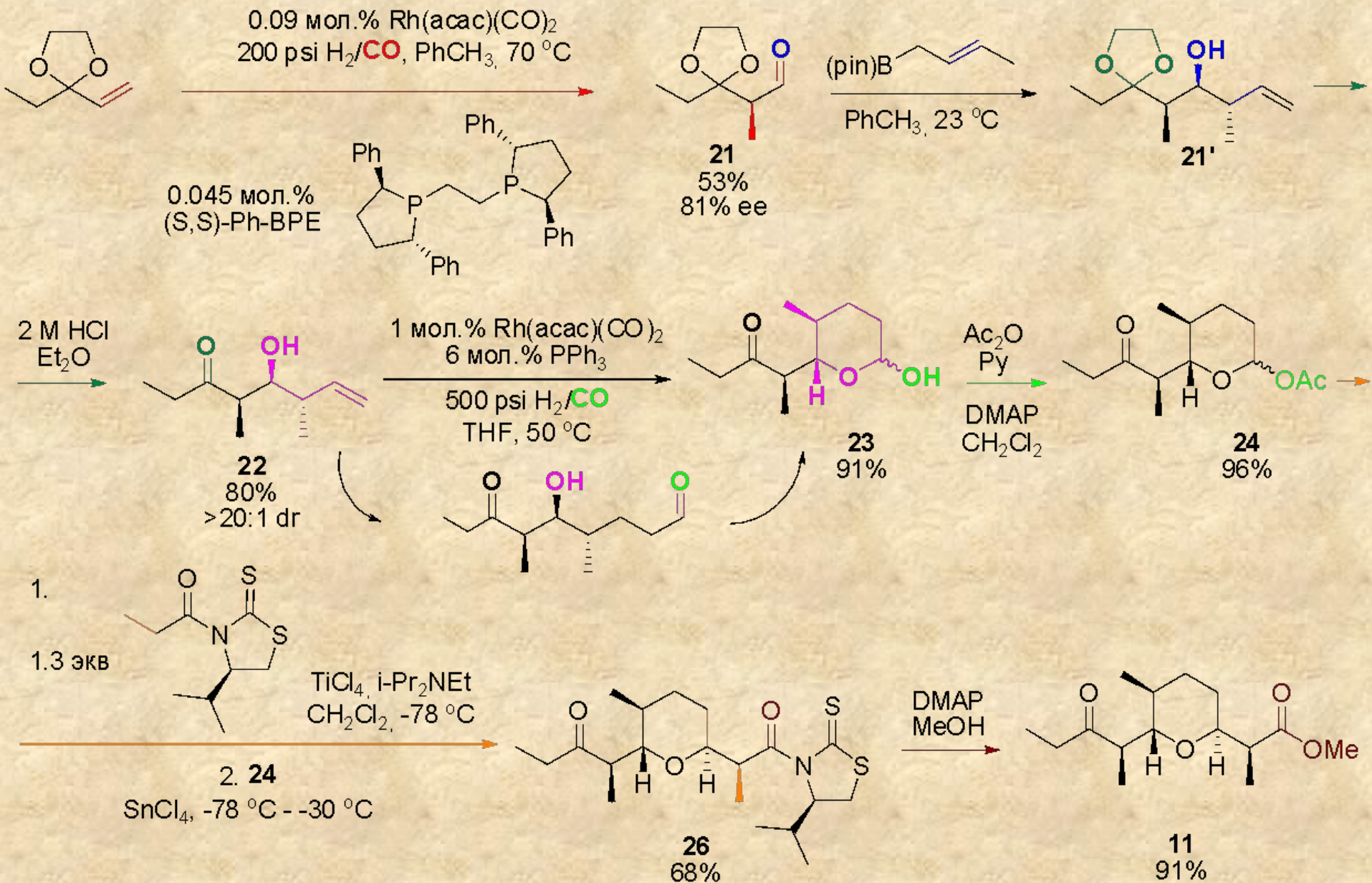
TMSOTf
2,2-bipyridine



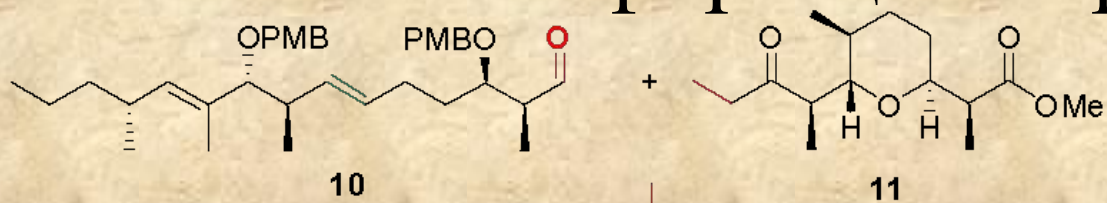
10

81%

Синтез этил кетона **11**



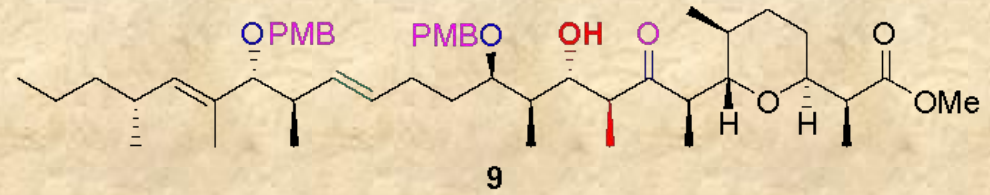
Синтез Me эфира цинкофорина 2



1. 11, Cu_2BrCl , Et_3N
 Et_2O , -78°C

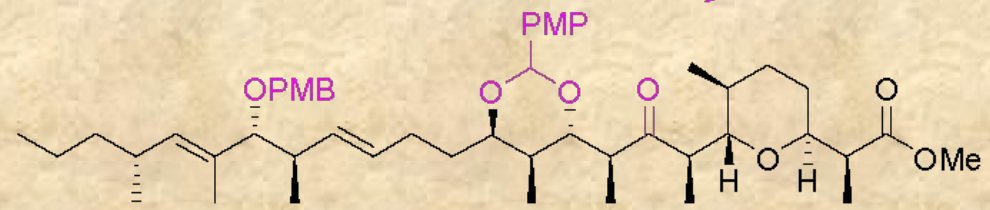
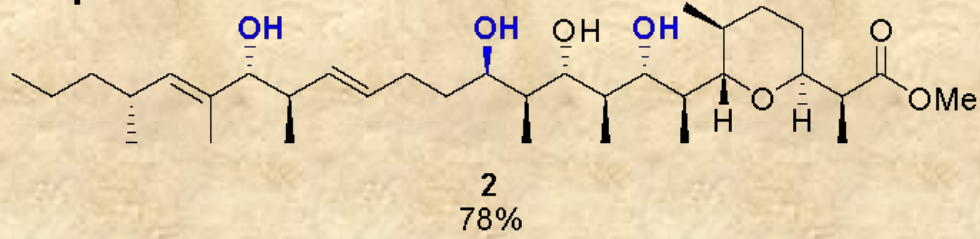
2. 1 экв 10
1.7:1 dr

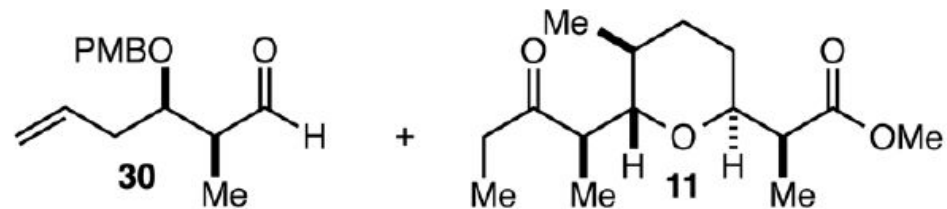
из-за фиксированной двойной связи



2 последовательные стадии

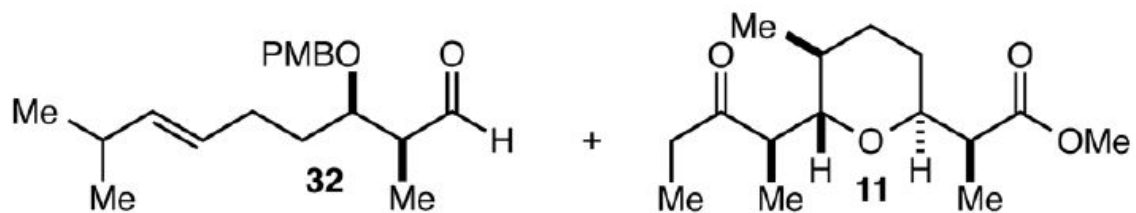
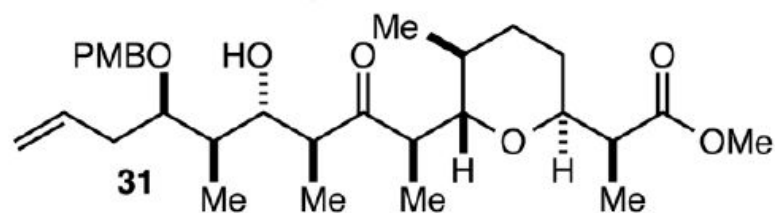
catechoborane
 CH_2Cl_2 , -10°C
затем DDQ, H_2O
one-pot





i. **11**, Cy_2BCl , Et_3N
 Et_2O , -78°C
ii. add 1.0 equiv **30**

4:1 dr



i. **11**, Cy_2BCl , Et_3N
 Et_2O , -78°C
ii. add 1.0 equiv **32**

1.6:1 dr

