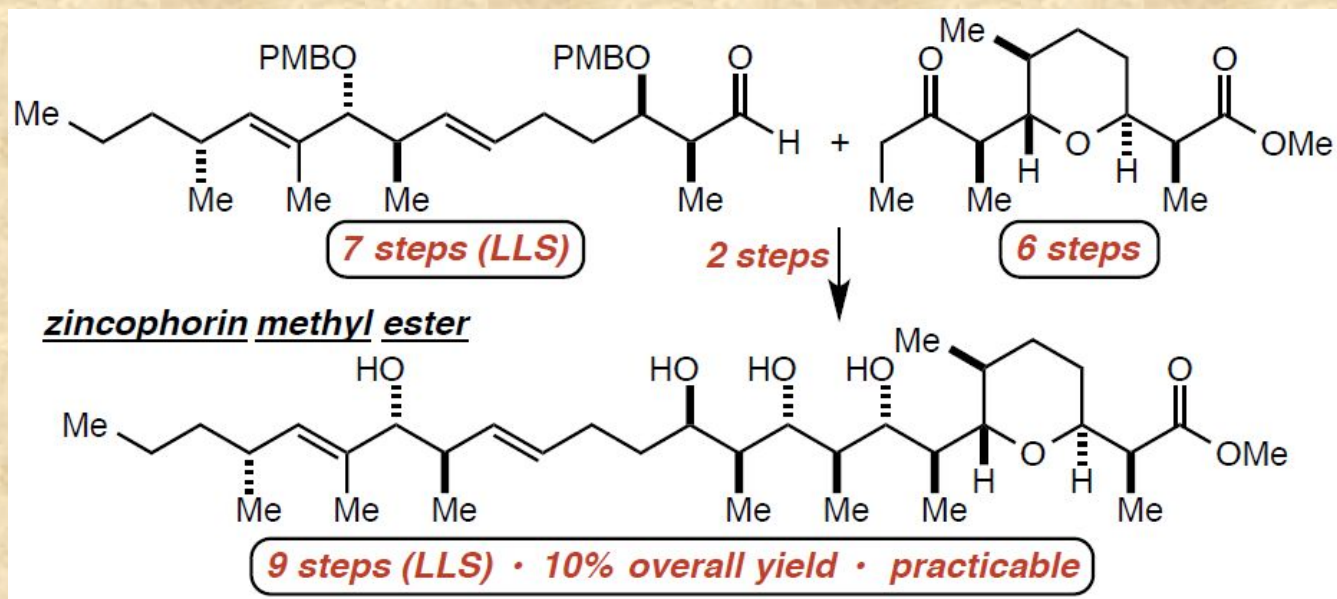


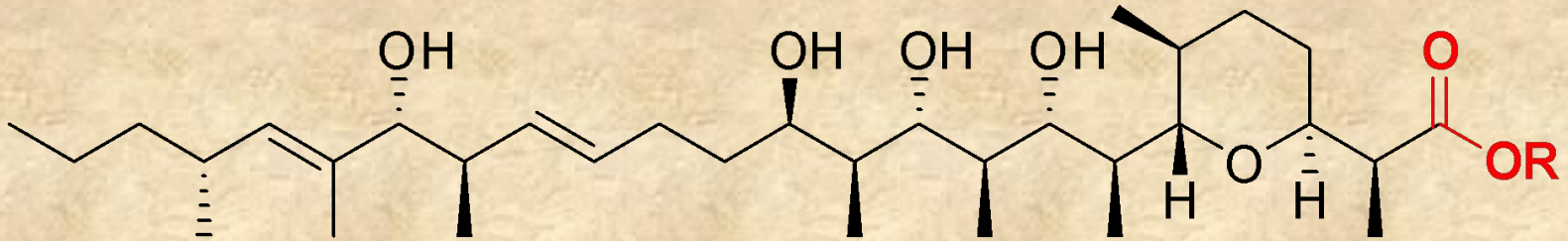
# Синтез метилового эфира цинкофорина (**Zincophorin**)

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



аспирант ИОХ РАН  
Мулина О.М.

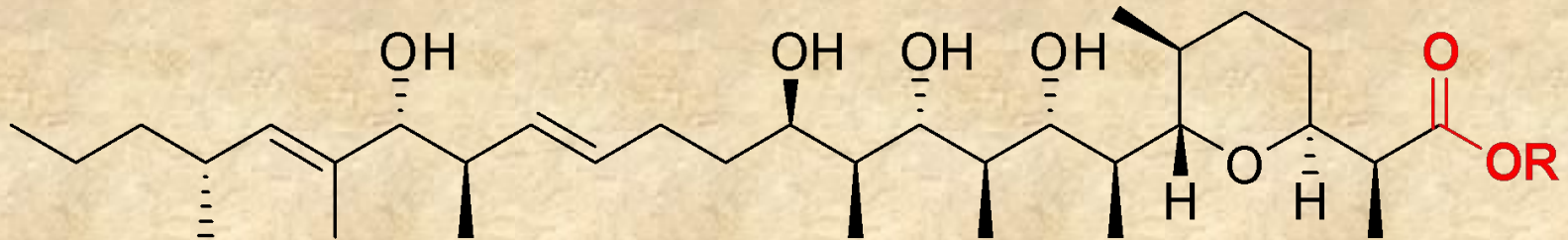
# Цинкофорин (Zincophorin)



- 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

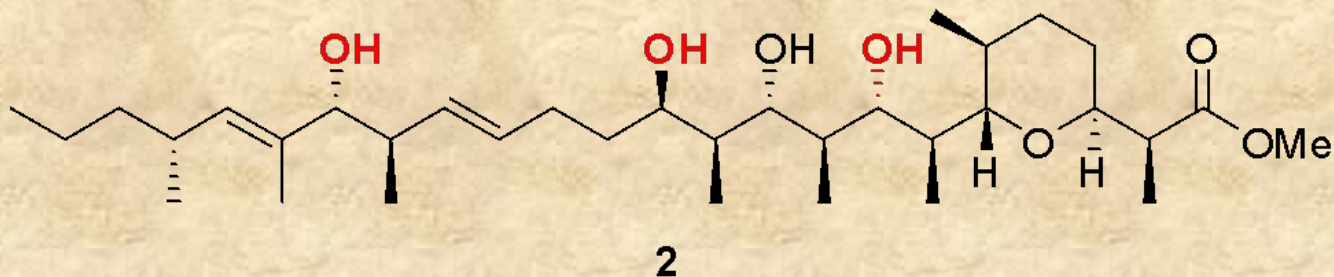
## Предыдущий синтез 1:

Myashita, 2004, 39 стадий (LLS)

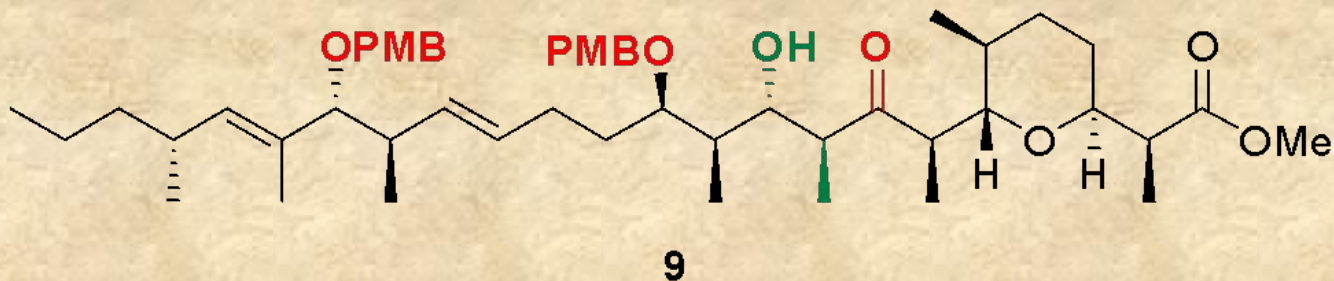
## Предыдущие синтезы 2:

- 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%

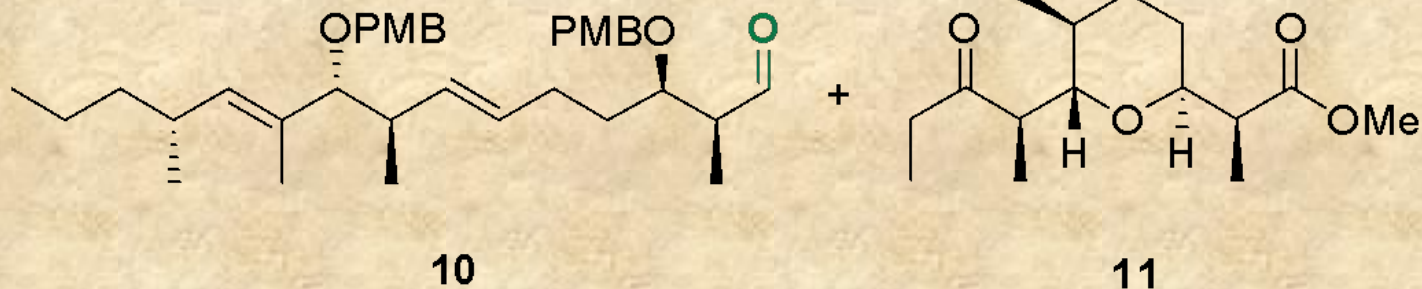
# Ретросинтетический анализ



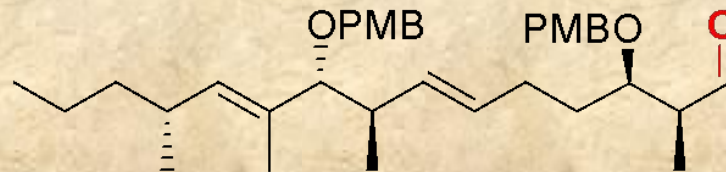
Восстановление  
Снятие защитных групп



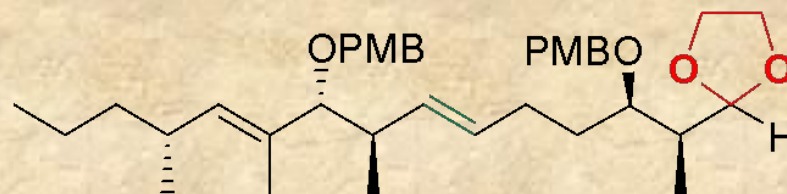
*анти*-Альдольная реакция



# Ретросинтез альдегида **10**

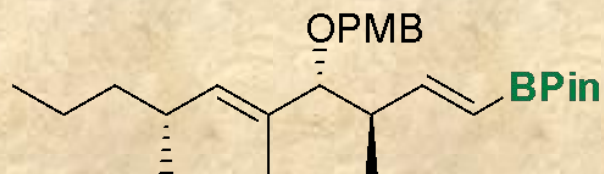


**10**



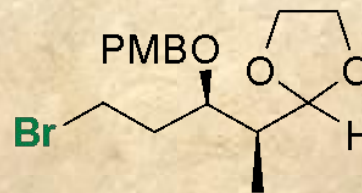
**20**

Кросс-сочетание



**13**

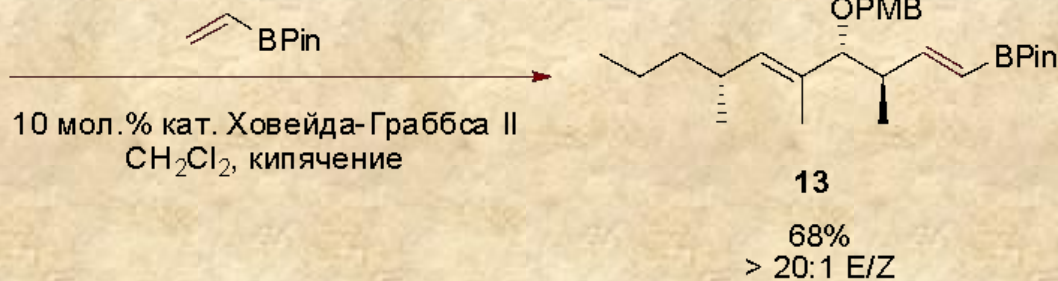
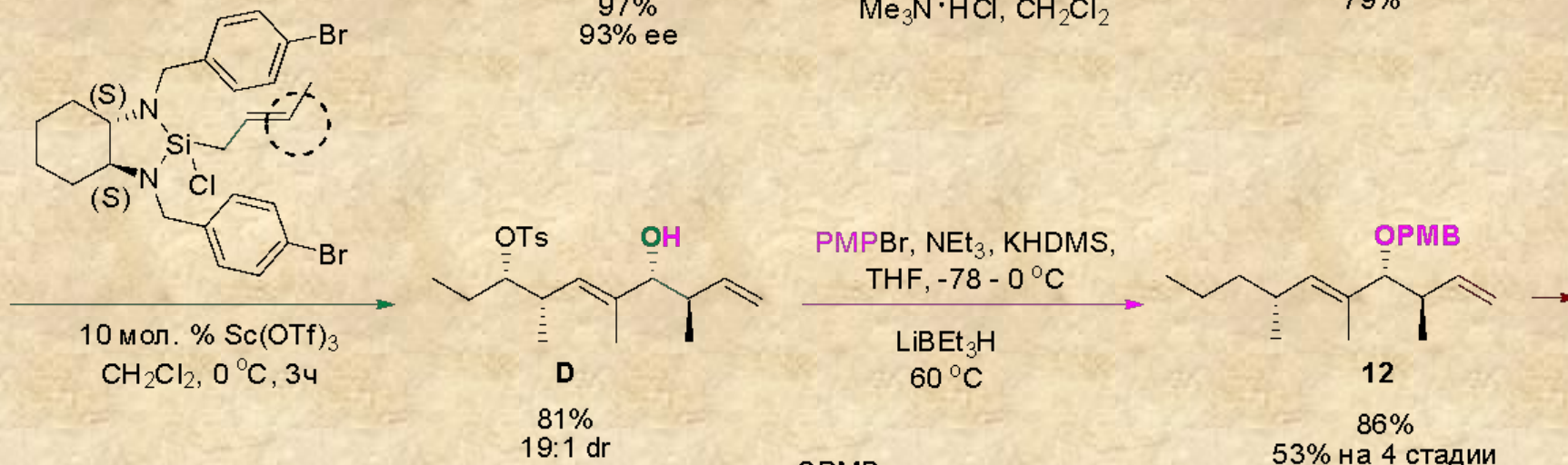
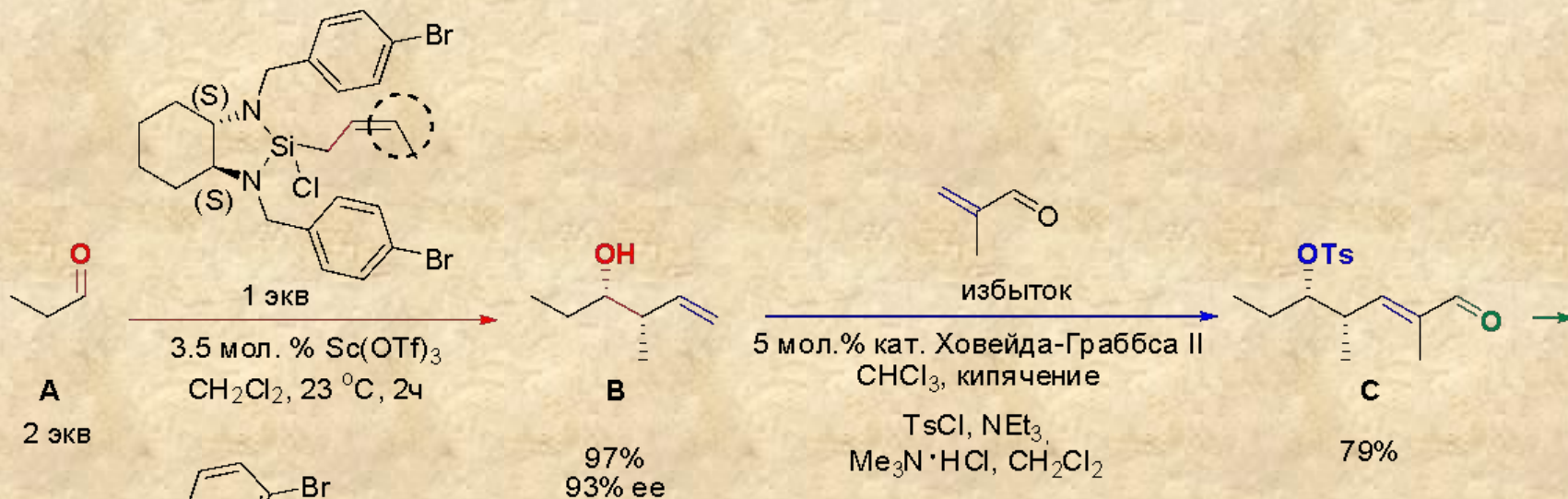
+



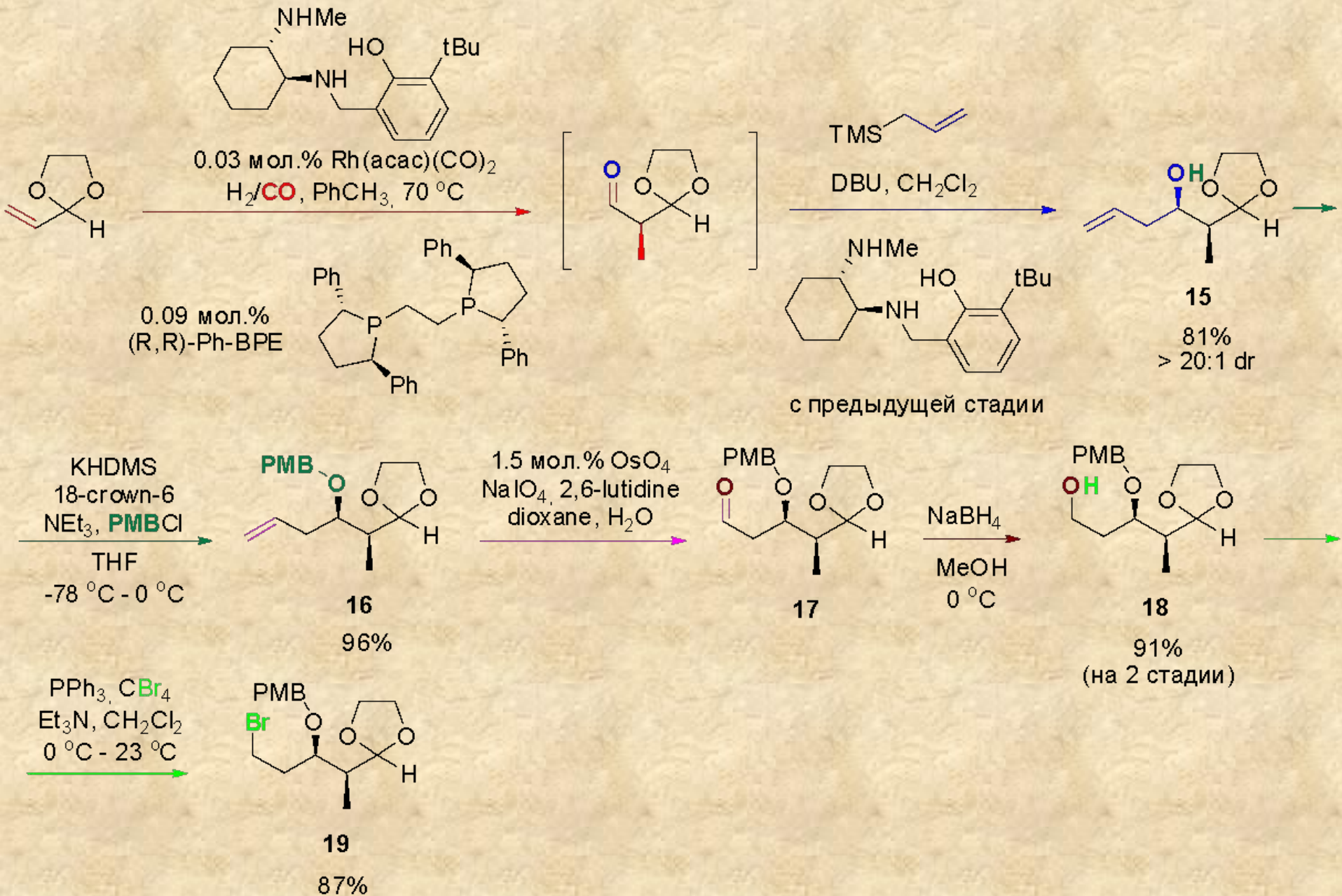
**19**



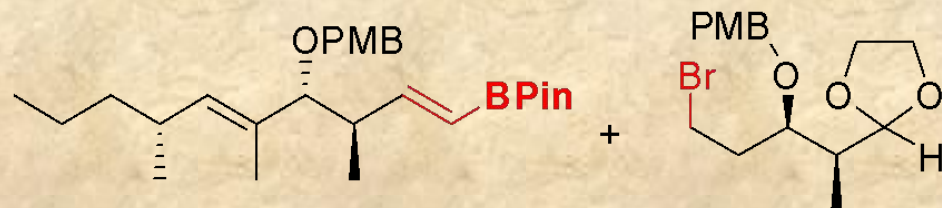
# Синтез винилбороната 13



# Синтез бромида **19**



# Синтез альдегида **10**

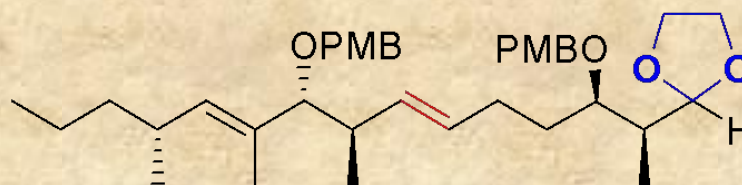


13

19

NaOH, dioxane  
55 °C

5 мол.% Pd(OAc)<sub>2</sub>  
10 мол.% P(t-Bu)<sub>2</sub>Me

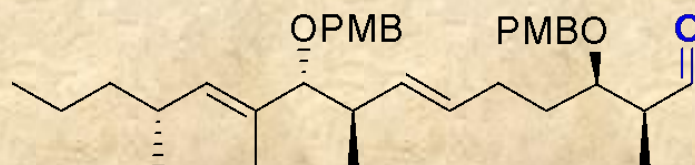


20

82%

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>  
0 °C

TMSOTf  
2,2-bipyridine

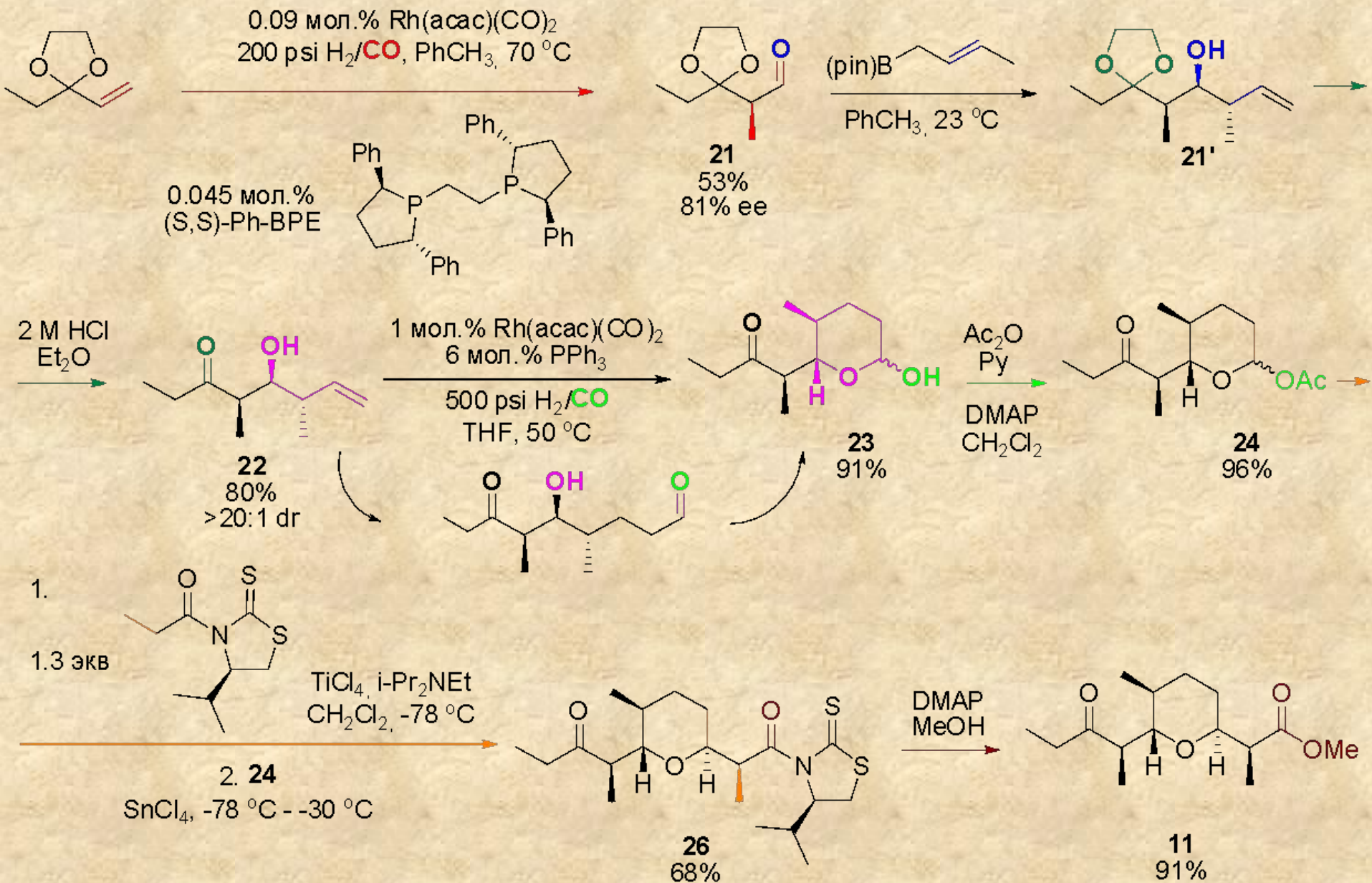


10

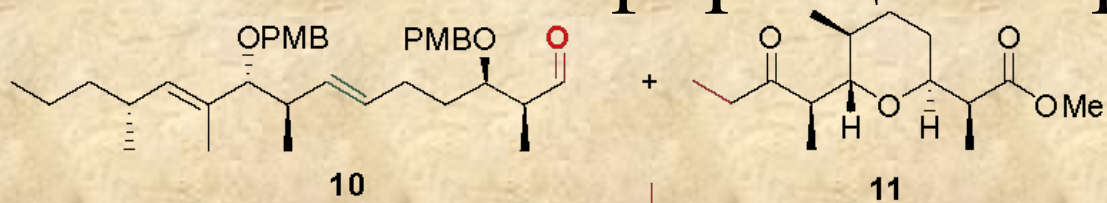
81%



# Синтез этил кетона **11**



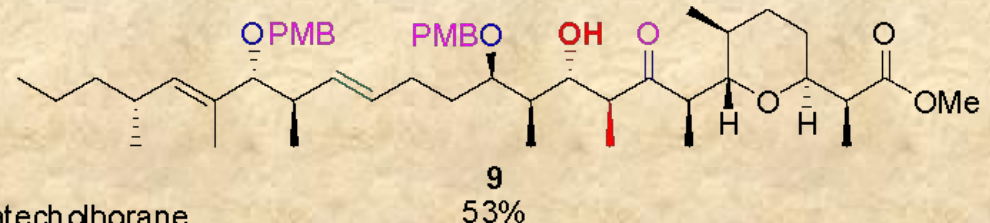
# Синтез Me эфира цинкофорина 2



1. 11,  $\text{Cu}_2\text{BrCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$   
 $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $-78^\circ\text{C}$

2. 1 экв 10  
1.7:1 dr

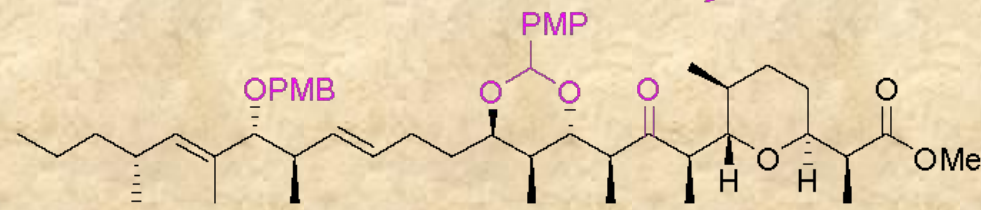
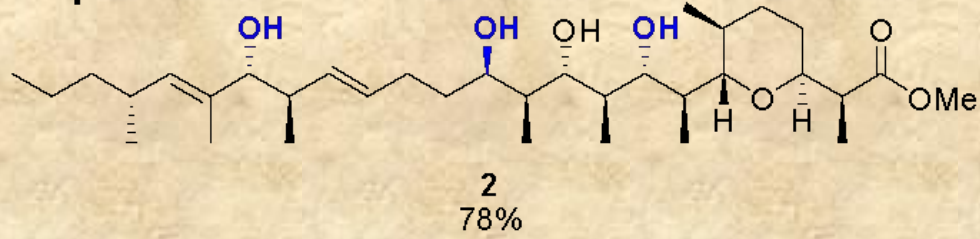
из-за фиксированной двойной связи



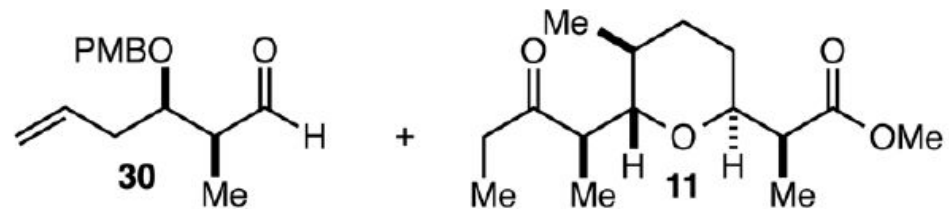
2 последовательные стадии

catechoborane  
 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-10^\circ\text{C}$   
затем DDQ,  $\text{H}_2\text{O}$

one-pot

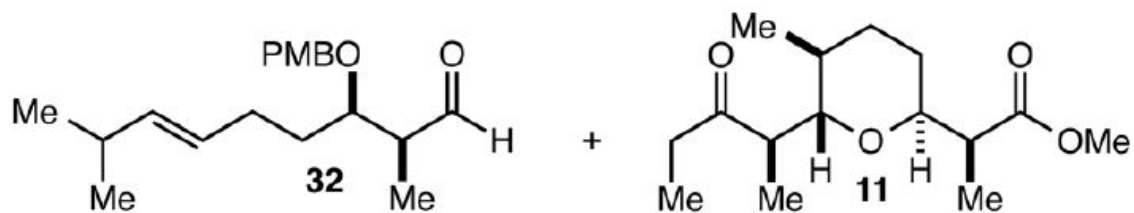
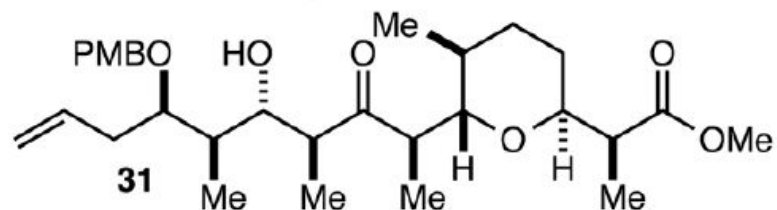






i. **11**,  $\text{Cy}_2\text{BCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$   
 $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $-78^\circ\text{C}$   
ii. add 1.0 equiv **30**

*4:1 dr*



i. **11**,  $\text{Cy}_2\text{BCl}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$   
 $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $-78^\circ\text{C}$   
ii. add 1.0 equiv **32**

*1.6:1 dr*

