

Э. Х. Макарова (к.х.н., м.н.с.), А. А. Макаров (к.х.н., с.н.с.)

## ПОЛУЧЕНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ЛИНГБИОЕВОЙ КИСЛОТЫ С ПРИМЕНЕНИЕМ РЕАКЦИИ Zr-КАТАЛИЗИРУЕМОГО ЦИКЛОАЛЮМИНИРОВАНИЯ

Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН, лаборатория каталитического синтеза  
450075, г. Уфа, пр. Октября, 141; e-mail: makarovaelina87@gmail.com, makarovalalexink@gmail.com

E. Kh. Makarova, A. A. Makarov

## SYNTHESIS OF LINGBIOIC ACID DERIVATIVES USING THE Zr-CATALYZED CYCLOALUMINATION REACTION

*Institute of Petrochemistry and Catalysis of the UFRC of the RAS**141, Prospekt Oktyabrya Str., 450075, Ufa, Russia; e-mail: makarovaelina87@gmail.com, makarovalalexink@gmail.com*

Разработан оригинальный способ получения аналогов природной лингбиоевой кислоты с высокими выходами и стереоселективностью. На ключевой стадии синтеза использовали реакцию каталитического циклоалюминирования 1,2-диенов с  $\text{Et}_3\text{Al}$  в присутствии каталитических количеств  $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2$ . Окислением образующихся алюминациклопентанов *in situ* кислородом воздуха с последующим кислотным гидролизом получили в одну препаративную стадию спирты, содержащие *цис*-двойные связи. Циклопропанированием непредельных спиртов, защищенных тетрагидропиранильной группой в системе  $\text{Et}_3\text{Al}-\text{CH}_2\text{I}_2$  и окислением с помощью пиридинийдихромата были синтезированы целевые продукты с выходами ~82–86 %.

**Ключевые слова:** 1,2-диены; лингбиоевой кислоты производные; металлокомплексный катализ; циклоалюминирование; циклопропанирование.

*Работа выполнена в соответствии с федеральной программой FMRS-2022-0075. Структурные исследования проведены в Региональном Центре коллективного пользования «Агидель» УФИЦ РАН, Отделение – Институт нефтехимии и катализа УФИЦ РАН.*

Природные жирные кислоты играют важную роль в биосинтезе большого количества биологически активных соединений, проявляют широкий спектр активностей: противогрибковую, антибактериальную и противомаларийную. Жирные кислоты со средней длиной цепи считаются наиболее мощными агонистами орфанного рецептора, участвуют в иммунной защите и могут быть потенциальными лекарствами для лечения различных воспалительных заболеваний, включая болезнь

An original method has been developed for the preparation of analogues of natural lingbioic acid with high yields and stereoselectivity. At the key stage of the synthesis, the reaction of catalytic cycloalumination of 1,2-dienes with  $\text{Et}_3\text{Al}$  in the presence of catalytic amounts of  $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2$  was used and oxidation of aluminacyclopentanes with atmospheric oxygen *in situ*, followed by acid hydrolysis in one preparative stage, alcohols containing *cis*-double bonds were obtained. By cyclopropanation of unsaturated alcohols protected by a tetrahydropyranyl group in the  $\text{Et}_3\text{Al}-\text{CH}_2\text{I}_2$  system and oxidation with pyridinium dichromate, the target products were synthesized in yields of ~82–86 %.

**Key words:** cycloalumination; cyclopropanation; 1,2-dienes; lingbioic acid derivatives; metal complex catalysis.

*The work was performed in accordance with the federal program FMRS-2022-0075. Structural studies were carried out at the use of Collective Usage Centre «Agidel» of the UFRC of the RAS at the Institute of Petrochemistry and Catalysis.*

Альцгеймера, нейропатическую боль, рефлюкс-эзофагит и воспалительные заболевания кишечника <sup>1</sup>.

Циклопропансодержащие жирные кислоты, выделенные из морских организмов, обладают противогрибковой активностью. Так, например, маюскуловая кислота (*Majusculoic acid*) – бромированная циклопропановая жирная кислота, выделенная из морских цианобактерий, эффективна против *Candida albicans* и *C. glabrata* <sup>2</sup>. Гренадамид, циклопропансодержащий амид карбоновой кислоты, проявляет цитотоксичность в отноше-

Дата поступления 22.05.23

нии опухолевых клеток, а также может взаимодействовать с каннабиноидными рецепторами<sup>3</sup>.

Разработка новых эффективных методов синтеза циклопропан-содержащих жирных кислот является актуальной задачей, поскольку в литературе отсутствуют универсальные подходы к получению указанных соединений, и, в большинстве случаев, известные стратегии их синтеза многостадийны (7–9 стадий) и дорогостоящи<sup>4</sup>.

Опираясь на полученные нами ранее результаты по полному стереоселективному синтезу гребенамида и его предшественника – лингбиевой кислоты<sup>5</sup>, мы синтезировали ряд циклопропансодержащих кислот.

Реакцией катализируемого  $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2$  циклоалюминирования терминальных алленов **1a-d** с помощью  $\text{Et}_3\text{Al}$ , в условиях  $[1,2\text{-диен}:\text{AlEt}_3:\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2] = 10:13:0.5$ ,  $\sim 20^\circ\text{C}$ , 5 ч,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ], приводящей к получению 1-этил-2-алкилиден(бензилиден)алюминациклопентанов **2a-d**, окисление которых кислородом воздуха *in situ* с последующим кислотным гидролизом в одну препаративную стадию синтезированы спирты, содержащие цис-двойные связи **3a-d** с выходами 87–91 % и селективностью >98%. OH-группу спиртов **3a-d** защитили тетрагидропиранильной группировкой. Далее полученные непредельные эфиры **4a-d** вовлекли в реакцию циклопропанирования карбеноидами алюминия, генерируемыми в системе  $\text{Et}_3\text{Al}-\text{CH}_2\text{I}_2$  ( $\sim 20^\circ\text{C}$ , 6 ч,  $\text{AlEt}_3:\text{CH}_2\text{I}_2 = 13:10$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )<sup>6</sup>, с одновременной депротекцией гидроксильных групп в ходе реакции, и получением соответствующих спиртов **5a-d**, содержащих в своей структуре циклопропановые фрагменты, с выходами ~86–89 %. Далее вышеуказанные спирты окислили пиридинийдихроматом с получением целевых производных лингбиевой кислоты **6a-d** с выходами ~82–86 % (схема 1).

Таким образом, нами разработан эффективный метод получения производных лингбиевой кислоты, с применением на ключевой стадии синтеза реакции каталитического циклоалюминирования 1,2-диенов.

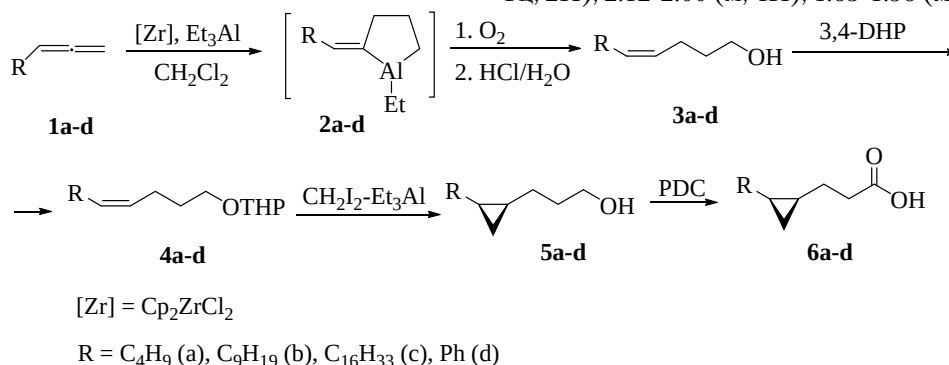


Схема 1. Синтез производных лингбиевой кислоты

## Экспериментальная часть

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  регистрировали на приборе «Bruker AVANCE-500» (рабочая частота для  $^1\text{H}$  500.13 МГц; для  $^{13}\text{C}$  125.78 МГц) или на «Bruker AVANCE-400» (рабочая частота для  $^1\text{H}$  400.13 МГц; для  $^{13}\text{C}$  100.62 МГц), внутренний стандарт  $\text{Me}_4\text{Si}$ , растворитель  $\text{CDCl}_3$ . Элементный анализ выполнен на анализаторе «Karlo Erba 1106». Масс спектры получены с использованием Bruker MALDI-TOF/TOF Autolex III. Реактивы и растворители были приобретены у коммерческих поставщиков (Aldrich, Sigma и т.д.) и использовались без дальнейшей очистки.

**Общая методика циклоалюминирования 1,2-диенов (1a-d) в синтезе спиртов (3a-d).** В стеклянный реактор в атмосфере сухого аргона ( $\sim 0^\circ\text{C}$ ) при перемешивании загружали дихлорметан (10 мл), 1,2-диен (10 ммоль),  $\text{Et}_3\text{Al}$  (1.95 мл, 13 ммоль) и  $\text{Cp}_2\text{ZrCl}_2$  (0.146 г, 0.5 ммоль) при  $0^\circ\text{C}$ . Температуру реакционной смеси повышали до комнатной ( $20\text{--}22^\circ\text{C}$ ) и перемешивали 4 ч. Затем реакционную смесь окисляли в течение 8–10 ч кислородом воздуха, предварительно пропущенным через колонку с молекулярными ситами (4). Реакционную массу обрабатывали 5%-ной  $\text{HCl}$  и экстрагировали диэтиловым эфиром. Экстракты сушили над  $\text{MgSO}_4$ , растворитель упаривали, остаток хроматографировали на колонке ( $\text{SiO}_2$ , элюент – петролейный эфир– $\text{EtOAc}$  (5:1)).

**(Z)-нона-4-ен-1-ол (3a).** Выход 87 %.  $R_f = 0.51$ . Найдено, %: C 76.07, H 12.70,  $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{O}$ . Вычислено, %: C 76.00; H 12.76. ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.д., 500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 5.45–5.34 (м, 2H), 3.66 (т,  $J = 6.7$  Гц, 2H), 2.16–2.11 (м, 4H), 2.08–2.03 (м, 2H), 1.36–1.32 (м, 4H), 0.91 (т,  $J = 6.6$  Гц, 3H). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , м.д., 125 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 130.74, 128.83, 62.60, 32.64, 31.88, 26.90, 23.58, 22.34, 13.98. MS (MALDI TOF)  $m/z$  142.24  $[\text{M}]^+$ .

**(Z)-тетрадец-4-ен-1-ол (3b).** Выход 89 %.  $R_f = 0.50$ . Найдено, %: C 79.16, H 13.25,  $\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{O}$ . Вычислено, %: C 79.18; H 13.29. ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.д., 500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 5.40–5.31 (м, 2H), 3.59 (т,  $J = 6.7$  Гц, 2H), 2.12–2.00 (м, 4H), 1.63–1.56 (м, 6H), 1.34–1.25

(д,  $J = 18.3$  Гц, 10H), 0.87 (т,  $J = 6.6$  Гц, 3H). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , м.д., 125 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 130.61, 128.81, 62.23, 32.59, 31.90, 29.72, 29.60, 29.58, 29.33, 27.19, 23.55, 22.66, 14.03. MS (MALDI TOF)  $m/z$  212.37  $[\text{M}]^+$ .

**(Z)-геникоз-4-ен-1-ол (3с).** Выход 91 %.  $R_f = 0.50$ . Найдено, %: С 81.22, Н 13.63,  $\text{C}_{21}\text{H}_{42}\text{O}$ . Вычислено, %: С 81.24, Н 13.61. ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.д., 500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 5.44-5.34 (м, 2H), 3.66 (т,  $J = 6.7$  Гц, 2H), 2.16-2.03 (м, 4H), 1.88-1.62 (м, 8H), 1.50-1.20 (м, 22H), 0.89 (т,  $J = 6.6$  Гц, 3H). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , м.д., 125 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 130.80, 62.59, 32.64, 31.93, 29.70, 29.66, 29.56, 29.36, 29.17, 29.09, 28.90, 27.21, 23.59, 22.69, 14.10. MS (MALDI TOF)  $m/z$  310.56  $[\text{M}]^+$ .

**(Z)-5-фенилпент-4-ен-1-ол (3d).** Выход 90%.  $R_f = 0.52$ . Найдено, %: С 81.45, Н 8.73,  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}$ . Вычислено, %: С 81.44, Н 8.70. ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.д., 500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.38-7.23 (м, 5H), 6.50-6.46 (м, 1H), 5.73-5.67 (м, 1H), 3.67 (т,  $J = 6.7$  Гц, 2H), 2.48-2.42 (м, 2H), 1.78-1.71 (м, 2H). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , м.д., 125 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 137.54, 132.09, 129.47, 128.75, 128.20, 126.61, 62.34, 32.84, 24.91. MS (MALDI TOF)  $m/z$  162.23  $[\text{M}]^+$ .

**Методика синтеза тетрагидропирановых эфиров 4a-d.** К раствору 12 ммоль спиртов 3a-d и 3,4-дигидропирана (1.048 г, 10.0 ммоль) при 0 °С прикапывали 0.012 мл концентрированной HCl. Реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре (20–22 °С), затем добавили 0.022 г твердого КОН и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Далее реакционную массу фильтровали и продукты реакции хроматографировали на колонке ( $\text{SiO}_2$ , элюент – петролейный эфир – EtOAc (5:1)).

**(Z)-2-(нон-4-ен-1-илокси)тетрагидро-2H-пиран (4a).** Выход 97%.  $R_f = 0.70$ . Найдено, %: С 74.22, Н 11.53,  $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 74.29, Н 11.58. ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.д., 500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 5.34-5.31 (м, 2H), 4.53 (т,  $J = 6.7$  Гц, 1H), 3.85-3.32 (м, 4H), 2.16-2.11 (м, 4H), 2.13-1.97 (м, 4H), 1.83-1.45 (м, 4H), 1.36-1.32 (д,  $J = 18.3$  Гц, 4H), 0.86 (т,  $J = 6.6$  Гц, 3H). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , м.д., 125 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 130.35, 128.91, 98.69, 66.84, 62.07, 31.86, 30.70, 29.74, 26.83, 25.49, 23.79, 22.28, 19.55, 13.88. MS (MALDI TOF)  $m/z$  226.36  $[\text{M}]^+$ .

**(Z)-2-(тетрадец-4-ен-1-илокси)тетрагидро-2H-пиран (4b).** Выход 98%.  $R_f = 0.71$ . Найдено, %: С 76.99, Н 12.26,  $\text{C}_{19}\text{H}_{36}\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 76.97, Н 12.24. ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.д., 500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 5.35-5.23 (м, 2H), 4.51 (т,  $J = 6.7$  Гц, 1H), 3.83-3.29 (м, 4H), 2.14-1.94 (м, 4H), 1.83-1.73 (м, 6H), 1.67-1.42 (м, 6H), 1.30-1.22 (д,  $J = 18.3$  Гц, 10H), 0.83 (т,  $J = 6.6$  Гц, 3H). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , м.д., 125 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 130.34, 128.85, 98.58, 98.51, 66.74, 61.90, 31.86, 30.67, 29.73, 29.68, 29.57, 29.52, 29.30, 29.27, 27.12, 25.50, 23.79, 22.61, 19.49, 13.96. MS (MALDI TOF)  $m/z$  296.49  $[\text{M}]^+$ .

**(Z)-2-(геникоз-4-ен-1-илокси)тетрагидро-2H-пиран (4с).** Выход 97 %.  $R_f = 0.71$ . Найдено, %:

С 79.12, Н 12.77,  $\text{C}_{26}\text{H}_{50}\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 79.10, Н 12.78. ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.д., 500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 5.40-5.33 (м, 2H), 4.58 (т,  $J = 6.7$  Гц, 1H), 3.90-3.37 (м, 4H), 2.16-2.00 (м, 4H), 1.67-1.51 (м, 6H), 1.35-1.25 (м, 30H), 0.88 (т,  $J = 6.6$  Гц, 3H). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , м.д., 125 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 130.49, 128.93, 128.90, 98.76, 66.93, 62.17, 31.94, 30.76, 29.79, 29.71, 29.67, 29.58, 29.38, 29.35, 27.21, 25.53, 23.85, 22.69, 19.62, 14.08. MS (MALDI TOF)  $m/z$  394.67  $[\text{M}]^+$ .

**(Z)-2-((5-фенилпент-4-ен-1-ил)окси)тетрагидро-2H-пиран (4d).** Выход 98%.  $R_f = 0.72$ . Найдено, %: С 78.05, Н 9.03,  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 78.01, Н 9.00. ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.д., 500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.39-7.23 (м, 5H), 6.52-6.48 (м, 1H), 5.77-5.70 (м, 1H), 4.60 (т,  $J = 6.7$  Гц, 1H), 3.90-3.43 (м, 4H), 2.55-2.48 (м, 2H), 1.87-1.49 (м, 8H). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , м.д., 125 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 137.67, 132.30, 129.41, 128.81, 128.13, 126.53, 98.75, 66.75, 62.07, 30.76, 30.07, 25.59, 25.35, 19.57. MS (MALDI TOF)  $m/z$  246.34  $[\text{M}]^+$ .

**Методика синтеза циклопропансодержащих спиртов 5a-d.** В стеклянном реакторе в атмосфере сухого аргона при перемешивании к раствору 2 ммоль 4a-d 0.48 мл, 6 ммоль  $\text{CH}_2\text{I}_2$  в 5 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  добавили  $\text{Et}_3\text{Al}$  (0.9 мл, 6 ммоль) при 0 °С. Температуру реакционной смеси повышали до комнатной (20–22 °С) и перемешивали 6 ч. Затем реакционную смесь разбавили 5 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и при охлаждении в ледяной бане прибавляли по каплям 3 мл  $\text{H}_2\text{O}$ . Реакционную массу экстрагировали диэтиловым эфиром (3×5 мл), экстракт сушили над  $\text{MgSO}_4$ , растворитель упаривали, остаток хроматографировали на колонке ( $\text{SiO}_2$ , элюент – петролейный эфир – EtOAc (20:1)).

**3-(2-бутилциклопропил)пропан-1-ол (5a).** Выход 86%.  $R_f = 0.42$ . Найдено, %: С 76.81, Н 12.88,  $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}$ . Вычислено, %: С 76.86, Н 12.86. ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.д., 500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 3.60 (т,  $J = 6.6$  Гц, 1H), 1.66-1.59 (м, 4H), 1.49-1.10 (м, 8H), 0.85 (т,  $J = 6.6$  Гц, 3H), 0.64-0.60 (д, 2H), 0.57-0.53 (м, 1H), -0.35 (кв,  $J = 9.3$  Гц,  $J = 4.9$  Гц, 1H). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , м.д., 125 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 62.52, 33.14, 32.36, 28.28, 24.91, 22.59, 15.74, 15.41, 14.03, 10.86. MS (MALDI TOF)  $m/z$  156.27  $[\text{M}]^+$ .

**3-(2-нонилциклопропил)пропан-1-ол (5b).** Выход 87%.  $R_f = 0.41$ . Найдено, %: С 79.56, Н 13.38,  $\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{O}$ . Вычислено, %: С 79.58, Н 13.36. ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.д., 500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 3.74 (т,  $J = 6.6$  Гц, 1H), 1.76-1.68 (м, 8H), 1.45-1.17 (м, 14H), 0.90 (т,  $J = 6.6$  Гц, 3H), 0.76-0.71 (д, 2H), 0.67-0.63 (м, 1H), -0.22 (кв,  $J = 9.3$  Гц,  $J = 4.9$  Гц, 1H). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , м.д., 125 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 63.55, 31.92, 31.77, 30.03, 29.30, 28.86, 22.68, 15.16, 14.10, 12.13, 10.57. MS (MALDI TOF)  $m/z$  226.40  $[\text{M}]^+$ .

**3-(2-гексадецилциклопропил)пропан-1-ол (5с).** Выход 88%.  $R_f = 0.41$ . Найдено, %: С 81.41, Н 13.66,  $\text{C}_{22}\text{H}_{44}\text{O}$ . Вычислено, %: С 79.58, Н 13.36. ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.д., 500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 3.66 (т,  $J = 6.6$  Гц, 1H), 1.71-1.62 (м, 12H), 1.47-1.12 (м, 14H), 0.88

(т,  $J = 6.6$  Гц, 3H), 0.71-0.69 (д, 2H), 0.65-0.57 (м, 1H), -0.29 (кв,  $J = 9.3$  Гц,  $J = 4.9$  Гц, 1H). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , м.д., 125 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 62.70, 33.21, 31.94, 30.21, 29.76, 29.73, 29.68, 29.38, 28.68, 24.96, 22.68, 15.85, 15.46, 14.06, 10.95. MS (MALDI TOF)  $m/z$  324.58  $[\text{M}]^+$ .

**3-(2-фенилциклопропил)пропан-1-ол (5d).** Выход 89%.  $R_f = 0.40$ . Найдено, %: С 81.78, Н 9.14,  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}$ . Вычислено, %: С 81.77, Н 9.15. ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.д., 500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.39-7.19 (м, 5H), 3.51 (т,  $J = 6.6$  Гц, 2H), 1.64-1.49 (м, 2H), 1.26-1.19 (м, 1H), 1.14-1.00 (м, 2H), 0.78-0.71 (д, 1H), 0.72 (кв,  $J = 9.3$  Гц,  $J = 4.9$  Гц, 2H). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , м.д., 125 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 139.41, 128.77, 127.92, 125.69, 62.49, 32.86, 24.95, 21.11, 18.85, 9.66. MS (MALDI TOF)  $m/z$  176.25  $[\text{M}]^+$ .

**Методика окисления циклопропансодержащих спиртов 5a-d до кислот 6a-d.** К 1.76 ммоль циклопропансодержащего спирта 5a-d при комнатной температуре добавили раствор 1.698 г (4.48 ммоль) пиридинийдихромата в 6.8 мл ДМФА, после чего реакционную смесь перемешивали еще 6 ч при комнатной температуре (20–22 °С). Затем добавили 55 мл  $\text{H}_2\text{O}$  и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Экстракт сушили над  $\text{MgSO}_4$ , растворитель упаривали и продукт реакции выделяли методом колоночной хроматографии ( $\text{SiO}_2$ , элюент – петролейный эфир– $\text{EtOAc}$  (10:1)).

**3-(2-бутилциклопропил)пропановая кислота (6a).** Выход 82%.  $R_f = 0.42$ . Найдено, %: С 70.57, Н 10.68,  $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 70.55, Н 10.66. ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.д., 500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 2.48 (т,  $J = 7.6$  Гц, 1H), 1.80-1.50 (м, 4H), 1.41-1.19 (м, 6H), 0.92 (т,  $J = 6.6$  Гц, 3H), 0.75-0.62 (д, 2H), -0.22 (кв,  $J = 10.0$  Гц,  $J =$

5.2 Гц, 1H). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , м.д., 125 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 179.95, 34.57, 32.36, 28.25, 24.13, 22.63, 15.97, 15.13, 14.12, 10.78. MS (MALDI TOF)  $m/z$  170.25  $[\text{M}]^+$ .

**3-(2-нонилциклопропил)пропановая кислота (6b).** Выход 83%.  $R_f = 0.41$ . Найдено, %: С 74.92, Н 11.73,  $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 74.95, Н 11.74. ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.д., 500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 2.48 (т,  $J = 7.6$  Гц, 1H), 1.83-1.50 (м, 10H), 1.41-1.17 (м, 10H), 0.91 (т,  $J = 6.6$  Гц, 3H), 0.76-0.61 (д, 2H), -0.23 (кв,  $J = 10.0$  Гц,  $J = 5.2$  Гц, 1H). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , м.д., 125 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 180.02, 34.57, 31.93, 30.15, 29.71, 29.65, 29.36, 28.58, 24.12, 22.70, 16.00, 15.13, 14.12, 10.79. MS (MALDI TOF)  $m/z$  240.38  $[\text{M}]^+$ .

**3-(2-гексадецилпропил)пропановая кислота (6c).** Выход 84%.  $R_f = 0.41$ . Найдено, %: С 78.05, Н 12.50,  $\text{C}_{22}\text{H}_{42}\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 74.95; Н 11.74. ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.д., 500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 2.48 (т,  $J = 7.6$  Гц, 1H), 1.87-1.74 (м, 12H), 1.42-1.18 (м, 20H), 0.91 (т,  $J = 6.6$  Гц, 3H), 0.77-0.64 (д, 2H), -0.23 (кв,  $J = 10.0$  Гц,  $J = 5.2$  Гц, 1H). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , м.д., 125 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 180.59, 31.96, 30.18, 29.74, 29.70, 29.66, 29.40, 28.60, 24.12, 22.72, 16.01, 15.14, 14.11, 10.79. MS (MALDI TOF)  $m/z$  338.57  $[\text{M}]^+$ .

**3-(2-фенилциклопропил)пропановая кислота (6d).** Выход 86%.  $R_f = 0.40$ . Найдено, %: С 75.78, Н 7.40,  $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_2$ . Вычислено, %: С 75.76, Н 7.42. ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\delta$ , м.д., 500 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 7.32-7.20 (м, 5H), 2.32 (т,  $J = 7.6$  Гц, 1H), 1.51-1.46 (м, 1H), 1.38-1.26 (м, 2H), 1.21-1.17 (м, 1H). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , м.д., 125 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ): 179.79, 138.73, 128.97, 128.02, 125.88, 33.63, 23.94, 21.05, 18.12, 9.38. MS (MALDI TOF)  $m/z$  190.24  $[\text{M}]^+$ .

## Литература

1. Alvarez-Curto E., Milligan G. Metabolism meets immunity: The role of free fatty acid receptors in the immune system. // *Biochem. Pharmacol.* – 2016. – V.114. – Pp.3-13.
2. Macmillan J.B., Molinski T.F. Majusculoic acid, a brominated cyclopropyl fatty acid from a marine cyanobacterial mat assemblage. // *J. Nat. Prod.* – 2005. – V.68. – Pp.604-606.
3. Sitachitta N., Gerwick W.H. Grenadadiene and grenadamide, cyclopropyl-containing fatty acid metabolites from the marine cyanobacterium *Lyngbya majuscula* // *J.Nat.Prod.* – 1998. – V.61, №5. – Pp.681-684.
4. Jerhaoui S., Poutree P., Djukic J.-P., Wencel-Delord J., Colbert F. Stereospecific C–H activation as a key step for the asymmetric synthesis of various biologically active cyclopropanes // *Org. Chem. Front.* – 2018. – V.5. – Pp.409-414.
5. Дьяконов В. А., Макаров А. А., Андреев Е. Н., Джемилева Л. У., Макарова Э. Х., Халилов Л. М., Джемилев У. М. Реакция каталитического циклоалюминирования 1,2-диенов в полном синтезе природных грендамида и лингбиоевой кислоты // *Известия Академии наук. Серия химическая.* – 2020. – №2. – С.386-389.
6. Kadikova R. N., Ramazanov I. R., Zosim T. P., Yaroslavova A. V., Dzhemilev U. M. The synthesis of cyclopropyl amines and cyclopropanols by the reaction of enamines and trimethylsilyl enol ethers with  $\text{CH}_2\text{I}_2$  and  $\text{Et}_3\text{Al}$  // *Tetrahedron.* – 2015. – V.71, №21. – Pp.3290-3295.

## References

1. Alvarez-Curto E., Milligan G. [Metabolism meets immunity: The role of free fatty acid receptors in the immune system]. *Biochem. Pharmacol.*, 2016, vol.114, pp. 3-13.
2. Macmillan J.B., Molinski T.F. [Majusculoic acid, a brominated cyclopropyl fatty acid from a marine cyanobacterial mat assemblage]. *J. Nat. Prod.*, 2005, vol.68, pp.604-606.
3. Sitachitta N., Gerwick W. H. [Grenadadiene and grenadamide, cyclopropyl-containing fatty acid metabolites from the marine cyanobacterium *Lyngbya majuscula*]. *J.Nat.Prod.*, 1998, vol.61, no.5, pp.681-684.
4. Jerhaoui S., Poutree P., Djukic J.-P., Wencel-Delord J., Colbert F. [Stereospecific C–H activation as a key step for the asymmetric synthesis of various biologically active cyclopropanes]. *Org. Chem. Front.*, 2018, vol.5, pp.409-414.
5. Dyakonov V.A., Makarov A.A., Andreev E.N., Makarova E.K., Dzhemileva L.U., Khalilov L.M., Dzhemilev U.M. [Catalytic cycloaluminum of 1,2-dienes in the total synthesis of natural grenadamide and lyngbyoic acid]. *Russian Chemical Bulletin*, 2020, vol.69, no.2, pp.386-389.
6. Kadikova R. N., Ramazanov I. R., Zosim T. P., Yaroslavova A. V., Dzhemilev U. M. [The synthesis of cyclopropyl amines and cyclopropanols by the reaction of enamines and trimethylsilyl enol ethers with  $\text{CH}_2\text{I}_2$  and  $\text{Et}_3\text{Al}$ ]. *Tetrahedron*, 2015, vol. 71, no.21, pp.3290-3295.