

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК **РГБ ОД**
УФИМСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ **19 ИЮН 2000**

На правах рукописи

ГОРОБЕЦ ЕЛЕНА ВЯЧЕСЛАВОВНА

**ЛЕВОГЛЮКОЗЕНОН: ФРАГМЕНТАЦИЯ ПО БЕКМАНУ,
ГАЛОИДПРОИЗВОДНЫЕ, АННЕЛИРОВАНИЕ
ПО ДВОЙНОЙ СВЯЗИ**

02.00.03 - Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Городец Е.В.

Уфа-2000

Работа выполнена в Институте органической химии Уфимского научного центра РАН

Научный руководитель: доктор химических наук,
старший научный сотрудник
Валеев Ф.А.

Научный консультант: доктор химических наук,
профессор
Мифтахов М.С.

Официальные оппоненты: доктор химических наук,
профессор
Ишмуратов Г.Ю.

доктор химических наук,
доцент
Талипов Р.Ф.

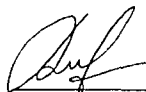
Ведущая организация: Новосибирский институт
органической химии
им.Н.Н.Ворожцова РАН

Защита состоится «19» мая 2000 г в 14⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета К 002.14.01 в Институте органической химии УНЦ РАН по адресу: 450054, Башкортостан, г. Уфа, проспект Октября, 71.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Уфимского научного центра РАН.

Автореферат разослан «19» апреля 2000 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор химических наук



Ф.А.Валеев

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Поиск хиральных исходных соединений, удовлетворяющих определенным критериям, установленным на основании изучения их свойств, стереохимических особенностей строения и превращений, среди множества первичных метаболитов являются необходимой и неотъемлемой частью исследований в области синтеза природных соединений. Структурно-функциональное усложнение объектов исследования увеличивает вероятность протекания необычных с точки зрения классической органической химии превращений, расширяя ее возможности и методы. Один из таких объектов - левоглокозенон, обладающий уникальной структурой, высокой реакционной способностью и в то же время достаточно стабильный, нашел применение в синтезе ряда природных соединений и продолжает изучаться в этом плане. Особую актуальность в связи с этим приобретает участие левоглокозенона или его производных в асимметрических тандемных реакциях, позволяющих за один технологический прием достичь значительного усложнения исходной структуры.

Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Института органической химии УНЦ РАН по темам "Синтез и исследование модифицированных простаноидов и родственных биорегуляторов" и "Энантоспецифические трансформации 1,6-ангидросахаров в оксигенированные циклические системы и малые карбоциклы - фрагменты биологически активных метаболитов" (регистрационный № 01.9.40 003077 и 01.9.90 000199).

Цель работы. Изучение синтетического потенциала левоглокозенона: новые хиральные матрицы, синтеза галоидпроизводных и их реакции.

Научная новизна. Предложены новые линейные и циклические хиральные матрицы. Изучены тандемные превращения впервые полученного α -нодпроизводного левоглокозенона, приводящие к ценным хиральным продуктам, в том числе к тетразамещенным циклопропанам, стабильным оксетенам и необычным среднециклическим ацеталь-лактонам.

Практическая значимость работы. Разработаны оптимальные условия введения хлора, брома и иода в присутствии пиридина в α -положение левоглокозенона. Предложены иод- и хлорпроизводные левоглокозенона - новые высокорекционноспособные хиральные субстраты для органического синтеза, а также методы их тандемных превращений в условиях реакции Михаэля.

Апробация работы. Результаты исследований доложены на Всероссийской научно-практической конференции "Химические науки в высшей школе. Проблемы и решения" (Бирск, 1998 г.), III Всесоюзном совещании "Лесохимия и органический синтез" (Сыктывкар, 1998 г.), Всероссийской научно-практической конференции "И.П. Павлов и современные проблемы биологии и медицины" (Уфа, 1999 г.).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 4 статьи и тезисы 4-х докладов на всероссийских и республиканских конференциях.

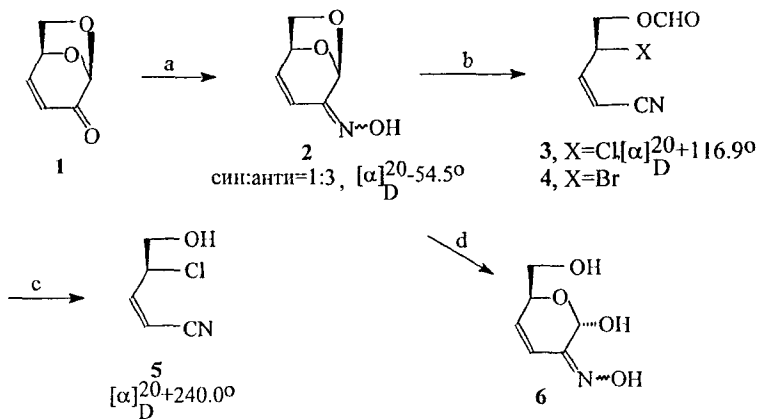
Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 130 страницах машинописного текста и состоит из введения, литературного обзора (глава 1, рассмотрены тандемные превращения, определяемые реакцией Михаэля), обсуждения результатов (глава 2), экспериментальной части (глава 3), выводов и приложения. Список цитируемой литературы состоит из 140 наименований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Реакции левоглокозенона с сохранением Δ^3

1.1. Фрагментация по Бекману

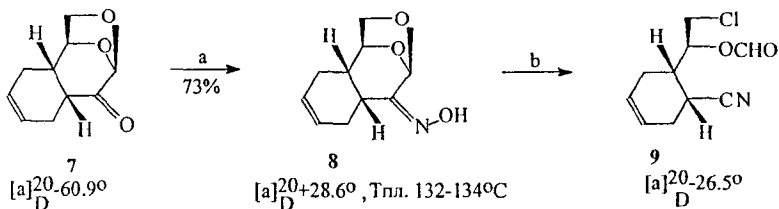
Известно, что циклические хиральные субстраты являются более предпочтительными в стереоконтролируемых синтезах, чем линейные. Тем не менее, ациклические производные с заданной конфигурацией асимметрических центров и средним числом углеродных атомов являются наиболее часто используемыми и универсальными строительными блоками в синтезах природных соединений. В поиске практических методов дециклизации левоглокозенона (1) приложенные перегруппировки Бекмана второго порядка представлялось нам перспективным в решении проблемы. Попытки получения необходимого для работы по этой схеме оксима левоглокозенона в типичных условиях с использованием $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ в средах $\text{MeONa}\text{-MeOH}$, $\text{KOH}\text{-EtOH}$, Et_3N , $\text{K}_2\text{CO}_3\text{-MeOH}$, $\text{EtOH}\text{-Py}$ оказались безуспешными вследствие образования известных олигомерных продуктов. Смесь син- и антиизомерных оксимов (2) с количественным выходом удалось получить проведением реакции (1) с $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ в пиридине. Наиболее эффективными реагентами для ключевой стадии раскрытия цикла оказались SOCl_2 и PBr_3 , приводящие к нитрилам (3) и (4) соответственно.



Реагенты и условия: а) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, Py; б) SOCl_2 , CCl_4 , или PBr_3 , CCl_4 ; или $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$, Py·HCl; в) H^+ ; г) $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$, CH_2Cl_2 .

Аналогично протекает реакция (1) при действии $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ -Py·HCl, в отсутствие пиридиниевой соли реакция сопровождается раскрытием ангидромостика и генерацией смеси изомерных полуацеталей (6). Кислотный гидролиз формата (3) привел к получению многофункциональной хиральной матрицы (5).

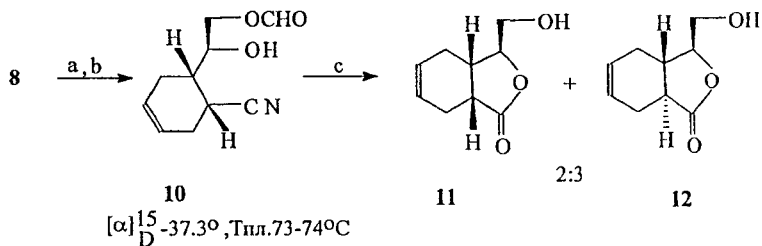
Введение в эту последовательность реакций известного аддукта Дильса-Альдера левоглюкозенона и бутадиена (7) также сопровождается раскрытием сахарного фрагмента продукта (8) и приводит к нитрилу (9). Однако в этом случае происходит образование первичного галогенида.



Реагенты и условия: а) $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ – Py; б) SOCl_2 – CCl_4 .

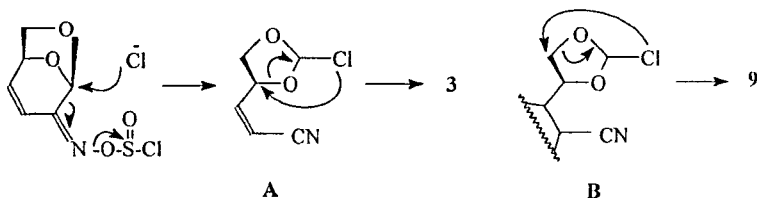
При взаимодействии оксима (8) с $(\text{CF}_3\text{CO})_2\text{O}$ и SOCl_2 в CH_2Cl_2 образуется гидроксиформат (10), последующее омыление которого дает известный лактон (11) в смеси с C^1 -эпимером (12). Соединения (11) и (12) могут служить удобными субстратами для использования в

хиральных синтезах природных объектов, в частности, мевиноидов, стероидов и др.



Реагенты и условия: а) $(CF_3CO)_2O$, CH_2Cl_2 ; б) 10%-ный водный раствор $CuSO_4$, 2 ч; в) KOH , $EtOH - H_2O$.

Анализ предполагаемых путей образования нитрилов (3) и (9) позволил предложить следующий вероятный механизм процесса. В случае (3) внутримолекулярная перегруппировка в промежуточном интермедиате А происходит одновременно с формальным сдвигом Cl^- в активированное C^3 -положение (конфигурация сохраняется). Напротив, в ходе образования (9) интермедиат В не содержит активирующую двойную связь и перегруппировка в хлордиоксалановом цикле контролируется стерическими факторами.

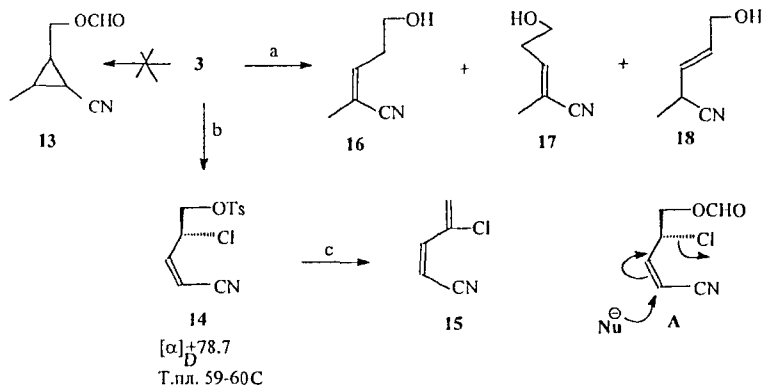


Представленный вероятный механизм объясняет сохранение исходной конфигурации асимметрического центра в нитрилах (3) и (9).

Данный подход к конструированию возможных ациклических синтонов из левоглокозенона имеет два существенных преимущества. Во-первых, такие трансформации к целевым объектам протекают без эпимеризации в "контролирующем" (источник хиральности) асимметрическом центре и с сохранением заданной Z-конфигурации двойной связи. Во-вторых, образующиеся блоки в зависимости от условий реакции несут разнотипные заместители, что обеспечивает многоплановость их использования.

С целью выяснения возможностей получения хиральных функционализированных циклопропанов мы провели реакцию нитрила

(3) с диметилдидилитийцианокупратом. Планировалось реализовать тандемный путь синтеза соответствующего производного циклопропана (13) сопряженным 1,4-присоединением $\text{Me}_2\text{CuCNLi}_2$ к α,β -непредельному нитрилу (3) и *in situ* циклозамыканием промежуточного аниона по C^4 -Cl-центру. Можно было ожидать, что наличие в структуре соединения (3) аллильного атома Cl будет способствовать заметной дезактивации системы как акцептора Михаэля. Однако родственному соединению (3) тозилат (14) в среде пиридина (20°C , 24 ч) гладко трансформировался в диен (15). Этот факт, а также спектральные данные хлорнитрила (3) свидетельствовали о полярности двойной связи и позволяли надеяться на достаточно хемоселективное протекание реакции амбидентного непредельного хлорнитрила (3) с $\text{Me}_2\text{CuCNLi}_2$ по намеченному пути. Вопреки ожиданию, в результате "купратного синтеза" с участием упомянутых компонент мы получили смесь непредельных спиртов (16-18), основными из которых оказались региоизомерные соединения (17) и (18) (2:1, 80%), содержание минорного Z-изомера (16) не превышает 10-15%. Изомерные соединения (16-18) не удалось разделить хроматографированием на колонке с SiO_2 . Кипячение раствора упомянутой смеси в бензоле, содержащего 1 экв. DBU, в течение 12 ч с количественным выходом привело к смеси изомерных акрилонитрилов (16) и (17) в соотношении 1:2.5 (ЯМР ^1H). В данной реакции, очевидно, вначале в результате протекания стереоспецифической S_N2' -реакции (см. А), образуется аллиловый спирт (18) (хиральность сохраняется), который затем в условиях опыта или в ходе очистки на SiO_2 изомеризуется в β -замещенные акрилонитрилы (16) и (17).



Реагенты и условия: а) $\text{Me}_2\text{CuCNLi}_2$ -THF, -78°C , б) TsCl-Py, в) Py, 20°C .

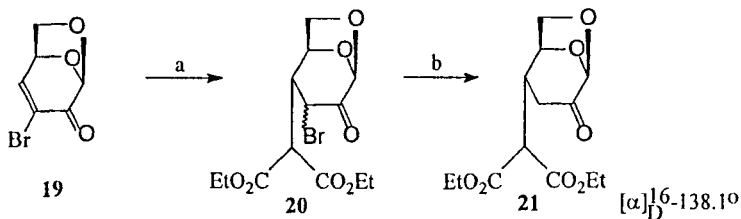
В спектрах ЯМР ^{13}C изомерных спиртов (16) и (17) диагностичны сигналы метильной группы - в *trans*-изомере (17) она резонирует в более сильном поле [δCH_3 19.99 м.д. для (16) и 14.91 м.д. для (17)].

Описанное превращение представляет интерес прежде всего, как неожиданный факт вовлечения в реакцию S_N2' -замещения аллилового электрофила с "фиксированной" из-за сопряжения с электроноакцепторной группой (CN) двойной связью. Возможный альтернативный вариант реакции, начинающийся с сопряженного 1,4-присоединения купратного реагента и ведущий к образованию циклопропана, не реализуется.

1.2. α -Галоидпроизводные левоглюкозенона

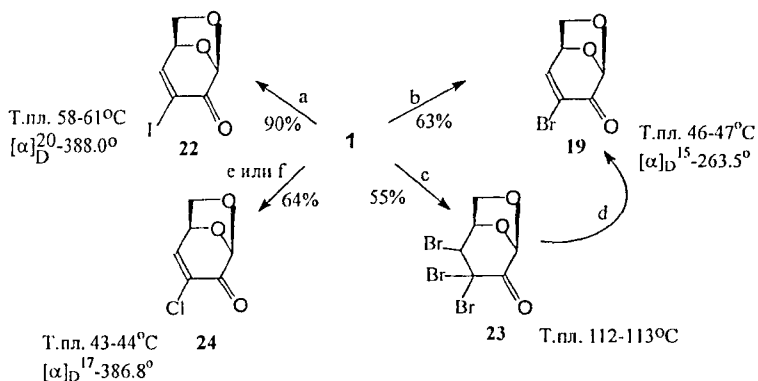
Левоглюкозенон, имея в своей структуре еноновую систему, зарекомендовал себя как хороший акцептор Михаэля. Получение же α -галоидпроизводных из левоглюкозенона и последующее их использование в данной реакции перспективно с точки зрения регенерации двойной связи в соответствующих аддуктах и получения интермедиатов, содержащих четырехзамещенный углеродный центр, что представляет собой отдельную проблему в синтезах ряда природных соединений; с другой стороны, возможен также выход к хиральным циклопропанам по схеме 1,3-циклозамыкания подходящих субстратов.

В ходе изучения реакций известного α -бромлевоглюкозенона (19) с натриймалонатом в THF ни один из намеченных путей не был реализован. Имело место лишь образование аддукта Михаэля (20), который при кратковременной обработке водным раствором сульфита натрия легко терял бром, давая индивидуальное соединение (21) с выходом 48%. Попытки внутримолекулярной циклизации путем отщепления бромистого водорода действием реагентов различной основности на (19) были безуспешными.



Реагенты и условия: а) $\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{Et})_2$, NaH, THF, 20°C ; б) водн. раствор Na_2SO_3 .

В продолжение этих работ мы предприняли попытки получения α -иодпроизводного левоглюкозенона. Взяв за основу известную методику иодирования енонов в присутствии пиридина, мы изучили влияние соотношения I_2/Py в $CHCl_3$ на выход продукта иодирования левоглюкозенона. Было замечено, что по мере увеличения содержания пиридина выход иодлевоглюкозенона уменьшается. Оптимальными условиями оказались проведение иодирования при комнатной температуре и в соотношении левоглюкозенон-иод-пиридин = 1:1.2:1. При этом выход α -иодлевоглюкозенона (**22**) составил 90%.



Реагенты и условия: а) I_2 (1.2 экв.), $CHCl_3$, Py; б) Br_2 (1.2 экв.), $CHCl_3$, Py; в) Br_2 (2 экв.), $CHCl_3$, Py; г) PhH, Py, кипячение; е) HCl-DMF, MCPBA; ф) Cl_2 (газ), $CHCl_3$, Py.

Как затем оказалось, бромирование левоглюкозенона в аналогичных условиях также гладко приводит к образованию единственного продукта (**19**). Использование в реакции бромирования 2 экв. Br_2 дает трибромид (**23**), который при кипячении в бензоле в присутствии пиридина гладко переходит в монобромид (**19**). Хлорированием левоглюкозенона в этих условиях был также впервые получен α -хлорлевоглюкозенон (**24**). Использование известного метода введения хлора в α -положение енонов с помощью HCl-DMF, MCPBA для левоглюкозенона приводит к желаемому продукту с выходом 65%.

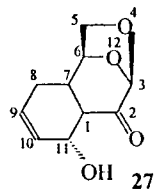
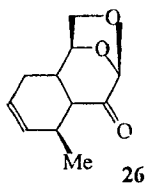
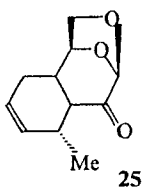
Исследование взаимодействия α -иодлевоглюкозенона с анионами различных СН-кислот выявило характерные особенности его реакционной способности и склонность к тандемным превращениям по сравнению с бром- и хлор-производными левоглюкозенона.

2. Анпеллирование левоглюкозенона по Δ^3

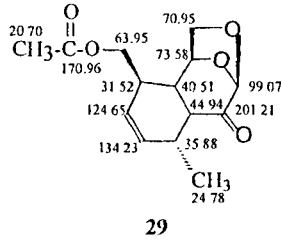
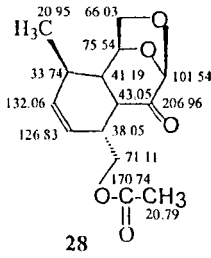
2.1. Реакция Дильса-Альдера. Новые аддукты и их некоторые трансформации

Известно, что левоглюкозенон, как достаточно мощный диенофил, вступает в реакции Дильса-Альдера с 1,3 – диенами как в термическом, так и каталитическом режимах. Эта реакция левоглюкозенона является одним из наиболее удобных и коротких путей, приводящих к циклическим хиральным структурам, нашедшим применение в известных синтезах природных соединений.

Так, левоглюкозенон региоселективно взаимодействует с монозамещенными диенами: пипериленом, ацетокси- и триметилсилилоксибута-1,3-диенами с образованием аддукта "электронного контроля". Напротив, в реакции с изопреном преобладающим является "мета" аддукт, что объясняется доминирующим влиянием стерических факторов над электронными. Для получения замещенных по аллильному положению аддуктов Дильса-Альдера мы использовали в этой реакции в качестве диеновой компоненты ацетоксигекса-2,4-диен. Попытки катализировать реакцию действием $ZnCl_2$ оказались безуспешными. В жестком термическом режиме (автоклав, $200^\circ C$) при неполной конверсии и значительном осмолении реакционной массы наблюдалось образование нескольких трудноразделимых соединений. Из полученной смеси удалось выделить фракцию с обогащенным содержанием двух основных продуктов. Для корреляционного отнесения сигналов в спектрах ЯМР полученных соединений были использованы спектральные характеристики аддуктов (25-27).

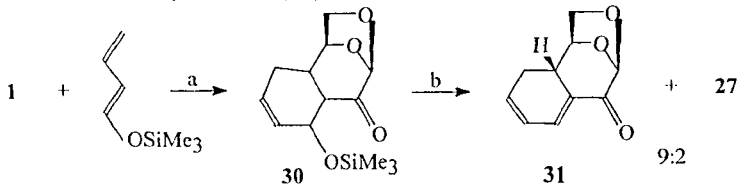


Наиболее характеристичными сигналами в спектрах ЯМР ^{13}C рассматриваемых соединений являются химические сдвиги карбонильного углерода при 203.35, 203.16 и 205.62 м.д.; C^{11} -30.60, 24.87 и 66.83 м.д. и метильной группы 17.77, 21.47 соответственно для соединений (25-27). С учетом этого в региоизомерах (28) и (29) отнесение сигналов было проведено следующим образом:



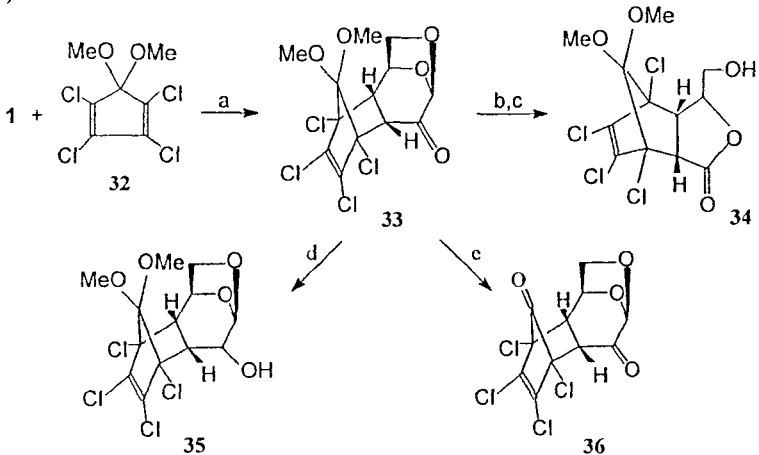
Полученный результат согласуется с общим характером взаимодействия реагентов в жестких условиях, когда направленность электронных эффектов нивелируется действием стерических факторов.

Спирт (27), использованный для идентификации региоизомеров (28) и (29) был получен наряду с диеном (31) гидролизом в кислых условиях аддукта Дильса-Альдера левоглокозенона и триметилсилоксибутадиена (30).



Реагенты и условия: а) толуол, 160°C, автоклав, 10 ч; б) H₃O⁺.

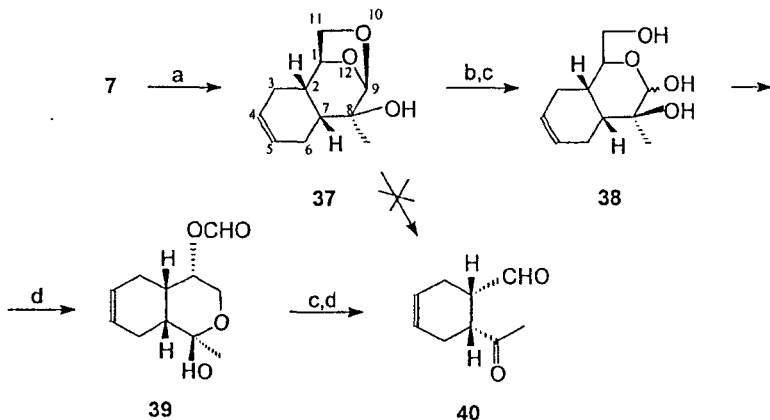
Аналогично, реакция левоглокозенона с тетрахлордиметоксициклопентадиеном (32) при 180°C в течение 30 минут приводит с выходом 88% к тетрахлорпроизводному нонборнена (33).



Реагенты и условия: а) 170°C, 10 мин; б) AcOH – H₂O₂; в) ⁻OH; д) NaBH₄, C₂H₅OH-THF, 0°C; е) H₂SO₄ (конц.).

С целью изучения свойств и возможностей использования в синтезах были проведены некоторые трансформации аддукта (33). По реакции Байера-Виллигера (33) с хорошим выходом превращается в хиральный полифункционализированный лактон (34), легко восстанавливается NaBH₄ до соответствующего спирта (35), при обработке конц. H₂SO₄ трансформируется в хлорсодержащий циклопентанон (36).

Как было показано ранее, в ходе гидролиза нитрила (10) и получения лактона (11), происходила эпимеризация одного из хиральных центров. С целью разработки альтернативного диастероселективного пути к вициально функционализированным циклогексенам предполагалось осуществить переход от известного аддукта (7) путем обработки его MeMgI и последующим окислительным расщеплением C⁸-C⁹-связи полученного спирта (37) периодатом натрия. Реакция (7) с MeMgI с выходом 83% дала ожидаемый 8S-спирт (37), однако непосредственное воздействие на него NaIO₄ в водной уксусной кислоте не привело к целевому соединению (40). Проблему удалось решить постадийно - раскрытием ангидромостика (37) действием Ac₂O-BF₃·Et₂O с последующей обработкой ацетатов MeONa-MeOH, расщеплением вициальных диолов (38) NaIO₄ и повторением двух последних процедур для формиата (39).



Реагенты и условия: а) MeMgI; б) Ac₂O - BF₃·Et₂O; в) MeONa – MeOH; д) NaIO₄, AcOH – H₂O.

Полученные аддукты Дильса-Альдера являются новыми хиральными матрицами, несущими в себе необходимые функции для последующих трансформаций в левугландины, их аналоги или циклогексансодержащие природные соединения.

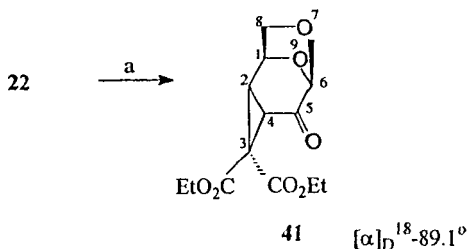
2.2. Нодлевоглюкозенон в реакциях тандемной анионной циклизации

2.2.1. Хиральные циклопропаны и имидааты, их некоторые свойства

Левоглюкозенон в реакциях с карбанионами проявляет себя как амбидентный электрофил аналогично родственным соединениям, содержащим еноновый фрагмент. В зависимости от условий проведения реакции, выступая в качестве активного акцептора Михаэля, он генерирует кето-стабилизированный анион, который может вступать в межмолекулярную реакцию Михаэля или параллельно в реакции альдольного типа. В такого рода двух- центровый тандемный анионный процесс могут быть вовлечены до трех молекул как левоглюкозенона, так и реагента. Следует отметить высокую диастереоселективность этих превращений: пирановый цикл в конформации 1H_0 блокирован с одной стороны 1,6-ангидромостиком, что обеспечивает эффективную фасную дифференциацию атаки нуклеофила из эндо-области на всех стадиях превращений. Продукты экзо-присоединения не обнаружены. Промежуточный енолят-анион проявляет высокую реакционную способность по отношению к электрофильным центрам в межмолекулярных реакциях. Использование α -галогидпроизводных левоглюкозенона открывает возможность внутримолекулярного протекания реакции в енолят-анионе по новому электрофильному центру.

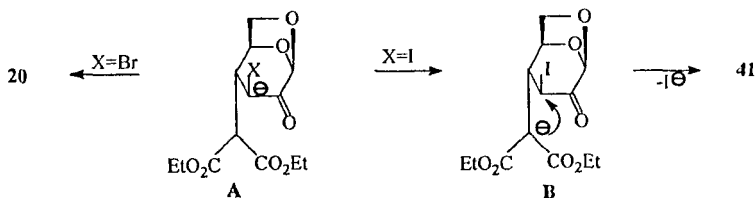
Учитывая всевозрастающее использование хиральных функционализированных циклопропанов, как удобных исходных соединений в синтезе ряда натуральных продуктов, а также с целью изучения вероятных путей взаимодействия α -нодлевоглюкозенона (**22**) с анионами СН-кислот нами изучены его реакции с анионами малонового, циануксусного, ацетоуксусного эфиров и ацетилацетона.

Использование α -нодлевоглюкозенона (**22**) в качестве электрофильной компоненты в реакции с малонат-анионом оправдало наши ожидания. Производное циклопропана (**41**) было получено с выходом более 90%.

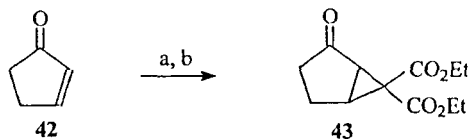


Реагенты и условия: а) $\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{Et})_2$, NaH, THF, 20°C .

Образование разных продуктов в реакциях бром- и иодпроизводных левоглюкозенона (19) и (22) с натриймалонатом мы связываем с особенностями делокализации заряда в промежуточном карбанионе Михаэля А. Как известно, электроотрицательность атома Br больше, чем I и поэтому А в случае $\text{X}=\text{Br}$ достаточно стабилен, а когда $\text{X}=\text{I}$ происходит 1,3-сдвиг отрицательного заряда и генерируется более устойчивый карбанион В, ведущий к циклопропану (41).



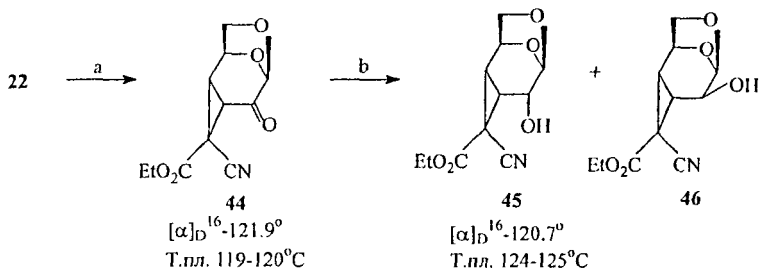
Оказалось, что эта методика имеет более общий характер. Так, иодирование циклопентенона (42) по описанной нами методике на основе I_2/Py и последующая обработка малонат-анионом приводят к ожидаемому циклопропану (43).



Реагенты и условия: а) I_2 , CHCl_3 , Py; б) $\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{Et})_2$, NaH, THF, 20°C .

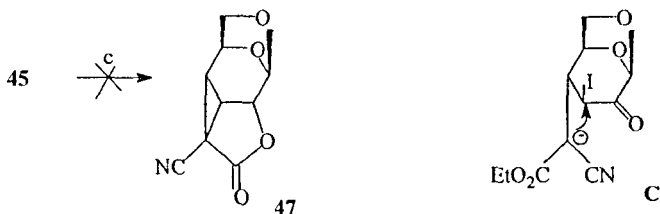
Изучение реакций галоидлевоглюкозенонов (19) и (22) с малоновым эфиром показало перспективность использования α -идлевоглюкозенона в конструировании полициклических структур, поэтому в дальнейшем мы работали исключительно с (22), вовлекая в реакции вышеназванные СН-кислоты.

Нами было установлено, что исход взаимодействия натрийпроизводного циануксусного эфира с (22) зависит от температурных условий реакции. Так, проведение реакции при -60°C дает соответствующий тетразамещенный циклопропан (44) с выходом 80%.



Реагенты и условия: а) $\text{CNCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, NaH , THF , -60°C ; б) NaBH_4 , EtOH , 0°C .

В данном случае образуется лишь один (указанный на схеме) диастереомер. Видимо, в карбанионе С, ведущем к продукту внутримолекулярной циклизации (44), в переходном состоянии реализуется кинетический вид контроля. Наблюдаемая 100% оптическая индукция во вновь образующемся четвертичном углеродном центре обеспечивается исключительным доминированием стерических факторов: группа CO_2Et объемнее, чем CN и поэтому в карбанионе С ориентирована в наружную сторону.

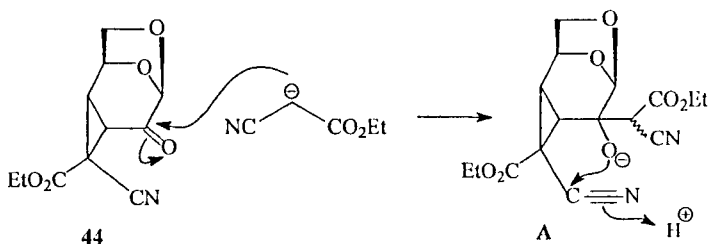


Реагенты и условия: а) $p\text{-TsOH}$, C_6H_6 , кип.

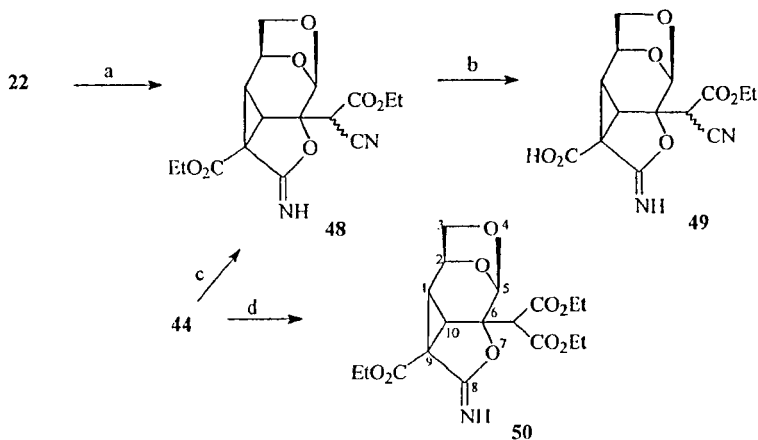
Экспериментальное подтверждение строения (44) следует из факта отсутствия внутримолекулярной лактонизации в спирте (45) с эндо-расположением гидроксильной группы по отношению к [4.1.0]-бициклу. Даже при длительном кипячении в бензоле в присутствии р-TsOH соединение (47) не было получено.

Спирты (45) и (46) в соотношении 4:1 (ЯМР ^1H) получены с выходом 90% борогидридным восстановлением (44) в стандартных условиях. Наиболее характеристичным признаком отнесения диастереомеров (45) и (46) в спектрах ЯМР ^1H является значение $J_{5,6}=3.0$ Гц для экзо-спирта (46) и $J_{5,6}=0$ для эндо-спирта (45), что согласуется с данными родственных структур. В спектрах ЯМР ^{13}C экзо-спирта (46) наибольшее экранирование C^1 , C^6 и C^8 происходит при син-расположении C^5 -ОН и 1,6-ангидромостика, что приводит к смещению сигналов этих атомов углеродов в более сильную область.

Проведение реакции (22) с циануксусным эфиром при 20°C позволило с хорошим выходом получить кристаллическое вещество с брутто-формулой, соответствующей аддукту левоглокозенона с двумя молекулами циануксусного эфира. Близкие дублирующие сигналы в ЯМР спектрах указывают на то, что продукт реакции представляет собой диастереомерную смесь. Логично было предположить, что образующийся на первом этапе замещенный циклопропан атакуется по кетогруппе вторым анионом циануксусного эфира (см. А), чем, вероятно, вызываются последующие стадии превращений.



Для проверки предположения была изучена реакция индивидуального циклопропана (44) с натрийпроизводным циануксусного эфира при 20°C . Полученный продукт (48) оказался идентичным как по составу, так и по спектральным характеристикам исследуемой диастереомерной смеси. Одновременно циклопропан (44) обработали малонат-анионом и получили индивидуальный имидат (50).

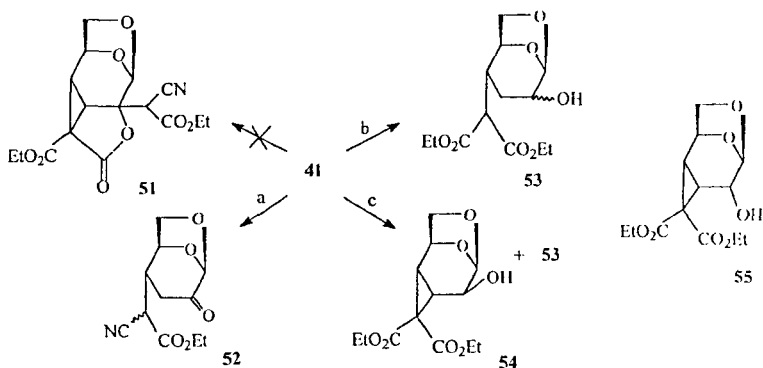


Реагенты и условия: а) $\text{CNCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ (2 экв.), NaH , THF, 20°C ; б) 10%-ный KOH , THF- H_2O ; в) $\text{CNCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ (1 экв.), NaH , THF, 20°C ; г) $\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{Et})_2$, NaH , THF, 20°C .

Соединение (50) вследствие диастереомерной однородности, оказалось более удобным для идентификации. Так, в спектре ЯМР ^1H наиболее характеристичные сигналы циклопропановых протонов проявляются в виде дублетов при 2.20 и 2.93 м.д. с КССВ 8.7 Гц, а синглет "иминного протона" - при 5.84 м.д. Сигналы углеродов тех же фрагментов в спектрах ЯМР ^{13}C наблюдаются при 30.66, 31.78 и 36.98 м.д., для циклопропана и иминогруппы - при 171.58 м.д. С учетом спектральных данных (50) удалось надежно провести и отнесение сигналов диастереомерной, полученной в результате реакции подлевоглюкозеона (22) с натрийпроизводным циануксусного эфира при 20°C , смеси [см. структуру (48)]. В этом случае процесс неселективен. В спектрах ЯМР ^1H характерные сигналы циклопропановых протонов наблюдаются в виде дублетов с КССВ 8.6 Гц при 2.28 (2.34) и 2.83 (3.0) м.д., синглет иминного протона - при 6.29 (6.10) м.д. В спектрах ЯМР ^{13}C сигналы циклопропанового кольца резонируют при 30.51 (30.79), 37.59 (37.26) и 41.95 (41.46) м.д., "иминного" углерода - при 171.66 (171.78). Полученные диастереомеры оказались достаточно устойчивыми в условиях кислотного гидролиза (действие 12%-ного водного раствора HCl). Однако в 10%-ном растворе KOH в THF- H_2O (1:3) происходит легкий гидролиз сложноэфирной группы при C^9 с образованием кислоты (49). В спектрах ЯМР ^{13}C продуктов гидролиза (49) на это указывает более слабopольные сдвиги сигналов α -углеродных атомов C^9 по сравнению с C^{10} . Так, если сигналы

C^9 в диастереомерах (49) наблюдаются при 42.30 (42.54), а в имидате (48) - при 37.59 (37.26), то химсдвиги C^1 - при 30.24 (30.85) и 30.89 (31.54) соответственно.

Попытка получения аналогичным путем из бис-этоксикарбонилциклопропана (41) лактона (51) не удалась. В этом случае имело место образование известных диастереомерных по C^1 аддуктов Михаэля (52) [спектральные данные соединения (52) идентичны аддукту, полученному согласно известной методике]. По всей вероятности, циклопропан (41) атакуется карбанионом цианоксусного эфира из эндо-области бицикло[5.1.0^{2,4}]октана по наиболее электронодефицитному атому C^2 , что сопровождается разрывом связи C^2-C^3 и элиминированием малонат-аниона.



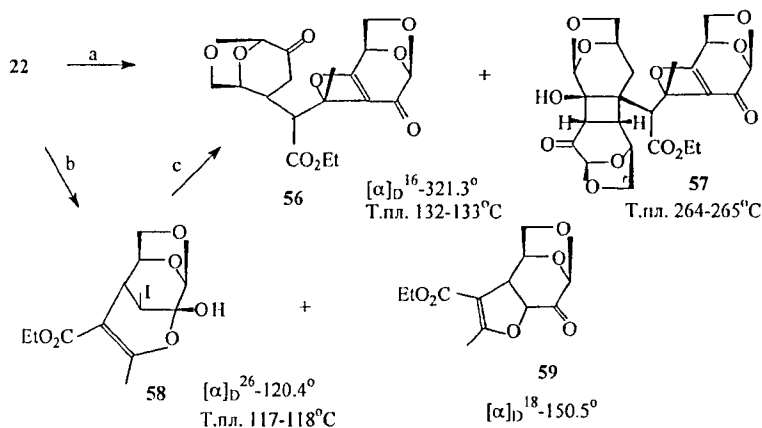
Реагенты и условия: а) $CNCH_2CO_2Et$, NaN , THF, $20^\circ C$; б) $NaBH_4$, EtOH, $0^\circ C$; в) $NaBH_4$, EtOH, $-15^\circ C$.

С другой стороны, стабильность циклопропанового кольца в спиртах (45), (46), (54) и (54), образующихся при гидрировании, оказалась зависимой от электроноакцепторных свойств заместителей при C^3 , что согласуется с литературными данными. Так, если реакция борогидридного восстановления кетогруппы циклопропана (44) при $0^\circ C$ протекает без осложнений, то для бисэтоксикарбонилпроизводного циклопропана (41) эта реакция сопровождается гидрогенолизом C^3-C^4 -связи и образованием изомерных спиртов (53) с выходом 80%. Тем не менее, при проведении этой реакции при $-15^\circ C$ наряду со спиртами (53) удалось выделить только экзо-спирт (54) с выходом 22%. Расчеты длины связей [AM1 в пакете Hyper Chem 5.01 (1996)] показывают, что связь C^3-C^4 в спиртах (54) и (55), действительно, является наиболее длинной и составляет 1.521 Å и 1.523 Å соответственно.

Таким образом, различия в свойствах циклопропанов (41) и (44) по отношению к нуклеофильным агентам являются следствием электроноакцепторного действия заместителей различной природы.

2.2.2. Стабилизированные оксетены. Оригинальный подход к необычным среднециклическим ацеталь-лактонам

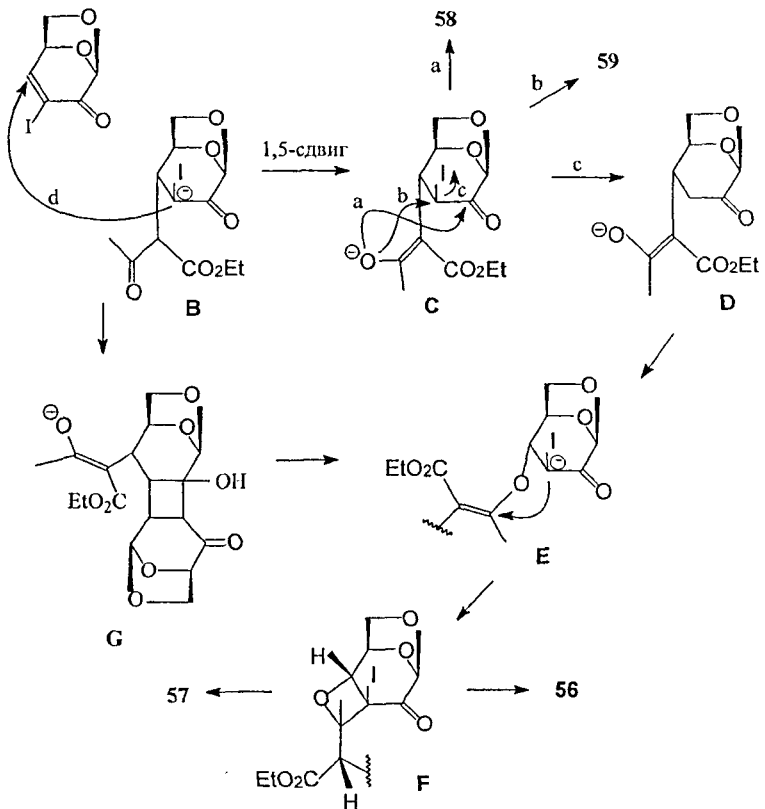
В отличие от малонового и циануксусного эфира реакция натрийпроизводного ацетоуксусного эфира с иоддеоглюкозеноном (22) протекает по несколько иному направлению. В случае использования избыточных количеств (22) (2 экв.) и проведении реакции при комнатной температуре образуются два продукта: с выходом 73% - производное оксетена (56) и новое полициклическое соединение, содержащее циклобутановый фрагмент (57) с выходом до 20%. Реакция эквимольных количеств реагентов при -60°C приводит к циклическим енол-кетолу (58) и енол-эфиру (59) с выходами 42 и 40% соответственно. Мы предположили, что енол-кетол (58) является альтернативным соединением на пути образования оксетена (56). Для доказательства этого предположения циклический кеталь (58) обработали в присутствии NaH α -иоддеоглюкозеноном (22) и действительно получили (56).



Реагенты и условия: а) $\text{AcCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, NaH , THF, 20°C ; б) $\text{AcCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$, NaH , THF, -60°C ; в) (34), NaH , THF, 20°C .

Структура оксетена (56) установлена на основании спектральных данных, а конфигурации C^1 и четвертичного хиральных центров приняты с учетом его возможного постадийного маршрута образования.

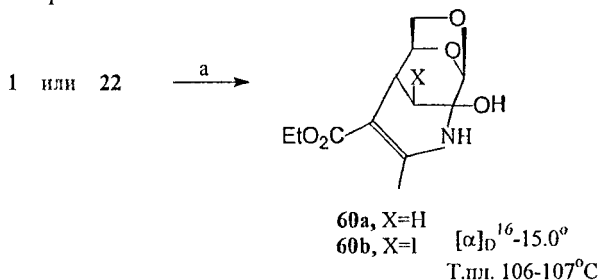
Очевидно в данной реакции на начальном этапе генерируется карбанион Михаэля **B**, затем следует стадия 1,5-сдвига карбаниона и образование *O*-центрированного транс-енола **C**, подвижный атом **I** которого действием основания отщепляется, видимо при этом происходит синхронная енолизация кетогруппы **C**, что также облегчает уход нуклеофуга. В целом, формальный итог этих превращений - восстановительное удаление атома **I** из **C**. Затем, транс-енолят **D** атакует следующую молекулу (**22**), давая новый более активный, чем **B**, карбанион **E**, который в результате гладко протекающей стереоспецифической реакции внутримолекулярной 4-*exo*-*trig* циклизации превращается в **F**. Заряд в последнем локализован в анти-положении по отношению к электронегаивному атому кислорода оксетанового кольца, поэтому протонирование данного енолята стереоселективно приводит к промежуточному соединению **F** и после *cis*-элиминирования **H** из **F** образуется оксетен (**56**).



Процесс может развиваться по альтернативному пути **d**. Сопряженное присоединение аниона **B** ко второй молекуле иодлевоглюкозенона генерирует анион **G**, который далее повторяет путь енолята **D** и дает (57).

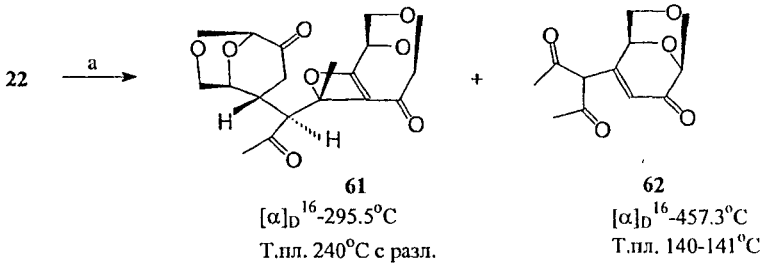
Интермедиа́т **C** в условиях термодинамического контроля может подвергаться трансформациям по маршрутам **a** или **b**. В первом случае анион атакует атом углерода карбонильной группы и обратимо приводит к образованию (58), во втором случае атака анионом C^3 сопровождается элиминированием иодид-иона, что необратимо приводит к продукту (59).

Таким образом, иодлевоглюкозенон в реакциях Михаэля с ацетоуксусным эфиром проявляет склонность к тандемным превращениям аниотропного типа. Известно, что взаимодействие самого левоглюкозенона с ацетоуксусным эфиром не сопровождается процессами циклизации и дает лишь аддукт простого присоединения по Михаэлю. В то же время, в реакции с енамином ацетоуксусного эфира подобная дивергенция не наблюдается: как в случае с левоглюкозеноном, так и с α -иодлевоглюкозеноном легко происходит образование циклического 6-членного полуаминала (60). Такая разница в поведении ацетоуксусного эфира и соответствующего ему енамина, очевидно, объясняется меньшей нуклеофильностью NH_2 -группы енамина по сравнению с енолят-анионом, с которым подобный процесс реализуется при $-60^\circ C$.



Реагенты и условия: а) $CH_3C(NH_2)=CHCOOEt$, NaH, THF, $20^\circ C$.

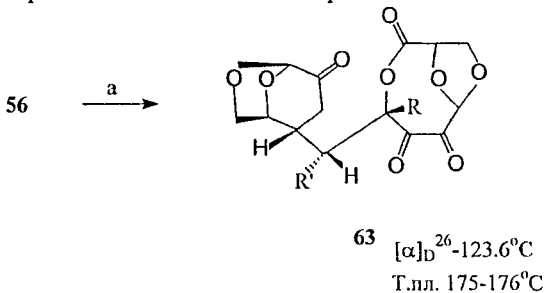
По аналогичной для ацетоуксусного эфира схеме реагирует с α -иодлевоглюкозеноном (22) следующий представитель СН-кислот – ацетилацетон. Так, взаимодействием эквимольных количеств ацетилацетоната натрия и (22) в растворе THF при $20^\circ C$ получили оксетен (61) и продукт моноалкилирования-дегидрогалогенирования (62) с выходами 40% и 20% соответственно.



Реагенты и условия: а) AcCH_2Ac , NaNH , THF , 20°C.

Реакции иодлевоглюкозенона с ацетоуксусным эфиром и ацетилацетоном являются беспрецедентным примером получения стабилизированных оксетенов. В литературе подобные 4-членные ненасыщенные O-содержащие гетероциклы постулируются как реакционноактивные интермедиаты в некоторых типах реакций.

Новый среднециклический ацеталь-лактон макролидного типа. Одним из распространенных методов генерации макролидного цикла является расщепление смежной двойной связи в енол-эфирах бициклической структуры. Проведение подобной процедуры с полученным оксетеном (56) позволило бы выйти к неизвестным соединениям, содержащим циклообразующий ацеталь-лактонный фрагмент, с другой стороны, такая трансформация могла бы служить дополнительным подтверждением структуры (56) и, в случае успеха, выяснения пределов стабильности необычного ацеталь-лактонного цикла. Озонолиз был проведен при 0°C в CHCl_3 и с выходом 80% привел к желаемому функционализированному 8-членному ацеталь-лактону. Формальное сходство структуры полученного соединения (63) со строением макролидных антибиотиков позволяет надеяться на сходство их биологических свойств. И действительно, первичный биоскрининг ацеталь-лактона (63) показал активность этого соединения по отношению к грам-положительным бактериям *Bacillus subtilis*.



Реагенты и условия: а) O_3 , CHCl_3 , 0°C.

Таким образом, в результате проведенного изучения реакции нового α -подпроизводного левоглюкозенона с СН-кислотами разработаны способы получения хиральных функционализированных циклопропанов, стабилизированных оксетенов, послуживших основой для синтеза фармакологически перспективных ацеталь-лактонов. Получен ряд ценных в синтетическом отношении продуктов гетероциклизации первичных аддуктов Михаэля.

ВЫВОДЫ

1. Из аддуктов Дильса-Альдера левоглюкозенона с 1-диметокси-2,3,4,5-тетрахлорциклопента-2,4-диеном и 1-триметилсилилоксибута-1,3-диеном получены хиральные функционализированные замещенные циклогексаны. Показана низкая эффективность использования в диеновом синтезе 1,4-дизамещенных-1,3-диенов.

2. Разработан эффективный метод дециклизации оксимонов левоглюкозенона по схеме перегруппировки Бекмана второго порядка. Получен новый ациклический многоцелевой хиральный синтон - 4(S)-хлор-5-формилоксицент-2-енонитрил.

3. Предложены практические методы получения α -галоидпроизводных левоглюкозенона. Впервые получены иод- и хлорлевоглюкозеноны.

4. Осуществлены энантиоспецифичные тандемные превращения иодлевоглюкозенона в условиях реакции Михаэля с малоновым или циануксусным эфирами по схеме аддуктообразования "1:1" в хиральные циклопропаны и по схеме "1:2" в имидаты. Изучены их некоторые реакции.

5. Взаимодействием иодлевоглюкозенона с ацетоуксусным эфиром и ацетилацетоном в условиях тандемной реакции Михаэля по схемам "2:1" получены уникальные стабилизированные оксетены, а также агрегаты "3:1", содержащие циклобутановый фрагмент. Проведение реакции в кинетическом режиме завершается аннелированием левоглюкозенона в трициклические производные фурана и пирана.

6. Озонолитическим расщеплением двойной связи в оксетенах получены новые среднециклические ацеталь-лактоны, имеющие формальное сходство с макролидными антибиотиками.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. Валеев Ф.А., Горобец Е.В., Мифтахов М.С. 3-Иодлевоглюкозенон и хиральный циклопропан.// Изв. Академии наук, Сер. хим. - 1997. - №6. - С. 1242-1243.
2. Валеев Ф.А., Горобец Е.В., Мифтахов М.С. Взаимодействие 3 иодлевоглюкозенона с Na-производными некоторых СН-кислот. Хиральные циклопропаны и стабильные оксетены.// Изв. Академии наук, Сер. хим.- 1999. - № 1. - С. 152-156.
3. Валеев Ф.А., Горобец Е.В., Мифтахов М.С. Реакция (+)-5-Формилокси-4S-хлорпент-2(Z)-енонитрила с диметилдлитий-цианокупратом.// Ж.орг.химии - 1998. - №6. - С. 937-938.
4. Валеев Ф.А., Горобец Е.В., Мифтахов М.С. Стабильные оксетены и сильно оксигенированный среднего размера лактон из левоглюкозенона.// Ж.орг.химии - 1999. - №8. - С. 1268-1269.
5. Валеев Ф.А., Анпилогов А.П., Горобец Е.В. Новые хиральные матрицы из левоглюкозенона на основе реакции Дильса-Альдера.// Тезисы докладов Всероссийской научно-практической конференции "Химические науки в высшей школе. Проблемы и решения."- Бирск. - 1998. - С. 10-13.
6. Горобец Е.В., Валеев Ф.А. Дециклизация левоглюкозенона и его производных на основе фрагментации по Бекману.// Тезисы докладов Всероссийской научно-практической конференции "Химические науки в высшей школе. Проблемы и решения."- Бирск. - 1998. - С. 13-17.
7. Валеев Ф.А., Горобец Е.В., Мифтахов М.С. Хиральные циклопропаны и стабильные оксетены из левоглюкозенона.// Тезисы докладов III Всесоюзного совещания "Лесохимия и органический синтез." Сыктывкар. - 1998. - С. 100.
8. Горобец Е.В., Белогаева Т.А., Валеев Ф.А., Мифтахов М.С. Циклические превращения аддуктов иодлевоглюкозенона и эфиров α -метиленактивных кислот в условиях реакции Михаэля.// Тезисы докладов Всероссийской научно-практической конференции "И.П. Павлов и современные проблемы биологии и медицины". - Уфа. - 1999. - С.-130.