

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК

УФИМСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ

На правах рукописи

РГБ ОД

- 5 МАР 2000

ТОРОСЯН СЕДА АРАМОВНА

**ИССЛЕДОВАНИЕ ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ И
ВОЗМОЖНОСТЕЙ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ 5-АЛЛИЛ(АЛЛЕНИЛ)-
4,4-ДИМЕТОКСИ-1,3,5-ТРИХЛОРЦИКЛОПЕНТ-2-ЕН-1-ОНОВ
В СИНТЕЗЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ЦИКЛОПЕНТАНОИДОВ**

02.00.03 - Органическая химия

Торосян

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Уфа - 2000

Работа выполнена в Институте органической химии Уфимского научного центра Российской Академии наук.

Научные руководители: доктор химических наук,
профессор Мифтахов М.С.

кандидат химических наук
Акбутина Ф.А.

Официальные оппоненты: доктор химических наук,
старший научный сотрудник
Краснов В.П.

кандидат химических наук,
старший научный сотрудник
Харисов Р.Я.

Ведущая организация: Институт нефтехимии и катализа АН
Республики Башкортостан и УНЦ РАН

Защита диссертации состоится 24 марта 2000 г. в 14⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета К 002.14.01 в Институте органической химии УНЦ РАН по адресу: 450054, Уфа, пр. Октября, 71.

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

Автореферат разослан 24 февраля 2000 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор химических наук



Ф.А. Валеев

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Биоактивные соединения, содержащие в структуре циклопентеновые фрагменты многочисленны и охватывают разные классы природных объектов (простагландины А и I, дикраненоны, преклавулон А, саркомицин, квадрон, форбол и др.). При этом, определяющей профиль биологической активности (антибиотические, антивирусные и противоопухолевые свойства) сигнатурой в структурах упомянутых соединений, является группировка α, β -ненасыщенного кетона, способная к ковалентному связыванию по реакции Михаэля с SH- или NH_2 -функциями биологических систем. В этой связи особый интерес представляют природные соединения алкилиденциклопентенового типа, которые содержат атом хлора в циклической еноновой части молекулы (хлорвулоны, пунагландины). Присутствие электроноакцепторного атома хлора при еноновой двойной связи последних, безусловно, усиливает свойство молекулы как акцептора Михаэля, что в свою очередь, в основном, приводит к повышению биологической активности соединения. Поэтому представляется актуальным проведение целенаправленных изысканий по конструированию структур новых разнотипно-функционализированных хлорциклопентенонов.

Диссертационная работа выполнена в рамках программы научно-исследовательских работ Института органической химии УНЦ РАН по теме «Синтез и исследование модифицированных простанондов и родственных низкомолекулярных биорегуляторов» (№ государственной регистрации 01.9.40 003077).

Цель работы: Изучение химических превращений базисных активированных двумя атомами хлора енонов - 5-аллил(алленил)-4,4-диметокси-2,3,5-трихлорциклопентенонов в «русле» выхода к представляющим фармакологический интерес полигетерофункционализированным циклопентенонам.

Научная новизна: Обнаружена аномальная реакция образования гидринов в ходе катализируемого RuCl_3 периодатного окисления 5-аллил-4,4-диметокси-2,5-дихлор-3-N-морфолиноциклопент-2-ен-1-она и 5-аллил-2,5-дихлор-3-N-морфолиноциклопент-2-ен-1,4-диона. Открыта оригинальная реакция восстановительного C^2 -дехлорирования 3N-замещенных 5-аллил(алленил)-2,3-дихлорциклопентенонов с помощью Me_3SiI . Продемонстрированы возможности селективного озонолитического расщепления боковых двойных связей в 5-аллил(алленил)-4,4-диметокси-2,3,5-трихлор-2-циклопентенонах и их 3-морфолинопроизводных. В случае 5-аллил-4,4-диметокси-2,3,5-трихлор- и 5-аллил-4,4-диметокси-2,5-дихлор-3-N-морфолиноциклопент-2-ен-1-онов выделены соответствующие относительно стабильные 1,2,4-триоксоланы.

Практическая значимость работы. Соединения 4,4-диметокси-5Z-карбоксиметилден-3-NR¹R²-2-хлорциклопентенонового ряда представляют

интерес в качестве потенциальных противовирусных агентов для защиты сельскохозяйственных растений.

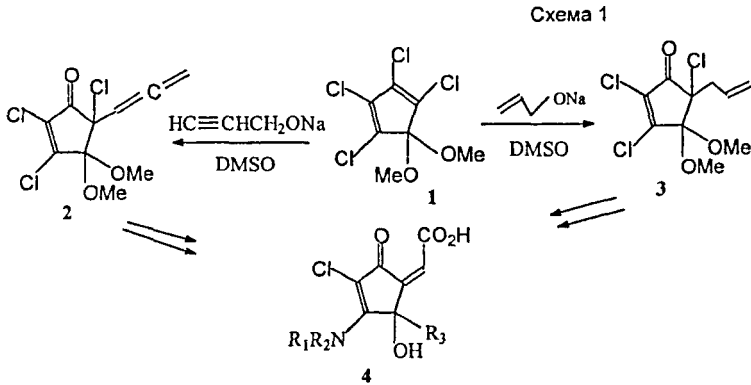
Апробация работы. Основные результаты исследований доложены на IV Международной конференции «Наукоемкие технологии» (Волгоград, 1996), на Всероссийской научно-практической конференции "Химические науки в высшей школе. Проблемы и решения", (г. Бирск, 1998).

Публикации: По теме диссертации опубликовано 9 статей, тезисы 2 докладов. Получен 1 патент на изобретение.

Структура и объем диссертации: Диссертационная работа изложена на 108 страницах, содержит 1 рисунок, состоит из введения, трех глав, выводов, списка литературы и приложения. Глава 1 посвящена анализу описанных в литературе методов получения хлорированных циклопентенонов и использования их в синтезе биологически активных циклопентаноидов. Обсуждению результатов собственных исследований посвящена вторая глава. В 3-ей главе представлена экспериментальная часть исследования. Список литературы включает 108 наименований. В приложении приведены 2 таблицы с расчетными данными рентгеноструктурного анализа.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

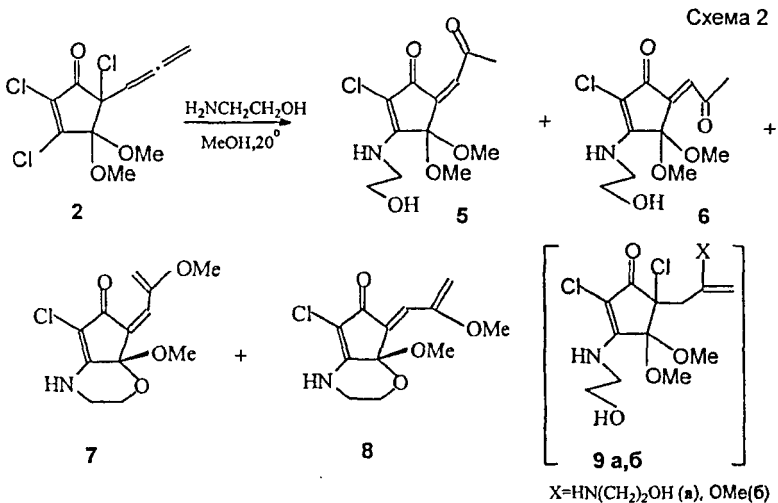
1. Целью исследования является дальнейшее изучение химии и возможностей приложения полученных ранее из легкодоступного 5,5-диметокси-1,2,3,4-тетрахлорциклопентадиена **1** циклопентенонов **2** и **3** в синтезе. В частности, на базе этих трихлорциклопентенонов планировали синтезировать аналоги "морских" простанаидов общей формулы **4** (схема 1). Отметим, что в формировании третично-спиртового центра **4** возможно использование реакции 1,2-присоединения металлорганических соединений по C=O группе соединений **2** и **3**, а для введения N-функции у атома C³ подходит метод кетовинилирования аминов. Введение экзоциклической двойной связи структуры **4** можно осуществить поэтапным окислительным расщеплением аллильной или алленовой двойных связей в **2** или **3** или их 3N-производных с последующим отщеплением HCl. Поэтому в первую очередь представлялось необходимым целенаправленное изучение химических свойств трихлорциклопентенонов в отмеченных направлениях.



2. Взаимодействие 5-алленил-4,4-диметокси-2,3,5-трихлорциклопент-2-ен-1-она с некоторыми N-нуклеофилами

Намеченные превращения мультицентрового субстрата 2 с N-нуклеофилами были направлены как на выяснение аспектов хемоселективности взаимодействия этого соединения с нуклеофилами выбранного типа, так и возможности одновременного выхода к представляющим интерес синтонам для циклопентаноидов.

Взаимодействие соединения 2 с моноэтаноламином в MeOH протекало гладко, приводя к смеси соединений 5-8 (схема 2). Для отнесения изомерных по экзоциклической двойной связи соединений 5, 6 и 7, 8 использовали характеристические сигналы олефинового протона бокового заместителя.

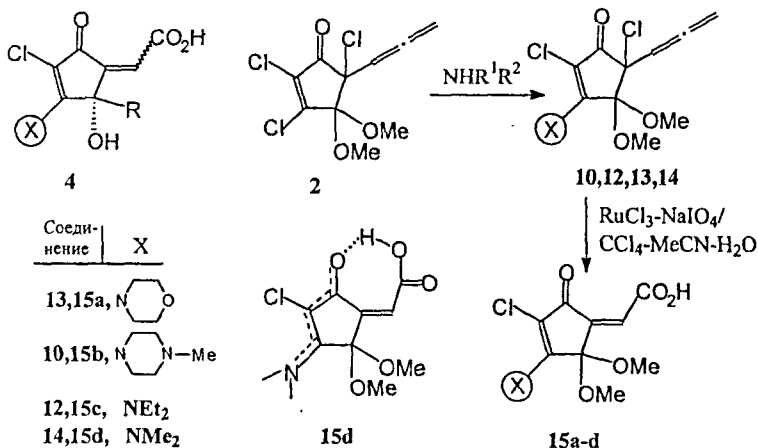


расщепления боковых двойных связей трихлорциклопентенонов **2** и **3** и их 3N-производных.

3.1. Система $\text{RuCl}_3\text{-NaIO}_4$

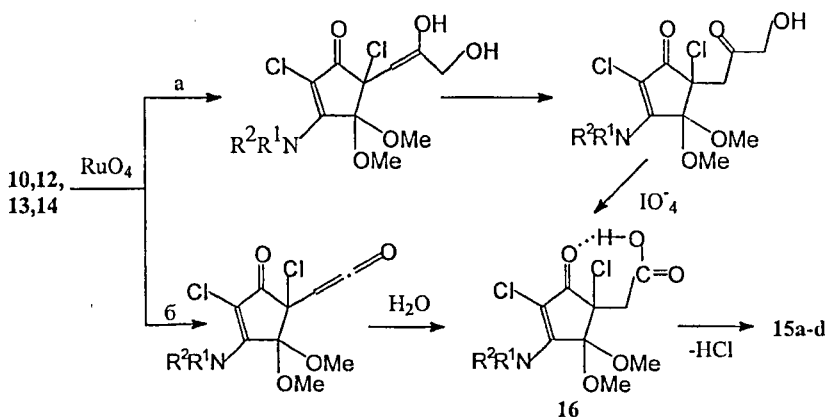
Изучены реакции окислительного расщепления 3N-замещенных 5-алленилдихлорциклопентенонов **10**, **12**, **13**, **14** действием системы $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ (кат.)- $\text{NaIO}_4/\text{CCl}_4\text{-MeCN-H}_2\text{O}$. Данная окисляющая система была предложена в 1981 г. Шарплессом и позволяет с высокими выходами и в мягких условиях окислять спирты, альдегиды, простые эфиры, ароматические соединения и олефины до соответствующих кислот, сложных эфиров и кетонов. Принято, что $\text{RuCl}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$ реагирует с NaIO_4 , генерируя *in situ* мощный окисляющий агент RuO_4 , ответственный за процесс окисления в целом. Образующиеся после окисления органической молекулы низковалентные соединения рутения подвергаются реокислению NaIO_4 до RuO_4 и, таким образом, осуществляется возврат RuO_4 в каталитический цикл. Мы предположили, что более электрофильная и реакционноспособная, чем аллильная в кетоне **3** (см. стр.10), алленовая π -система соединений **10**, **12**, **13**, **14**, очевидно, будет легче подвергаться атаке RuO_4 , причем по стерическим соображениям предпочтительно по концевой алленовой связи. При экспериментальной проверке эти предпосылки подтвердились. Катализируемое RuCl_3 периодатное окисление **10**, **12**, **13**, **14** протекало хемо-, регио- и стереоселективно, приводя с хорошими выходами к 5Z-карбоксиметилиденциклопентенонам **15a-d** (схема 4).

Схема 4



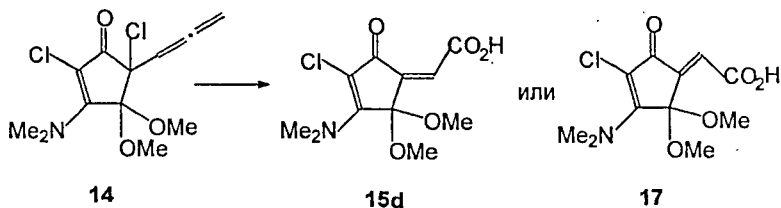
Обращает на себя внимание исключительно стереоселективное образование *5Z*-изомерных кислот **15a-d**, соответствующие им *5E*-изомеры не обнаружены. Представляют интерес механистические аспекты данной реакции. Мы полагаем, что возможные маршруты (а и б) окислительной деградации алленового фрагмента соединений **10**, **12**, **13**, **14** (схема 5) системой $\text{RuCl}_3\text{-NaIO}_4$ должны включать образование промежуточной β -хлоркислоты **16**, которая в момент генерации "втягивается" электронобогатенной группой CO енаминохлоркетонного фрагмента молекулы в хелатный цикл, тем самым и обеспечивается как легкость, так и стереоспецифичность на стадии элиминирования HCl .

Схема 5



Для того, чтобы сделать однозначный выбор в пользу одного из возможных геометрических изомеров **15d** или **17** для кислоты, полученной из *N*-диметилпроизводного **14**, ($\text{R}^1=\text{R}^2=\text{CH}_3$) был проведен рентгеноструктурный эксперимент.

Схема 6



Пространственная структура молекулы **15d** показана на рис.1. Из данных рентгеноструктурного анализа (РСА) следует, что в результате окислительного расщепления **14** образуется исключительно 5*Z*-карбоксиметиленициклопентенон **15d**.

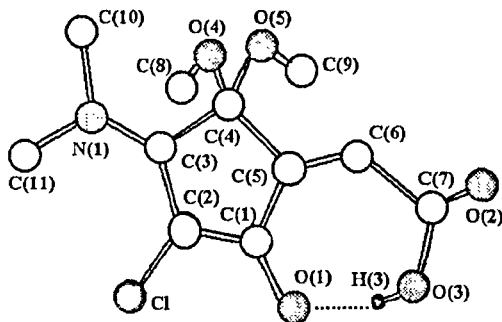


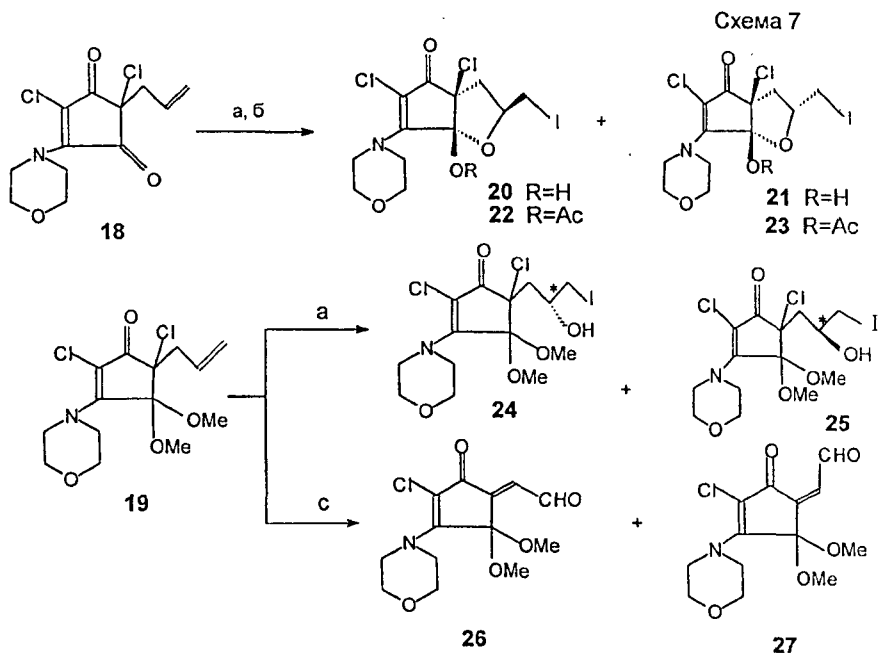
Рис.1. Пространственное строение молекулы **15d**.

Сближенность протона карбоксильной группы с атомом O¹ и короткое расстояние O¹...O³, равное 2.527 (4) Å свидетельствуют о реализации сильной, несимметричной и линейной внутримолекулярной Н-связи. Водородная связь образуется в почти планарном семичленном цикле (отклонение в пределах 0.04 Å), в котором расстояние O¹...H³ составляет 1.69 (4) Å с валентным углом при Н равным 168°(4). Кольцевая система циклопентенона практически планарна, максимальное смещение в плоскости C¹-C²-C³-C⁵ не превышает 0.004 Å, C⁴ атом выступает из этой плоскости на 0.098 Å. Атомы N, Cl и O¹ расположены в плоскости циклопентенона.

Значения длин связей и планарность N-C³-C²-C¹-O¹ фрагмента свидетельствуют об интенсивной делокализации π-электронов. Другой особенностью структуры **15d** является хорошее соответствие длин связей C¹-C⁵ (1.472 Å) и C⁵-C⁶ {1.328(4) Å} со стандартными величинами длин одинарной (1.478 Å) и двойной (1.323 Å) связей. Наличие в структуре **15d** фрагмента транс-цис-диенона способствует образованию всеохватывающей линейной сопряженной системы, включающей также C⁵-C⁶-связь. Отсутствие в ИК спектрах полосы поглощения группы COOH в области 3000-3600 см⁻¹, аномально слабополюные (15-16 м.д.) и независящие от разбавления сдвиги кислотного протона и диастереотопность N-диметильных **15d** и α,α'-CH₂ групп **15a-c** также указывают на стабилизированную Н-связью хелатную 5*Z*-стереоструктуру полученных кислот.

Мы также апробировали систему Шарплесса с целью окислительного расщепления терминальной двойной связи винилогичного енаминохлоркетона **18**, полученного кислотным гидролизом 3-N-морфолинпроизводного **19** аллилкетона **3**.

На удивление, после обработки реакционной массы и очистки основного продукта колоночной хроматографией на SiO_2 с выходом 62% выделили бициклический иодгидрин **20**, содержащий незначительное количество (5-10%) трудноразделяемого 3 α -эпимера **21** (схема 7). Далее для доказательства наличия свободной OH-группы и сравнения спектральных данных смесь эимерных кеталей **20** и **21** превратили (Ac_2O -Py) в ацилалы **22** и **23**. Из диметилацетала **19** в аналогичных условиях также образуется смесь иодгидринов **24** и **25** в соотношении 8:1 (ЯМР ^1H). В то же время, катализируемое OsO_4 периодатное расщепление **19** в ранее обсуждаемых для подобных соединений условиях протекало без осложнений и привело с суммарным выходом 70% к *Z,E*-изомерной смеси ожидаемых экзоциклических еналей **26** и **27** в соотношении 3:2 (ЯМР ^1H).



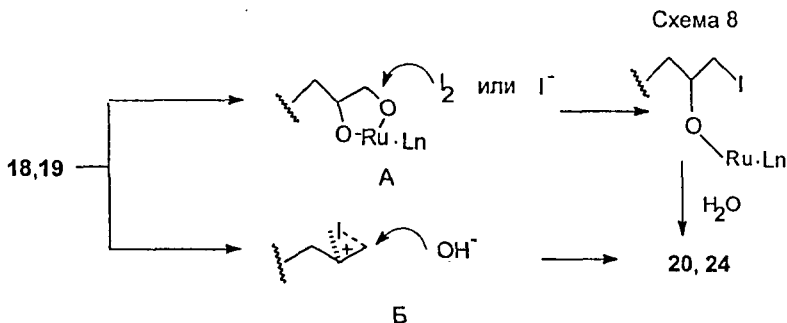
a: $\text{RuCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ (cat.)- $\text{NaIO}_4/\text{MeCN-H}_2\text{O-CCl}_4$; b: Ac_2O , Py;
 c: OsO_4 (cat.)- $\text{NaIO}_4/\text{THF-H}_2\text{O}$

Отнесения структур подгидринов **20** и **21** сделаны на основании спектральных данных. Так, в спектре ЯМР ^1H диастереотопные C^4 протоны основного изомера **20** представлены сигналами, имеющими вид дублета дублетов с $J_{\text{гем}}$ 13.6 Гц и вицинальными КССВ равными 5.4 и 10.4 Гц. Из них более сильнополюсный сигнал, вследствие направленного стерического и электронного влияния атома Cl при C^5 принадлежит H_β при C^4 (цис-взаиморасположение H и Cl) с J_β 10.4 Гц, что указывает также на β -ориентацию C^4 подметильной группы.

Примечательно то, что и в случае окисления **19** имеет место преимущественное образование одной пары диастереомеров. Приведенная на схеме R^* -конфигурация пригидроксильного C^2 хирального центра основного диастереомера **24** принята с учетом схожести характера сигналов и КССВ C^2 -диастереотопных протонов **25** с протонами соседних с атомом хлора CH_2 -групп родственных соединений **20**, **22** при допущении отсутствия вращения вокруг боковой C^5 - C^1 связи из-за стерических факторов и образования внутримолекулярной водородной связи. Относительно механистических аспектов образования аномальных продуктов **20** и **24** необходимо отметить следующее. Если катализируемое OsO_4 периодатное окисление **19** сопровождалось выделением нерастворимого NaIO_3 и осветлением реакционной массы, то при окислении системой RuCl_3 - NaIO_4 реакционная масса остается гомогенной, но приобретает характерный для растворов I_2 темно-красный цвет. Появление окраски очевидно, связано с тем, что как изначальный RuCl_3 , так и образующиеся после RuO_4 -окисления двойной связи низковалентные соединения Ru способны поэтапно восстанавливать NaIO_4 до I_2 и, возможно, далее до I^- . Присутствием последних в реакционных смесях можно и объяснить происхождение аномальных подгидринов. Мы полагаем, что окислительное присоединение RuO_4 к терминальной двойной связи соединений **19** и **20** дает промежуточные рутенат эфиры А, которые региоселективно раскрываются I^- или I_2 (сх.8). Тем более, контроль за ходом реакции методом ТСХ позволяет зафиксировать первоначальное образование нескольких малополярных промежуточных соединений, постепенно переходящих в **20** и **24**. Мы допускаем также параллельное протекание альтернативной, инициируемой I_2 , реакции образования подгидринов. Отдельные опыты показали гладкое осуществление перехода **19**→**24** в отсутствие RuCl_3 в системе I_2/CCl_4 - MeCN - H_2O через иодоний катион Б. Однако, очевидно и то, что применяемые в опытах каталитические количества RuCl_3 явно недостаточны для генерации I_2 в количествах, необходимых для стехиометрической реакции по пути Б. Поэтому, подгидрины **20** и **24**, видимо, образуются по обоим направлениям через интермедиаты и А и Б.

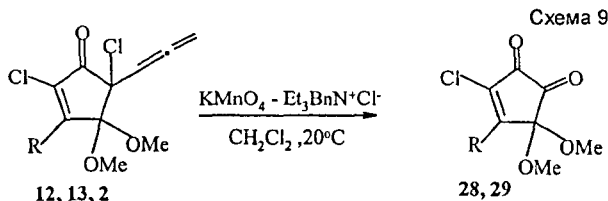
Как видно, традиционная окислительно-расщепляющая система для алкенов RuCl_3 - NaIO_4 в случае **18** и **19** привела к аномальным продуктам. На

возможности реализации обсужденного побочного направления реакции следует обратить внимание при планировании и работе с этим реагентом.



3.2. Система $\text{KMnO}_4\text{-Et}_3\text{BnN}^+\text{Cl}^-$

Перманганат-ион как дешевый и доступный классический окислитель находит широкое применение в синтезе для одностадийного трансформирования непредельных соединений в соответствующие кислородсодержащие производные (спирты, диолы, альдегиды, кетоны, кислоты и др.). Вариант межфазного катализа " MnO_4^- -окисления" позволяет проводить реакции в органических средах. Мы апробировали этот метод для окисления 5-алленилциклопентенонов **12** и **13**. Так, при перемешивании реакционной массы, содержащей 1 экв. соединения **12** или **13**, 1.5 экв. KMnO_4 и 1.5 экв. $\text{Et}_3\text{BnN}^+\text{Cl}^-$ в CH_2Cl_2 , происходило гладкое образование дикетонов **28** и **29**, выходы которых после очистки на SiO_2 составил 70 и 60% соответственно. Родственное **12** и **13** трихлорпроизводное **2** в аналогичных условиях перманганатного окисления не претерпевал изменений. В целом, формальный итог этой необычной реакции можно классифицировать как окислительное деалленирование при C^5 кетонов **12** и **13** (схема 9).



R= N-морфолино (**13**, **28**), NEt_2 (**12**, **29**), Cl (**2**)

Из спектральных данных представляют интерес пути фрагментации в масс-спектре разнотипно функционализированных производных циклопентендионов **28** и **29**. Основное направление фрагментации молекулярного иона соединения **28** обусловлено наличием в его структуре фрагмента α,β -дикетона и цис-двойной связи, что делает выгодным выброс несопряженной с двойной связью группы CO и образование устойчивого иона циклобутена с m/z 247. Согласно литературным данным, потеря молекулярным ионом монооксида углерода характерный процесс распада циклических дикетонов при электронном ударе. Отметим также удивительную устойчивость β -хлоренаминкетонной части **28** в процессе распада M^+ , поскольку практически все наиболее распространенные пики ионов содержат в своем составе морфолиновый остаток. Масс-спектр соединения **29** аналогичен вышеобсужденному.

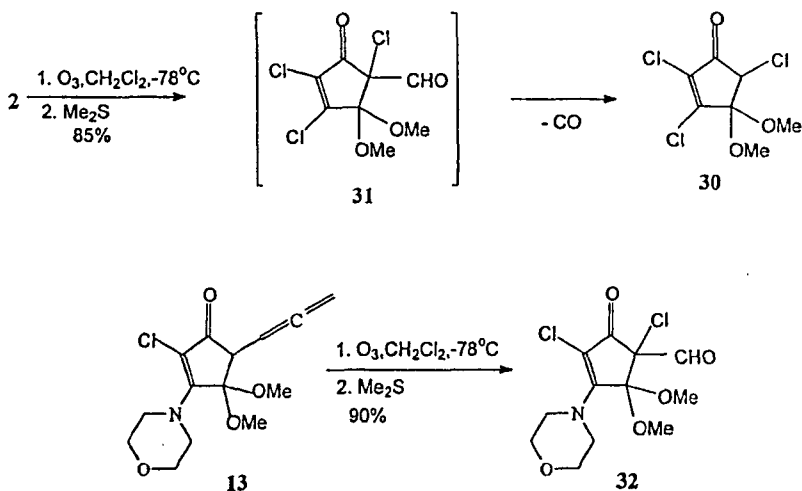
3.3. Некоторые аспекты селективного озонолиза 5-аллил (алленил)-4,4-диметокси-2,3,5-трихлорциклопент-2-ен-1-онов и их 3-морфолинопроизводных

Нами исследованы также возможности селективного озонолитического расщепления двойных связей 5-алленильного и 5-аллильного заместителей циклопентенонов **2**, **3**, **13**, **19**. Используемые нами ранее для целей окислительного расщепления системы $RuCl_3$ (кат.)- $NaIO_4$ и OsO_4 (кат.)- $NaIO_4$ позволили гладко превратить 3-морфолинопроизводные **13** и **19** в кислоту **15a** и смесь еналей **26+27** соответственно. Однако применение этих реагентов для подобной трансформации дихлорциклопентенонов **2** и **3** приводит в обоих случаях к сложным смесям продуктов. Изучение реакции указанных циклопентенонов с озоном несмотря на высокую реакционную способность озона как окислителя и на наличие в субстратах нескольких потенциально активных по отношению к озону фрагментов привлекательно с нескольких позиций. Во-первых, это разработка селективных процессов и создание препаративно удобных и дешевых методов окислительного расщепления соединений **2**, **3**, **13**, **19** и, во-вторых, безусловный интерес представляет просматриваемые в запланированных реакциях возможности протекания аномальных превращений, поскольку стерические факторы и характер функционализации в объектах озонирования могут оказывать существенное влияние на «химическое поведение» промежуточных пероксиинтермедиатов.

Реакции озонолиза **2**, **3**, **13**, **19** проводили в стандартных условиях в растворе CH_2Cl_2 при $-78^\circ C$ с последующим восстановлением промежуточных озонидов с помощью Me_2S . Так, в результате реакции 5-алленилциклопентенона **2** с избытком O_3 (реакционную массу насыщали озono-кислородной смесью до появления устойчивой слабо-синей окраски) с

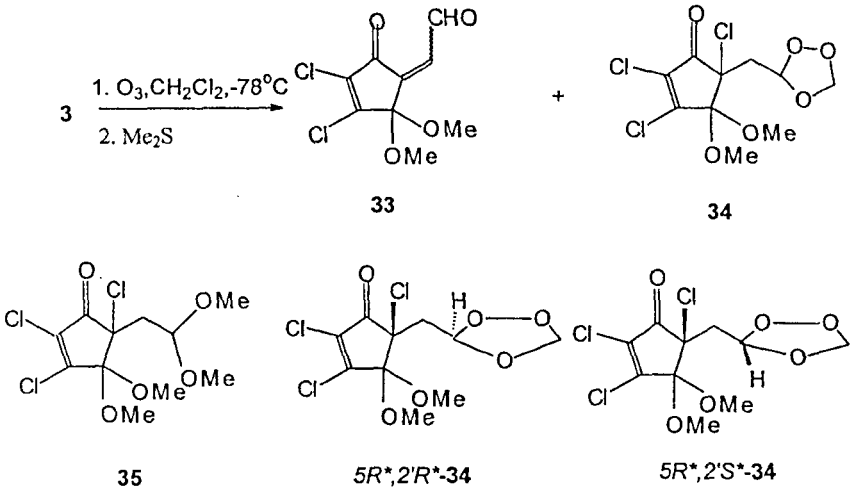
выходом 85% был получен трихлорциклопентенон 30*. Образование 30 мы объясняем легким декарбонилированием *in situ* промежуточного кетоальдегида 31. Напротив, озонолитическое расщепление 3-морфолинопроизводного 13 привело с высоким выходом к стабильному альдегиду 32 (схема 10).

Схема 10



Интересные результаты получены нами в ходе изучения озонлиза 5-аллилциклопентенона 3. При этом имело место образование двух соединений: α,β -непредельного альдегида 33 (в виде смеси *Z,E*-изомеров) и 1,2,4-триоксолана 34, которые были разделены хроматографированием на колонке с SiO₂.

Схема 11

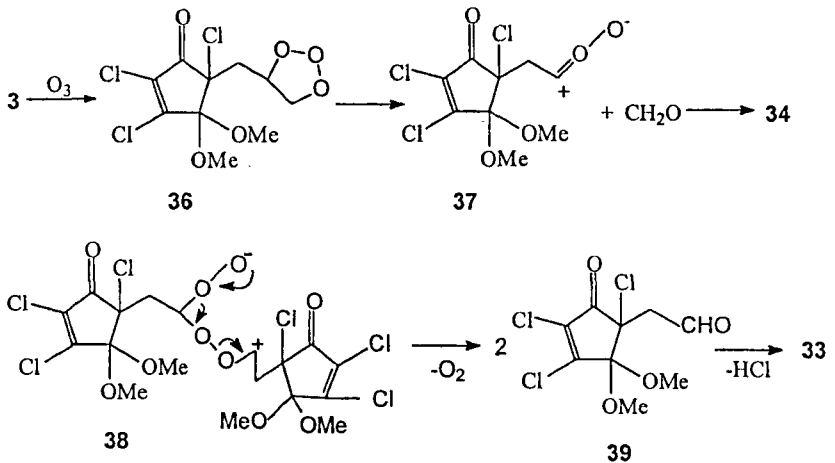


Суммарный выход **33** и **34**, образующихся в соотношении 2:7, составляет более 90%. Согласно спектральным данным, соединение **34** представляет собой смесь двух диастереомеров в соотношении 1:2 (данные ЯМР 1H). Выдерживание **34** в смеси HCl - $MeOH$ дает тетраметоксипроизводное **35**.

Изомерные *Z*- и *E*-енали **33** не удалось разделить на SiO_2 . В отнесении изомерных еналей **33** характеристичным в спектре ЯМР 1H является более слабopольный сдвиг сигнала винильного протона *E*-**33** в сравнении с таковым *Z*-**33** из-за сдвигающего влияния карбонильной группы, соотношение *E*-**33** : *Z*-**33** = 3:2. Несомненно, в изученной реакции особый интерес представляет факт образования достаточно устойчивого по отношению к Me_2S озонида **34** (в среде $Me_2S-CH_2Cl_2$ при $20^\circ C$ наблюдается медленное превращение **34** в **33**, время полной конверсии **34** более 3 суток). Хотя в литературе описан ряд замещенных озонидов типа **34**, тем не менее известны лишь единичные примеры резистентных к Me_2S 1,2,4-триоксоланов. В повторных опытах было замечено, что соединения **33** и **34** детектируются (ТСХ) непосредственно в ходе озонлиза, состав продуктов реакции остается неизменным до и после добавления Me_2S . Отдельными опытами показали гладкое образование **33** и **34** без использования Me_2S - эти соединения генерируются непосредственно в ходе реакции при $-78^\circ C$. Рациональное объяснение наблюдаемого факта следует из рассмотрения вероятного механизма озонлиза **3**. В соответствии с литературными данными фрагментация генерируемого из **3** молозонида Криге **36** селективно дает карбонилксид **37** и формальде-

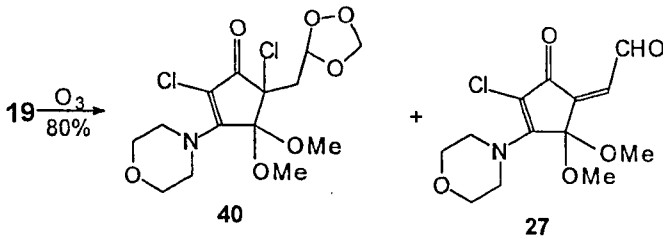
гид. Рекомбинация **37** + CH_2O приводит к **34**, одновременно протекает конкурентная реакция димеризации **37** и образование неустойчивого ациклического цвиттер-иона **38**, который с выбросом O_2 превращается в альдегид **39**. Последний гладко элиминирует HCl , давая α,β -непредельный альдегид **33** (схема 12).

Схема 12



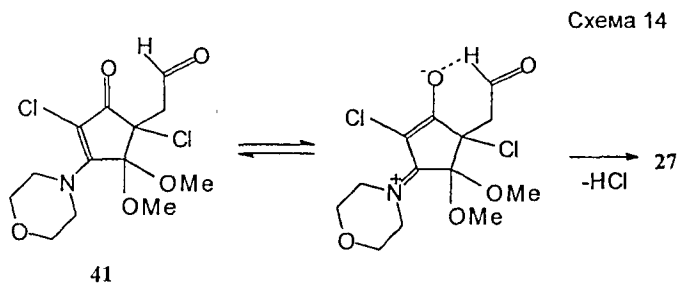
Сходный с вышеобсужденным озонидом **34** диастереомерная смесь 1,2,4-триоксоланов **40** выделен нами и в опытах озонолитического расщепления циклопентенона **19**, минорным продуктом является альдегид **27**. Суммарный выход **40** и **27** - 80%, соотношение **40** : **27** = 3:1 (ЯМР ^1H) (схема 13).

Схема 13



В изученной реакции в отличие от **33** обращает на себя внимание стереоселективное образование исключительно **27**, хотя как было показано ранее, соединение **19** при действии системы OsO_4 (кат.)- NaIO_4 в среде $\text{THF-H}_2\text{O}$ превращается в смесь еналей **26**+**27** ($E:Z=3:2$). Стереоселективное гене-

рирование 27, предположительно, мы связываем с наличием Н-связи между альдегидным атомом Н и электронобогатым атомом кислорода енаминохлоркетонного фрагмента в промежуточном альдегиде 40, что обеспечивает стереоспецифичность на стадии элиминирования HCl (схема 14). Отсутствие же подобной стереоселективности в ходе OsO₄-NaIO₄-окисления 19, очевидно, связано с присутствием воды в реакционной среде, которая препятствует осуществлению подобного взаимодействия.

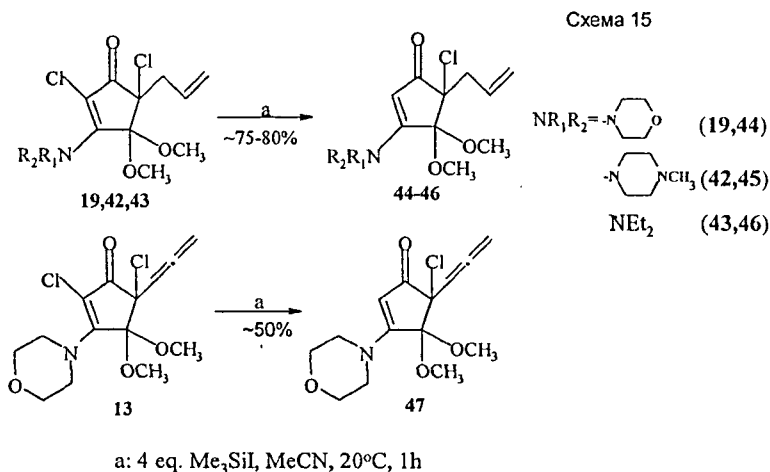


Таким образом, в результате исследования реакций 2, 3, 13, 19 с O₃ мы показали возможность осуществления селективного озонлиза боковых двойных связей этих циклопентенонов, причем были выявлены отличительные особенности в реакциях озонлиза 2,3-дихлорциклопентенонов 2, 3 и их 3-морфолинпроизводных 13 и 19, обусловленные различиями электронной плотности в их C¹-карбонильной группе, что оказывает существенное влияние как на направление реакций (ср., напр., переходы 2→30 и 13→32), так и на стереоспецифичность некоторых превращений (3→33 и 19→27).

4. Восстановительное C²-дехлорирование некоторых 3N-замещенных 5-аллил(алленил)-4,4-диметоксипропан-2-он-2-ил-2-ена с помощью Me₃SiI

Приложение Me₃SiI в органическом синтезе затрагивает самые разные его аспекты. Среди них - реакции расщепления связей С-О (гидролиз сложных и простых эфиров, ацеталей и кеталей) и С-N (получение аминов из алкилкарбаматов, N-деблокирование урацилов), реакции фрагментации, протекающие с разрывом С-С связей, и образования их (межмолекулярная циклизация 2,2-диенонов и ω-кетоакрилатов по типу Назарова и Михаэля). При действии Me₃SiI спирты превращаются в иодиды, кетоны в TMS-енолэфир, сульфоксиды в сульфиды, известны примеры использования Me₃SiI для восстановительного дебромирования α-бромкетонов и др. Мы испытали Me₃SiI в реакциях с циклопентановыми енаминохлорвинилкетонами 19, 42 и 43. Результаты экспериментов показали гладкое протекание селективной реакции

образования C^2 -дехлорированных циклопентенонов **44-46** с хорошими выходами (схема 15). 5-Аллилциклопентенон **13** в аналогичных условиях также дал продукт восстановительного дехлорирования **47**.



Отметим, что енаминохлоркетонный фрагмент соединений **13**, **19**, **42**, **43** и родственных циклопентенонов вследствие возможной реализации дополнительно к π -сопряжению "п-d-р"-взаимодействия электронов в гетероатомной цепи планарных $C^3(N)-C^2(Cl)-C^1(O)$ и "енамин-кетимин" таутомеризации отличается от соответствующих не содержащих Cl систем явно выраженной химической "инертностью". Среди изученных нами многочисленных превращений соединений данного класса, превращение **19**→**44** и др. - первый пример реакций циклопентановых енаминохлоркетонов типа **13**, **19**, **42** и **43** протекающих с участием атома Cl "гиперконъюгированной" системы. Кроме того, описанная реакция представляет интерес с точки зрения расширения синтетического потенциала Me_3SiI как реагента.

5. Взаимодействие 5-аллил(алленил)-4,4-диметокси-2,3,5-трихлор - циклопент-2-ен-1-онов с магниорганическими реагентами

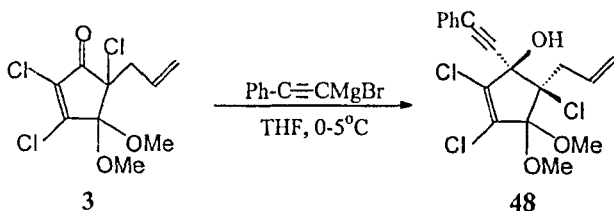
Аспекты хемо- и диастереоселективности присоединения $MeMgI$ к кетонам **3** и **43** освещены в ранних работах сотрудников нашей лаборатории. В данной работе мы исследовали аналогичные реакции конденсации **2** и **3** с магнипроизводным фенилацетилена, а также некоторые последующие пре-

вращения одного из аддуктов в направлении к ранее объявленным аналогам "морских" простаноидов 4.

5.1 Реакции с ацетиленовыми магниорганическими соединениями

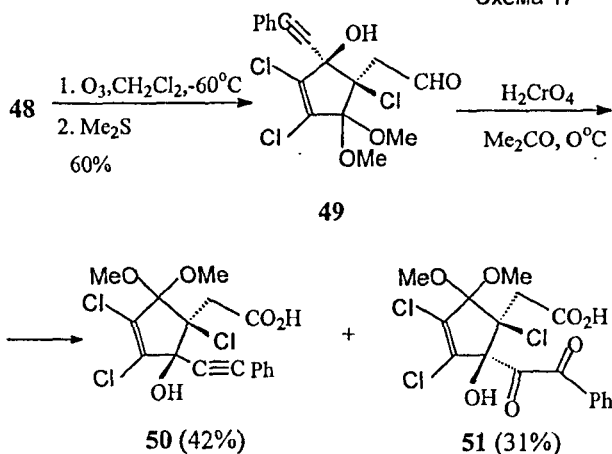
Реакция алленилкетона 2 с фенилацетиленидом магния не дает однозначного результата - происходит осмоление циклопентенона. В тоже время кетон 3 гладко реагировал с фенилацетиленидом магния в THF, давая с выходом 70% ожидаемый третичный спирт 48 (схема 16). Диастереоселективность процесса высокая, атака ацетиленида Mg контролируется объемистым атомом Cl при C⁵ и протекает с противоположной стороны. В результате имеет место преимущественное образование цис-хлоргидрина 48. Соответствующий 48 транс-хлоргидрин образуется в небольших количествах (~3%, ЯМР¹H).

Схема 16



С целью синтеза запланированных аналогов 4 изучены некоторые реакции аддукта 48. Так, попытки кислотного гидролиза его диметоксикетальной функции не увенчались успехом. Даже в жестких условиях кислотного гидролиза (10% H₂SO₄ - MeOH, 50°C) диметоксигруппа 48 оставалась неизменной. Удалось провести селективное озонолитическое расщепление боковой аллильной двойной связи 48. Альдегид 49 при обработке реагентом Джонса привел с суммарным выходом 73% к соединениям 50 и 51 примерно в соизмеримых пропорциях. Образование продукта окисления ацетиленовой связи дикетона 51 мы связываем внутримолекулярным содействием третичной гидроксильной группы.

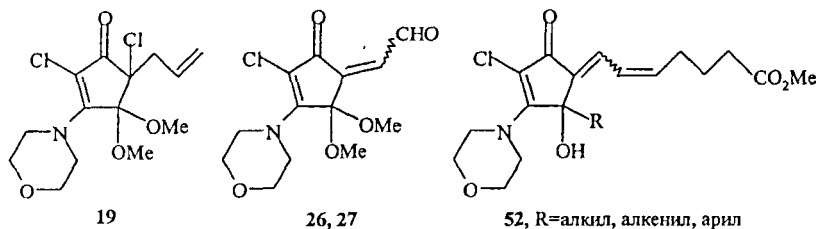
Схема 17



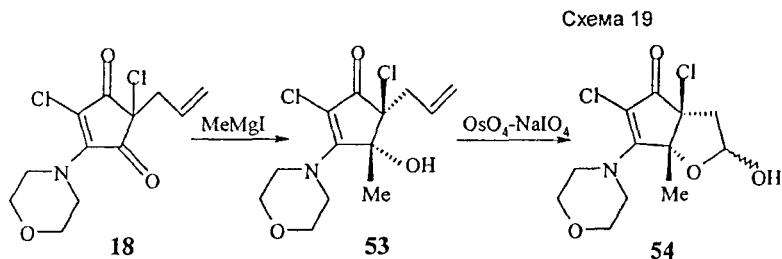
Несмотря на наличие в структурах **50** и **51** двух, активирующих стадию кислотного гидролиза функций (ОН и СООН), осуществить однозначное деблокирование их кетальных групп не удастся. Хотя возможности селективного генерирования еноновой системы в **50** и **51** остаются проблематичными, тем не менее, последние рассматриваются нами как фармакологически перспективные биоизостеры ранее запланированных соединений общей формулы **4**.

5.2. Бициклический модельный лактол для 11-N-модифицированных хлорвулонов

Ранее мы показали, что катализируемое OsO_4 периодатное расщепление терминальной двойной связи соединения **19** приводит с хорошим выходом к изомерной смеси *E,Z*-еналей **26+27** (схема 9). В запланированном на их основе синтетическом подходе к аналогам хлорвулонов **53** в ходе олефинирования альдегидов **26+27** соответствующим ω -карбоксифосфониевым илидом происходило интенсивное осмоление оксо-компоненты Виттига, видимо, из-за её лабильности в щелочной среде данной реакции. Поэтому стала очевидной необходимость замены лабильных еналей **26+27** на их химически более стабильные производные.



На схеме 19 показан модельный синтез одного из представителей латентных эквивалентов альдегидов **26+27**. Идея синтеза состоит в конструировании из аллилкетона **19** нового производного с "пассивированной" енальной частью. Для этого вначале хемоселективной конденсацией дикетона **18** с MeMgI синтезировали третичный спирт **53**. Stereoхимический результат опыта аналогичен описанному ранее для реакции MeMgI с 3-N-диэтиламинопроизводным **43**. Соответствующий **53** цис-хлоргидрин образуется в количествах, не превышающих 5-10% (ЯМР ^1H). Транс-хлоргидрин **53** в индивидуальном виде был выделен хроматографированием смеси на колонке с SiO_2 . Далее, обработкой соединения **53** системой $\text{OsO}_4\text{-NaIO}_4$ в условиях перехода **19**→**26** + **27** с хорошим выходом получили лактол **54**.



Как известно, подобные соединению **54** γ -лактолы являются циклическими таутомерами соответствующих ациклических гидроксальдегидов и легко вступают в реакции олефинирования по Виттигу. В нашем же случае, после олефинирования (или в ходе реакции) возможно элиминирование HCl и генерирование необходимого экзоциклического диенового фрагмента **52**.

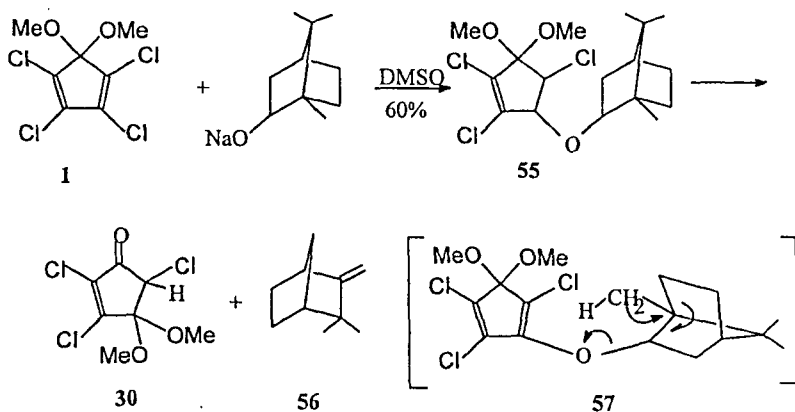
Синтез (\pm)-4,4-диметокси-2,3,5-трихлорциклопент-2-ен-1-она*

Мы обнаружили, что натриевый алкоголь рацемического изоборнеола в ДМСО гладко реагирует с **1**, давая виниловый эфир **55**, который при

* выполнен в целях идентификации описанного в разделе 3.3 соединения **30**

выдерживании при 20°C в течение месяца нацело расщепляется с образованием трихлорциклопентенона **30** и камфена **56**. Предполагаемый механизм самопроизвольного расщепления **55** включает внутримолекулярный [1,6]-сигматропный перенос протона метильной группы при С-2 изоборнилокси-фрагмента в диеновую часть молекулы и реорганизацию связей в переходном состоянии **57**.

Схема 25



Биологическая активность синтезированных соединений

Соединения **15a-c** были исследованы на антибактериальную активность, однако они не обладали такой активностью. 4,4-Диметокси-3-N-диметиламино-5Z-карбоксиметил-2-хлорциклопент-2-ен-1-он (**15d**) проявил антивирусную активность при испытаниях в качестве ингибитора вируса табачной мозаики. Соединение **15d** эффективнее ($ED_{50} 10^{-9}$ М, 50% снижение зараженности листьев табака) известного ингибитора фитопатогенных вирусов 2,4-диоксогексагидро-1,3,5-триазина (ДГТ) ($ED_{50} 10^{-3}$ М, 45% снижение зараженности) в концентрациях в 10^6 раз меньших и также обладал активностью на уровне природного ингибитора кинетина ($ED_{50} 10^{-6}$ М, 55% снижение зараженности) в меньших на три порядка концентрациях. При этом соединение **15d** малотоксично ($LD_{50} 220$ мг/кг) по сравнению с ДГТ ($LD_{50} 5.0$ мг/кг) и кинетином ($LD_{50} 4.7$ мг/кг), не оказывает раздражающего и аллергенного действия на кожу животных.

ВЫВОДЫ

1. Выполнено целенаправленное синтетическое исследование по изучению химических свойств базисных 5-аллил(алленил)-4,4-диметокси-2,3,5-трихлорциклопентенонов и возможностей приложения их в конструировании структур новой серии биоактивных хлорсодержащих циклопентенонов.
2. Разработан практичный путь синтеза фармакологически перспективных 3N-замещенных 4,4-диметокси-5Z-карбоксиметилиден-2-хлорциклопентенонов на основе катализируемой RuCl_3 реакции периодатного окисления соответствующих аминопроизводных алленилтрихлорциклопентенона.
3. Обнаружена аномальная реакция образования иодгидринов в ходе катализируемого RuCl_3 периодатного окисления 5-аллил-4,4-диметокси-2,5-дихлор-3-N-морфолиноциклопент-2-ен-1-она и 5-аллил-2,5-дихлор-3-N-морфолиноциклопент-2-ен-1,4-диона.
4. Открыта оригинальная реакция восстановительного C^2 -дехлорирования 3N-замещенных 5-аллил(алленил)-2,3-дихлорциклопентенонов с помощью Me_3SiI .
5. Продемонстрированы возможности селективного озонолитического расщепления боковых двойных связей в 5-аллил(алленил)-4,4-диметокси-2,3,5-трихлор-2-циклопентенонах и их 3-морфолинопроизводных. В случае 5-аллил-4,4-диметокси-2,3,5-трихлор- и 5-аллил-4,4-диметокси-2,5-дихлор-3-N-морфолиноциклопент-2-ен-1-она выделены относительно стабильные 1,2,4-триоксоланы.
6. Окислением 5-алленил-4,4-диметокси-3-морфолино-2,5-дихлор- и 5-алленил-4,4-диметокси-3-диэтиламино-2,5-дихлорциклопент-2-ен-1-онов системой $\text{KMnO}_4\text{-Et}_3\text{VnN}^+\text{Cl}^-$ в CH_2Cl_2 получены 3,3-диметокси-4-морфолино- и 3,3-диметокси-4-диэтиламино-5-хлорциклопент-4-ен-1,2-дионы.
7. Найдена нетривиальная реакция образования 4,4-диметокси-2,3,5-трихлорциклопент-2-ен-1-она при взаимодействии 5,5-диметокси-1,2,3,4-тетрахлорциклопентадиена с натрийпроизводным изоборнеола

Основные результаты диссертации изложены в следующих работах:

1. Кузнецов О.М., Торосян С.А., Востриков Н.С., Мифтахов М.С. Синтез (\pm)-4,4-диметокси-2,3,5-трихлорциклопент-2-ен-1-она // Изв. АН. Сер. Хим. 1997. - № 11. - С. 2799.
2. Мифтахов М.С., Иванова Н.А., Юмагулова С.А., Торосян С.А., Востриков Н.С. Простанонды LXIII. О взаимодействии (-)-2,3,5-трихлор-4,4-диметокси-5-пропадиенилциклопент-2-ен-1-она с некоторыми N- и C- нуклеофилами // Ж. Орг. химии. - 1995. - Т. 31. - Вып. 11. - С. 1639-1641.

3. Акбутина Ф.А., Торосян С.А., Мифтахов М.С. Некоторые особенности реакции катализируемого RuCl_3 периодатного окисления 3N-замещенных 5-аллил-4,4-диметокси-2,5-дихлорциклопент-2-ен-1-онов // Изв. РАН. Сер. Хим. - 1997. - С. 1646-1648.

4. Чертанова Л.Ф., Акбутина Ф.А., Торосян С.А., Халилов Л.М., Мифтахов М.С. Молекулярная и кристаллическая структура 2-хлор—3N,N-диметиламино-4,4-диметокси-5Z-карбоксиметилиденциклопент-2-ен-1-она // Изв. АН. Сер. Хим. - 1997. - N 11. - С. 1979-1981.

5. Акбутина Ф.А., Торосян С.А., Востриков Н.С., Спирихин Л.В., Мифтахов М.С. Образование изомерных гидринов из терминальных алкенов при окислении системой $\text{RuCl}_3\text{-NaIO}_4$. Синтез (+)-2,3,5-трихлор-4,4-диметоксициклопент-2-ен-1-она // Изв. АН. Сер. Хим. - 1996. - N 12. - С. 2961-2963.

6. Востриков Н.С., Торосян С.А., Акбутина Ф.А., Вырыпаев Е.М., Спирихин Л.В., Мифтахов М.С. Некоторые аспекты селективного озонлиза 5-аллил(алленил)-4,4-диметокси-2,3,5-трихлорциклопент-2-енонов и их 3-морфолинопроизводных // Изв. АН. Сер. Хим. - 1999. - N 2. - С. 343-346.

7. Н.С. Востриков, С.А. Торосян, Ф.А. Акбутина, Е.М. Вырыпаев, М.С. Мифтахов. «Стабильный» озонид (1,2,4-триоксолан) из 5-аллил-4,4-диметокси-2,3,5-трихлорциклопент-2-ен-1-она // Ж. Орг. химии. - 1999. - Т. 35. - Вып. 4. - С. 651-652.

8. Акбутина Ф.А., Торосян С.А., Мифтахов М.С. Реакция 5-аллил-4,4-диметокси-3-морфолино-2,5-дихлорциклопент-2-енона с Me_3SiH // Изв. АН. Сер. Хим. - 1998. - № 8. - С. 1660.

9. Акбутина Ф.А., Торосян С.А., Мифтахов М.С. Новые полигетерофункционализированные экзокарбоксиметилиденциклопентеноны // В сб. "Химические науки в высшей школе. Проблемы и решения". Бирск, 1998. С. 62.

10. Мифтахов М.С., Акбутина Ф.А., Торосян С.А., Иванова Н.А., Н.С.Востриков. Гексахлорциклопентадиен в синтезе биоактивных циклопентаноидов // Тезисы IV Международной конф. "Научно-технические технологии". Волгоград, 1996. С.123-124

11. Акбутина Ф.А., Торосян С.А., Вырыпаев Е.М., Фурлей И.И., Мифтахов М.С. Синтез и особенности фрагментации под действием электронного удара 3,3-диметокси-4-морфолино- и 3,3-диметокси-4-диэтиламино-5-хлор-4-циклопентен-1,2-диононов // Ж. Орг. химии. - 1999. - Т. 35. - Вып. 9. - С. 1414-1415.

12. Патент № 2144767 (Россия) «Ингибитор вируса табачной мозаики на листьях табака» / Гилязетдинов Ш.Я., Юсупова З.Ф., Саитова М.Ю., Зарудий Ф.С., Ахметвалеев Р.Р., Мифтахов М.С., Акбутина Ф.А., Торосян С.А.. Рег. 27.01.2000.

Соискатель: *Торосян*