

На правах рукописи

САЛИХОВ ШАМИЛЬ МУБАРАКОВИЧ

**ИЗОЦЕМБРОЛ И N-МЕТИЛУРОКАНОВАЯ КИСЛОТА В СИНТЕЗЕ  
ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ЦИТОТОКСИЧЕСКИХ БИОМИМЕТИКОВ**

02 00 03 - Органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Уфа - 2007



003071282

Работа выполнена в Институте органической химии Уфимского  
научного центра РАН

Научный руководитель

доктор химических наук,  
профессор  
**Валеев Ф.А.**

Официальные оппоненты

доктор химических наук,  
профессор  
**Куковинец О.С.**

кандидат химических наук,  
доцент  
**Гималова Ф.А.**

Ведущая организация

ГОУ ВПО «Уфимский  
государственный нефтяной  
технический университет»

Защита состоится "30" мая 2007 г в 14<sup>00</sup> часов на заседании  
диссертационного совета Д 002.004.01 в Институте органической химии  
УНЦ РАН по адресу. 450054, Башкортостан, г Уфа, проспект Октября, 71,  
зал заседаний E-mail [chemorg@anrb.ru](mailto:chemorg@anrb.ru)

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

Автореферат разослан "28" апреля 2007 г

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
доктор химических наук, профессор



Ф.А. Валеев

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность работы.** Урокановая [3-(1Н-имидазол-4-ил)-проп-2-еновая] кислота, обладающая разносторонней биологической активностью, образуется в живых организмах в результате метаболизма гистидина

В качестве кислотной компоненты ее N-метилпроизводное входит в структуру дитерпеновых эфиров элеутеробина и саркодиктиинов – метаболитов мягких кораллов *Eleutherobia aurea* и *Sarcodictyon roseum*, обладающих таксолотипным механизмом цитотоксического действия

В ходе создания комбинаторной библиотеки саркодиктиинов установлено, что удаление остатка N-метилурокановой кислоты или замена ее имидазольного цикла на оксазольный, тиазольный или фенильный критически сказывается на цитотоксической активности соединения. Факты проявления аналогичных свойств у валдивононов – элеутезидов, не являющихся эфирами N-метилурокановой кислоты, не известны. Можно предположить, что уникальность биологических свойств элеутеробина и саркодиктиинов может быть также следствием их природы как эфиров N-метилурокановой кислоты, что допускает вероятность существования более доступных таксольных биомиметиков

В этом смысле, производные цембрана, обладающие весьма ценными и разносторонними биологическими свойствами, более того, предполагаемые биогенетические предшественники элеутезидов, представляют собой перспективные дитерпеноиды для получения цитотоксических N-метилуроканатов, а разработка методов их получения из доступных цембраноидов придает исследованиям в этом направлении особую актуальность

Настоящая работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Института органической химии УНЦ РАН по темам "Энантiosпецифические трансформации 1,6-ангидросахаров и некоторых терпеноидов в оксигенированные циклические системы и малые карбоциклы – фрагменты биологически активных метаболитов" (№ гос регистрации 01 9 90 000199), "Стереоконтролируемые превращения первичных метаболитов в циклические системы биоактивных молекул" (№ гос регистрации 0120 0 500682), а также программой Президиума РАН "Направленный синтез веществ с заданными свойствами и создание функциональных материалов на их основе"

**Цель работы.** Разработка методов получения эфиров N-метилурокановой кислоты гидроксипроизводных изоцемброла

**Научная новизна и практическая значимость.** В основу исследования положено предположение о вероятном проявлении цитотоксических свойств у эфиров N-метилурокановой кислоты и гидроксипроизводных изоцемброла. Осуществлен синтез N-метилурокановой кислоты из гистидина элиминированием по Гофману и последующим N(τ)-метилированием. Разработаны методы регио- и стереоселективного гидроксирования изоцемброла с использованием окислительных реагентов

m-CPBA, CrO<sub>3</sub>, 2Py, t-BuOOH в присутствии SeO<sub>2</sub> или VO(acac)<sub>2</sub> Установлен факт расщепления 3,4-дигидроксипроизводного мягким окислительным реагентом пиридинийхлорхроматом с образованием линейного кетоальдегида, показана возможность модификации в направлении высших полиеновых кислот и ацетогенинов путем его алкилирования по Реформатскому и 1,2-присоединения этиниллития Получены N-метилуроканаты 2-, 3-, 13-гидроксипроизводных изоцебрала, проявивших высокую цитотоксическую активность

**Апробация работы.** Материалы диссертационной работы доложены на конкурсе научных работ студентов ВУЗов РБ (г Уфа, 2003 г), III Всероссийской научной INTERNET-конференции "Интеграция науки и высшего образования в области органической и биоорганической химии и механики многофазных систем" (г Уфа, 2005 г), IV Всероссийской научной INTERNET-конференции "Интеграция науки и высшего образования в области органической и биоорганической химии и механики многофазных систем" (г Уфа, 2006 г), IV Всероссийской научной конференции "Химия и технология растительных веществ" (г Сыктывкар, 2006 г)

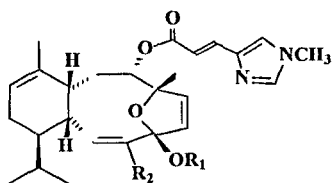
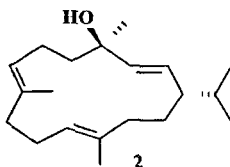
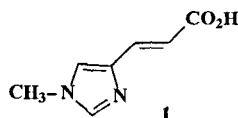
**Публикации.** По теме диссертации опубликованы 4 статьи и тезисы 6 докладов на конференциях.

**Структура и объем диссертации** Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора на тему "Цембраноиды источники, свойства и синтез", обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы Работа изложена на 128 страницах Список цитируемой литературы включает 136 наименований

*Соискатель выражает глубокую благодарность академику Г.А Толстикову за постоянное внимание и неоценимые консультации, оказанные при выполнении работы*

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Для выполнения цели исследования необходимо решение взаимосвязанных проблем синтеза *N*-метилурокановой кислоты **1**, разработки методов получения гидроксипроизводных изоцемброла **2** и их этерификации в соответствующие *N*-метилуроканаты – предполагаемые биомиметики элеутезидов **3-5**



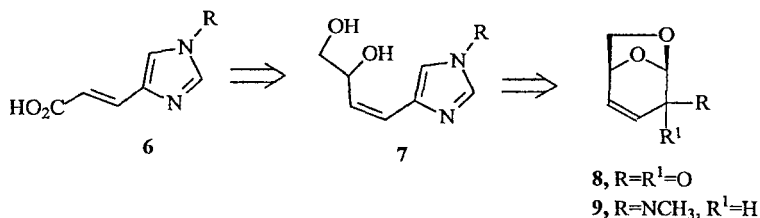
- 3 элеутеробин  $R_1 = \text{Me}, R_2 = \text{CH}_2\text{-O}$   
 4 саркодистин А  $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{CO}_2\text{Me}$   
 5 саркодистин В  $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{CO}_2\text{Et}$

### 1. Разработка методов синтеза *N*-метилурокановой кислоты

Известные синтезы производных имидазола основаны на взаимодействии  $\alpha$ -замещенных кетонов (заместители – галогид-, гидрокси-, амино- или изонитрозогруппы) с формамидом. Поэтому получение *N*-метилурокановой кислоты теоретически возможно на основе широкого арсенала простых субстратов в рамках линейного синтеза. Привлекательным путем с химической точки зрения являются возможные превращения в замещенные имидазолы доступных природных соединений. Например, один из эффективных путей синтеза производных углеводов основан на использовании углеводов.

Мы изучили некоторые возможности такого перехода на основе левоглюкозенона **8**. Структура этого енона содержит в латентной форме  $\alpha$ -ацеталькетонный фрагмент, при конденсации которого в классических условиях (а именно, уксусная кислота, формальдегид, ацетат аммония) вероятность получения близкого к урокановой кислоте производного **7** достаточно велика. К сожалению, наши попытки в этом направлении приводили к образованию большого числа продуктов различной хроматографической полярности.

Схема 1

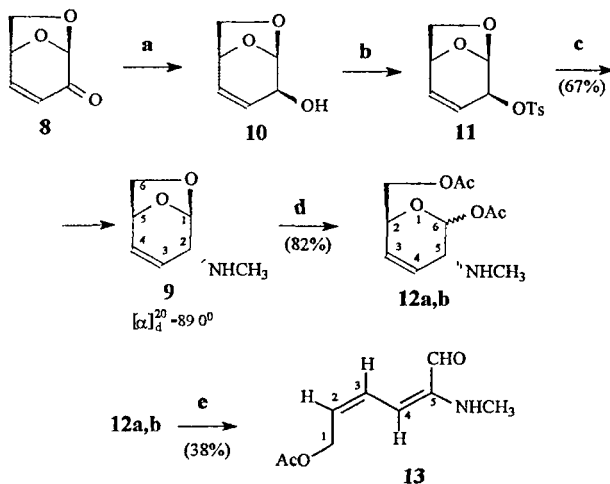


Подобный результат, по всей вероятности, является следствием высокой реакционной способности еноновой системы левоглокозенона 8.

С целью исключения осложнений, вызванных свойствами левоглокозенона как акцептора Михаэля, а также изучения возможностей непосредственного получения метилированного имидазольного цикла мы разработали способ получения N-метилпроизводного 9

Так, борогидридным восстановлением левоглокозенона 8 получили трео- спирт 10, тозилат 11 которого при выдерживании в запаянной ампуле с метиламином привел к получению N-метиламина 9

Схема 2



Реагенты и условия: а) NaBH<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>O, б) TsCl, Py, в) CH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>, ампула, г) Ac<sub>2</sub>O, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>; е) анионит АН-31, CH<sub>3</sub>OH

Наиболее характеристичными сигналами в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  N-метиламина **9** являются синглетные пики протонов метильной группы и протона при атоме азота, проявляющиеся при 2 53 м д и 3 60 м д соответственно. Следует отметить отсутствие КССВ  $\text{C}^1\text{H}$  и  $\text{C}^2\text{H}$ , что указывает на R-конфигурацию нового асимметрического центра.

В спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  на наличие метильной группы и углеродного атома, связанного с атомами азота, указывают сигналы в области 33.78 м д и 51.78 м д соответственно.

Первые попытки трансформации 1,6-ангидропиранозного цикла N-метиламина **9** в N-метилимидазольный не увенчались успехом – по всей вероятности, вследствие недостаточно низкой pH для раскрытия 1,6-ангидромостика. С целью смягчения условий конденсации 1,6-ангидромостик предварительно раскрыли действием  $\text{Ac}_2\text{O}-\text{H}_2\text{SO}_4$ . Следует отметить, что реакция протекает стереоселективно с преимущественным образованием  $\alpha$ -аномера **12** в соотношении с  $\beta$ -эпимером **4**.

Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  полученных аномеров **12a,b** характеризуется сдвигом сигнала ацетального протона в более слабое поле к 6 30 м д и появлением взаимодействий  $\text{C}^5\text{H}$  и  $\text{C}^6\text{H}$  с КССВ 43 Гц. Кроме того, в спектре наблюдаются синглетные сигналы метильных протонов ацетатных групп при 2 10 м д и 2 12 м д для  $\alpha$ -, а так же 2 11 м д и 2 17 м д для  $\beta$ -эпимеров.

В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  изменения в структуре отражаются в сдвиге сигнала  $\text{C}^1$  в более сильное поле к 89 57 ( $\alpha$ ) и 89 47 ( $\beta$ ), а также появлением сигналов ацетильных групп 170.76 (170 93), 21.85 (21 43), 169 06 (170.64), 21 09 (20 98) м.д.

Введение аномерной смеси диацетатов **12a,b** в формамидный синтез в описанных выше условиях привело к образованию сложной смеси соединений.

Попытка гидролиза смеси **12a,b** действием анионита привела к раскрытию пиранового цикла с образованием нетривиального каптодативного диена **13**, к сожалению, с неприемлемым для продолжения синтеза выходом (38%).

В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  диена **13** наблюдаются синглетный сигнал альдегидного протона при 9 48 м д и дублетные сигналы протонов  $\text{C}^2\text{H}$  и  $\text{C}^3\text{H}$  при 6 68 м д и 7 08 м д с КССВ 10 0 Гц, что свидетельствует о цис-геометрии этой двойной связи. Протон в  $\beta$ -положении к альдегидной группе регистрируется в виде синглетного сигнала при 6 62 м д. Интересно отметить, что аллильные протоны детектируются в виде синглетных сигналов при 4 39 м д и 4 41 м д.

В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  сигнал альдегидного углеродного атома проявляется при 189.08 м д, сигналы двойной связи – 121 85 м д, 140 90 м д, 147 06 м д, 148 60 м д соответственно.

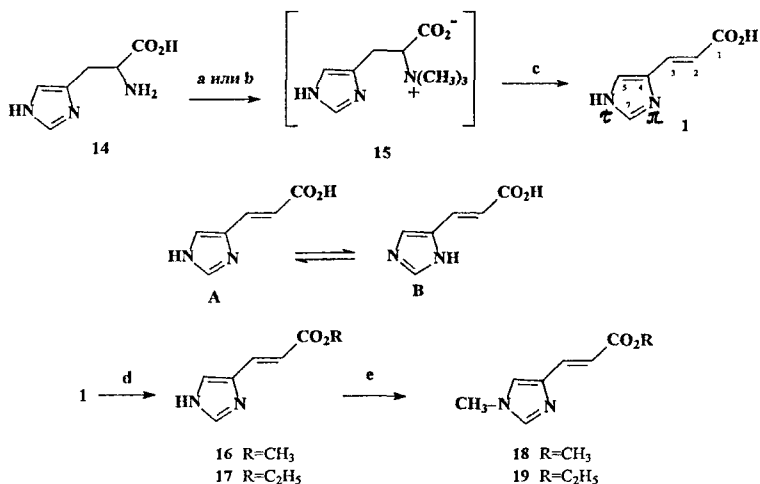
Таким образом, изучены новые превращения левоглокозенона, получен ряд новых его производных. Показано, что прямая транскрипция в производные имидазола проблематична.

Другим перспективным объектом для получения урокановой кислоты является гистидин.

Образование урокановой кислоты **1** из гистидина **14** под действием микроорганизмов хорошо описано в литературе. Тем не менее, информации о ее синтезе химическим путем нам найти не удалось. Эти посылки направили наши исследования по разработке способа получения урокановой кислоты из наиболее близкой по строению и доступной аминокислоты гистидина **14**.

В ходе синтеза изучены два способа дезаминирования гистидина. По первому – действием  $\text{CH}_3\text{I}$  в присутствии окиси серебра в воде гистидин перевели в соль **15**, кипячение которой в 30%-ном водном растворе  $\text{NaOH}$  привело к образованию урокановой кислоты **1** с выходом 40%. Другой более практичный путь состоял в обработке гистидина  $\text{CH}_3\text{I}$ - $\text{KOH}$  в метаноле, в этом случае выход кислоты **1** составил 66%.

Схема 3



**Реагенты и условия:** а)  $\text{Ag}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_3\text{I}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ , б)  $\text{CH}_3\text{I}$ ,  $\text{KOH}$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ , в) 30%  $\text{NaOH}$ , кипячение, д)  $\text{CH}_3\text{OH}$  или  $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ ,  $\text{HCl}$ , е)  $\text{CH}_3\text{I}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , ацетон

В спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединения **1** наблюдается появление двух дублетных сигналов при 6.30 и 7.45 м.д. с КССВ 15.6 Гц, которые относятся к  $\text{C}^2\text{H}$  и  $\text{C}^3\text{H}$ . Большое значение КССВ указывает на транс-геометрию двойной связи. Характеристичными являются также два синглетных сигнала при 7.48 и 7.78 м.д., относящиеся к протонам  $\text{C}^5\text{H}$  и  $\text{C}^7\text{H}$ . Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  в режиме JMOD подтверждает структуру соединения **1**. Так, сигналы двойной связи



регистрируются при 116 34 и 134 44 м д, а углерода карбоксильной группы – при 168 80 м д

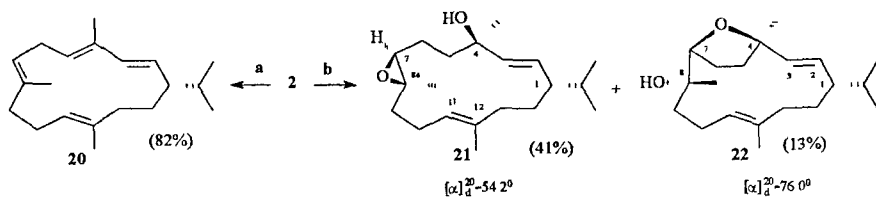
С целью метилирования урокановой кислоты только по N(τ) атому, мы этерифицировали урокановую кислоту **1** в метиловый **16** и этиловый **17** эфиры, которые обработали иодистым метилом в присутствии эквимолярного количества  $K_2CO_3$  в ацетоне За 20 ч перемешивания при комнатной температуре получили желаемый метиловый и этиловый эфир N(τ)-метилюрокановой кислоты **18** и **19**

В спектрах ЯМР  $^1H$  соединения **18** кроме синглетного сигнала при 3 78 м д, соответствующего метильным протонам сложноэфирной группы, появляется другой синглетный сигнал при 3 69 м.д, который относится к метильной группе при N(τ) Спектр ЯМР  $^{13}C$  в режиме JMOD подтверждает структуру соединения **18** Так, сигнал метильной группы при N(τ) – регистрируется при 33 73 м д, другой сигнал метильной группы – при 51 50 м д, двойная связь – при 115 20 и 130 08 м д, а углерод карбоксильной группы – при 168 09 м д

## 2. Окислительные превращения изоцеμβрола

Известно, что в результате фотоокисления изоцеμβрола образуется ряд его гидроксипроизводных, но при этом не наблюдалось образования продуктов дегидратации С целью получения эпоксидов для их последующего раскрытия в гидроксипроизводные и выяснения возможности влияния на селективность процесса раствор изоцеμβрола **2** в  $CHCl_3$  подвергли воздействию ультрафиолетового света в инертной атмосфере Оказалось, что в этих условиях гладко образуется цеμβрен **20** – продукт дегидратации изоцеμβрола **2** с выходом 82%

Схема 4



Реагенты и условия: а) УФ,  $CHCl_3$ , б) m-CPBA,  $CH_2Cl_2$ ,  $NaHCO_3$ ,  $0^{\circ}C$

Достаточно мягким и селективным методом гидроксирования олефинов является реакция гидроборирования-окисления Тем не менее, попытки гидроксирования изоцеμβрола **2** действием  $B_2H_6$  THF/ $H_2O_2$ -NaOH

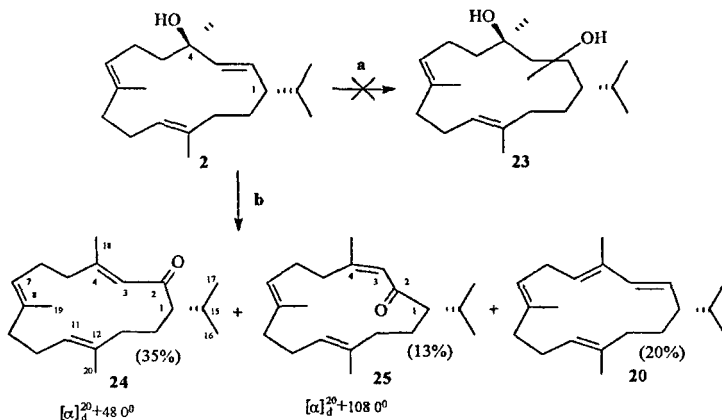
оказались безуспешны – происходило образование хроматографически неразделимых высокополярных продуктов

Более эффективным оказались окислительные реагенты В результате эпоксицирования *m*-CPBA мы получили два продукта **21** и **22**, которые хорошо разделяемы хроматографированием Анализ спектров ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  показал различие полученных продуктов и известных эпоксидов, образующихся при окислении изоцеброна **2** надуксусной кислотой В то же время, известно, что *m*-CPBA региоспецифично эпоксицирует саркофитол по  $\Delta^7$ , приводя к образованию диастереомерных *E*-эпоксидов, а окисление цебраноида, имеющего при  $\text{C}^4$  гидроксильную группу, сопровождается 4,7-оксациклизацией Исходя из этих фактов и на основе спектральных данных доказана структура соединений **21** и **22**

В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  оксирана **21** наблюдается дублет-дублетный сигнал  $\text{C}^7\text{H}$  при 2 82 м д с  $J_{6,7}=3.9$  Гц и 6 6 Гц, при этом сигнал протонов  $\text{C}^8-\text{CH}_2$  регистрируются в области 1.32 м д. В отличие от оксирана **21** в 1,4-эпоксиде **22** химический сдвиг  $\text{C}^7\text{H}$  проявляется в более слабом поле – 3 90 м д в виде дублет-дублетного сигнала с КССВ 6 1 Гц и 6 7 Гц, что согласуется с известными литературными данными

Полученные результаты отражают общее свойство подобных систем, когда в результате сближенности реагирующих центров достаточно легко протекает 1,4-оксациклизация при возможности реализации атаки с тыла и один из первоначально образовавшихся оксиранов не удается выделить

### Схема 5



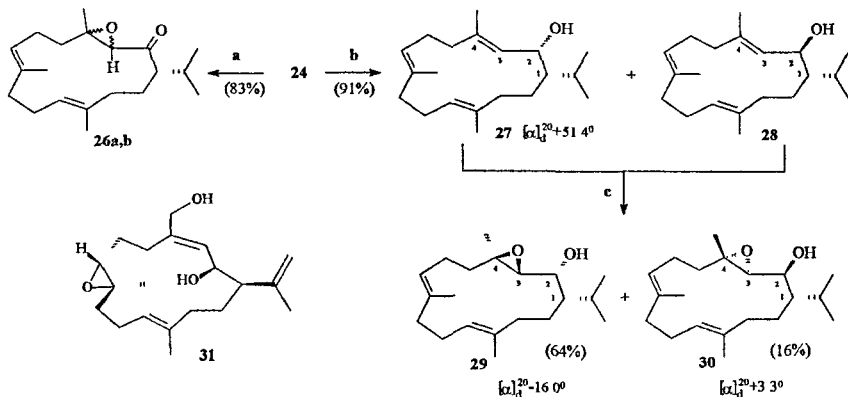
Реагенты и условия: а)  $\text{B}_2\text{H}_6$  THF/ $\text{H}_2\text{O}_2$ -NaOH, б)  $\text{CrO}_3$  2Py,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$

Аллильное окисление **2** действием  $\text{CrO}_3 \cdot 2\text{Ru}$  сопровождается образованием трех продуктов преимущественно енона **24**, его цис-изомера **25** и цембрена **20**. По всей вероятности, реакция протекает через стадию дегидратации изоцемброла и уже образующиеся 3,4-цис- и - транс-триены окисляются в соответствующие сопряженные еноны, причем, отсутствие в реакционной смеси 3,4-цис-цембрена указывает на его большую реакционную способность.

Строение полученных соединений установлено на основе их спектральных характеристик. Следует отметить, что основное различие в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  соединений **24** и **25** состоит в том, что сигналы протонов при  $\text{C}^{18}$  цис-изомера детектируются в более сильное поле при 1,82 мд, а  $\text{C}^3\text{H}$ , наоборот, — в более слабое при 6,06 мд областях. Для транс-изомера химические сдвиги этих протонов регистрируются при 2,11 мд и 5,90 мд соответственно, что согласуется с известными закономерностями.

Образование кетона **24** открывает возможность региоспецифического эпексидирования сопряженной двойной связи действием  $\text{H}_2\text{O}_2\text{-NaOH}$ . Реакция гладко привела к получению диастереомерной смеси эпексидов **26a,b** в соотношении 8:1.

Схема 6



**Реагенты и условия:** а)  $\text{H}_2\text{O}_2$ , 2н  $\text{NaOH}$ , б)  $(i\text{-Bu})_2\text{AlH}$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $-78^\circ\text{C}$  или  $\text{LiAlH}_4$ ,  $\text{THF}$ , в)  $t\text{-BuOOH}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_6$ ,  $\text{VO}(\text{acac})_2$

Идентификацию полученных эпексидов осуществили на основании спектральных характеристик. Следует отметить, что в результате 1,4-син-взаимодействия метильной и изопропильной групп в  $\beta$ -эпимере **26b** сигналы  $\text{C}^1$  и  $\text{C}^4$  в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  сдвигаются в более сильное поле и регистрируются при 52,39 мд и 63,37 мд соответственно, в отличие от

сигналов аналогичных атомов углерода  $\alpha$ -эпимера при 52 85 м д и 64 03 м д. Кроме того, в  $\alpha$ -эпимере **26a** происходит дезэкранирование карбонильного углеродного атома и его сигнал регистрируется в более слабом поле при 210 56 м д.

В спектре ЯМР  $^1\text{H}$   $\alpha$ -эпоксида **26a** синглетный сигнал  $^3\text{C}$  наблюдается в более сильном поле при 3 58 м д, тогда как для его  $\beta$ -диастереомера **26b** этот сигнал регистрируется в слабом поле при 3 76 м д.

Кетон **24** является непосредственным синтетическим предшественником известного дитерпенового спирта мукулола **27** – ценного компонента смолы *Commiphora mukul*. О значимости этого соединения свидетельствуют разработанные схемы его синтеза. Установлено, что мукулол **27** крайне лабилен и даже при 0 $^\circ\text{C}$  медленно разлагается.

В нашем случае задача получения мукулола **27** свелась к разработке метода селективного восстановления карбонильной группы в кетоне **24**.

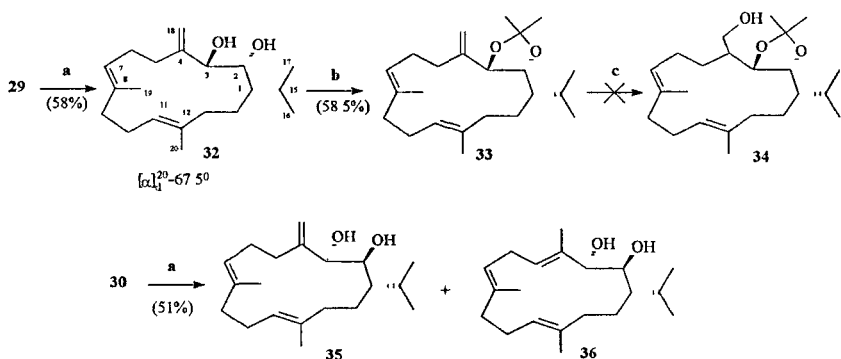
Так, попытки восстановления енона **24** действием  $\text{NaBH}_4$  не привели к желаемому результату. Восстановление кетона **24**  $\text{LiAlH}_4$  в ТГФ при комнатной температуре протекает с образованием эпимерных спиртов **27** и **28** в соотношении 3:1 в пользу мукулола **27**. В результате восстановления кетона **24** действием  $(t\text{-Bu})_2\text{AlH}$  в диэтиловом эфире при -78 $^\circ\text{C}$  с высоким выходом получили смесь диастереомерных спиртов мукулола **27** и его S-эпимера в соотношении 4:1.

Спектральные характеристики полученных эпимерных спиртов **27** и **28** полностью согласуются с литературными данными. Наиболее характерным критерием отнесения мукулола к 1S,2R-ряду в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  является сигнал  $^3\text{C}$  в области 4 60 м д, расщепляющийся с  $J_{2,3}=8\text{--}8$  Гц (лит.  $J_{2,3}=9\text{--}0$  Гц).

Разработаны пути региоспецифического создания экзоциклической двойной связи при  $\text{C}^4$  и изучены возможности синтеза аналога **34** аспердиола **31** – цембраноида, выделенного из кораллов *Eunicea asperula* и *Eunicea tourneforti* и проявляющих *in vitro* цитотоксическую активность против некоторых видов раковых клеток.

Так, действием  $t\text{-BuOOH}$  в присутствии  $\text{VO}(\text{acac})_2$  смесь енолов **27** и **28** стереоспецифично окислили в эпоксипроизводные **29** и **30**, которые разделили хроматографированием на  $\text{SiO}_2$ .

Стереохимическое строение полученных эпимерных эпоксидов **29** и **30** установили на основании спектральных данных. Так, в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  эпоксида **29** на транс-расположение протонов  $^3\text{C}$  и  $^3\text{H}$ , регистрируемых при 3 56 м д и 2 78 м д, указывает  $J_{2,3}=8\text{--}9$  Гц, при этом не наблюдается взаимодействие с  $^3\text{C}$  вследствие того, что, по всей вероятности, торсионный угол  $\text{H}^1\text{-C}^1\text{-C}^2\text{-H}^2$  близок к 90 $^\circ$ . Таким образом, эпоксидное кольцо занимает транс-положение по отношению к гидроксильной группе. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  3S,4R-эпимера **30** сигналы аналогичных протонов детектируются при 3 60 м д и 2 80 м д с КССВ 3 2 и 6 5 Гц соответственно. Такое взаимодействие  $^3\text{C}$  с вицинальными протонами возможно, при их транс-расположении по отношению к нему, что согласуется с известными данными.



**Реагенты и условия:** а)  $Ti(t-OPr)_4$ ,  $PhCH_3$ ,  $80^\circ C$ , б)  $(CH_3)_2CO$ ,  $CuSO_4$ , в)  $B_2H_6$ ,  $THF/H_2O_2-NaOH$

Раскрытие оксиранового цикла в 3S,4R-эпимере **29** действием  $Ti(t-OPr)_4$  привело к региоспецифичному образованию соединения **32** с экзоциклической метиленовой двойной связью. Об этом свидетельствует наличие характеристичных синглетных сигналов терминальных протонов при 4.88 мд и 5.09 мд в спектре ЯМР  $^1H$ , а также 133.64 мд и 113.63 мд атомов углерода  $C^4$  и  $C^{18}$  в спектре ЯМР  $^{13}C$ .

В отличие от этого, аналогичная операция с 3R,4S-эпимером **30** сопровождается образованием пары изомеров с экзо- **35** и эндо- **36** циклическими двойными связями в соотношении 1:8.

В спектре ЯМР  $^1H$  о наличии эндоциклической двойной связи в соединении **36** свидетельствуют синглетные сигналы протонов трех метильных групп у двойной связи при 1.53, 1.57, 1.63 мд, а в спектре ЯМР  $^{13}C$  появляется сигнал пятой метильной группы при 23.20 мд.

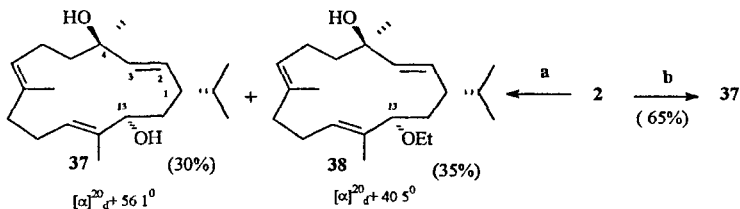
После блокирования гидроксильных групп попытка гидроборирования-окисления экзометиленовой двойной связи в ацетониде **33** с целью введения первичной гидроксильной группы привела к его деградации.

Аллильное окисление изоцедролола **2** действием  $SeO_2$  в кипящем этаноле протекает регио- и стереоспецифично. В результате реакции с выходом 30% образуется диол **37** и продукт его этерификации – этоксипроизводное **38** (35%). Окисление изоцедролола **2** гидроперекисью трет-бутила в присутствии каталитических количеств  $SeO_2$  приводит к образованию лишь одного продукта – диола **37** с выходом 65%.

Конфигурация нового асимметрического центра в диоле **37** установлена на основании данных ЯМР  $^1H$ . Так, сигнал  $C^{13}H$  регистрируется при 3.74 мд и дает дублет-дублетный сигнал с  $J_{13,14} = 10.8$  Гц и  $J_{14,1} = 1.7$  Гц. Взаимодействия подтверждены методом двойного резонанса. Таким образом,

учитывая заложенную 1S-конфигурацию, стереохимическое строение C<sup>13</sup>-центра относится также к S-ряду

Схема 8

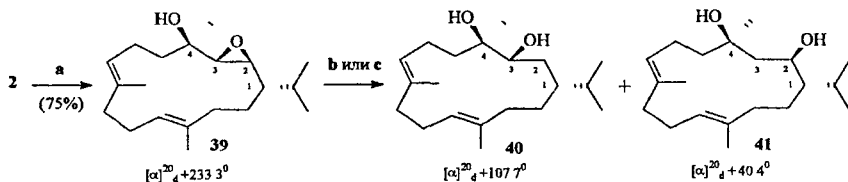


**Реагенты и условия:** а) SeO<sub>2</sub>, EtOH, кипячение, б) t-BuOOH, SeO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0<sup>0</sup>C

Аналогичную картину в спектре ЯМР <sup>1</sup>H можно наблюдать для этоксипроизводного 38, с той лишь разницей, что происходит небольшое смещение сигналов протонов C<sup>13</sup>H – 3.72 м д с КССВ 43 и 106 Гц, протона C<sup>14</sup>H – 1.90 м.д с КССВ 16, 107 и 124 Гц и протона C<sup>1</sup>H – 2.48 м д с КССВ 16, 53, 87 и 94 Гц. Сигналы этокси группы наблюдаются как кватерный сигнал – при 3.22 м д и триплетный сигнал – при 1.08 м д. Таким образом, строение C<sup>13</sup> – центра соответствует S-конфигурации, как и в соединении 37.

Эффективным и региоспецифичным путем модификации изоцеброброла 2 оказалось эпексидирование действием t-BuOOH в присутствии VO(acac)<sub>2</sub>. При этом региоселективно и стереоспецифично образуется эпексид 39. Стереохимическое строение этого соединения 39 установлено на основании спектральных данных. Так, на β-ориентацию оксианового цикла в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H указывает большая КССВ J<sub>1,2</sub> = 9 Гц. В спектре ЯМР <sup>13</sup>C сигналы C<sup>2</sup> и C<sup>3</sup> проявляются при 62.8 м д и 57.4 м д соответственно.

Схема 9



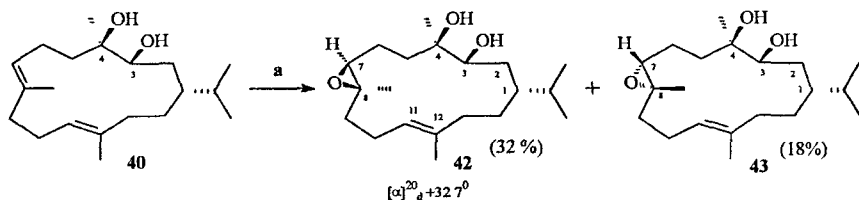
**Реагенты и условия:** а) t-BuOOH, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, VO(acac)<sub>2</sub>, б) LiAlH<sub>4</sub>, THF, кипячение, в) (t-Bu)<sub>2</sub>AlH, PhCH<sub>3</sub>, 75<sup>0</sup>C

С целью получения гидроксипроизводных изоцебрала, раскрытие оксиранового цикла осуществили в условиях взаимодействия соединения **39** с  $\text{LiAlH}_4$  в кипящем ТГФ или  $(i\text{-Bu})_2\text{AlH}$  в толуоле при  $75^\circ\text{C}$ . В обоих случаях реакция протекает региоселективно и стереоспецифично с образованием  $\beta$ -спиртов **40** и **41** в соотношении 7:1 или 10:1 соответственно. Строение выделенных региоизомеров подтверждено их спектральными характеристиками. Так, в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  диола **40**  $\text{C}^3\text{H}$  имеет две константы спин-спинового взаимодействия с протонами при  $\text{C}^2$ . Двумерным спектром  $\text{NHCOsY } 90^\circ$  найдены химические сдвиги протонов при  $\text{C}^2$  1 95 и 1 40 мд. Протон с химическим сдвигом 1 95 мд имеет сигналы, накладывающиеся на сигналы аллильных протонов и его КССВ рассмотреть невозможно. Протон 1 40 мд хорошо наблюдаем, и он имеет транс-константу спин-спинового взаимодействия 8 9 Гц с протоном  $\text{C}^3\text{H}$  и цис-константу 3 2 Гц с протоном при  $\text{C}^1$ . Таким образом, гидроксильная группа ориентирована в противоположном изопропильной группе направлении. В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$ , снятом в режиме JMOD, на наличие вторичной спиртовой группы диола **40** указывает сигнал  $\text{C}^3$  при 73 8 мд, проявляющийся с отрицательной амплитудой.

Для региоизомера **41** методом двойного резонанса установлены vicинальные константы взаимодействия  $\text{C}^2\text{H}$  – 5 7, 6 4 Гц с протонами при  $\text{C}^3$ . Большая  $J_{2,1}=10 7$  Гц указывает на их транс-диаксиальное расположение – отсюда следует R-конфигурация  $\text{C}^2$ -центра.

С целью изучения реакций эпексидирования действием м-хлорнадбензойной кислоты на диол **40** региоспецифично и диастереоселективно получены эпоксиды **42** и **43**, которые идентифицировали на основе спектральных и известных литературных данных.

### Схема 10



**Реагенты и условия:** а) *m*-CPBA,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$

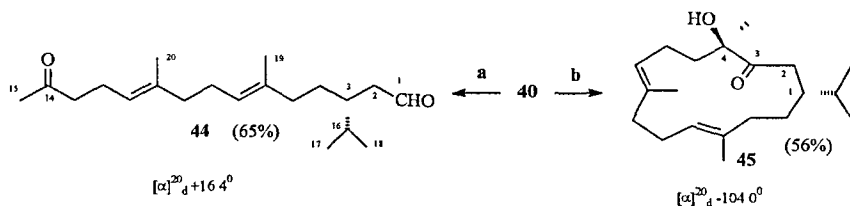
Так, в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  исчезновение при 1 52 мд и наличие при 1 64 мд синглетных сигналов метильных протонов в обоих соединениях **42** и **43** свидетельствует об окислении  $\Delta^7$ . Отнесение E-эпоксидов **42** и **43** осуществили по характеру взаимодействия  $\text{C}^7\text{H}$ . Эпоксид **42**, имеющий

дублет-дублетный сигнал  $C^{13}N$  при 2 74 м д с близкими КССВ 6 4 Гц и 7 1 Гц (лит 2 79 т,  $J=6$  0 Гц), отнесли к  $\beta$ -ряду, а эпимер **43**, в спектре которого  $C^{13}N$  регистрируется при 2 58 м д с КССВ 2 5 Гц и 10 4 Гц (лит 2.76 дд,  $J=3$  5 Гц, 8 5 Гц) –  $\alpha$ -ряду

Известно, что окисление цебрена и саркофитола-В реагентом Джонса приводит к фрагментации цикла и образованию секопроизводных

Мы попытались провести окисление диола **40** в более мягких условиях действием PCC. Тем не менее, реакция и в этом случае протекает с расщеплением  $C^3-C^4$  – связи и, образованием кетоальдегида **44** с выходом 65%

### Схема 11



**Реагенты и условия:** а) PCC,  $CH_2Cl_2$  или  $Pb(OAc)_4$ ,  $C_6H_6$ , б)  $(COCl)_2$ , DMSO,  $Et_3N$ ,  $CH_2Cl_2$ ,  $-60^{\circ}C$

Расщепление вицинального диола **40** действием  $Pb(OAc)_4$  привело к тому же кетоальдегиду **44** с высоким выходом 91%

Окисление спирта **40** в соответствующий кетон **45** удалось осуществить в условиях реакции Сверна. В отличие от известного факта, образования сопряженного енона в нашем случае не наблюдалось

Наиболее характерными сигналами кетоальдегида **44** в спектре ЯМР  $^1H$  являются химические сдвиги протонов терминальной метильной группы при 1 92 м д и дублетного сигнала альдегидного протона при 9 55 м д ( $J^3=2$  1 Гц). Сигналы углеродных атомов карбонильных групп в спектрах ЯМР  $^{13}C$  регистрируются при 204 88 м д и 200 19 м д

Полученное секопроизводное **44** является перспективной основой для определения возможного перехода к ацетогенинам, а также источника полиненасыщенных жирных кислот. В этом направлении изучены реакции 1,2-присоединения к **44** ацетиленда лития и Реформатского

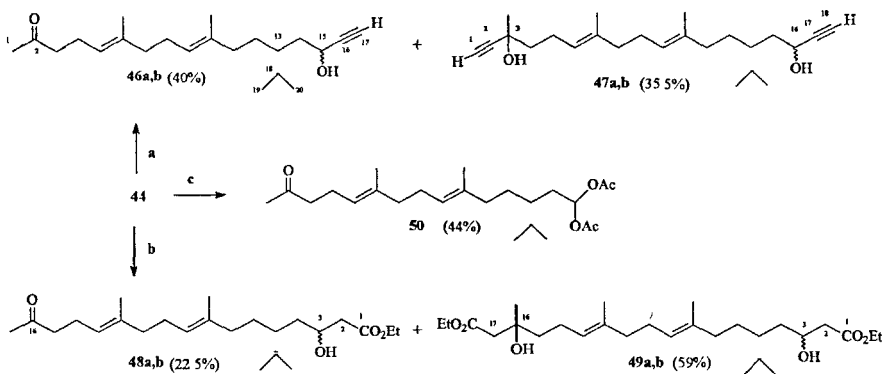
Первое превращение протекает достаточно гладко, но, как и следовало ожидать, даже при эквимольном соотношении реагирующих веществ образуются диастереомерные продукты моно – **46a,b** и диприсоединения **47a,b**

О присоединении ацетиленового фрагмента свидетельствуют появление синглетного сигнала в спектрах ЯМР  $H^1$  в области 2 46 м д. Следует подчеркнуть, что при спектральной идентификации



диастереомерных ацетиленов **46a,b** мы столкнулись с известными для ацетогенинов трудностями. Поэтому можно лишь отметить, что в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$  о наличии двух диастереомеров свидетельствуют дублирующиеся сигналы продукта моноприсоединения **46a,b** 12-17-атомов углерода при 28 52 (28 86), 39 28 (39 10), 37 31 (37 26), 78 33 (78 51), 85 48 (85 30), 60 81 (61 31) мд соответственно, те атомов углерода, находящихся в непосредственной близости к стереоцентру. В диэтинилированном продукте **47a,b** это различие в спектрах сохраняется, но, как и следовало ожидать, вследствие удаленности от ассиметрического центра на противоположном конце молекулы оно не наблюдается.

### Схема 12



**Реагенты и условия:** а) BuLi, HC≡CH, THF, -78<sup>0</sup>C, б) Zn/BrCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, THF, в) ИПА, *p*-TsOH

В отличие от этилирования, реакция Реформатского может проводиться в региоконтролируемых условиях. Так, при эквимольном соотношении реагентов при 0<sup>0</sup>C региоспецифичное присоединение по альдегидной группе идет с образованием диастереомерного продукта моноприсоединения **48a,b**. При двухкратном избытке реагента и 20<sup>0</sup>C образуется диастереомерная смесь продуктов моно- **48a,b** и диприсоединения **49a,b**.

При идентификации полученных эфиров наблюдаются те же эффекты, что и в вышеприведенном случае, поэтому установление строения соединений **48a,b** и **49a,b** осуществили аналогичным путем.

При действии на кетон **44** изопропенилацетата (ИПА) в присутствии *p*-TsOH неожиданно произошло образование диацетоксиацетала **50** с выходом 44%.

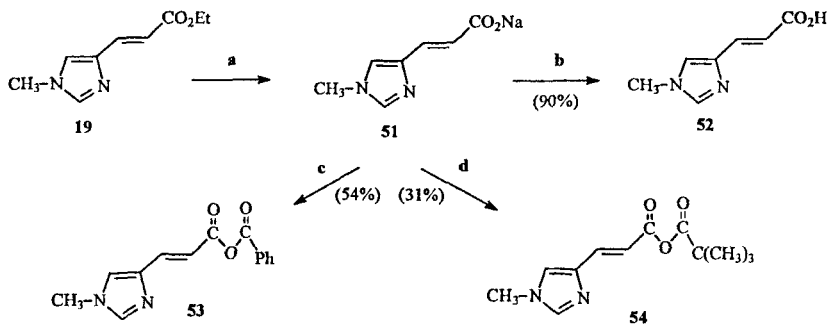
Как ациклические аналоги цебраноидов полученные соединения представляют интерес для изучения взаимозависимости структура-активность

### 3. Синтез N-метилуроканатов

Для синтеза N-метилуроканатов цебраноидов – вероятных биомиметиков элеутезидов использованы 2-, 3- и 13-гидроксипроизводные изоцебралола **41**, **40** и **37** соответственно. Кроме того, для отработки метода этерификации в качестве модельного соединения и одного из возможных открытоцепных аналогов использован продукт моноприсоединения по реакции Реформатского эфир **48a,b**

Широко применяемые в органическом синтезе методы этерификации карбоновых кислот в случае N-метилурокановой кислоты не эффективны вследствие ее амбифильной природы. Известны два способа получения N-метилуроканатов, используемых в синтезе элеутезидов, это кипячение раствора спирта и N-метилурокановой кислоты в хлороформе в присутствии дихлорогексилкарбодиимида – 4-диметиламинопиридина и алкоголялиз смешанного ангидрида N-метилурокановой кислоты и неактивной в реакции этерификации пивалевой кислоты.

Схема 13



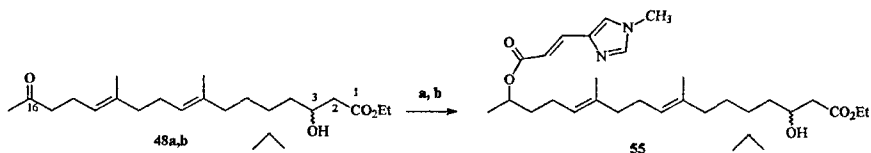
**Реагенты и условия:** а) 1 экв NaOH, THF-H<sub>2</sub>O, б) 1 экв HCl, в) BzCl, THF, г) PivCl, THF

Исходные реагенты приготовили следующим образом. Гидролизом эфира **19** действием NaOH получили натриевую соль **51**, часть которой использовали для получения кислоты **52** действием 1 эквивалента HCl

Для сравнения активности бензойной и N-метилурокановой кислоты в реакциях этерификации синтезировали бензоил-N-метилуроканат **53**

перемешиванием соли **51** с хлористым бензоилом в течении 22 ч – выход 54% Аналогичным способом получен пивалоил-N-метилуроканат **54** с выходом 31%

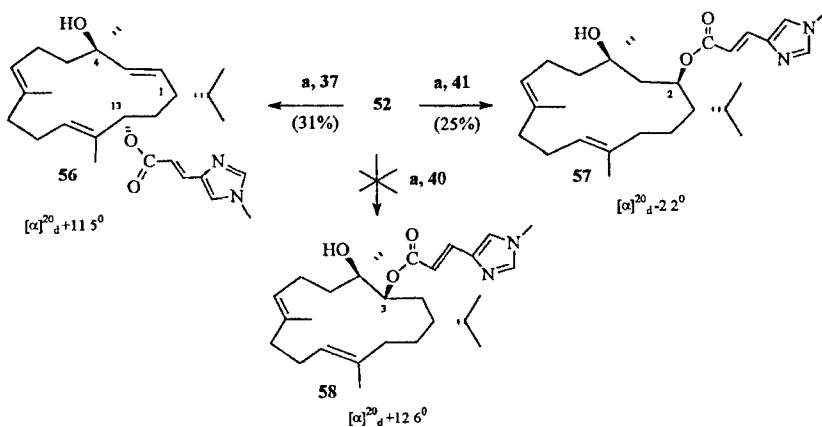
Схема 14



Реагенты и условия: а)  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{CH}_3\text{OH}$ , б) **52**, DCC, 4-DMAP,  $\text{CHCl}_3$ .

Для изучения условий этерификации кетозфир **48a,b** восстановили действием  $\text{NaBH}_4$  и полученный спирт обработали кислотой **52** кипячением в растворе хлороформа в присутствии DCC и 4-DMAP. К сожалению, выход N-метилуроканата **55** оказался невысоким (17%)

Схема 15



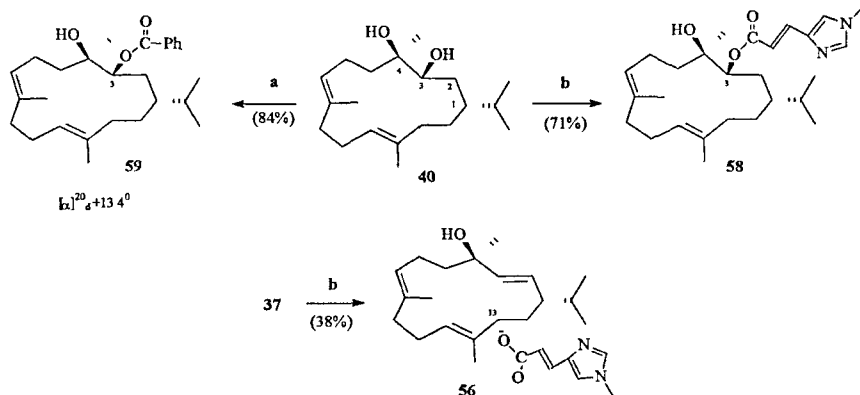
Реагенты и условия: а) 4-DMAP, DCC,  $\text{CHCl}_3$ ,  $65^\circ\text{C}$

Эта же реакция с 13- и 2-гидроксипроизводными изоцемброла **37** и **41** при длительном нагревании при 65<sup>0</sup>С и прочих аналогичных условиях привела к образованию соответствующих уроканатов **56** и **57** с выходами 31% и 25%. 3-Гидроксипроизводное **40** в этих условиях этерифицировать в **58** не удалось

Попытка алкоголиза ангидрида **53** действием диола **40** привела к образованию бензоата **59**, эфира N-метилурокановой кислоты в реакционной смеси обнаружить не удалось

Обработка диола **40** другим смешанным ангидридом – пивалоил-N-метилуроканатом **54**, привела к образованию целевого уроканата **58** с хорошим выходом. Этерификация диола **37** в этих условиях дает N-метилуроканат **56** с выходом не выше 38%. Таким образом, на ход реакции в значительной степени влияет строение используемых гидроксипроизводных

Схема 16



Реагенты и условия: а) **53**, 4-DMAP, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, б) **54**, 4-DMAP, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

Спектральные характеристики полученных N-метилуроканатов полностью подтверждают строение и представляют собой суммарную картину сигналов химических сдвигов углеродных атомов и протонов N-метилурокановой кислоты и соответствующих диолов с незначительными отклонениями

Предварительные биологические испытания полученных эфиров показали высокую цитотоксическую активность

## ВЫВОДЫ

- 1 На основе левоглюкозенона осуществлен синтез его 2-N-метилпроизводного, раскрытие 1,6-ангидромостика которого в кислых условиях ведет к образованию нетривиального 2-N-метил-6-ацетокси-2,4(E)-диенала
2. Разработана схема синтеза N-метилурокановой кислоты путем расщепления гистидина по Гофману и селективного N( $\tau$ )-метилирования промежуточной урокановой кислоты
- 3 Установлено, что в результате окисления изоцеμβрола m-CPBA образуются 7,8- $\beta$ -оксиран и 4,7- $\beta$ -эпоксипроизводное – продукт трансаннулярного раскрытия  $\alpha$ -оксирана
- 4 Предложен способ алильного окисления изоцеμβрола действием  $\text{CrO}_3 \cdot 2\text{Pu}$  в производное, содержащее сопряженный 3-ен-2-оновый фрагмент Восстановлением кетогруппы действием  $(i\text{-Bu})_2\text{AlH}$  получен природный дитерпеновый спирт мукулол и его энантиомер в соотношении 4 : 1
- 5 Разработаны способы селективного алильного окисления изоцеμβрола в 13-гидрокси(этокси)производное действием  $\text{SeO}_2$  в этаноле или более эффективно –  $t\text{-BuOOH} \cdot \text{SeO}_2$ , а также стереоспецифического 2,3-эпоксилирования действием  $t\text{-BuOOH}$  в присутствии  $\text{VO}(\text{acac})_2$  и его последующего селективного восстановительного раскрытия действием  $\text{LiAlH}_4$  или  $(i\text{-Bu})_2\text{AlH}$  в 2- и 3-гидроксипроизводные
- 6 Окислительным расщеплением  $\text{C}^3\text{-C}^4$ -связи в соответствующем вицдиоле действием  $\text{PCC}$  и  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$  синтезированы производные линейной топологии Изучены возможности региоселективного алкилирования полученного кетоальдегида по Реформатскому и действием этиллития Обнаружен факт блокирования альдегидной группы в диацетоксиацеталь действием изопропенилацетата в присутствии *p*-TsOH
- 7 Синтезированы N-метилуроканаты 2-, 3- и 13-гидроксипроизводных изоцеμβрола путем кипячения с N-метилурокановой кислотой в хлороформе в присутствии DCC и 4-DMAP, а также алколизом пивалоил-N-метилуроканата, предварительные биологические испытания полученных эфиров показали их высокую цитотоксическую активность

**Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:**

- 1 Валеев Ф.А., Калимуллина Л.Х., Цыпышева И.П., Сафаров М.Г., Шитикова О.В., Салихов Ш.М. Синтез 2-аминопроизводных левоглокозенона // Химия природных соединений – 2004 – № 6 – С 429-432
- 2 Краснослободцева О.Ю., Шарипов Б.Т., Салихов Ш.М., Сафаров М.Г., Спирихин Л.В., Валеев Ф.А. Аддукты левоглокозенона с диенами. Раскрытие 1,6-ангидромостика // Бутлеровские сообщения – 2006 – Т. 8 – № 1 – С 27-32
- 3 Салихов Ш.М., Краснослободцева О.Ю., Валеев Ф.А., Шарипов Б.Т., Толстиков Г.А. Синтез N-метилуроканатов гидроксипроизводных изоцебрала // Химия природных соединений – 2007 – № 2 – С 124-128
- 4 Салихов Ш.М., Краснослободцева О.Ю., Шарипов Б.Т., Спирихин Л.В., Толстиков Г.А., Валеев Ф.А., Стереоконтролируемое оксигенирование изоцебрала. Открытоцепные аналоги // Башкирский химический журнал – 2007 – Т. 14 – № 2 – С 1-5
- 5 Салихов Ш.М., Сафаров М.Г. Новый подход к хиральным циклопентаноидам на основе левоглокозенона // Конкурс научных работ студентов ВУЗов РБ – Уфа – 2003 – С 212
- 6 Валеев Ф.А., Калимуллина Л.Х., Цыпышева И.П., Сафаров М.Г., Салихов Ш.М. Аминирование левоглокозенона // XVI Международная научно-техническая конференция – Реактив – 2003 – Москва – С 65-66
- 7 Салихов Ш.М., Валеев Ф.А. Синтез метилового эфира N-метилурокановой кислоты // Материалы III Всероссийской научной INTERNET-конференции – Уфа – 2005 С 14-15
- 8 Файзуллина Л.Х., Валеев Ф.А., Салихов Ш.М., Сафаров М.Г. Синтез оксазолина из левоглокозенона // Материалы IV Всероссийской научной INTERNET-конференции "Интеграция науки и высшего образования в области био- и органической химии и биотехнологии". – Уфа – 2006 – С 48
- 9 Краснослободцева О.Ю., Валеев Ф.А., Салихов Ш.М., Шарипов Б.Т., Толстиков Г.А. Подходы к созданию углеродного остова элеутезидов // Материалы IV Всероссийской научной конференции "Химия и технология растительных веществ" – Сыктывкар – 2006 – С 100
- 10 Салихов Ш.М., Краснослободцева О.Ю., Валеев Ф.А., Шарипов Б.Т., Толстиков Г.А. Синтез N-метилуроканатов гидроксипроизводных изоцебрала // Материалы IV Всероссийской научной конференции "Химия и технология растительных веществ" – Сыктывкар – 2006 – С 174.



Отпечатано с готовых диапозитивов в ООО «Принт+»,  
заказ № 115, тираж 100 шт, печать л 2,0, 450054, пр Октября, 71