



Гимазетдинов Айрат Маратович

**ЭНАНТИОМЕРНЫЕ (+)- И (-)-3,3а,6,6а-ТЕТРАГИДРО-1Н-ЦИКЛО-
ПЕНТА[с]ФУРАН-1-ОНЫ И ИХ ПРЕДШЕСТВЕННИКИ. СИНТЕЗ
И АСПЕКТЫ ПРИЛОЖЕНИЯ В КОНСТРУИРОВАНИИ
БИОАКТИВНЫХ ЦИКЛОПЕНТАНОИДОВ**

02.00.03 - Органическая химия

28 ОКТ 2010

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Уфа – 2010

Работа выполнена в Учреждении Российской академии наук Институте органической химии Уфимского научного центра РАН.

Научный руководитель: доктор химических наук,
профессор
Мифтахов Мансур Сагарьярович

Официальные оппоненты: доктор химических наук,
профессор
Одинокое Виктор Николаевич

кандидат химических наук,
доцент
Султанова Римма Марсельевна

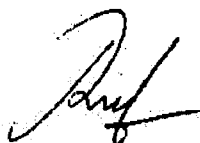
Ведущая организация: ГОУ ВПО «Башкирский
государственный университет»

Защита диссертации состоится 22 октября 2010 г. в 14⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 002.004.01 в Учреждении Российской академии наук Институте органической химии Уфимского научного центра РАН по адресу: 450054, Башкортостан, г. Уфа, проспект Октября, 71, зал заседаний. Телефакс: (347) 2356066. E-mail: chemorg@anrb.ru.

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

Автореферат разослан 22 сентября 2010 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор химических наук, профессор



Ф. А. Валеев

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. При конструировании практически значимых биологически активных молекул определяющее значение имеет правильный выбор исходного соединения. В синтезе представителей природных циклопентаноидов и аналогов ключевыми блок-синтонами являются функционализованные хиральные циклопентаны и циклопентены (например, универсальный в подходах к простагландинам блок – лактон Кори). Однако, несмотря на достаточную разработанность направления, и сегодня поиск новых циклопентановых блоков и вариаций синтеза, обеспечивающих хеморациональный выход к хиральным целевым объектам, остается актуальной задачей.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ИОХ УНЦ РАН по темам «Синтез и исследование хлорсодержащих циклопентаноидов и родственных структур, модифицированных простаноидов, эптоилонов и их аналогов» (номер государственной регистрации 0120.0601539), «Дизайн и направленный синтез органических молекул с заданными свойствами» (номер государственной регистрации 0120.0801447) при финансовой поддержке Программ фундаментальных исследований Президиума РАН «Направленный синтез веществ с заданными свойствами и создание функциональных материалов на их основе», Федерального Агентства по Науке и Инновациям (госконтракт №02.512.12.2015) и Программы Президента РФ по поддержке ведущих научных школ (грант НШ-1725.2008.3).

Цель работы. Получение новых хиральных блок-синтонов для биологически активных циклопентаноидов из 7,7-дихлорбицикло[3.2.0]гепт-6-ен-2-она – легкодоступного аддукта [2+2]-циклоприсоединения дихлоркетена и циклопентадиена.

В соответствии с целью работы поставлены следующие задачи:

– разработка практического варианта получения энантиомерно чистых хиральных циклопентенов из продуктов реакции нуклеофильного раскрытия *гем*-дихлорциклобутанонового кольца рацемического 7,7-дихлорбицикло[3.2.0]гепт-6-ен-2-она (+) или (-)- α -метилбензиламинами;

– изучение превращений полученных продуктов оптического расщепления рацемического 7,7-дихлорбицикло[3.2.0]гепт-6-ен-2-она и выход к известным и новым хиральным блок-синтонам для биоактивных циклопентаноидов;

– синтеза циклосаркомицина и метилового эфира саркомицина А.

Научная новизна и практическая значимость. Разработан оригинальный и практичный метод получения энантиомерных (+)- и (-)-3,3а,6,6а-тетрагидро-1*H*-циклопента[с]фуран-1-онов из рацемического 7,7-дихлорбицикло[3.2.0]гепт-6-ен-2-она оптическим расщеплением *гем*-дихлорциклобутанонового фрагмента (+) или (-)- α -метилбензиламинами.

Дос

Обнаружены и изучены катализируемые AgNO_3 , $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, PdCl_2 , BaO и NaHCO_3 реакции гидролиза *гем*-дихлорметильной группы 2-(дихлорметил)-*N*-[(1*R*)-1-фенилэтил]-циклопент-3-ен-1-карбоксамидов в водном ацетонитриле. Показано, что наиболее эффективными реагентами являются BaO и NaHCO_3 , а Pd-катализируемые реакции инициируют процессы межмолекулярного эфиробразования первичных продуктов – бициклических лактамов.

На примере 2-(гидроксиметил)-*N*-[(1*R*)-1-фенилэтил]-циклопент-3-ен-1-карбоксамидов выявлена возможность направляемой OH-группой регио- и стереоселективной функционализации двойной связи гидроборированием-окислением с получением ценных блоков – 3-гидрокси-2-(гидроксиметил)-*N*-[(1*R*)-1-фенилэтил]-циклопентанкарбоксамидов.

Обнаружены реакции нуклеофильного циклораскрытия эпоксидов (+) и (-)-3,3а,6,6а-тетрагидро-1*H*-циклопента[с]фуран-1-онов действием тиофенолят-аниона, протекающие строго региоселективно в случае расположения эпоксидного и лактонного циклов по разные стороны плоскости циклопентанового кольца.

На основе (+)- и (-)-3,3а,6,6а-тетрагидро-1*H*-циклопента[с]фуран-1-онов разработаны оригинальные способы получения хиральных (+)- и (-)-4,4а,7,7а-тетрагидро-1*H*-циклопента[с]пиран-3-онов, использующихся в синтезах простагландиновых прекурсоров, преклавулона А, изо- и нейропростанов.

Из изомерных 2-(гидроксиметил)-*N*-[(1*R*)-1-фенилэтил]-циклопент-3-ен-1-карбоксамидов с помощью стерео- и региоселективной реакции бромгидроксилирования синтезированы (3*aS*,5*R*,6*aR*)-5-гидроксигексагидро-1*H*-циклопента[с]-фуран-1-он, (3*aS*,4*R*, 6*aR*)-4-гидроксигексагидро-1*H*-циклопента[с]фуран-1-он и их антиподы, из которых получены ценные блок-синтоны для антибиотков противоракового и противовирусного действия брэфельдина А и саркомицина А: метиловый эфир (1*R*,2*S*,4*S*)-4-{*трет*-бутил(диметил)силил]окси}-2-(хлорметил)циклопентанкарбоновой кислоты, метиловый эфир саркомицина А, циклосаркомицин и их энантиомеры.

Апробация работы. Материалы диссертационной работы представлены на Международной научно-технической конференции «Китайско-российское научно-техническое сотрудничество. Наука-образование-инновации» (КНР, Харбин-Санья, 2008), VIII Региональной конференции для студентов, аспирантов и молодых ученых по математике, физике и химии (Уфа, 2008), VII всероссийской конференции с молодежной научной школой «Химия и медицина, Орхимед-2009» (Уфа, 2009), научно-практической конференции студентов и аспирантов химического факультета, посвященной 100-летию основания Башкирского государственного университета (Уфа, 2009), Итоговых конференций по результатам выполнения мероприятий за 2008;2009 годы в рамках приоритетного направления «Живые системы» ФПЦ «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития

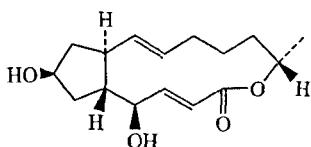
научно-технологического комплекса России на 2007-2009 годы» (Москва, 2008, 2009).

Публикации. По материалам диссертации опубликованы 6 статей из них 5 – в журналах, рекомендованных ВАК, тезисы 6 докладов и получен 1 патент на изобретение.

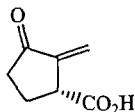
Структура и объем работы. Диссертационная работа состоит из введения, трех глав (литературный обзор на тему «Синтез хиральных циклопентановых блок-синтонов для биоактивных циклопептиноидов», обсуждение результатов, экспериментальная часть), выводов и списка литературы. Работа изложена на 129 страницах, содержит 9 рисунков. Список цитируемой литературы включает 92 наименования.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

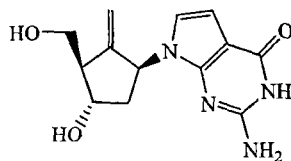
Природные соединения, содержащие функционализированное циклопентановое кольцо, многочисленны и объединены общим названием – циклопентаноиды. Среди них особый интерес представляют циклопентеновые антибиотики, карбануклеозиды, простагландины и аналоги. На их основе созданы высокоэффективные препараты для медицины и сельского хозяйства, некоторые из них приведены ниже (рис. 1). Для последних базисными хиральными матрицами могут служить энантиомерные бициклы **1** (рис.2.). Синтезу энантиомерных лактонов **1** и далее более перспективных блоков для циклопентаноидов посвящена данная работа.



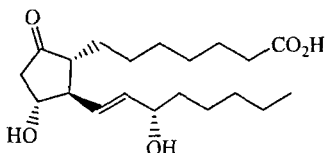
7-(S)-Брефельдин-А
(антибиотик широкого спектра действия)



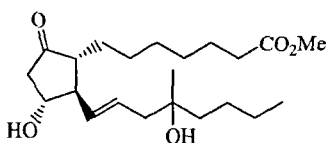
Саркомицин А
(лечение рака яичников)



Энтекавир
(противовирусное действие, лечение гепатита В)



Простагландин Е₁
(мощный вазодилатор и антиагрегант, основа препарата "Вазaproстан")



Мизопростол
(противоязвенное действие, прерывание беременности)

Рис. 1. Биоактивные циклопентаноиды

1. Энантиомерные (+)- и (-)-3,3а,6,6а-тетрагидро-1H-циклопента[с]фуран-1-оны и их некоторые превращения

В синтезе циклопентаноидов главная проблема – это конструирование функционализированного хирального циклопентанового блок-синтона. Начиная работу в этом направлении, мы обратили внимание на то, что в ряду известных циклопентеновых строительных блоков интерес представляют малоизученные энантиомерные лактоны **1** региоизомерные лактону Грико **2**, используемого в классических синтетах простагландинов по Томошкози¹ через лактон Кори (рис. 2).

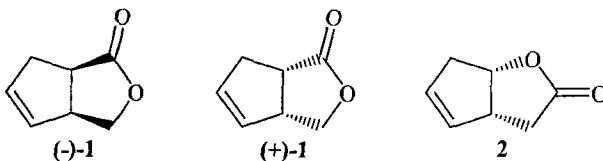
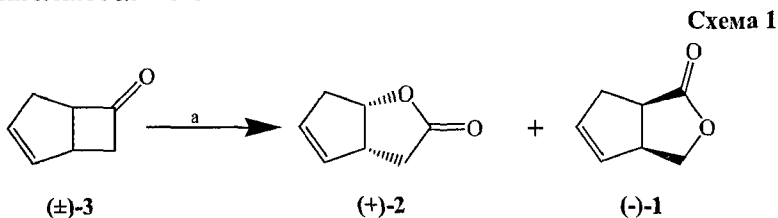


Рис. 2. Циклопентеновые блоки

Получение и использование рацемического лактона **1** описаны в публикациях Хадлики и Ванга. Фурштосс², впоследствии, разработал более удобный синтез рацемического лактона **1**, а также его (-)-энантиомера микробным окислением по Байеру-Виллигеру бицикло[3.2.0]гепт-6-ен-2-она **3** (схема 1).

При этом хиральные лактоны (-)-1 и (+)-2 получены с выходами 37 и 40% соответственно. Отметим, что в отличие от лактона Грико **2**, хиральный (-)-1 мало исследован и использован лишь в синтезе феромонов *Marine Brown Algae* (мультифеден, виридиен, каудоксирен), а (+)-1 вообще не описан. Тому причиной, видимо, являются специфические трудности в получении энантиомерных лактонов микробиологическим окислением по Байеру-Виллигеру бициклического кетона **3**.



a) *Acinebacter* TD 63, 77%.

¹ Tömösközi I. et al. // *Tetrahedron Lett.* – 1976. – V. 17. – N. 50. – P. 4639.

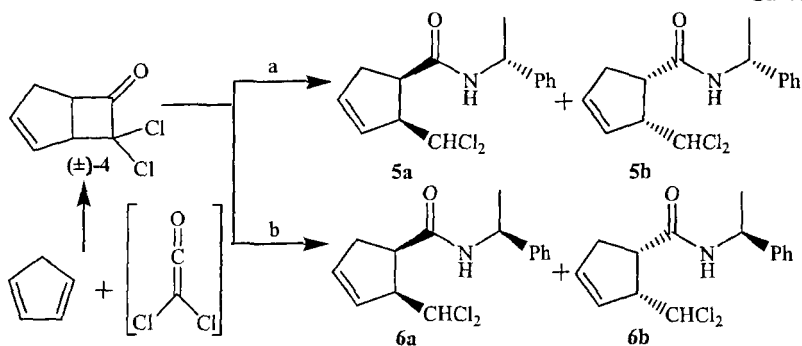
² Furstoss R. J. et al. // *J. Org. Chem.* – 1992. – V. 57. – N. 4. – P. 1308.

1.1. Синтез (+)- и (-)-3,3a,6,6a-тетрагидро-1H-циклопента[с]фуран-1-онов

Мы разработали практичный путь синтеза энантиомерных лактонов 1 на основе легкодоступных [2+2]-аддукта дихлоркетена и циклопентадиена 4 и (+) или (-)- α -метилбензиламинов.

Аддукт 4 привлекателен тем, что его дихлорциклобутановый цикл может быть легко раскрыт действием различных гетеронуклеофилов. В частности, используя в качестве нуклеофила хиральные α -метилбензиламины мы с высокими выходами получили диастереомерные амиды 5a,b и 6a,b. Хотя на ТСХ две пары этих амидов не обнаруживали сколь-нибудь заметных признаков разделения, тем не менее, кристаллизацией диастереомерных смесей 5a,b и 6a,b из бензола удалось выделить один из индивидуальных изомеров (5b и 6a) в каждом из случаев с выходами 7.5-10%. Однако данный способ разделения представлялся малоэффективным и в дальнейшем не был развит (схема 2).

Схема 2

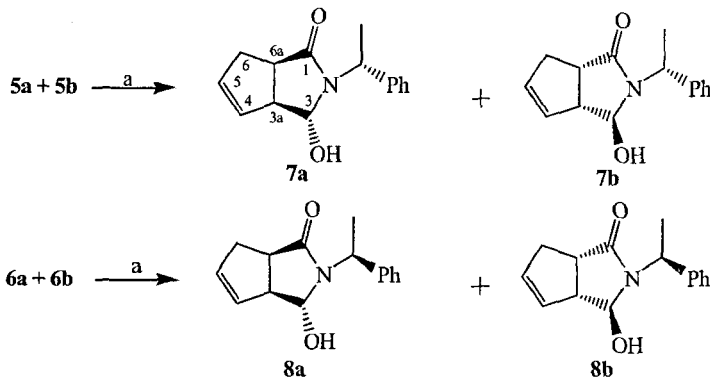


a) (+)- $\text{CH}_3\text{CH}(\text{NH}_2)\text{C}_6\text{H}_5$, C_6H_6 , rt, 8 h, >95%; b) (-)- $\text{CH}_3\text{CH}(\text{NH}_2)\text{C}_6\text{H}_5$, C_6H_6 , rt, 8 h, >95%.

Следующая важная химическая проблема – это гидролиз гем-дихлорметильной группы в амидах 5 и 6. Апробация для этой цели AgNO_3 в кипящем водном MeCN показала медленное превращение 5 и 6 в бициклические лактам-аминалы 7a,b и 8a,b. Самым важным на этой стадии оказалось то, что в каждой из полученных диастереомерных пар их составляющие по ТСХ имели заметно различающиеся значения R_f и были легко разделены колоночной хроматографией на SiO_2 (схема 3). Таким образом, нам удалось решить проблему разделения диастереомерных бициклических амидов из пар 7 и 8 практически без потерь. Успеху в хроматографическом разделении способствовало и то, что каждый из этих бициклических аминалей индивидуален и не содержит возможного C^3 -эпимера. Соединения 7a, 7b, 8b и 8a были охарактеризованы как менее затрудненные экзо-эпимеры. Например, для 8a в ЯМР¹H-спектре характеристичен дублетный сигнал C^3H при 5.12 м.д. с $J_{3,3a} = 8$ Гц. При этом видно и то, что пары амидов 7a и 8a, а также 7b и 8b могут

быть объединены, поскольку после удаления хирального вспомогательного вещества (α -метилбензиламина) они ведут к одному и тому же энантиомеру. Очевидно также и то, что в последующем нет надобности в работе с отдельными энантиомерами α -метилбензиламина. Это было бы необходимо при разделении кристаллизацией (\pm)-дихлорпроизводных **5** и **6**, но в нашем случае диастереомеры **7** или **8** легко разделяются хроматографированием на SiO_2 . Поэтому в дальнейшем мы применяли только (+)- α -метилбензиламин.

Схема 3

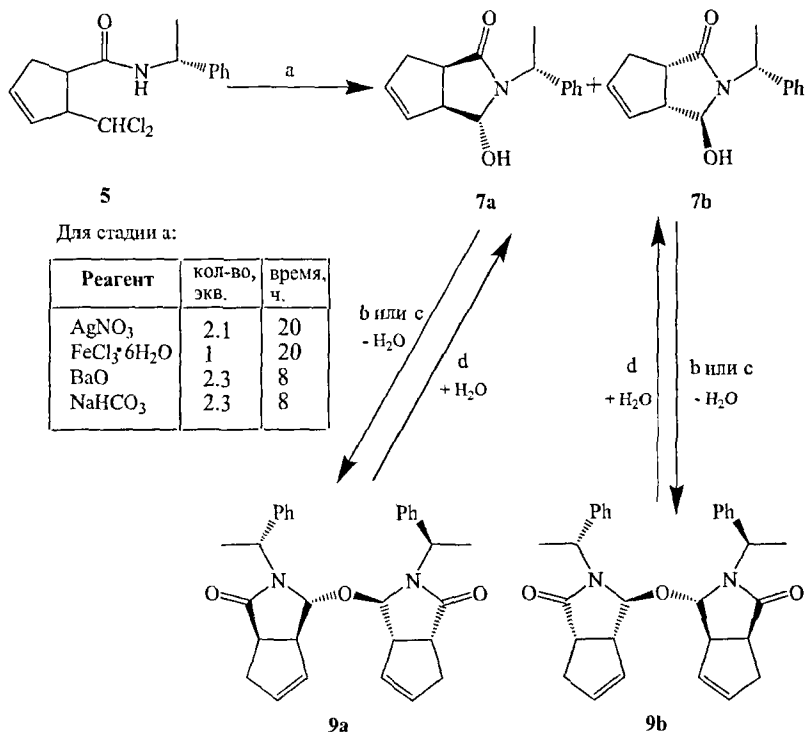


a) 2.1 eq. AgNO_3 , $\text{MeCN-H}_2\text{O}$ (3:1), reflux, 20 h, 95%.

С целью замены дорогостоящего нитрата серебра нами был предпринят поиск более практичных методов гидролиза *gem*-дихлорметильной группы соединений **5**. Мы показали, что для превращения дигалогензамещенных соединений **5** в альдегиды можно использовать недорогой реагент $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. В этом случае реакция гидролиза **5** также приводит к ожидаемым соединениям **7** с выходом и продолжительностью сравнимыми с таковыми для опытов с AgNO_3 . Интересный результат был получен при использовании на стадии гидролиза каталитических количеств PdCl_2 . При этом наряду с ожидаемыми соединениями **7** имело место быстрое образование продукта межмолекулярной самоконденсации **9**. Также эфиробразование было обнаружено при упаривании растворов индивидуальных соединений **7a** и **7b** при пониженном давлении и нагревании до 60°C . Впоследствии мы выяснили, что наиболее практичными и эффективными реагентами для гидролиза **5** являются оксид бария и, в особенности, NaHCO_3 , т.к. его использование позволяет определить момент завершения реакции по прекращению газовой выделению. Использование последних не только привело к образованию с высоким выходом исключительно соединений **7**, но и позволило в 2.5 раза сократить время проведения реакции. В ходе дальнейших экспериментов мы установили, что обратный переход **9 \rightarrow **7** можно с количественным выходом осуществить при кипячении эфира **9** в водном THF в присутствии каталитических количеств $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. По-видимому, соль железа в этом случае играет роль кислоты**

Льюнса (схема 4). В целом же, диада солей Pd(II)-Fe(III) позволяет эффективно осуществить взаимопревращения $7 \leftrightarrow 9$, хотя наиболее близкие к теме известные примеры использования $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ и PdCl_2 касаются лишь гидролиза защитных групп.

Схема 4



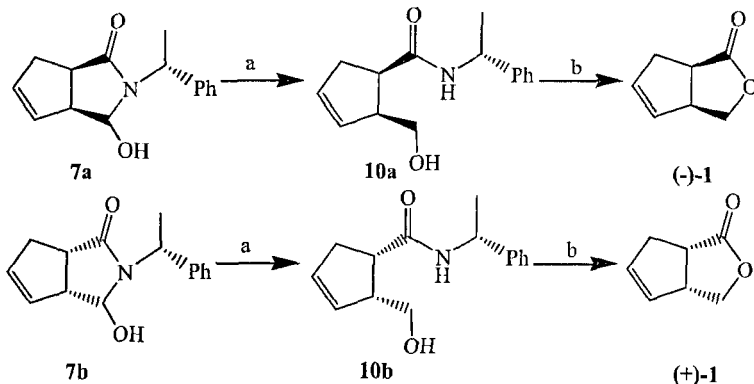
а) Реагент, $\text{MeCN-H}_2\text{O}$ (3:1), reflux, 93-95%; б) 0.1 eq. PdCl_2 , $\text{MeCN-H}_2\text{O}$ (3:1), reflux, 2 h, 98%; в) $60^\circ\text{C}/20 \text{ mm}$; д) 0.1 eq. $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{THF-H}_2\text{O}$ (4:1), reflux, 5 h, >95%.

Придерживаемое нами объяснение итоговых различающихся результатов в реакциях гидролиза для инициируемых PdCl_2 с одной (образование 9) и AgNO_3 , FeCl_3 , NaHCO_3 и BaO (образование 7) с другой стороны сводится к следующему. Очевидно, затрагиваемые в переходах $5 \rightarrow 7 \rightarrow 9$ обе реакции гидролиза и этерификации катализируются H^+ и кислотами Льюнса. Примечательно, что в одинаковых условиях ($\text{MeCN-H}_2\text{O}$, кипячение) лишь для PdCl_2 -катализируемой реакции происходит образование эфира 9. Этот факт мы увязываем с особенностями Pd-системы, когда из-за возможной N-координации Pd(II) облегчается межмолекулярное эфиробразование, а pH-среды недостаточна для протекания обратной реакции гидратации 9 в 7. В случае же AgNO_3 и FeCl_3 кислотность среды видимо достигает оптимального

значения рН и накопления **9** не происходит вследствие предпочтительности гидратации **9** в **7**.

На пути к лактонам **1** труднопреодолимой оказалась задача гидролитического удаления амина в бициклах **7**. В стандартных условиях кислотного и щелочного гидролиза амидов соединения **7** не претерпевали изменений. Только после боргидридного восстановления **7a** в жестких условиях был получен амидоспирт **10a**, который оказался не толерантным в условиях кислотного гидролиза и в результате удалось выйти к желаемой структуре (-)-**1**. Аналогичные трансформации из **7b** привели к (+)-**1** (схема 5).

Схема 5

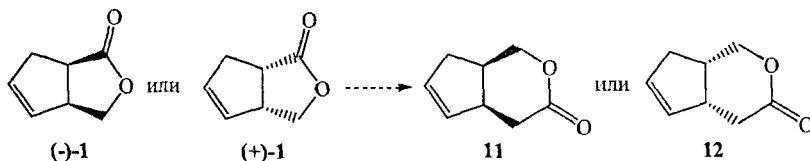


a) NaBH_4 , dioxane- H_2O (5:1), reflux, 5h, 90%; b) 9N H_2SO_4 -dioxane (1:2), reflux, 4h, 88%.

1.2. Гомологизация лактонной части (+)- и (-)-3,3a,6,6a-тетрагидро-1H-циклопента[с]фуран-1-онов. Блоки для простагноидов

Следующий этап работы посвящен исследованию возможности трансформирования энантиомерных γ -лактонов (-)-**1** и (+)-**1** в соответствующие топологически сходные гомологовые δ -лактоны **11** и **12** (схема 6).

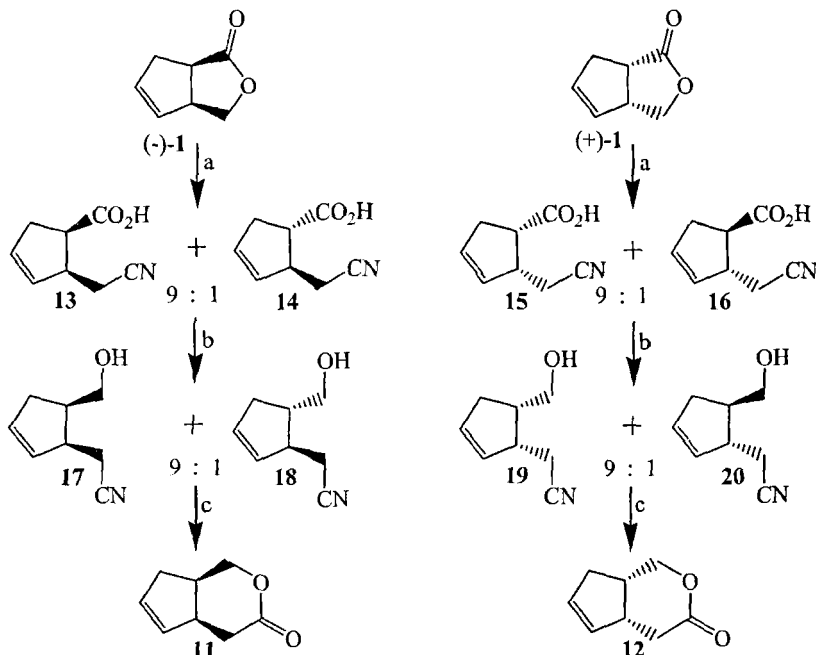
Схема 6



Как видно из структур соединения **11** и **12** могут найти разностороннее приложение в синтезе энантиомерно чистых циклопентаноидов. Синтезы хирального лактона **11** и его использование для получения простагландиновых

прекурсоров и далее преклавулона А, изо- и нейространов приведены в публикациях Занони и Видари³. В публикации Титце⁴ описан достаточно трудоемкий хемозиматический способ получения соединений **11** и **12**, им же энантиомерно чистый **11** использован в синтезе аналога спинозина А.

Схема 7



a) KCN, DMSO, 180^oC, 1 h, 85%; b) ClCO₂Et, Et₃N, NaBH₄, THF, 20^oC, 1.5 h, 95%; c) 9N H₂SO₄-dioxane (1:2), reflux, 4 h, 85%.

В разработке перехода γ -лактон \rightarrow δ -лактон, т.е. для гомологизации γ -лактонов (-)-**1** и (+)-**1** были испытаны термические реакции раскрытия цикла с цианид-ионом. Эти реакции протекали при нагревании растворов (-)-**1** и (+)-**1** с KCN в DMSO до 180^oC с образованием продуктов циклораскрытия **13-16** (схема 7). В жестких условиях реакции (180^oC, 3 ч) происходит частичная эпимеризация в карбоксинесущем центре лактонов (соединения **14** и **16**). Уменьшение времени реакции до 1 ч позволяет существенно снизить содержание упомянутых *транс*-циано кислот до 10%. Без разделения 9:1 смеси циано кислот **13+14** и **15+16** обработкой хлоругольным эфиром в присутствии акцептора HCl были превращены в соответствующие смешанные ангидриды

³Zanoni G. et al. // J. Org. Chem. – 2006. – V. 71. – N. 22. – P. 8459.

⁴Tietze L.F. et al. // Chem. Eur. J. – 2007. – V. 13. – N. 30. – P. 8543.

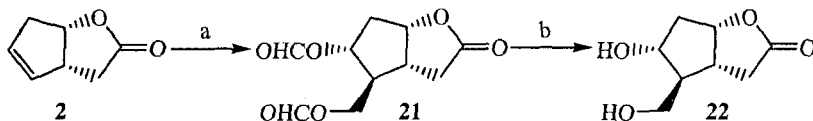
и восстановлены NaBH_4 . Последующий контролируемый кислотный гидролиз цианогрупп **17** и **19** привел к лактонам **11** и **12**. Неподвергающиеся гидролизу *транс*-цианоспирты **18** и **20** были легко отделены от основных δ -лактонов колоночной хроматографией на SiO_2 .

Полученные энантиомерные δ -лактоны **11** и **12** представляют собой бесцветные кристаллические соединения, которые плавятся в узком интервале температур (65.5-66.5 и 67.5-68.5 $^\circ\text{C}$) и имеют величины удельного вращения равные -73.1 $^\circ$ (*c* 1.15, CH_2Cl_2) для **12** и +72.8 $^\circ$ (*c* 1.125, CH_2Cl_2) для **11**. В работе Занони для (+)-**11** температура плавления не приведена, хотя дается величина $[\alpha]_D^{20} +77.8^\circ$ (*c* 1.25, CH_2Cl_2).

1.3. Функционализация двойной связи (+)- и (-)-3,3а,6,6а-тетрагидро-1H-циклопента[с]фуран-1-онов и их предшественников. Блоки для карбонуклеозидов

Реакция Принса. Другой рассмотренный нами вариант функционализации (-)-**1** и (+)-**1** основан на использовании методологии Принса (схема 8). Ранее в нашей лаборатории для лактона Грико **2** был разработан практический метод трансформирования его в диформиат **21**, и далее в известный лактондиол **22**, используемый в синтезе простагландинов.⁵

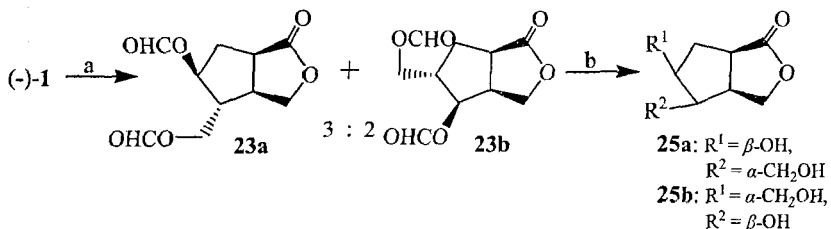
Схема 8



a) CH_2O , HCOOH , H_2SO_4 , 20°C , 90%; b) CH_3ONa , CH_3OH , 0°C , 67%.

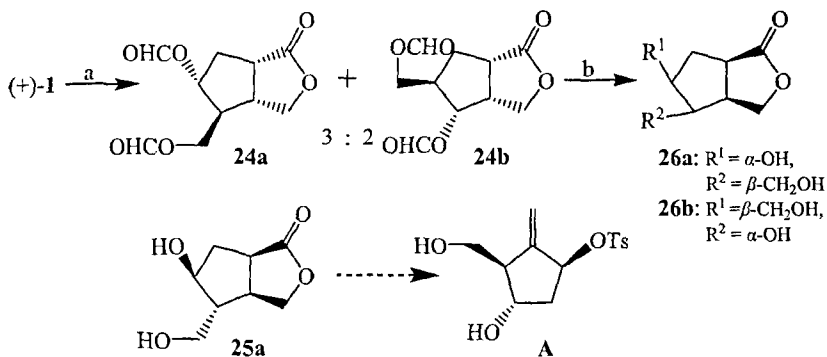
С целью выхода к изомерным **22** лактондиолам, пригодным для получения блоков для энтекавира, мы также изучили реакции функционализации (-)-**1** и (+)-**1** в аналогичных для лактона **2** условиях (схема 9).

Схема 9



a) CH_2O , HCOOH , H_2SO_4 , 80°C , 2 h, 75%; b) CH_3ONa , MeOH , rt, 30 min, 80%.

⁵ Мифтахов М.С. и др. // Журн. орг. химии. - 1984. - Т. 20. - Вып. 1. - С. 221.

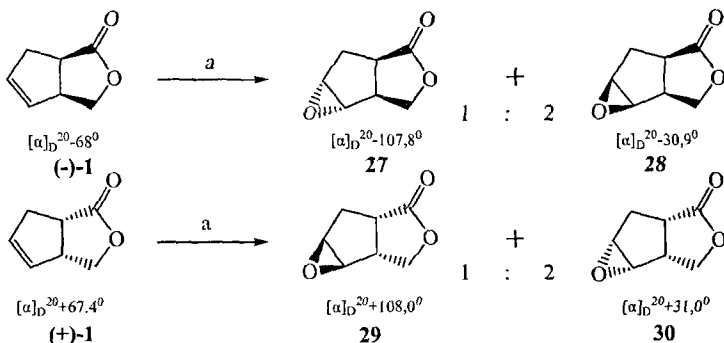


a) CH₂O, HCOOH, H₂SO₄, 80°C, 2 h, 75%; b) CH₃ONa, MeOH, rt, 30 min, 80%.

В результате с хорошим выходом были получены смеси диформатов **23a,b** и **24a,b**, которые после взаимодействия с метилатом натрия в метаноле были трансформированы в соответствующие лактондиолы **25a,b** и **26a,b**. В отличие от лактона Грико **2** изомерные ему соединения (-)-**1** и (+)-**1** в реакции Принса приводили к региоизомерным диформатам в соотношении 3:2. Полученные смеси соединений **25** и **26** представляют собой интермедиаты регио- и стереоизомерные известному простагландиновому предшественнику – лактону Кори и после оптического расщепления могут быть использованы как при конструировании энантимерно чистых простагландинов, так и карбануклеозидов, в частности энтекавира через блок А.

Реакции эпоксицирования. Как известно, синтетический потенциал эпоксисоединений, особенно циклических, весьма высок (реакции изомеризации и нуклеофильного раскрытия, иницируемые электрофилами перегруппировки и др.) и это существенно расширяет возможности разносторонней функционализации циклопентеновой части молекулы.

Схема 10

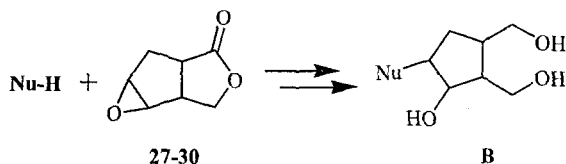


a) *m*-CPBA, CH₂Cl₂, NaHCO₃, 20°C, 8 h, 90%.

Поэтому следующим вариантом функционализации двойной связи явились реакции эпексидирования лактонов (-)-1 и (+)-1 *m*-хлорнадбензойной кислотой (*m*-CPBA). В данный процесс они вовлекались быстро и гладко с образованием двух пар стереоизомерных эпексилактонов 27, 28 и 29, 30 с преобладанием в каждой паре (~2:1) более полярных на SiO₂ диастереомеров 28 и 30. Эпексиды 27 и 28, а также 29 и 30 имели аномально сильно различающиеся значения R_f и были легко разделены колоночной хроматографией на SiO₂ (схема 10).

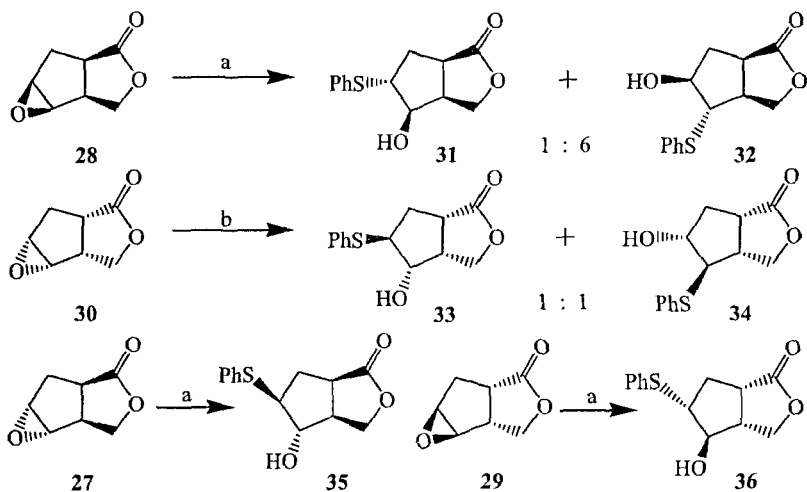
Полученные стереоизомерные эпексиды 27-30 было запланировано использовать в реакциях с нуклеиновыми основаниями (Nu-H) для выхода к новой серии карбануклеозидов В (схема 11).

Схема 11



Вначале, с целью выяснения региоселективности раскрытия эпексидного кольца, нами исследованы реакции 27-30 с модельным нуклеофилом PhSH. Реакции нуклеофильного S_N2'-замещения *all-cis*-эпексилактонов протекали гладко с достаточно хорошей региоселективностью давая циклопентановые α-гидроксисульфиды 31-34 в соотношении 31:32=33:34=1:6. В случае *анти*-эпексилактонов 27 и 29 раскрытие эпексидного кольца действием

Схема 12



a) PhSH, NaH, THF, 20°C, 2 h, 80%; b) PhSH, [Bmim]BF₄, 80°C, 2 h, 60%.

PhS⁻ происходило исключительно региоселективно с образованием соединений **35** и **36** соответственно. Отметим полное отсутствие региоселективности раскрытия эпоксида **30** при проведении реакции с тиофенолом в ионной жидкости. При этом продукты раскрытия **33** и **34** образовывались в равных соотношениях (схема 12).

Таким образом, для синтеза карбануклеозидов **B** следует использовать *анти*-эпоксилактоны **27** и **29**. Кроме того, полученные сульфиды, например **35** и **36** восстановительным удалением тиофенильной группы или элиминированием фенилсульфиновой кислоты могут быть легко трансформированы в блоки типа **C** и **D** для саркомицина А и циклопентеновых простагландинов (рис.3).

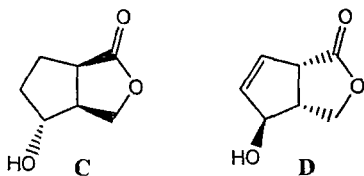
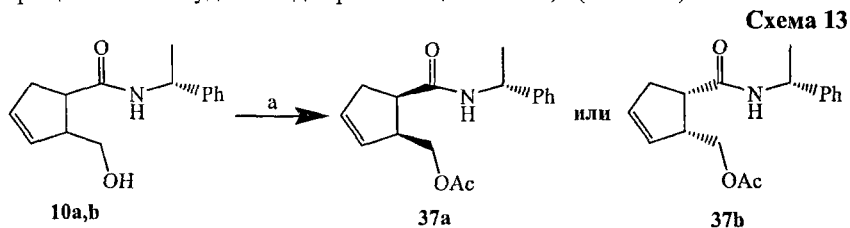


Рис. 3. Блоки для саркомицина А и циклопентеновых простагландинов

В дальнейшем в расчете на более высокий стереоконтроль из-за наличия хиральной вспомогательной группы в реакцию эпоксицирования были вовлечены предшественники лактонов **1** амидоспирты **10a,b**. При экспериментальной проверке эпоксицирование соединений **10a,b**, однако, не дало однозначных результатов. Поэтому спирты **10a,b** ацилированием были превращены в более удобные для работы ацетаты **37a,b** (схема 13).



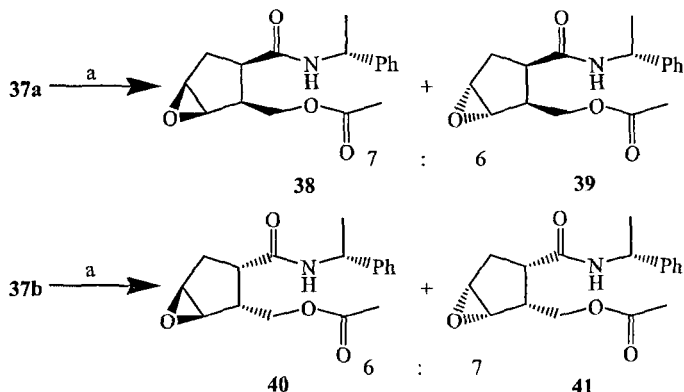
а) Ac₂O, Py, 20 °С, 5 h, 98.

Эпоксицирование ацетатов **37a** и **37b** протекало быстро и гладко с образованием двух пар стереоизомерных эпоксидов **38**, **39** и **40**, **41** с незначительным преобладанием в каждой паре (~7:6) более полярных диастереомеров (схема 14). Эпоксиды **38** и **39**, а также **40** и **41** имели сильно различающиеся значения R_f и были легко разделены с помощью колоночной хроматографии на SiO₂.

По поводу стереоселективности эпоксицирования отметим, что хотя для циклопентеновых систем *цис*-направляющий эффект аллиловых NH-вос-

групп и трихлорацетамидатов, а также гомоаллильной группы ОН в реакциях эпексидирования действием *m*-CPBA хорошо освещен, тем не менее в случае «дигомоаллиловых» амидов **37a,b** такое влияние незначительно. Видимо, стереохимический результат эпексидирования соединений **37a,b** зависит от действующих в противоположных направлениях координирующего суммарного эффекта заместителей и стерических факторов.

Схема 14



a) *m*-CPBA, CH₂Cl₂, NaHCO₃, 20 °C, 8 h, 90%.

Отнесение внутри пар стереоизомерных эпексидов **38, 39** и **40, 41** сделано на основании данных ЯМР ¹H и ¹³C. В спектре ЯМР ¹H *цис*-эпексида **41** сигнал протона при C² (δ 3.03 м.д.) более слабополен, чем у изомерного *транс*-эпексида **40** (δ 2.70 м.д.). Это объясняется электрононегативным (через поле) действием эпексидного атома O на вицинальный водород при C² в *транс*-изомере **40**. Сдвигающее в сильное поле влияние атома O эпексида на вицинальный *цис*-протон адекватно отражается и на на самом углеродном атоме C²: если для *цис*-**41** δ_{C²} 44 м.д., то для *транс*-**40** δ_{C²} 41 м.д. (рис. 4). Эти признаки отнесения эпексидов в паре **40, 41** корректно прослеживаются и в случае изомерной пары эпексидов **38, 39**. Кроме того, в *цис*-эпексидах **38** и **41** амидный протон резонирует в более слабом поле (δ_{NH} ~7.5 м.д.) в сравнении с таковыми у *транс*-эпексидов **39, 40** (δ_{NH} ~5.9 м.д.). Слабопольный сдвиг амидного протона в *цис*-изомерах мы объясняем его участием в образовании внутримолекулярной водородной связи с атомом O эпексида. В *транс*-эпексидах такое связывание невозможно. И наконец, необычно высокое значение ΔR_f *цис*- и *транс*-эпексидов связано с большей полярностью *цис*-эпексидов и с их лучшей сорбционной способностью на поверхности SiO₂ из-за расположения функциональных групп на одной из сторон плоскости циклопентана.

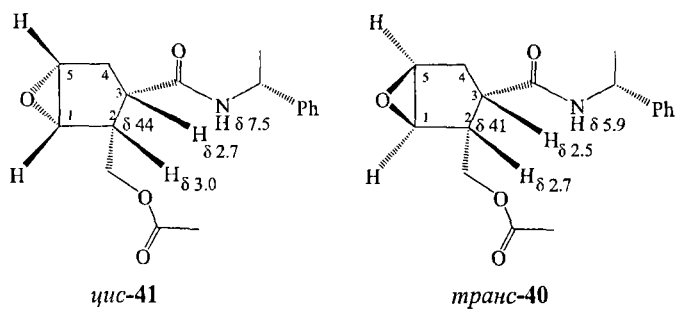
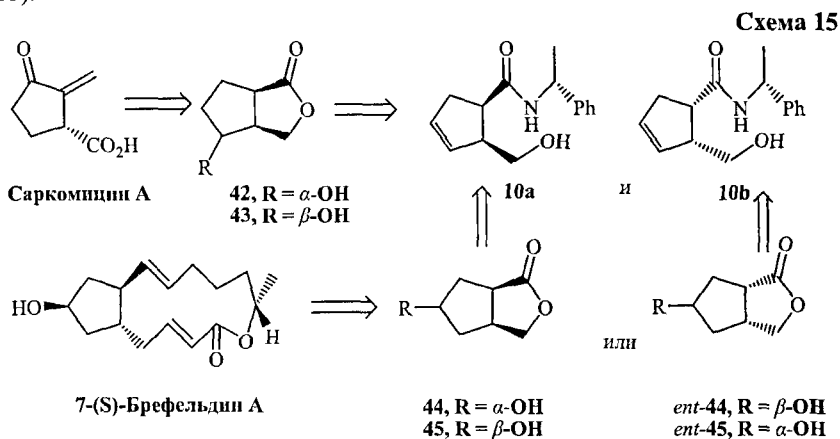


Рис. 4. Характеристичные сигналы эпимерных оксидов **40** и **41**

2. Подходы к синтезу брефельдина **A** и саркомицина **A**

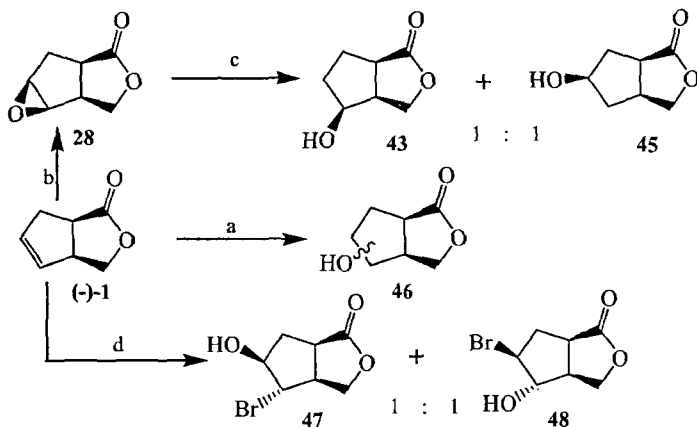
Ретросинтетический анализ противоракового и противовирусного действия природных антибиотиков саркомицина **A** и брефельдина **A** приводит через гидроксилактоны **42-45** к циклопентеновым амидоспиртам **10a,b** (схема 15).



2.1. Аспекты функционализации двойной связи (+)- и (-)-3,3a,6,6a-тетрагидро-1H-циклопента[с]фуран-1-онов

Кажущиеся перспективными варианты выхода к блокам **42-45** непосредственно из лактона (-)-**1** эпексидированием-восстановлением (соединения **28**, **43** и **45**), гидроборированием-окислением (соединения **46**) и бромгидроксилированием (соединения **47** и **48**) пришлось отклонить, поскольку все перечисленные реакции приводили к трудноразделимым на SiO_2 смесям изомеров (схема 16).

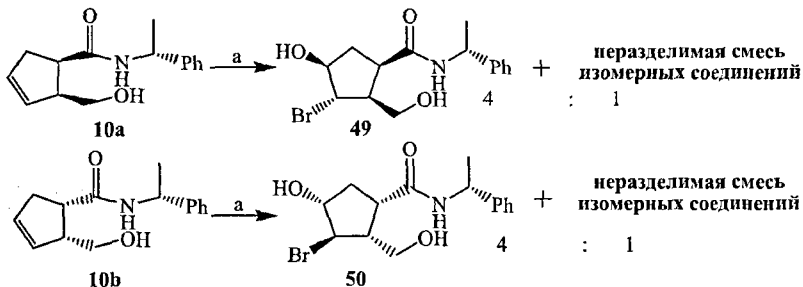
Схема 16



2.2. Реакции бромгидроксилирования 2-(гидроксиметил)-*N*-[(1*R*)-1-фенилэтил]-циклопент-3-ен-1-карбоксамидов и их ацетатов

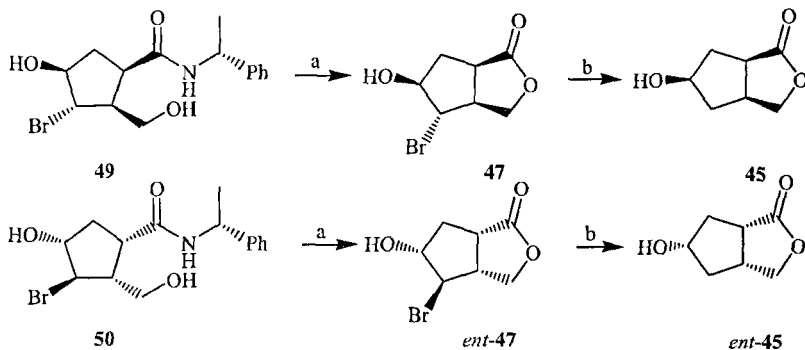
В альтернативном варианте в реакциях функционализации двойных связей были апробированы моноциклические спирты **10a,b** (схема 17).

Схема 17



В отличие от лактонов **1** реакция бромгидроксилирования спиртов **10a,b** действием NBS в среде ацетонитрил-вода протекала с приемлемой стерео- и региоселективностью с преимущественным образованием бромгидринов **49** и **50** соответственно. Соединения **49** и **50** в свою очередь кислотным гидролизом и последующей обработкой Bu_3SnH и AIBN в кипящем бензоле были превращены в желаемые **45** и *ent*-**45** (схема 18).

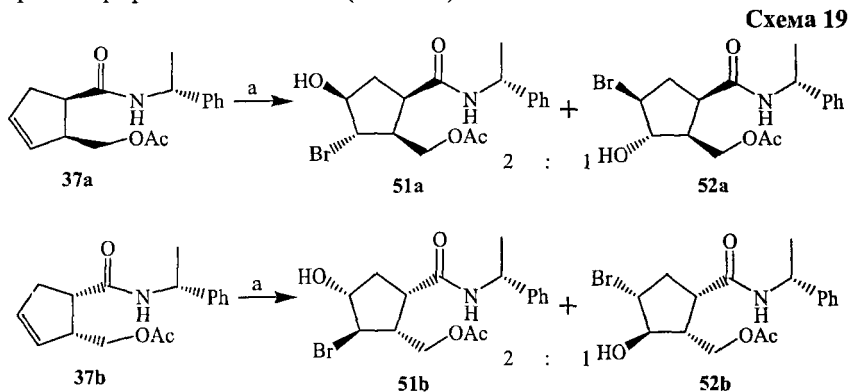
Схема 18



a) 9N H₂SO₄-dioxane (1:2), reflux, 3 h, 94%; b) Bu₃SnH, AIBN, benzene, reflux, 4 h, 88%.

Полученные соединения имели одинаковые спектральные характеристики и температуры плавления равные 70-71 °С и противоположные значения $[\alpha]_D^{18}$: -59.8 (с 1.017, CH₂Cl₂) для ent-45 и +59.3 (с 1.245, CH₂Cl₂) для 45. Из литературных данных⁶ известны для гидросилактона 45 температура плавления 71 °С и величина угла оптического вращения $[\alpha]_D^{20}$ +61.2 (с 2.64, CH₂Cl₂).

Далее нами была проведена аналогичная реакция бромгидроксилирования с ацетатами 37a,b, в ходе которой с высоким выходом происходило образование стерео- и региоизомерных бромгидринов 51a,b и 52a,b в соотношении 2:1. Соединения 51a,b и 52a,b были легко разделены колоночной хроматографией на силикагеле (схема 19).

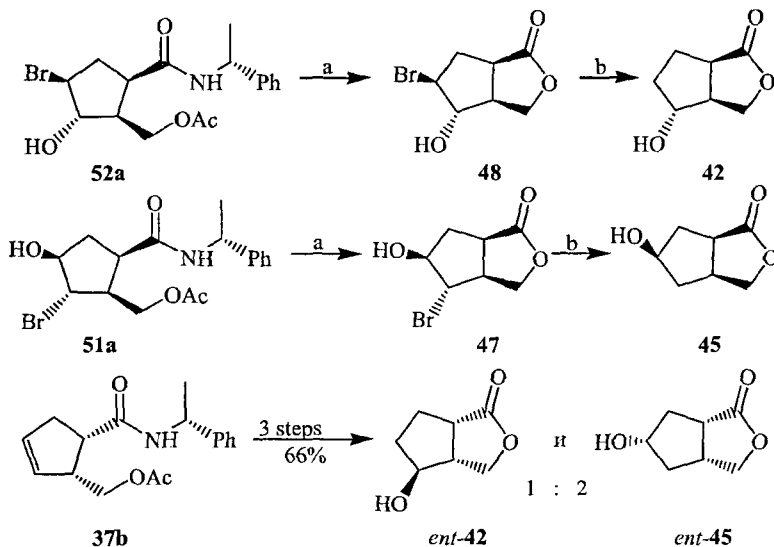


a) NBS, MeCN-H₂O (4:1), 4 h, 80%.

⁶Gais H.J. et al. // Angew.Chem. – 1984. – V. 96. – N. 2. – P. 143.

После ряда аналогичных приведенным на схеме 19 превращений были получены целевые **42**, **45** и их антиподы *ent-42*, *ent-45* (схема 20). Упомянутые бициклические гидроксилактоны представляют собой ценные циклопентановые блоки с тремя корректными стереоцентрами: энантимеры **45** могут быть использованы в синтезе брефельдина А, а лактоны **42** являются предшественниками саркомицина А и его антипода.

Схема 20

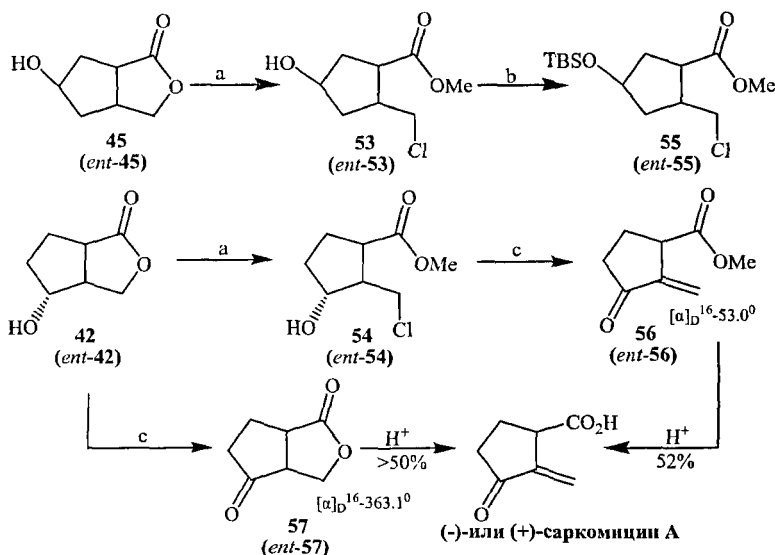


a) 9N H₂SO₄-dioxane (1:2), reflux, 3 h, 94%; b) Bu₃SnH, AIBN, benzene, reflux, 4 h, 88%.

На дальнейшем пути к целевым структурам серьезной проблемой являлся поиск способов раскрытия лактонного цикла в соединениях **42** и **45**. Без удовлетворительных результатов были опробованы методы раскрытия с тиофенолят анионом и щелочного гидролиза с последующей дифференциацией кислотной и спиртовой групп реакцией с TBDMSCl. Раскрыть лактонный цикл удалось только действием хлористого тионила в кипящем метаноле, при этом из гидроксилактонов **42** и **45** с высокими выходами были получены метиловые эфиры **53** и **54**. Соединения **53** и *ent-53* после защиты гидроксильной группы в виде силилового эфира (соединения **55** и *ent-55*) планируется использовать в конструировании брефельдина А. Эфиры **54** и *ent-54* были испытаны в реакциях окисления PCC, в ходе которых наряду с окислением гидроксильной группы происходило самопроизвольное элиминирование HCl с образованием метилового эфира саркомицина А **56** и его антипода *ent-56*. Непосредственное окисление PCC гидроксилактонов **42** в свою очередь приводит к еще одним стабильным предшественникам саркомицинов – цикло-

саркоминнам **57** и *ent-57* (схема 21). Метилвые эфиры саркоминина **56**, как и соединения **57** могут быть превращены в (-)- и (+)-саркоминины выдерживанием в среде 5M HCl-ацетон-вода.⁷

Схема 21



a) SOCl_2 , MeOH, reflux, 3 h, 88%; b) TBDMSCl, imidazole, CH_2Cl_2 , 4 h, 95%; c) PCC, CH_2Cl_2 , rt, 4 h, 75-80%.

2.3. Контролируемое гидроксильной группой регио- и стереоселективное гидроборирование-окисление 2-(гидроксиметил)-*N*-[(1*R*)-1-фенилэтил]-циклопент-3-ен-1-карбоксамидов

С целью стерео- и региоселективного введения оксифункции в циклопентеновое кольцо мы испытали амидоспирты **10a,b** в реакциях гидроборирования-окисления. При использовании этих соединений становится воз-

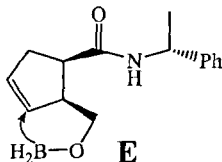


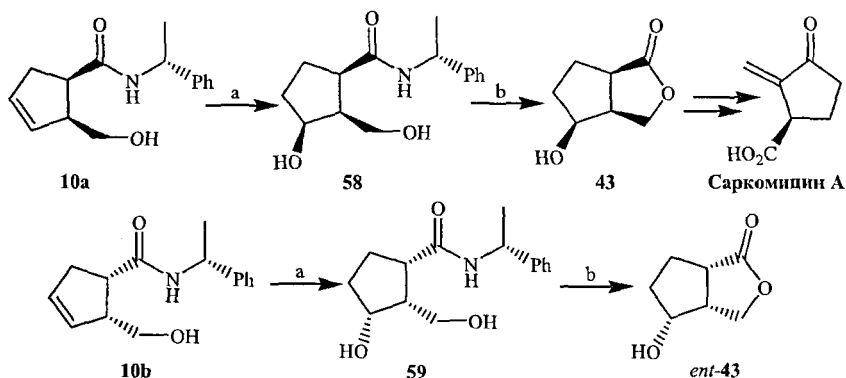
Рис. 5. Предполагаемая модель внутримолекулярного гидроборирования амидоспирта **10a**

⁷Hudlicky T, et al. // J. Org. Chem. – 1983. – V. 48. – N. 20. – P. 3581.

можной реализация ситуации контролируемого ОН-группой внутримолекулярного гидроборирования (см. Е на рис. 5).

При экспериментальной проверке, как и ожидалось, из соединений **10a** и **10b** были получены исключительно диолы **58** и **59**, кислотный гидролиз которых привел к гидроксилактонам **43** и *ent*-**43** (схема 22). Соединения **43** и *ent*-**43** представляют собой эписмеры соединений **42** по гидроксильной группе и аналогичным образом могут быть использованы в синтезе энантиомерных саркомицинов.

Схема 22



a) (i) $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$, THF , 0°C , 1 h; (ii) 20% NaOH , 35% H_2O_2 , rt, 3 h, 92%; b) 9N H_2SO_4 -dioxane (1:2), reflux, 4 h, 85%.

ВЫВОДЫ

1. Реакцией рацемического (\pm)-7,7-дихлорбицикло[3.2.0]гепт-2-ен-6-она с (+) или (-)- α -метилбензиламинами и последующими превращениями продуктов циклораскрытия получены легкоразделимые на SiO_2 диастереомерные бициклические аминали, которые после удаления источника хиральности трансформированы в ряд синтетически ценных хиральных блоков для циклопентаноидов, метиловый эфир саркомицина А и циклосаркомицин.
2. Осуществлены катализируемые AgNO_3 , $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, PdCl_2 , BaO и NaHCO_3 реакции гидролиза *гем*-дихлорметиловой группы диастереомерных 2-(дихлорметил)-*N*-[(1*R*)-1-фенилэтил]циклопент-3-ен-1-карбоксамидов в водном ацетонитриле. Оптимальные результаты достигнуты при использовании BaO и NaHCO_3 . Показано, что Pd -катализируемые реакции инициируют процессы межмолекулярного эфиобразования первичных продуктов гидролиза – бициклических лактамов.
3. Из диастереомерных 3-гидрокси-2-[(1*R*)-фенилэтил]-3,3а,6,6а-тетрагидроциклопента[с]пиррол-1-(2*H*)-онов и 3-гидрокси-2-[(1*S*)-фенилэтил]-3,3а,6,6а-тетрагидроциклопента[с]пиррол-1-(2*H*)-онов разработаны диастереоконвергентные пути выхода к энантиомерным (+)- и (-)-3,3а,6,6а-тетра-

гидро-1*H*-циклопента[с]фуран-1-онам, (+)-энантиомер которых охарактеризован впервые.

4. Гомологизацией (+)- и (-)-3,3а,6,6а-тетрагидро-1*H*-циклопента[с]фуран-1-онов цианид-анионом разработан практичный путь получения оптически чистых (4а*S*,7а*R*)-4,4а,7,7а-тетрагидро-1*H*-циклопента[с]пиран-3-она и его антипода – ключевых блоков в синтезе энантиомерных простанойдов.

5. Реакцией Принса (+)- и (-)-3,3а,6,6а-тетрагидро-1*H*-циклопента[с]фуран-1-онов в среде НСООН разработаны синтезы новых функционализированных циклопентеновых блоков для карбануклеозидов – региоизомерных (3а,6а)-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)гексагидро-1*H*-циклопента[с]фуран-1- и (3а,6а)-5-гидрокси-4-(гидроксиметил)гексагидро-1*H*-циклопента[с]фуран-1-онов.

6. В ходе изучения реакции эпоксицирования энантиомерных 3,3а,6,6а-тетрагидро-1*H*-циклопента[с]фуран-1-онов *m*-хлорнадбензойной кислотой и раскрытия полученных эпоксидов с тиофенолят-анионом обнаружено, что в реакциях окисления *син:анти*-эпоксиды образуются в соотношении 2:1, а региоселективность S_N2'-типа раскрытия *all-cis*-эпоксилактонов PhS⁻-анионом составляет 6:1 в пользу гидрокисульфида, образующегося в результате атаки реагента в пространственно менее затрудненное положение эпоксида. В случае *транс*-эпоксидов реакция протекает строго региоселективно.

7. Исходя из 2-(гидроксиметил)-*N*-[(1*R*)-1-фенилэтил]-циклопент-3-ен-1-карбоксамидов разработан новые пути синтеза энантиомерно чистых (+) и (-)-(3а,6а)-тетрагидро-1*H*-циклопента[с]фуран-1,4(3*H*)-дионов, а также метиловых эфиров (+) и (-)-2-метилен-3-оксоциклопентанкарбоновых кислот – стабильных предшественников саркомицина А и его энантиомера.

8. Показано, что реакции бромгидроксилирования диастереомерных 2-(гидроксиметил)-*N*-[(1*R*)-1-фенилэтил]-циклопент-3-ен-1-карбоксамидов под действием NBS в среде ТГФ-вода протекают с высокой стерео- и региоселективностью, приводя к образованию продуктов атаки броммоний-катионом с пространственно менее затрудненной стороны молекулы. Далее полученные бромгидрины трансформированы в энантиомерные метиловые эфиры (+)- и (-)-4-*трет*-бутилдиметилсилил-2-(хлорметил)циклопентанкарбоновых кислот – перспективные предшественники брефельдина А и его аналогов.

СПИСОК НАУЧНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ

1. Gimazetdinov A.M., Vostrikov N.S., Miftakhov M.S. Simple synthetic protocol for the preparation of enantiomeric 3-oxabicyclo[3.3.0]oct-6-en-2-ones // Tetrahedron Asymm. – 2008. – V. 19. – P. 1094-1099.
2. Gimazetdinov A.M., Kolesnikova T.V., Miftakhov M.S. Enantiomeric 4,4а,7,7а-tetrahydro-1*H*-cyclopenta[с]pyran-3-ones // Mend. Commun. – 2009. – V. 19. – P. 275.
3. Гимазетдинов А.М., Мифтахов М.С. Об особенностях катализируемых реакций гидратации 2-(дихлорметил)-*N*-[(1*R*)-1-фенилэтил]-циклопент-

- 3-ен-1-карбоксамидов // Журн. орг. химии. – 2009.- Т. 45. - Вып. 5. – С. 712-715.
4. Gimazetdinov A.M., Gimazetdinova T.V., Miftakhov M.S. Practical synthesis of enantiomeric cyclosarcomycins // Mend. Commun. – 2010. – V. 20. – P. 15-16.
 5. Гимазетдинов А.М., Мифтахов М.С. Эпоксиды (5-{{(1-фенилэтил)амино}-карбонил}циклопент-2-ен-1-ил)метилацетатов // Журн. орг. химии. – 2010.- Т. 46. - Вып. 4. – С. 537-741.
 6. Гимазетдинов А.М., Мифтахов М.С. Способ получения (+)- и (-)-3-оксабицикло[3.3.0]окт-6-ен-2-онов. Патент на изобретение № 2381221 от 10 февраля 2010.
 7. Гимазетдинов А.М., Колесникова Т.В., Мифтахов М.С., Биглова Р.З. Некоторые аспекты функционализации энантиомерных (+)- и (-)-3-оксабицикло[3.3.0]окт-6-ен-2-онов // Сборник трудов VIII региональной школы-конференции для студентов, аспирантов и молодых ученых по математике, физике и химии. – Уфа. – 2008. – Т. 1 «Математика. Химия». – С. 141-148.
 8. Гимазетдинов А.М., Мифтахов М.С. Энантиомерные 3-оксабицикло[3.3.0]окт-6-ен-2-оны // Тезисы докладов Международной научно-технической конференции «Китайско-российское научно-техническое сотрудничество. Наука-образование-инновации». – КНР, Харбин-Санья. – 2008. – С. 44.
 9. Гимазетдинов А.М., Колесникова Т.В., Мифтахов М.С., Биглова Р.З. Некоторые аспекты функционализации энантиомерных (+)- и (-)-3-оксабицикло[3.3.0]окт-6-ен-2-онов // Тезисы докладов VIII региональной школы-конференции для студентов, аспирантов и молодых ученых по математике, физике и химии. – Уфа. – 2008. – С. 155.
 10. Гимазетдинов А.М., Мифтахов М.С. и др. Синтез соединений простанойдной и стероидной природы для создания потенциальных лекарственных средств для медицины и ветеринарии // Тезисы докладов итоговой конференции по результатам выполнения мероприятий за 2008 год в рамках приоритетного направления «Живые системы». – Москва. – 2008. – С. 201.
 11. Гимазетдинов А.М., Колесникова Т.В., Мифтахов М.С. Синтез энантиомерно чистого (-)-циclosаркомицина и его антипода // Тезисы докладов VII всероссийской конференции с молодежной научной школой «Химия и медицина, Орхимед-2009». – Уфа. – 2009. – С. 153.
 12. Гимазетдинов А.М., Колесникова Т.В., Мифтахов М.С. Синтез энантиомерно чистого (-)-циclosаркомицина и его антипода // Тезисы докладов научно-практической конференции студентов и аспирантов химического факультета, посвященной 100-летию основания Башкирского государственного университета. – Уфа. – 2009 – С. 32.
 13. Гимазетдинов А.М., Мифтахов М.С. и др. Синтез соединений простанойдной и стероидной природы для создания потенциальных лекарственных

ных средств для медицины и ветеринарии // Тезисы докладов итоговой конференции по результатам выполнения мероприятий за 2009 год в рамках приоритетного направления «Живые системы». – Москва. – 2009. – С. 164.

Отпечатано в типографии
ГОУ ВПО «Башгосмедуниверситет РОСЗДРАВА»
Лицензия №0177 от 10.06.96 г.
Подписано в печать 20.09.2010 г.
Тираж 140 экз. Заказ № 812.
450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3