

21
На правах рукописи

Беловодский



4844819

БЕЛОВОДСКИЙ АЛЕКСАНДР ВЛАДИМИРОВИЧ

МОДИФИКАЦИЯ ДЕКАЛИНОВЫХ
СЕСКВИТЕРПЕНОИДОВ
С ПОМОЩЬЮ РЕАКЦИИ ХЕКА

(02.00.03 – органическая химия)

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

28 АПР 2011

Новосибирск – 2011

Работа выполнена в Учреждении Российской академии наук
Новосибирском институте органической химии
им. Н.Н. Ворожцова СО РАН

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Шульц Эльвира Эдуардовна


Официальные оппоненты: член-корреспондент РАН
доктор химических наук, профессор
Кучин Александр Васильевич

кандидат химических наук
Адонин Николай Юрьевич

Ведущая организация: Учреждение Российской академии наук
Институт нефтехимии и катализа РАН

Защита состоится « 29 » апреля 2011 г. в 9¹⁵ на заседании диссертационного совета Д 003.049.01 в Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН по адресу 630090, г. Новосибирск, проспект акад. Лаврентьева, 9.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН.

Автореферат разослан  марта 2011 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор химических наук



Петрова Т.Д.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Природные сесквитерпеновые лактоны привлекают внимание исследователей в связи с высокой и разнообразной биологической активностью и относительной доступностью. Фармакологические исследования этих соединений и их производных привели к созданию в разное время ряда препаратов: кардиотонического средства "тауремизин" – на основе индивидуального лактона тауремизина; антигельминтного препарата "геленин" и противоязвенного препарата "Аллантон" – на основе суммы сесквитерпеновых лактонов из девясила высокого; противоопухолевого агента "арглабин" на основе модифицированного производного природного лактона (гидрохлорид диметиламиноарглабина). В настоящее время активно развиваются исследования по изучению зависимости специфической биологической активности сесквитерпеновых лактонов и их синтетических производных от структуры.

Для модификации сесквитерпеновых лактонов широко используются методы классической органической химии. Превращения с применением методов металлоорганической химии, в частности реакций кросс-сочетания, катализируемых комплексами переходных металлов ограничивается немногочисленными примерами. В связи с этим, разработка методов модификации доступных сесквитерпеновых лактонов эудесманового типа (алантолактона, изоалантолактона, сантонина), основанных на использовании реакций кросс-сочетания, катализируемых комплексами переходных металлов, с целью расширения синтетических возможностей природных сесквитерпеновых лактонов и синтеза соединений, обладающих ценными фармакологическими свойствами, является актуальной и практически важной задачей.

Цель работы. Разработка каталитических методов синтеза 13-арилдензамещенных лактонов эудесманового типа и 3-винилзамещенных производных десмотропосантонина с использованием реакции Хека.

Научная новизна и практическая значимость работы. Впервые исследована реакция Хека природных и синтетических α -метиленлактонов эудесманового типа (алантолактона, изоалантолактона, аллоалантолактона, 4(15)-эпоксизоалантолактона, 4(15)-дихлорметиленизоалантолактона) с различными арилгалогенидами. Предложен метод модификации сесквитерпеновых метиленлактонов по α -метиленовому фрагменту с сохранением его олефиновой природы. Установлено, что реакция протекает с образованием двух основных продуктов – производных 13-арилэудесм-11(13)-ен-8 β ,12-олидов и 13-арилэудесм-7(11)-ен-8 α ,12-олидов. Получены данные по влиянию структуры декалинового остова сесквитерпена на выход и состав продуктов арирования. Выявлена высокая активность и селективность изоалантолактона и 4(15)-эпоксизоалантолактона в реакции Хека. Показана зависимость выхода продуктов арирования метиленлактонов от природы каталитической системы, структуры арилгалогенида и условий реакции. Установлено, что использование диацетата палладия и трис-(*o*-толил)фосфина является предпочтительным для образования продуктов реакции

кросс-сочетания. Обнаружено влияние замещаемого атома галогена и заместителей в арилгалогениде на соотношение изомерных продуктов реакции. В реакциях с участием бромароматических соединений наблюдается повышение региоселективности реакции. Электроноакцепторные заместители в арилодидах, как и увеличение температуры ведения процесса, благоприятствуют образованию продукта сдвига двойной связи и C-8 эписмеризации. Выявлены некоторые побочные процессы.

Впервые выявлена активность экзометиленовой связи цикла А декалипового фрагмента в реакции Хека. Селективно получены 15-арилзамещенные производные изолантолактона.

Впервые синтезированы конъюгаты типа «алкалоид-терпеноид», содержащие в своей структуре фрагменты растительных алкалоидов (вазицинона, лаппаконитина) и сесквитерпенового лактона.

Впервые осуществлена модификация десмотропосантонина с введением (*E*)-метоксикарбонилвинильных заместителей в положение С(3). Показана возможность активации трифлата десмотропосантонина в реакции Хека с акрилатами.

Осуществлен синтез широкого круга 13-арилидензудесманолидов. Получены данные о взаимосвязи структура-противоязвенная активность производных арилзамещенных метиленалактонов. Выявлена новая группа малотоксичных противоязвенных агентов.

Апробация работы. Результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на Российских и Международных научных конференциях «Органическая химия для медицины» (Черноголовка, 2008 г.), «Новые достижения в химии и химической технологии растительного сырья» (Барнаул, 2009 г.), «Химия и медицина, Орхимед-2009», (Уфа, 2009 г.), 2nd Annual Russian-Korea Conference on «Current issues of natural products chemistry and biotechnology» (Новосибирск, 2010 г.), IV Международной конференции «Современные аспекты химии гетероциклов» (Санкт-Петербург, 2010 г.), XIII Молодежной школы-конференции «Актуальные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2010 г.).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, в том числе 3 статьи, материалы 6 докладов на конференциях, получен патент РФ.

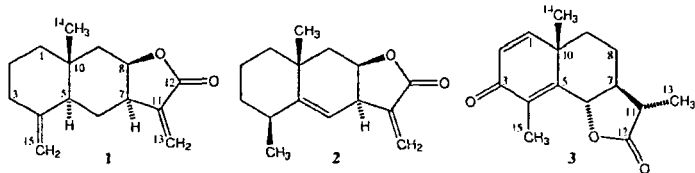
Объем и структура работы. Диссертация изложена на 175 страницах машинописного текста и состоит из введения, литературного обзора на тему «Химический состав, превращения и биологическая активность сесквитерпеновых лактонов растений рода *Inula*», обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка цитируемой литературы (287 наименований) и приложения. Работа содержит 91 схему, 18 таблиц и 12 рисунков.

Работа выполнялась в соответствии с планом научно-исследовательских работ Учреждения Российской академии наук Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН по приоритетному направлению Программы фундаментальных научных исследований 5.6 «Химические проблемы создания фармакологически

активных веществ нового поколения», при частичной финансовой поддержке интеграционного проекта СО РАН и МОН Республики Казахстан проект №79 «Направленные синтетические трансформации доступных алкалоидов и сесквитерпеноидов флоры Сибири и Казахстана. Новые структуры-лидеры и источники агентов для лечения особо опасных заболеваний», грантов РФФИ (№09-03-00183 и 08-03-00340) и грантов Президента Российской Федерации для Государственной поддержки ведущих научных школ (№НШ-4861.2008.3, НШ-7005.2010.03).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

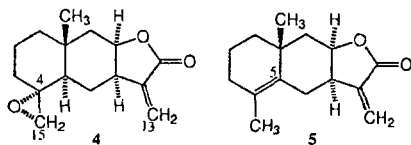
Объектами исследования являются доступные сесквитерпеновые лактоны изоалантолактон **1**, алантолактон **2** и α -сантонин **3**. Соединения **1** и **2** получали экстракцией



подземных органов девясила высокого (*Inula helenium*) с использованием растворителей петролейный эфир и *трет*-бутил-метилвый эфир. Содержание сесквитерпеновой фракции варьируется в интервале от 1% до 5% от массы сырья и сильным образом зависит от места произрастания и времени сбора. Основная доля экстракта (от 70% до 95%) представлена лактонами **1** и **2** в соотношении обычно близком к 1:1.

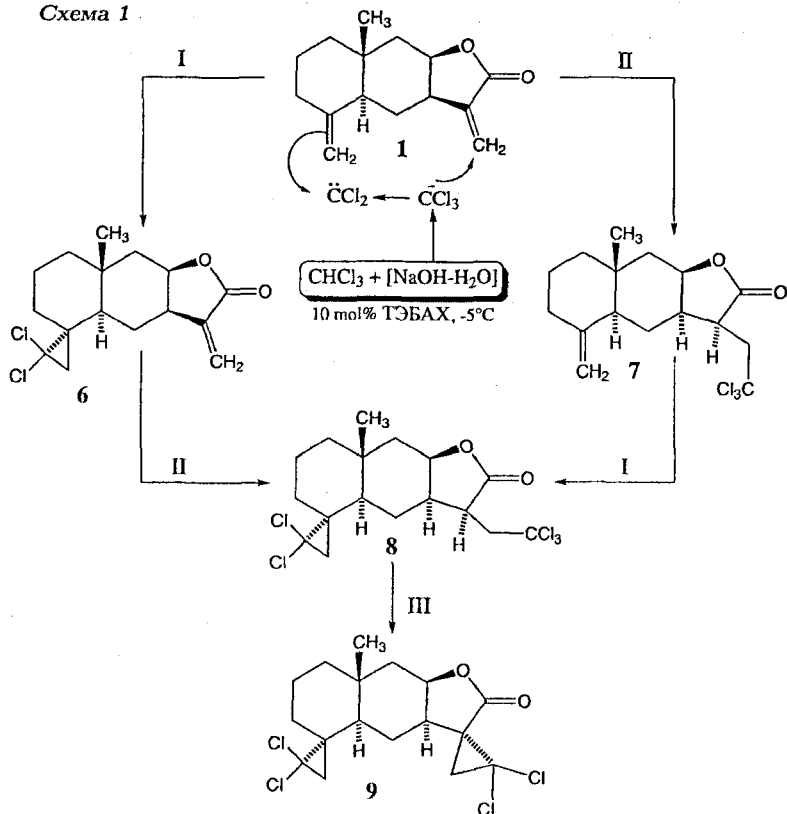
1. Синтез 4(15)-производных изоалантолактона

В целях расширения разнообразия субстратов содержащих α -метилен- γ -лактонную группировку по известным методикам получены 4(15)-эпоксизоалантолактон **4** и аллоалантолактон **5**.



При изучении взаимодействия изоалантолактона с активными частицами, генерируемыми условиях реакции Макоши (с использованием триэтилбензиламмонийхлорида в роли катализатора межфазного переноса), нами установлено, что в ходе реакции наблюдается образование четырех основных продуктов: 4(15)-дихлорметиленизоалантолактона **6**, 13-трихлорметилизоалантолактона **7**, пентахлорида **8** и бисдихлорциклопропилпроизводного **9**. Соотношение продуктов зависит от продолжительности реакции. Полученные данные свидетельствуют, что имеет место протекание трех связанных процессов: циклоприсоединение дихлоркарбена по изолированной кратной связи (I) с образованием продукта **6**; присоединение трихлорметанид-аниона по активированной связи (реакция Михаэля (II)) - образование продукта **7**; совокупность двух

Схема 1



реакций приводит к пентахлориду 8, который способен претерпевать реакцию внутримолекулярного замещения атома хлора (III) с образованием формального продукта циклоприсоединения по активированной двойной связи 9 (схема 1). Максимальное содержание соединений 6 наблюдалось через 1,5 часа после внесения всех компонентов и не превышало 40%.

Циклоприсоединение, протекает с высокой стереоселективностью, конфигурация продукта соответствует атаке реагента с α -стороны. Продукт 9 имеет 11(*R*)-конфигура-

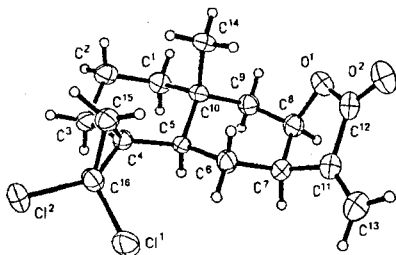


Рис. 1

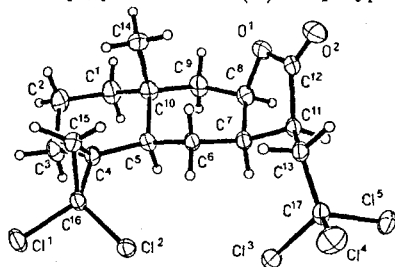
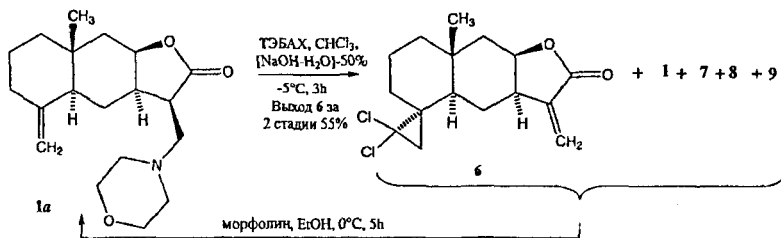


Рис. 2

цию (α -положение дихлорметиленовой группы), что также обусловлено стерическими факторами. Нами наблюдалось образование только 11(*S*)-продукта реакции Михаэля (соединения 7 и 8). Пространственное строение соединений 6 и 8 по данным РСА приведено на рис. 1 и 2 соответственно.

4(15)-Дихлорметиленизоалантолактон 6 получен с выходом до 55% с использованием двухступенчатого подхода (схема 2), заключающегося в выдерживании в условиях реакции Макоши морфолинового производного 1а в течение 3-х часов (-5°C) с последующим переводом продуктов изоалантолактона 1 и в морфолиновые аддукты и повторением цикла дихлорциклопропанирования.

Схема 2



2. Синтез 13-арилпроизводных сесквитерпеновых лактонов

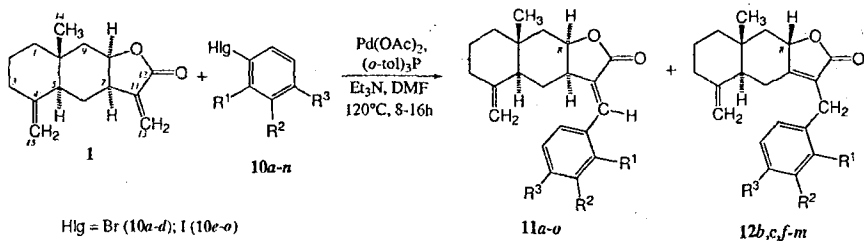
2.1 Реакционная способность алантолактона, изоалантолактона и его производных в реакции Хека

Изоалантолактон в реакции Хека

Изоалантолактон 1 легко вступает во взаимодействие с арилиодидами и арилбромидами в присутствии каталитических комплексов палладия генерируемых в системе $[\text{Pd}(\text{OAc})_2 - (o\text{-tol})_3\text{P} - \text{Et}_3\text{N} - \text{DMFA}]$ (схема 3). Реакция протекает селективно по активированной двойной связи (положение C-13) и с выходом 55-85% приводит к продукту кросс-сочетания (*E*)-13-арилзудесма-4(15),11(13)-диен-8 β ,12-олиду 11; наряду с ним наблюдается образование продукта сдвига двойной связи 13-нор-11-бензил-зудесма-4(15),7(11)-диен-8 α ,12-олида 12 (в результате C-11,C-7 элиминирования) (выход до 25%). Формирование последнего сопровождается обращением конфигурации при атоме C-8. Строение соединений 11f и 12m подтверждено данными РСА (Рис.3 и 4 соответственно).

В таблице 1 приведены данные по влиянию природы арилгалогенида на состав продуктов реакции Хека. Соотношение продуктов и суммарный выход зависят от структуры арилгалогенида (влияния заместителей и атома галогена). Примечательно, что в реакции активны как арилбромиды, так и арилиодиды. При этом, для реакций с участием первых, образование продукта сдвига 12 менее характерно. Отмечено, что арилиодиды в большей степени склонны к образованию продуктов гомосочетания (биарил), нежели бромиды.

Схема 3



R¹ = R² = R³ = H (10a, 11a); R¹ = R² = H, R³ = CH₃ (10b, 11b, 12b); R¹ = CH₃, R² = R³ = H (10c, 11c, 12c); R¹ = H, R² = R³ = OH (10d, 11d); R¹ = R² = H, R³ = OCH₃ (10e, 11e, 12e); R¹ = H, R² = R³ = OCH₃ (10f, 11f, 12f); R² = H, R¹ = R³ = OCH₃ (10g, 11g, 12g); R¹ = R² = H, R³ = F (10h, 11h, 12h); R¹ = H, R² = CH₃, R³ = F (10i, 11i, 12i); R¹ = R² = H, R³ = Cl (10j, 11j, 12j); R¹ = R² = H, R³ = Br (10k, 11k, 12k); R¹ = R² = H, R³ = CN (10l, 11l, 12l); R¹ = SCH₃, R² = R³ = H (10m, 11m, 12m); R¹ = NH₂, R² = R³ = H (10n, 11n); R¹ = H, R² = CO₂CH₃, R³ = NHAc (10o, 11o).

Таблица 1

Влияние структуры галогенида на соотношение продуктов реакции кросс-сочетания изолантолактона^а

№ опыта	Исходный галогенид	Продукты реакции (содержание, %)	№ опыта	Исходный галогенид	Продукты реакции (содержание, %)
1		11a (52), 12a (0)	8		11h (50), 12h (18)
2		11b (75), 12b (6)	9		11i (57), 12i (21)
3		11c (75), 12c (3)	10		11j (60), 12j (25)
4		11d (55), 12d (0)	11		11k (55), 12k (20)
5		11e (85), 12e (9)	12		11l (50), 12l (25) ^б
6		11f (81), 12f (13)	13		11m (79), 12m (17)
7		11g (80), 12g (10)	14		11n (62), 12n (0)
			15		11o (54), 12o (0)

^а - Условия реакции: 4 мол.% Pd(OAc)₂, 16 мол.% (o-Tol)₃P, 1.4 экв. Et₃N, ДМФА 120°C, 8-10 ч. Конверсия во всех опытах составляет 80-100% (^б - конверсия 70%).

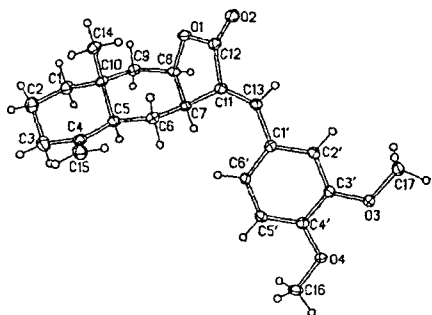


Рис. 3

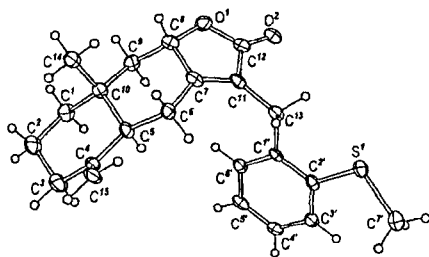
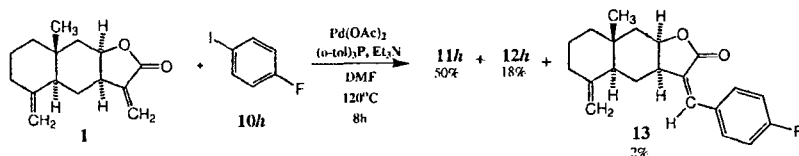


Рис. 4

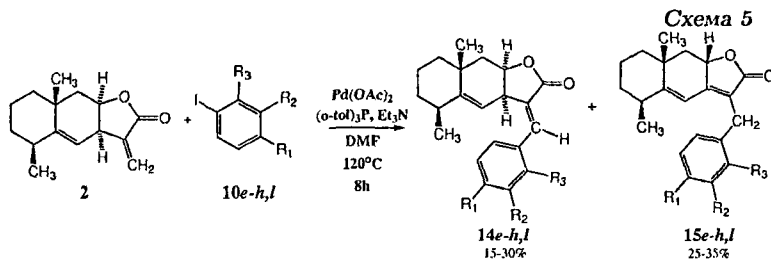
Установлено, что в ходе реакции также возможно образование продукта с *Z*-конфигурацией. (*Z*)-13-(4'-фторфенил)-зудесма-4(15),11(13)-диеп-8 β ,12-олид **13** выделен с выходом 2% в реакции изоалантолактона с 4-иодфторбензолом **10h** (схема 4).

Схема 4



Алантолактон в реакции Хека

Взаимодействие алантолактона **2** с арилидидами **10e-h,l** также приводит к двум изомерным продуктам **14e-h,l** и **15e-h,l** (схема 5). Preparативный выход **14f** и **15f** составил 21% и 29% соответственно. На основании спектров ЯМР реакционной массы и хроматографических фракций продукты типа **14** и **15** образуются в реакции с выходом 15-30% и 25-35% соответственно. Наименьший выход продукта **14** получен при взаимодействии с 4-иодфторбензолом **10h** и 4-иодбензонитрилом **10l** (18% и 15% соответственно). Таким образом, наблюдается снижение суммарного выхода в сравнении с изоалантолактоном. Важной особенностью реакции является близкое к эквимолярному

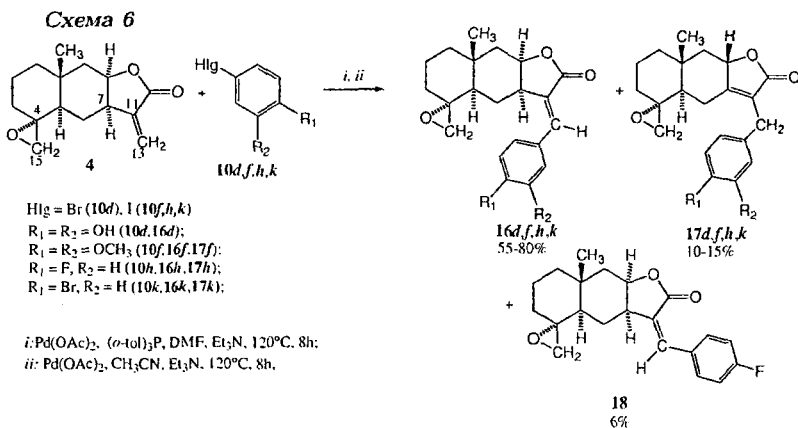


$R_1 = \text{OCH}_3$; $R_2 = R_3 = \text{H}$ (**10e**, **14e**, **15e**); $R_1 = R_2 = \text{OCH}_3$; $R_3 = \text{H}$ (**10f**, **14f**, **15f**); $R_1 = R_3 = \text{OCH}_3$; $R_2 = \text{H}$ (**10g**, **14g**, **15g**); $R_1 = \text{F}$, $R_2 = R_3 = \text{H}$ (**10h**, **14h**, **15h**); $R_1 = \text{CN}$, $R_2 = R_3 = \text{H}$ (**10l**, **14l**, **15l**);

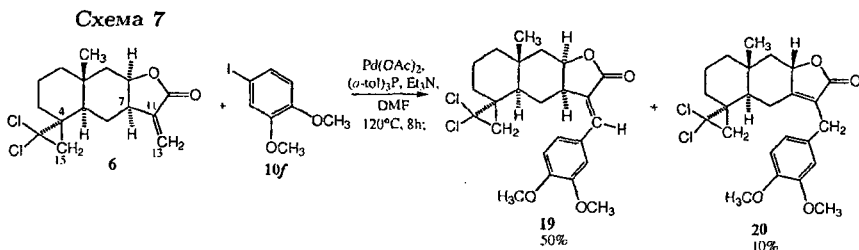
соотношение образующихся изомерных продуктов; с преобладанием продукта сдвига 15. Отмечена более низкая конверсия алантолактона в сравнении с лактоном 1. Повышение температуры реакции до 140°C приводит к сильному осмолению реакционной массы и снижению выхода продуктов. Увеличение загрузки палладиевого катализатора до 8-10 мол% приводит к повышению конверсии лактона 2 в реакции Хека до 85-95%. Стоит отметить низкую активность алантолактона в реакции с арилбромидом (бромбензолом 10а и *para*-бромтолуолом 10б). При проведении реакции с указанными галогенидами в стандартных условиях конверсия субстрата 2 через 20 часов не превышала 10%.

4(15)-эпоксизоалантолактон и 4(15)-дихлорметиленизоалантолактон в реакции Хека

4(15)-эпоксизоалантолактон 4 гладко реагирует с 4-бромпирокатехином 10д и замещенными арилодидами 10ф,г,к в стандартных условиях с образованием изомерных эпоксипродуктов 16д,ф,г,к и 17ф,г,к (выход 55-80% и 10-15% соответственно; схема 6). Таким образом, реакционная способность и региоселективность лактона 4 в реакции



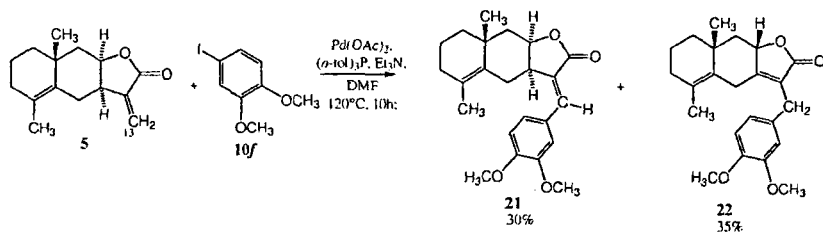
Хека сопоставима с изоалантолактоном 1. Наибольший суммарный выход продуктов (90%) зафиксирован в реакции кросс-сочетания с 4-нодфватролом 10ф. При взаимодействии с 4-нодфторбензолом также как и для лактона 1 наблюдалось образование *Z*-изомера 18 (выход 6%).



Конденсация дихлорциклопропилпроизводного **6** с 4-нодвератролом в стандартных условиях также приводит к двум основным продуктам **19** и **20** с преобладанием первого, при этом суммарный выход не превышает 60%.

Аллоалантолактон в реакции Хека

Продукт кислотной изомеризации изоалантолактона аллоалантолактон **5**, содержащий тетразамещенную алкеновую функцию в кольце А, при взаимодействии с 4-нодвератролом приводит к ожидаемым продуктам **21** и **22** (выход 30% и 35%). При этом, соотношение изомеров оказалось близким к 1:1.



1.2 Схема образования изомерных продуктов реакции Хека

Анализируя полученные экспериментальные результаты, в первую очередь стоит отметить, что образование продуктов сдвига **12**, **15**, **17**, **20**, **22** имеет общий характер.¹ Более того, превращение сесквитерпеновых лактонов **2** и **5** приводит к образованию преимущественно эндоциклических алкенов.

На схеме 9 представлен предполагаемый путь образования изомерных 13-арилзудесманолидов **11** и **12**. Так, последующее за координацией внедрение арилпалладиевого интермедиа по двойной связи приводит к промежуточному продукту **A**, в котором атом палладия ковалентно связан с атомом углерода в положении С-11 и расположен *син*-перипланарно относительно ароматического фрагмента при атоме С-13. Подход арилпалладиевого интермедиа осуществляется преимущественно со стерически более доступной α -стороны. Последующая стадия β -элиминирования может протекать путем отщепления атома водорода от одного из двух соседних атомов С-13, либо С-7, с образованием соединений **B**, либо **C**, соответственно. Поскольку β -элиминирование протекает как *син*-процесс, образованию **B** предшествует вращение вокруг связи С-11-С-13 приводящее к конформеру **B'**. Разложение комплекса **C** должно приводить к продукту **12***, цикл **B** которого принимает конформацию близкую к «ванне» и, таким образом, возникает сильное стерическое напряжение, связанное, в том числе, с отталкиванием «флагштоковых» атомов водорода при С-8 и С-5. По-видимому, возможность координации палладия с атомом кислорода лактонного цикла способствует обратимой миграции двойной связи (интермедиа **D**), сопровождающейся обращением конфигурации при атоме С-8 с образованием менее напряженного интермедиа **E** и конечного продукта **12**.

¹ Установлено, что в условиях реакции изомеризация **11** в **12** не происходит

При взаимодействии лактона **1** с арилбромидами **10a-d** нами отмечалось существенное снижение доли продукта сдвига **12** (таблица 1). В реакции с участием бромбензола **10a** и 4-бромпирокатехина **10d** в спектрах ЯМР реакционной массы не наблюдалось даже следов *эндо*-циклического алкена **12a,d**. При этом, в ряду иодидов, за исключением *о*-иоданилина **10п** и метил 2-ацетиламино-4-иодбензоата **10о**, продукт **12e-т** образовывался с выходом 9-25%. Таким образом, образование продукта сдвига двойной связи **12** в реакции Хека изоалантолактона зависит от замещаемого атома галогена в арилгалогениде, применение иодароматических производных приводит к увеличению доли продукта сдвига.

Таблица 2

Влияние заместителей в арилиодидах на соотношение продуктов реакции Хека изоалантолактона.²

Заместитель	Отношение продуктов 11:12
<i>p</i> -OCH ₃	9,4
<i>о,р</i> -OCH ₃	8,0
<i>о</i> -SCH ₃	4,6
<i>т,р</i> -OCH ₃	3,9
<i>p</i> -F	2,8
<i>p</i> -F, <i>т</i> -CH ₃	2,7
<i>p</i> -Br	2,7
<i>p</i> -Cl	2,4
<i>p</i> -CN	2,0

В ряду иодидов в общем случае наличие электрооакцепторных заместителей благоприятствует образованию *эндо*-циклического олефина, наибольший выход которого отмечался при введении в реакцию 4-галогензамещенных иодбензолов **10h-k** и 4-иодбензонитрила **10l** (табл. 1, 2)²

Влияние строения сесквитерпенового лактона

Региоселективность реакции Хека зависит от строения декалинового остова исследованных лактонов. Отмечено существенное изменение в соотношении изомерных продуктов реакции кросс-сочетания с арилиодидами при переходе от изоалантолактона **1** и его 4(15)-производных **4** и **6** к алантолактону **2** и аллоалантолактону **5**. Превращение лактонов **2** и **5** отличается низкой селективностью (суммарный выход 45-60%, соотношение изомеров близко к 1:1). Возможной причиной увеличения доли продукта сдвига двойной связи и C-8 энимеризации в реакциях субстратов **2** и **5** является отсутствие α -ориентированного атома Н⁵, приводящего к дополнительному стерическому напряжению при образовании интермедиата **Г** на схеме 9. Формированию *эндо*-циклического производного **15** в реакциях алантолактона вероятно способствует дополнительная стабилизация продукта за счет эффекта сопряжения.

1.4 Влияние условий на протекание реакции

Влияние температуры

На соотношение изомерных продуктов оказывает влияние температура реакции. При взаимодействии изоалантолактона с 4-иодвератролом с повышением температуры от 90°C до 140°C относительная доля продукта сдвига **12f** увеличивалась от 0.1 до 0.3

²Данные, приведенные в таблице 2 получены в пределах одной партии катализатора и могут отличаться от значений табл. 1.

(табл. 3). Температура реакции также оказывает существенное влияние на взаимодействие алантолактона **2** с 2,4-диметоксиидбензолом **10g**. С ростом температуры ведения процесса наблюдалось увеличение доли продукта сдвига **15g** (табл. 3). Интересно отметить скачкообразное изменение конверсии лактопа **2** при повышении температуры реакции от 105°C до 120°C, которого не наблюдалось в экспериментах с изоалантолактоном **1**. Это может свидетельствовать об образовании достаточно стабильных промежуточных комплексов палладия с алантолактоном.

Таблица 3

Влияние температуры на соотношения продуктов и конверсию лактонов **1** и **2** в реакции Хека с диметоксииддидами **10f** и **10g**.

Исходный лактон	T, °C	Конверсия лактона	Продукты (соотношение)
1^a	90	75	11f, 12f (10: 1)
1^a	120	95	11f, 12f (6.2: 1)
1^a	140	95	11f, 12f (3.5: 1)
2^b	90	20	14g, 15g (1.4: 1)
2^b	105	30	14g, 15g (1.05: 1)
2^b	120	75	14g, 15g (0.85: 1)

Условия реакции: лактон/арилиодид/Pd(OAc)₂/*o*-Tol₃P/Et₃N = 1/1.15/0.04/0.16/1.6; ДМФА; ^a арилиодид = **10f**; ^b арилиодид = **10g**.

Влияние лигандного окружения

На примере взаимодействия изоалантолактона **1** с 4-нодвератролом **10f** изучено влияние лигандного окружения на протекание реакции (таблица 4). Вместо трис-*o*-толилфосфина использовались трифенилфосфин, три-*трет*-бутилфосфин, три-*н*-бутилфосфин и три-(фуран-2-ил)фосфин. Во всех опытах отмечалось снижение суммарного выхода продуктов и увеличение доли изомера **12f**. Характерно, что арилиодиды, в отличие от арилбромидов, взаимодействуют с лактоном **1** и в условиях безлигандного

Таблица 4

Влияние лиганда и условий на выход и соотношения продуктов реакции изоалантолактона **1** с 3,4-диметоксиидбензолом **10f**.

№ опыта	Лиганд	T, °C	Время, ч	Конверсия лактона 1 , %	Выход, %	
					11f	12f
1	(<i>o</i> -Tol) ₃ P ^a	120	8	95	81	13
2	Ph ₃ P ^a	120	8	80	50	15
3	Ph ₃ P ^b	120	8	80	40	20
4	(<i>t</i> -Bu) ₃ P ^a	100	16	100	55	25
5	(<i>n</i> -Bu) ₃ P ^a	120	8	90	55	20
6	(2-Fu) ₃ P ^a	120	8	80	40	25
7	— ^c	120	8	80	40	27

Условия реакции: ^a - **1: 10f**: Pd(OAc)₂: Лиганд: Et₃N = 1: 1.15: 0.04: 0.16: 1.4, ДМФА.

^b - **1: 10f**: Pd(dba)₂: Лиганд: Et₃N = 1: 1.15: 0.04: 0.16: 1.4, ДМФА.

^c - **1: 10f**: Pd(OAc)₂: Et₃N = 1: 1.15: 0.06: 1.4, ацетонитрил.

катализа (табл. 4, оп. №7). Применение «безфосфиновых» условий позволило повысить селективность реакции кросс-сочетания лактона **1** с 4-иодбромбензолом **10k** (выход соединений **11k** и **12k** 70% и 20% соответственно; с применением системы $[Pd(OAc)_2-o-Tol_3P]$ — 55% и 20% соответственно). При использовании всех перечисленных в табл. 4 лигандов, отличных от *o*- Tol_3P , отмечалось полное отсутствие активности бромбензола в реакции с изоалантолактоном.

Использование $Pd(dba)_2$ в реакции изоалантолактона **1** с 4-иодвератролом **10f** привело к снижению суммарного выхода продуктов и увеличению доли изомера **12f** (табл. 4, оп. №3). Таким образом, система $[Pd(OAc)_2 o-Tol_3P]$ является оптимальной для проведения реакций кросс-сочетания изоалантолактона с арилиодидами и арилбромидами.

Особенностью алантолактона **2** в реакции Хека является его незначительная активность в реакциях с бромбензолом **10a** и 4-бромтолуолом **10b** в системе $[Pd(OAc)_2-o-Tol_3P-Et_3N-DMFA]$; конверсия **2** не превышала 5%. При взаимодействии с 4-иодвератролом в условиях безлигандного катализа $[Pd(OAc)_2-Et_3N-CH_3CN]$ 80% лактона **2** выделено в неизменном виде. Введение в аналогичную реакцию смеси лактонов **1** и **2** (1 : 1) привело к образованию продуктов кросс-сочетания изоалантолактона **11f** и **12f** (конверсия изоалантолактона составила 80%, алантолактона — 10%).³

Влияние основания и добавок

На примере реакции изоалантолактона с 4-иодвератролом изучено влияние используемого основания в системе $[Pd(OAc)_2-(o-tol)_3P$ - основание—DMFA] на соотношение образующихся продуктов. Результаты представлены в таблице 5. Применение таких оснований как ДБУ и *трет*-бутилат натрия приводит к снижению селективности реакции.

Таблица 5

Влияние основания на региоселективность реакции Хека изоалантолактона и 4-иодвератрола^a.

№	Основание	Арилиодид	Конверсия, %	Соотношение $\frac{11}{12}$ ^б	Доля остальных продуктов (Mm=368), %
1	Et_3N	10f	100	2,8	6,9
2	Et_3N	10l	100	3,2	-
3	Cs_2CO_3	10f	99	2,7	14,7
4	<i>t</i> -BuONa	10f	90	2,5	10,8
5	<i>t</i> -BuONa	10l	80	0,74	-
6	DBU	10f	99	2,3	19,7
7	AcONa	10f	20	36,4	2,2
8	AcONa ^в	10f	99	2,3	19,3 ^в
9	AcONa ^в	10l	95	0,69	-
10	AcONa- Et_3N	10l	60	2,5	-
11	AcONa- $CsCO_3$	10f	99	>50	<1
12	Et_3N^d	10a	10	2	-

^a - условия реакции 1/10f,l/ $Pd(OAc)_2/(o-tol)_3P$ /основание = 1/1,1/0,04/0,12/1,4; DMFA, 120°C, 8 часов; ^б - по данным ХМС; ^в - 36 часов; ^г - из них 7,5% приходится на продукт кросс-сочетания, содержащий только одну группу -OCH₃; ^д - + 1.5 экв. $[MeEt_3N^+I^-]$.

³По данным спектров ЯМР и ХМС реакционной массы.

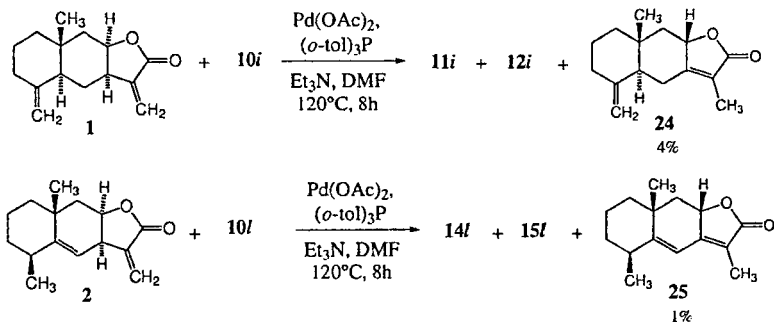
Интересный результат получен при использовании в качестве основания ацетата натрия. Наблюдалось резкое снижение скорости реакции (конверсия за 8 часов составила 20%), при этом, с высокой селективностью образовывался продукт с экзоциклическим положением двойной связи **11**. Увеличение времени реакции сопровождалось снижением селективности, при этом наблюдалось образование продукта, содержащего только одну группу OCH_3 , что может свидетельствовать о присутствии свободных гидрид-палладиевых частиц в реакционной массе. Применение комбинированного основания AcONa CsCO_3 позволило с высокой региоселективностью получить экзоциклический алкен **11f** (оп. №11, табл. 5). Подобное влияние ацетат-аниона на региоселективность реакции Хека является известным. В литературе сообщается о прямопротивоположном эффекте хлорид-анионов в реакционной массе. Проведение реакции лактона **1** с 4-иодвератролом в присутствии ТЭБАХ в качестве источника хлорид-аниона приводило к смеси продуктов с высоким ("стандартным") содержанием экзоциклического алкена **11f**.

Присутствие иодид-аниона в реакции изоалантолактона с бромбензолом **10a** приводило к быстрой дезактивации палладиевого катализатора, за счет образования агрегатов металлического палладия (палладиевой черни). Соотношение экзо- и эндоциклических олефинов **11a/12a** близко к 2: 1 (оп. №12, табл. 5). Данные результаты свидетельствуют, что повышение региоселективности при использовании арилбромидов в реакции Хека изоалантолактона возможно обусловлено координирующим влиянием анионов (бромид, ацетат).

1.5 Побочные процессы, протекающие в условиях реакции Хека

В ряде экспериментов нами были выделены и охарактеризованы некоторые побочные продукты, образующиеся в условиях реакции. В реакциях кросс-сочетания изоалантолактона наблюдалось образование в небольших количествах продукта изомеризации **24** (схема 10). Последний, наряду с продуктами **11i** и **12i** был выделен с выходом 4% в реакции лактона **1** с 4-иод-2-метилфторбензолом **10i**. Соответствующий продукт изомеризации алантолактона **25** выделен с выходом 1% при взаимодействии с

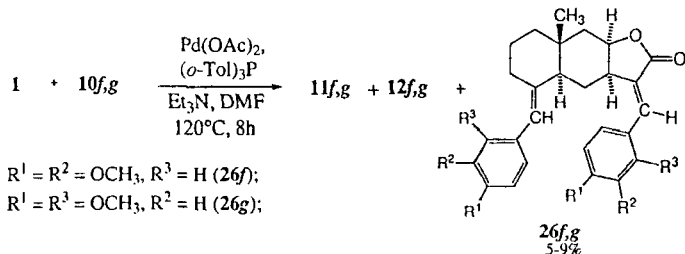
Схема 10



4-идбензонитрил **10l**. Указанные продукты образуются в результате координации палладиевого комплекса с экзометиленовой связью лактонного цикла в согласии с рассмотренной ранее схемой образования изомерных продуктов кросс-сочетания (схема 9, стр. 12).

В реакциях изоалантолактона **1** с арилиодидами **10f,g** дополнительно выделяли продукты арирования лактона по связи C4-C15 - соединения **26g,f** (схема 11). Образование таких бис-аддуктов наблюдалось также и в других реакциях соединения **1**, в том числе, с арилбромиды **10a-d** (по данным спектра ЯМР ^1H реакционной смеси).

Схема 11



В реакции изоалантолактона **1** с 4-иддвератролом **10f** в условиях $[\text{Pd}(\text{dba})_2 \text{ Ph}_3\text{P} \text{ Et}_3\text{N}-\text{DMF}]$ вместе с ожидаемыми продуктами **11f** и **12f** с выходом 5% выделен лактон **11a**, полностью идентичный соединению, полученному при взаимодействии изоалантолактона с бромбензолом (схема 12). Образование неожиданного продукта обусловлено возможностью образования интермедиата **3** в условиях реакции в результате деструкции фосфинового лиганда вследствие разрыва связи P-C. Образование продукта переноса *ortho*-толильного заместителя в результате аналогичного процесса отмечалось в реакции лактона **1** с 4-бромпирокатехином **10d**, катализируемой системой $[\text{Pd}(\text{OAc})_2-(\text{o-tol})_3\text{P}]$ (схема 12).

Схема 12

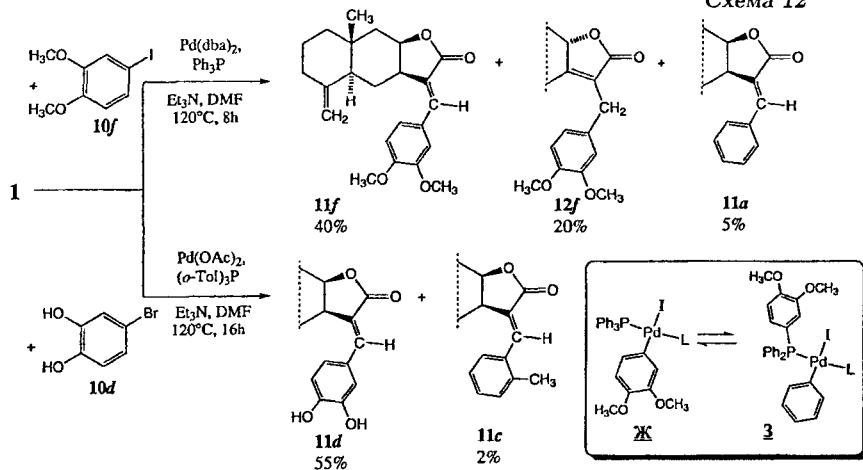
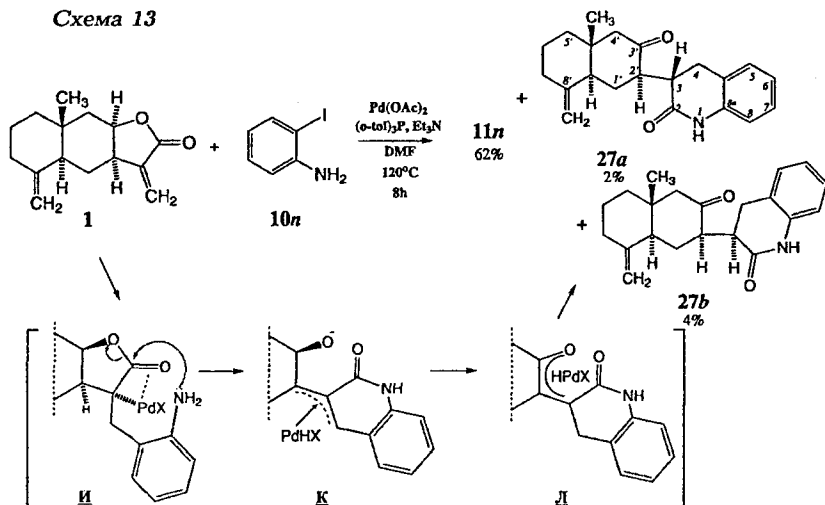


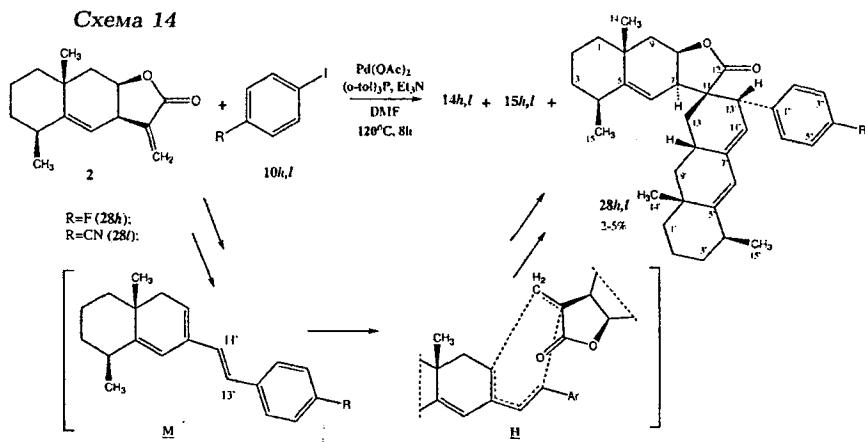
Схема 13



При взаимодействии изоалантолактона **1** с 2-иоданилином **10n** помимо продукта реакции кросс-сочетания **11n** выделены диастереоизомерные 3-(*S*)- и 3-(*R*)- (оксодексагидронафталин-2-ил)-замещенные 3,4-дигидрохиопил-2(1*H*)-оны **27a, b** (выход 2% и 4% соответственно) (схема 13). Образованию соединений **27a, b**, вероятно, способствует пространственная сближенность аминогруппы и карбоксильного атома углерода. Формирование хинолонового цикла сопровождается миграцией двойной связи приводящей к образованию кетогруппы в положении 3'.

В реакции алантолактона **2** с 4-нодфторбензолом **10h** и 4-иодбензонитрилом **10l** с выходом 2% и 5% выделены побочные спироаддукты **28h, l**. Вероятно указанные аддукты образуются в результате реакции [4+2]-циклоприсоединения с молекулой алантолактона, предполагаемый путь приведен на схеме 14. Ключевым интермедиатом яв-

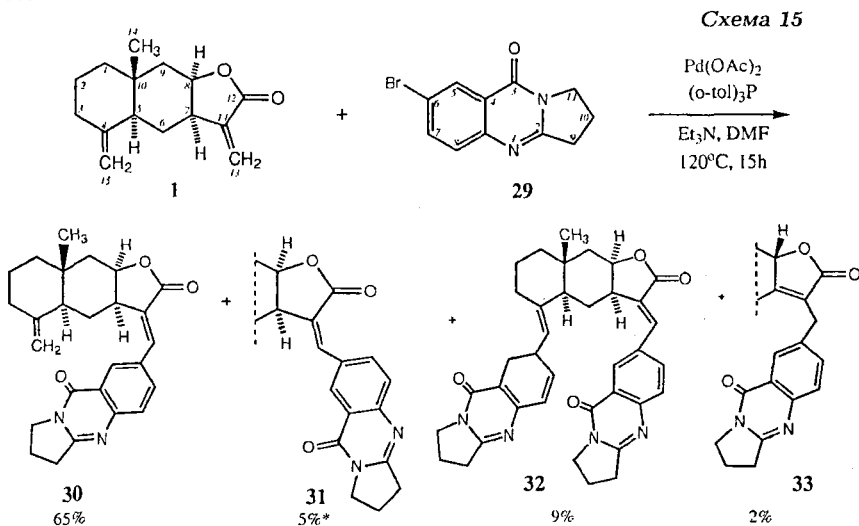
Схема 14



ляется дисп **Q**, который может образовываться в результате декарбокслирования конечных, либо промежуточных продуктов реакции кросс-сочетания.

2. Синтез гибридных структур содержащих фрагмент сесквитерпенового лактона и алкалоида

Реакция кросс-сочетания лактона **1** с 6-бромдезоксизахицином **29**, катализируемая системой $[\text{Pd}(\text{OAc})_2-(o\text{-Tol})_3\text{P}]$, в растворе ДМФА в присутствии триэтиламина привела к образованию продуктов арилирования по экзо-метиленовой связи C(11,13)-(*E*)- и (*Z*)-конфигурации **30**, **31**, бис-арилирования по связям C(11,13)- и C(4,15)- **32**, а также соединения **33** [продукт C(8)-эпимеризации изоалантолактона и изомеризации двойной связи C(11,13)]. Соединения **30**, **32** и **33** выделены в индивидуальном виде (выход 65, 5 и 3% соответственно). Содержание (*Z*)-изомера **31** в реакционной смеси составило 5%.

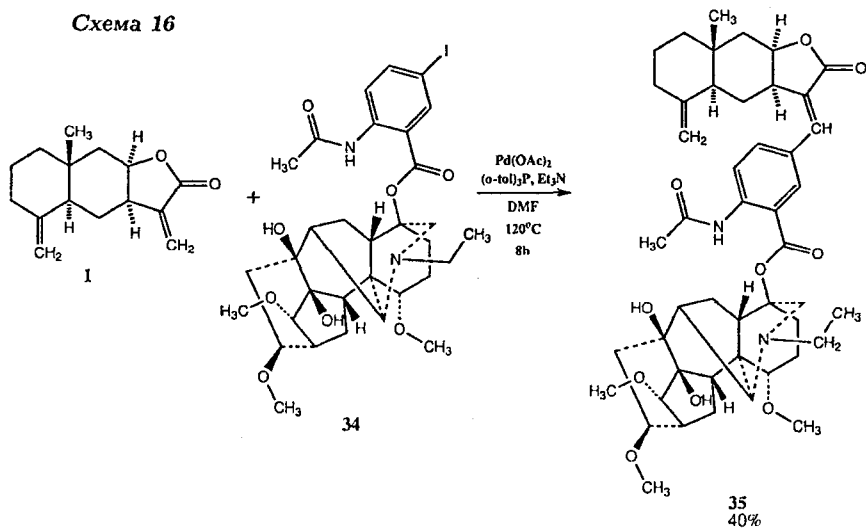


Взаимодействие изоалантолактона **1** с 5'-иодлапаконитином **34** в описанных условиях приводит к образованию продукта реакции кросс-сочетания **35**, выделенному с выходом 40% (схема 16). Дополнительно, по характерным сигналам в спектрах ЯМР ^1H можно отметить образование соответствующего продукта C⁸-эпимеризации и сдвига двойной связи (содержание около 5%), который не удалось выделить в индивидуальном виде.

3. Синтез 15-арилпроизводных изоалантолактона

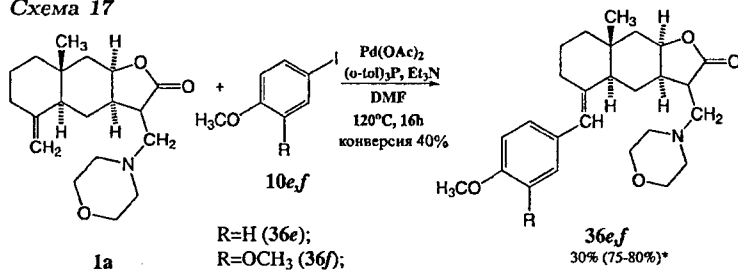
Отмечая образование продуктов бисарилирования **26g, f**, **32** в реакции Хека изоалантолактона, взаимодействием морфолинового аддукта изоалантолактона **1a** с 4-

Схема 16



иоданизолом **10e** и 4-иодвератролом **10f** (схема 17) селективно получены соответствующие 15-арилзамещенные производные изоалантолактона **36e, f** с выходом 30% (75-80% в пересчете на прореагировавший лактоп). Низкая конверсия при использовании стандартных условий связана с невысокой активностью изолированной двойной связи $\text{C}^4=\text{C}^{15}$ в реакции Хска. Таким образом, показана возможность селективного введения ароматических заместителей в положение С-15 молекулы изоалантолактопа с сохранением α -метилеп- γ -лактонной функции, что делает данный подход, несмотря на низкие значения конверсии, привлекательным для модификации изоалантолактона с целью поиска новых биологически активных агентов.

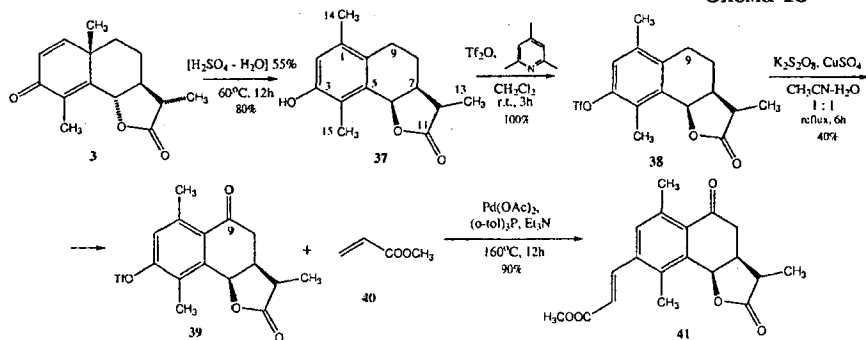
Схема 17



4. Модификация десмотропосантонина с помощью реакции Хека

Перегруппировка сантонина **3** в десмотропосантонин **37**, протекающая в кислой среде, была открыта более 100 лет назад и к настоящему времени является хорошо изученной. Реакция сопровождается обращением конфигурации гидроксильной группы, участвующей в образовании лактонного цикла, и, в некоторой степени, метильной группы С-13.

Схема 18



Нами показано, что десмотропосантонин **37** под действием ангидрида трифторметансульфокислоты в присутствии колидина с количественным выходом образует трифлат десмотропосантонина **38** (схема 18). При взаимодействии соединения **38** с метилакрилатом **40** в условиях реакции Хека [Pd(OAc)₂-(*o*-tol)₃P, Et₃N, ДМФА] исходный трифлат выделялся из реакционной массы в неизменном виде. Повышение температуры реакции до 160°C не приводило к активации связи С-OTf. Известно, что арилгалогениды, содержащие электроноакцепторные заместители, более активны в реакциях кросс-сочетания. Таким образом, возможным методом активации трифлата в реакции Хека является окисление одного из алкильных заместителей ароматического цикла.

Кипячением раствора трифлата **38** в водном ацетонитриле в присутствии K₂S₂O₈ и CuSO₄ получен трифлат 9-окседесмотропосантонина **39**. Взаимодействие продукта **39** с метилакрилатом в условиях [Pd(OAc)₂-(*o*-tol)₃P, Et₃N--ДМФА] протекает при температуре 150-160°C и приводит к единственному продукту **41** с выходом до 90% (схема 18).

ВЫВОДЫ

1. Впервые исследовано поведение метиленлактонов эудесманового типа - алантолактона, изоалантолактона, 4(15)-эпоксизоалантолактона, 4(15)-дихлорметиленизоалантолактона и аллоалантолактона в реакции Хека с арилгалогенидами. Показана возможность модификации сесквитерпеновых лактонов по α-метиле-новому фрагменту с сохранением его олефиновой природы.
2. Установлено, что реакция протекает с образованием двух основных продуктов -- производных 13-арилэудесм-11(13)-ен-8β,12-олидов и 13-арилэудесм-7(11)-ен-8α,12-олидов. Получены данные по влиянию структуры реагирующих компонен-тов и условий реакции Хека на направление реакции и выход продуктов:
 - изоалантолактон и его производные 4(15)-эпоксизоалантолактон и 4(15)-дихлорметиленизоалантолактон проявляют большую активность и селектив-ность в реакции Хека, чем алантолактон;

- влияние ароматической компоненты на соотношение изомерных продуктов реакции кросс-сочетания обусловлено природой замещаемого атома галогена и электронными эффектами заместителей. Использование бромидов приводит к увеличению региоселективности реакции;
 - использование каталитической системы диацетат палладия/трис-(*o*-толил) фосфин является предпочтительным для образования продуктов арилирования лактонов;
 - повышение температуры реакции благоприятствует образованию эндоциклического алкена.
3. Выявлена активность экзометиленовой связи цикла А декалинового фрагмента в реакции Хека. Селективно получены 15-арилзамещенные производные изоалантолактона.
 4. Взаимодействием изоалантолактона с галогенидами алкалоидов – 5¹-идланпаконитинном и 6-бром-9-дезоксивазициноном синтезированы гибридные молекулы, сочетающие фрагмент сесквитерпенового метиленлактона и алкалоида.
 5. Впервые получены трифлаты десмотропосантонина и изучено их поведение в реакции Хека с акрилатами. Показано, что введение кетогруппы в положение С(9) способствует активации трифлата десмотропосантонина в катализируемой комплексами палладия реакции кросс-сочетания.
 6. Получены данные о взаимосвязи структура-противоязвенная активность производных арилзамещенных метиленлактонов. Выявлена новая группа малотоксичных противоязвенных агентов.

Основные результаты диссертации опубликованы в следующих сообщениях:

1. Беловодский А.В., Шульц Э.Э., Шакиров М.М., Толстиков Г.А. Сесквитерпеновые метиленлактоны в катализируемой палладием реакции кросс-сочетания. // Доклады Академии наук. – 2009. – Т. 426. №6. – С. 762-765.
2. Беловодский А.В., Шульц Э.Э., Шакиров М.М., Багрянская И.Ю., Гатилон Ю.В., Толстиков Г.А. Синтетические трансформации метиленлактонов эудесманового типа. Поведение изоалантолактона в условиях реакции Хека. //ЖОрХ. – 2010. – Т. 46. Вып. 11. – С. 1710-1724.
3. Беловодский А.В., Шульц Э.Э., Шакиров М.М., Романов В.Е., Элмуратов Б.Ж., Шахидоятов Х.М., Толстиков Г.А. Синтез гибридных молекул, включающих фрагменты сесквитерпеновых лактонов и растительных алкалоидов. //ХПС. – 2010. – №6. – С. 747-751.

4. Пат. 2413724 Российская Федерация, МПК⁷ C07D 307/92, A61K 31/343, A61P 1/04. (3aR,4aS,8aR,9aR,E)-3-ариллиден-8a-метил-5-метилендекагидронафто[2,3-b]фуран-2(3H)-оны, обладающие противоязвенной активностью / Шульц Э.Э., Беловодский А.В., Толстикова Т.Г., Долгих М.П., Морозова Е.А., Толстиков Г.А.; заявитель и патентообладатель НИОХ СО РАН. №2009137115/04(052484); заявл. 07.10.2009; опубл. 10.03.2011, Бюл. №7. – 10 с.

Основные результаты диссертации доложены на отечественных и международных конференциях:

5. Беловодский А.В., Шульц Э.Э., Толстиков Г.А. Синтез производных алантолактона и изоалантолактона, содержащих ароматические заместители. // Тезисы докладов научной конференции «Органическая химия для медицины». – Черноголовка. 2008. С. 29.
6. Беловодский А.В., Шульц Э.Э., Толстиков Г.А. Новый подход к модификации сесквитерпеновых α -метилен- γ -лактонов. Поведение изоалантолактона и алантолактона в условиях реакции Хека. // Материалы IV Всероссийской конференции «Новые достижения в химии и химической технологии растительного сырья». – Барнаул. – 2009 г. – книга 2. С. 276-277.
7. Беловодский А.В., Шульц Э.Э., Толстиков Г.А. Синтез новых потенциально биологически активных агентов на основе алантолактона и изоалантолактона в условиях реакции Хека. // Тезисы докладов VII Всероссийской конференции с молодежной научной школой «Химия и медицина, Орхимед-2009». Уфа. 2009 г. С. 136-137.
8. Belovodskii A.V., Shults E.E., Shakhidoyatov Kh.M., Tolstikov G.A. . The Synthesis of Hybrid Structures Consisted of Sesquiterpene Methylene Lactone and Alkaloid. // Book of abstracts of the 2nd Annual Russian-Korea Conference on «Current issues of natural products chemistry and biotechnology». – Novosibirsk. – 2010. – P. 53.
9. Беловодский А.В., Шульц Э.Э., Толстиков Г.А. Катализируемое палладием арилирование метиленлактонов зудесманового типа и биологическая активность полученных продуктов. // Материалы IV Международной конференции «Современные аспекты химии гетероциклов». Санкт-Петербург. 2010 г. С. 219-223.
10. Беловодский А.В., Шульц Э.Э., Толстиков Г.А. Модификация сесквитерпеновых лактонов зудесманового типа с помощью реакций кросс-сочетания. // Тезисы докладов XIII Молодежной школы-конференции «Актуальные проблемы органической химии». Новосибирск. – 2010 г. – С. 34.

Формат бумаги 60x84 1/16. Объем 1 печ. л.

Тираж 120 экз.

Отпечатано на роталпринте Учреждения Российской академии наук
Новосибирского института органической химии
им. Н.Н. Ворожцова СО РАН
630090, Новосибирск, просп. Академика Лаврентьева, 9.