

УЧРЕЖДЕНИЕ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК
ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ им. Н.Д. ЗЕЛИНСКОГО РАН



005003965

На правах рукописи

АНФИМОВ
Александр Николаевич

**СИНТЕЗ ФУРОФУРАНОВЫХ ЛИГНАНОВ
ЭНДО-ЭНДО И ЭНДО-ЭКЗО РЯДОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ
ДИБОРНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ДИАЛЛИЛА**

02.00.03 – Органическая химия

- 8 ДЕК 2011

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Москва – 2011

Работа выполнена в лаборатории карбоциклических соединений
Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН

НАУЧНЫЕ РУКОВОДИТЕЛИ:

кандидат химических наук

Сергей Юрьевич Ердяков

доктор химических наук, профессор

Михаил Евгеньевич Гурский

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

доктор химических наук, профессор

Владимир Алексеевич Дорохов,

ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН

кандидат химических наук, доцент

Сергей Константинович Монсеев,

ИНЭОС им. А.Н. Несмеянова РАН

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ:

МГУ им. М.В. Ломоносова,

химический факультет

Защита диссертации состоится "26" декабря 2011 г. в 10 часов на заседании диссертационного совета Д 002.222.01 при Институте органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН по адресу: Москва, 119991, Ленинский проспект, д. 47.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИОХ РАН.

Автореферат разослан "___" ноября 2011 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

доктор химических наук

Д 002.222.01 ИОХ РАН



Людмила Александровна Родиновская

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Настоящая работа является продолжением систематических исследований в области β,γ -непредельных (аллильных) производных бора, проводимых в лаборатории карбоциклических соединений №10 ИОХ РАН.

Химия аллильных производных бора существенно богаче и разнообразнее химии алкил- и арилборанов. Наличие двойной связи в γ -положении по отношению к атому бора обуславливает специфику химического поведения этого класса веществ, в частности, их способность присоединяться к органическим соединениям с кратными связями ($C=O$, $C=S$, $C=N$, $C\equiv N$, $C=C$, $C\equiv C$, $N=N$ и др.). Эта реакция, открытая в ИОХ РАН и названная аллилборированием, в настоящее время является мощным синтетическим инструментом и применяется в синтезах многих типов природных и биологически активных веществ.

Учитывая разнообразные сферы применения аллилборанов, представлялось важным и актуальным дальнейшее развитие ассортимента «борных» синтетических методов и подходов для конструирования непредельных и циклических соединений, в том числе в оптически активной форме.

Цель работы. Применение β,γ -непредельных производных бора, содержащих два бораллильных фрагмента в одной молекуле, для регио- и стереоселективного построения 2,6-диарил-3,7-диоксабицикло[3.3.0]октанов – структурных фрагментов важной группы природных соединений – лигнанов фуурофуранового ряда. Лигнаны – один из основных классов фитоэстрогенов, продуцируемых многими растениями, которые проявляют широкий спектр разносторонней биологической активности. Описанные ранее методы стереоселективного синтеза данных соединений очень трудоёмки и многостадийны.

Научная новизна и практическая ценность работы.

— Разработана новая эффективная стратегия создания 2,6-диарил-3,7-диоксабицикло[3.3.0]октанов, в том числе фуурофурановых лигнанов *эндо-эндо* и *эндо-экзо* рядов, на основе простых реагентов – ароматических альдегидов и диборных производных диаллила.

Стратегия включает:

а) аллилборирование (в т. ч. асимметрическое) ароматических альдегидов 1,6-*бис*(диалкилборил)-2,4-гексадиенами, легко получаемыми из диаллила и галоборанов типа R_2BCl ,

б) озонирование продуктов бисаллилборирования – 1,4-диарил-2,3-дивинил-1,4-диолов,
в) восстановление 2,6-диарил-4,8-дигидрокси-3,7-диоксабицикло[3.3.0]октанов; синтез природных фуурофуранов.

— Исследованы молекулярная динамика и термическая трансформация 1,6-бис(дипропилборил)-2,4-гексадиена – стартового соединения в синтезе 3,7-диоксабицикло[3.3.0]октановых структур.

— Проведено комплексное исследование реакций 1,6-бис(диалкилборил)-2,4-гексадиенов с ароматическими альдегидами. Показано, что они приводят к смеси *анти,анти*- и *анти,син*-диастереомерных 1,4-диарил-2,3-дивинил-1,4-диолов. Стереохимические результаты реакций объяснены на основе закономерностей аллилборирования альдегидов (*Z*)- и (*E*)-2-бутенилборанами.

— Реализован новый способ синтеза 3,7-диоксабицикло[3.3.0]октановых соединений посредством озонирования 1,4-диарил-2,3-дивинил-1,4-диолов.

— Восстановлением продуктов озонирования (2,6-диарил-4,8-дигидрокси-3,7-диоксабицикло[3.3.0]октанов) триэтилсиланом в присутствии эфирата трёхфтористого бора получены рацемические лигнаны фуурофуранового ряда: диазудесмин, эпикаринин, даянгангбин, эпизудесмин, асаринин и эпиянгангбин.

— Впервые синтезированные (-) и (+)-1,6-бис(диизопинокамфилборил)-2,4-гексадиены использованы для асимметрического синтеза оптически активных лигнанов: (-)-диазудесмина, (+)-диазудесмина, (-)-эпизудесмина и (+)-эпизудесмина.

Апробация работы. Основные результаты докладывались на: III Молодежной и Всероссийской конференциях по органической химии ИОХ РАН, посвященных 75-летию со дня основания ИОХ РАН, Москва, 2009 г.; Всероссийской конференции «Итоги и перспективы химии элементоорганических соединений», посвященной 110-летию со дня рождения академика А.Н. Несмеянова, Москва, 2009 г.; Международной конференции «International Symposium on Advanced Science in Organic Chemistry» (ASOC), Мисхор, Крым, Июнь, 2010 г.; 5-м Европейском симпозиуме по химии бора (Euroboron 5), Великобритания, Эдинбург, 2010 г.; III Международной конференции «Химия гетероциклических соединений», посвященная 95-летию со дня рождения профессора А.Н. Коста, Москва, 2010 г.; IV Молодежной конференции ИОХ РАН, Москва, 2010 г.; 14-й Международной конференции по химии бора (IMEBORON – XIV), Канада, Ниагара-Фолс, 2011 г.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 11 печатных работ, в том числе 2 статьи и 9 тезисов докладов.

Структура диссертационной работы. Диссертация состоит из трех глав: обзора литературы, обсуждения результатов и экспериментальной части. В приложении приведены данные физико-химических методов исследования некоторых полученных соединений. Работа изложена на 140 страницах. Список литературы содержит ссылки на 167 научных публикаций.

Рентгеноструктурные исследования проведены в лаборатории рентгеноструктурного анализа ИНЭОС РАН д.х.н. К.А. Лысенко и к.х.н. З.А. Стариковой.

Работа выполнена при финансовой поддержке Президента РФ (НШ-7946.2010.73), Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 09-03-00928), Программа фундаментальных исследований Президиума РАН (ПРАН-07).

I. Аллилборирование ароматических альдегидов

1,6-бис(дипропилборил)-2,4-гексадиеном.

В качестве ключевого реагента в синтезе лигнановых структур использован 1,6-бис(дипропилборил)-2,4-гексадиен. Это соединение было ранее синтезировано в нашей лаборатории металлизированием 1,5-гексадиена (диаллила) реагентом Шлоссера-Лохмана с последующим борилированием дикалиевого дианиона А хлордипропилбораном (Схема 1).

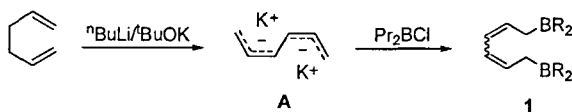


Схема 1

По данным ^1H ЯМР спектроскопии, соединение 1 существует в виде равновесной смеси преимущественно *транс, транс*- 1а и *цис, транс*- 1с изомеров, в соотношении 5 : 4, взаимопревращающихся посредством [1,3]-сигматропного сдвига бора (перманентная аллильная перегруппировка) (Схема 2). В смеси присутствует также (менее 1%) *цис, цис*-изомер 1е.

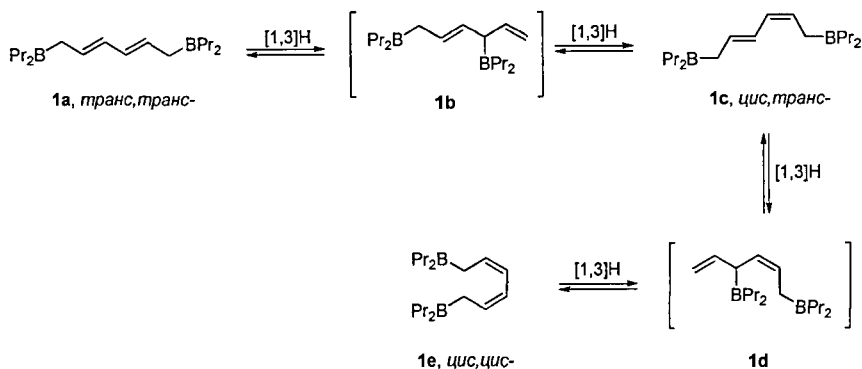


Схема 2

Благодаря наличию в равновесии *цис,цис*-изомера **1е** – при нагревании до 140-150 °С боран **1** циклизуется в 1-пропил-борепа-3,5-диен **2** (Схема 3).

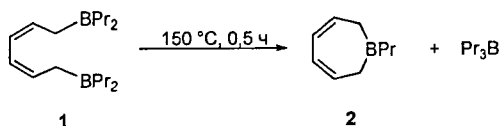


Схема 3

Мы установили, что реакции соединения **1** с ароматическими альдегидами протекают при $-78 \div 20$ °С и приводят (после окисления перекисью водорода) к смеси двух диастереомерных 1,4-диарил-2,3-дивинил-1,4-диолов с выходом 69-87%. Продукты были разделены колоночной хроматографией на индивидуальные диастереомеры **3а-11а** и **3б-11б** (Схема 4, Таблица 1).

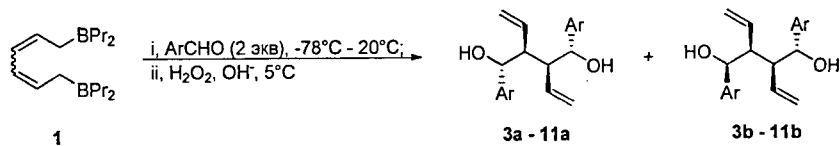
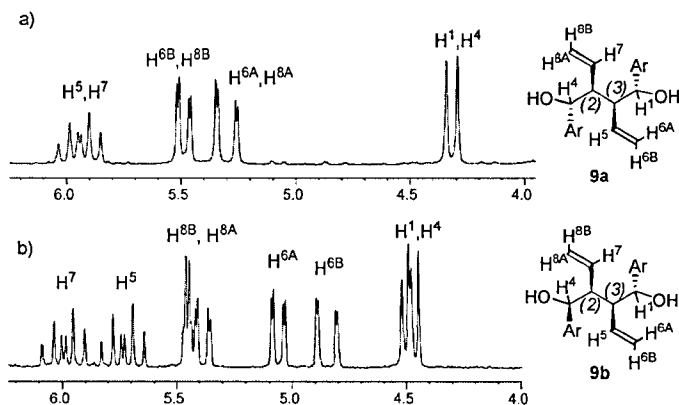


Схема 4

Таблица 1. Аллилборирование ароматических альдегидов 1,6-бис(дипропилборил)-2,4-гексадиеном.

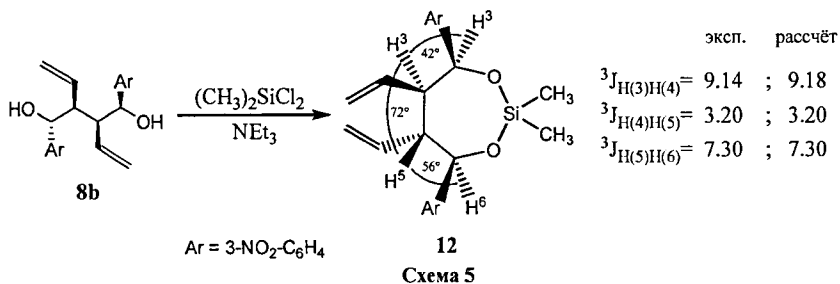
Альдегид	Гомоаллильный спирт			
	№	Соотношение а : b, (%)		Выход, (%)
PhCHO	3	37	63	69
4-MeOC ₆ H ₄ CHO	4	67	33	77
4-BrC ₆ H ₄ CHO	5	42	58	82
4-ClC ₆ H ₄ CHO	6	44	56	87
3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃ CHO	7	85	15	79
4-O ₂ NC ₆ H ₄ CHO	8	37	63	71
3,5-(MeO) ₂ C ₆ H ₃ CHO	9	73	27	82
3,4-(-OCH ₂ O)-C ₆ H ₃ CHO	10	62	38	72
3,4,5-(MeO) ₃ C ₆ H ₂ CHO	11	68	32	84

В ¹H и ¹³C ЯМР спектрах изомеров **3a-11a** (Рис. 1) присутствует только один набор сигналов для двух гомоаллильных фрагментов, что указывает на симметричное строение молекулы относительно связи C(2)-C(3). Учитывая закономерности аллилборирования альдегидов 2-бутенилборанами (из (*E*)-2-бутенилборанов образуются *анти*-гомоаллильные спирты, а из (*Z*)-2-бутенилборанов – *син*), мы предположили, что изомеры **3a-11a** имеют (1*R**,2*S**,3*S**,4*R**) относительную конфигурацию. Предложенная стереохимия была подтверждена посредством рентгеноструктурного анализа для соединения **5a** (Рис. 2).

Рисунок 1. Фрагменты ЯМР спектров ¹H неопределенных спиртов **9a, 9b**.

В ¹H и ¹³C ЯМР спектрах «несимметричных изомеров» (**3b-11b**) (Рис. 1), наблюдаются два неэквивалентных гомоаллильных фрагмента в виде двух отдельных

наборов сигналов. Один из двух мультиплетов протонов H(2) и H(3) располагается в более слабом поле (2.5-3.1 м.д.) по сравнению с соответствующим H(2) в *анти*-гомоаллильном фрагменте (2.1-2.2 м.д.), из чего мы сделали вывод о *син*-строении второго фрагмента и относительной конфигурации – (1*R**,2*R**,3*R**,4*S**).



Экспериментальным доказательством, подтверждающим предложенную относительную конфигурацию для изомеров **3b-11b**, является синтез циклического соединения **12** (Схема 5). Значения вицинальных КССВ ${}^3J_{\text{HH}}$ в **12**, согласуются с геометрией соединения **12**, рассчитанной с использованием пакета Gaussian.

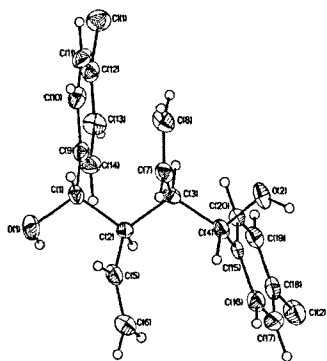


Рис. 2. Молекулярная структура диола **5a**

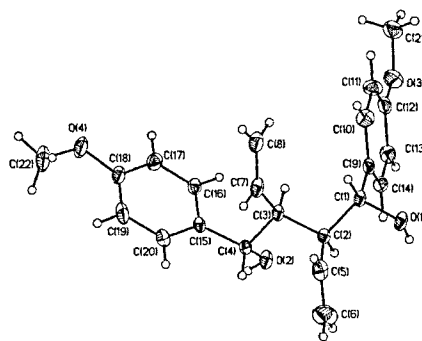


Рис. 3. Молекулярная структура диола **4b**

Рентгеноструктурный анализ, выполненный для соединения **4b** (Рис. 3), подтвердил относительную конфигурацию «несимметричных изомеров».

Образование двух продуктов (*анти,анти*- **3a-11a** и *анти,син*- **3b-11b**) при аллилборировании ароматических альдегидов с подобной стереохимией может быть объяснено указанной выше закономерностью аллилборирования альдегидов

2-бутенилборанами: симметричные *a*-изомеры с двумя *анти*-гомоаллильными фрагментами образуются из *транс,транс*-изомера **1a**, в то время как *b*-изомеры, содержащие как *анти*-, так и *син*-гомоаллильные фрагменты образуются из *транс,цис*-борана **1c**. Относительная конфигурация при C(2)-C(3) может быть объяснена моделью Фелкина-Ана, так как аллилборирование второй молекулы альдегида осуществляется хиральным бораном (Схема 6).

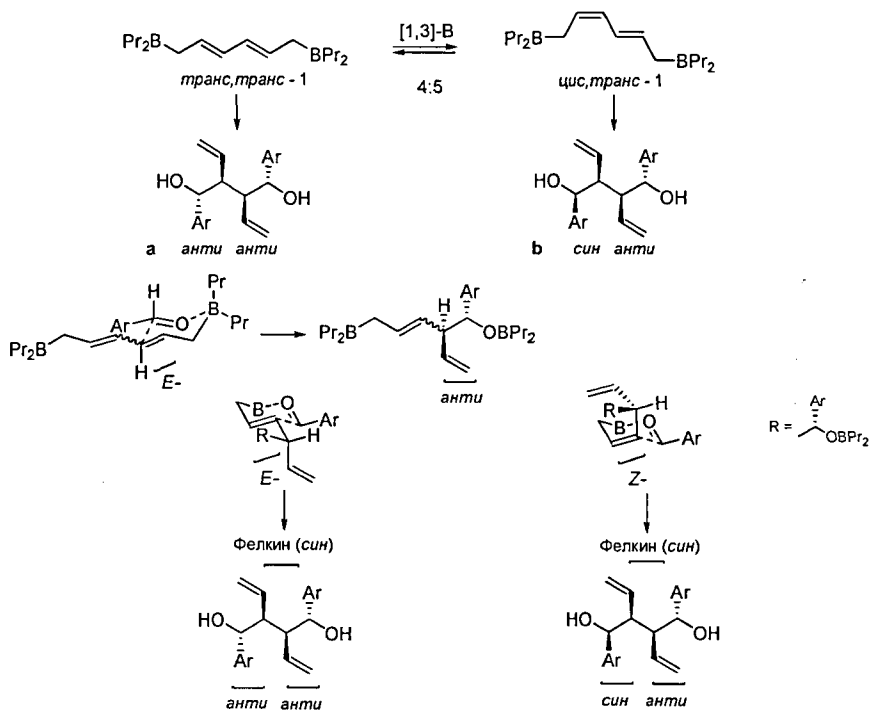


Схема 6

Следует отметить, что почти во всех случаях соотношение продуктов не соответствует соотношению *транс,транс*- (**1a**) и *транс,цис*- (**1c**) изомеров в исходном **1**. Существенное влияние на соотношение продуктов реакции оказывает природа заместителей в ароматическом ядре (альдегиды с электроноакцепторными группами – *n*-бром-, *n*-хлор-, *m*-нитробензальдегид более активны, чем альдегиды с электронодонорными группами). В случае альдегидов с электронодонорными заместителями основной продукт получается из *транс,транс*-изомера **1a**.

Нам не удалось реализовать присоединение 1,6-бис(дипропилборил)-2,4-гексадиена к двум разным альдегидам (Схема 7). Продукты перекрёстного аллилборирования выделены не были.

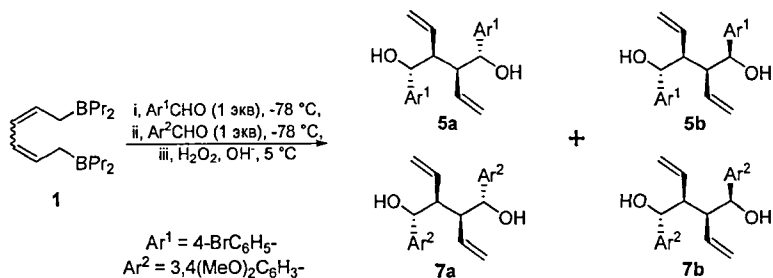


Схема 7

II. Построение 3,7-диоксабицикло[3.3.0]октанового скелета.

На Схеме 8 представлен ретросинтетический анализ пути к указанным бициклическим соединениям. Ключевыми соединениями в синтезе 3,7-диоксабицикло[3.3.0]октанов должны были послужить дикарбонил-дигидроксипроизводные В.

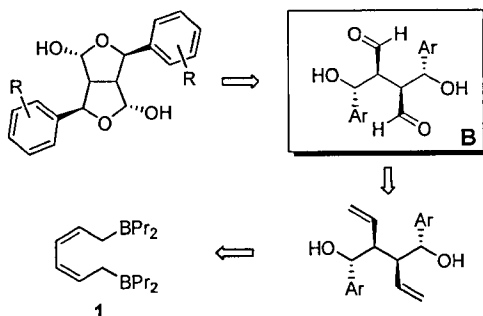


Схема 8

Для трансформации двойной связи в карбонильную группу мы использовали классический метод – реакцию озонирования.

Озон пропускали через раствор непредельного диола, растворённого в CH_2Cl_2 при $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Ход реакции контролировали с помощью ТСХ. После завершения озонирования реакционную смесь обрабатывали Me_2S (PPh_3 или NaBH_4). Перекристаллизацией из эфира и/или флэш-хроматографией на SiO_2 были выделены 4,8-дигидрокси-3,7-диоксабицикло[3.3.0]октаны **15a-21a** с выходом 30-50% (Схема 9).

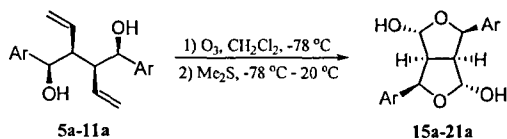
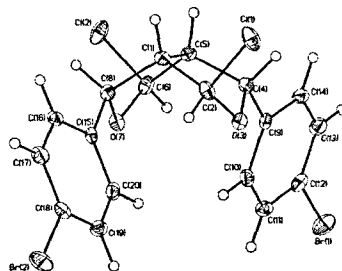
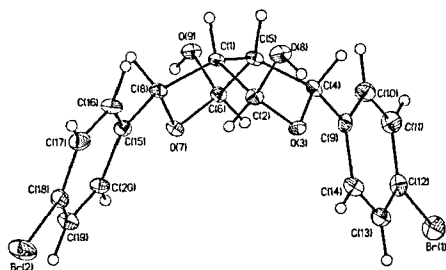


Схема 9

Таблица 2. Озонирование непредельных диолов 5a-11a.

Исходный диол	Ar	Бислактолы	
		№	Выход (%)
5a	4-BrC ₆ H ₄ -	15a	45
6a	4-ClC ₆ H ₄ -	16a	44
7a	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃ -	17a	43
8a	4-NO ₂ C ₆ H ₄ -	18a	54
9a	3,4-(OCH ₂ O)-C ₆ H ₃ -	19a	29
10a	3,4,5-(MeO) ₃ C ₆ H ₂ -	20a	40
11a	3,5-(MeO) ₂ C ₆ H ₃ -	21a	39

Строение соединений **15a-21a** подтверждено элементарным анализом и спектроскопией ЯМР ¹H и ¹³C, а также методом РСА для **15a**. Согласно данным рентгеноструктурного анализа арильные заместители в бислактолах имеют *эндо-эндо* расположение относительно фуруфуранового кольца, а гидроксильные группы – *экзо* конфигурацию (Рис. 4).

Рис. 4. Молекулярная структура бислактола **15a** Рис. 5. Молекулярная структура соединения **23**

Первоначально мы полагали, что при озонировании непредельных диолов **5a-11a** образуются диальдегиды **B**, которые претерпевают внутримолекулярную циклизацию в

бислактолы. Однако при обработке продуктов озонлиза соединения **5a** NaBH_4 мы получили бислактол **15a**, а не тетраол **22** (Схема 10). Следовательно, диальдегиды не являются продуктами реакции.

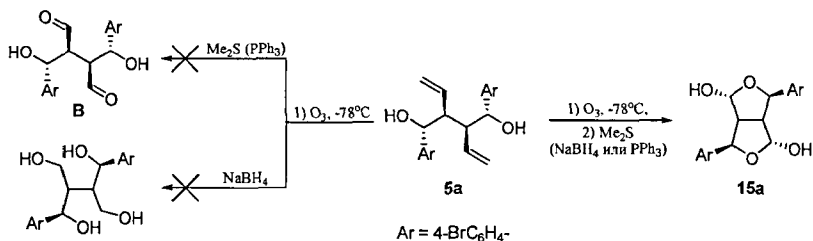


Схема 10

Результаты, полученные при проведении озонирования в разных условиях и с использованием различных восстанавливающих реагентов (Me_2S , PPh_3 , NaBH_4) (Схема 10), позволили предложить следующий механизм образования бислактолов **15a-21a** (Схема 10). Вначале, по-видимому, образуется «молекулярный диозонид» **12**, который трансформируется в дигидропероксидное соединение **14** через интермедиат **13**.

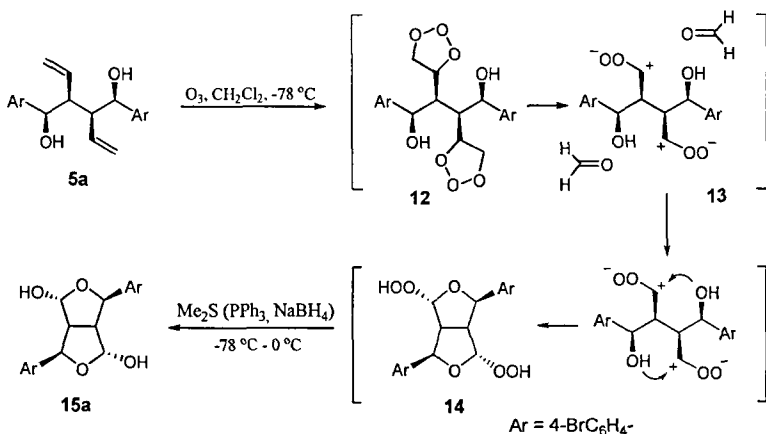
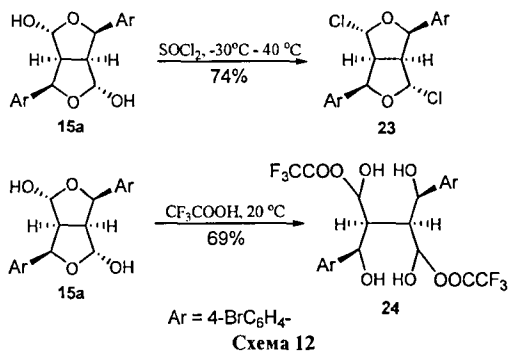


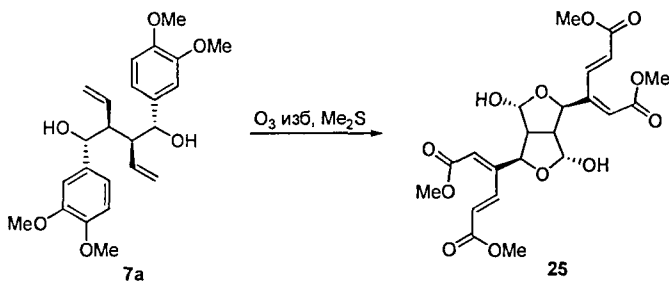
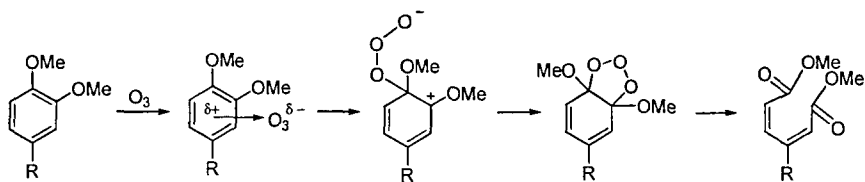
Схема 11

При обработке **15a** посредством SOCl_2 в присутствии пиридина получается дихлорид **23** (74%) с атомами хлора в *экзо*-положениях (Рис. 5), т.е. замещение OH -групп на Cl осуществляется с сохранением конфигурации атомов углерода (Схема 12).



Под действием трифторуксусной кислоты в **15a** происходит раскрытие фуурофурановой системы с образованием сложного эфира **24** с выходом 69% (Схема 12).

При реакции соединения **7a**, содержащего в ароматическом кольце две электронодонорные группы, ароматическое кольцо реагирует с избытком озона даже при очень низких температурах, $\geq -96^\circ\text{C}$. Озон атакует участки с повышенной электронной плотностью – атомы углерода, связанные с донорными заместителями, образуя цвиттер-ион, который трансформируется в молозонид, распадающийся с образованием соединения, содержащего две сложноэфирных группы (Схема 13). Таким образом, из **7a** образуется тетраэфир **25** с выходом 50% (Схема 14).



III. Синтез фурурановых лигнанов *эндо-эндо* и *эндо-экзо* рядов.

III. 1. Синтез рацемических лигнанов 3,7-диоксабицикло[3.3.0]октанового ряда.

Полученные в процессе озонлиза бислактолы использовали для синтеза лигнанов 3,7-диоксабицикло[3.3.0]октанового ряда.

Действием триэтилсилана в присутствии эфирата трёхфтористого бора бислактолы **15a**, **17a**, **19a** и **20a** были восстановлены в соответствующие фурураны **26a-29a** и **26b-29b**, причём из трёх последних бислактолов синтезированы природные соединения – лигнаны *эндо-эндо* ряда: диаэудесмин **27a**, эпиасаринин **28a**, диаянгамбин **29a** (Схемы 15 и 16).

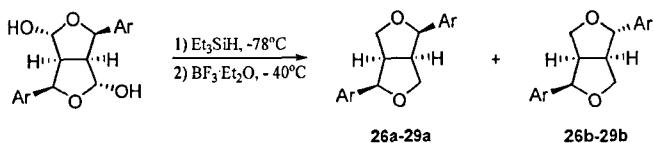


Схема 15

Таблица 3. Восстановление бислактолов (синтез лигнанов).

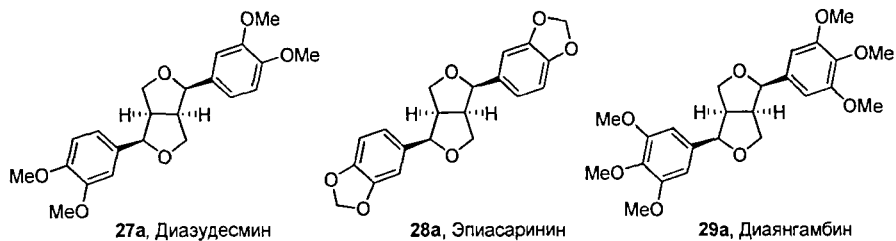
Исходный бислактол	Ar	2,6-диарил-3,7-диоксабицикло[3.3.0]октан			
		№	Соотношение a : b, (%)		Выход, (%)
15a	4-BrC ₆ H ₄ -	26	92	8	76
17a	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃ -	27	65	35	73
19a	3,4-(OCH ₂ O-)C ₆ H ₃ -	28	68	32	75
20a	3,4,5-(MeO) ₃ C ₆ H ₂ -	29	70	30	68

Данные ЯМР спектров ¹H и ¹³C синтезированных природных соединений идентичны приведённым в литературе.

Отметим, что диаянгамбин был выделен из листьев растения семейства Пёрцевые – *Piper fimbriulatum* C.DC., произрастающих в Панаме; это соединение обладает иммуносупрессантным и противовоспалительным действием. Плоды *Piper peepoides* (Южная Азия), содержащие диаэудесмин, используются в народной медицине для лечения заболеваний дыхательной системы. Эпиасаринин, выделенный из растения *Asiasari Radix*, является ингибитором фермента Δ⁵-десатуразы.

Восстановление лактолов *эндо-эндо* ряда (15а, 17а, 19а, 20а) сопровождается частичной эпимеризацией одного из хиральных центров С-Аг. При этом образуются лигнаны *эндо-экзо* серии (Схемы 15 и 16) – эпизудесмин 27b, асаринин 28b и эпиянгамбин 29b – соединения, продуцируемые многими растениями.

Синтезированные природные лигнаны *эндо-эндо* ряда:



Синтезированные природные лигнаны *эндо-экзо* ряда:

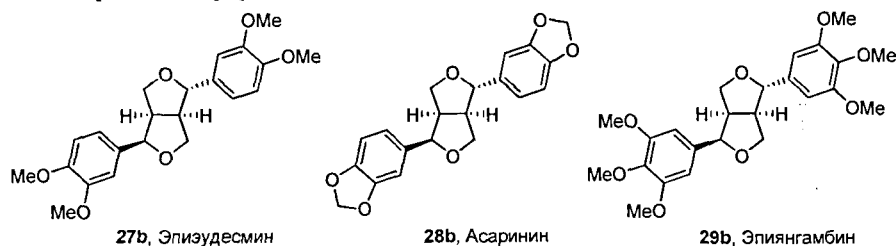


Схема 16

Предполагаемый механизм эпимеризации лигнанов представлен на Схеме 17. Реакция лактола 30 с эфиром трёхфтористого бора приводит к оксониевому катиону 31а, который путём разрыва связи С(1)–С(8) (или С(4)–С(5)) и образования промежуточного катиона 32 может претерпевать рециклизацию в более устойчивый изомер *эндо-экзо* серии 31b. Взаимодействие катионов 31а и 31b с Et_3SiH приводит к лигнанам 27а и 27b *эндо-эндо* и *эндо-экзо* рядов соответственно. Эпимеризация лигнанов также может происходить под действием кислот Льюиса через переходное состояние 33, этот процесс, с заметной скоростью протекает при температурах выше -78°C . Эпимеризацию облегчает присутствие в ароматическом кольце электронодонорных групп, способствующих устойчивости катионов 32 и 33.

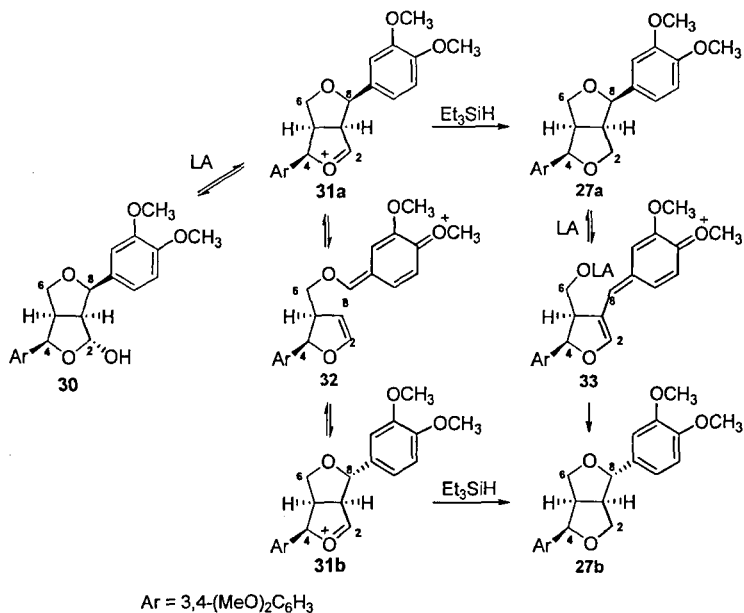


Схема 17

Так, восстановление бислактола **17a** при 0 °С протекает со 100% эпимеризацией с образованием соединения **27b** (Схема 18).

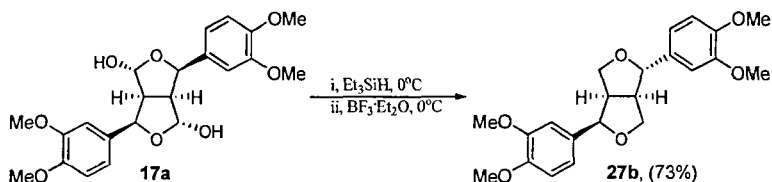


Схема 18

III. 2. Энантиоселективный синтез лигнанов фуруфуранового ряда.

Логическим завершением работы нам представлялся синтез оптически активных лигнанов (индивидуальных энантиомеров) с использованием аллилборанов с хиральными вспомогательными лигандами. Мы впервые синтезировали 1,6-бис((-)- и (+)-диэпинокамфеилборил)-2,4-гексадиены (-)-**38** и (+)-**38**, используя ту же последовательность реакций, что и при получении дипропилборильного производного **1**. Соответствующие (-)- и (+)-диэпинокамфеилхлорбораны (-)-**36** и (+)-**36** были

синтезированы из (-) и (+)-диизопинокамфилборанов (-)-35 и (+)-35, а они, в свою очередь, из *R*(+)- α -пинена (+)-34 и *S*(-)- α -пинена (-)-34 (Схема 19).

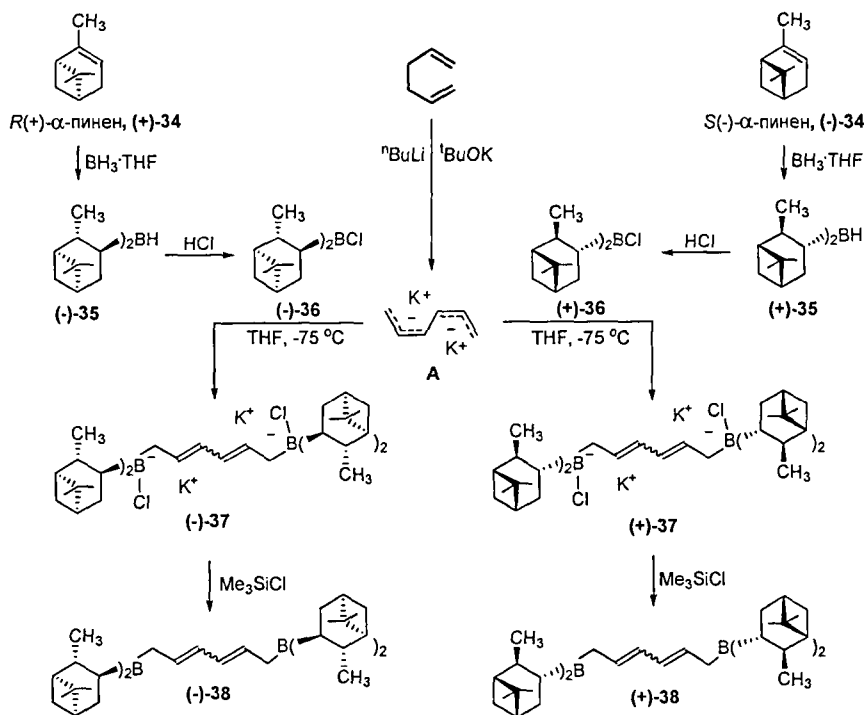


Схема 19

Согласно данным ЯМР ^{11}B , при борилировании дикалиевого дианиона А хлорборанами (-)-36 и (+)-36 первоначально образуются ат-комплексы (-)-37 и (+)-37, обработка которых $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$ дает соединения (-)-38 и (+)-38 (Схема 19).

III.2.1. Асимметрическое аллилборирование ароматических альдегидов.

Реакцию аллилборирования вератрового альдегида 1,6-бис((-)диизопинокамфилборил)-2,4-гексадиеном (-)-38 проводили при -78°C и после деборирования (H_2O_2 , OH^-) получили смесь оптически активных (1*S*,2*R*,3*R*,4*S*)- и (1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-1,4-диарил-2,3-дивинил-1,4-диолов (-)-39 ($[\alpha]_D^{23} = -132 \pm 1$) и (+)-40 ($[\alpha]_D^{23} = 43 \pm 1$) в соотношении 5 : 1, которые были разделены колоночной хроматографией (Схема 20).

Аналогичная реакция с использованием 1,6-бис((+)диизопинокамфенлборил)-2,4-гексадиена (+)-**38** дает смесь (1*R*,2*S*,3*S*,4*R*)-(+)-**39** и (1*R*,2*S*,3*S*,4*S*)-1,4-диарил-2,3-дивинил-1,4-диолов (-)-**40** с удельным вращением $[\alpha]_D^{23} = +125 \pm 1$ и $[\alpha]_D^{23} = -41 \pm 1$, соотношение диастереомеров не изменилось (5 : 1) (Схема 20).

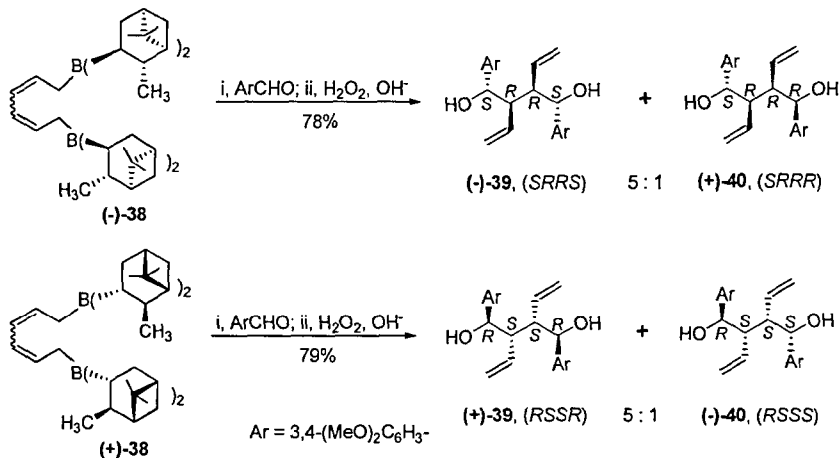


Схема 20

Энантиомерный избыток (*ee*) продуктов мы определяли посредством ЯМР спектроскопии смесей энантиомеров с (*R*)-2-фенилселенпропановой кислотой **41**, которая была недавно синтезирована в лаб. №30 ИОХ РАН В.П. Ананиковым и Н.В. Орловым.

Обработка рацемического спирта **17**, а также соединений (-)-**39** и (+)-**39** избытком кислоты **41** (в ампуле ЯМР) приводит к сложным эфирам **42a** – **42c** (Схема 21).

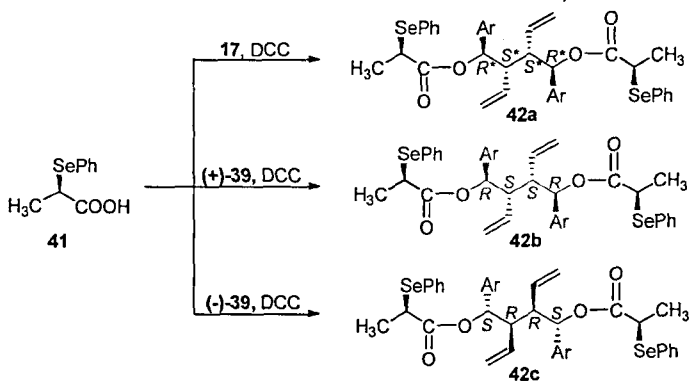


Схема 21

Анализ ЯМР спектров ^{77}Se полученных сложных эфиров (Рис.6) показал, что *ee* соединения (-)-39 равен 93%, а (+)-39 – 84%.

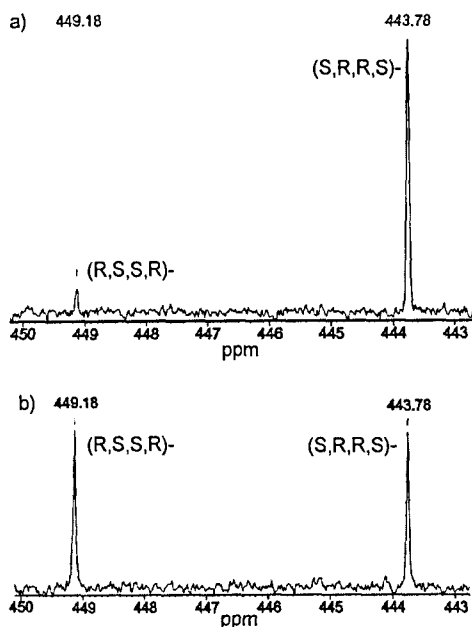


Рис. 6. Фрагменты ЯМР спектров ^{77}Se соединений а) 42а, б) 42с.

Абсолютная конфигурация хиральных центров (+)- и (-)-непредельных спиртов (также как и бислактолов) была определена по знаку оптического вращения конечных продуктов – природных лигнанов, конфигурация которых известна из литературы.

Таблица 4. Асимметрическое аллилборирование 3,4-диметоксибенальдегида.

Боран	Полученные гомааллильные спирты					
	№	Абс. конф.	<i>de</i> , %	<i>ee</i> , %	$[\alpha]_D^{25}$	Выход, (%)
$\text{C}_6\text{H}_4(\text{B}(-)\text{Ipc}_2)_2$, (-)-38	(-)-39	<i>SRRS</i>	80	93	-132°	83
	(+)-40	<i>RRRS</i>	20	93	+43°	
$\text{C}_6\text{H}_4(\text{B}(+)\text{Ipc}_2)_2$, (+)-38	(+)-39	<i>RSSR</i>	80	84	+125°	81
	(-)-40	<i>RSSS</i>	20	84	-41°	

Озонолиз соединений (-)-39 и (+)-39 проводили по отработанной нами методике. В результате получены (-)-4,8-бис(3,4-диметоксифенил)-2,6-дигидрокси-3,7-

диоксабицикло[3.3.0]октан (-)-**43** ($[\alpha]_D^{23} = -195 \pm 1$) и (+)-4,8-бис(3,4-диметоксифенил)-2,6-дигидрокси-3,7-диоксабицикло[3.3.0]октан (+)-**43** ($[\alpha]_D^{23} = +185 \pm 1$) с выходами 47% и 45%, соответственно (Схема 22).

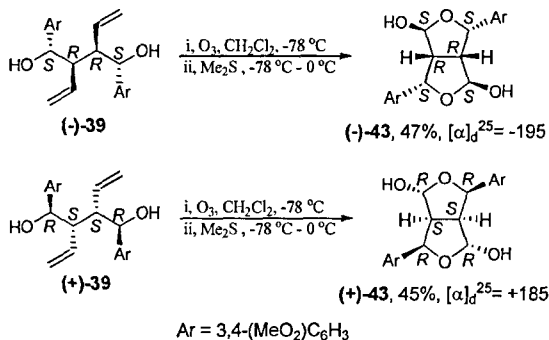


Схема 22

III.2.2. Синтез индивидуальных энантиомеров диазудесмина и эпиудесмина

Действием триэтилсилана (-78 °С) и эфирата трёхфтористого бора при -40 °С бислактолы (-)-**43** и (+)-**43** были трансформированы в лигнаны *эндо-эндо* ряда: (-)-диазудесмин (-)-**44** и (+)-диазудесмин (+)-**44** (Схема 23, Таблица 5).

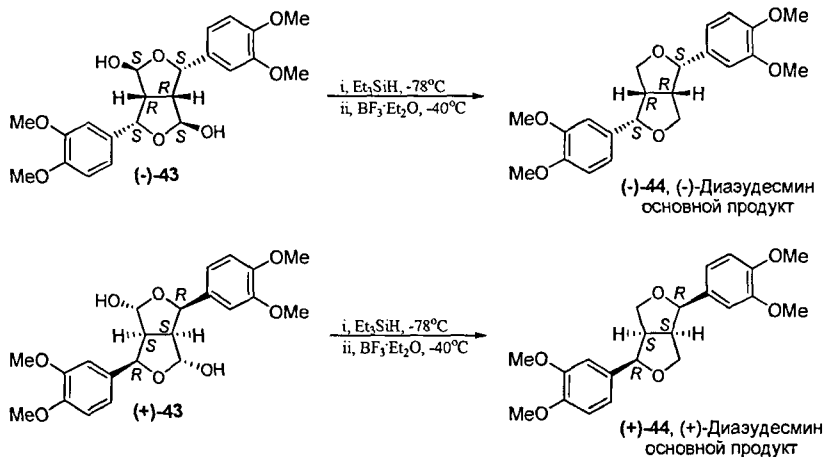


Схема 23

Таблица 5. Восстановление бислактолов (-)-43 и (+)-43, -78 ÷ -40 °С.

Лигнан	Абс. конф.	de, %	ee, %	$[\alpha]_D^{25}$	Оптическая чистота	Выход, (%)
(-)-Диазудесмин, (-)-44	<i>SRRS</i>	65	93	-304 (-316) ^a	96,5%	73
(+)-Диазудесмин, (+)-44	<i>SRSR</i>	65	84	+290 ^o (+316) ^a	92%	74

^a Литературные данные

При проведении восстановления при 0 °С, как и в случае рацемата, основными продуктами оказались лигнаны *эндо-экзо* рядов (-)-эпизудесмин и (+)-эпизудесмин ((-)-45 и (+)-45) со 100%-ой стереоспецифичностью (Схема 24, Таблица 6). Они образуются в результате эпимеризации одного из атомов углерода при C(2) или C(6).

Следует подчеркнуть, что эти реакции протекают с сохранением энантиомерного избытка исходных неопределенных спиртов: 93% *ee* в случае (-)-эпизудесмина и 84% *ee* для (+)-эпизудесмина. Данный факт не удивителен, так как в процессе эпимеризации (Схема 17) конфигурация 1-го и 5-го углеродных атомов остается неизменной при любых условиях, изменение конфигурации происходит только при одном из атомов углерода (C(2) или C(6)).

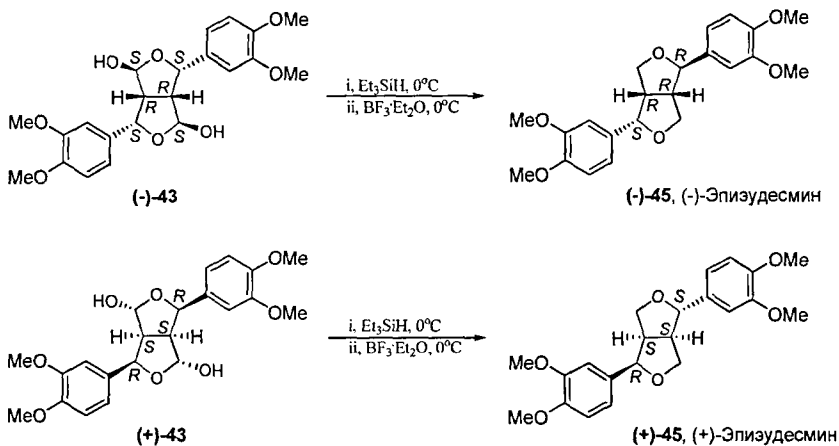


Схема 24

Таблица 6. Восстановление бислактолов (-)-43 и (+)-43, 0 °С.

Лигнан	Абс. конф.	de, %	ee, %	$[\alpha]_D^{25}$	Оптическая чистота	Выход (%)
(-)-Эпизудсмин, (-)-45	RSRR	100	93	-114 (-119) ^a	96,5%	72
(+)-Эпизудсмин, (+)-45	SRSS	100	84	+109 (-119) ^a	92%	73

^a Литературные данные

Таким образом, нами разработан новый удобный 3-х стадийный метод синтеза лигнанов фуруфуранового ряда в оптически активной и рацемической формах из ароматических альдегидов и диборных производных диаллила (Схема 25).

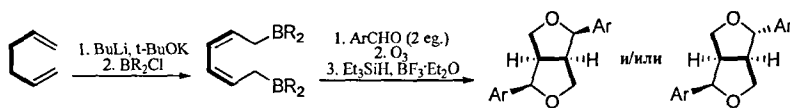


Схема 25

Выводы

- Предложена и реализована новая общая методология стереоселективного синтеза соединений 2,6-диарил-3,7-диоксабисцикло[3.3.0]октанового ряда, включая оптически активные *эндо-эндо* и *эндо-экзо* лигнаны фуруфуранового ряда, основанная на последовательности реакций: аллилборирование – озонлиз – дегидроксилирование (восстановление).
- Проведено комплексное исследование аллилборирования ароматических альдегидов 1,6-бис(диалкилборил)-2,4-гексадиенами, в процессе которой формируется четыре асимметрических центра. Показано, что реакции приводят к двум диастереомерным 1,4-диарил-2,3-дивинил-1,4-диолам, относительная конфигурация которых установлена методами ЯМР и РСА.
- Осуществлён асимметрический вариант аллилборирования ароматических альдегидов посредством (-)- и (+)-1,6-бис(диизопинокамфеилборил)-2,4-гексадиенами, полученными из (+)- и (-)- α -пинена (алкил = +Irc или -Irc). Продемонстрировано, что эти реакции протекают с высокой энантиоселективностью (*ee* 84-93%).
- Разработан новый эффективный способ синтеза 3,7-диоксабисцикло[3.3.0]октановых соединений, включающий озонирование 1,4-диарил-

2,3-дивинил-1,4-диолю. Молекулярные и геометрические параметры синтезированных 4,8-дигидрокси-3,7-диоксабицикло[3.3.0]октанов и их производных определены посредством РСА.

5. Восстановлением продуктов озонирования получены шесть рацемических лигнанов фуруфанового ряда: диазудесмин, эписаринин, диангамбин, эпидиазудесмин, асаринин и эпиянгамбин.

6. На основе аллилборирования вератрового альдегида оптически активными (-) и (+)-1,6-бис(дипропилокамфеилборил)-2,4-гексадиенами осуществлён полный синтез четырёх оптически активных лигнанов: (-)-диазудесмина (*ee* 93%), (+)-диазудесмина (*ee* 84%), (-)-эпизудесмина (*ee* 93%) и (+)-эпизудесмина (*ee* 84%).

Основное содержание диссертационной работы изложено

в следующих публикациях:

- 1) Alexander N. Anfimov, Sergey Yu. Erdyakov, Mikhail E. Gurskii, Anatolii V. Ignatenko, Konstantin A. Lyssenko, Yurii N. Bubnov / Diastereoselectivity of allylboration of aromatic aldehydes with 1,6-bis(dipropylboryl)hexa-2,4-diene / *Mend. Comm.*, 2011, 21, 1-3.
- 2) А. Н. Анфимов, С. Ю. Ердяков, А. В. Игнатенко, М. Е. Гурский, Ю. Н. Бубнов / Стереоспецифический синтез *эндо-эндо* 3,7-диоксабицикло[3.3.0]октановых лигнанов с использованием 1,6-бис(дипропилборил)-2,4-гексадиена / *Изв. АН. Сер. Хим.*, 2011, № 11, 2291-2297.
- 3) А. Н. Анфимов, С. Ю. Ердяков, А. В. Игнатенко, М. Е. Гурский, Ю. Н. Бубнов / Беспрецедентная стереоселективность в реакции 1,6-бис(дипропилборил)-2,4-гексадиена с ароматическими альдегидами / Тезисы III Молодежной конференции ИОХ РАН, посвященной 75-летию со дня основания ИОХ РАН, Российская, Москва, 23-24 апреля 2009 г, с. 68.
- 4) А. Н. Анфимов, С. Ю. Ердяков, М. Е. Гурский, А. В. Игнатенко, К.А.Лысенко, Ю. Н. Бубнов / Исследование аллилборирования ароматических альдегидов 1,6-бис(дипропилборил)-2,4-гексадиеном / Тезисы Всероссийской конференции по органической химии, посвященной 75-летию со дня основания Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, Москва, 25-30 октября 2009 г, с. 92.
- 5) А.Н. Анфимов, С.Ю. Ердяков, М.Е. Гурский, А.В. Игнатенко, Ю. Н. Бубнов / Аллилборирование ароматических альдегидов 1,6-бис(дипропилборил)-2,4-гексадиеном / Тезисы Всероссийской конференции «Итоги и перспективы химии элементоорганических

соединений», посвященной 110-летию со дня рождения академика А.Н. Несмеянова, Москва, 28 сентября – 2 октября 2009 г, с. 83.

6) S.Yu. Erdyakov, A.N. Anfimov, A.V. Ignatenko, M.E. Gurskii, Yu.N. Bubnov / Design of 3,7-dioxabicyclo[3.3.0]octane lignans with the use of diallylic diboron derivatives / Abstracts of International Symposium "EuroBoron5", UK, Edinburgh, 29 August – 2 September 2010, O5, p 26.

7) A.N. Anfimov, S.Yu. Erdyakov, M.E. Gurskii, A.V. Ignatenko, Yu.N. Bubnov / Synthesis of (\pm)-epiasarinin with the use of 1,6-bis(dipropylboryl)-2,4-hexadiene / Abstracts of International Symposium "EuroBoron5", UK, Edinburgh, 29 August – 2 September 2010, P31, p 110.

8) А.Н. Анфимов, С.Ю. Ердяков, А.В. Игнатенко, М.Е. Гурский, Ю.Н. Бубнов / Синтез (\pm)-эписаринина с использованием 1,6-бис(дипропилборил)-2,4-гексадиена / Abstracts of International Symposium on Advanced Science in Organic Chemistry (ASOC), Miskhor, Crimea, June 21-25, 2010, C-16.

9) А.Н. Анфимов, Ердяков С.Ю., Игнатенко А.В., Гурский М.Е., Бубнов Ю.Н. / Новый стереоселективный подход к синтезу лигнанов 3,7-диоксиабцикло[3.3.0]октанового ряда / Тезисы Российской IV Молодежной конференции ИОХ РАН, Москва, 11-12 ноября 2010 г, с. 27-28.

10) А.Н. Анфимов, Ердяков С.Ю., Игнатенко А.В., Гурский М.Е., Бубнов Ю.Н. / Простой синтез фуруфурановых производных 2,6-диарил-3,7-диоксиабцикло[3.3.0]октанового ряда / Тезисы III Международной конференции «Химия гетероциклических соединений», посвященной 95-летию со дня рождения профессора Алексея Николаевича Коста, Москва, 18-21 октября 2010 г, С16.

11) Alexander Anfimov, Sergey Erdyakov, Mikhail Gurskii and Yuri Bubnov. / Allylboranes in an enantioselective synthesis of furofuran lignans / Abstracts of International Conference IME Boron XIV, Canada, Niagara Falls, 11 September – 15 September 2011, FL34.

Формат 60x90/16. Заказ 1492. Тираж 120 экз. Усл.-печ. л. 1,2.
Печать офсетная. Бумага для множительных аппаратов.
Отпечатано в ООО "ФЭД+", Москва, Ленинский пр. 42, тел. 774-26-96