

005047169

На правах рукописи

ЛОЗА ВЛАДИМИР ВАЛЕРЬЕВИЧ

**БЛОКИ ДЛЯ ЦИКЛОПЕНТАНОИДОВ.  
СИНТЕЗ ( $\pm$ )-11,16-ДИДЕЗОКСИМИЗОПРОСТОЛА,  
ЭНАНТИОМЕРНО ЧИСТЫХ ПРОСТАГЛАНДИНОВ F<sub>1 $\alpha$</sub>  И E<sub>1</sub>**

02.00.03 – Органическая химия

13 СЕН 2012

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Уфа 2012

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте органической химии Уфимского научного центра Российской академии наук.

Научный руководитель: кандидат химических наук,  
старший научный сотрудник  
Востриков Николай Сергеевич

Официальные оппоненты: доктор химических наук,  
профессор  
Талипов Рифкат Фаатович

кандидат химических наук  
Шарипов Булат Тагирович

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт нефтехимии и катализа Уфимского научного центра Российской академии наук

Защита диссертации состоится 14 сентября 2012 года в 14<sup>00</sup> на заседании диссертационного совета Д 002.004.01 в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте органической химии Уфимского научного центра Российской академии наук по адресу: 450054, Башкортостан, г. Уфа, проспект Октября, 71, зал заседаний; факс: (347) 2356066; e-mail: chemorg@anrb.ru.

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

Автореферат разослан 14 августа 2012 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
доктор химических наук, профессор



Валеев Ф.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность работы.** В синтезах природных соединений и аналогов главной проблемой является доступность исходных блок-синтонов с требуемой стереохимией хиральных центров. Два главных подхода в решении этой проблемы основаны на использовании дешевых хиральных субстратов (монотерпеноиды, сахара, аминокислоты и др.) и оптическом разделении подходящих предшественников. При этом часто существует практическая необходимость получения образцов исследуемого соединения в обеих энантиомерных формах. Поэтому важен выбор наиболее рациональных подходов направленных на синтез энантиомерно чистых соединений.

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), программы фундаментальных исследований Президиума РАН «Направленный синтез веществ с заданными свойствами и создание функциональных материалов на их основе», ФЦП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2007-2012 годы» Федерального агентства по науке и инновациям (госконтракт №02.512.12.2015), ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» Министерства образования и науки на 2009–2013 годы (госконтракт №14.740.11.0367).

**Цель работы.** Разработка новых подходов к синтезу хиральных и ахиральных блоков для циклопентаноидов и их аналогов. Полный синтез 11,16-дидезоксимизопростона и простагландинов  $F_{1\alpha}$  и  $E_1$ .

В соответствии с целью были поставлены следующие задачи:

- получение хиральных блоков для синтеза брефельдина А и 7-оксабицикло[2.2.1]гептановых аналогов простагландинов;
- разработка новых вариантов разделения энантиомеров рацемического лактондиола Кори;
- синтез этилового эфира ( $\pm$ )-(11,15-дидезокси)-16-метил-9-оксопроста-13E/Z,15E-диеновой кислоты – продукта дегидратации полученного в лаборатории 11-дезоксимизопростона;
- синтез природных энантиомеров простагландинов  $F_{1\alpha}$  и  $E_1$  на основе доступного ( $\pm$ )-(3aRS,4SR,5RS,6aSR)-5-гидрокси-4-гексагидро-2H-циклопента[b]фуран-2-она.

**Научная новизна и практическая значимость.** Открыта реакция образования амидоаминолаей в ходе восстановления динизобутилалюминийгидридом продуктов циклораскрытия (3aS,4R,7R,7aS)-3a,4,7,7a-тетрагидро-4,7-эпокси-2-бензофуран-1,3-диола (–)- $\alpha$ -метилбензиламином.

Показано, что в условиях кватернизации 1-бром-3-метилгептан-3-ола с трифенилфосфинном при кипячении в ацетонитриле происходит отщепление

воды с образованием аллилового типа фосфониевой соли – [(2*E*)-3-метилгепт-2-ен-1-ил]трифенилфосфоний бромида.

Впервые синтезирован этиловый эфир ( $\pm$ )-(11,15-дидезокси)-16-метил-9-оксо-проста-13*E/Z*,15*E*-диеновой кислоты – возможный метаболит 11-дезоксимизопроста.

Разработан практичный вариант оптического разделения защищенных по первичной гидроксильной группе *трет*-бутилдиметилсилильного, тринзопропилсилильного и бензоатного производных лактондиола Кори с использованием легкодоступного из  $\Delta^3$ -карена хирального полуацетала – (–)-(1*R*,4*R*,5*S*)-4-гидроксн-6,6-диметил-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-2-она.

С использованием полученных хиральных блоков синтезированы природные: простагландин  $F_{1a}$  и важный для медицины простагландин  $E_1$  – действующее вещество лекарственного препарата «Вазaproстан».

**Апробация работы.** Материалы диссертационной работы представлены на VII Всероссийской конференции с молодежной научной школой «Химия и медицина, Орхимед-2009» (Уфа, 2009), VIII Всероссийской конференции с международным участием, посвященной 70-летию академика РАН Юнусова М.С. «Химия и медицина» (Уфа, 2010), XIX Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Волгоград, 2011).

**Публикации.** По материалам диссертации опубликованы 5 статей, из них – 4 в журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ, и тезисы 3 докладов на конференциях.

**Структура и объем работы.** Диссертационная работа изложена на 120 страницах машинописного текста, содержит 4 рисунка и таблицу, состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы, включающего 60 наименований.

*Соискатель выражает признательность доктору химических наук, профессору Мифтахову Мансуру Сагарьяровичу за неоценимую поддержку, оказанную при выполнении и оформлении работы.*

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

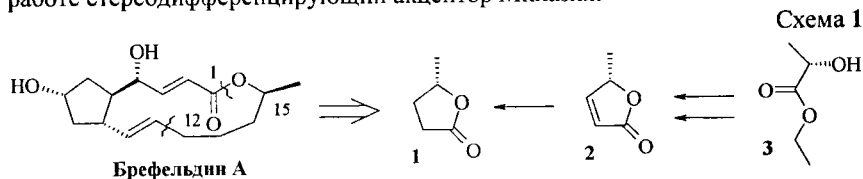
Природные соединения, содержащие функционализированное цикlopentanовое кольцо – брефельдин А, простагландины  $F_{1a}$  и  $E_1$ , аналог простагландина  $E_1$  – 11-дезоксимизопростол и 7-оксабициклогептановый аналог простагландинов – SQ-27,986, имеют важнейшее практическое значение для медицины. Данная работа посвящена разработке блоков для синтеза этих соединений и синтетических подходов к ним.

### 1. Блоки для брефельдина А.

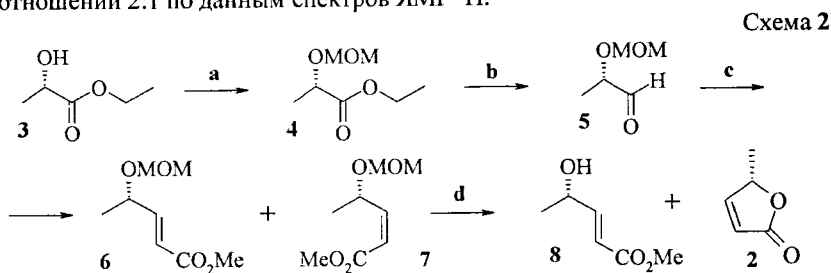
#### Синтез (5*S*)-5-метилфуран-2(5*H*)-она и его дигидропроизводного

Основное приложение коммерчески доступной и дешевой L-молочной кислоты в направленном синтезе – это получение хиральных блоков, содержащих фрагменты метилзамещенных вторичных спиртов или их эквивален-

тов. Эти фрагменты присутствуют в структурах ряда важных природных соединений. На основе этилового эфира L-молочной кислоты разработан синтез хиральных лактонов **1** и **2**. Из них блок **1** – это хеморациональная матрица в построении C<sup>12</sup>-C<sup>15</sup>-фрагмента брефельдина А, а соединение **2** – удобный в работе стереодифференцирующий акцептор Михаэля.

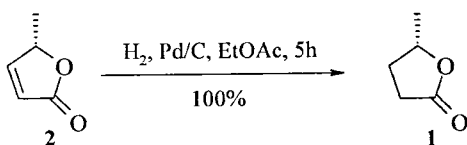


На пути к этим соединениям защищенный в виде метоксиметилового эфира L-этиллактат **4** действием диизобутилалюминийгидрида при  $-78^{\circ}\text{C}$  восстановили до альдегида **5**, который олефинировали метоксикарбонилметилентрифенилфосфораном ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $20^{\circ}\text{C}$ ). В результате получены непрелдельные эфиры **6** и **7** в виде неразделимой на  $\text{SiO}_2$  E/Z – изомерной смеси в соотношении 2:1 по данным спектров ЯМР  $^1\text{H}$ .



- a) MOMCl, *i*-Pr<sub>2</sub>NH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C, 2h, 90%; b) *i*-Bu<sub>2</sub>AlH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>,  $-78^{\circ}\text{C}$ , 2.5h, 90%;  
 c) Ph<sub>3</sub>P=CHCO<sub>2</sub>Me, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (H<sub>2</sub>O), r.t., 88% (85%); d) HCl, MeOH, Δ, 1h, 92%.

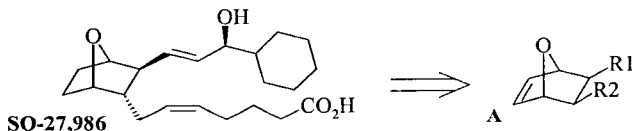
При проведении реакции альдегида **5** с метоксикарбонилметилентрифенилфосфораном в водной среде соотношение изомеров составило 3:1 в пользу Z-изомера. Кислотный гидролиз смеси изомеров **6** и **7** привел к смеси спирта **8** и лактона **2**, образующегося из Z-изомера **7** с очевидным сохранением прежних соотношений. Непредельный лактон **2** количественно превращается в свой насыщенный аналог **1** в стандартных условиях гидрирования, его угол вращения соответствует практически 100%-ной энантиомерной чистоте.



## 2. Блоки для 7-оксабицикло[2.2.1]гептановых аналогов простагландинов

В ряду аналогов простанонидов соединения с 7-оксабицикло[2.2.1]гептановым ядром известны как стабильные миметики тромбоксанов, в частности, представленный ниже **SQ-27,986**, являющийся высокоактивным агонистом DP-рецепторов, перспективен в качестве антиглаукомного агента.

Схема 4

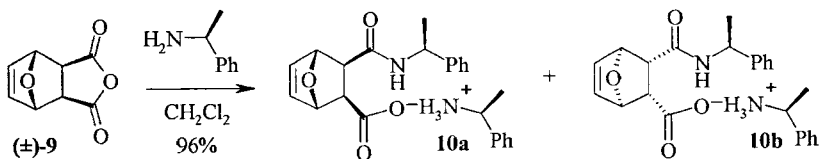


Базисными синтонами в конструировании подобных структур являются легкодоступные аддукты [4+2]-циклоприсоединения фурана с подходящими диенофилами. Здесь главная проблема – получение хиральных аддуктов А.

### 2.1. Восстановление динизобутиллалюминийгидридом продуктов цикло-раскрытия (3*aS*,4*R*,7*R*,7*aS*)-3*a*,4,7,7*a*-тетрагидро-4,7-эпокси-2-бензофуран-1,3-диона (-)- $\alpha$ -метилбензиламином

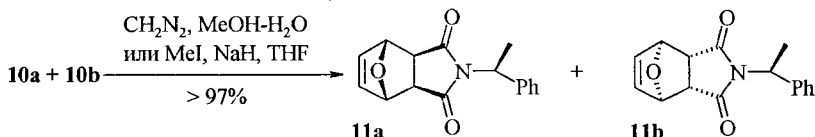
С целью выхода к подобным А хиральным структурам (схема 4) изучена реакция мезо-ангидрида **9** с (-)- $\alpha$ -метилбензиламином. При смешивании ангидрида **9** с 2 экв. амина в растворе  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  имело место быстрое протекание реакции с некоторым разогревом реакционной массы. После обработки получено кристаллическое вещество, спектральные характеристики которого указывали на образование кватернизованных в виде  $\alpha$ -метилбензиламмониевых солей диастереомерных моноамидов **10a,b** с практически количественным выходом.

Схема 5



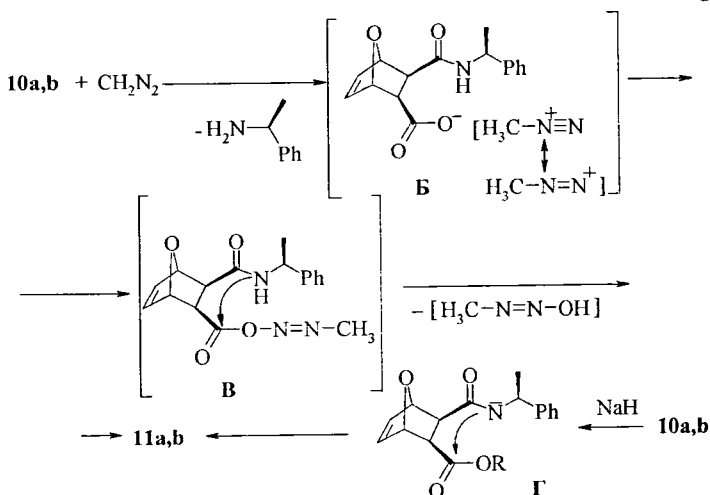
На стадии метилирования соединений **10a,b** диазотетаном, а также  $\text{MeI}$  в системе  $\text{NaH-THF}$ , мы наблюдали неожиданный ход реакции. При этом с высоким выходом получен трициклический имид в виде диастереомеров **11a,b**.

Схема 6



Согласно данным спектров ЯМР  $^1\text{H}$ , имид **11** представляет собой эквимолярную смесь диастереомеров, что следует из интегральных интенсивностей различающихся синглетных сигналов для расположенных вблизи мостиков групп СНО при 5.23 и 5.28 м.д. Сигналы протонов групп:  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CHN}$ ,  $\text{CH}$  и протонов при двойной связи совпадают для обоих диастереомеров. В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  диастереомеров **11a,b** сигналы всех атомов различны, наибольшие отличия имеются для  $\text{CH}_3$  (16.6 и 19.4 м.д.) и  $\text{C}^i$  ароматического кольца (139.0 и 142.5 м.д.). Легкое образование циклических имидов **11a,b** в мягких условиях метилирования диазометаном ( $\text{MeOH-H}_2\text{O}$ ,  $0^\circ\text{C}$ ) заслуживает особого внимания. Реакция  $\text{CH}_2\text{N}_2$  с аммониевыми солями органических кислот протекает с образованием метиловых эфиров кислот и выделением свободного амина. При этом метилирующим агентом является протонированный диазометан, т.е. интермедиат  $\text{CH}_3\text{N}^+\equiv\text{N}$ . В реакции амида **10** с диазометаном не наблюдается образования метиловых эфиров – происходит реакция внутримолекулярной циклизации в имид **11** (схема 6). Предполагается, что при взаимодействии диазометана с солью **10** происходит протонирование последней и генерирование интермедиата **Б**, превращающегося в ковалентно-связанное ацилоксидиазопроизводное **В**, в котором карбоксигруппа в достаточной степени активирована для внутримолекулярной циклизации в имид **11** (схема 7). С другой стороны, образование имида **11** в условиях алкилирования в системе  $\text{NaH-MeI}$  связано с возможностью легкого депротонирования амидной части соединения **10** с последующей циклизацией аниона **Г**.

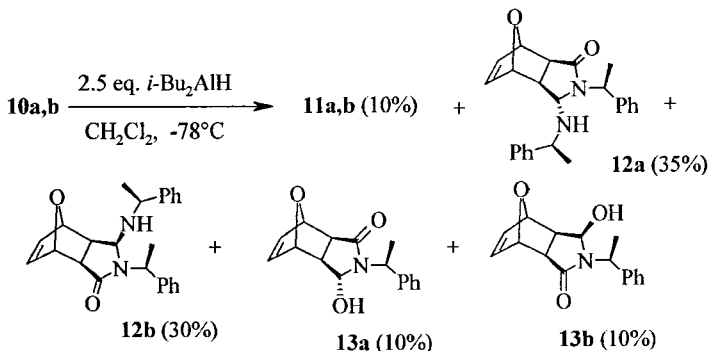
Схема 7



С целью построения структур диастереомерных циклических полуамидов изучена реакция восстановления солей **10a,b** диизобутилалюминий-гидридом в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  с использованием 2.5 экв. реагента (схема 8). При этом, согласно ТСХ, имело место образование одного малополярного продукта и двух пар соединений, резко различающихся по полярности. Малополярное

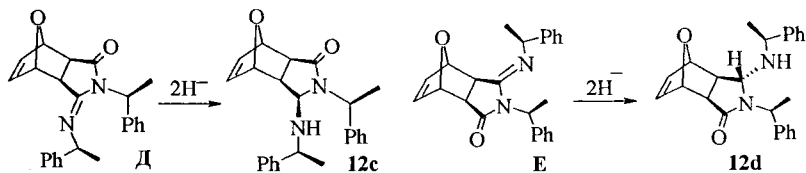
соединение оказалось идентичным ранее выделенному имиду **11** – оно образуется с выходом 10%. На основании спектральных данных и квантово-химических расчетов двум основным менее полярным соединениям были приписаны структуры трициклических аминалей **12a** и **12b**. Двум более полярным минорным соединениям приписаны структуры полуаминалей **13a** и **13b**. Аминали **12a** и **12b** образуются с суммарным выходом 65% в соотношении ~ 1:1 по данным спектров ЯМР  $^1\text{H}$ . Суммарный выход полуаминалей **13a** и **13b** составляет 20%, они образуются в том же диастереомерном соотношении, что и аминали **12a** и **12b**.

Схема 8



В отдельных опытах смесь аминалей **12a,b** пытались восстановить кипячением в системе NaBH<sub>4</sub>-1,4-диоксан-H<sub>2</sub>O (схема 10). При этом наряду с сильно полярными продуктами разложения наблюдалось медленное образование нового соединения со значением *R<sub>f</sub>*, практически совпадающим с таковым для аминаля **12a**, и имеющего сходные с ним спектральные характеристики. Однако имелись и некоторые различия. Заметные отклонения в спектрах нового соединения могли быть вызваны эпитеримизацией аминалей **12a** и **12b** в  $\alpha$ -положении к кетогруппе в условиях восстановления. Поскольку в аминалях **12a** и **12b** *транс*-сочленение пирролидинового цикла невыгодно, можно допустить эпитеримизацию в аминальном центре, возможно, через соответствующие амидиниевые интермедиаты. Если допустить эпитеримизацию в аминальном центре **12a**, то возможно образование соединений **Д** и **Е**, превращающихся в диастереомеры **12c** и **12d** соответственно.

Схема 9



Согласно моделям (Orbit molecular building system, Oxford, UK), характеристичными в отношении  $\alpha$ - или  $\beta$ -эпитеримных аминалей **12a-d** могут служить сигналы узлового Н<sup>3a</sup> в спектре ЯМР  $^1\text{H}$ . Здесь следует учесть эффект



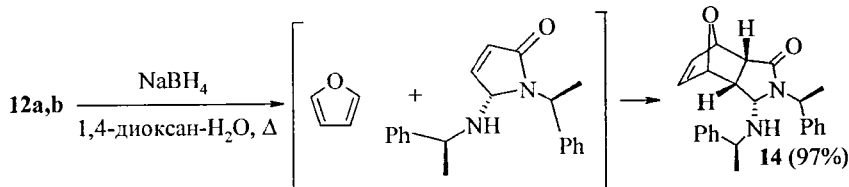
бокового N-заместителя при C<sup>3</sup>, который приводит к слабополюному сдвигу *транс*-вицинального протона. В случае  $\alpha$ -эпимера **12a** из-за син-копланарного расположения H<sup>3a</sup> с гетероатомом сигнал этого протона должен быть более сильнополюным в сравнении с соответствующим сигналом для  $\beta$ -эпимера. Так, в спектрах ЯМР <sup>1</sup>H изомеров соединений **12a** и **12b** имеются сильные различия в сдвигах дублетных сигналов упомянутых протонов H<sup>3a</sup>, резонирующих при 1.6 м.д. и при 2.0 м.д. соответственно. Кроме того, в спектре ЯМР <sup>1</sup>H  $\alpha$ -эпимера сигналы близлежащих групп C=O и C=C также смещены в сильное поле в сравнении с таковыми для  $\beta$ -эпимерного соединения. Для выбора двух наиболее энергетически выгодных из диастереомерных аминалей **12a-d** проведены квантово-химические расчеты относительной устойчивости изомеров.\* Ниже приведены относительные энергии (кДж/моль) низкоэнергетических конформеров аминалей **12a-d**, рассчитанные методом теории функционала плотности B3LYP/6-31G(d).

Таблица Относительные энергии конформеров аминалей

| № соединения             | <b>12a</b> | <b>12b</b> | <b>12c</b> | <b>12d</b> |
|--------------------------|------------|------------|------------|------------|
| <i>E</i> <sub>отн.</sub> | 9.8        | 0.0        | 8.3        | 17.2       |

Как видно, среди  $\alpha$ -аминалей более устойчив **12a**, а из  $\beta$ -аминалей однозначно предпочтителен самый низкоэнергетический аминаль **12b**. Спектральные данные нового аминаля, образующегося в реакции **12a,b** с NaBH<sub>4</sub>, несколько отличаются от данных для соединений **12a** и **12b**. Так в спектре ЯМР <sup>1</sup>H нового аминаля узловой протон H<sup>3a</sup> резонирует при 1.97 м.д. в виде триплета с *J* 8 Гц, свидетельствуя тем самым о его *транс*-антиперипланарной ориентации относительно атома N. Для нового аминаля нами предложена структура **14** и ее образование при кипячении аминалей **12a,b** в смеси NaBH<sub>4</sub>-1,4-диоксан-H<sub>2</sub>O объясняется изомеризацией соединений **12a** и **12b** по схеме ретродиеновый распад → реакция Дильса-Альдера → аминаль **14**. В сравнении с изомерами **12a** и **12b** в спектре ЯМР <sup>13</sup>C соединения **14** из-за сильных стерических затруднений в сегменте NC<sup>3</sup>C<sup>3a</sup>C<sup>4</sup> наблюдаются сильнополюные сдвиги сигналов атомов C<sup>3</sup>, C<sup>3a</sup>, C<sup>4</sup>.

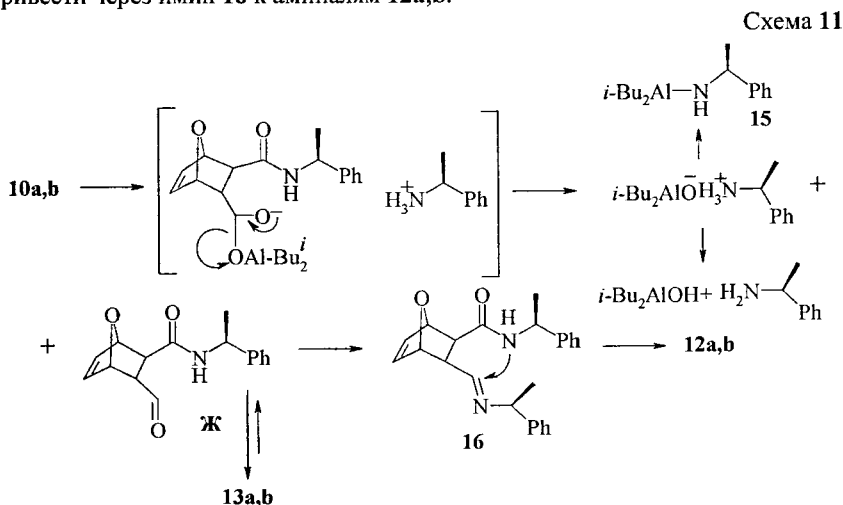
Схема 10



Следующая за парой **12a,b** минорная, более полярная пара соединений – это  $\alpha$ - и  $\beta$ -диастереомерные полуаминали **13a** и **13b**, очевидно, имеющие

\* Квантово-химические расчеты выполнены к.х.н. Талиповым М.Р. в группе д.х.н., профессора Хурсана С.Л.

генетическую, в смысле происхождения, связь с парой **12a,b**. В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  более полярного полуаминала узловые протоны представлены дублетными сигналами при 2.22 и 2.62 м.д. с  $J$  7.3 Гц, олефиновые протоны – синглетным сигналом при 6.45 м.д. Эти данные свидетельствуют о  $\beta$ -полуаминальной структуре **13b**. Менее полярный полуаминал **13a** имеет характеристичные сдвиги узловых протонов  $\text{H}^{3a}$  и  $\text{H}^{7a}$  при 2.56 и 1.60 м.д. соответственно. Образование полуаминалей **13a,b**, видимо, происходит через стадию образования продукта низкотемпературного восстановления соединений **10a,b** – амидоальдегида **Ж**, существующего в циклической форме (схема 11). При этом в ходе восстановления допустимо высвобождение свободного амина или генерирование аминоканолов типа **15**. Далее как аминоканол **15**, так и  $\alpha$ -метилбензиламин могут реагировать с амидоальдегидом **Ж** и привести через имин **16** к аминалям **12a,b**.



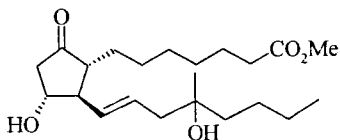
Таким образом, в данной части работы продемонстрирована возможность получения диастереомерных аминалей **12a,b** непосредственным восстановлением солей **10a,b** диизобутилалюминийгидридом. Отметим также, что легко разделяемые на  $\text{SiO}_2$  диастереомерные аминали **12a,b** и полуаминалы **13a,b** являются «замаскированными» предшественниками энантиомерных соединений типа **A**.

### 3. Ахиральные блоки

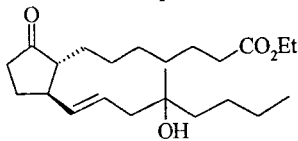
#### 3.1. Синтез этилового эфира ( $\pm$ )-(11,15-дидезокс)-16-метил-9-оксо-проста-13*E/Z*,15*E*-дненовой кислоты

Первым из внедренных в практику лекарственных средств на основе простагландинов (PG) является аналог  $\text{PGE}_1$  ( $\pm$ )-мизопростол **17**. Препараты на основе мизопростола (например, Сутотек) эффективны при лечении инду-

ированных нестероидными противовоспалительными средствами гастропа-ий желудочно-кишечного тракта. В последнее десятилетие они рандомизи-ованно используются в комбинированных «стероид + простагландин» сред-твах для регулирования рождаемости. Несколько лет назад предложена за-тена синтетически труднодоступного и лабильного **17** его «структурно-прошрненным» аналогом сходной топологии – 11-дезоксимизопроствол **18**.



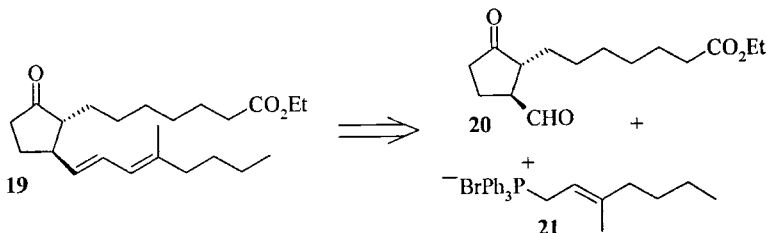
Мизопроствол **17**



11-Дезоксимизопроствол **18**

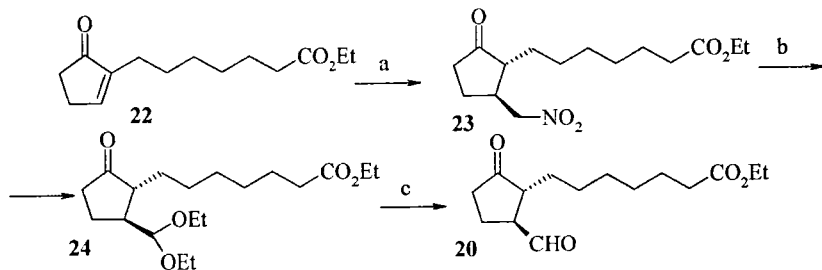
В ходе разработки технологии получения **18** возникла необходимость в синтезе соединения **19** – возможного продукта  $C^{15}$ - $C^{16}$ -дегидратации **18**. Ниже показан план синтеза **19**. Ключевая стадия синтеза – хемоселективная конденсация циклопентанового кетоальдегида **20** с генерируемым из фосфониевой соли **21** фосфораном по реакции Виттига.

Схема 12



Использованный в работе кетоальдегид **20** синтезировали из циклопентенона **22** последовательностью  $22 \rightarrow 23 \rightarrow 24 \rightarrow 20$  с суммарным выходом 25%.

Схема 13

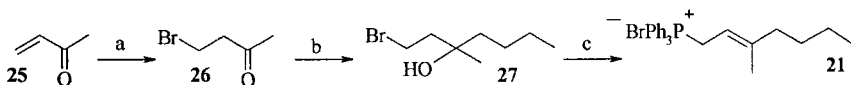


- a)  $\text{CH}_3\text{NO}_2$ ,  $\text{EtONa}$ ,  $\text{EtOH}$ ,  $\Delta$ , 4h, 79%; b) 1.  $\text{EtONa}$ ,  $\text{EtOH}$ ,  $-5^\circ\text{C}$ , 0.5h,  
2.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{EtOH}$ ,  $-5^\circ\text{C}$ , 0.5h, 70%; c)  $\text{HCl}$ ,  $\text{H}_2\text{O}$ - $\text{Me}_2\text{CO}$ , 80%.

В свою очередь, необходимую для генерирования илидной компоненты Виттига бромфосфониевую соль **21** синтезировали кватернизацией трифе-

нилфосфина бромгидрином **27**, полученным конденсацией бромида **26** с *n*-BuMgBr. Как видно, на стадии солеобразования бромгидрин отщепляет воду и образующийся термодинамически выгодный *транс*-аллиловый бромид легко вступает в реакцию с PPh<sub>3</sub> в ацетонитриле, давая соль **21**.

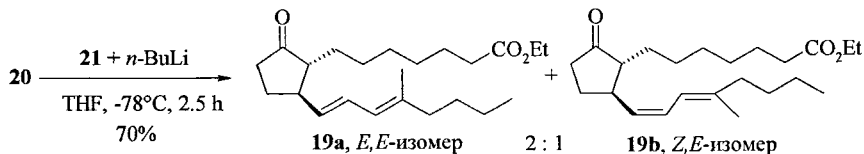
Схема 14



a) HBr, Et<sub>2</sub>O, 0°C, 0.5h; b) *n*-BuMgBr, Et<sub>2</sub>O, 0°C, 2h, 65%; c) PPh<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CN, Δ, 24h, 87%.

На заключительной стадии действием *n*-BuLi на соль **21** *in situ* генерировали ирид, который гладко реагировал с кетоальдегидом **20**, давая маслообразную смесь диеноатов **19a** и **19b** в виде 2:1 *E/Z*-изомерной смеси по вновь образованной C<sup>13</sup>-C<sup>14</sup>-двойной связи (схема 15). Изомеры **19a** и **19b** неразделимы на SiO<sub>2</sub>, их спектральные характеристики получены для смесей. В спектре ЯМР <sup>1</sup>H характеристичным в отнесении *E,E*- и *Z,E*-изомеров являются более интенсивные для *E,E*-изомера сигналы H<sup>14</sup> и H<sup>13</sup> в виде дублета дублетов с *J* 15.3 Гц и дублет H<sup>15</sup> с *J* 10.8 Гц.

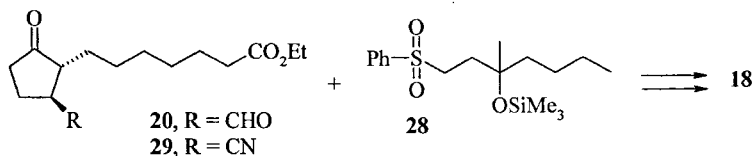
Схема 15



### 3.2. Апробация конвергентного подхода к 11-дезоксимизопростулу сочетанием блоков по *Julia-Lythgoe*

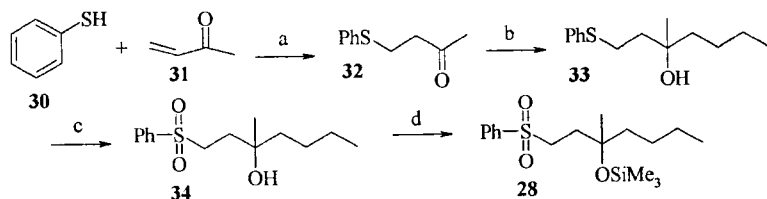
Получение олефинов из сульфонов и карбонильных соединений по реакции *Julia-Lythgoe* является своеобразной альтернативой реакции Виттига. В синтезе 11-дезоксимизопростула планировалось формирование целевой молекулы конденсацией аниона сульфона **28** с альдегидом **20** или нитрилом **29** по реакции *Julia-Lythgoe*.

Схема 16



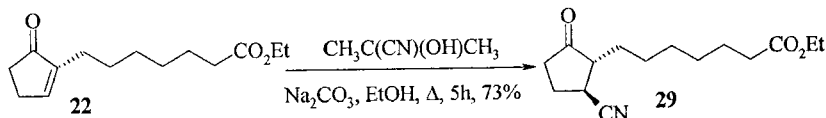
Сульфон **28** и нитрил **29** синтезировали, как показано на схемах **17** и **18** соответственно.

Схема 17



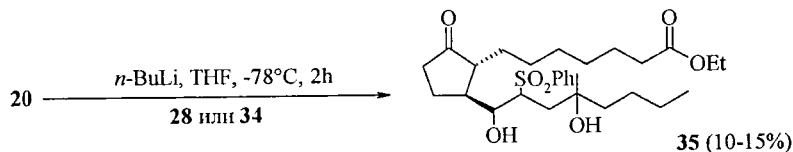
a) NaH, THF,  $-5^{\circ}\text{C}$ , 0.5h, 90%; b)  $n\text{-C}_4\text{H}_9\text{MgBr}$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ ,  $0^{\circ}\text{C}$ , 2h, 80%;  
 c)  $\text{H}_2\text{O}_2$ , AcOH,  $\Delta$ , 0.5h, 47%; d)  $(\text{CH}_3)_3\text{SiCl}$ ,  $\text{HN}[\text{Si}(\text{CH}_3)_3]_2$ , Py,  $0^{\circ}\text{C}$ , 12h, 95%.

Схема 18



При экспериментальной проверке нитрил **29** не вступал в реакцию с Лионизированным сульфона **28** (схема 19). Металлирование сульфона **28** 1.1 экв.  $\text{-BuLi}$ , равно как и спирта **34** 2.2 экв.  $n\text{-BuLi}$  в THF при  $-78^{\circ}\text{C}$  и последующая конденсация их с **20** привели лишь в случае сульфона **28** к аддукту **35** с низким выходом, поэтому это направление далее не разрабатывалось.

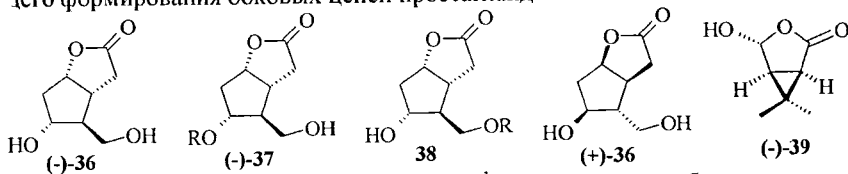
Схема 19



#### 4. Лактон Кори и родственные соединения

##### 4.1. Расщепление лактондиола Кори через диастереомерные ацетали

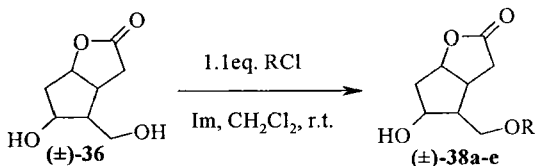
(-)-Лактондиол **36** широко используется в синтезе простагландинов по инейным схемам. Этот лактондиол и ряд его частично блокированных производных **37** и **38**, известных как лактон Кори, содержат в цикlopentanовом ольце хиральные центры требуемой стереохимии, удобные для последующего формирования боковых цепей простагландинов.



Синтезы ( $\pm$ )-**36** хорошо разработаны<sup>1</sup>, а основные проблемы встречаются в подходах к энантиомерно чистым лактонам **36**. В данной работе пред-

ставлен простой и практичный метод получения обоих энантиомеров **36** через легко разделяемые на силикагеле диастереомерные ацетальные производные ( $\pm$ )-**38** с гемиацеталем ( $-$ )-**39**. Необходимо отметить, что ( $+$ )-энантиомер **36** также востребован. Он необходим в синтезе энантиомеров природных простагландинов, карбануклеозидов (Entecavir) и др. Синтез ряда использованных в работе представителей ( $\pm$ )-**38** показан на схеме 20. Отметим, что две *gem*-диметильные группы в циклопропановом фрагменте ацилала ( $-$ )-**39**, равно как и его бициклическая структура, создают хорошие предпосылки для различия в сорбционных свойствах потенциальных диастереомерных ацеталей, которые он может образовывать с производными ( $\pm$ )-**38** бициклического лактондиола ( $\pm$ )-**36**. При этом лактондиол должен иметь на первично-спиртовой функции максимально разветвленные защитные группы.

Схема 20

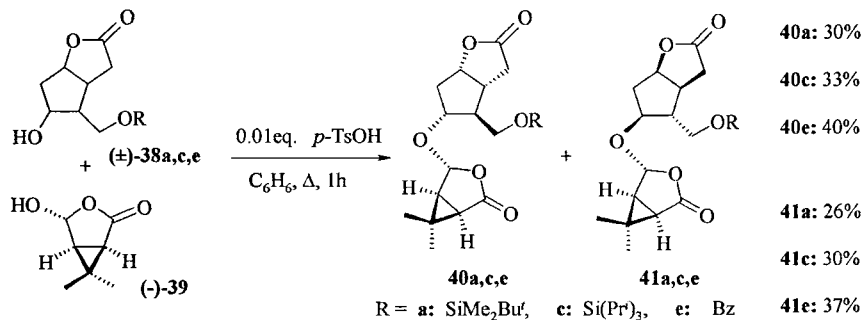


R = a: SiMe<sub>2</sub>Bu', 94%; b: SiPh<sub>2</sub>Bu', 92%; c: Si(Pr)<sub>3</sub>, 85%; e: Bz, 80%; d: Tr, 70%

Полученные спирты ( $\pm$ )-**38a**, ( $\pm$ )-**38c** и ( $\pm$ )-**38e** были вовлечены в катализируемую *para*-толуолсульфокислотой реакцию диастереомерного ацеталирования с гемиацеталем ( $-$ )-**39** (схема 21). В каждом конкретном случае диастереомерные пары ацеталей **40a** и **41a**, **40c** и **41c**, **40e** и **41e** образуются с практически равными соотношениями диастереомеров. Диастереомеры, образующие каждую из пар, имеют заметно различающиеся подвижности на SiO<sub>2</sub> ( $\Delta R_f$  0.04-0.10) и разделяемы простой колоночной хроматографией.

В случае ( $\pm$ )-**38e** наряду с основными диастереомерами образуется также минорный аномерный ацеталь **42e** (схема 22). Конфигурация аномерного центра в **42e** следует из данных ЯМР <sup>1</sup>H, где протон 2'-H резонирует в виде дублета с *J* = 4.2 Hz (для аномеров **40e** и **41e** сигнал 2'-H имеет вид синглета).

Схема 21



**40a**: 30%

**40c**: 33%

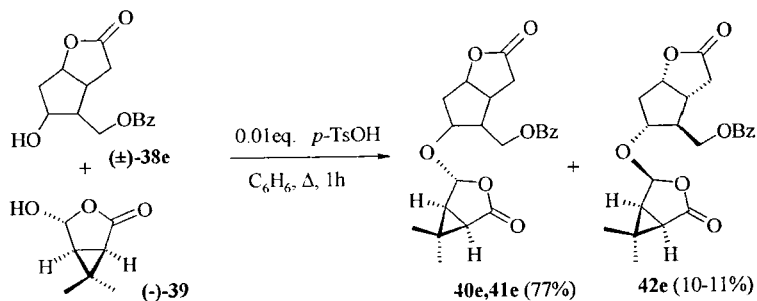
**40e**: 40%

**41a**: 26%

**41c**: 30%

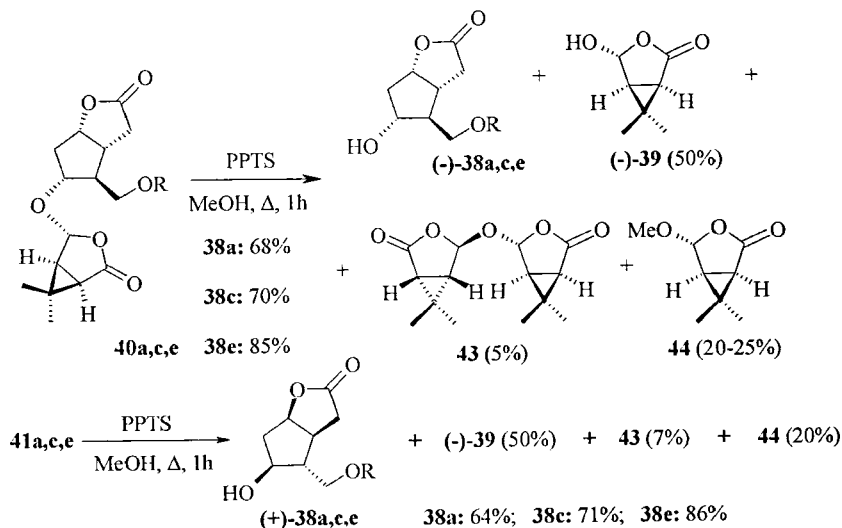
**41e**: 37%

Схема 22

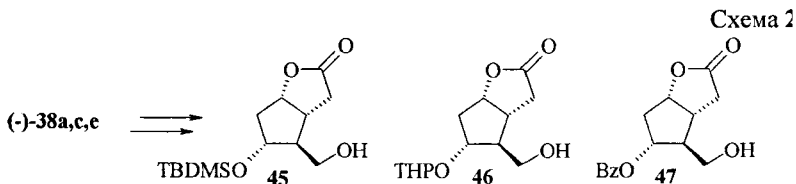


Индивидуальные ацетали **40a** и **41a**, **40c** и **41c**, **40e** и **41e** выделенные из соответствующих пар были подвергнуты метанолизу при нагревании в присутствии каталитических количеств PPTS до соответствующих производных **8a, c, e** (схема 23). Независимо от содержания воды в метаноле основная масса лактола **(-)-39** высвобождается в неизменном виде, лишь в незначительной степени превращаясь в димер **43** и минорный метилацеталь **44**. После хроматографического разделения были идентифицированы индивидуальные **(-)-8a**, **(-)-38c**, **(-)-38e**, а также их индивидуальные **(+)**-энантиомеры. Минорные продукты **43** и **44** кислотным гидролизом рекуперированы в лактол **(-)-39**. Необратимые потери источника хиральности в этом цикле составляют ~15%.

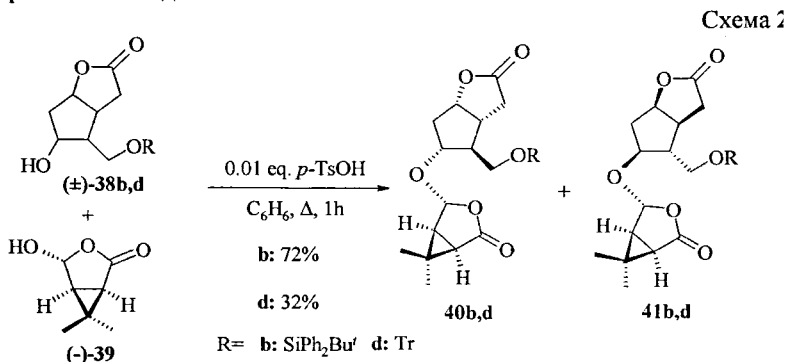
Схема 23



Соединения **(-)-38a, c, e** могут быть легко превращены стандартными процедурами в используемые в синтезах простагландинов блоки **45-47**.

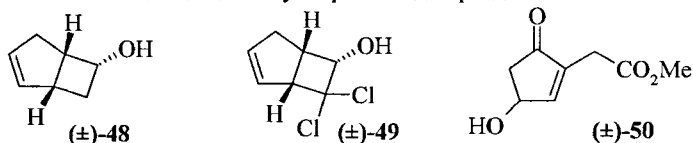


Разделение на энантиомеры производных  $(\pm)\text{-}38\text{b}$  и  $(\pm)\text{-}38\text{d}$  по аналогичной предыдущему опыту методике оказалось безуспешным из-за незначительных различий значений  $R_f$  в парах соответствующих диастереомерных ацеталей (схема 25). Вопреки ожиданиям очень объемные, но плоские фенильные фрагменты в диастереомерах  $40\text{b,d}$  и  $41\text{b,d}$  не обеспечивали необходимых для хорошего разделения сорбционных различий на  $\text{SiO}_2$ . Однако это не значит, что полученные пары изомеров не могут быть препаративно разделены на более эффективных колонках или методом жидкостной хроматографии высокого давления.



#### 4.2. О синтетическом потенциале подхода

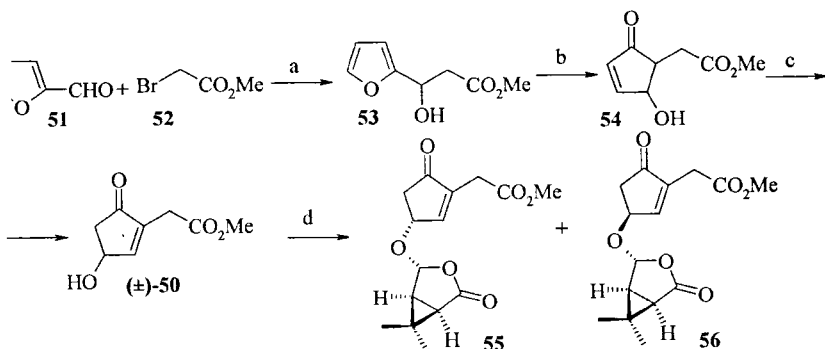
В плане расширения возможностей подхода и выхода к легкоразделимым на  $\text{SiO}_2$  диастереомерным ацеталам в реакцию с гемиацеталем  $(-)\text{-}3$  вводили гидроксилсодержащий прогестанонидный синтон  $(\pm)\text{-}50$  (схема 26). Бicyclicкие соединения  $48$  и  $49$ , как было ранее показано в нашей лаборатории, оказались неподходящими субстратами для разделения этим методом.



Попытка разделения на энантиомеры гидроксидициклопентенона  $(\pm)\text{-}4$  также оказалась безуспешной притом, что суммарный выход диастереомеров  $55$  и  $56$  был ожидаемо высоким.



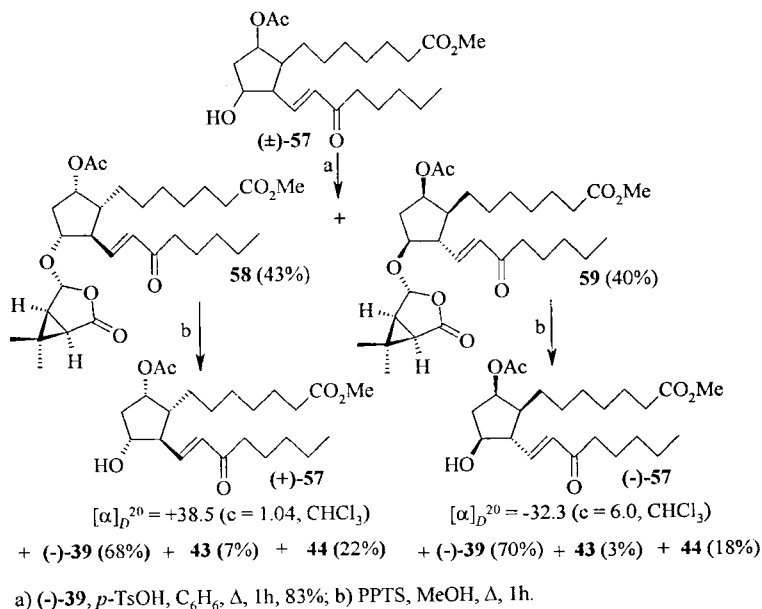
Схема 26



a)  $\text{Zn}$ ,  $\text{C}_6\text{H}_6$ ,  $\Delta$ , 71%; b)  $\text{ZnCl}_2$ , 1,4-dioxane- $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\Delta$ ; c)  $\text{CCl}_3\text{CHO}$ , THF, 54%; d) (-)-39, 0.01 eq. *p*-TsOH,  $\text{C}_6\text{H}_6$ ,  $\Delta$ , 1h, 79%.

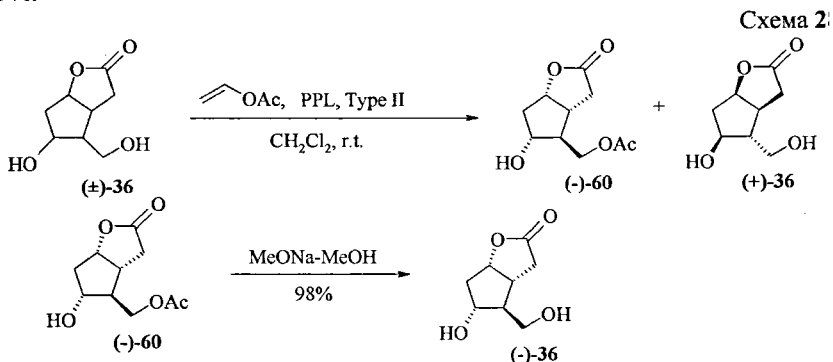
В то же время для базисного предшественника простагландина (-)- $\text{E}_1$  — она (+)-57 с хорошим выходом получены диастереомерные ацетали 58 и 59. Эти диастереомеры, в сравнении с ацеталами, синтезированными из производных ( $\pm$ )-38, имели меньшие величины  $\Delta R_f$ , но были разделены на  $\text{SiO}_2$  с использованием значительно более длинных колонок. После метанолиза 58 (он (+)-57, являющийся близким структурным предшественником (-)-остагландина  $\text{E}_1$ , получен с выходом 81%.

Схема 27



### 4.3. Энзиматический вариант разделения энантиомеров лактондиола Кори

Приложение энзиматических методов для оптического разрешения рацемических субстратов – действенный подход в наведении хиральности. Для разделения энантиомеров лактондиола Кори ( $\pm$ )-**36** изучены катализируемые липазами реакции его кинетического *транс*-ацилирования винилацетатом (схема 28). В качестве липаз испытаны *Porcine pancreatic Lipase* (PPL, Type II) и *Candida Rigose* (EC 3.1.1.3, Type VII) в растворе хлористого метилена при 20°C. Показано, что PPL позволяет достаточно эффективно провести процесс расщепления, приводя с хорошим выходом к ( $-$ )-**60** и ( $+$ )-**36**. В то же время, липаза *Candida Rigose* в данной реакции оказалась неактивна. Выдерживание моноацетата ( $-$ )-**60** в среде MeONa–MeOH с количественным выходом приводит к диолу ( $-$ )-**36** с  $ee \geq 93\%$ . После двукратной перекристаллизации из системы MeOH–CHCl<sub>3</sub>  $ee$  энантиомера ( $-$ )-**36** приближается к 99%. Аналогичной перекристаллизацией  $ee$  энантиомера ( $+$ )-**36** доведено до 98,99%.



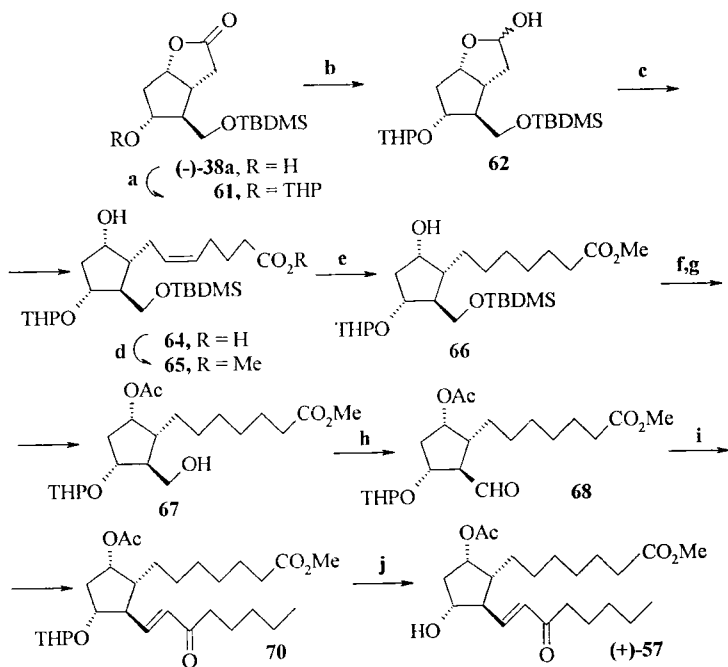
### 5. Синтез простагландинов F<sub>1 $\alpha$</sub> и E<sub>1</sub>

Простаноиды – *in vivo* метаболиты C<sup>20</sup>-полиненасыщенных жирных кислот – экстремально высокоактивные соединения. Отличительной способностью простаноидов как лекарственных средств является возможность достижения терапевтического эффекта в крайне низких дозах и поэтому требуемые количества действующего вещества сравнительно малы.

В работе реализованы синтезы ( $-$ )-энантиомеров простагландинов F<sub>1 $\alpha$</sub>  E<sub>1</sub>, исходя из *трет*-бутилдиметилсилильного производного ( $-$ )-лактондиола **36**. Последовательность, исходящая из монозащищенного лактондиола Кор ( $-$ )-**38a**, включает защиту вторичной спиртовой функции ( $-$ )-**38a**, восстановление полученного лактона **61** до лактола **62** и олефинирование последнего по Виттигу илидом, генерируемым из фосфониевой соли **63**. Далее следуют стадии метилирования карбоксильной группы в непредельной кислоте **6**

дирования двойной связи в полученном метиловом эфире **65**, ацетилирования свободной спиртовой функции гидрированного эфира **66** и снятия сильной защиты действием тетрабутиламмонийфторида. Сконструированый таким образом блок **67**, содержащий готовую  $\alpha$ -цепь, вовлекли в реакцию окисления по Сверну. Полученный альдегид **68** в стандартных условиях амонса-Хорнера олефинировали фосфонатным реагентом **69**. В еноне **70** щитную тетрагидропиранильную группу удалили кислотным гидролизом и лучили гидроксигенон (+)-**57**. По этой же схеме, исходя из ( $\pm$ )-**36** был синтезирован рацемический енон **57**, который использовался для разделения на гические антиподы (см. разд. **4.2**).

Схема 29

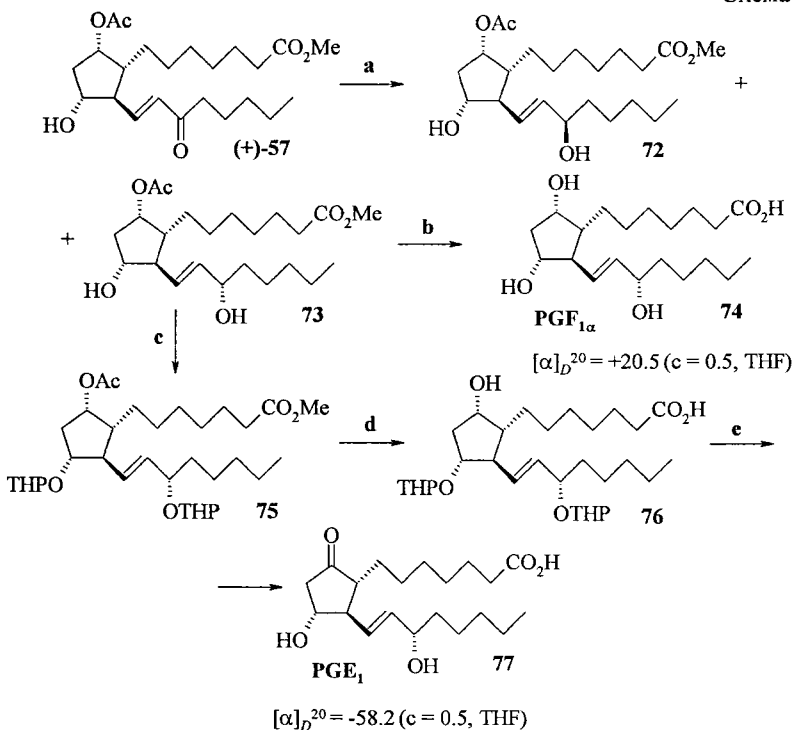


) DHP, PPTS (cat.),  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 98%; b)  $i\text{-Bu}_2\text{AlH}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$ , 85%; c)  $\text{BrPh}_3\text{P}^+(\text{CH}_2)_6\text{CO}_2\text{H}$  (**63**),  $\text{BuOK}$ , THF,  $0^\circ\text{C}$ , 77%; d)  $\text{CH}_2\text{N}_2$ ,  $\text{MeOH-H}_2\text{O-Et}_2\text{O}$ , 97%; e)  $\text{H}_2$ , Pd/C, EtOAc, 98%; f)  $\text{Ac}_2\text{O-Py}$ , MAP (cat.), 83%; g)  $\text{Bu}_4\text{NF}$ , THF,  $20^\circ\text{C}$ , 91%; h)  $(\text{COCl})_2$ , DMSO,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $-78^\circ\text{C}$ ,  $\text{NEt}_3$ , 70%; i)  $(\text{MeO})_2\text{POCH}_2\text{COC}_3\text{H}_{11}$  (**69**), NaH, THF,  $0^\circ\text{C}$ ; 60%; j)  $\text{AcOH-H}_2\text{O}$ , 87%.

Ниже на схеме **30** приведены завершающие стадии синтеза простагандинов  $\text{F}_{1\alpha}$  и  $\text{E}_1$ . Восстановление енона (+)-**57** действием реагента Ямамото '1 протекает с достаточно высокой стереоселективностью, приводя к  $\alpha,\beta$ -димерным спиртам **72** и **73** в соотношении 20:80. После хроматографического разделения эпимер **73** водно-щелочным гидролизом трансформировали

в (-)-74 (простагландин F<sub>1α</sub>). Для получения PGE<sub>1</sub> гидроксильные группы 73 защищали в виде тетрагидропиранильных эфиров, и после стадии щелочного гидролиза оксикислоту 76 окислением по Коллинзу и последующей кислотной обработкой трансформировали в (-)-77 (простагландин E<sub>1</sub>). Угол с тического вращения соединения 77 составил  $[\alpha]_D^{20} = -58.2$  (c = 0.5, THF). В данном литературном источнике<sup>2</sup> энантиомерной чистоте 99% соответствует  $[\alpha]_D^{20} = -5$  (c = 0.49, THF).

Схема

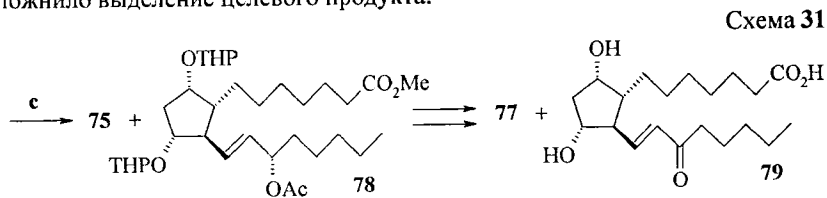


- a) *i*-Bu<sub>2</sub>AlH-2,6-di-*t*-butyl-4-methylphenol (1 : 1) (71), -78°C, 70%; b) NaOH, THF-H<sub>2</sub>O (3:1)  
 c) DHP, PPTS, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 80%; d) NaOH, THF-H<sub>2</sub>O (3:1), 86%; e) i. CrO<sub>3</sub>·2Py, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C,  
 ii. HCl, THF-H<sub>2</sub>O (3:1), 40%.

Обратим также внимание на необходимость тщательного соблюдения условий реакции на стадии защиты диола 73. В отдельных опытах при переходе 73 → PGE<sub>1</sub> в ходе постановки ТНР-защитных групп в 73, особенно случае медленного протекания реакции, возможна частичная C<sup>9</sup>-C<sup>15</sup> миграция ацетатной группы с образованием соответствующего C<sup>15</sup>-ацетата 78 (схе

<sup>2</sup> Rodrigues A. et al. // Eur. J. Org. Chem. – 1999. – N. 10. – P. 2655.

Полученные бис-ТНР-эфиры **75** и **78** после стадий щелочного гидролиза, исления по Коллинзу и деблокирования ТНР-защищенных гидроксильных групп трансформировались в трудноразделимую на  $\text{SiO}_2$  смесь **77** и **79**, что осложнило выделение целевого продукта.



Таким образом, в данной части работы продемонстрировано приложение хирального блока полученного оптическим расщеплением лактондиола при в синтезе практически важных простагландинов.

## ВЫВОДЫ

1. Исходя из этилового эфира L-молочной кислоты, осуществлены синтезы многоцелевых хиральных блоков: (5*S*)-5-метилфуран-2(5*H*)-она и (5*S*)-5-метилдигидрофуран-2(3*H*)-она.
2. Разработан необычный вариант синтеза амидоаминалей нетипичной топологии восстановлением диизобутилалюминийгидридом первичных продуктов термодинамического раскрытия (3*aS*,4*R*,7*R*,7*aS*)-3*a*,4,7,7*a*-тетрагидро-4,7-эпоксид-2-бензофуран-1,3-диона (–)- $\alpha$ -метилбензиламином.
3. Конденсацией этилового эфира 7-(2-формил-5-оксоциклопентил)гептановой кислоты по Виттигу с илимидом из [(2*E*)-3-метилгепт-2-ен-1-ил]трифенилфосфоний бромид синтезирован этил(±)-(11,15-дидезокси)-16-метил-9-оксо-проста-13*E/Z*,15*E*-диеноат в виде 2:1 изомерной смеси.
4. Разработан практичный вариант оптического разделения силановых и бензоатного производных (±)-(3*aRS*,4*SR*,5*RS*,6*aSR*)-5-гидрокси-4-гексагидро-2*H*-циклопента[*b*]фуран-2-она через легкоразделимые на  $\text{SiO}_2$  диастереомерные ацетали с легкодоступным из  $\Delta^3$ -карена хиральным полуацеталем – (–)-(1*R*,4*R*,5*S*)-4-гидрокси-6,6-диметил-3-окса-бицикло[3.1.0]гексан-2-оном.
5. Осуществлено разделение на энантиомеры (±)-метил(9 $\alpha$ ,11 $\alpha$ ,13*E*)-9-(ацетокси)-11-гидрокси-15-оксопрост-13-ен-1-оата – ближайшего предшественника простагландина  $E_1$  диастереомерным ацеталеобразованием с (–)-(1*R*,4*R*,5*S*)-4-гидрокси-6,6-диметил-3-окса-бицикло[3.1.0]гексан-2-оном.
6. На основе полученных хиральных производных лактона Кори осуществлен синтез энантиомерно чистых: простагландина  $F_{1\alpha}$  и действующего вещества медицинского препарата «Вазaproстан» – простагландина  $E_1$ .

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. **Лоза В.В.**, Востриков Н.С., Мифтахов М.С. Синтез (5*S*)-5-метил-2(5*H*) фуранона и его дигидропроизводного // Ж. орг. химии. – 2008. – Т. 44. – Вып. 12. – С. 1831-1833.
2. Востриков Н.С., **Лоза В.В.**, Иванова Н.А., Мифтахов М.С. Синтез этилового эфира ( $\pm$ )-(11,15-дидезокси)-16-метил-9-оксопроста-13(*E,Z*),15(*E*) диеновой кислоты // Ж. орг. химии. – 2010. – Т. 46. – Вып. 9. – С. 1303-1306.
3. **Лоза В.В.**, Востриков Н.С., Талипов М.Р., Мифтахов М.С. Об особенностях восстановления *i*-Bu<sub>2</sub>AlH продуктов циклораскрытия (3*aS*,4*R*,7*R*,7*aS*), 3*a*,4,7,7*a*-тетрагидро-4,7-эпокси-2-бензофуран-1,3-диона (–)- $\alpha$ -метилбензил амином // Ж. орг. химии. – 2011. – Т. 47. – Вып. 5. – С. 710-716.
4. **Loza V.V.**, **Vostrikov N.S.** and **Miftakhov M.S.** Efficient optical resolution of some monoprotected derivatives of Corey lactone // *Mendeleev Communications*. – 2012. – V. 22. – P. 125-126.
5. **Лоза В.В.**, Ларионов В.А., Ишмурзина Г.В., Востриков Н.С., Халико Р.М., Мифтахов М.С. Синтез хиральных предшественников простагландин E<sub>1</sub> // Вестник Башкирского университета. – 2012. – Т. 47. – Вып. 1. – С. 21-24.
6. **Лоза В.В.**, Востриков Н.С., Талипов Р.Ф., Мифтахов М.С. Необычные превращения продуктов циклораскрытия (3*aS*,4*R*,7*R*,7*aS*)-3*a*,4,7,7*a*-тетрагидро-4,7-эпокси-2-бензофуран-1,3-диона (–)- $\alpha$ -метилбензиламином. Тезисы докладов VII всероссийской конференции с молодежной научной школой «Химия и медицина, Орхимед-2009». – Уфа. – 2009. – С. 207-208.
7. **Лоза В.В.**, Востриков Н.С., Мифтахов М.С. Синтез простагландина E<sub>1</sub> Тезисы докладов VIII всероссийской конференции с международным участием «Химия и медицина». – Уфа. – 2010. – С. 226-227.
8. Востриков Н.С., **Лоза В.В.**, Мифтахов М.С. Практичный вариант оптического разрешения производных лактондиола Кори // Тезисы докладов XI Менделеевского съезда по общей и прикладной химии. – Волгоград. – 2011. С. 227.

Лицензия №0177 от 10.06.96 г.  
Подписано в печать 09.08.2012. Бумага офсетная.  
Формат 60x84 <sup>1</sup>/<sub>16</sub> Гарнитура «Таймс».  
Отпечатано на ризографе. Усл. печ. л. 1,5.  
Тираж 100. Заказ 459.

Типография Уфимского государственного нефтяного технического университета  
Адрес издательства и типографии:  
450062, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Космонавтов, 1