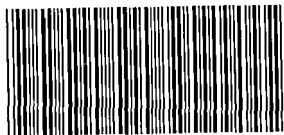


На правах рукописи



005057492

ИСКАКОВА МИННИГУЛЬ МАХАМАДЬЯНОВНА

ПОДХОДЫ К ИРИДОИДАМ НА ОСНОВЕ ЛЕВОГЛЮКОЗЕНОНА

02.00.03 - Органическая химия

18 АПР 2013

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'M. Iskakov'.

Уфа - 2013

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте органической химии Уфимского научного центра Российской академии наук и Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Башкирский государственный университет».

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Валеев Фарид Абдуллович

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
Зайнуллин Радик Анварович

кандидат химических наук
Гимазетдинов Айрат Маратович

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

Защита диссертации состоится 29 марта 2013 г. в 16⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 002.004.01 в Учреждении Российской академии наук Институте органической химии Уфимского научного центра РАН по адресу: 450054, Башкортостан, г. Уфа, проспект Октября, 71, зал заседаний, e-mail: chemorg@anrb.ru, факс: (347)2356066.

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

Автореферат разослан 28 февраля 2013 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор химических наук, профессор



Ф.А. Валеев

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Иридоиды достаточно широко распространены в природе и в составе лекарственных растений издавна используются для лечения различных болезней. Обладая оригинальным строением, иридоиды выполняют важную роль в биосинтезе других растительных метаболитов. Несмотря на кажущуюся доступность, содержание иридоидных гликозидов в растениях обычно составляет около 1%, что ограничивает не только возможности их практического использования, но и поиска более эффективных модификатов. Поэтому исследования в области синтеза иридоидов и их аналогов постоянно находятся в поле зрения химиков-синтетиков и перспективны как в плане развития методологии органического синтеза, так и создания новых лекарственных средств. Использование левоглокозенона в синтезе иридоидов привлекательно с точки зрения решения проблемы хиральности, так как в отличие от традиционных углеводов, левоглокозенон позволяет кратчайшим путем получить аддукты, несущие корректные каркасы иридоидов. Этими обстоятельствами обусловлена актуальность представленной работы.

Настоящая работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Института органической химии УНЦ РАН по теме: "Дизайн и направленный синтез органических молекул с заданными свойствами" (№ гос. регистрации 0120.0 801447), при финансовой поддержке РФФИ (гранты № 08-03-97033-р_поволжье_а, № 11-03-97024-р_поволжье_а), ФЦП "Научные и научно-педагогические кадры инновационной России на 2009-2013 годы" (Госконтракт №14.740.11.0367), программы Президиума РАН "Разработка методов получения химических веществ и создание новых материалов", программы ОХНМ "Медицинская химия: молекулярный дизайн физиологически активных соединений и лекарственных препаратов".

Цель работы. Разработка подходов к иридоидам на основе аннелированных аддуктов левоглокозенона.

Решаемые задачи:

- разработка методов построения циклопентановой части;
- модификация углеводного фрагмента в направлении пирановых структур иридоидного типа;
- разработка методов гликозилирования.

Научная новизна и практическая значимость. Установлено, что в реакцию циклопентааннелирования галоидпроизводных циклических енонов 2,2-диметил-1,3-динитропропаном, обнаруженную ранее, в случае левоглокозенона вступают и другие 2-гем-замещенные 1,3-динитропропаны, в том числе содержащие цикл. С использованием этого метода получены новые гем- и стиро-производные. Показано, что наличие сопряжения в (-)-(1S,2R,3S,8R)-4,4-диметил-3-нитро-9,11-диоксатрицикло[6.2.1.0^{2,6}]ундец-5-ен-7-оне препятствует протеканию реакции Нефа; это превращение реализуется путем расщепления *аци*-нитроформы озоном или оксоном после блокирования кетогруппы, её алкилирования или гидрирования двойной

связи. Получен новый аналог иридоидов группы D, содержащий в структуре оксетановый фрагмент. На его основе осуществлен синтез нового гликозида, содержащего фрагмент тетраацетилглюкозы. Раскрыты возможности синтеза хиральных производных циклопентана из тозилата гидроксипроизводного левоглюкозенона путем обработки его $H_2SO_4-Ac_2O$.

Иодциклизация гидроксипроизводного аддукта левоглюкозенона и циклопентадиена в зависимости от условий проведения реакции может сопровождаться процессами восстановления ацетального центра и образованием тетрагидропиранового ядра и карбоциклизацией в соединении с внутриполостной структурой, образованной четырьмя 5-членными и двумя 6-членными циклами. Разработана 6-стадийная схема превращения циклогексеновой части аддукта левоглюкозенона и 1,3-бутадиена в аннелированные производные циклопентана для 10-гидроксипирана и его аналогов. Разработаны условия гликозилирования; синтезированы 3,4-дидезокси-2-амидогликозиды *L*-ментола, изопинокамфеола, борнеола, адамантанола с использованием полученных (-)-(1R,3S,6S)-3-ацетоксиметил-7-аза-2,9-диокса-8-фенил-бицикло[4.3.0]нона-4,7-диена и (-)-(2S,5R,6R)-6-ацетокси-5-(ацетокси)амино-2-ацетоксиметил-5,6-дигидро-2H-пирана. Некоторые амидогликозиды проявили цитотоксические свойства.

Апробация работы. Материалы диссертационной работы доложены на XIX Международном Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (г. Волгоград, 2011 г.), XVIII Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2011» (г. Москва, 2011 г.), VI Всероссийской конференции студентов, аспирантов и молодых ученых с международным участием «Менделеев-2012» (г. Санкт-Петербург, 2012 г.), XLIX Международной научной студенческой конференции «Студент и научно-технический прогресс» (г. Новосибирск, 2011 г.), Всероссийской научной конференции «Актуальные проблемы химии. Теория и практика» (г. Уфа, 2010 г.) и VI Всероссийской научной INTERNET-конференции «Интеграция науки и высшего образования в области био- и органической химии и биотехнологии» (г. Уфа, 2011 г.).

Публикации. По теме диссертации опубликованы 3 статьи в рецензируемых журналах и тезисы 6 докладов на конференциях.

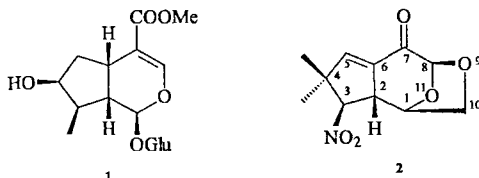
Структура и объем диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора на тему «Иридоиды», обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка литературы и приложения, в котором представлены результаты дополнительных спектральных экспериментов по установлению структуры соединений. Работа изложена на 157 страницах. Список цитируемой литературы включает 95 наименований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Модификация аддуктов левоглюкозена в производные иридоидного типа

Ряд иридоидов, например, логанин **1** и родственные соединения, проявляют противоопухолевую активность. С точки зрения структурного сходства логанина с продуктом циклопентааннелирования левоглюкозена **2**, полученного ранее в нашей лаборатории, можно отметить наличие таких общих элементов как циклопентановое ядро, сочлененное с пирановым циклом, ацетальный центр, метильные заместители.

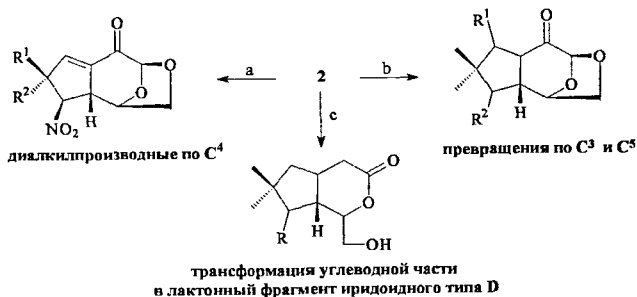
Схема 1



Это формальное сходство подтолкнуло нас к скринингу противоопухолевой активности аддукта **2**.

Действительно, биологические исследования аддукта **2** на клетках 60 линий 9 различных опухолей человека обнаружили его цитотоксическую активность*. Положительный результат биоскрининга аддукта **2** стимулировал работы, связанные с получением других его производных, содержащих циклопентановое ядро.

Схема 2



Мы изучили возможности модификации аддукта **2** в трех направлениях: - получение 4-дизамещенных производных с использованием в реакции циклопентааннелирования α -галоидпроизводных левоглюкозена других 1,3-динитросоединений (направление a); - изменение функциональности аддукта **2** (направление b); - трансформация углеводной части аддукта **2** в лактонный фрагмент иридоидов типа D (направление c) (схема 2).

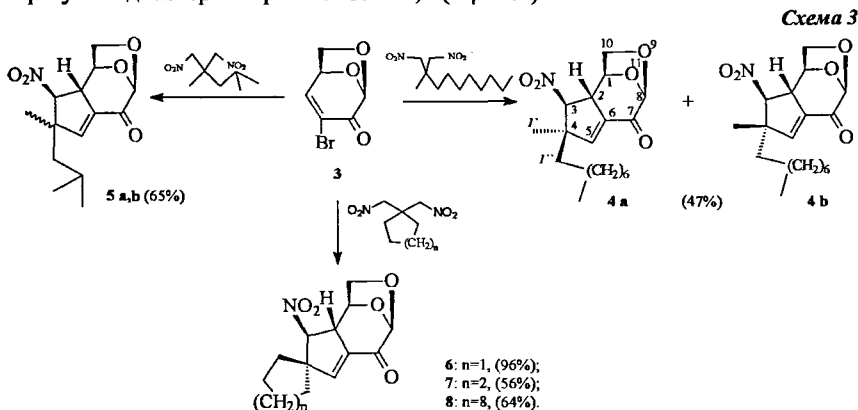
* Исследование проводили в Национальном институте рака США на клетках 60 линий 9 различных опухолей человека и оценивали в соответствии с системой скрининга противоопухолевых веществ.

1.1. Синтезы новых *гем*-диалкил- и спиропроизводных аддуктов циклопентааннелирования

Попытки создания циклопентанового ядра обработкой α -бромдевоглокозенона монозамещенными или незамещенными динитропропанами в аналогичных синтезу аддукта 2 условиях не привели к желаемому результату. Более привлекательными оказались реакции с использованием 1,3-динитропропанов, имеющих иные, чем метильные группы, *гем*-заместители во втором положении.

С этой целью путем выдерживания смеси соответствующих кетонов и нитрометана в растворе диэтиламина получили 2,2-бис(нитрометил)декан, 2,2-бис(нитрометил)-4-метилпентан, 2,2-динитрометилциклопентан, -гексан, -додекан.

При воздействии ультразвукового облучения на раствор α -бромдевоглокозенона 3 и 2,2-бис(нитрометил)декана в толуоле в присутствии K_2CO_3 и каталитических количеств дициклогексил-18-краун-6 получили трициклический продукт 3,4-циклопентааннелирования 4а,б ($\alpha:\beta=2:1$). При использовании 2,2-бис(нитрометил)-4-метилпентана образуется диастереомерная смесь 5а,б ($\alpha:\beta=2:1$).



Реагенты и условия: K_2CO_3 , толуол, ультразвук, дициклогексил-18-краун-6.

Образование диастереомерных смесей 4а,б и 5а,б свидетельствует в пользу генерации дианиона, присоединение которого контролируется 1,6-ангидромостиком и *гем*-заместителями реагента. По-видимому, неудачные попытки циклопентааннелирования α -галогидевоглокозенона объясняются делокализацией заряда в карбанионах 1,3-динитропроизводных, не имеющих геминальных заместителей.

Следует отметить, что, в отличие от трудноразделимой диастереомерной пары 5а,б, эпимеры 4а,б хорошо разделяются хроматографированием на колонке с SiO_2 .

При введении в реакцию циклических динитропропанов происходит образование спиранов 6 – 8.

Строение синтезированных соединений 4 – 8 установили при помощи методов спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C , HSQC, HMBC, NOESY. Логика доказательств строения представлена на примере соединений 4a,b.

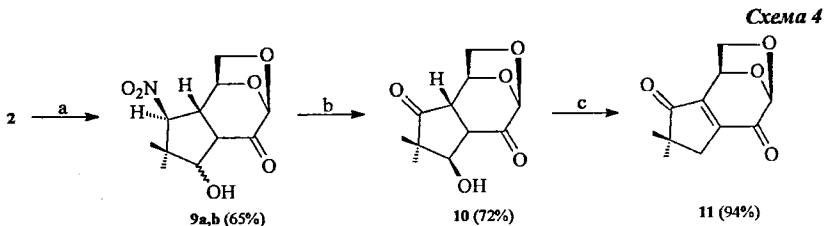
В спектре ЯМР ^1H изомера 4a дублет-дублетный сигнал H^2 проявляется при 3.74 м.д. с $^3J_{2,3}=9.9$ Гц и $^4J_{2,5}=2.7$ Гц, дублетный сигнал H^3 детектируется при δ 4.91 м.д. с $^3J_{3,2}=9.9$ Гц. Эти взаимодействия подтверждены соответствующими корреляционными пиками в спектре HNCOSY. Большое значение $^3J_{2,3}=9.9$ Гц свидетельствует в пользу *транс*-расположения H^2 и H^3 , что, учитывая отсутствие КССВ между C^1 и C^2 , указывает на C^2 -*R*- и C^3 -*S*-конфигурации новых асимметрических центров в соединениях 4a и 4b соответственно.

Ориентацию метильной группы C^1 в изомерах 4a и 4b установили на основании данных спектра NOESY. Так, у изомера 4a в спектре наблюдаются корреляционные пики H^3/H^1 и H^2/H^1 , следовательно, CH_3 -группа *син*-ориентирована относительно протона H^3 , а C_8H_{10} -группа – аналогично протону H^2 . Корреляционные пики H^3/H^1 и H^2/H^1 в спектре NOESY изомера 4b указывают на то, что CH_3 -группа и H^2 *син*-ориентированы, а октильный заместитель имеет α -ориентацию.

1.2. Превращения по функциональным группам аддукта циклопентааннелирования левоглюкозенона 2,2-диметил-1,3-динитропропаном

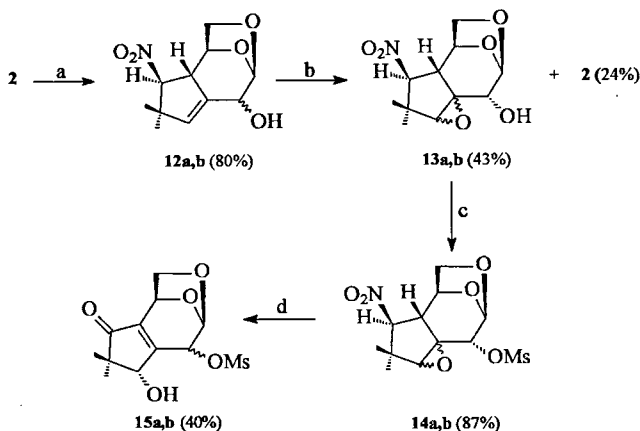
Наличие нитрогруппы и сопряженной еноновой системы в аддукте 2 открывают широкие возможности для его модификации. Однако, как оказалось, в случае аддукта 2 эти, на первый взгляд, несложные превращения при попытке их реализации наталкивают на серьезные ограничения или приводят к не совсем ожидаемым результатам.

Так, усилия по переводению нитрогруппы в карбонильную в различных условиях реакции Нефа не приводили к желаемой цели - исходное соединение оказалось инертным. При попытке расщепления нитрогруппы аддукта 2 по Нефу действием 15%-ного водного раствора TiCl_3 произошло гидроксילирование еноновой системы с получением спиртов 9a,b с хорошим выходом в соотношении 1:6 (α : β). После снятия таким путем сопряжения провели реакцию Нефа с использованием его озонолитического варианта. Из реакционной смеси удалось выделить только β -аномер гидроксидикетона 10. Образование последнего, по всей вероятности, происходит за счет стабилизации системы путем образования водородных связей между пространственно сближенными псевдо-аксиальной гидроксид- и кето-функциями. Лабильность α -изомера 10, как предполагается, является следствием деструкции за счет протекания реакции дегидратации. Под действием имидазола дегидратация гидроксидикетона 10 привела к ендиону 11 (схема 4).



Реагенты и условия: а) $TiCl_3 \cdot H_2O$ 15%, THF; б) 1. $MeONa$, $MeOH$, 2. O_3 , Me_2S , $-78^\circ C$; в) Im , $CHCl_3$.

Достаточно простым способом получения гидроксипроизводных является эпексидирование еноновой системы щелочной перекисью водорода с последующим раскрытием эпоксидной системы (схема 5). К сожалению, в случае аддукта 2 это превращение сопровождается образованием сложной смеси продуктов. Для исключения осложнения, вызванного, по всей вероятности, наличием кетогруппы, борогидридным восстановлением аддукта 2 получили смесь спиртов 12а,б ($\alpha:\beta=2:1$), дальнейшее окисление которых действием *m*-хлорнадбензойной кислоты привело к эпоксидам 13а,б с выходом 43% в соотношении 5:1 ($\alpha:\beta$). Кроме того, из реакционной смеси был выделен продукт окисления-дегидратации β -спирта 13б в исходный аддукт 2.

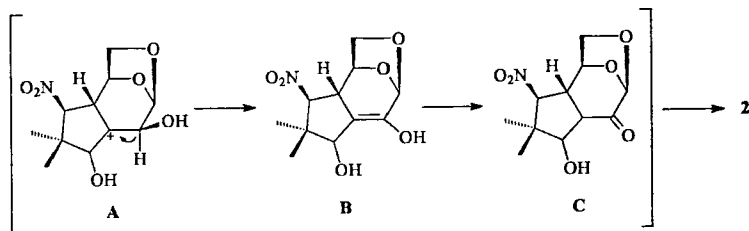


Реагенты и условия: а) $NaBH_4$, $EtOH$; б) *m*-CPBA, $CHCl_3$; в) $MsCl$, CH_2Cl_2 , ТЭА; д) 1. $MeONa$, $MeOH$, 2. O_3 , Me_2S , $-78^\circ C$.

Образование последнего, предположительно, происходит по схеме 6 через интермедиаты А, енол В и дегидратацию гидроксикетона С. После блокирования гидроксильной группы в эпоксидах 13а,б в виде мезитатов 14а,б ($\alpha:\beta=5:1$) провели озонлиз *аци*-нитроформ нитропроизводных 14а,б,

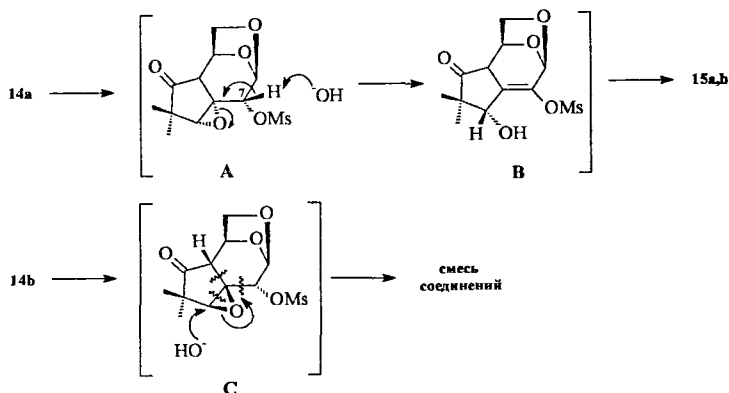
полученных их обработкой MeONa в MeOH при -78°C . В результате реакции получили спирты **15a,b** ($\alpha:\beta=1:1$) с выходом 40%.

Схема 6

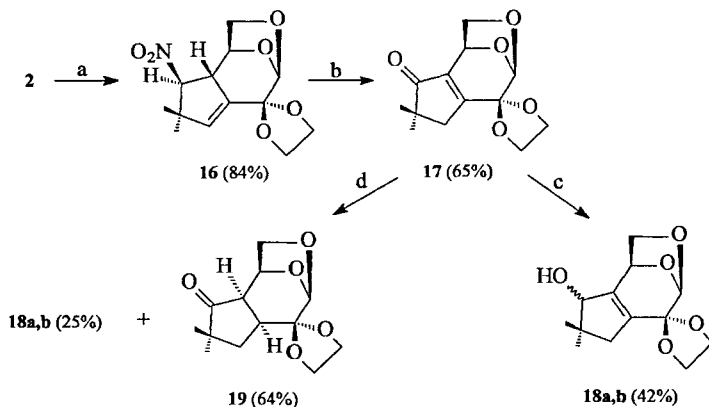


Образование диастереомеров **15a,b** по C^7 , по всей вероятности, произошло в результате депротонирования по C^7 вследствие блокирования атаки по эпоксидному кольцу за счет его экранирования (схема 7). Двойная связь в условиях реакции Нефа в интермедиате В претерпела 1,2-сдвиг и вступила в сопряжение с кетогруппой. В случае β -аномера, гидроксид-ион имеет возможность атаковать эпоксидный цикл, что приводит к его раскрытию с образованием лабильного интермедиата С.

Схема 7



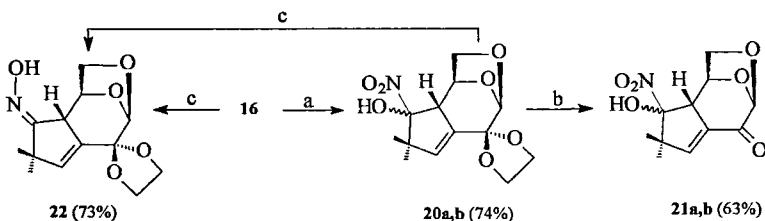
С целью изучения альтернативного озонолитического варианта расщепления нитрогруппы в карбонильную функцию в аддукте **2** сопряжение сняли блокированием кетогруппы и получили диоксолановое производное **16**, после чего провели обработку оксоном в присутствии $\text{Na}_2\text{HPO}_4\text{-NaOH}$. В этих условиях удалось увеличить выход сопряженного енона **17** по сравнению с озонолитическим вариантом реакции Нефа до 65%. Попытка селективного гидрирования двойной связи борогидридом никеля *in situ* привела к восстановлению кетогруппы с образованием спиртов **18a,b** ($\alpha:\beta=1:3$). Гидрировать двойную связь удалось с использованием Ni/Ra . Однако, помимо кетона **19**, и в этом случае образуются также спирты **18a,b**.



Реагенты и условия: а) $\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, C_6H_6 , *p*-TsOH; б) Na_2HPO_4 , NaOH, охоне, MeOH, H_2O ; в) $\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, NaBH₄, EtOH; д) H_2 , EtOH, Ni/Ra.

Замена метилового спирта на тетрагидрофуран в этой реакции привела к получению смеси диастереомерных гидроксипроизводных 20a,b с выходом 74% ($\alpha:\beta=1:4$), гидролиз которых дал смесь енонов 21a,b ($\alpha:\beta=1:4$).

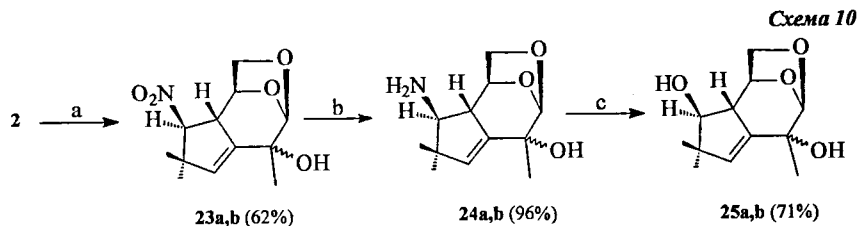
Схема 9



Реагенты и условия: а) Na_2HPO_4 , NaOH, охоне, THF; б) *p*-TsOH, MeOH; в) Bu_3SnH , AIBN, толуол.

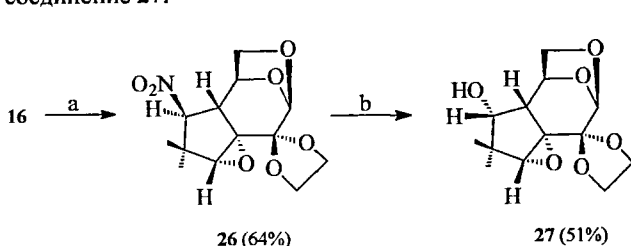
Попытка гидростаннирования диоксолана 16 действием Bu_3SnH - AIBN в кипящем толуоле с хорошим выходом привела к получению оксима 22. В аналогичных условиях смесь диастереомерных спиртов 20a,b также дает оксим 22.

Другой путь снятия сопряжения в аддукте 2 – алкилирование кетогруппы. Обработкой аддукта 2 реагентом Гриньяра получили производные 23a,b ($\alpha:\beta=5:1$). Гидрирование нитросоединений 23a,b в этаноле на Ni/Ra привело к аминам 24a,b с выходом 96% ($\alpha:\beta=5:1$). В этом случае замену аминогруппы на гидроксильную осуществили другим путем. Так, диазотирование аминов 24a,b действием NaNO_2 и HClO_4 привело к получению ценной хиральной матрицы 25a,b ($\alpha:\beta=5:1$) для синтеза иридоидов и их аналогов.



Реагенты и условия: а) CH_3MgI , Et_2O ; б) H_2 , Ni/Ra , EtOH ; в) NaNO_2 , HClO_4 , MeOH .

С целью изучения влияния заместителя при С-7 на стереохимический результат реакции эпексидирования двойной связи диоксолановое производное 16 обработали *m*-CPBA. Реакция прошла стереоспецифично с образованием эпоксида 26 с выходом 64%. Расщеплением нитрогруппы эпоксида 26 с использованием озонолитического варианта реакции Нефа и последующим борогидридным восстановлением промежуточного кетона получили соединение 27.

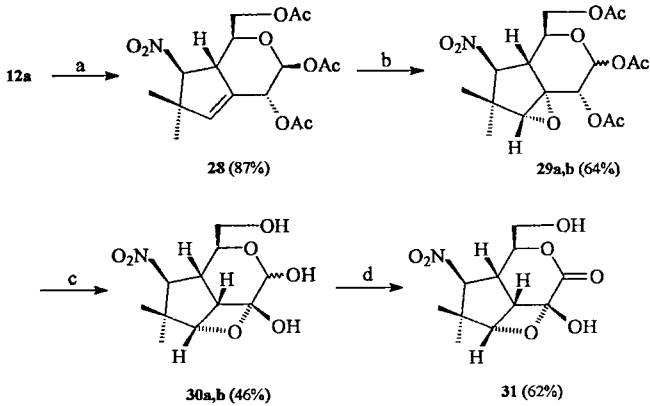


Реагенты и условия: а) *m*-CPBA, CHCl_3 ; б) 1. MeONa , MeOH , 2. O_3 , NaBH_4 , -78°C .

Учитывая то обстоятельство, что лактонный фрагмент входит в структуру не только иридоидов, но и ряда природных соединений, обладающих противоопухолевым действием, в плане изучения взаимосвязи структура - цитотоксическая активность мы изучили возможности трансформации углеводной части аддукта 2 в лактонный фрагмент.

Для упрощения состава смеси раскрытие 1,6-ангидромостики осуществили только у α -спирта 12а путем обработки его раствора в As_2O действием $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. В результате реакции получили только β -аномер 28. Эпексидирование двойной связи в ацетате 28 провели действием *m*-CPBA в CHCl_3 . Колоночным хроматографированием на SiO_2 из реакционной массы удалось выделить аномерную смесь 29а,б с выходом 64% ($\alpha:\beta=1:7$). Гидролиз эпексидов 29а,б водно-спиртовым раствором KOH привел к образованию оксетанов 30а,б в соотношении 1:7 ($\alpha:\beta$).

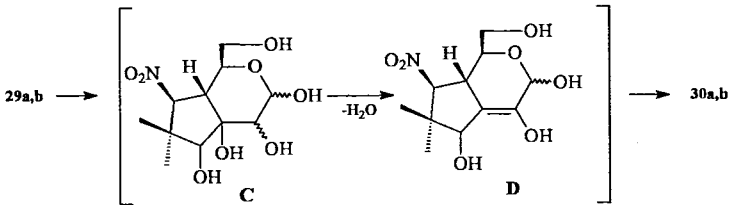
Окислением гидроксильной группы при ацетальном центре действием Br_2 в системе диоксан-вода получили лактон 31.



Реагенты и условия: а) $BF_3 \cdot Et_2O$, Ac_2O ; б) *m*-CPBA, $CHCl_3$; в) KOH, $EtOH-H_2O$; д) Br_2 , диоксан- H_2O (1:1).

Образование оксетанов **30a,b**, по всей вероятности, протекает вследствие лабильности промежуточного тетраола С, превращающегося в эндиол **D** за счет значительной сближенности гидроксильной группы и енольного центра, который претерпевает оксациклизацию (схема 13).

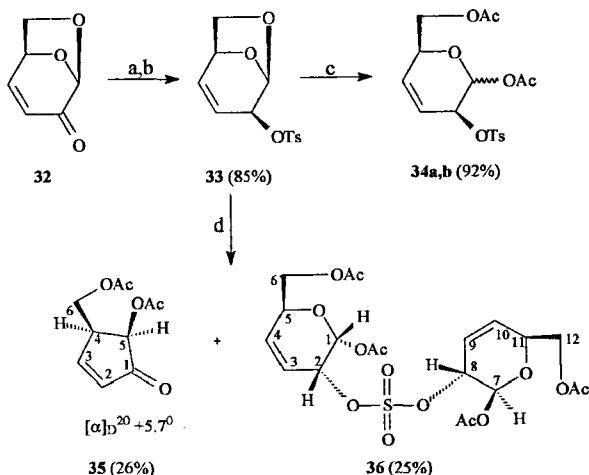
Схема 13



Таким образом, на основе циклопентааннелированного аддукта **2** синтезирован лактон **31**, обладающий структурой пиранового фрагмента ряда мирмицена, гиббозида и других лактонных иридоидов.

1.3. Превращение левогликозенона в циклопентановое производное

Для изучения возможности превращения пиранового цикла левогликозенона в циклопентановое кольцо путем внутримолекулярной циклизации мы предприняли синтез его α,ω -оксотозилпроизводного. Для этого действием $NaBH_4$ на левогликозенон **32** и последующим блокированием $TsCl$ получили тозилат **33**. При раскрытии 1,6-ангидромостика в тозилате **33** обработкой $H_2SO_4 - Ac_2O$ в течение 2 часов образуется смесь аномерных диацетатов **34a,b** ($\alpha:\beta=5:1$). В то же время, при увеличении длительности процесса до 5 дней образуются хиральный циклопентенон **35** и сульфодизэфир **36** (схема 14).

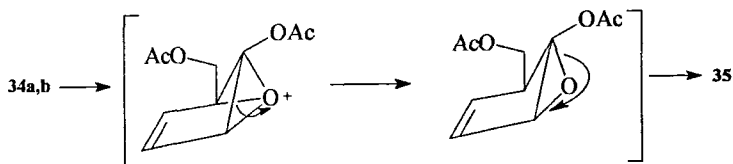


Реагенты и условия: а) NaBH_4 , H_2O ; б) TsCl , Py ; в) Ac_2O , H_2SO_4 , 2 часа; д) Ac_2O , H_2SO_4 , 5 дней.

Строение циклопентенона **35** установлено на основании спектров ЯМР¹H и ¹³C. Так, на наличие сопряженной с кето-группой двойной связи указывают сигналы H² и H³ при 7.52 и 6.33 м.д. с КССВ J= 6.2 Гц. В спектрах ЯМР ¹³C присутствуют сигналы углерода кето-группы при 201.99 м.д., углеродов сопряженной двойной связи при 160.81 и 133.45 м.д., а также карбонильных углеродов двух ацетоксигрупп при 170.00 и 170.72 м.д.

Логично предположить образование циклопентенона **35** из аномерных диацетатов **34a,b**. Действительно, длительная обработка смеси индивидуальных аномеров серной кислотой в Ac_2O приводит к аналогичному результату. По всей вероятности, механизм процесса состоит в образовании оксониевого катиона, перегруппировка которого приводит к циклопентенону **35** (схема 15):

Схема 15

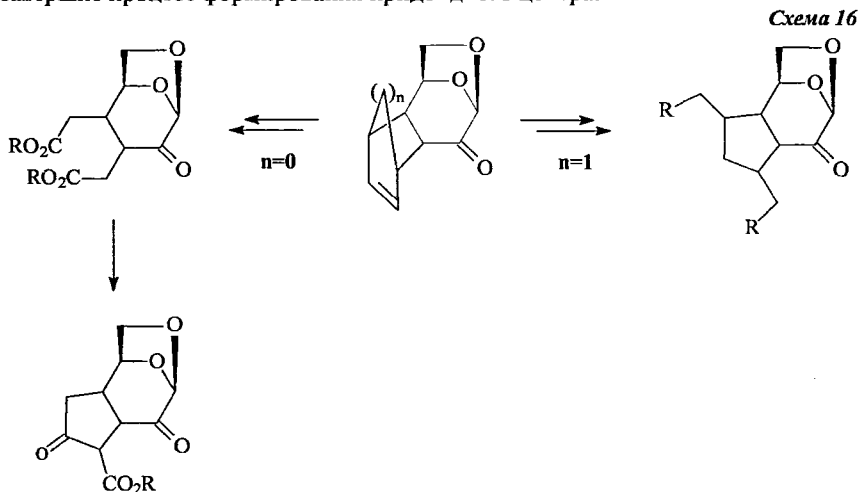


Таким образом, в результате длительного воздействия H_2SO_4 - Ac_2O на тозилат **33** получены сульфодизфир **36** и циклопентенон **35**, перспективный для использования в синтезе простаноидов, иридоидов и родственных биологически активных соединений.

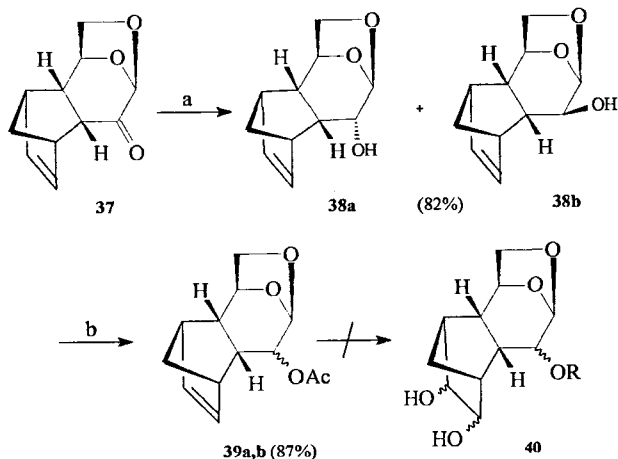
К сожалению, попытки получения бициклических циклопентановых производных на основе аддуктов Дильса-Альдера левоглюкозенона с 1,3-бутадиеном, 1,3-циклопентадиеном и продукта цикlopentaаннелирования 2,2-диметил-1,3-динитропропаном оказались безуспешными.

1.4. Трансформация циклогексенового фрагмента в циклопентановое ядро в аддуктах левоглюкозенона с 1,3-циклопентадиеном и 1,3-бутадиеном

Из других производных левоглюкозенона перспективными в плане синтеза иридоидов являются аддукты с циклопентадиеном и бутадиеном. И в том, и в другом случае создание циклопентанового фрагмента сопряжено с необходимостью расщепления двойной связи. В первом случае это может привести к замещенному циклопентану. Во втором - вначале может быть получен ациклический фрагмент, конденсация которого по Дикману завершит процесс формирования иридоидного центра.



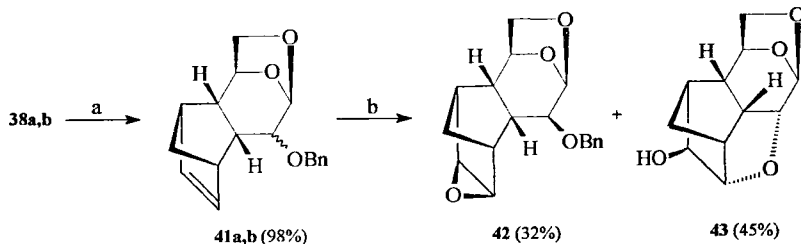
«Циклопентадиеновый» аддукт. На первый взгляд, коротким и доступным переходом от шестичленного карбоцикла к пятичленному в аддукте 37 является гидросилирование двойной связи по Вагнеру с последующим расщеплением образовавшегося *вици*-диола. Для исключения возможных осложнений, вызванных наличием кетогруппы, аддукт 37 восстановили действием $NaBH_4$ в диастереомерные спирты 38a,b ($\alpha:\beta=3:2$), которые блокировали в виде ацетатов 39a,b ($\alpha:\beta=3:2$). К сожалению, попытки проведения реакции Вагнера ацетатов 39a,b приводили к трудновыделяемой смеси продуктов, по всей вероятности, вследствие образования различных лабильных гидрофильных соединений.



Реагенты и условия: а) NaBH_4 , EtOH ; б) Ac_2O , Py .

В качестве альтернативного варианта получения *виц*-диолов мы рассмотрели путь через эпоксипроизводное. Для этого блокировали гидроксильную группу в спиртах **38a,b** в виде бензиловых эфиров **41a,b** ($\alpha:\beta=3:2$) и провели обработку бензилатов **41a,b** *m*-CPBA в CHCl_3 , в результате чего из β -аномера получили ожидаемый эпоксид **42**, а из α -аномера - фурановое производное **43**.

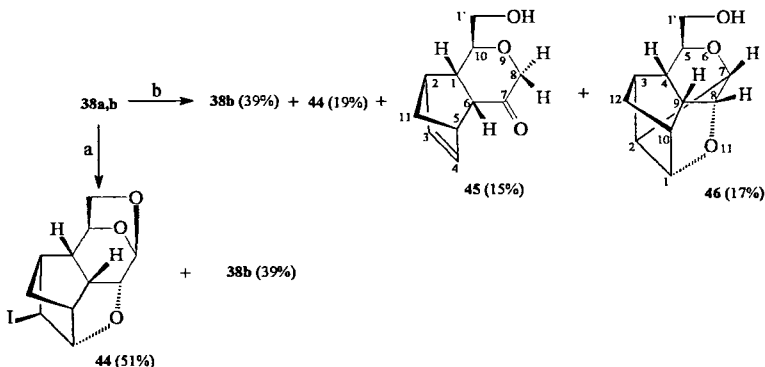
Схема 18



Реагенты и условия: а) NaN , DMSO , BnCl ; б) *m*-CPBA, CHCl_3 .

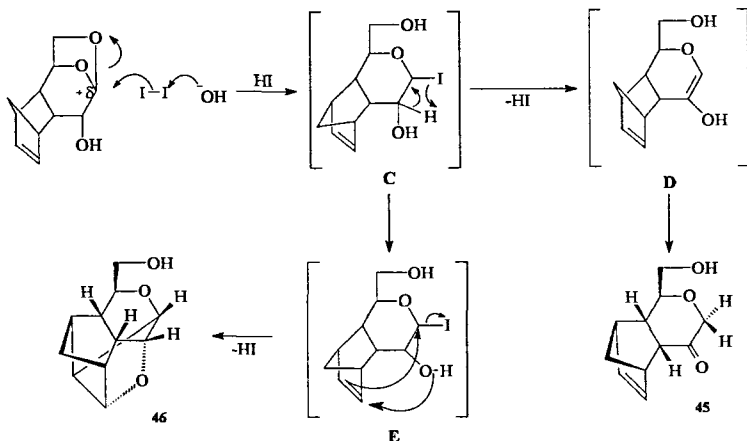
Попытка раскрытия оксирана **42** в кислых и щелочных условиях не увенчалась успехом - реакция завершалась образованием сложной смеси продуктов.

Другой вариант функционализации двойной связи связан с иодциклизацией спиртов **38a,b**. Оказалось, что при проведении реакции в различных растворителях образуются разные продукты. В диэтиловом эфире в присутствии H_2O с выходом 51% получили иодпроизводное **44**, а реакция в ацетонитриле, кроме ожидаемого соединения **44**, привела к продуктам дезоксигенирования **45** и **46** с выходами 15% и 17% соответственно.



Реагенты и условия: а) I₂, NaHCO₃, Et₂O-H₂O (5:1); б) I₂, NaHCO₃, MeCN.

Образование продуктов 45 и 46, по всей вероятности, происходит следующим образом (схема 20).

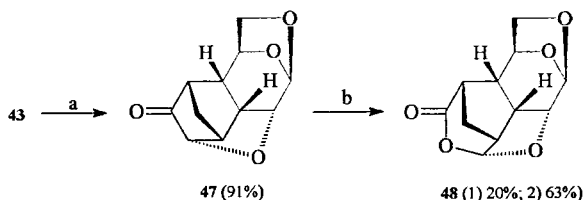


В спектрах ЯМР ¹H соединения 45 дублетные сигналы H^{8a} и H^{8b} при 3.95 и 3.38 м.д. соответственно с константами взаимодействия между собой 18.0 Гц свидетельствуют в пользу образования пиранового цикла. На это в спектрах ЯМР ¹³C указывают также сигналы C⁸ при первичной оксигруппе в области 73.66 м.д. и кетогруппы при 210.68 м.д.

Спектральные эксперименты, выполненные для соединения 46 в режимах COSY, HSQC, HMBC, NOESY, однозначно указывают на образование объемной структуры соединения 46. Наиболее характеристичными в спектре ЯМР ¹H являются сигналы взаимодействующих между собой H⁷ и H² обнаруживаемые при 3.51 и 2.01 м.д. с КССВ 6.5 Гц, а также сигнал C⁷ в спектре ЯМР ¹³C при 73.59 м.д., указывающий на присутствие вторичной оксигруппы.

К сожалению, попытка нуклеофильного замещения атома иода на гидроксильную группу (LiOH, диоксан, H₂O) в соединении **44** оказалась безуспешной. Поэтому для создания циклопентанового ядра более удобным представляется соединение **43**, которое после окисления в соответствующий кетон можно расщепить по Байеру-Виллигеру в лактон. Окисление реагентом Джонса спирта **43** привело с высоким выходом к кетону **47**. Далее, расщеплением по Байеру-Виллигеру соединения **47** *m*-CPBA получили δ -лактон **48** с выходом 63%.

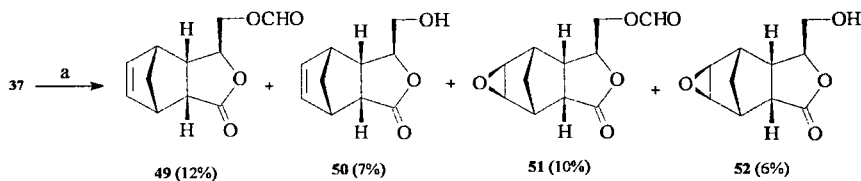
Схема 21



Реагенты и условия: а) реагент Джонса, Me₂CO; б) 1) AcOH, H₂O₂ или 2) AcOH, *m*-CPBA.

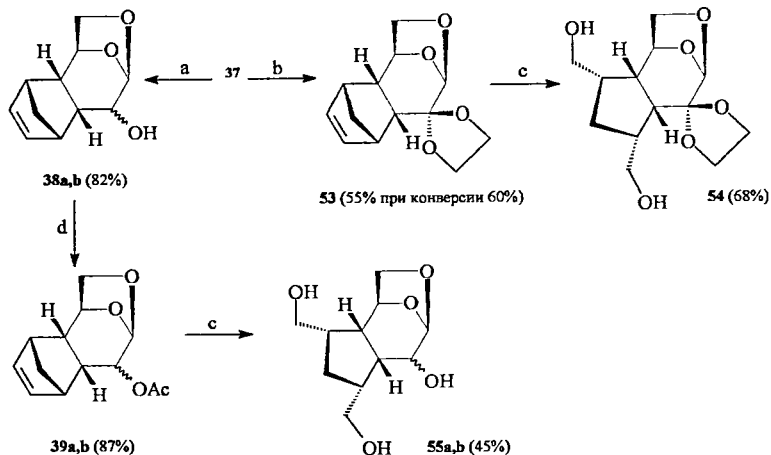
Следуя в альтернативном направлении, на основе реакции Байера-Виллигера возможна модификация углеводной части молекулы аддукта **37** через γ -лактон в иридоидный δ -лактон. Однако при реализации этого превращения получили четыре соединения: формиат **49**, продукт его гидролиза **50**, а также их эпоксиды **51** и **52** (схема 22).

Схема 22



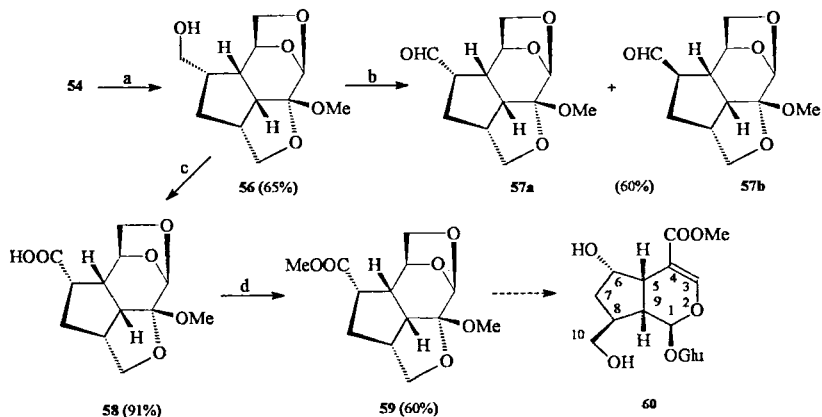
Реагенты и условия: а) H₂O₂, CH₃COOH.

Другой более короткий путь перехода от шестичленного цикла к пятичленному в аддукте левоглокозенона и циклопентадиена заключается в озонолитическом расщеплении двойной связи. Известно, что озонлиз приводит к сложной смеси продуктов, что может быть следствием альдольной конденсации с участием кетогруппы. Поэтому для исключения осложнений кетогруппу в аддукте **37** блокировали в виде диоксоланового производного **53**, а также переводением эпимерных спиртов **38a,b** в ацетаты **39a,b**. Озонолитическое расщепление двойной связи диоксолана **53** и последующее восстановление озонидов борогидридом натрия или ацетатов **39a,b** привело к дигидроксипроизводным **54** и **55a,b** ($\alpha:\beta=5:3$) с выходами 68% и 45% соответственно.



Реагенты и условия: а) NaBH_4 , EtOH ; б) $\text{HO-CH}_2\text{-CH}_2\text{-OH}$, $p\text{-TsOH}$, C_6H_6 ; в) 1. O_3 , MeOH , -78°C , 2. NaBH_4 , -60°C ; д) Ac_2O , Py .

Проблема дифференциации первичных гидроксильных групп была решена путем проведения внутримолекулярной кетализации в MeOH в присутствии $p\text{-TsOH}$ с получением кетала **56**.



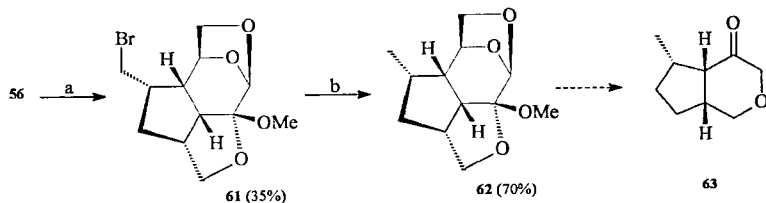
Реагенты и условия: а) $p\text{-TsOH}$, MeOH ; б) PCC , CH_2Cl_2 ; в) реагент Джонса, Me_2CO ; д) 8%-ный HCl в MeOH .

Соединение **56** открывает возможности для синтеза на его основе аналогов логанина, содержащих метильную и гидроксиметиленовую группы в 6 и 8 положениях. Следуя в этом направлении мы реализовали синтезы альдегидов **57a,b**, эфира **59** и метилпроизводного **62** (схемы 24 и 25).

Как оказалось, окисление спирта **56** действием РСС приводит к смеси эпимерных альдегидов **57a,b** с выходом 60% ($\alpha:\beta=2:1$), а реагентом Джонса – стереоспецифично только к кислоте **58** с очень хорошим выходом, которая в виде эфира **59**, может быть использована в синтезе природного 6а-гидроксиадоксозида **60**.

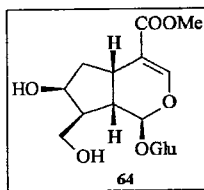
Нуклеофильное замещение гидроксифункции на бром в соединении **56** и последующее восстановительное дегидробромирование привели к метилпроизводному **62** – ключевому интермедиату для синтеза аналогов онукилактона **63**.

Схема 25

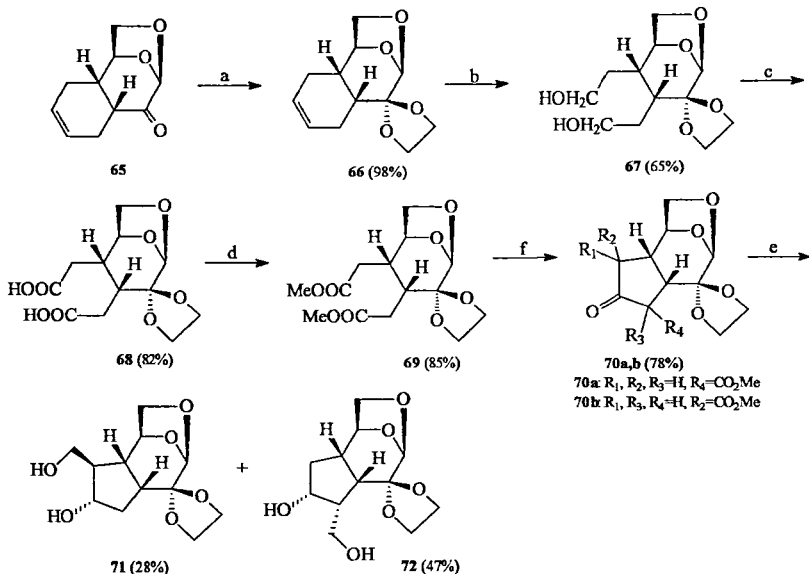


Реагенты и условия: а) CBr_4 , PPh_3 , CH_2Cl_2 ; б) Zn , $i-PrOH-H_2O$.

«Бутадиеновый» аддукт. Мы изучили возможность использования аддукта левоглюкозенона с бутадиеном в синтезе 10-гидроксилоганина **64**. Очевидный путь перехода от шестичленного цикла в аддукте **65** к пятичленному заключается в расщеплении двойной связи, получении дикарбоновой кислоты, переведении его в диэфир дикислоты и конденсации по Дикману. Для исключения осложнений, аналогично аддукту левоглюкозенона и циклопентадиена, кетогруппу блокировали в виде диоксоланового производного **66**. Озонолитическое расщепление двойной связи в производном **66** в метаноле при $-78^\circ C$ и последующее восстановление озонидов борогидридом натрия привели к дигидроксипроизводному **67**. Полученный диол **67** окислили реагентом Джонса до дикислоты **68** и этерифицировали в $MeOH$ в присутствии каталитических количеств $p-TsOH$ с получением диметилового эфира **69**. Построение циклопентанового кольца осуществили по реакции Дикмана обработкой $MeONa$ диэфира **69** в толуоле при кипячении. В результате реакции с выходом 78% получили смесь региоизомеров **70a,b** в соотношении 5:3 (**70a**:**70b**). Борогидридное восстановление кетонов **70a,b** привело к диолам **71** и **72**. Соединение **71** является ключевым в синтезе 10-гидроксилоганина.



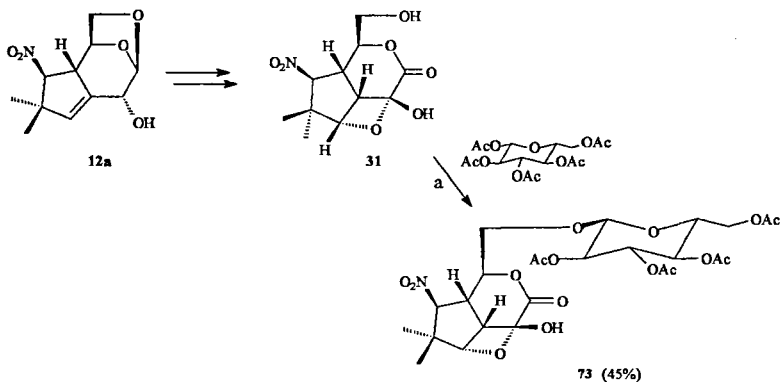
Таким образом, разработана 6-стадийная схема модификации циклогексенового фрагмента аддукта левоглюкозенона и 1,3-бутадиена в производные циклопентана для использования в последующих синтезах 10-гидроксилоганина и его аналогов.



Реагенты и условия: а) HO-CH₂-CH₂-OH, *p*-TsOH, C₆H₆; б) 1. O₃, MeOH, -78°C, 2. NaBH₄, -60°C; в) реагент Джонса, Me₂CO; д) *p*-TsOH, MeOH; е) MeONa, толуол, кипячение; ф) NaBH₄, EtOH.

2. Разработка методов получения новых гликозидов

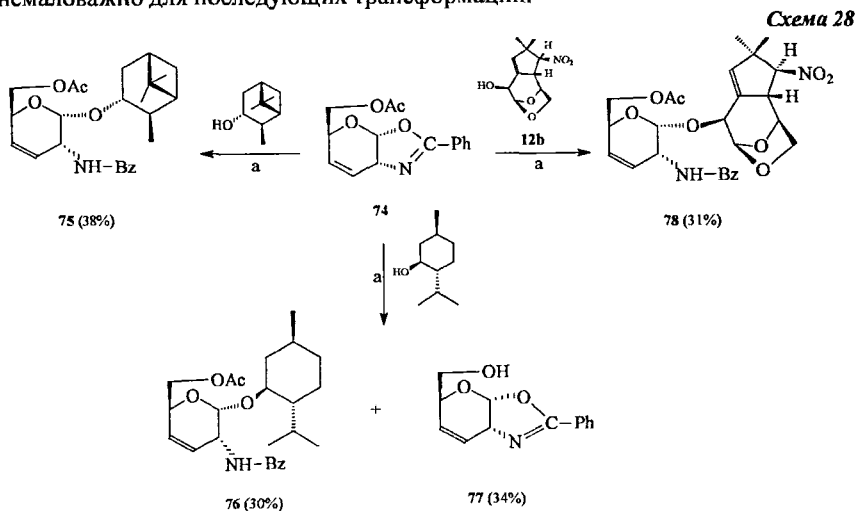
Гликозилирование — завершающая стадия получения гликозидных иридоидов. Эта процедура, помимо достижения соответствия прототипу по основному фрагментарному составу, перспективна в плане регулирования гидрофильности и биологического действия.



Реагенты и условия: а) SnCl₄, CH₂Cl₂.

Многие иридоиды, в том числе логанин, имеют β -D-гликопиранозильный радикал, поэтому лактон **31** иридоидного типа D мы гликозилировали пентаацетатом D-глюкозы. Так, обработкой раствора лактона **31** пентаацетатом D-глюкозы в присутствии SnCl_4 получили глюкозид **73** с выходом 45%.

Использование неперелых производных углеводов в реакциях гликозилирования привлекательно с точки зрения их последующей модификации по ненасыщенным связям, кроме того, отсутствие гидроксильных групп позволяет надеяться на повышение эффективности гликозилирования вследствие снижения стерических ограничений, а также увеличения растворимости гликозида в органических растворителях, что немаловажно для последующих трансформаций.



Реагенты и условия: а) 1,2-дихлорэтан, HBr -кат, 15°C .

Мы изучили гликозилирующие возможности полученного ранее из левоглюкозенона оксазолина **74**. Для синтеза гликозидов мы использовали монотерпены изопинокамфеол, L-ментол, борнеол, полученных известным путем, а также спирт **12b** и адамантанол. Оказалось, что только в присутствии каталитических количеств 50%-ного водного раствора HBr изопинокамфеол взаимодействует с оксазолином **74**, приводя к 1,2-цис-амидогликозиду **75**.

В спектре ЯМР ^1H полученного соединения **75** H^1 обнаруживается в виде синглетного сигнала при 5.45 м.д. в отличие от аналогичного протона исходного оксазолина **74**, детектируемого в виде дублета при 6.36 м.д. с КССВ J 7.1 Гц. Этот факт указывает на цис-расположение заместителей при H^1 и H^2 . По всей вероятности, при действии HBr происходит образование 1,2-транс-гликозилбромиды, сопровождающееся первым обращением конфигурации при C^1 . Затем протекает замещение брома на алкоксид-анион,

Таким образом, разработан метод получения новых амидогликозидов, содержащих двойную связь в углеводном фрагменте. Следует отметить, что амидогликозиды **75** и **76** проявили цитотоксический эффект при тестировании на клетках ряда опухолей человека*.

ВЫВОДЫ

1. На основе разработанного ранее метода циклопентааннелирования α -галоидпроизводных левоглюкозенона с использованием соответствующих динитросоединений получены *гем*- и *спиро*-диалкилциклопентены: (1S,2R,3S,8R)-4-метил-4-октил-3-нитро-9,11-диоксатрицикло[6.2.1.0^{2,6}]ундец-5-ен-7-он; (1S,2R,3S,8R)-4-метил-4-изобутил-3-нитро-9,11-диоксатрицикло[6.2.1.0^{2,6}]ундец-5-ен-7-он; (1S,2R,3S,8R)-3-нитро-9,11-диоксатрицикло[6.2.1.0^{2,6}]ундец-5-ен-7-он-4-спироциклопентан; (1S,2R,3S,8R)-3-нитро-9,11-диоксатрицикло[6.2.1.0^{2,6}]ундец-5-ен-7-он-4-спироциклогексан; (1S,2R,3S,8R)-3-нитро-9,11-диоксатрицикло[6.2.1.0^{2,6}]ундец-5-ен-7-он-4-спироциклогексан.
2. Установлено, что снятие сопряжения в (-)-(1S,2R,3S,8R)-4,4-диметил-3-нитро-9,11-диоксатрицикло[6.2.1.0^{2,6}]ундец-5-ен-7-он-е блокированием кетофункции диоксолановой защитной группой либо гидрированием или эпоксидированием двойной связи позволяет реализовать реакцию Нефа путем расщепления *аци*-нитроформы озонем или оксоном.
3. Получен аннелированный циклогексанолид - аналог иридоидов группы D, содержащий в структуре оксетановый цикл; осуществлен синтез на его основе нового гликозида, содержащего фрагмент тетраацетилглюкозы.
4. Обнаружено новое превращение левоглюкозенона, раскрывающее его возможности в синтезе циклопентаноидов, которое заключается в длительном воздействии H₂SO₄-Ac₂O на 1,6-ди-O-ацетил-2-O-(p-толуолсульфонил)-3,4-дидезокси- α,β -D-трео-гекс-3-енопиранозу.
5. Установлено, что в зависимости от условий реакции диастереомерных спирта аддукта левоглюкозенона и циклопентадиена иодциклизация может сопровождаться получением аннелированного тетрагидропирана и соединения с необычной внутривещной структурой, образованной четырьмя 5-членными и двумя 6-членными циклами.
6. Разработана 6-стадийная схема превращения циклогексеновой части аддукта левоглюкозенона и 1,3-бутадиена в новые синтетические блоки для 10-гидроксилганина.
7. Осуществлены синтезы 3,4-дидезокси-2-амидогликозидов L-ментола, изопинокамфеола, борнеола, адамантанола на основе (-)-(1S,3S,6S)-3-ацетоксиметил-7-аза-2,9-диокса-8-фенил-бицикло[4.3.0]нона-4,7-диена и (-)-(2S,5R,6R)-6-ацетокси-5-(ацетокси)амино-2-ацетоксиметил-5,6-дигидро-2H-пирана. Некоторые амидогликозиды проявили цитотоксические свойства.

* Исследование проводили в Национальном институте рака США на клетках 60 линий 9 различных опухолей человека и оценивали в соответствии с системой скрининга противоопухолевых веществ.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. Файзуллина Л.Х., Исакова М.М., Сафаров М.Г., Салихов Ш.М., Валеев Ф.А. Гликозаминиды на основе левоглюкозенона // ЖОрХ. - 2011. - Т.47, выпуск 11. - С. 1712-1715.
2. Файзуллина Л.Х., Исакова М.М., Першин А.А., Салихов Ш.М., Сафаров М.Г., Валеев Ф.А. Взаимодействие α -бромлевоглюкозенона с 2,2-дизамещенными 1,3-динитропропанами // ЖОрХ. - 2012. - Т.48, выпуск 3. - С. 456-459.
3. Файзуллина Л.Х., Исакова М.М., Салихов Ш.М., Батыркаев Р.А., Загреева И.А., Сафаров М.Г., Валеев Ф.А. 5-Ацетокси-4-ацетоксиметилциклопент-2-енон и сульфодизфир из 1,6-ангидро-3,4-дидезокси-2-О-тозил- β -трео-гекс-3-енопиранозы // Вестник БашГУ. - 2012. - Т. 17, №2. - С. 871-874.
4. Файзуллина Л.Х., Исакова М.М., Першин А.А., Салихов Ш.М., Валеев Ф.А. Циклопентааннелирование α -галоидпроизводных левоглюкозенона // Тезисы докладов XIX Международного Менделеевского съезда по общей и прикладной химии. Том 1. Фундаментальные проблемы химической науки. - г. Волгоград, 2011 г. - С. 407.
5. Исакова М.М., Файзуллина Л.Х., Валеев Ф.А. Синтез ключевого интермедиата для иридоидов на основе аддукта Дильса-Альдера левоглюкозенона с циклопентадиеном // Материалы XVIII Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2011». - г. Москва, 2011 г. - С. 315.
6. Исакова М.М., Биктагиров И.М., Файзуллина Л.Х., Салихов Ш.М., Валеев Ф.А. Синтез ключевого интермедиата для 10-гидроксилоганина на основе аддукта левоглюкозенона и 1,3-бутадиена // Материалы VI Всероссийской конференции студентов, аспирантов и молодых ученых с международным участием «Менделеев-2012». - г. Санкт-Петербург, 2012 г. - С. 273.
7. Исакова М.М., Першин А.А., Файзуллина Л.Х., Валеев Ф.А. Подходы к иридоидам на основе левоглюкозенона // Материалы XLIX Международной научной студенческой конференции «Студент и научно-технический прогресс». - г. Новосибирск, 2011 г. - С.62.
8. Исакова М.М., Файзуллина Л.Х., Валеев Ф.А. Синтез ключевого интермедиата для иридоидов // Материалы Всероссийской научной конференции «Актуальные проблемы химии. Теория и практика». - г. Уфа, 2010 г. - С. 58.
9. Батыркаев Р.А., Исакова М.М., Файзуллина Л.Х., Сафарова В.Г., Салихов Ш.М., Валеев Ф.А. Контролируемый сдвиг двойной связи в мостик // Материалы VI Всероссийской научной INTERNET-конференции «Интеграция науки и высшего образования в области био- и органической химии и биотехнологии». - г. Уфа, 2011 г. - С. 6.

ИСКАКОВА МИННИГУЛЬ МАХАМАДЬЯНОВНА
ПОДХОДЫ К ПРИДОИДАМ НА ОСНОВЕ ЛЕВОГЛЮКОЗЕНОНА

02.00.03 - Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Лицензия №0177 от 10.06.96 г.
Подписано в печать 27.02.2012 г.
Бумага офсетная. Отпечатано на ризографе.
Формат 60x84 1/16. Усл.печ.л. 1,5. Уч.-изд.л.1,5.
Тираж 170 экз. Заказ №152.

450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3
ГОУ ВПО «Башгосмедуниверситет РОСЗДРАВА»