



На правах рукописи

Гатауллин Салават Салимжанович

**(±)-7,7-ДИХЛОР-4-ЭКСО-ТРИМЕТИЛСИЛИЛБИЦИКЛО[3.2.0]-ГЕПТ-2-
ЕН-6-ОН В СИНТЕЗЕ ХИРАЛЬНЫХ ЦИКЛОПЕНТЕНОНОВ.
ПОДХОДЫ К N-СОДЕРЖАЩИМ ЦИКЛОПЕНТЕНОНАМ**

02.00.03 – Органическая химия

20 ИЮН 2013

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Уфа – 2013

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

Научный руководитель:

доктор химических наук,
профессор
Мифтахов Мансур Сагарьярович

Официальные оппоненты:

доктор химических наук,
профессор
Докичев Владимир Анатольевич
(ФГБУН ИОХ УНЦ РАН, заведующий
лаборатории металлоорганического син-
теза и катализа)

доктор химических наук,
профессор
Куковинец Ольга Сергеевна.
(ФГБОУ ВПО Башкирский Государствен-ный
Университет, профессор кафедры
«Техническая химия и материалो-
ведение»)

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджет-
ное учреждение науки Институт
нефтехимии и катализа Российской
академии наук.

Защита диссертации состоится 5 июля 2013 в 11⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 002.004.01 в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки 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 5 июня 2013 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор химических наук, профессор



Ф.А. Валеев

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Реакции дихлоркетена с циклическими и ациклическими диенами, енолэфирами, енаминами и другими электронообогатенными олефинами с поляризованной двойной связью протекают строго регио- и стереоселективно с образованием ожидаемых [2+2]-циклоаддуктов. В этих аддуктах наличие реакционноспособного α,α -дихлорциклобутанонового фрагмента, в особенности в сочетании с аннелированным циклом, обеспечивает возможности их многопланового использования в качестве базисных исходных в направленном синтезе. Если на этапе приготовления аддуктов практически нет затруднений, то проблемны последующие стадии, связанные с наведением хиральности. Известные варианты сводятся, в основном, к использованию хиральных кетенофилов; единичные примеры превращения дихлорциклобутанов в соответствующие спирты или кислоты, пригодные для разделения энантиомеров классическими методами, продемонстрированы лишь на примере аддукта дихлоркетена с циклопентадиеном. Учитывая настоятельную потребность современной медицины в энантимерно чистых конечных продуктах полного синтеза, разработка практических путей превращения вышеупомянутых аддуктов или их трансформированных производных в хиральные соединения представляется актуальной задачей.

Настоящая работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ ИОХ УНЦ РАН по теме: «Направленные синтезы биоактивных природных соединений и аналогов» (номер государственной регистрации 0120.1152193), программой Президиума РАН «Направленный синтез веществ с заданными свойствами и создание функциональных материалов на их основе», а также при финансовой поддержке РФФИ-Поволжье (проект №11-03-97013 p_a) и ФЦП Министерства образования и науки «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России на 2009-2013 годы» (госконтракт №14.740.11.0367).

Цель работы. Получение энантиомерных (3a*S*,6*S*,6a*R*)-3,3a,6,6a-тетрагидро-6-(триметилсилил)циклопента[с]фуран-1-онов из [2+2]-циклоаддукта дихлоркетена и 5-триметилсилилциклопентадиена и их использование в синтезе биоактивных циклопентенонов. Синтез *N*-содержащих циклопентенонов и реагентов из имина фурфурола и (+)- α -метилбензил-амина.

Научная новизна и практическая значимость. Исходя из (\pm)-7,7-дихлор-4-экзо-триметилсилилбицикло[3.2.0]-гепт-2-ен-6-она с использованием в качестве источника хиральности (+)- α -метилбензиламина получены энантиомерные (3a*RS*, 4*RS*, 6a*RaSR*)-4-гидроксид-3,3a,4,6a-тетрагидро-1*H*-циклопента[с]фуран-1-оны, послужившие базисными в синтезе блок-синтонов для циклопентеноновых простагландинов. Из (-)-(3a*R*,6*R*,6a*S*)-3,3a,6,6a-тетрагидро-6-(триметилсилил)циклопента[с]фуран-1-она раскрытием лактонного цикла в MeOH-HCl, разработан синтез (1*S*,2*R*,5*R*)-метил 2-(хлорметил)-5-(триметилсилил)циклопент-3-енкарбоксилата, превращенного в метиловый эфир (+)-дидезметилметиленоминина.

224

Разработан оригинальный способ получения из лактондиола Кори метил[(1*S**)-5-метилен-4 оксоциклопент-2-енил]ацетата – нового перспективного блока разнопланового приложения.

Предложен новый хиральный третичный амин – (1*R*)-*N*-метил-*N*-(фуран-2-ил метил)-1-фенилэтанамин – полученный боргидридным восстановлением имина фурфуурола и (+)- α -метилбензиламина с последующим алкилированием MeI.

Апробация работы. Материалы диссертационной работы доложены на XLIX Международной научной студенческой конференции «Студент и научно-технический прогресс» (г. Новосибирск, 2011 г), Международной школе-конференции для студентов, аспирантов и молодых ученых «Фундаментальная математика и её приложения в естествознании» (г. Уфа, 2011; 2012 г.г.), XV Молодежной школе-конференции по органической химии (г. Уфа, 2012 г.).

Публикации. По теме диссертации опубликованы 3 статьи в рецензируемых журналах и тезисы 4 докладов на конференциях.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора на тему «Использование [2+2]-циклоаддуктов дихлоркетена с непредельными соединениями в синтезе биоактивных соединений», обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы. Работа изложена на 110 страницах, содержит 9 рисунков и 48 схем. Список цитируемой литературы включает 115 наименований.

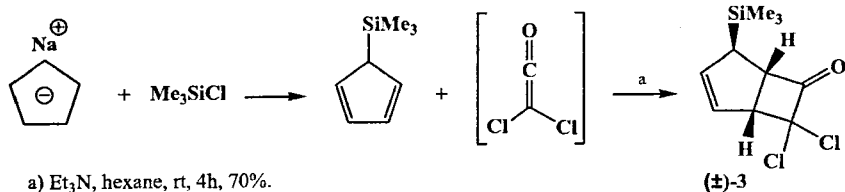
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

2.1. Хиральные циклопентеновые блоки

В синтезе биоактивных циклопентаноидов (циклопентеновые антибиотики, карбанулеозиды, простагландины и др.) особый интерес представляют базисные исходные – хиральные функционализированные циклопентеновые блоки. Ниже приведены структурные формулы некоторых представляющих практический интерес циклопентаноидов. Возможные универсальные ключевые блоки в их синтезе – это энантиомерные бициклы **1** и **2** (Рис. 1). Далее обсуждаются разработанные нами синтезы этих соединений.

В синтезе бициклических циклопентенов **1** и **2** исходным послужил легкодоступный из триметилсилилциклопентадиена и дихлоркетена аддукт **3**.

Схема 1



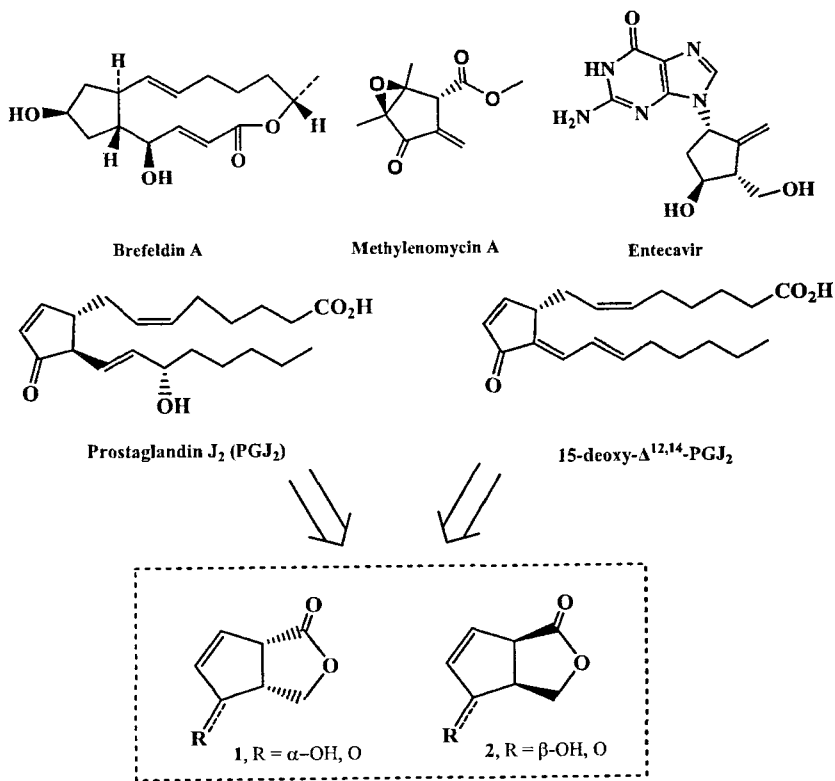
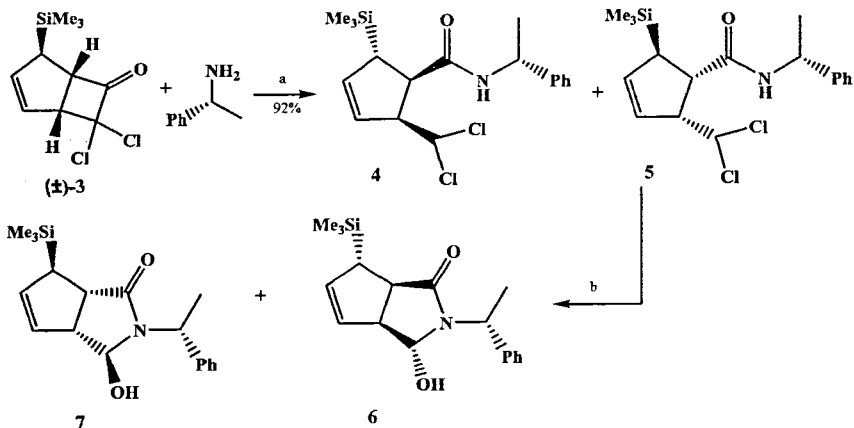


Рис. 1. Выбранные биоактивные циклопентаноиды и базисные блоки ретросинтеза.

Приложение к 3 ранее разработанного в лаборатории на примере аддукта циклопентадиена и дихлоркетена подхода к хиральным циклопентенам* позволило хеморационально создать аллилово-спиртовой фрагмент в циклопентеноновой части целевых структур. Отличительные моменты подхода: а) легкое раскрытие дихлорциклобутанового кольца 3 (+)- α -фенилэтиламиноом (источник хиральности) с получением диастерео-мерных амидов 4 и 5; б) превращение этих амидов в легкоразделимые простой колоночной хроматографией на SiO₂ бициклические аминалы 6 и 7. Каждый из полученных аминалей 6 и 7 стереохимически чист, не содержит другого изомера и представляет собой стерически менее затрудненный *экзо*-эпимер. В отнесениях характеристичным в спектре ЯМР ¹H является дуб-летний сигнал 3-H при 5.08 м.д. с I_{3,3a} = 4.0 Hz.

*Gimazetdinov A.M., Vostrikov N.S., Miftakhov M.S. Simple synthetic protocol for the preparation of enantiomeric 3-oxabicyclo[3.3.0]oct-6-en-2-ones // *Tetrahedron Asym.* – 2008. – V. 19. – P. 1094.

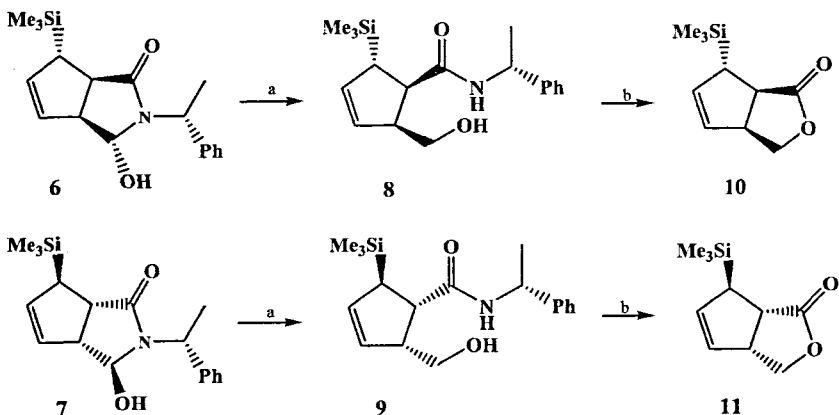
Схема 2



a) C_6H_6 , rt, >92%; b) 2.1 eq. $NaBH_4$, $MeCN-H_2O$ (3:1), Δ 8h, 93%.

Полученные индивидуальные диастереомеры 6 и 7 после боргидридного восстановления в кипящем водном диоксане и последующего кислотного гидролиза гидроксамидов 8 и 9 были превращены в энантиомерные циклопентеновые блоки 10 и 11. Стереохимия последних, а именно лактона 10, была установлена методом рентгеноструктурного анализа (Рис. 2).

Схема 3



a) $NaBH_4$, dioxane- H_2O (5:1), Δ 5h, 92%; b) dioxane-9N H_2SO_4 (2:1), Δ 5h, 89%.

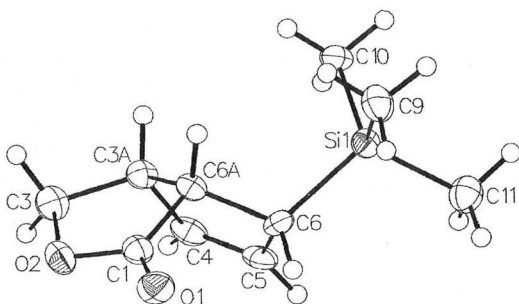
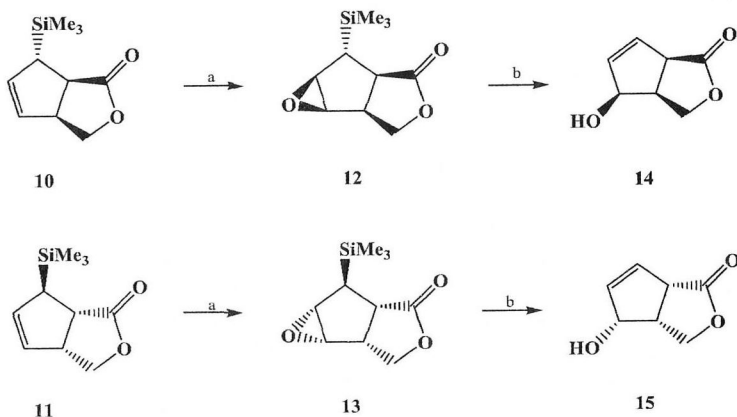


Рис. 2. Структура соединения 10

На следующем этапе работы для введения окси-функции в циклопентеновое ядро изучили реакции эпексидирования соединений **10** и **11**. Взаимодействием последних с *m*-хлорнадбензойной кислотой (*m*-CPBA) получены малостабильные эпоксиды **12** и **13** с *транс*-расположением оксиганового цикла по отношению к триметилсилильной группе, которые кислотной обработкой были трансформированы в энантио-мерные циклопентенолы **14** и **15**.

Схема 4



a) *m*-CPBA, NaHCO₃, CH₂Cl₂, 0°C, 8h; b) 9N H₂SO₄, THF(5:1), 2h, 87% (two steps).

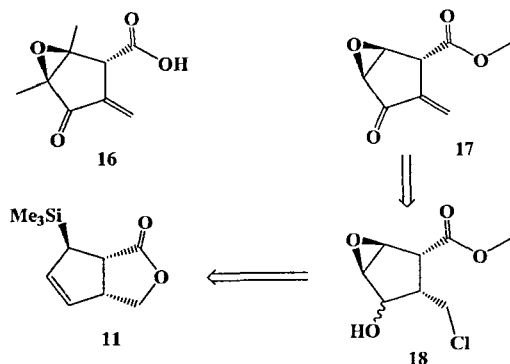
Соединения **14** и **15** содержат три хиральных центра в вициально функционализированном циклопентене и пригодны для многоцелевого использования в синтезе указанных выше и других циклопентаноидов.

2. Синтез метилового эфира (+)-дидезметилметиленомидина А

В ряду циклопентеновых антибиотиков метиленомидин А **16**, выделенный из сред ферментаций бактерий *Streptomyces*, привлекает вни-

мание функциональной загруженностью структуры и наличием нескольких электрофильных центров. Метиленомицин А активен против грамм-положительных и грамм-отрицательных бактерий, эффективен против легочной карциномы Льюиса у мышей*. Как известно, биоактивность подобных 16 кросс-сопряженных структур связана с их способностью ковалентному связыванию с SH- и NH₂-группами белков-биомишеней. Полагая, что присутствующие в структуре метиленомицина А две вицинальные Me-группы заметно заслоняют электрофильный активированный карбонил оксирановый фрагмент молекулы и в плане поиска более активных модификатов мы решили синтезировать стерически менее затрудненный дидезметильный аналог 17. Кроме того, в отличие от метиленомицина А в 17 исключен и (+)-I-эффект двух метилов, понижающих акцепторные свойства другого экзометиленового электрофильного центра.

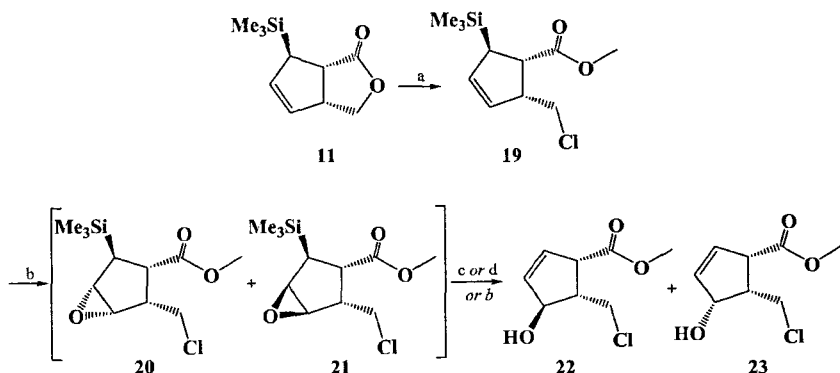
Схема 5



Хиральным исходным в синтезе 17 выбран ранее описанный блок 11, однозначно ведущий к ретрону 18 – близкому прекурзору 17.

На пути к 18 раскрытие лактонного цикла 11 осуществили выдерживанием в среде MeOH-SOCl₂. Эта реакция гладко протекает при комнатной температуре в течение 7 часов, приводя с выходом 80% к хлорэфиру 19. Далее, эпоксидование 19 m-CPBA при ТСХ-контроле показало быстрое (~1 ч) образование смеси эпоксидов 20 + 21, из которых *trans*, *cis*, *trans*- эпоксид 21 гладко, в течение 12 часов превратился в аллиловый спирт 22. В то же время *trans*, *cis*, *cis*- эпоксид 20 оказался менее активным в данном переходе и его полная конверсия в 23 была достигнута лишь по истечении 48 часов.

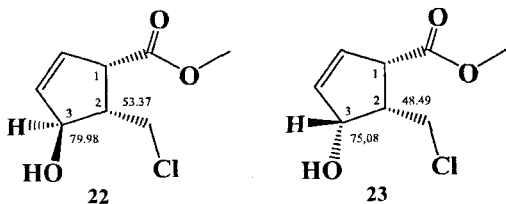
*A. Terahara, T. Haneish, M. Arai. Methilenomycin A, an antibiotic with chemically versatile functions. Heterocycles, 1979, 13, 353.



a) SOCl_2 -MeOH (1:5), rt, 7 h, 80%; b) *m*-CPBA, CH_2Cl_2 , 0°C to rt; c) 9N H_2SO_4 , dioxane, rt, 40%; d) aq. dioxane, PPTS, 6 h, rt, 87%.

Реакции фрагментации эпоксианов **20** + **21** существенно ускоряется (3-4 ч) в водно-кислотных средах (9 N H_2SO_4 - dioxane), однако выходы аллиловых спиртов **22** + **23** падают из-за образования побочных продуктов. Оптимальные результаты были достигнуты при проведении реакции раскрытия эпоксидов **20** + **21** в водном диоксане, содержащем 0.3 экв. пиридиния *p*-толуолсульфоната (PPTS). В этом случае превращение **20** + **21** в смесь **22** и **23** в соотношении 3:2 завершается в течение 12 часов, образование побочных продуктов не замечено.

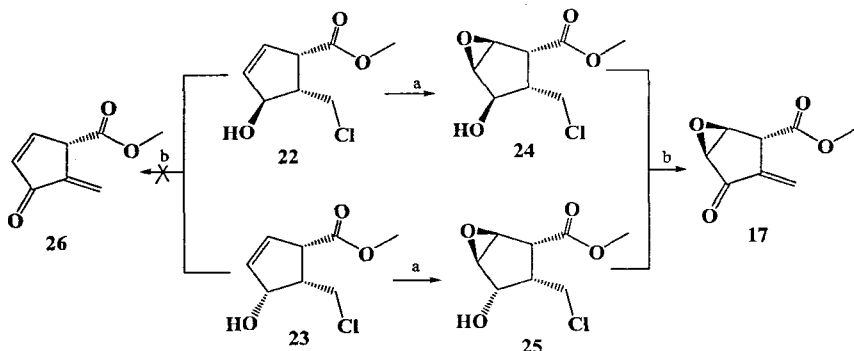
Характеристичными в отношении изомерных спиртов **22** и **23** являются сигналы C^2 и C^3 в спектрах ЯМР ^{13}C . Из-за эффекта стерического сжатия в **23** они более сильнопольны.



На следующем этапе индивидуальные аллиловые спирты **22** и **23** ввели в реакцию эпоксицирования с *m*-CPBA. При этом наблюдалось селективное образование эпоксициспиртов **24** и **25**. Исключительно высокая селективность в образовании последних интерпретируется нами как результат стерического контроля атаки *m*-CPBA из β -области в случае *all-cis*-производного циклопентена **23** и направляющего влияния гидроксила в **22** (координационный контроль в **23** затруднен из-за стерических факторов и возможного внутримолекулярного $\{-\text{O}-\text{H}\cdots\text{Cl}-\}$ -связывания). Отметим, непосредственное окисление **22** и **23** РСС не позволяет получить ожидаемый аналог метиленомипина **26**, видимо, из-за химической нестабильности **26** в

условиях реакции и образования смеси продуктов. В то же время эпокиспирт **25** гладко вступал в реакцию окисления с PCC в дихлорметане, приводя к аналогу метиленомицина **17**. Соединение **17** также образуется при PCC-окислении **23**, однако реакция протекает заметно медленнее, чем окисление **22**.

Схема 7

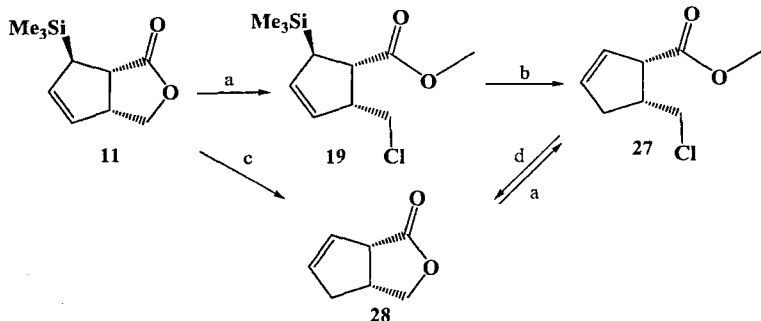


a) m-CPBA, CH₂Cl₂, rt, 80%; b) PCC, CH₂Cl₂, 55%.

Одно из важных превращений аллилсиланов - это реакции протодесилилирования, протекающие при действии кислот по S_N^2 -механизму с удалением силиловой группы.

Приложением типовой реакции протодесилилирования аллилсиланов **19** синтезировали блок **27** и далее лактон **28**. Это же соединение получено из **11**, просматривается возможное использование **28** в подходе к брефельдину А.

Схема 8

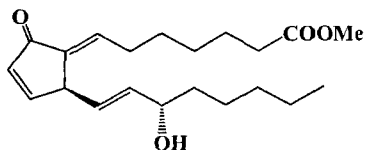


a) SOCl₂-MeOH (5:1), rt, 7 h, 80%; b) SOCl₂-MeOH (5:1), Δ, 2 h, 85%; c) H₃O⁺, 50%; d) 1. OH⁻; 2. H₃O⁺, 82%.

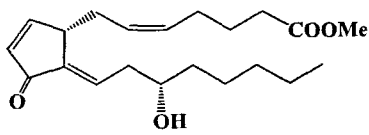
3. Циклопентеновые простагландины

Среди протаноидов особый интерес для биохимических исследований и в качестве потенциальных лекарственных средств представляют циклопентеновые простагландины образующиеся *in vivo* дегидратацией простагландинов E-, D- и J-типов и проявляющие противовоспалительные, антинеопластические и антивирусные свойства.

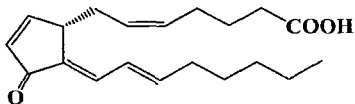
Формулы некоторых из циклопентеновых простагландинов даны ниже. Соединения **29** - **32** показывают мощные антираковые и антивирусные свойства, аналог **32** находится на третьей фазе клинических исследований. 15-Дезокси- $\Delta^{12,14}$ -простагландин J₂ **31** отличается высоким сродством к ядерному рецептору PPAR γ (Peroxisome Proliferator-activated Receptor's) и связываясь с ним регулирует на геном уровне клеточные пролиферации и апоптоз, воспалительные процессы, промотирует рост нейритов из РС клеток и др. В целом же, биоактивность циклопентеновых простагландинов связана с наличием кросс-сопряженного диенового фрагмента и способностью их проникновения через мембрану клетки и обратимого ковалентного связывания с протенинами ядра, ингибируя тем самым репликацию, рост и деление клеток*.



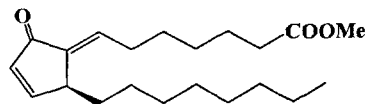
29, Δ^7 -PGA, methyl ester



30, Δ^{12} -PGJ₂



31, 15-deoxy- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂



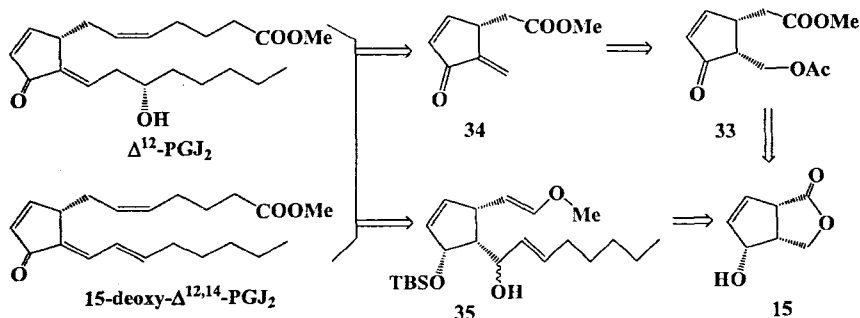
32, TE1-9826

3.1. Получение блок-синтонов

Ранее описанный функционализированный циклопентенон **15** представляется подходящим исходным в конструировании циклопентеновых простагландинов. Далее приведены синтезы ключевых блоков **33** и **35** для Δ^{12} -PGJ₂, и 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ из **15**.

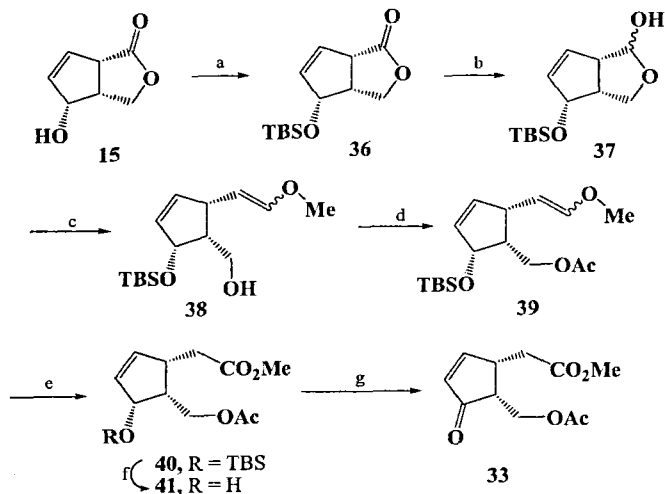
*K. Uchida, T. Shibata. 15-Deoxy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandin J₂: an Electrophilic Trigger of Cellular Responses. Chem. Res. Toxicol. 2008, 21, 138.

Схема 9



На пути к **34** для гомологизации в лактонной части **15** его TBS-производное **36** восстановили $i\text{-Bu}_2\text{AlH}$ до лактола **37** и олефинировали фосфорановым реагентом, генерируемым из трифенилфосфониевой соли хлорметилметилового эфира гексаметилдисилазидом натрия. Затем, образующуюся смесь *Z/E*-енолэфиров **38** (2:3) ацилировали и ацетат **39** ввели в реакцию окисления с PCC. В полученном ацетате **40** силиановую защитную группу селективно удалили действием F-иона и в конце окислением алиливого спирта **42** PCC получили ключевой цикlopентенон **33**.

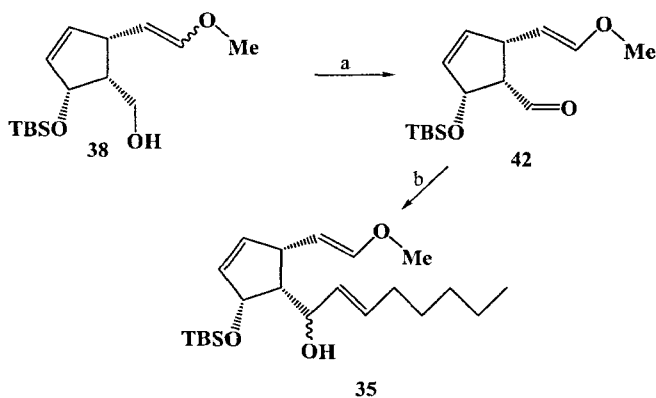
Схема 10



- a) TBDMSCl, Im, DMAP, CH_2Cl_2 , rt, 4h, 95%; b) DIBALH, CH_2Cl_2 , -50°C , 1.5h, 92%.
 c) $[\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{OCH}_3]^+\text{Cl}^-$, NaHMDS, toluene, rt, 16h, 85%; d) Ac_2O , Py, rt, 2h, 98%;
 e) PCC, CH_2Cl_2 , rt, 6h, 90%; f) TBAF, THF, rt, 2h; g) PCC, CH_2Cl_2 , rt, 8h, 87% (two steps).

Подход к блоку **35** показан на схеме 11. Вначале изучили реакцию окисления *Z/E*-енолэфиров **38** иодбензолдиацетатом в присутствии каталитических количеств TEMPO. В ходе этой реакции происходила частичная *Z* → *E* изомеризация в енолэфирной части **38** и образовался основной *E*-енолальдегид **42**, детектируемый по более слабому дублетному сигналу протона альдегидной группы в спектре ЯМР ¹H. Построение ω-цепи осуществлено взаимодействием блока **42** с литийпроизводным (*E*)-1-иодгептена, что в итоге привело к целевому предшественнику 15-дезоксидельта^{12,14}-PGJ₂ **35**, представляющего собой α,β-эпимерную смесь вновь образованному гидроксинесущему центру с преимущественным содержанием одного из эпимеров.

Схема 11



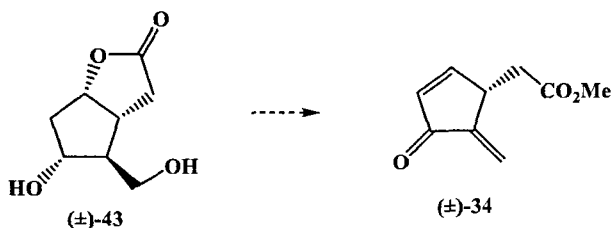
a) iodobenzene diacetate, TEMPO, CH₂Cl₂, rt, 6h, 80%; b) (*E*)-1-iodoheptene, BuLi, THF, -60 °C, 2h, 70%.

3.1.1. Новый экзо-метиленициклопентеновый блок из лактондиола

Кори

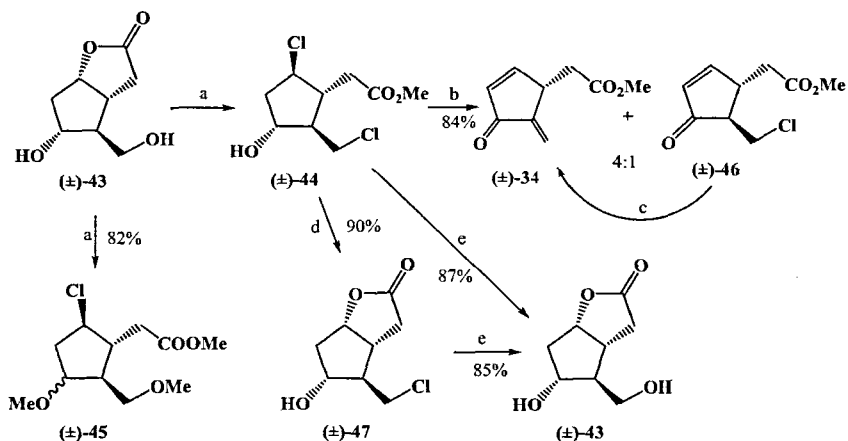
Лактондиол Кори **43** универсальный и популярный блок-синтон в синтезе E-, F-простагландинов (PG), карбациклинов и др. Мы разработали практичный вариант превращения (±)-**43** в новый блок **34**, пригодный для использования в синтезе высоконасыщенных антивирусного и антиракового действия простагландинов (Δ¹²-PGJ₂, 15-дезоксидельта^{12,14}-PGJ₂, морские простаиноиды), а также ряда экзо-алкиленициклопентеновых антибиотиков и аналогов. В литературе и в работах нашей лаборатории* описан ряд вариантов оптического разрешения диола **43** и производных.

*V.V. Loza, N.S. Vostrikov, M.S. Mifakhov. Efficient optical resolution of some monoprotected derivatives of Corey lactone. Mendeleev Communications. 2012, 22, 125.



Определяющая новизну и эффективность в переходе **43** \rightarrow **34** базисная реакция – это гладко протекающее раскрытие лактонного цикла **45** метанольным HCl с образованием метилового эфира дихлорциклопентанола **44**. Метанольный HCl приготовлен медленным при 0°C смешением MeOH с SOCl₂ в объемном соотношении 2:1, концентрация диола **43** 0,02 г/мл. Реакция протекает при комнатной температуре в течение 7 часов. При выделении необходима частичная нейтрализация реакционной массы до pH ~ 6. Последующее концентрирование массы и хроматографическая очистка позволяют получить хлорэфир **44** с выходом >80%. Если же подвергнуть концентрированию непосредственно реакционную массу (без обработки NaHCO₃), то по мере упаривания MeOH кислотность среды усиливается и происходит быстрая реакция образования триметоксипроизводного **45**.

Схема 13



a) SOCl₂- MeOH, 1:2, рт, 5-7 h, 87%; b) Jones oxidation, 1.5 h; c) C₆H₆, NEt₃, рт, 8 h; d) 1. KOH, MeOH-H₂O, рт, 2 h; 2. H₃O⁺; e) 1. KOH, MeOH-H₂O, Δ 8 h, 2. H₃O⁺.

Как видно на переходе **43** \rightarrow **44** достигнута исключительно хеморациональная функционализация, открывающая возможность приложения тандемного типа процедур «окисление-элиминирование» на пути к **34**. И

действительно, окисление **44** реагентом Джонса протекало быстро и привела к неразделимой на SiO_2 смеси **34** + **46**. Эта смесь после обработки NEt_3 в C_6H_6 в течение 6 часов присутствии содержала только целевой циклопентенон **34**.

Доказательством β -ориентации атома Cl в **44** служат его реакции в условиях щелочного гидролиза. При комнатной температуре происходит лишь гидролиз сложноэфирной группы **44** с образованием лактона **47**, а при кипячении любого из соединений **44** или **47** в водном метанольном растворе KOH , в результате S_N2' -замещения атомов хлора получается лактондиол **43**.

4. Модельные исследования по разработке новых синтетических подходов к антивирусного действия карбоциклам

Действующим веществом популярного в настоящее время анти-вирусного средства Тамифлю является фосфат озельтамивира. Как видно из структуры, озельтамивир представляет собой производное циклогексан-карбоновой кислоты с винциальными *N*-функциями. В последние годы в связи с актуальностью проблемы выполнен ряд синтезов Тамифлю, однако многостадийность, использование азидов для введения амино- и ацетамидо-групп, дорогих реагентов и линейность схем делают их непрacticными для крупномасштабного производства*.

С целью оценки возможности развития нового подхода к Озельтамивиру, в данной работе на примере модельного соединения **48** нами изучены реакции, ведущие к ключевому прекурзору **49** и соответственно **50**.

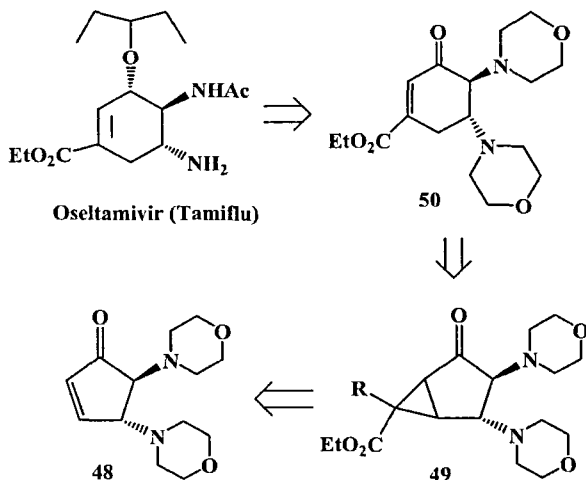
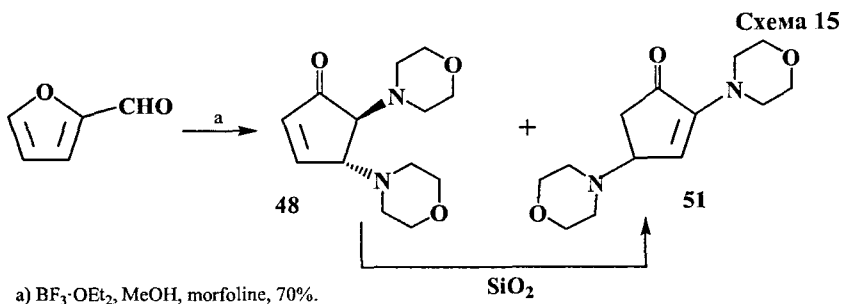


Схема 14

* M. Shibasaki, M. Kanai, K. Yamatsugu. Recent Development in Synthetic Strategiss for Oseltamivir Phosphate. Isr. J. Chem. 2011, 51, 316.

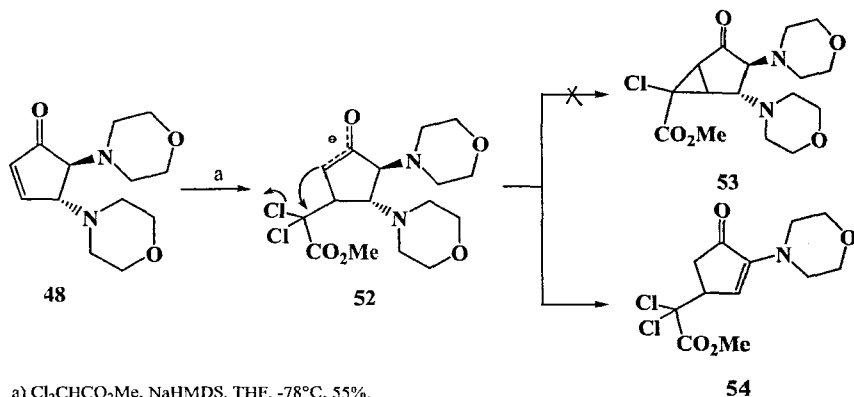
В циклопентеноне **50** и родственных структурах важно наличие винуальных аминофункций, в принципе, если бы удалось разработать переход $49 \rightarrow 50$ это было бы действительно конкурентоспособным известным подходом.

Вначале взаимодействием легкодоступных и дешевых фурфурола с морфолином в присутствии 1 экв. $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ и молекулярных сит 4 \AA в абс. MeOH синтезировали циклопентенон **48** с необходимым *транс*-расположением аминогрупп. Следует отметить, что при хроматографической очистке продукта на колонке с силикагелем наблюдали частичную изомеризацию циклопентенона **48** в более устойчивый енон **51**. Нежелательную изомеризацию енона **48** удалось избежать очисткой продукта перекристаллизацией из смеси петролейный эфир-этилацетат.



Были испытаны 2 варианта выхода к структурам **50**. В первом случае для циклопропанирования и последующего циклорасширения циклопентенон **48** ввели в реакцию с енолятом метилового эфира дихлоруксусной кислоты, генерированным действием ГМДСNa в ТГФ при -78°C . При этом мы полагали, что ожидаемый в результате 1,4-сопряженного присоединения малонуклеофильного стабилизированного литиевого енолята эфира дихлоруксусной кислоты к циклопентенону **48** вторичный енолят даст производное циклопропана **53**. ТСХ-контроль реакции показал селективное образование одного соединения. Однако продукт, полученный после обработки реакции, в процессе очистки колоночной хроматографией на SiO_2 полностью трансформировался в другое соединение, которому на основании спектральных данных была приписана структура циклопентенона **54**. Из генерируемого енолята **52** в ходе очистки на SiO_2 происходит отщепление одной молекулы морфолина с образованием термодинамически более устойчивого α, β -ненасыщенного кетона **54**.

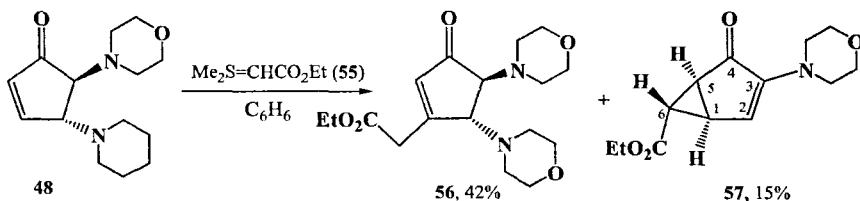
Схема 16



a) $\text{Cl}_2\text{CHCO}_2\text{Me}$, NaHMDS, THF, -78°C , 55%.

Во втором варианте для циклопропанирования **48** использовали ирид серы **55**, как известно, реакции последнего с α,β -ненасыщенными карбонильными соединениями ведут к замещенным циклопропанам. И в этом случае, взаимодействие енона **48** с иридом, полученным дегидробромированием карбэтоксиметилдиметилсульфоний бромида действием K_2CO_3 привело к двум нежелательным продуктам: α,β -ненасыщенным кетозфиру **56** и бициклу **57**. Относительная конфигурация стереоцентров **57** установлена на основании данных ЯМР ^1H , где дублет дублетный сигнал H^6 имеет малые, характеристичные для *транс*-протонов в подобных **57** сочлененных циклопропанах, значения констант спин-спинового взаимодействия $^3J_{6,5}$ 2.6 и $^3J_{6,1}$ 2.8 Гц со смежными протонами.

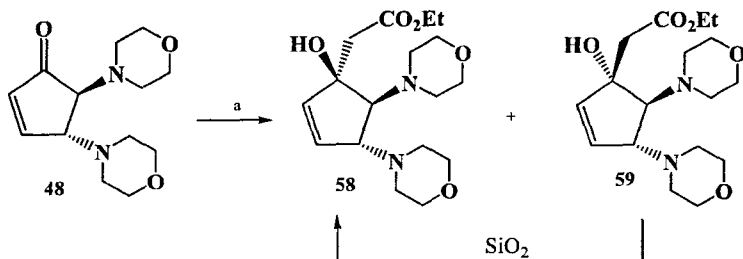
Схема 17



В альтернативном вышеобсужденном подходе к циклогексеновым системам базисный циклопентенон **48** трансформировали в стабильный гидроксиэфир **58**. Как видно, в отличие от енолята эфира дихлоруксусной кислоты, более нуклеофильный енолят этилацетата реагировал с **48** по схеме 1,2-присоединения по карбонильной группе. При этом наряду с желаемым гидроксиэфиром **58** образуется также *цис*-изомер **59** ($\text{58:59}=3:2$). Изомеризация **59** в **58** гладко протекает в ходе хроматографии на SiO_2 . В сравнении с

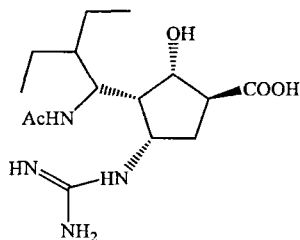
транс- **58** *цис*-изомер **59** стерически сильно загруженный и это проявляется в сильнополюных сдвигах сигналов фрагментов CH₃ в эфирной части и двух N-CH₂ морфолинового заместителя при С⁵. Соединение **58** планируется для работы по схеме окислительного «цикlorаскрытия-циклозамыкания» с получением соответствующих производных этиловых эфиров циклогексенкарбоновых кислот.

Схема 18



a) CH₃CO₂Et, LDA, THF, -78°C, 72%.

В целом же, запланированный подход к циклогексенам **50** из циклопентенона **48** не удалось реализовать из-за недостаточной стабильности предшественника **49** с *виц*-диаминофункцией и системой сопряженного циклопропилкетона. Однако, возможность существования более стабильного **49** не исключается, к тому же соединения **57** и **58** пригодны для использования в дизайне и конструировании антивирусного действия функционализированных цикlopентакарбоновых кислот, в частности, аналогов Перамивира.

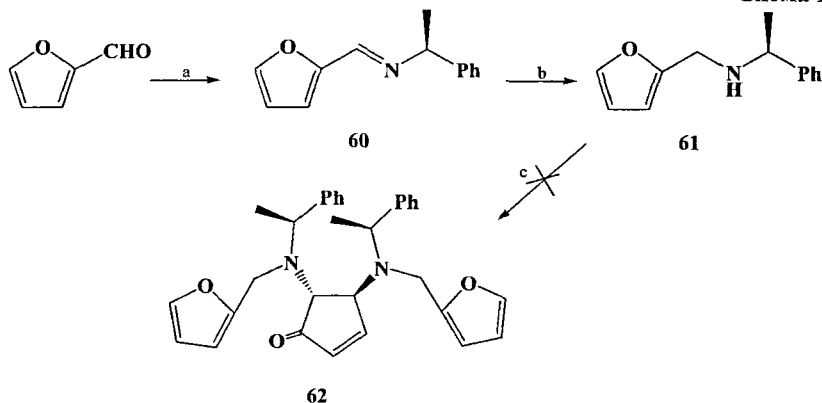


Peramivir (BCX-1812)*

Была предпринята попытка адаптации подхода к синтезу хиральных аминсодержащих цикlopентенонов. Синтез последних планировали осуществить по аналогичной для **48** схеме. Необходимый для работы по этому методу хиральный вторичный амин получали кипячением фурфурола с (+)- α -метилбензиламином в толуоле. Последующее восстановление имина **61** NaBH₄ в MeOH при 0°C приводило к амину **61** с выходом 93% на 2 стадии.

*Y. Sudhakar Babu et al. BCX-1812: Discovery of a Novel, Highly Potent, Orally Active, and Selective Influenza Neuraminidase Inhibitor Through Structure-Based Drug Design. J. Med. Chem. 2000, 43, 3482.

Схема 19

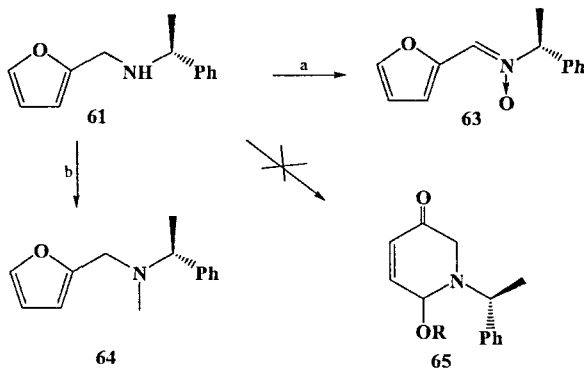


a) (+)- α -Ph(Me)CHNH₂, toluene, Δ 10 h; b) NaBH₄, MeOH, 0°C, 92% (two steps); c) BF₃·OEt₂, MeOH, furfural.

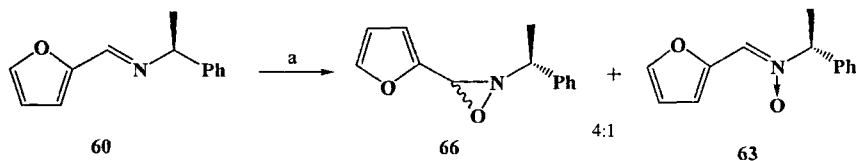
Однако в BF₃-катализируемой реакции с фурфуролом амин **61** оказался инертен. Ожидаемый циклопентенон **62** не образовался, поэтому для вовлечения **61** в синтез хиральных блоков и реагентов апробировали и другие подходы. Попытки получения *N*-содержащих гетероциклов **65** «аза-Ахматович окислением» **61** были неудачными, при обработке **61** *m*-CPBA имело место лишь образование нитрона **63**.

Третичный амин **64** получили металлизированием соединения **61** с помощью BuLi и последующей обработкой MeI. Амин **61** при обработке *m*-CPBA гладко трансформировался в нитрон **63**. Последний также может быть получен непосредственно окислением имина **60** *m*-CPBA, однако в этом случае реакция осложняется образованием значительных количеств неполярного оксазиридина **66**, представляющего собой диастереомерную смесь в соотношении 4:1 (схема 21).

Схема 20



a) *m*-CPBA, CH₂Cl₂, 75%; b) LDA, THF then MeI, 80%.



a) *m*-CPBA, CH₂Cl₂.

В предлагаемых реагентах 61, 63 и 64 важно наличие фурильного заместителя, который рассматривается нами как дополнительный координирующий фрагмент в металлкализуемых реакциях и как скрытая «многоаспектная» функциональная группа.

Как известно, в синтетической практике для оптического разрешения субстратов хиральные вторичные амины находят разноплановое приложение, в частности с их участием разработаны методы десимметризации мезо-ангидридов, имидов и эпоксидов, асимметрического депротонирования прохиральных циклических кетонов, каталитические реакции сопряженного присоединения, стереоселективные альдольные реакции, и др.

ВЫВОДЫ

- Исходя из [2+2]-циклоаддукта триметилсилилциклопентадиена и дихлоркетена разработан простой и эффективный подход к синтезу энантиомерных (3*aRS*,4*RS*,6*aSR*)-4-гидрокси-3,3*a*,4,6*a*-тетрагидро-1*H*-циклопента[с]фуран-1-онов – новых универсальных блок-синтонов для широкого ряда биоактивных циклопентаноидов. Определяющие эффективность и оригинальность данного подхода этапы – это превращение продуктов раскрытия [2+2]-аддукта хиральным (+)- α -метилбензиламином в легкоразделимые на SiO₂ диастереомерные бициклические аминали, приводящие после удаления источника хиральности к энантиомерно чистым целевым циклопентенолам.
- Обоснована фармакологическая перспективность и реализована схема синтеза метилового эфира (-)-дидезметилметиленомицина А, исходящая из ((3*aR*,6*R*,6*aS*)-3,3*a*,6,6*a*-тетрагидро-6-(триметилсилил)циклопента[с]фуран-1-она).
- На основе (3*aR*,4*R*,6*aS*)-3*a*,4-дигидро-4-гидрокси-3*H*-циклопента[с]фуран-1(6*aH*)-она разработаны синтезы ключевых блоков для Δ^{12} -PGJ₂ и 15-deoxy- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ – хиральных метил{(1*S*,5*R*)-5-[(ацетил-окси)метил]-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил}ацетата и (2*E*)-1-{(1*R*,2*R*,5*R*)-2-диметил-*трет*-бутилсилилокси-5-[(*Z,E*)-2-метоксиэтен-ил]циклопент-3-ен-1-ил}окт-2-ен-1-ола соответственно.
- Продемонстрирован вариант быстрого и эффективного трансформирования ключевого в синтезе Е и F-простагландинов лактондиола

Кори в метил 2-((S)-5-метилен-4-оксоциклопент-2-енил)ацетат – новый блок для циклопентеноновых простагландинов.

5. Показано, что в реакциях натрийпроизводного метилового эфира дихлоруксусной кислоты и этил(диметилсульфонилиден)ацетата с 4,5-ди(морфолин-4-ил)циклопент-2-ен-1-оном после первичного акта присоединения по Михаэлю карбаниона к циклопентенону, стабилизация системы происходит путем «выброса» остатка морфолина при C-3 или, в случае ильида, индуцируемой енолизацией раскрытием циклопропанового кольца в образующемся вначале продукте циклопропанирования с последующим перемещением двойной связи.

6. На основе продукта конденсации фурфурола с (+)- α -метилбензиламином получены новые N-содержащие реагенты: (1R)-N-(фуран-2-ил метил)- и (1R)-N-метил-N-(фуран-2-ил метил)-1-фенилэтанамин.

СПИСОК НАУЧНЫХ ПУБЛИКАЦИЙ.

1. Gimazetdinov A.M., Gataullin S.S., Miftakhov M.S. A simple and efficient synthesis of enantiomeric (3aRS,4RS,6aSR)-4-hydroxy-3,3a,4,6a-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]furan-1-ones. // *Tetrahedron*. – 2012. – V.68 – N.29. – P. 5754-5758.
2. Валиуллина З.Р., Гатауллин С.С, Цирельсон Б.Я., Валеев Р.Ф., Мифтахов М.С. Хиральные фуран-2-илзамещенные реагенты на основе α -метилбензиламина // *Журнал органической химии*. – 2012. – Т. 48. – Вып. 3 – С. 439-441.
3. Валиуллина З.Р., Гатауллин С.С, Цирельсон Б.Я., Мифтахов М.С. О реакциях литийпроизводного метилового эфира дихлоруксусной кислоты и этил(диметилсульфуранилиден)ацетата с 4,5-диморфолиноциклопент-2-ен-1-оном // *Журнал органической химии*. – 2012. – Т. 48. – Вып. 4 – С. 511-514.
4. Гатауллин С.С., Цирельсон Б.Я., Валиуллина З.Р., Иванова Н.А. Синтез ключевого синтона для 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -простагландина J₂ // Тезисы докладов Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Новые материалы, химические технологии и реагенты для промышленности, медицины и сельского хозяйства на основе нефтехимического и возобновляемого сырья». – Уфа. – 2011. С.67.
5. Гатауллин С.С., Цирельсон Б.Я., Валиуллина З.Р. Некоторые превращения 4,5-диморфолинциклопент-2-ен-1-она // Тезисы докладов XLIX Международной научной студенческой конференции «Студент и научно-технический прогресс». – Новосибирск. – 2011. – С.77.
6. Гатауллин С.С., Гимазетдинов А.М. Ассиметрический одход к синтезу циклопентеновых простагландинов и антибиотиков. // Тезисы докладов Международной школы-конференции для студентов, аспирантов и молодых ученых «Фундаментальная математика и её приложения в естествознании». – Уфа. – 2011. – С. 190.
7. Гатауллин С.С., Гимазетдинов А.М., Нафиков Д.А., Талипова Г.Р. Синтез хирального предшественника 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -простагландина J₂ // Тезисы докладов Международной школы-конференции по органической химии. – Уфа. – 2012. – С. 33.

Лицензия №0177 от 10.06.96 г.
Подписано в печать 3.06.2013 г.
Бумага офсетная. Отпечатано на ризографе.
Формат 60x84 1/16. Усл.печ.л. 1,5. Уч.-изд.л.1,5.
Тираж 130 экз. Заказ №225.

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