

УСМАНОВА ФАНИЯ ГАЙНУЛХАКОВНА

**2-ХЛОР- И 2,5-ДИХЛОР-3-ФЕНИЛСУЛЬФОНИЛ-4,4-
ЭТИЛЕНДИОКСИЦИКЛОПЕНТ-2-ЕН-1-ОНЫ: ПОЛУЧЕНИЕ И ПРИМЕНЕНИЕ В
НАПРАВЛЕННОМ СИНТЕЗЕ**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание
ученой степени кандидата химических наук

Уфа – 2007

Работа выполнена в Институте органической химии Уфимского научного центра Российской академии наук и Уфимской государственной академии экономики и сервиса.

Научный руководитель:

кандидат химических наук,
доцент
Иванова Надежда Александровна

Официальные оппоненты:

доктор химических наук,
профессор
Мустафин Ахат Газизьянович

кандидат химических наук,
доцент
Байбулатова Наиля Зиннуровна

Ведущая организация:

Институт нефтехимии и катализа РАН

Защита диссертации состоится 30 мая 2007 г. в 14⁰⁰ ч на заседании диссертационного совета Д 002.004.01 в Институте органической химии УНЦ РАН по адресу: 450054, Башкортостан, г. Уфа, проспект Октября, 71, зал заседаний, e-mail: chemorg@anrb.ru.

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

Автореферат разослан 28 апреля 2007 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор химических наук, профессор

Валеев Ф.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Циклопентеновые блоки находят широкое применение в синтетической практике (реакции сопряженного 1,4-присоединения нуклеофилов, синтез простаноидов по схеме тройного конвергентного сочетания, компоненты в реакциях Дильса-Альдера, Бейлиса-Хильмана и др.). Очевидно, что синтетический потенциал циклопентеновых синтонов может быть значительно расширен путем изменения функционализации его реагирующего, т.е. α,β -ненасыщенного фрагмента. Наличие в фенилсульфонилсодержащих хлорциклопентенонах разнотипно функционализированной двойной связи (sp^2 -Cl и SO_2Ph), кетонной, кетальной и sp^3 -Cl-функций не только обеспечивает высокую активацию молекулы, но, в отличие от родоначальных циклопентенонов, открывает новые возможности в использовании винилсульфоновой стратегии, Хек-типа реакций кросс-сочетания, Ad_NE -замещения, реакций Дильса-Альдера и др. Исследования, направленные на раскрытие синтетического потенциала этих соединений безусловно актуальны и представляют научный и практический интерес.

Работа выполнялась в соответствии с планами научно-исследовательских работ Института органической химии УНЦ РАН по теме «Синтез и исследование хлорсодержащих циклопентаноидов и родственных структур, модифицированных простаноидов, таксоидов, эпотилонов и их аналогов» (№ государственной регистрации 01.20.00 13595) при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (№№ 99-03-33247а, 02-03-32594а) и гранта Федеральной Целевой программы «Интеграция науки и высшего образования России на 2002-2006 годы» (проект № 3 0 344).

Цель работы. Синтез новых активированных полифункционализированных циклопентенонов – 2-хлор- и 2,5-дихлор-3-фенилсульфонил-4,4-этилендиоксициклопент-2-ен-1-онов и родственных соединений, изучение возможностей их использования в конструировании биоактивных циклопентаноидов.

Научная новизна и практическая ценность работы. Обнаружена необычная реакция восстановительного циклораскрытия спироциклического 2-хлор-3-фенилтио-4,4-этилендиоксициклопент-2-ен-1-она в моноциклический 3-фенилтио-4-(α -гидроксиэтил-окси)циклопент-3-ен-1-ол, протекающая при действии $LiAlH_4$.

Исходя из 2,5-дихлор-3-фенилсульфонил-4,4-этилендиоксициклопент-2-ен-1-она синтезирован 1,3-дихлор-4,4-этилендиокси-6-азабицикло[3.1.0.0^{1,5}]гекс-5-ен-2-он – стерически загруженный полигетерофункционализированный Δ^1 -азирин. Обсуждены некоторые аномальные превращения последнего.

Найдено, что 2-хлор-3-фенилтио-4,4-этилендиоксициклопент-2-ен-1-он при нагревании в MeOH с Zn и NH₄Cl претерпевает каскад последовательных превращений с раскрытием диоксаланового цикла и последующей переблокировкой, приводя к ценному циклопентеноновому блоку - 3,4-диметоксициклопент-2-ен-1-ону.

Изучено взаимодействие 2-хлор- и 2,5-дихлор-3-фенилсульфонил-4,4-этилендиоксициклопент-2-ен-1-онов с C- и гетеронуклеофилами и показаны нетривиальные примеры образования двух продуктов замещения уходящих групп (SO₂Ph и Cl).

Взаимодействием 2,3-дихлор-, 2,3,5-трихлор-, 2-хлор- и 2,5-дихлор-3-фенилсульфонил-4,4-этилендиоксициклопент-2-ен-1-онов с урацилом и 5-бром урацилом синтезированы *sp*²-связанные карбануклеозиды новой топологии.

Для использования в синтезе простагландинов по схеме тройного конвергентного сочетания из базисного 2-хлор-3-фенилсульфонил-4,4-этилендиоксициклопент-2-ен-1-она получен центральный винилсульфонильный блок -этиленкеталь 2-фенилсульфонил-3-гидроксициклопент-2-ен-1-она.

Апробация работы. Материалы диссертационной работы представлены на: V Молодежной научной школе-конференции по органической химии (Екатеринбург 2002), XV Международной научно-технической конференции «Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии» (Уфа, 2002), XL Международной научной студенческой конференции «Студент и научно-технический прогресс» (Новосибирск, 2002), Молодежной научной школе-конференции «Актуальные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2003).

Публикации. По теме диссертации опубликованы 4 статьи в рекомендованном ВАК журнале и тезисы 4 докладов.

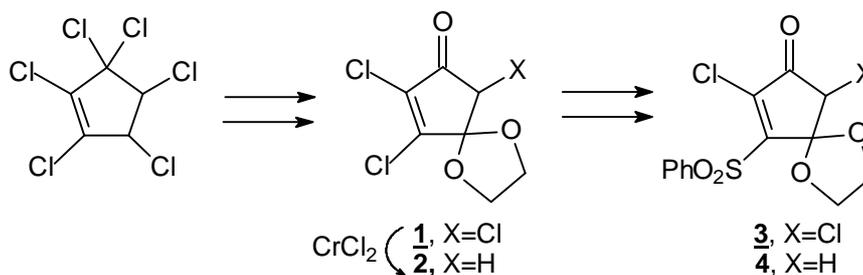
Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 107 страницах компьютерного набора, включает введение, литературный обзор на тему «Получение, свойства винилсульфонов и их использование в синтезе простаноидов», обсуждение результатов, экспериментальную часть, выводы и список цитируемой литературы, состоящий из 127 наименований, содержит 2 таблицы и приложение.

Соискатель выражает глубокую благодарность доктору химических наук, профессору Мифтахову Мансуру Сагарьяровичу за постоянное внимание, консультации и поддержку при выполнении работы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Целью данного исследования являлось получение и применение в направленных синтезах новых циклопентеновых сульфонон **3**, **4** (схема 1) с использованием в качестве исходного соединения гексахлорциклопентадиена (ГХЦПД) – ранее крупнотоннажного продукта нефтехимического производства. Работа является продолжением цикла исследований, проводимых в лаборатории синтеза низкомолекулярных биорегуляторов ИОХ УНЦ РАН по изучению химии и аспектов применения в синтезе биологически активных веществ, оригинальной серии полученных из ГХЦПД хлорсодержащих циклопентенонов.

Схема 1

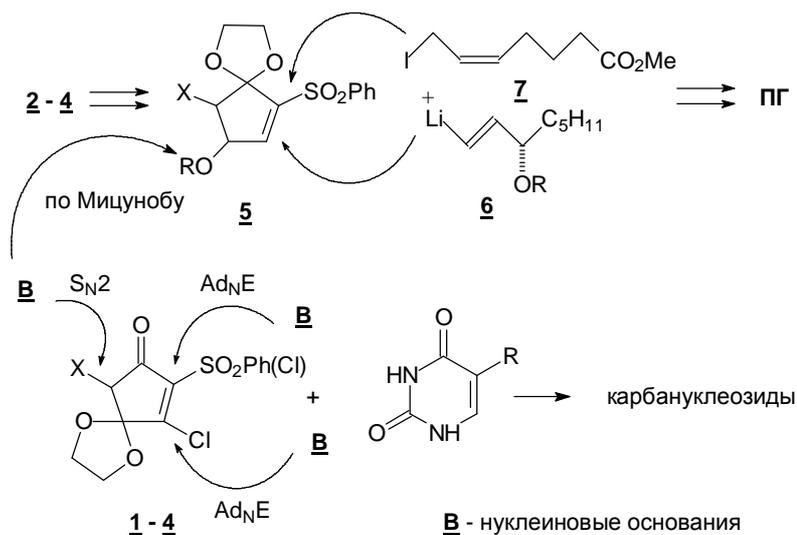


Как показала практика трехконвергентного синтеза ПГ циклопентеновые винилсульфоны имеют ряд преимуществ перед применяемыми циклопентенонами, поэтому представлялось перспективным использование в качестве винилсульфона соединения **5** (схема 2). В этом случае становится возможным присоединение к активированной фенилсульфонильной группой циклопентеновой двойной связи ω -цепи простагландина с участием виниллитиевого интермедиата **6** причем, после *one pot* алкилирования промежуточного α -фенилсульфонильного карбаниона аллилиодидом **7** снятие кетальной защиты осуществляется в стандартных условиях кислотного гидролиза. Кроме того, в отличие от купратов при использовании виниллитиевых реагентов **6** стадия алкилирования образующихся жестких промежуточных α -сульфонилкарбанионов аллилиодидом **7** должна протекать быстрее и с более высокими выходами. Поэтому, для последующей разработки вариантов трехконвергентного подхода к простагландинам было запланировано получение ключевого модифицированного производного гидроксциклопентенона **5**.

Альтернативное направление использования блоков **1-4** – это конструирование на их основе структур новых карбануклеозидов – потенциальных противовирусных средств. Достаточно четко видны возможные варианты взаимодействия (реакции замещения:

Ad_NE, S_N2, по Мицунобу и др.) реакционноспособных блоков **1-4** с нуклеиновыми основаниями (урацил и его производные).

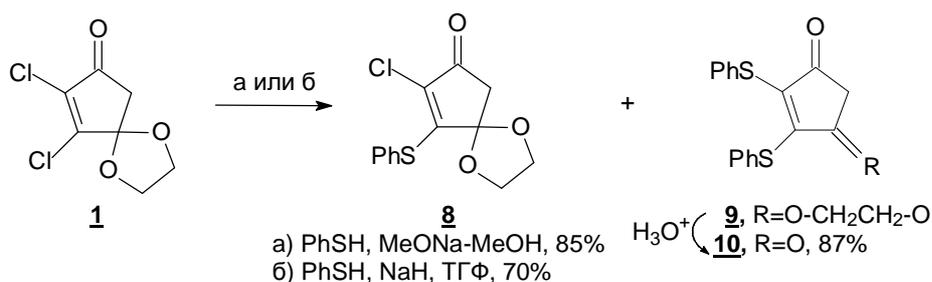
Схема 2



1. Синтез и реакции 2-хлор-3-фенилтио-4,4-этилендиоксициклопент-2-ен-1-она

Ключевым синтоном в синтезе кетала фенилсульфонилциклопентенона **4** выбран доступный из диметокситетрахлорциклопентадиена дихлорциклопентенон **2** (схема 3), который, как было показано ранее, легко вступает в реакции с различными С- и гетеронуклеофилами по Ad_NE-механизму.

Схема 3



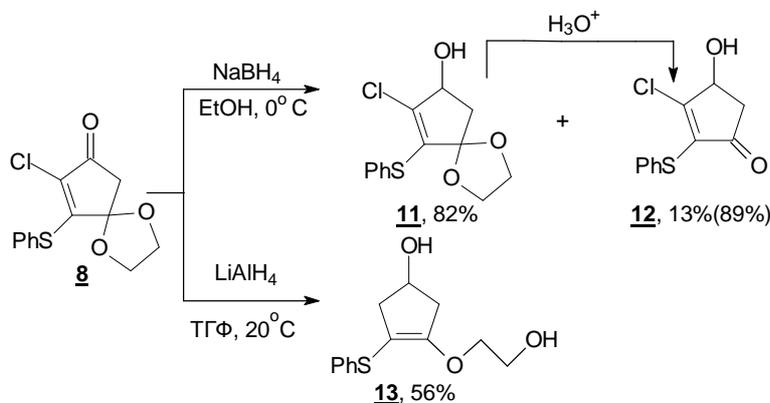
Согласно выбранной нами методологии синтеза винилсульфона **5**, первоначально взаимодействием дихлоркетона **2** с PhSNa в MeOH с хорошим выходом был получен фенилтиоциклопентенон **8**. Минорным продуктом этой реакции является бис-тиопроизводное **9** ($\approx 10\%$). Строение соединений **8**, **9** однозначно следует из данных спектров ЯМР ¹H и ¹³C. Дополнительным доказательством строения дисульфида **9** было получение кислотным гидролизом diketона **10** (87%), спектр ЯМР ¹³C которого, кроме сигналов ароматического фрагмента содержит только три сигнала [42.64 (C²), 152.54

(C²,C³) и 192.43 (C¹,C⁴)], что свидетельствует о симметричности его строения. Следует отметить, что при использовании в данной реакции в качестве основания NaN в ТГФ вместо MeONa в MeOH выход дисульфида **9** значительно увеличивается и достигает 25%.

Планируемые нами трансформации сульфида **8** в ключевой винилсульфон **5** включали восстановление кетофункции, восстановительное C²-дехлорирование и окисление сульфида до сульфона. С этой целью вначале были изучены восстановительные превращения соединения **8**, а именно его взаимодействие с NaBH₄, LiAlH₄, Zn-NH₄Cl в MeOH и в ТГФ.

Установлено, что гидридные реагенты дают разнотипные продукты (схема 4). В случае боргидридного восстановления сульфида **8** с последующей обработкой реакционной смеси ацетоном наряду с ожидаемым спиртом **11** был выделен гидроксициклопентенон **12**, являющийся единственным продуктом при кислотной обработке реакционной массы. Возможность легкого гидролиза подобных **11** кеталей в нейтральных средах отмечалась нами и ранее. Этот факт можно объяснить внутримолекулярным содействием гидроксильной группы.

Схема 4

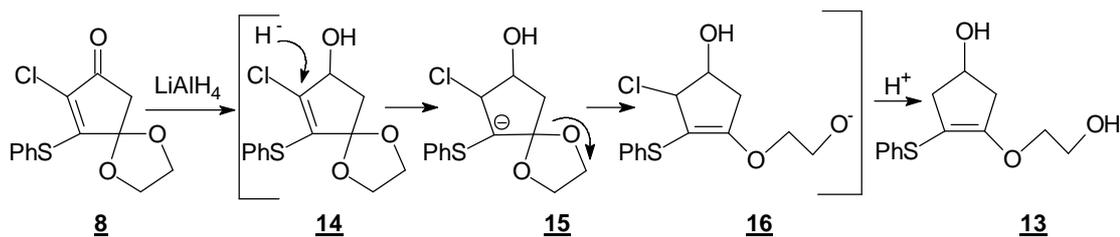


При восстановлении соединения **8** LiAlH₄ образуется аномальный продукт **13**, строение которого было доказано с помощью ЯМР- и ИК-спектроскопии: два характерных набора сигналов в спектре ЯМР ¹H дублета и дублета дублетов с J_{геМ} 15.4 и 18.7 Гц свидетельствуют о наличии в его структуре двух различных АВХ систем. О присутствии ОН-группы судили по полосам поглощения в области 3400 см⁻¹ в ИК-спектре диола **13**.

Представляет интерес возможный механизм образования аномального соединения **13**. По-видимому, в переходе **8**→**13** предполагаемый интермедиат **16** генерируется в результате протекания последовательных реакций восстановления кетогруппы сульфида **8** до спиртовой, насыщения двойной связи хлоргидрина **14** путем гидридного переноса и

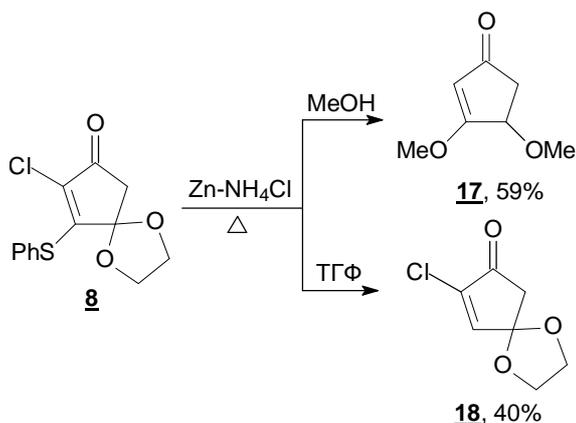
стабилизацией образующегося карбаниона **15** посредством раскрытия диоксаланового цикла. Соединение **13** образуется после восстановительного удаления sp^3 -связанного атома Cl и последующего протолиза енолята **16**.

Схема 5

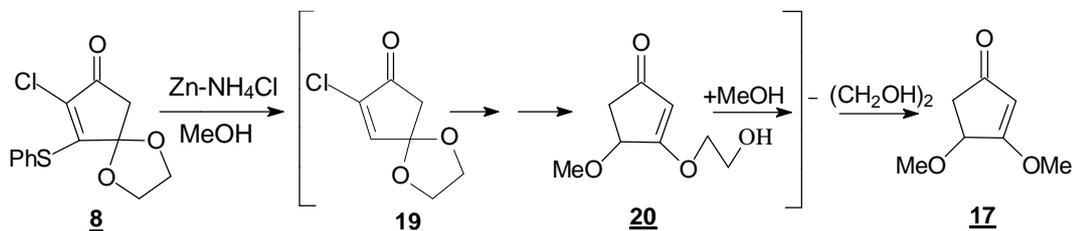


Кипячение изучаемого соединения с $Zn-NH_4Cl$ в MeOH также привело к необычному продукту восстановительных превращений сульфида **8** - диметоксипроизводному **17**. Подтверждением его строения является наличие в спектре ЯМР 1H двух синглетов CH_3O -групп при 3.47 и 3.92 м.д., синглета винильного протона C^2H , при 5.37 м.д. и характерных для АВХ системы пары дублета дублетов протонов C^5H_2 с $J_{гем}$ 17.7 Гц. Два слабopольных синглета 201.12 (C^1) и 186.95 (C^3) м.д. и сигнал метоксигруппы при 186.95 м.д. в спектре ЯМР ^{13}C свидетельствуют о наличии в структуре **17** β -метоксиеноновой системы. Замена в данной реакции MeOH на ТГФ с невысоким выходом приводила к соединению **18** – продукту восстановительного отщепления PhS-группы.

Схема 6



Возможный постадийный маршрут образования соединения **17** сводится к следующему. При воздействии на сульфид **8** системы $Zn-NH_4Cl$ в MeOH в первую очередь происходит восстановительное удаление PhS-группы, затем следуют стадия присоединения по Михаэлю к хлоренону **19** MeOH и синхронные процессы отщепления sp^3 -связанного атома Cl и раскрытия диоксаланового цикла. Переэтерификация образовавшегося енола **20** дает 3,4-диметоксициклопентенон **17**.

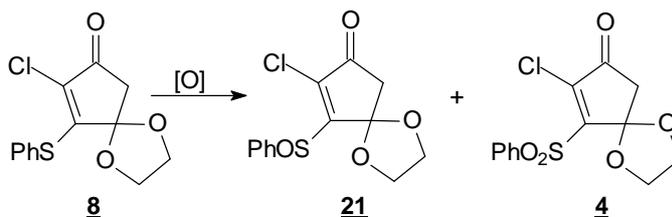


Следует отметить, что полученный боргидридным восстановлением сульфида **8** 4-гидрокси-2-фенилтиоциклопентенон **11** перспективен для использования в планируемых синтезах простаноидов.

2. Синтез и реакции 2-хлор-3-фенилсульфонил-4,4-этилендиоксициклопент-2-ен-1-она

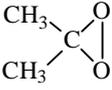
Ввиду того, что восстановление кетосульфида **8** осложнялось протеканием аномальных реакций, мы обратились к альтернативному варианту - получению нового блока - сульфона **4** для приложения в последующих восстановительных превращениях.

С этой целью было изучено окисление сульфида **8** пероксидом водорода - самым доступным и широко распространенным в окислительной практике получения сульфонов реагентом.



Показали, что при кипячении винилсульфида **8** с 10 экв. H_2O_2 в ацетоне селективно можно получить сульфоксид **21**, однако, конверсия сульфида **8** не превышала 25% (Табл.1). При использовании в этой реакции каталитических количеств $\text{Na}_2\text{WO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ отмечалось образование сульфоксида с невысоким выходом. Применение окислительной системы H_2O_2 - AcOH и варьирование соотношения субстрат/окислитель, условий реакции (температура и время) позволило селективно получить как желаемый сульфон **4**, так и продукт его неполного окисления - сульфоксид **21**. Последний также представляет синтетический интерес, так как известно, что подобные сульфоксиды вступают в реакции сопряженного присоединения с металлоорганическими соединениями и способны участвовать в различных перегруппировках, в связи с чем широко используются в синтезах природных соединений и их биологически активных аналогов.

Окисление 2-хлор-3-фенилтио-4,4-этилендиоксициклопент-2-ен-1-она
различными окислителями

Окислитель - растворитель	Субстрат/ окислитель, моль	Темпе- ратура, °С	Время, мин (ч)	Выход, % (соотношение продуктов ^а , 21:4)
H ₂ O ₂ ^б - Me ₂ CO	1:10	56	(6)	10 ^в (1:0)
H ₂ O ₂ – ТГФ, кат.	1:4:0.1	65	(10)	20 ^г (1:0)
H ₂ O ₂ – AcOH ^д	1:3	118	10	55 (1:0)
H ₂ O ₂ - AcOH	1:3	118	40	55 (9:1)
H ₂ O ₂ - AcOH	1:5	118	10	70 (3:2)
H ₂ O ₂ - AcOH	1:5	118	80	65 (2:3)
H ₂ O ₂ - AcOH	1:10	118	40	30 (0:1)
H ₂ O ₂ - AcOH	1:15	118	40	82 (0:1)
<i>m</i> -ХНБК	1:3.3	20	90	90 (5:95)
 , Me ₂ CO	1:2	20	30	95 (0:1)

а) Соотношение **21/4** определяли из данных спектров ЯМР ¹³C; б) 50%-ный водный р-р H₂O₂; в) конверсия субстрата ≈25%; г) кат.: Na₂WO₄·2H₂O, 10 моль %; д) ледяная уксусная кислота.

Доказательство структур соединений **4** и **21** сделано как на основании их спектральных данных (ИК, ЯМР ¹³C), так и на соотнесении значений их хроматографической подвижности (*R_f* на ТСХ). Сульфоксиды, как известно, более полярны по сравнению с сульфонами. Наиболее характеристичными в отношении структур сульфоксида **21** и сульфона **4** являются значения сигналов C³ в спектрах ЯМР ¹³C, равные 165.2 и 156.8 м.д. соответственно.

Окисление сульфида **8** *m*-ХНБК (3.3 экв., CH₂Cl₂, 20°C) приводило с высоким выходом и селективностью к сульфону **4**.

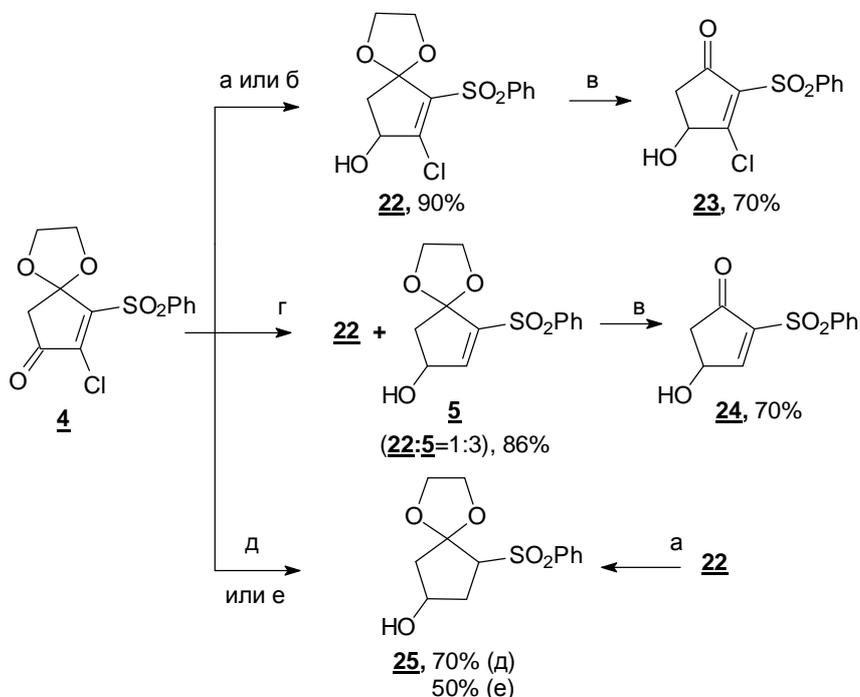
В последнее время в окислительную практику широко внедряется новый высокоэффективный окислительный реагент диметилдиоксيران. В растворе ацетона диметилдиоксيران (2 экв.) в мягких условиях (20°C) окисляет сульфид **8** до соответствующего сульфона **4** с количественным выходом.

С позиции оптимального сочетания выхода, селективности реакции, простоты выполнения эксперимента и доступности окислительного реагента для дальнейшей наработки базисного сульфона **4** мы остановились на методе окисления сульфида **8** *m*-ХНБК.

После разработки удобного способа синтеза сульфона **4** мы приступили к исследованию следующих стадий - его восстановительных трансформаций в целевой винилсульфон **5**.

Эксперименты с доступными восстановителями NaBH_4 и LiAlH_4 показали, что в зависимости от условий реакции могут восстанавливаться карбонильная группа, двойная связь и винильный атом хлора при C^2 . В целом, гидридное восстановление сульфона **4** в зависимости от количества реагента, температуры и времени проведения реакции, условий разложения приводило к сульфонам различного строения **22-25**.

Схема 9



а) 1.0 экв. NaBH_4 , EtOH - ТГФ (1:1), 0°C , 20 мин., затем Me_2CO ; б) 4.0 экв. NaBH_4 , 4.0 экв. $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, MeOH , -30°C , 1 ч, затем Me_2CO ; в) H_3O^+ ; г) 1.5 экв. NaBH_4 , EtOH - ТГФ (1:1), 0°C , 1 ч, затем Me_2CO ; д) 2.0 экв. NaBH_4 , EtOH - ТГФ (1:1), 20°C , 4 ч, H_3O^+ ; е) 2.0 экв. LiAlH_4 , Et_2O - ТГФ (1:1), 20°C , 4 ч, H_3O^+ .

Так, при использовании 1 экв. NaBH_4 или системы $\text{NaBH}_4\text{-CeCl}_3$ при 0°C в смеси EtOH -ТГФ с последующей обработкой в мягких условиях удалось провести хемоселективное 1,2-восстановление кетогруппы сульфона **4** с получением гидроксикетала **22**. Как и в сульфиде **13**, диоксалановая защитная группа в соединении **22** предрасположена к гидролизу, частичное образование кетоспирта **23** наблюдается даже

при обработке реакционной массы водой. Интерпретацию данного факта мы также связываем с внутримолекулярным содействием гидролизу свободной ОН-группы в соединении **22**.

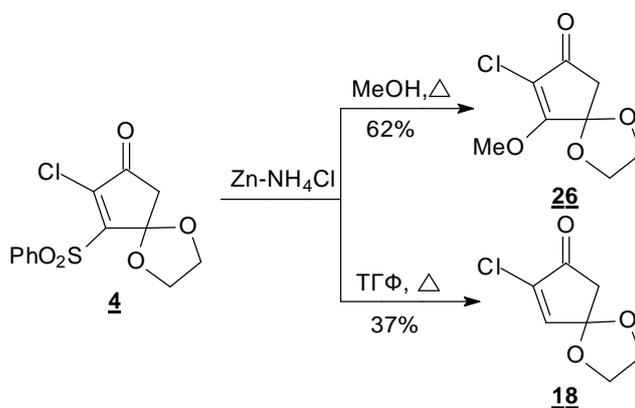
Увеличение количества гидридного реагента до 1.5 моль и продолжительности реакции (1 ч) привели к смеси кеталей **22** и **5** в соотношении 1:3, легко разделяемых колоночной хроматографией на силикагеле.

Как и в случае гидроксикетала **22** кеталь **5** легко превращается в соответствующий гидроксикетон **24** при обработке слабокислыми водными растворами. Еноновая система в соединениях **23**, **5**, **24** однозначно доказывается присутствием в спектрах ЯМР ^{13}C слабопольного синглета C^3 при 163.42 м.д. и дублета при 163.92 м.д., соответственно. Кроме того, о наличии винильного протона в винилсульфонах **5** и **24** можно судить и по слабопольным дублетам в спектре ЯМР ^1H при 6.11 и 6.2 м.д. (J 2.2 и 2.5 Гц), соответственно.

При дальнейшем увеличении количества реагента (2 экв. NaBH_4), времени реакции и проведении ее при комнатной температуре или использовании LiAlH_4 образуется продукт полного восстановления - спирт **25**. В отличие от кетала **22** диоксалановая защита в спирте **25** более устойчива и не гидролизуется при кислотной обработке реакционной массы, что, по-видимому, связано с конформационными или иными изменениями в молекуле, исключающими эффект содействия гидроксильной группы. Циклопентанол **25** может быть получен и путем гидридного восстановления ненасыщенного спирта **22**.

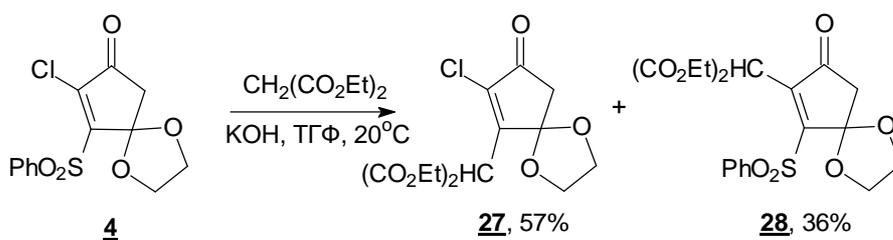
Аналогично фенилтиопроизводному **8** были предприняты попытки восстановительного дехлорирования сульфона **4** Zn в мягких условиях (схема 10). При использовании системы $\text{Zn-NH}_4\text{Cl}$ в среде MeOH наблюдалось образование метоксипроизводного **26**. При замене растворителя на ТГФ с невысоким выходом получили монохлорпроизводное **18**.

Схема 10



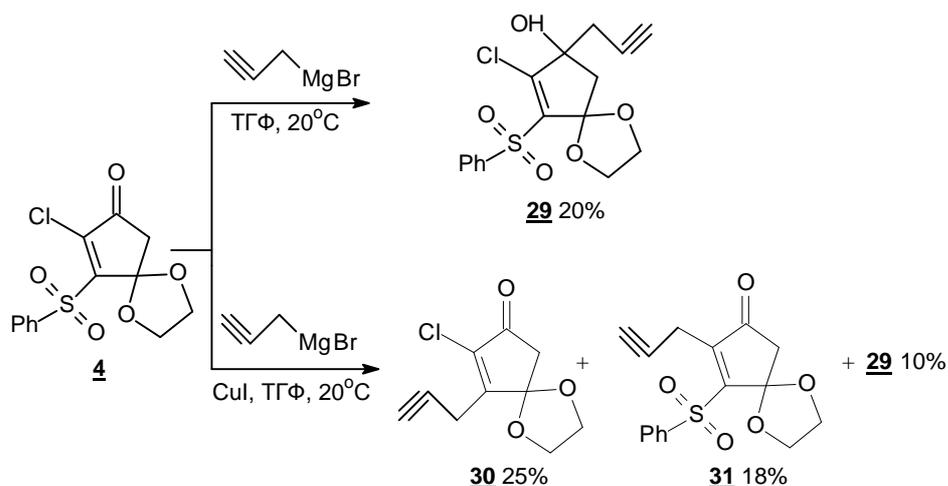
С целью расширения синтетического потенциала ненасыщенного кетосульфона **4** нами были изучены его реакции с С-нуклеофилами. Взаимодействие с малонатом калия показало, что замещение возможно при обоих винильных атомах углерода. Примечательно, что фенилсульфонильная группа оказалась более подверженной реакции замещения, чем винильный атом хлора, и соединения **27** и **28** были получены в соотношении 3:2 (схема 11). Очевидно, такой результат реакции связан с более сильным электроноакцепторным влиянием кетогруппы на β-углеродный атом в сопряженной системе молекулы **4**.

Схема 11



Взаимодействие фенилсульфонилциклопентенона **4** с более сильным, чем малонат-анион С-нуклеофилом, пропаргилмагнийбромидом в ТГФ, как и предполагалось, протекало с образованием продукта 1,2-присоединения – спирта **29**.

Схема 12

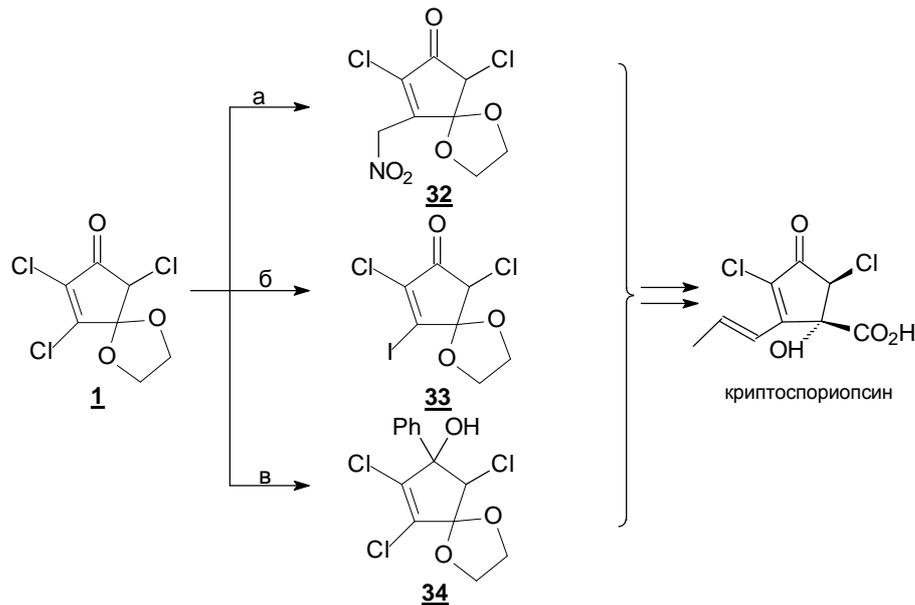


3. Синтез и реакции 2,5-дихлор-3-фенилсульфонил-4,4-этилендиоксициклопент-2-ен-1-она

Простое сравнение строения криптоспориопсина, природного циклопентаноида антифунгального действия, и исходного трихлорциклопентенона **1** четко показывает

родственность этих структур и вполне реальную возможность получения криптоспориопсина из последнего. Однако несколько предпринятых нами попыток осуществить синтез криптоспориопсина из кетона **1** через соединения **32-34** оказались безуспешными из-за затруднений, возникших на последующих стадиях. В связи с этими обстоятельствами усилия были направлены на получение и использование сульфона **3**.

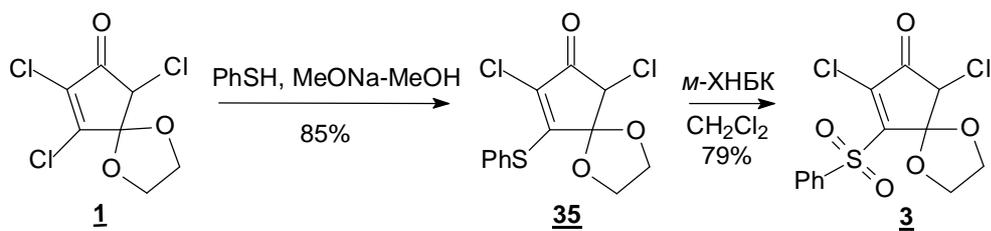
Схема 13



а) 2.0 экв. CH_3NO_2 , NaH, ТГФ; б) 5.0 экв. NaI, MeCOEt, Δ ;
в) 1.5 экв. PhMgBr , Et_2O .

На пути к **3** описанным ранее способом из трихлорциклопентенона **1** получили сульфид **37** и далее, по отработанной для сульфида **8** методике, окислением *m*-хлорнадбензойной кислотой - целевой сульфон **3**.

Схема 14

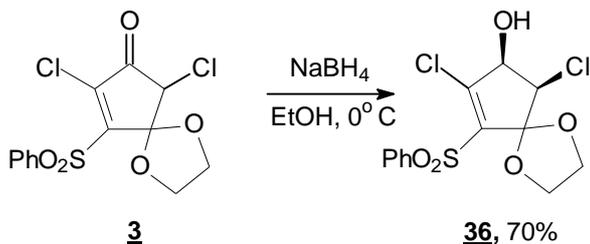


Следует отметить, что по сравнению с дихлорциклопентеноном **2** и сульфидом **8**, обе описанные реакции протекают быстрее и с лучшими выходами, что, предположительно, обусловлено наличием атома хлора при C^5 , который активизирует молекулу.

Для оценки реакционной способности енонового фрагмента были изучены реакции циклопентенона **3** с NaBH_4 и C-нуклеофилами. Восстановление циклопентенона **3** NaBH_4 несмотря на наличие активированной двойной связи, протекало без ее насыщения,

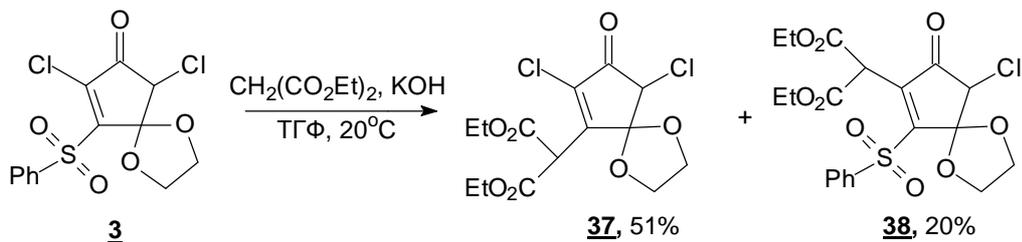
стереоселективно приводя к спирту **36**. Цис-расположение заместителей OH и Cl в соединении **36** следует из данных спектра ЯМР ^1H , об этом свидетельствует наличие в спектре дублетных сигналов H^1 и H^5 с J 6.6 Гц.

Схема 15



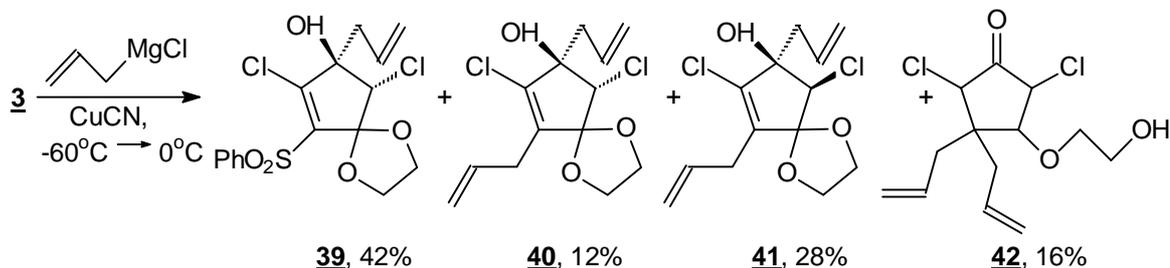
Далее были исследованы реакции сульфона **3** с калийпроизводным малонового эфира и аллилкупратным реагентом. Так, взаимодействие соединения **3** с калиймалоновым эфиром с хорошим выходом привело к смеси двух продуктов замещения $\text{Ad}_\text{N}\text{E}$ -типа sp^2 -связанных уходящих групп (SO_2Ph и Cl) – соединениям **37** и **38** в соотношении 2:5. Результат реакции свидетельствовал о значительной предпочтительности замещения C^3 - SO_2Ph , а получение соединения **38** представляло собой нетривиальный пример C^2 -замещения в подобных системах.

Схема 16



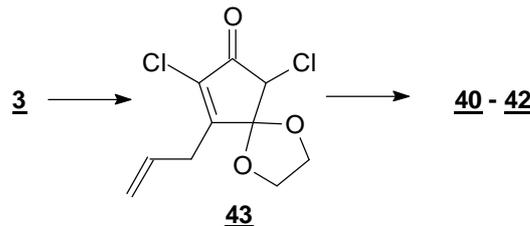
С целью введения в молекулу винилсульфона **3** аллильной группы и последующей ее изомеризации в изопропенильную – для выхода к предшественнику криптоспориопсина – было изучено катализируемое CuCN взаимодействие сульфона **3** с аллилмагниихлоридом. Поведение циклопентенона **3** в этой реакции было неоднозначным: с высоким общим выходом получена смесь соединений **39-42**.

Схема 17



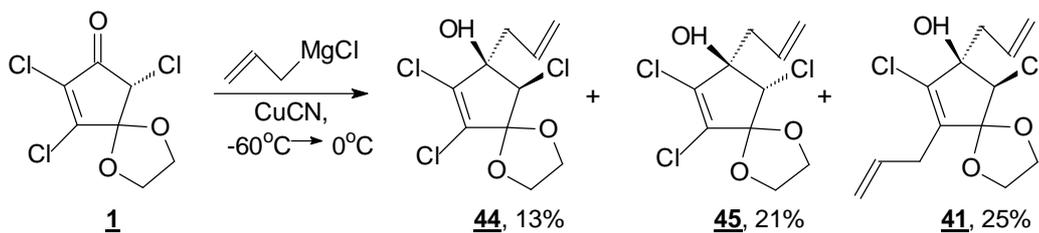
По-видимому, при использовании аллилкупрата наряду с C^3 -замещением (соединения **40-42**) происходила конкурентная реакция 1,2-присоединения по кетогруппе сульфона **3** (соединение **40**), причем, образовавшийся 1,2-аддукт **39** далее не реагировал, в то же время ожидаемый первичный продукт 1,4-присоединения по кетогруппе кетон **43** полностью трансформировался в смесь **40-42**.

Схема 18



Для сравнения реакционной способности сульфона **3** и исходного хлорциклопентенона **1** изучена реакция последнего с аллилкупратным реагентом в аналогичных для циклопентенона **3** условиях. И в этом случае преобладающим (2:1) направлением реакции было 1,2-присоединение аллильного нуклеофила к $C=O$ -группе циклопентенона с образованием смеси аддуктов **44**, **45** и **41**.

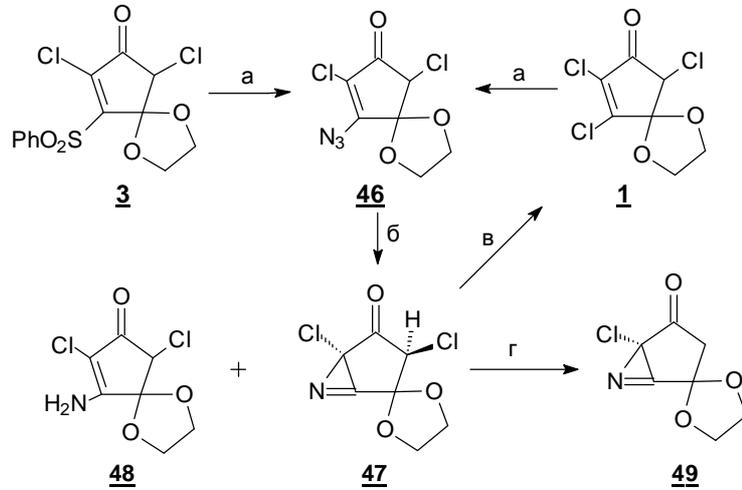
Схема 19



В спектрах ЯМР ^{13}C стереоизомерных хлоргидринов **40** и **41**, **44** и **45**, а также енона **39** весьма характеристичны сигналы C^5-Cl и CH_2 -группы близлежащего аллильного фрагмента. Из-за эффекта стерического сжатия эти сигналы в *транс*-хлоргидринах **40** и **45** находятся в более сильном поле, чем в соответствующих *цис*-хлоргидринах **41** и **44**. Кроме того, в спектрах ЯМР 1H *транс*-хлоргидринов **40** и **45** значительны различия в сдвигах диастереотопных метиленовых протонов аллильной группы.

Таким образом, из-за высокой реакционной способности карбонила **3** в отношении аллилкупрата затруднено селективное получение желаемого аддукта **43**.

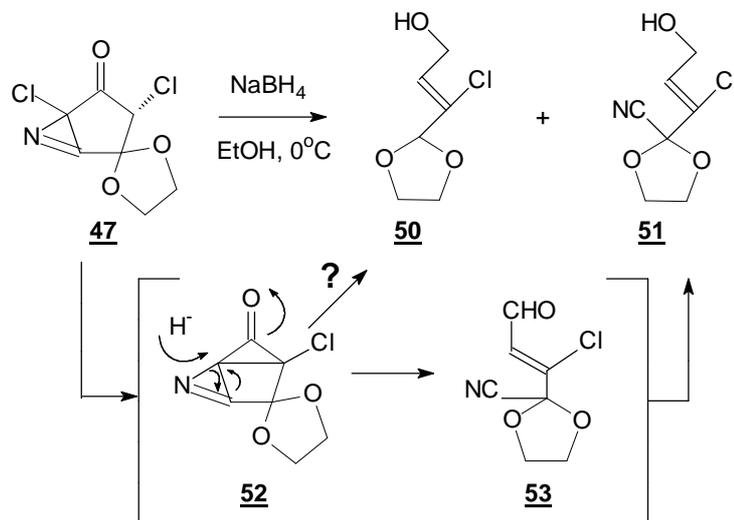
Интересные результаты получены при изучении реакции хлорциклопентенон **1** и **3** с азид-анионом. Показано, что циклопентеноны **1** и **3** реагируют с NaN_3 исключительно с образованием азида **46** – продукта замещения C^3-Cl и фенилсульфонильной группы, что указывает на заметную поляризованность двойной связи соединений **1** и **3** (C^3 -присоединение аниона N_3^-).



а) NaN_3 , ТГФ, 20°C (71% из **3**, 82% из **1**); б) CHCl_3 , 60°C , (**47**, 70% и **48**, 10%)
 в) $\text{Zn-TГФ-NH}_4\text{Cl}$, 65°C (20%); г) 20%-водн. HCl , Me_2CO (60%).

Вследствие высокой внутренней напряженности азириин **47** проявлял необычные свойства. Так, при выдерживании в растворе хлороформа или смеси этилацетат-гексан в течение продолжительного времени (2-3 недели) азириин **47** нацело превращался в кристаллический амин **48**. Кислотный гидролиз азириина **47** действием 20%-ной водн. HCl в Me_2CO приводил к исходному трихлоркетону **1**, а реакция восстановительного дехлорирования системой $\text{Zn-NH}_4\text{Cl}$ в ТГФ проходила с образованием частично дехлорированного азириина **49**.

Крайне необычно протекала и реакция восстановления индивидуального азириина **47** NaBH_4 в этаноле: наблюдалось образование сложной смеси соединений, хроматографированием которой на колонке с SiO_2 удалось выделить аллиловые спирты **50** и **51**.



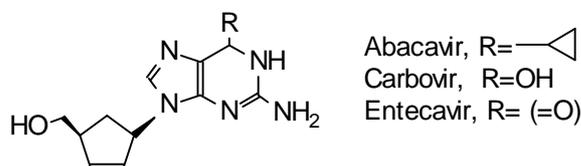
Возможные пути образования этих спиртов не совсем ясны. Можно лишь предположить, что в условиях реакции азириин **47** претерпевает быструю енолизацию с генерированием высоконапряженного интермедиата Фаворского **52** (возможные варианты восстановления карбонила и имина не реализуются!), способного претерпевать коартактного типа реакцию восстановительного циклораскрытия с образованием непредельного альдегида **53** и далее аллилового спирта **51**. Видимо, иные варианты перегруппировки интермедиата **52** с выбросом CN-аниона приводят к соединению **50**.

В спектральных данных азирина **47** обращает на себя внимание заметный сильнопольный сдвиг сигнала карбонила в спектре ЯМР ^{13}C (δ_{CO} 175.10 м.д.) и слабопольный, по сравнению с **1** и **46**, сдвиг сигнала CHCl (δ 6.10 м.д.) в ЯМР ^1H спектре. Наблюдаемые различия в сдвигах сигналов ^1H и ^{13}C азирина **47** вероятно обусловлены сдвигающим влиянием *цис*-ориентированного атома Cl при C^2 на H^5 и анизотропным, сдвигающим в сильное поле, эффектом α -азиринового цикла на карбонильную группу.

Полученные бициклические азирины **47** и **49** представляют безусловный интерес не только в плане их синтетического, но и, в связи с обнаружением ряда природных антибиотиков азириновой структуры (азириномицин, антазирин и др.), фармакологического потенциала.

4. Использование циклопентенонов **1-4** в синтезе карбануклеозидов

В настоящее время наиболее значимыми в терапии и лечении вирусных инфекций являются средства на основе нуклеозидов. Однако более перспективны их карбануклеозидные аналоги, у которых в фуранозной части нуклеозидов атом кислорода заменен на группу CH_2 . Карбануклеозиды, в отличие от родоначальных фуранозидов, менее токсичны и метаболически более стабильны по отношению к фосфорилазам и гидролазам, быстро расщепляющим гликозидную связь в нуклеозидах. Среди них - разрешенные к применению анти-HIV препараты: Carbovir, Abacavir, Entecavir (лечение HSV-инфекций) и др.

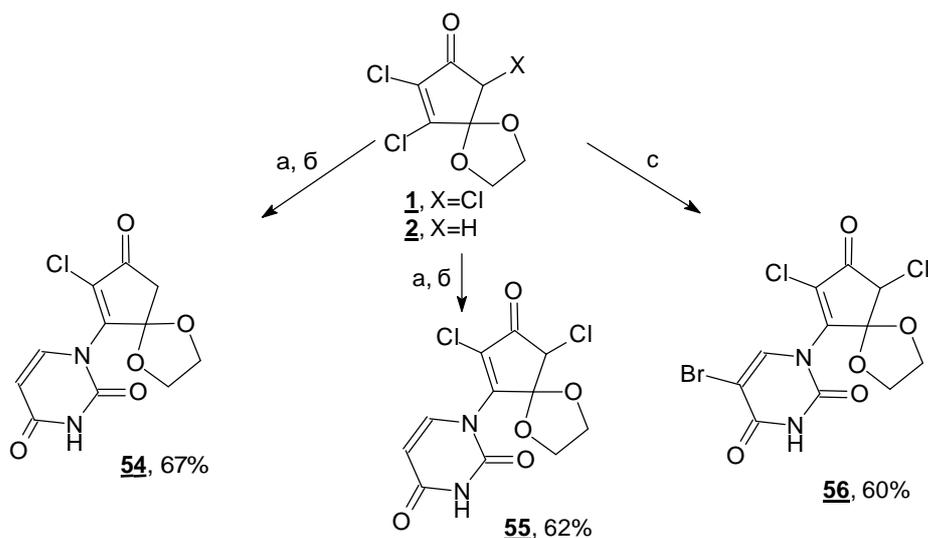


В связи с быстрой адаптацией организма к лекарственным средствам, и соответственно, необходимостью поиска новых лекарств, а также учитывая способность хлоренонов легко вступать в реакции $\text{Ad}_\text{N}\text{E}$ -замещения с различными

гетеронуклеофилами, исследуемые цикlopентеноновые блоки **1-4** казались подходящими объектами для введения в реакцию с нуклеиновыми основаниями с целью выхода к новым типам полигетерофункционализированных карбануклеозидов. Предполагалось, что высокоактивные Cl-, и PhSO₂-модифицированные цикlopентеноновые блоки могли бы реагировать и с такими слабыми N-нуклеофилами, какими являются нуклеиновые основания, в частности с запланированными урацилом и его производными.

Первоначально было изучено взаимодействие исходного дихлоренона **2** с урацилом (1.5 экв.) в присутствии гидрида натрия в среде ТГФ. Эксперимент показал гладкое протекание Ad_NE-типа реакций замещения, однако в ходе его проведения мы столкнулись с некоторыми трудностями. Из-за плохой растворимости урацила в большинстве органических растворителей в качестве соразтворителя мы использовали ДМСО, что осложняло процесс выделения и очистки целевого продукта. Оказалось, что хроматографическая подвижность ДМСО, урацила и продукта почти одинаковы, из-за чего выделение продукта в чистом виде колоночной хроматографией на силикагеле было весьма затруднительным. Кроме того, ввиду низкой, сравнимой с урацилом, растворимостью полученного аддукта, при хроматографировании смесь приходилось наносить на колонку в виде суспензии, что также отрицательно влияло на качество разделения продуктов.

Схема 22



а) Ur (1.5 экв.), NaH, ДМСО-ТГФ, 20°C; б) Ur (1.5 экв.), NaOH, ТГФ-Н₂O, 80°C.
 с) 5-BrUr (1.5 экв.), NaOH, ТГФ-Н₂O, 80°C.

Более удобным оказалось проведение реакции в водном растворе щелочи при кипячении с последующей перекристаллизацией выпадавшего в процессе реакции кристаллического осадка из водного MeOH. В результате этой модификации время

5. Биологическая активность синтезированных соединений

В лаборатории Института клеточного и внутриклеточного симбиоза УрО РАН (г.Оренбург) ряд синтезированных соединений – **3**, **4**, **8**, **35** и **55** – был исследован на антиоксидантную активность.

Определение антиоксидантной активности (АОА) осуществлялось на анализаторе «Цвет Яюза-01-АА» амперометрическим способом. Полученные значения АОА (АОА – это относительная величина, измеряется относительно стандартного известного сильного окислителя, в конкретном случае – дигидрохлоркварцетина) были измерены для 1% растворов (1 мл растворителя – 1 мг вещества), в качестве стандарта использовался 1% раствор кверцетина., известного сильного антиоксиданта. Результаты исследований показали, что наибольшую АОА проявил сульфид **8**.

Номер соединения	АОА (мг/г)
3	0.5
4	0.8
8	3.3
35	0.1
55	0.3

ВЫВОДЫ

1. Предложены новые циклопентеновые блоки - 2-хлор- и 2,5-дихлор-3-фенилтио-4,4-этилендиоксициклопент-2-ен-1-оны и изучены некоторые аспекты их приложения в синтезе биоактивных циклопентеноидов.
2. Обнаружена необычная, протекающая под действием LiAlH_4 , реакция циклораскрытия 2-хлор-3-фенилтио-4,4-этилендиоксициклопент-2-ен-1-она с образованием 3-фенилтио-4-(α -гидроксиэтилокси)-циклопент-3-ен-1-ола, найден практичный одностадийный вариант трансформирования 2-хлор-3-фенилтио-4,4-этилендиоксициклопент-2-ен-1-она действием системы $\text{Zn-NH}_4\text{Cl}$ (кат.)-MeOH (или ТГФ) в синтетически ценные циклопентеновые блоки – 3,5-диметокси- и 2-хлор-4,4-этилендиоксициклопент-2-ен-1-оны.
3. Селективным окислением 2-хлор- и 2,5-дихлор-3-фенилтио-4,4-этилендиоксициклопент-2-ен-1-онов получены соответствующие высокоактивированные фенилсульфонилсодержащие циклопентеновые блок-синтоны, восстановлением одного из них, а именно 2-хлор-3-фенилсульфонил-4,4-этилендиоксициклопент-2-ен-1-она, получен

- этиленкеталь 2-фенилсульфонил-3-гидроксициклопент-2-ен-1-она, перспективный для использования в синтезе простагландинов по схеме тройного конвергентного сочетания.
4. В реакциях 2-хлор- и 2,5-дихлор-3-фенилсульфонил-4,4-этилендиоксициклопент-2-ен-1-онов с некоторыми С- и N-нуклеофилами показана возможность «двойного» $Ad_N E$ -замещения sp^2 -связанных атома С1 или SO_2Ph -группы.
 5. Осуществлен синтез высоконапряженных Δ^1 -азиринов топологии бицикло[3.1.0]гексана. Показано, что в реакциях боргидридного восстановления Δ^1 -дихлоразирина претерпевает трудноконтролируемые необычные превращения в ациклические продукты аллильно-спиртовой природы; в системе $Zn-NH_4Cl$ -ТГФ происходит селективное C^3 -дехлорирование с образованием соответствующего Δ^1 -хлоразирина, а в условиях кислотного гидролиза (водн. HCl) дает 2,3,5-трихлор-4,4-этилендиоксициклопент-2-ен-1-он.
 6. Взаимодействием 2,3-дихлор-, 2,3,5-трихлор-, 2-хлор- и 2,5-дихлор-3-фенилсульфонил-4,4-этилендиоксициклопент-2-ен-1-онов с урацилом и его производными получены представители sp^2 -связанных карбануклеозидов новой топологии.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. Иванова Н.А., Хусаинова А.А., Шангираева Ф.Г., Ахметвалеев Р.Р., Мифтахов М.С. Синтез и особенности восстановительных превращений 2-хлор-3-фенилтио-4,4-этилендиоксициклопент-2-ен-1-она // Журн. орг. химии. – 2003. - Т. 39. - Вып. 10. - С. 1558-1560.
2. Иванова Н.А., Шангираева Ф.Г., Мифтахов М.С. Синтез 3-фенилсульфонилциклопент-2-ен-1-она и его этиленкеталя // Журн. орг. химии. – 2003. - Т. 39. - Вып. 11. - С. 1721-1724.
3. Шавалеева Г.А., Иванова Н.А., Усманова Ф.Г., Ахметвалеев Р.Р., Мифтахов М.С. Взаимодействие 2,3,5-трихлор-4,4-этилендиоксициклопентенона с некоторыми амбидентными нуклеофилами. Стерически загруженные полигетерофункционализованные азирины топологии бицикло[3.1.0]-гексана // Журн. орг. химии. - 2004. - Т. 40. - Вып. 10. - С. 1569-1573.
4. Усманова Ф.Г., Иванова Н.А., Мифтахов М.С. 2,3-Дихлор-3-фенилсульфонил-4,4-этилендиокси-2-циклопентен-1-он в реакциях нуклеофильного замещения и присоединения // Журн. орг. химии. – 2005. - Т. 41. - Вып. 4. - С. 562-566.

5. Шангираева Ф.Г., Шайнурова А.М., Иванова Н.А. Синтез и особенности восстановительных превращений 2-хлор-3-фенилтио-4,4-этилендиоксициклопент-2-ен-1-онов // Тезисы докладов V Молодежной научной школы-конференции по органической химии. – Екатеринбург. – 2002. - С. 482.
6. Шангираева Ф.Г., Иванова Н.А., Мифтахов М.С. Синтез и особенности восстановительных превращений 2-хлор-3-фенилсульфонил-4,4-этилендиоксициклопент-2-ен-1-она // Тезисы докладов XV Международной научно-технической конференции «Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии». – Уфа. – 2002. - С. 49.
7. Шангираева Ф.Г. Синтез и особенности восстановительных превращений 2-хлор-3-фенилсульфонил-4,4-этилендиоксициклопент-2-ен-1-она // Тезисы докладов XL Международной научной студенческой конференции «Студент и научно-технический прогресс». – Новосибирск. – 2002. - С. 146.
8. Иванова Н.А., Усманова Ф.Г. Взаимодействие 3-фенилсульфонил-2-хлор-4,4-этилендиоксициклопент-2-ен-1-она с С-нуклеофилами // Тезисы докладов Молодежной научной школы-конференции «Актуальные проблемы органической химии». – Новосибирск. – 2003. – С. 144.

Соискатель:

Шангираева Ф.Г. сменила фамилию на Усманову Ф.Г.