

На правах рукописи

Егоров Виктор Анатольевич

**ХЛОРСОДЕРЖАЩИЕ КРОСС - СОПРЯЖЕННЫЕ
ЭКЗОАЛКИЛИДЕНЦИКЛОПЕНТЕНОНЫ**

02.00.03 - Органическая химия

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Уфа – 2008

Работа выполнена в Институте органической химии Уфимского научного центра Российской Академии наук.

Научный руководитель: доктор химических наук,
доцент
Гималова Фануза Арслановна

Официальные оппоненты: доктор химических наук,
профессор
Куковинец Ольга Сергеевна

кандидат химических наук,
доцент
Комиссарова Наталия Григорьевна

Ведущая организация: Институт нефтехимии и катализа
РАН

Защита диссертации состоится 28 ноября 2008 г. в 14⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 002.004.01 в Институте органической химии УНЦ РАН по адресу: 450054, Уфа, пр. 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 27 октября 2008 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор химических наук, профессор

Ф.А. Валеев

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Природные соединения циклопентеновой структуры, содержащие атом хлора в циклической еноновой части (хлорвулоны, пунагландины, криптоспориопозин и др.), показывают широкий спектр биологической активности (антивирусная, антибактериальная, антифунгальная, противораковая и др.) и, в основном, более активны, чем их аналоги без хлора. В синтезе подобных структур и родственных им фармакологически перспективных соединений хеморациональными исходными представляются впервые разработанные в ИОХ УНЦ РАН трихлорциклопентеноны из гексахлорциклопентадиена. Проведение целенаправленных изысканий по синтезу новых разнотипно-функционализированных хлорсодержащих циклопентенонов и алкилиденциклопентенонов, а также би- и трициклических структур на основе указанных трихлорциклопентенонов представляет безусловный научный и практический интерес.

Настоящая работа выполнена в соответствии с планом 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) и при финансовой поддержке Федерального Агентства по Науке и Инновациям (Госконтракт 02.512.12.2015).

Цель работы. Синтез новых полигетерофункционализированных циклопентенонов на основе 4,4-диметокси(этилендиокси)-2,3,5-трихлорциклопентенонов и их 5-алкил(арил)производных.

Научная новизна и практическая значимость. В реакциях 5-аллил- и 5-(1,1-диметил-2-пропен-1-ил)-4,4-диметокси-2,3,5-трихлор-2-циклопентенонов с N-бромсукцинимидом обнаружена тандемная реакция деблокирования ацетала с миграцией одной из метоксигрупп в терминальную двойную связь с образованием 5-(3-бром-2-метоксипропил)- и 5-(3-бром-1,1-диметил-2-метоксипропил)-2,3,5-трихлорциклопент-2-ен-1,4-дионов соответственно.

На примере 5-бензил-2,3,5-трихлорциклопент-2-ен-1,4-диона описан иницируемый I₂ вариант внутримолекулярной карбоциклизации с образованием 2,3,3а,9а-тетрахлор-1-оксоциклопента[а]индана.

Обнаружен необычный пример деблокирования диоксолановой защитной группы при взаимодействии 2,3-дихлор-4,4-этилендиоксициклопент-2-ен-1-она с MeONa в MeOH с образованием 3-гидрокси-2-хлорциклопент-2-ен-1,4-диона.

Описан нетривиальный пример альдольно-кетоновой самоконденсации 6,7-дихлор-1,4-диоксапиро[4.4]нон-6-ен-8-она, протекающей при “гашении” его Li-енолята уксусным ангидридом.

Предложен практичный вариант синтеза 5-замещенных трихлорциклопентенонов «one pot» реакцией 5,5-диметокси-1,2,3,4-

тетрахлорциклопентадиена и соответствующих спиртов в условиях межфазного катализа.

Предварительные биологические испытания показали, что 4-метокси-5-хлор-2-стирилиденциклопент-4-ен-1,3-дион в μM диапазоне концентраций при добавлении в культуру клеток крови обладает зависимой от концентрации способностью к подавлению пролиферативной активности лимфоцитов и цитотоксическим эффектом.

Апробация работы. Основные результаты исследований доложены на Республиканской научно-практической конференции «Успехи интеграции академической и вузовской науки по химическим специальностям» (Уфа, 2006), IV Всероссийской научной Интернет-конференции «Интеграция науки и высшего образования в области био- и органической химии и механики многофазных систем» (Уфа, 2006), на 18 Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Москва, 2007), на LXV Международной научной студенческой конференции «Студент и научно-технический прогресс» (Новосибирск, 2007), на X Молодежной конференции по органической химии (Уфа, 2007), на Международной научно-технической конференции «Китайско-российское научно-техническое сотрудничество. Наука – образование - инновации» (КНР, Харбин-Санья, 2008).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 5 статей в рекомендованном ВАК журнале и тезисы 7 докладов.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 127 страницах, состоит из введения, трех глав (литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальная часть), выводов, списка литературы (143 наименования) и приложения.

Автор выражает глубокую благодарность д.х.н., проф. М.С. Мифтахову за постоянное внимание и поддержку при выполнении данной работы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Практичный синтез хлорсодержащих циклопентенов из 5,5-диметокситетрахлорциклопентадиена

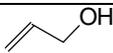
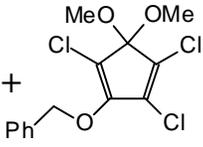
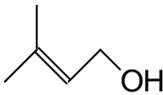
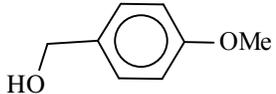
Ранее в нашей лаборатории были разработаны оригинальные реакции легкодоступного из гексахлорциклопентадиена диметоксипроизводного **1** с анионами спиртов аллильного, бензильного, пропаргильного и других типов, открывшие выход к новой серии хлорсодержащих циклопентенов (схема 1, путь А).

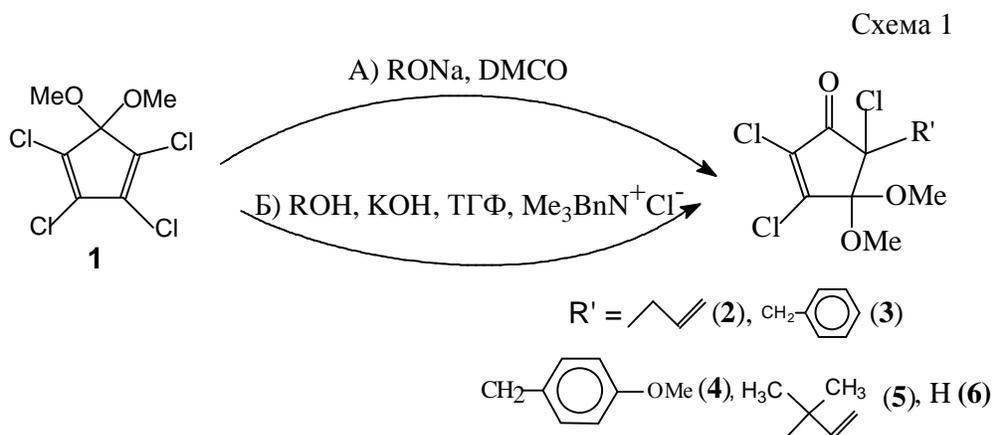
В последующем эти соединения были успешно использованы в конструировании структур биоактивных циклопентаноидов. Однако на этапе получения этих хлорциклопентенов имелись и некоторые неудобства,

связанные с необходимостью использования безводного диметилсульфоксида, трудно удаляемого после обработки реакционной массы, и отдельного приготовления алколюатов непосредственной реакцией огнеопасного металлического натрия со спиртами.

Мы разработали практичный метод синтеза базисных 5-R-4,4-диметокси-2,3,5-трихлорциклопентенонов из 5,5-диметокситетрахлорциклопентадиена и соответствующих спиртов с использованием гидроксида калия и катализаторов межфазового переноса. По новой «one pot» методологии из 5,5-диметокси-1,2,3,4-тетрахлорциклопентадиена и соответствующих спиртов в межфазных условиях с хорошими выходами были получены 5-аллил- (**2**), 5-бензил- (**3**), 5-п-метоксибензил- (**4**) и 5-(1,1-диметил-2-пропен-1-ил)- (**5**) -2,3,5-трихлор-4,4-диметоксициклопентеноны и 2,3,5-трихлор-4,4-диметоксициклопентенон **6** (схема 1, путь Б). Из числа испытанных в качестве органической фазы растворителей (бензол, толуол, хлористый метилен, тетрагидрофуран) наиболее оптимальным оказался ТГФ (табл.1).

Табл. 1. Условия получения и выход соединений **2-6** в реакции 5,5-диметокситетрахлорциклопентадиена со спиртами.

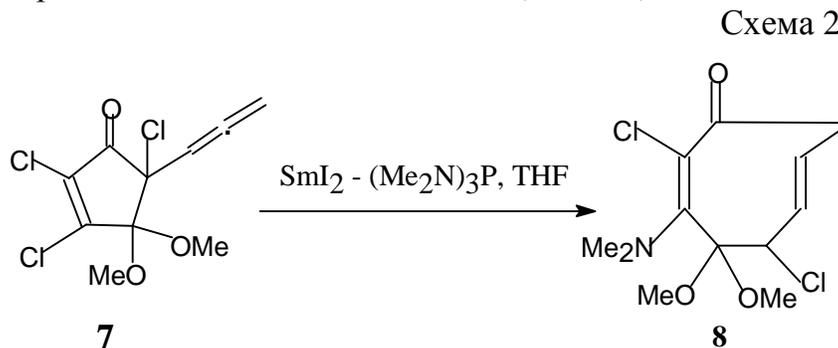
Спирт (ROH)	Продукт	Растворитель	Выход, %
	2 -/- -/- -/-	Бензол Толуол CH ₂ Cl ₂ ТГФ	48 56 70 68
	3 +  (1 : 1)	ТГФ	67 (общ.)
	5	ТГФ	42
	4	ТГФ	48
t-BuOH	6	ТГФ	52



Далее в работе исследованы превращения полученных хлорсодержащих циклопентенонов с аминами и аминокислотами, реакции карбоциклизации и др.

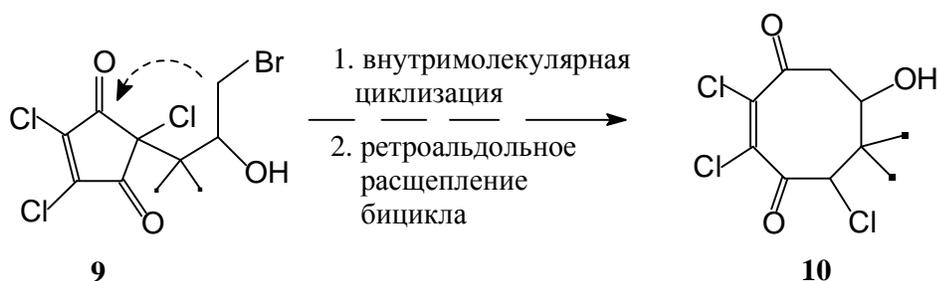
2. Превращения 4,4-диметокси-5-(1,1-диметил-2-пропен-1-ил)-2,3,5-трихлорциклопент-2-ен-1-она

гем-Диметильная группа встречается в структурах многих природных соединений, в частности, таковую содержит и 8-членное В-кольцо таксола. Ранее в нашей лаборатории была продемонстрирована принципиальная возможность SmI_2 -прототируемой внутримолекулярной циклизации 5-алленил-4,4-диметокси-2,3,5-трихлорциклопент-2-ен-1-она **7** в функционализированный Z,E-циклооктадиен **8** (схема 2).



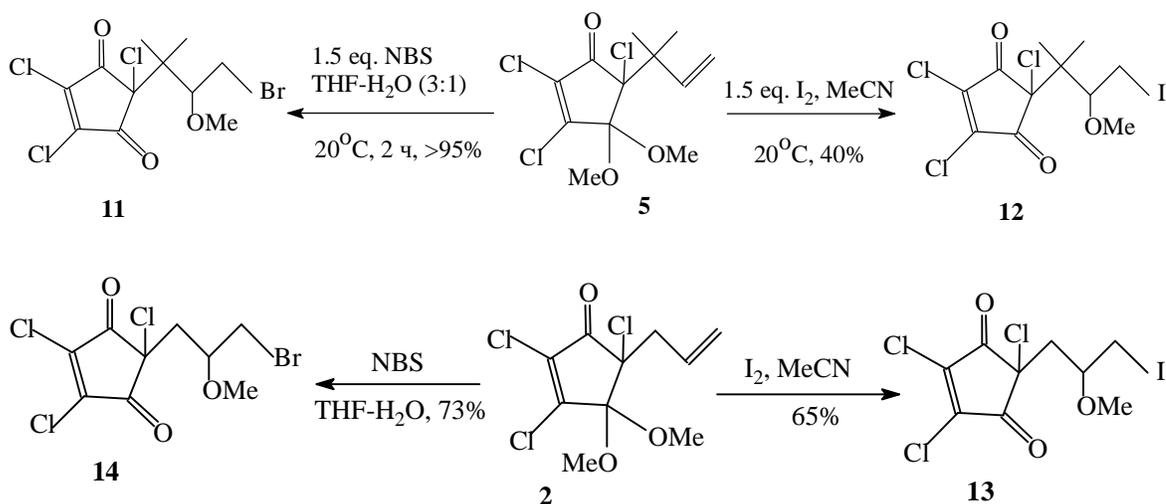
В продолжение этих исследований мы запланировали вариант синтеза хлорциклопентенонового блока **9**, который содержит соответствующий функционализированный боковой заместитель и пригоден для последующего вовлечения в реакции внутримолекулярной циклизации при содействии SmI_2 , Bu_3SnH или по реакции Реформатского α -бромкетона, получаемого из **9**, с выходом к эквивалентам В-кольца таксоидов **10** по нижеприведенному маршруту.

Схема 3



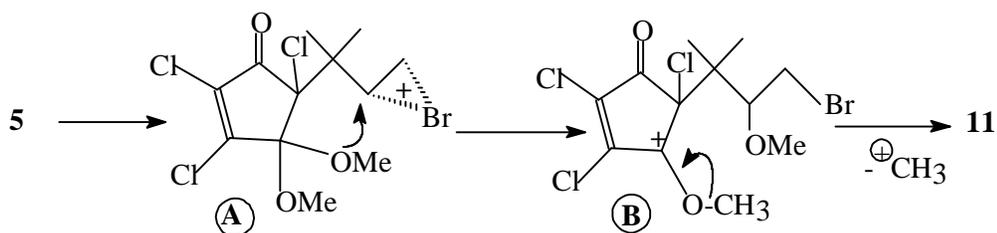
Введение гем-диметилсодержащего трихлорциклопентенона **5**, синтезированного из 3-метил-2-бутен-1-ола (пренола) и 5,5-диметокси-1,2,3,4-тетрахлорциклопентадиена **1** по описанной выше методике, в реакцию бромгидроксилирования с NBS в водном ТГФ привело с количественным выходом вместо ожидаемого бромгидрина **9** к метоксибромиду **11**. Аллилтрихлорциклопентенон **2** в условиях получения бромида **11** привел к кристаллическому метоксибромиду **14**. Родственное метоксибромиду **11** иодпроизводное **12** с умеренным выходом образуется в ходе взаимодействия алкена **5** с I_2 в MeCN, аналогично ранее описанному соединению **13**.

Схема 4



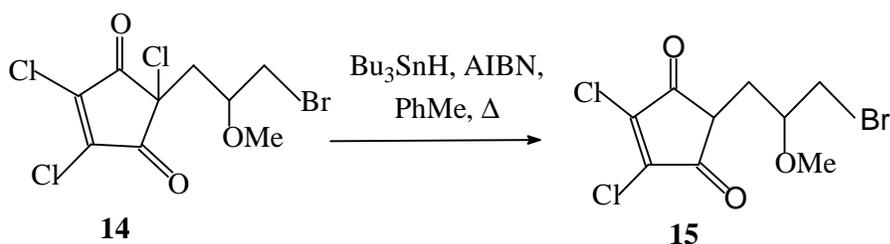
Возможный механизм реакции соединений **5** и **2** с NBS сводится к следующему. По-видимому, вначале образуется бромоний-катион **A**, который “отрывает” одну из OMe-групп с образованием интермедиата **B**, стабилизирующегося выбросом CH_3 -группы и образованием энергетически выгодной эндионовой системы.

Схема 5



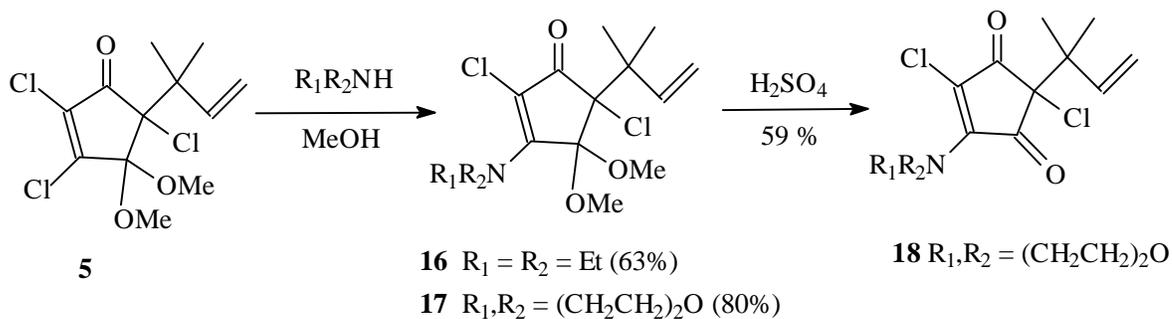
Полученные соединения **11**, **12** и **14** представлялись хорошими исходными в запланированных подходах к циклооктеновым таксоидным блокам типа **10**. Однако попытки циклизовать соединения **11** и **12**, а также менее затрудненный бромид **14** в циклооктеновое производное с использованием SmI_2 или Bu_3SnH не увенчались успехом. Циклопентендионы **11** и **12**, содержащие в боковой цепи гем-диметильную группу, видимо, из-за стерических затруднений не вступали в реакции циклизации при действии указанных реагентов, а дикетон **14** оказался толерантным к действию SmI_2 , а с Bu_3SnH реагировал с образованием продукта восстановительного дехлорирования **15**.

Схема 6



Далее нами синтезированы ряд 3-N-производных соединения **5** (схема 7). В стандартных условиях N-кетовинилирования подобных соединений (2-3 экв. амина в MeOH) были получены винилоговые амиды **16** и **17**, а также продукт гидролиза диметилацеталя **17** дикетон **18**.

Схема 7

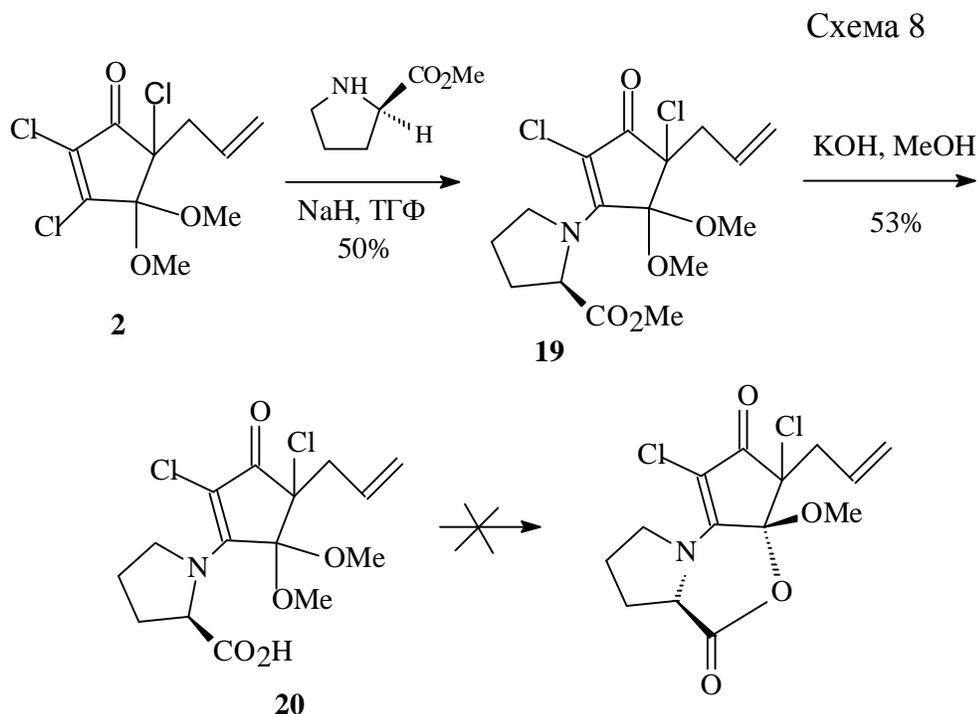


3. Взаимодействие 5-аллил-4,4-диметокси-2,3,5-трихлорциклопент-2-ен-1-она с аминокислотами

Ранее было показано, что некоторые из 3N-замещенных производных хлорциклопентенонов обладают антивирусной и противовоспалительной активностью. С целью расширения ассортимента таких соединений мы изучили реакции 5-аллил-4,4-диметокси-2,3,5-трихлорциклопент-2-ен-1-она **2** с некоторыми аминокислотами, в частности, с L-пролином и L-метионином.

В типичных условиях синтеза 3N-производных трихлорциклопентенона **2** (2,5-3 экв. первичного или вторичного амина в MeOH или бензоле, 20°C) в случае использования L-пролина происходило медленное образование трудноразделимой смеси продуктов. Поэтому мы изменили условия реакции и вместо аминокислоты использовали ее метиловый эфир и в качестве основания NaH в среде ТГФ; при этом ожидаемое 3N-производное **19** получено с выходом 54% (схема 8). Соединение **19** очищали колоночной хроматографией на силикагеле и далее гидролизовали в кислоту **20** в стандартных условиях (KOH, водн. MeOH).

Структура соединений **19**, **20** подтверждена данными ЯМР ^1H и ^{13}C спектров. Согласно этим данным соединение **19** представляет собой смесь диастереомеров в соотношении ~1:1, определенном по интенсивностям интегральных кривых сигналов CO_2Me -групп, о чём свидетельствует наличие в спектре ЯМР ^{13}C дублетных сигналов NCH_2 -группы при 44.69 и 43.34 м.д., NCH -группы при 62.39 и 61.60 м.д., а также удвоенные сигналы для C^3 , C^1 и C^5 атомов.

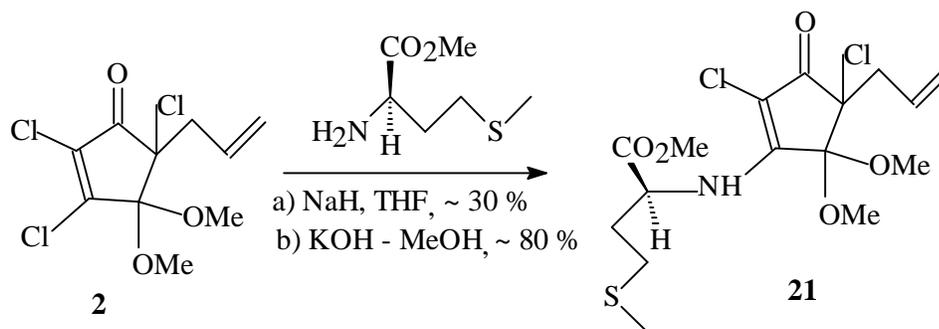


В спектре ЯМР ^1H соединения **19** протоны метоксикарбонильной группы резонируют в виде двух почти сливающихся синглетов при 3.67 и 3.68 м.д. Протоны двух метоксигрупп при C^4 представлены тремя синглетами при 3.50, 3.20 и 3.10 м.д. в примерном соотношении 6:3:3. Отметим, что в случае кислоты **20** равной интенсивности синглетные сигналы метоксигрупп наблюдаются при 3.22 и 3.52 м.д.

Попытка циклизовать соединение **20** кипячением в толуоле при катализе р-TSA оказалась безуспешной: исходная кислота оставалась неизменной.

В аналогичных для соединения **19** условиях взаимодействием метилового эфира метионина с диметоксипроизводным **2** был получен $\text{Ad}_\text{N}\text{E}$ -аддукт **21** с умеренным выходом (схема 9). Использованием KOH в метаноле удалось повысить выход соединения **21** до 80%.

Схема 9



По данным спектров ЯМР ^1H и ^{13}C соединение **21** также является смесью диастереомеров. В отличие от соединения **19** в ПМР-спектре 3N -производного **21** метоксигруппы при C^4 резонируют в виде синглетов при 3.35, 3.48 и 3.52 м.д. с соотношением интенсивностей 6:3:3, протонам групп CO_2Me соответствуют синглетные сигналы при 3.81 и 3.82 м.д. В спектре ЯМР ^{13}C соединения **21** дублируются сигналы углеродов при аллильной двойной связи, C^3 , SMe и метоксигрупп.

4. Трихлорциклопентеноны с диеновой боковой цепью

Бициклические циклопентеноны природного происхождения дидемненоны А и В, обладающие антибактериальной и антифунгальной активностью, содержат боковой экзо-1,3-диенильный фрагмент.

В качестве одного из возможных исходных на пути к модификатам типа **22** хеморациональным нам казался трихлорциклопентенон **23** с диеновым фрагментом в боковой цепи, синтезированный реакцией 5,5-диметокситетрахлорциклопентадиена с натрийпроизводным сорбинового спирта.

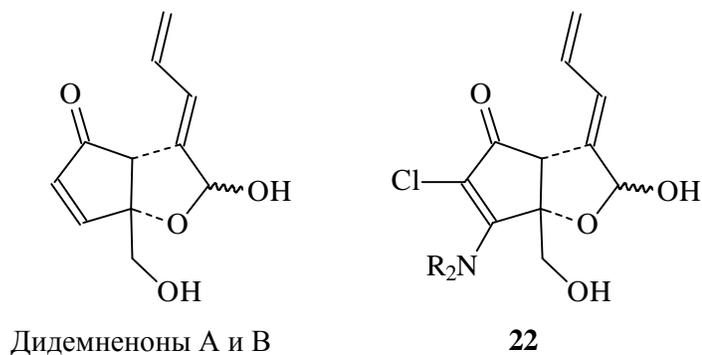
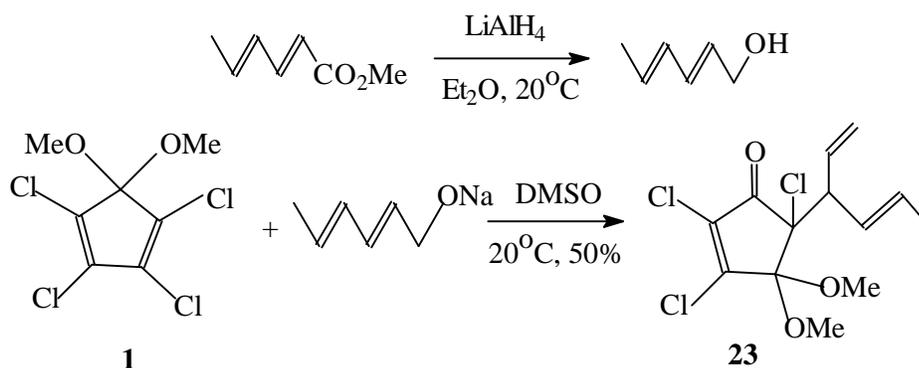
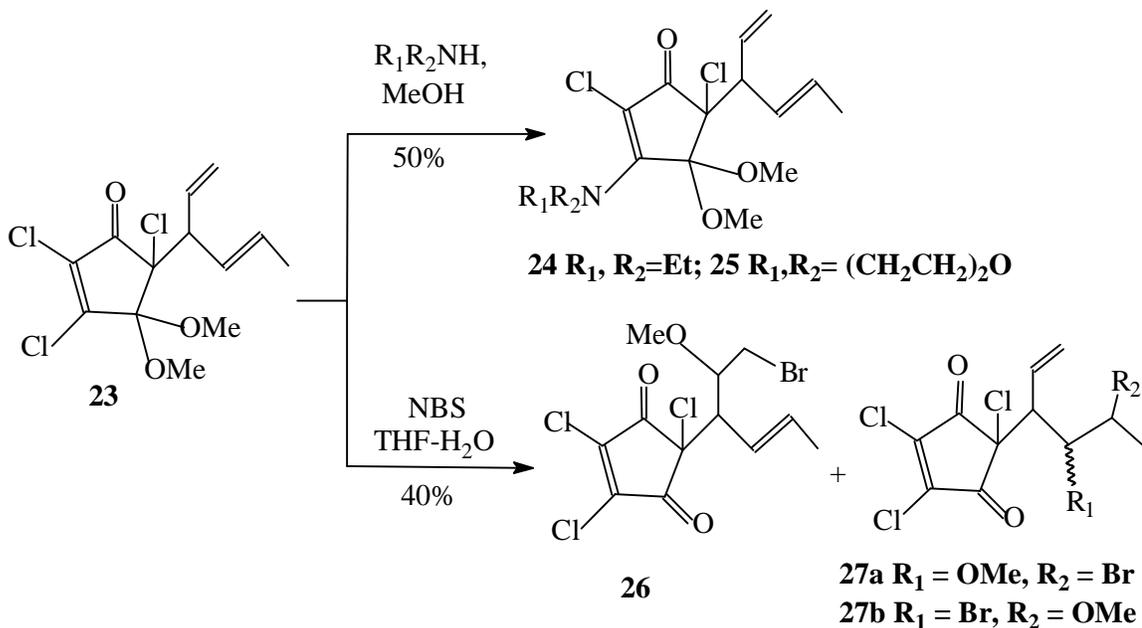


Схема 10



Введение N-содержащего заместителя в C³ положение диена **23** протекало гладко в стандартных условиях N-кетовинилирования подобных систем. Так, взаимодействие соединения **23** с Et₂NH или морфолином в метаноле привело к получению кристаллических продуктов **24** и **25** соответственно.

Схема 11

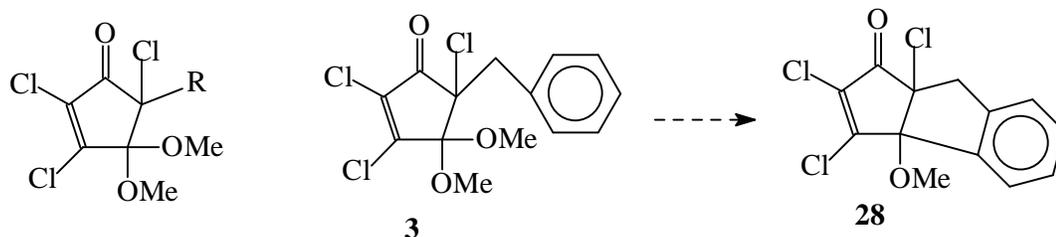


Один из вариантов превращения бокового 1,4-гексадиенового фрагмента **23** в соответствующий “элемент” 1,4-пентадиенала **22** включает реакцию с NBS, что привело к образованию смеси соединений **26** и **27a,b**.

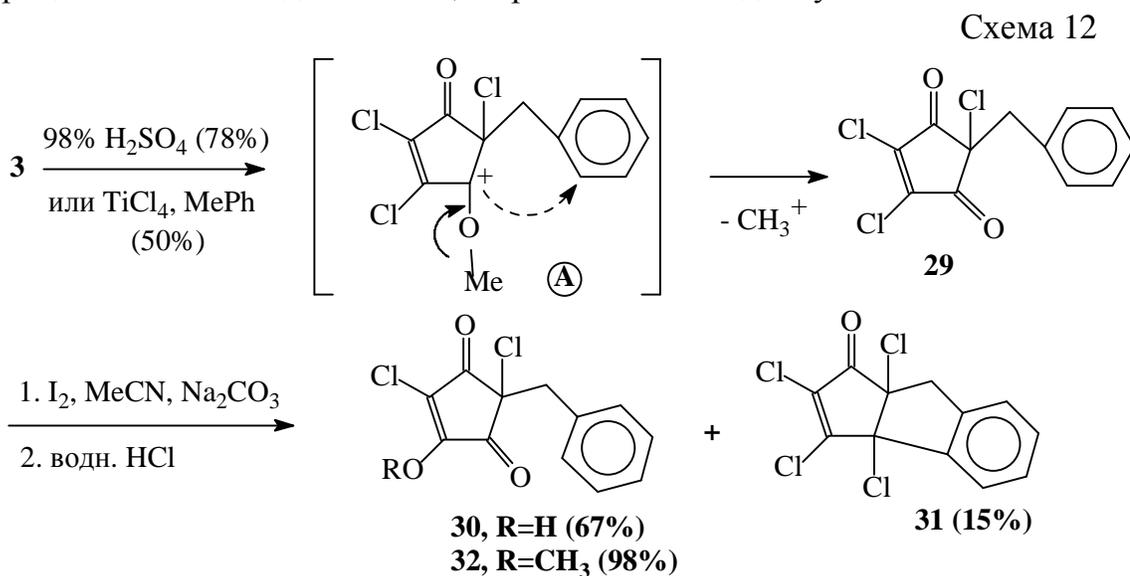
Для построения необходимого фрагмента 1,4-пентадиенала, предполагалось провести стадии селективного озонолитического расщепления терминальной двойной связи и последующего отщепления MeOH и HBr в соединениях **27a,b**, однако нам не удалось разделить полученную смесь **26** и **27**.

5. Реакции 5-бензил-4,4-диметокси-1,3,5-трихлор-2-циклопентен-1-она

В продолжение работ по выяснению возможностей реализации реакций внутримолекулярных карбоцилизаций 5-замещенных трихлорциклопентенонов мы исследовали превращения 5-бензилпроизводного **3**, полагая, что наличие в его структуре двух O-содержащих центров и бокового фенильного заместителя обеспечит «генерирование» оксикарбениевых интермедиатов с образованием далее линейно конденсированных трициклов, например, соединения **28**.

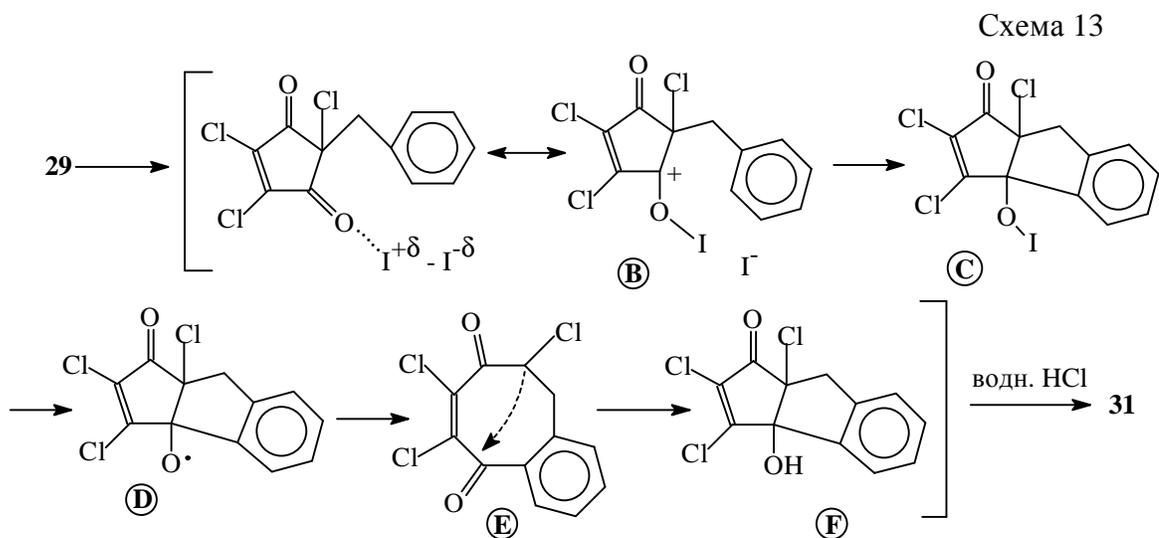


Для генерирования карбониевого иона в ацетальном центре соединения **3** были опробованы H_2SO_4 (конц.) и TiCl_4 . В обоих случаях, однако, ожидаемый первичный карбокатион **A** не трансформировался в трициклическое соединение **28**, а привел только к диону **29**.



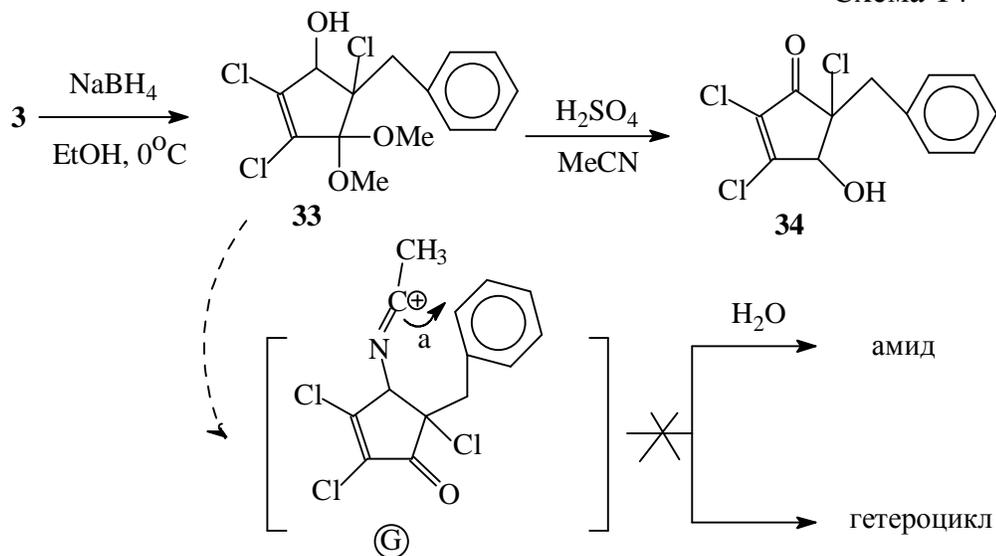
Желаемую внутримолекулярную циклизацию удалось осуществить с участием циклопентендиона **29** действием I_2 в MeCN. В результате этой реакции, наряду с основным енолом **30** (70%), был получен трицикл **31** (10-20%). Для уточнения структуры енол **30** метилировали действием diazometana, что привело к енолэфиру **32** почти с количественным выходом (схема 12).

Механизм образования соединений **30** и **31** не совсем понятен. Если для кетоспирта **30** можно с «натяжкой» принять вариант щелочной гидратации винильного C^3 -Cl центра (присутствие следов влаги в реакционной массе), то литературных прецедентов внутримолекулярной циклизации типа **29**→**31** нами не обнаружено. В случае трицикла **31** мы придерживаемся версии, согласно которой I_2 инициирует возникновение сходного с **A** «граничного» оксикарбения **B**, который более стабилен (нет выброса I^+) и атакует ароматическое кольцо. При этом, образующийся третичный гипоиодид **C** не стабилен и путем гомолитического разрыва O-I-связи превращается в алкоксирадикал **D**, который претерпевает затем стадии фрагментации (см. **E**) и обратной альдолизации-циклозамыкания в соединение **F**. Образующийся третичный спирт **F** в ходе обработки реакционной массы (водн. HCl) превращается в тетрахлорид **31**. Структура тетрахлоркетона **31** надежно установлена по данным спектров ЯМР ^{13}C и масс-спектров.



С целью апробации иных вариантов внутримолекулярной циклизации из кетона **3** боргидридным восстановлением получили вторичный спирт **33**. Впоследствии из спирта **33** в условиях реакции Риттера попытались генерировать иминий катион **G**, который, как нам казалось, мог быть израсходован по двум направлениям с образованием амида или гетероцикла соответственно (схема 14).

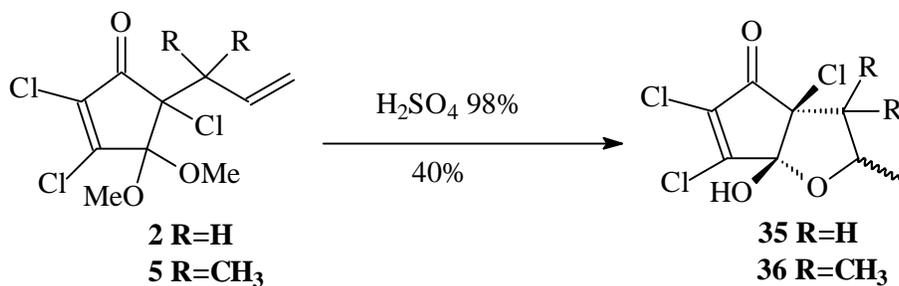
Схема 14



При экспериментальной проверке продукты обоих возможных направлений из **G** не были обнаружены, имело место лишь образование гидроксикетона **34**. Видимо, в данном случае генерирования вторичного карбокатиона из спирта **33** не происходит.

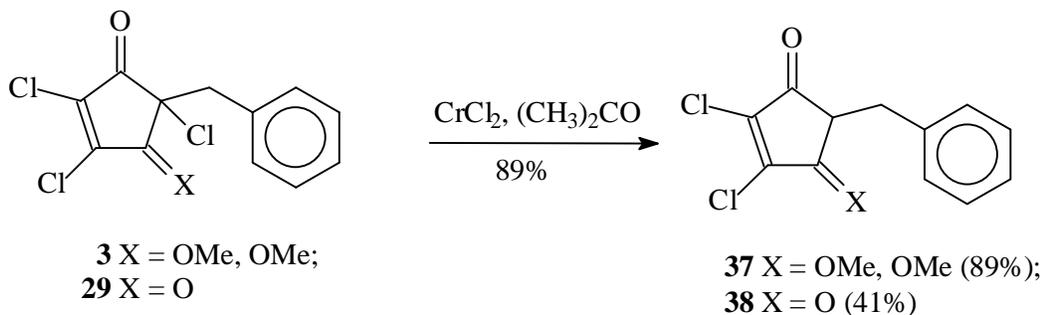
В отличие от 5-бензилпроизводного **3** 5-аллилпроизводное **2** и *гем*-диметилалкен **5** в условиях генерирования карбокатионов действием концентрированной H_2SO_4 достаточно быстро образуют соответствующие бициклические производные **35** и **36** в виде смеси диастереомеров с умеренными выходами.

Схема 15



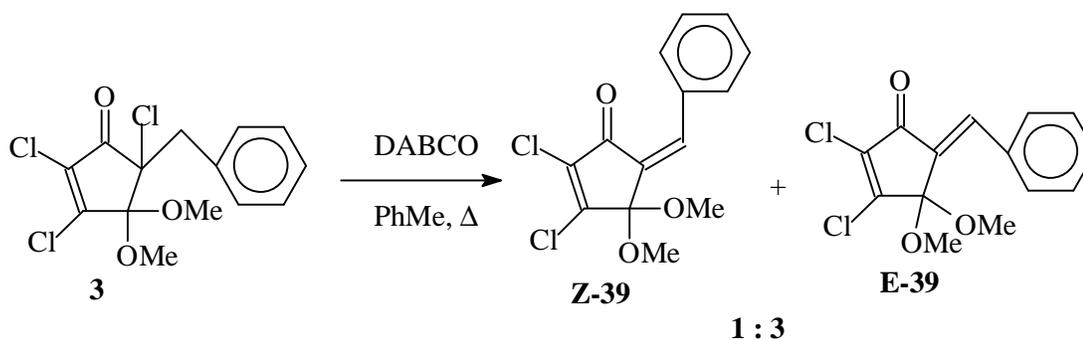
С целью выхода к фармакологически привлекательным структурам изучены некоторые последующие превращения соединений **3** и **29**. Так, селективное C^5 -дехлорирование трихлорциклопентенонов **3** и **29**, приведшее к дихлорциклопентенонам **37** и **38**, было осуществлено с использованием CrCl_2 .

Схема 16



В реакциях отщепления HCl из соединений **3** и **29** более пригодным оказался диметокситрихлорциклопентенон **3**: последний хотя и менее активирован, чем **29**, но более устойчив в жестких условиях дегидрохлорирования при кипячении в толуоле в присутствии DABCO. При этом с умеренным выходом образовалось кросс-сопряженное производное стирола **39** (Схема 17).

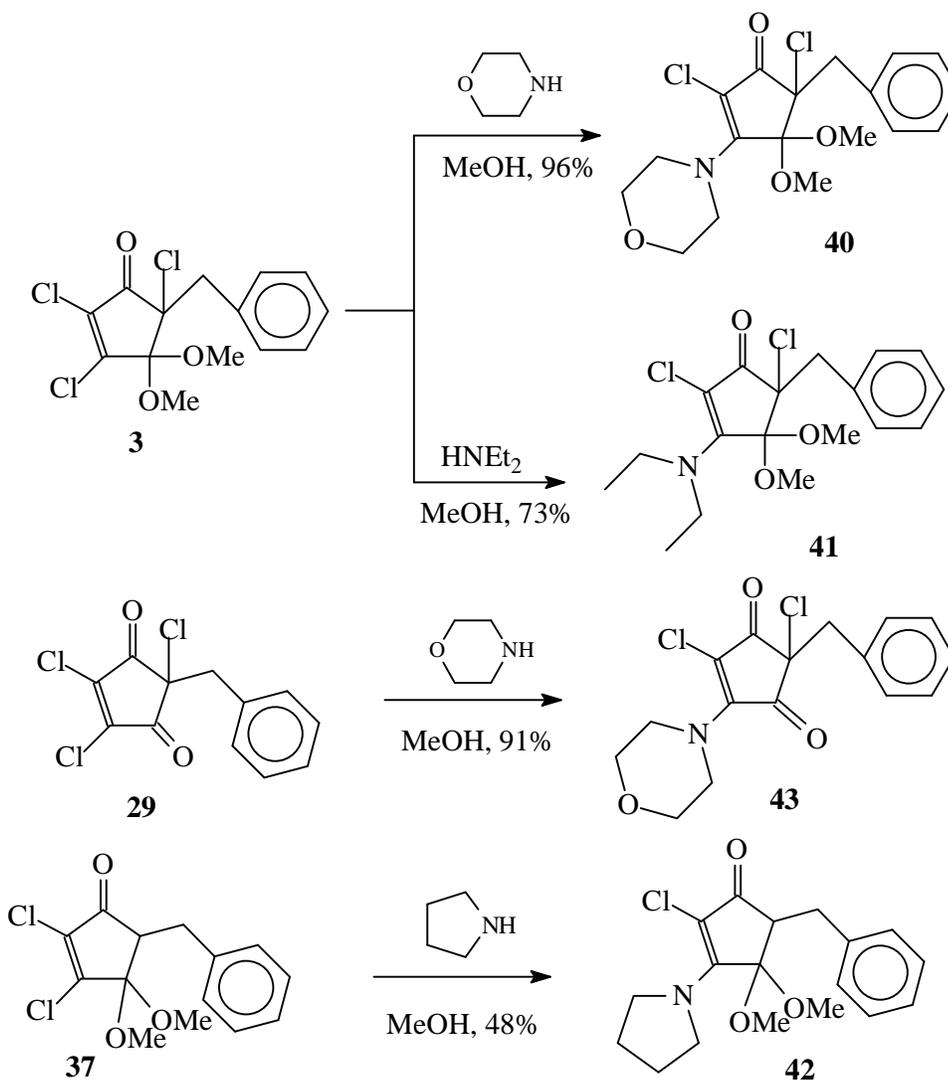
Схема 17



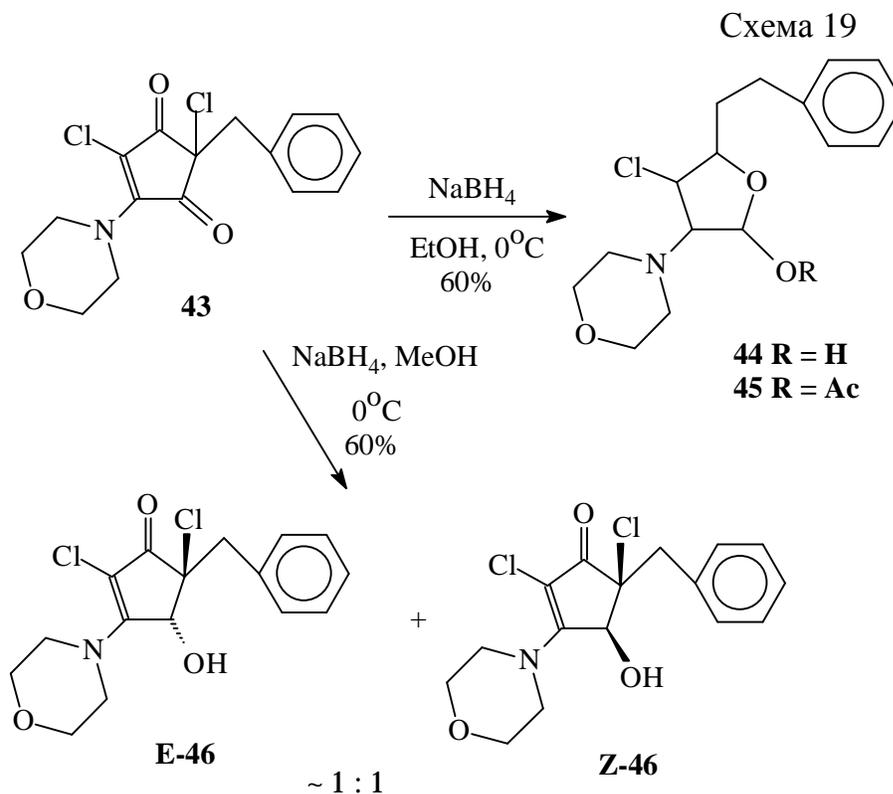
Спектральные данные соединения **39** указывали на преимущественное образование стерически более благоприятного E-изомера. Вследствие копланарного взаиморасположения заместителей (CO и C₆H₅) при двойной связи **Z-39** стерически более загруженный, чем **E-39**. Соотношение **E-39**:**Z-39**, равное 3:1, определено из данных спектра ПМР по интенсивностям различающихся сигналов метоксигрупп, олефинового и орто-протонов замещенного бензольного кольца. Так, в **Z-39** олефиновый протон испытывает сильный анизотропный сдвигающий в слабое поле эффект карбонила и резонирует при 7.75 м.д., в **E-39** этот же сигнал наблюдается при 7.11 м.д.

Учитывая ранние положительные результаты по биоактивности конъюгатов трихлорциклопентенонс с аминами, по типовым методикам с участием **3**, **29** и **37** были синтезированы новые арилсодержащие циклопентановые винилоговые амиды **40-43** (Схема 18).

Схема 18

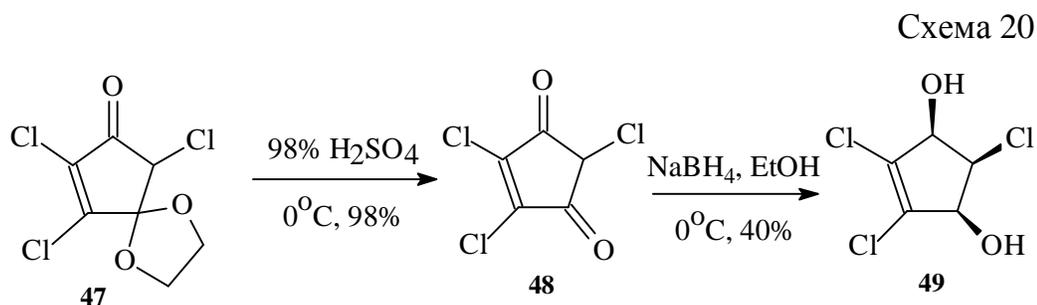


Морфолинопроизводное **43** было испытано в реакциях с NaBH₄. При проведении данной реакции в MeOH наблюдалось образование смеси двух диастереомерных хлоргидринов **46** с незначительным преобладанием Z-изомера (характеристичны сигналы C⁴ в спектре ЯМР ¹³C смеси: 76.68 для Z-**46** и 70.73 для E-**46**). Синтетически интересное превращение тандемного типа претерпевало соединение **43** при проведении реакции с NaBH₄ в EtOH. При этом вместо ожидаемого соединения **46** удалось выделить и идентифицировать лактол **44** (Схема 19). Для подтверждения наличия свободной OH-группы соединение **44** действием системы Ac₂O – Py превратили в ацетат **45**.



6. Синтез и превращения 2,3,5-трихлор-2-циклопентен-1,4-диона

В развитие исследований по использованию трихлорциклопентенонов в синтезе циклопентаноидов мы также изучали химические превращения известного 2,3,5-трихлор-2-циклопентен-1,4-диона **48**. В частности, на его основе был получен новый симметричный *цис,цис*-трихлорциклопентендиол **49**.



Синтез соединения **48** осуществлен из ранее описанного этиленкетала **47** жестким кислотным гидролизом действием 98% H_2SO_4 при 0°C практически с количественным выходом. Затем боргидридным восстановлением **48** в стандартных условиях (2 экв. NaBH_4 , EtOH , 0°C , 1 ч)

получили целевой диол **49**. Стадия восстановления диона **48** протекает стереоселективно с образованием диола **49** *цис,цис*-строения, о чем свидетельствуют одинаковые значения констант расщепления между протонами при C¹, C² и C³, равные 5.5 Гц, что характерно для подобных соединений.

Следует отметить, что соединение **48** оказалось высокореакционноспособным, и другие его превращения, в частности, с аминами, не привели к однозначным результатам из-за интенсивного осмоления реакционных масс.

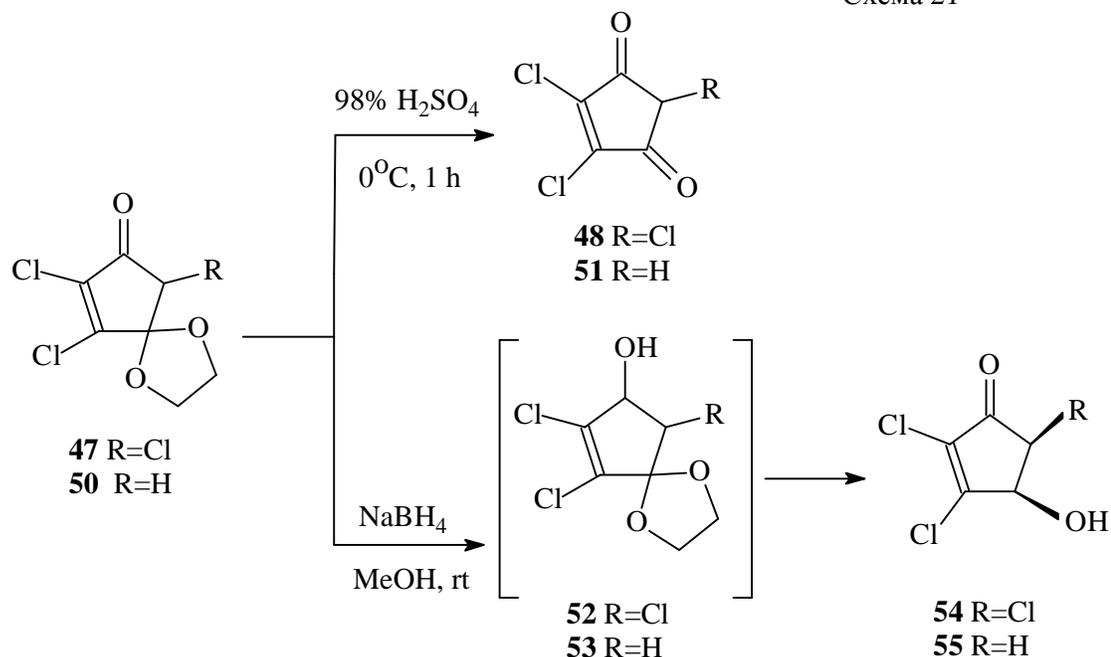
7. Необычный тандемный вариант C⁴-деблокирования- C³-енолобразования 2,3-дихлор-4,4-этилендиоксициклопент-2-ен-1-она при взаимодействии с MeONa в MeOH.

Синтез функционализированных 2-стирилиденциклопентендионов

O,O-Циклические ацетали кетонов, в частности, 1,3-диоксоланы инертны в растворах сильных водных и спиртовых щелочей и могут быть гидролизованы при действии минеральных, органических кислот и кислот Льюиса, а также SiO₂, Me₃SiI, LiBF₄ и др.

С проблемой гидролиза диоксолановой защитной группы мы столкнулись в ходе поиска мягких и практичных методов превращения хлорсодержащих 4,4-этилендиоксициклопентенонов **47** и **50** в соответствующие циклопентендионы **48** и **51**. Апробирование для этих целей некоторых из вышеуказанных методик не дало положительных результатов.

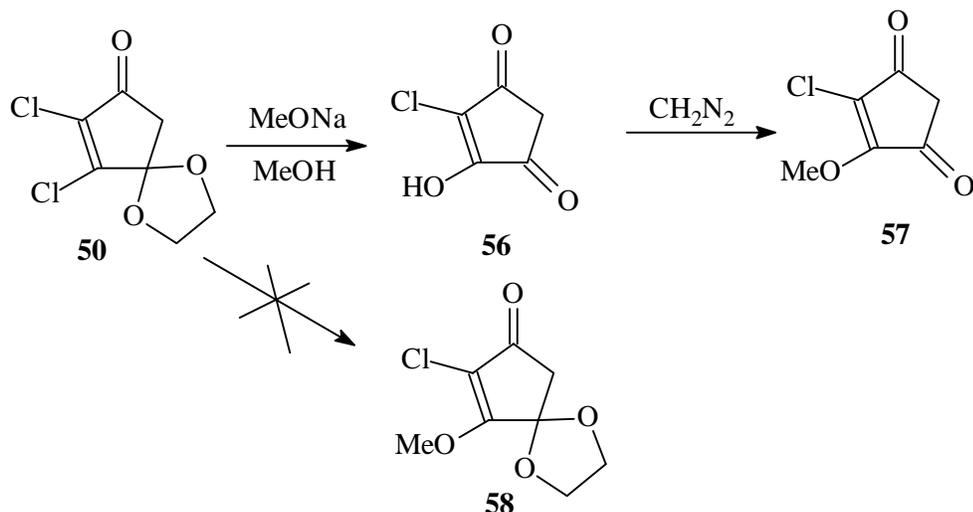
Схема 21



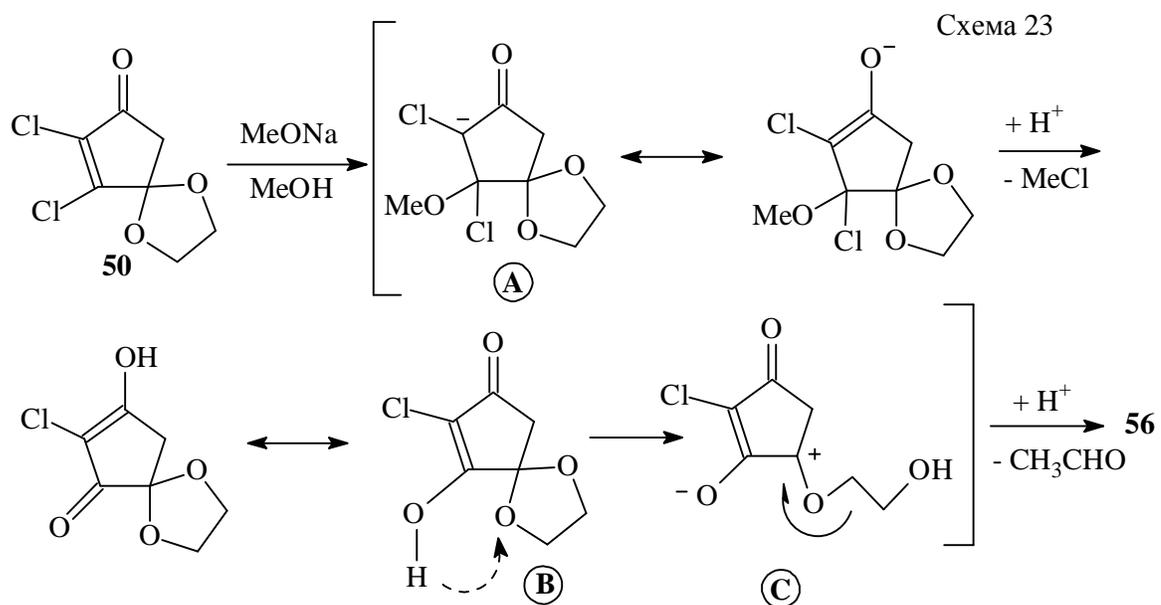
Оказалось, что гидролиз этиленкетальной защитной группы **47** и **50** успешно протекает лишь в исключительно жестких условиях при действии 98% H_2SO_4 , как было показано выше для перехода **47**→**48**. В то же время, гидролитическое расщепление защитных групп сильно облегчалось при превращении кетонов **47** и **50** в спирты **52** и **53**. Объяснение этого факта связано с внутримолекулярным содействием свободной ОН-группы в **52** и **53** протонированию диоксоланового атома О и инициированию тем самым раскрытия кольца и собственно гидролиза.

Интересный пример деблокирования диоксолановой защитной группы мы наблюдали в реакции хлорциклопентенона **50** с MeONa в MeOH . В результате этого взаимодействия вместо ожидаемого винилового эфира **58** было выделено производное енолизированного циклопентантриона **56**, которое обработкой CH_2N_2 превратили в енолэфир **57**.

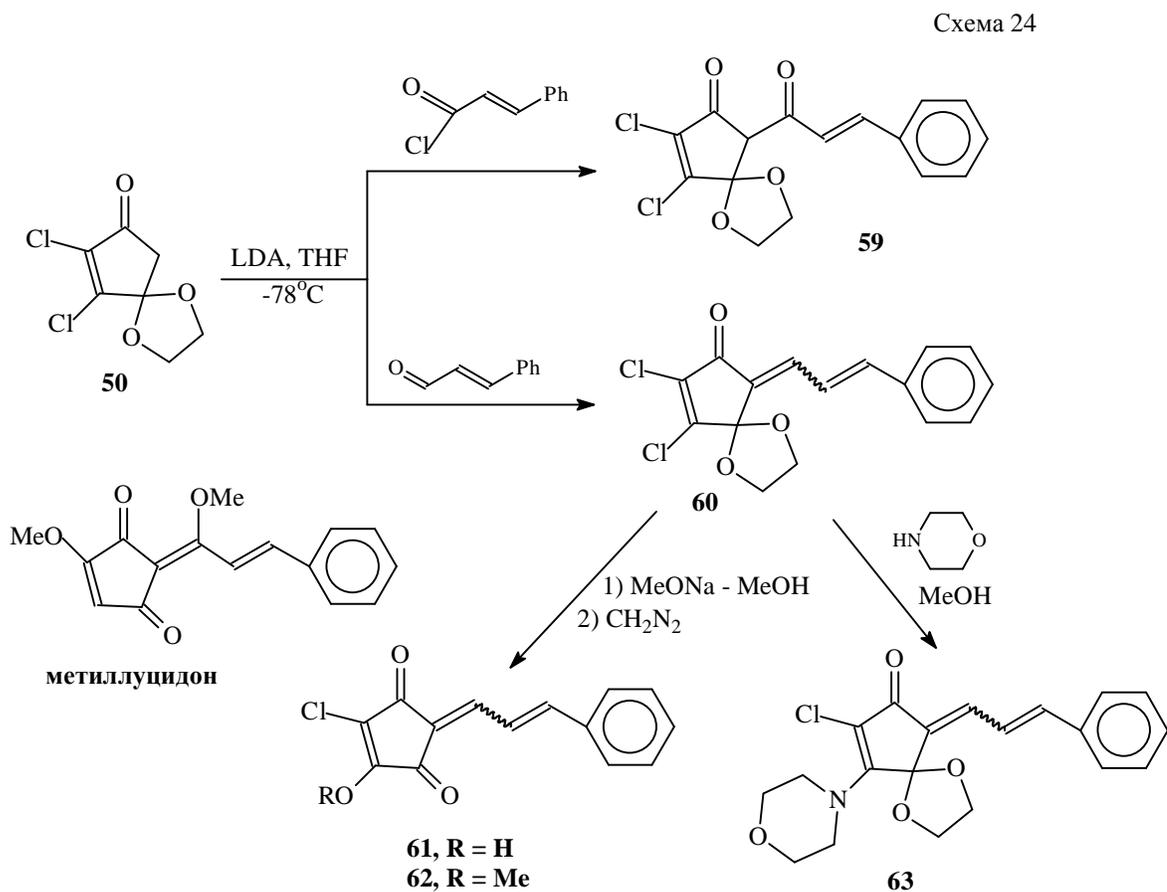
Схема 22



Как видно формальный итог реакции – «двойной гидролиз» промежуточного соединения **58** в диоксолановой и енолэфирной частях. Ниже обсуждается возможный вариант данного превращения. Очевидно, что первичная атака MeO -аниона активированной еноновой системы **50** генерирует карбанион **A**, который по обычной схеме отщеплением Cl у атома C^3 должен был привести к продукту $\text{Ad}_\text{N}\text{E}$ -замещения **58**. Однако вместо этого происходит выброс MeCl из интермедиата **A** с образованием енолизированного циклопентендиона, в таутомере **B** которого становится возможным внутримолекулярное протонирование с разрывом диоксоланового кольца и генерированием карбокатиона **C**, трансформирующегося далее в **56**.



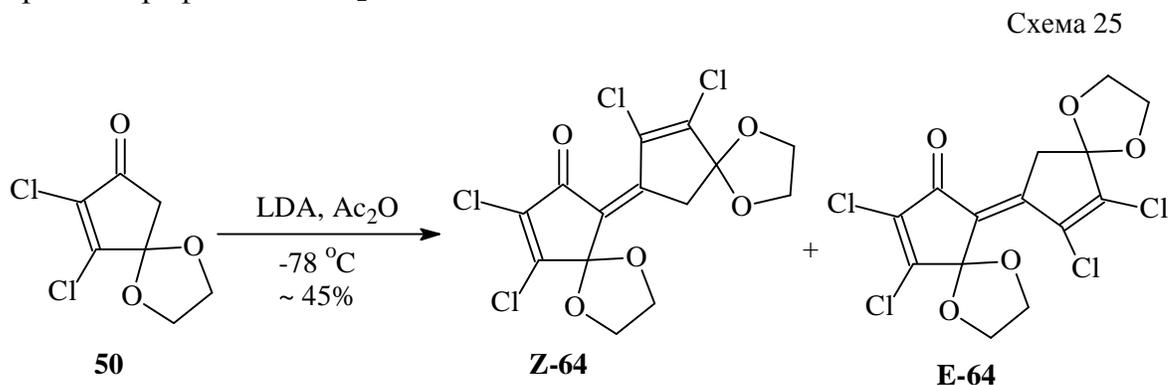
Далее, разработанный для **50** тандемный вариант «С(4)-декетализации – С(3)-енолообразования» мы использовали в конструировании 2-стирилиденциклопентендионов **61** и **62**, как показано на схеме 24.



Так, конденсация литиевого енолята **50** с коричневым альдегидом протекает гладко с образованием продукта альдольно-кетоновой конденсации **60**, который при обработке MeONa превращается в енол **61**. Обработка последнего CH_2N_2 даёт енолэфир **62**. Соединение **62** могло быть получено конденсацией винилового эфира **57** с коричневым альдегидом, однако эта реакция сопровождается интенсивным осмолением реакционной массы. При использовании для конденсации с соединением **50** хлорангидрида коричной кислоты наблюдалось образование продукта замещения **59**. Взаимодействием соединения **60** с морфолином был получен виниловый амид **63**.

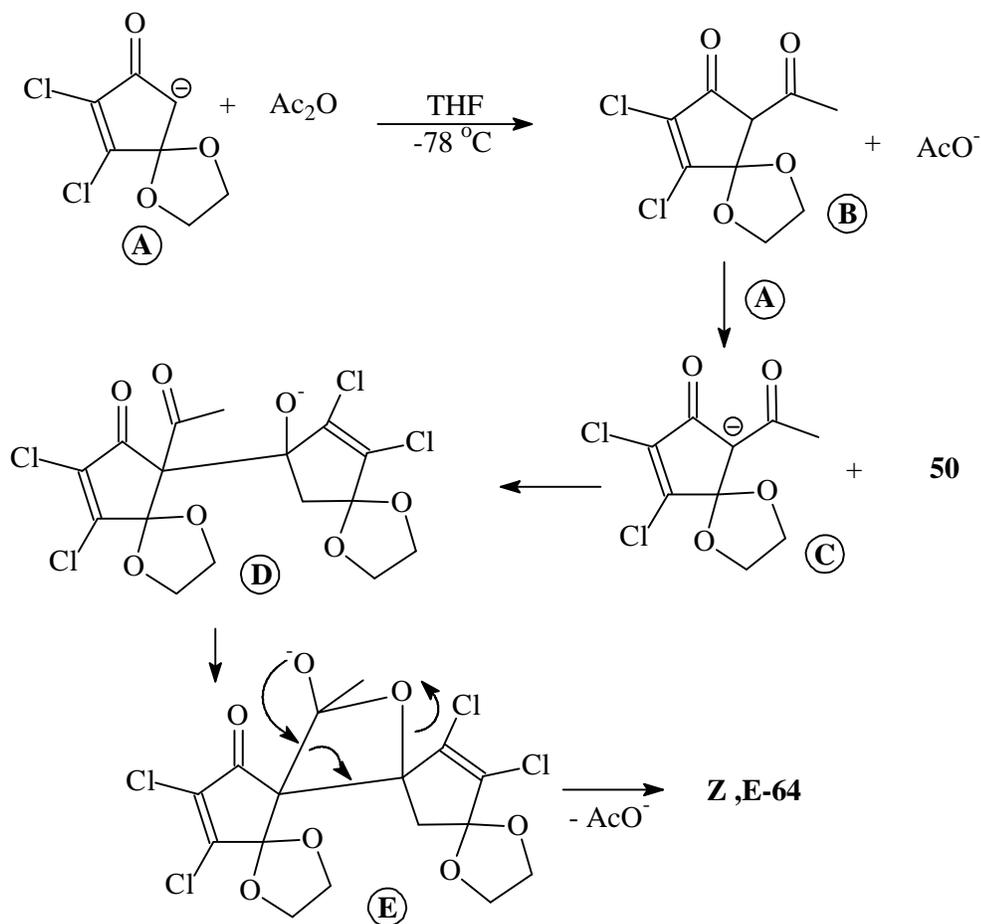
Синтезированные соединения **59-63** рассматриваются нами как близкие аналоги природных антифунгальных циклопентендионов коррусканонов А и В, калитрона, стигмахамона, метиллуцидона и др.

Неожиданный результат мы наблюдали при использовании в конденсации с дихлоркетонем **50** уксусного ангидрида. При этом был выделен продукт альдольной конденсации двух молекул **50** - димерное соединение **64** в виде смеси Z,E-изомеров, разделенных колоночной хроматографией на SiO_2 .



Отметим, что без добавления Ac_2O в переходе **50**→**64**, равно как и в модельных реакциях конденсации эквимольных количеств **50** и его Li-енолята, образования **64** не происходит. Здесь очевидна промотирующая реакцию самоконденсации **50** роль Ac_2O . Предлагается следующая интерпретация результата реакции. На начальном этапе при добавлении Ac_2O к раствору Li-енолята **A** образуется сильная CH -кислота β-дикетон **B**, которая быстро металлируется непрореагировавшим енолятом **A**, генерируя новый анион **C**, способный реагировать с высвободившимся кетоном **50**. Генерируемый при этом кетол **D** по схеме 1,3-дикетонного расщепления – дегидратации или, как показано на схеме 26, через циклический оксетан **E** с выбросом AcO^- даёт E,Z-изомерную смесь **64**.

Схема 26



8. Биологическая активность синтезированных соединений

Соединения **30** (ВА 60), **40** (ВА 67), **17** (ВА 97) были протестированы в лаборатории биохимии иммунитета растений Института биохимии и генетики УНЦ РАН (зав. лабораторией, д.б.н. Максимов И.В.). Был проведен анализ влияния испытуемых веществ на пораженность растений пшеницы возбудителями корневых гнилей и септориоза в условиях лаборатории. Оказалось, что соединение **17** (ВА 97) способствовало снижению степени пораженности растений пшеницы корневыми гнилями. Препараты ВА 66, ВА 97 также подавляли развитие септориоза, не влияя на жизнеспособность растительных клеток. По влиянию на ростовые и другие показатели растений пшеницы, приводящему к повышению урожайности пшеницы, наиболее перспективным оказалось соединение **17** (ВА 97). Препарат ВА 66 на фоне высокой индукции урожайных показателей снижал степень устойчивости растений к корневым гнилям.

Соединение **62** протестировано в лаборатории молекулярной иммунологии и фармакологии Института биохимии и генетики УНЦ РАН. Показано, что **62** при добавлении в культуру клеток крови в диапазоне

концентраций от 0.1 до 100 мкМ вызывает зависимое от концентрации подавление пролиферативной активности лимфоцитов, причем в диапазоне 1–100 мкМ проявляет цитотоксический эффект, снижая жизнеспособность клеток в культуре. Эти данные позволяют предположить наличие иммуносупрессивных и противоопухолевых свойств указанного соединения.

ВЫВОДЫ

1. Разработан практичный метод синтеза 5-аллил-, 5-(1,1-диметил-2-пропен-1-ил)- и 5-бензил-4,4-диметокси-2,3,5-трихлорциклопентенов из 5,5-диметокситетрахлорциклопентадиена, КОН и соответствующих спиртов в условиях межфазного катализа (ТГФ или CH_2Cl_2 , $\text{Et}_3\text{VnN}^+\text{Cl}^-$ - кат.).

2. Изучены превращения 5-бензил-4,4-диметокси-2,3,5-трихлорциклопент-2-ен-1-она и его производных; на примере реакции 5-бензил-2,3,5-трихлорциклопент-2-ен-1,4-диона с I_2 в ацетонитриле продемонстрирован принципиально новый вариант внутримолекулярной карбоциклизации с образованием трициклического тетрахлоркетона.

3. Реакцией $\text{Ad}_\text{N}\text{E}$ -замещения синтезированы «3N-конъюгаты» 5-аллил-4,4-диметокси-2,3,5-трихлорциклопент-2-ен-1-она с аминокислотами (L-пролин, L-метионин).

4. Обнаружен факт легкой миграции одной из метоксигрупп 5-аллил- и 5-(1,1-диметил-2-пропен-1-ил)-4,4-диметокси-2,3,5-трихлорциклопент-2-ен-1-онов в терминальную двойную связь при действии NBS с образованием соответствующих 2-(3-бromo-2-метоксипропил)- и 2-(3-бromo-1,1-диметил-2-метоксипропил)-2,3,5-трихлорциклопент-2-ен-1,3-дионон.

5. Найдена необычная реакция деблокирования диоксолановой защитной группы 2,3-дихлор-4,4-этилендиоксициклопент-2-ен-1-она с образованием 3-гидрокси-2-хлорциклопент-2-ен-1,4-диона, осуществлённая при содействии MeONa в MeOH и использованная в хеморациональном синтезе фармакологически перспективных 4-метокси-5-хлор-2-стирилиденциклопент-4-ен-1,3-дионон и родственных соединений.

6. Обнаружен нетипичный пример альдольно-кетоновой конденсации 6,7-дихлор-1,4-диоксапиро[4.4]нон-6-ен-8-она, протекающей при добавлении к его Li-еноляту уксусного ангидрида и приводящей к (6*Z*,*E*)-8,8',9,9'-тетрахлор-6,7'-бис-(1,4-диоксапиро[4.4]нонан)-6(7'),8,8'-триен-7-ону.

Основные результаты диссертации изложены в следующих работах:

1. Гималова Ф.А., Егоров В.А., Селезнева Н.К., Мифтахов М.С. Синтез 2-(3-бром-1,1-диметил-2-метоксипропил)-2,4,5-трихлорциклопент-4-ен-1,3-диона // Журн. орг. химии. - 2005. - Т. 41. – Вып. 2. - С. 303-304.

2. Гималова Ф.А., Егоров В.А., Валеев Р.Ф., Мифтахов М.С. Рацемический *цис,цис*-2,3,5-трихлор-2-циклопентен-1,4-диол // Журн. орг. химии. - 2007. - Т. 43. – Вып. 2. - С. 312-313.

3. Гималова Ф.А., Егоров В.А., Торосян С.А., Мифтахов М.С. О реакции 5-аллил-4,4-диметокси-2,3,5-трихлорциклопент-2-ен-1-она с аминокислотами // Журн. орг. химии. - 2007. - Т. 43. – Вып. 7. - С. 987-989.

4. Гималова Ф.А., Егоров В.А., Галкин Е.Г., Мифтахов М.С. Удобный метод синтеза и некоторые реакции 5-бензил-4,4-диметокси-2,3,5-трихлорциклопент-2-ен-1-она // Журн. орг. химии. - 2008. - Т. 44. – Вып. 3. - С. 329-332.

5. Гималова Ф.А., Егоров В.А., Мифтахов М.С. Некоторые реакции 5-бензил-4,4-диметокси-2,3,5-трихлорциклопентенона и его производных // Журн. орг. химии. - 2008. - Т. 44. – Вып. 4. - С. 529–532.

6. Валеев Р.Ф., Егоров В.А., Гималова Ф.А. Синтез и превращения 2,3,5-трихлор-2-циклопент-1,4-диола // Успехи интеграции академической и вузовской науки по химическим специальностям. Материалы Республиканской научно-практической конференции. Уфа, 2006. – С.43-44.

7. Егоров В.А., Гималова Ф.А., Мифтахов М.С. Взаимодействие 5-аллил-4,4-диметокси-2,3,5-трихлорциклопент-2-ен-1-она с аминокислотами // Материалы V Всероссийской научной INTERNET–конференции "Интеграция науки и высшего образования в области био- и органической химии и биотехнологии". Уфа, Изд. «Реактив», 2007. - С. 4.

8. Егоров В.А. 5-Бензил-4,4-диметокси-2,3,5-трихлорциклопент-2-ен-1-он. Практичный синтез и аспекты внутримолекулярной циклизации // Материалы XLV-международной научной студенческой конференции "Студент и научно-технический прогресс". Новосибирск, 2007. - С. 37-38.

9. Гималова Ф.А., Егоров В.А., Миннибаева Э.М., Иванова Н.А., Кислицина К.С., Усманова Ф.Г., Мифтахов М.С. Практичные синтезы хлорсодержащих циклопентанонов из гексахлорциклопентадиена и аспекты их применения в конструировании биомолекул // Тезисы докладов 18 Менделеевского съезда по общей и прикладной химии. Москва, 2007. - С. 174.

10. Егоров В.А., Гималова Ф.А., Мифтахов М.С. Синтез кросс-сопряженных хлорциклопентенонатов на основе 4,4-диметокси-5-бензил- и 4,4-этилендиокси-2,3,5-трихлорциклопент-2-ен-1-онатов // Тезисы докладов X Молодежной конференции по органической химии. Уфа, 2007. - С. 157.

11. Егоров В.А., Гималова Ф.А., Мифтахов М.С. Необычный результат взаимодействия 5-бензил-2,5-дихлор-3N-морфолиноциклопент-2-ен-1,4-диола с NaBH_4 // Тезисы докладов X Молодежной конференции по органической химии. Уфа, 2007. - С. 156.

12. Егоров В.А., Гималова Ф.А., Мифтахов М.С. Синтез функционализированных 2-стирилиденциклопентендионов – хлорсодержащих аналогов природных циклопентендионов // Тезисы докладов Международной научно-технической конференции Китайско-российское научно-техническое сотрудничество. Наука-образование-инновации. КНР. Харбин-Санья, 2008. – С. 44.