

На правах рукописи

СЕЛЕЗНЕВА НАТАЛЬЯ КАЗИМИРОВНА

**СИНТЕЗ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ АКУТИФИЦИНА И
12,13-*гем*-ДИМЕТИЛЦИКЛОПРОПАНОВЫХ АНАЛОГОВ
ЭПОТИЛОНОВ**

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,
профессор
Мифтахов Мансур Сагарьярович

Официальные оппоненты: доктор химических наук,
доцент
Казакова Оксана Борисовна

доктор химических наук,
доцент
Зайнуллин Радик Анварович

Ведущая организация: Институт нефтехимии и катализа
РАН

Защита диссертации состоится 28 марта 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 28 февраля 2008 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор химических наук, профессор

Ф.А. Валеев

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. В настоящее время опухолевые заболевания, вызываемые нерегулируемым делением клеток, являются одной из актуальных проблем медицины. После открытия в 1971 г. таксола, действующего в субклеточном уровне на систему «тубулин-микротрубочки», началась новая эра в лечении рака. Вскоре были найдены другие вещества со сходным (тубулинполимеризующим) механизмом цитотоксического действия. Среди них особый интерес представляют 16-членные макролиды эпотилоны, выделенные в 1993 г. из сред ферментаций миксобактерий *Sorangium cellulosum*. Структурно весьма сходен с эпотилонами и другой 22-членный макролид акутифицин, выделенный из сине-зеленой морской водоросли *Oscillatoria acutissima* и обладающий цитотоксической и неопластической активностью. Высокий противоопухолевый потенциал эпотилонов (и акутифицина), а также эффективность по отношению к ряду лекарственно-устойчивых раковых клеток послужили мощным импульсом в развертывании исследований химиков-органиков, биологов и медиков в этом направлении. Синтезы акутифицина малочисленны, а природные эпотилоны и аналоги хотя и получены полным синтезом, тем не менее, разработка практических синтетических подходов к эпотилонам, в особенности, поиск более активных модификатов, остается актуальной задачей.

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 программой РАН «Направленный синтез веществ с заданными свойствами и создание функциональных материалов на их основе».

Цель работы: Разработка и синтез ключевых блок-синтонов для акутифицина из левоглюкозана и нового 12,13-гем-диметилциклопропанового аналога эпотилона А (C^1-C^6 и $C^{10}-C^{16}$ -фрагменты) на основе d-пантолактона, (+)-3-карена и d-карвона.

Научная новизна и практическая значимость: На основе левоглюкозана разработан способ введения в одну стадию гем-диметильной и желаемой конфигурации метильной групп в C^4 - и C^2 -положения и синтеза нового хирального предшественника C^1-C^6 -фрагмента акутифицина.

При попытке раскрытия ангидромостика (1*R*,2*S*,4*R*,5*S*,6*R*)-5-фенилтио-3,8,9-триоксатрицикло[4.2.1.0^{2,4}]нонана действием $BF_3 \times Et_2O$ в CH_2Cl_2 обнаружен необычный факт образования димерного продукта.

Из (\pm)- и (-)-пантолактона получены линейные терминально дифференцированные синтетические эквиваленты C^1-C^6 -гем-диметилсодержащей части эпотилонов.

В ходе изучения H^+ -катализируемых превращений (+)- α -3,4-эпоксиоксан-2-ола (CH_2Cl_2 , кат. - p-TsOH) обнаружено протекание нетривиальной реакции образования (+)-3-карен-2-она.

Синтезированы новые хиральные гем-диметилсодержащие блоки для эпотилонов из d-пантолактона - 2,2-диметил-3-метоксиметилокси-5-гексин-1-ол и (R)-(-)-2,2-диметил-4-(1,1-диметил-2-оксо-1-бутил)-1,3-диоксолан.

Синтезирован новый многоцелевой сполна функционализированный гем-диметилциклопропановый синтон для эпотилонов - (1R,6S)-*цис*-7,7-диметил-4-формил-3-оксабицикло[4.1.0]гепт-4-ен-2-он.

Полученные в работе ациклические гем-диметилсодержащие C⁴, C⁶-блоки и производные *цис*-дизамещенных диметилциклопропанов могут быть использованы как хиральные синтоны в направленных синтезах как эпотилонов, так и представителей других классов биоактивных соединений (акутифицина, таксола, пиретроидов и др.).

Апробация работы. Основные результаты исследований доложены на X Молодежной научной конференции по органической химии (Уфа, 2007).

Публикации: По теме диссертации опубликовано 5 статей в рекомендованных ВАК журналах, тезисы 2 докладов.

Структура и объем диссертации: Диссертационная работа изложена на 131 страницах и состоит из введения, трех глав (литературный обзор, обсуждение результатов, экспериментальная часть), выводов, списка литературы (131 наименование).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Эпотилоны и аналоги как высокоэффективные антираковые агенты с таксолоподобным механизмом действия. Биологические свойства, полные синтезы эпотилона В и зависимость «структура – активность» (литературный обзор)

В литературном обзоре рассмотрены: механизм антиракового действия эпотилонов, исторический аспект, природные морепродукты с таксолоподобным стабилизирующим микротрубочки противоопухолевым действием, основные ретросинтетические «выкладки» в подходах к эпотилону В (ЕрВ), обсуждены классические синтезы ЕрВ (Данишефский, Николаоу и др.), синтезы модификатов с «особой оглядкой» на карбаэпотилоны, данные по SAR-исследованиям, дизайну оптимальных структур и внедряемых на практику препаратов на основе эпотилонов и аналогов.

Автор выражает глубокую благодарность д.х.н. Ф.А. Гималовой за помощь, постоянное внимание и поддержку при выполнении настоящей работы.

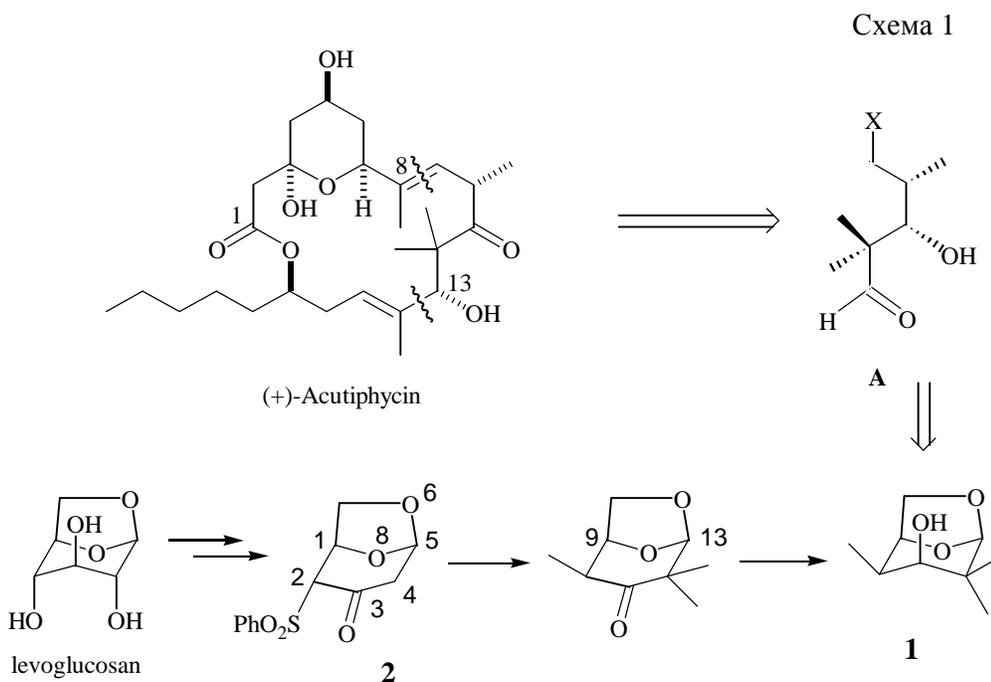
2. Синтез предшественников акутифицина и 12,13-гем-диметил-циклопропановых аналогов эпотилонов

Во второй главе представлены результаты собственных исследований по синтезу ключевых хиральных блок-синтонов для указанных в заглавии целевых структур.

2.1. Подходы к акутифицину

гем-Диметильная группа в непосредственной близости от хирального центра является довольно распространенным элементом структуры природных соединений поликетидного происхождения, например, в эпотилонах, акутифицине и др. Стереохимические превращения вблизи такого кватернизованного центра зачастую отличаются низкой стереоселективностью и дают сбои в хорошо отработанных стратегиях, и поэтому требуют тщательной проработки при планировании синтеза. Для построения поликетидной цепи найдено множество способов, среди которых особое место занимают синтезы на основе углеводов.

При исследовании подходов к синтезу акутифицина одна из эстетически привлекательных стратегий привела нас с помощью ретросинтетического анализа к полиметилированному бициклическому производному **1** в качестве предшественника C(9)-C(13)-фрагмента целевой молекулы (схема 1). Ключевая стадия подхода – исчерпывающее алкилирование *in situ* депротонируемого кетосульфона **2** иодистым метилом с получением соответствующего триметилпроизводного.

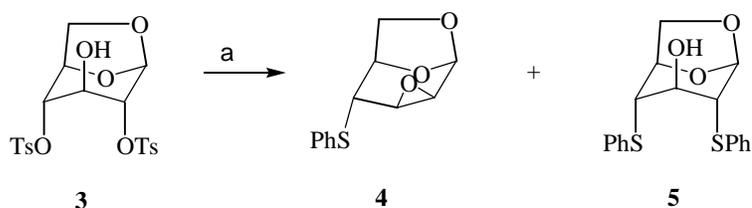


Отметим, что описанные ранее в литературе подходы к подобным гем-диметилсодержащим блокам из сахаров достаточно трудоемки и основаны на гидрогенолизе аннелированных циклопропановых предшественников, 1,4-

присоединении Me_2CuLi к сопряженным енонам и поэтапном алкилировании кетопроизводных сахаров.

Исходным соединением для синтеза сульфонилкетона **2** послужил известный фенилтиоэпоксид **4**. Предлагаемый ранее вариант синтеза эпоксида **4** взаимодействием 2,4-дитозилата левоглюкозана **3** (схема 2) при нагревании в смеси диоксан-вода оказался малоприменимым для препаративных целей. Ограниченная растворимость **4** в водном диоксане и взаимодействие быстро образующегося реакционноспособного эпоксида **4** с PhSNa делают реакцию неселективной, и даже при недостатке реагента наряду с желаемым фенилтиоэпоксидом **4** всегда образовывалось значительное количество бис(фенилтио)производного **5**.

Схема 2



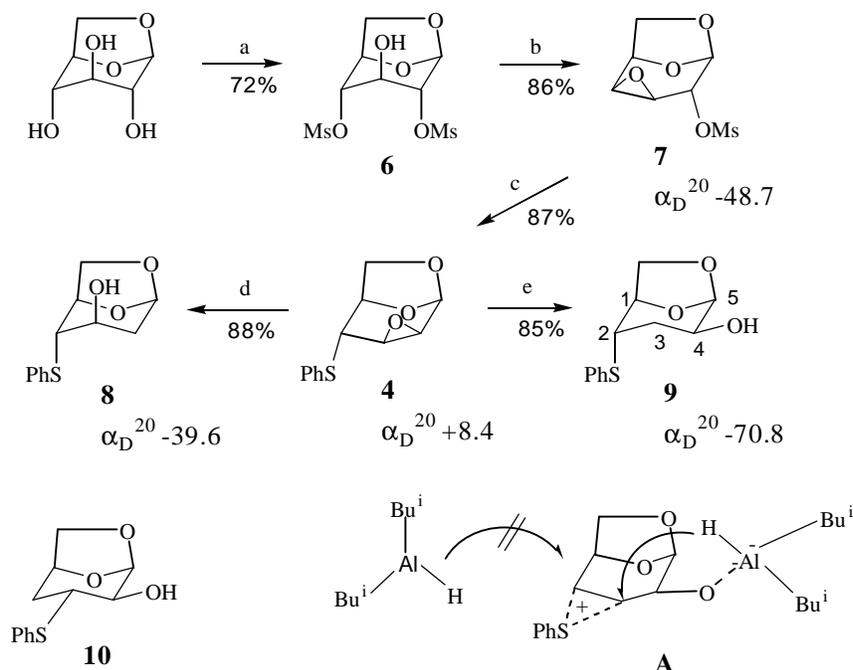
Реагенты: а. 2 экв. PhSH , NaOH , dioxane/ H_2O

Проблема была решена нами вовлечением в этот цикл неопианного ранее в литературе мезилэпоксида **7** (схема 3). Последний гладко реагировал с 1.1 экв. тиофенола в смеси ТГФ- H_2O (9:1), давая после 3 часов нагревания при 55°C тиофенилэпоксид **4** с выходом 87% (т.пл. $112.5\text{--}114^\circ\text{C}$, $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +8.4$ (с 1.0, CHCl_3)). При этом выход побочного дисульфида **5** не превышал 3-5%. Проведенные далее с целью C^4 -дезоксигенирования исследования реакции восстановительного раскрытия эпоксидного кольца **4** гидридными восстановителями показали, что заслуживающими внимания в смысле региоселективности реагентами являются Et_3BHLi (Superhydride) и $(\text{sec-Bu})_3\text{BHLi}$ (*L*-Selectride), позволившие получить аксиальный C^3 -спирт **8**. Восстановление эпоксида **4** Et_3BHLi протекает с высоким выходом и ожидаемой селективностью, приводя в результате «транс-диаксиального» (протекающего через кресловидное переходное состояние) раскрытия к $\text{C}(3)$ -спирту **8** (схема 3). Напротив, восстановление оксирана **4** $i\text{-Bu}_2\text{AlH}$ в ТНФ при -20°C привело с выходом 82% к экваториальному C^4 -спирту **9**.

Селективное образование региоизомерных спиртов **8** и **9** при восстановлении эпоксида **4** объясняется тем, что в случае «кватернизированных» и объемистых Et_3BHLi и $(\text{sec-Bu})_3\text{BHLi}$ первостепенное значение имеют стерические факторы, и атака реагентом оксиранового кольца осуществляется по менее затрудненному C^4 -положению; иная ситуация реализуется при использовании $i\text{-Bu}_2\text{AlH}$. Вследствие амфифильности $i\text{-Bu}_2\text{AlH}$ происходит первичная координация реагента по атому кислорода оксиранового цикла, и направленность последующего его раскрытия обеспечивается стабилизацией C^3 -

карбониевого центра путем образования эписульфониевого интермедиата **A**, в котором и происходит внутримолекулярный перенос протона из алюмоорганического остатка в ближайшее доступное C³-положение.

Схема 3



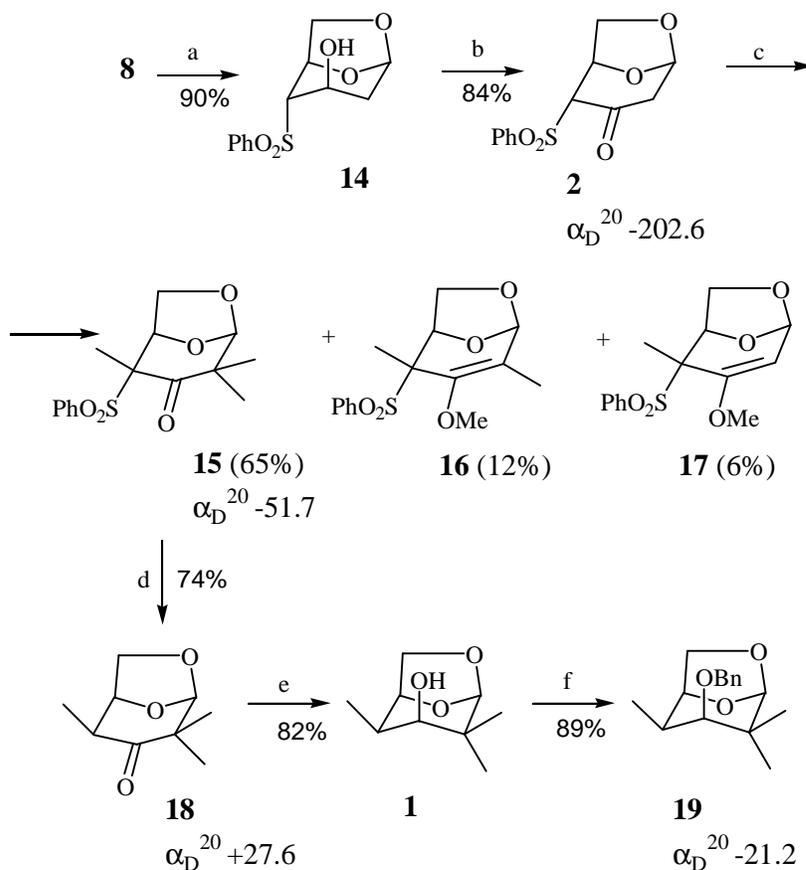
Реагенты: a. MsCl, Py; b. MeONa/MeOH; c. 1.1 eq. PhSH, NaOH, THF-H₂O;
d. (*sec*-Bu)₃BLiH, THF, or Et₃BLiH, THF; e. *i*-Bu₂AlH, THF

Продукт превращения эписульфониевого интермедиата **A** под действием внешнего гидрида – спирт **10** – в реакционной смеси найден не был. Другие гидридные реагенты, в т.ч. LiAlH₄, для восстановительного расщепления оксиранового цикла в **4** мало пригодны из-за низкой активности и/или селективности. Строение региоизомерных спиртов **8** и **9** установлено на основании данных спектров ЯМР. В частности, характеристичными являются сигналы C(2) в соединении **8** и C(5) в соединении **9** в спектрах ЯМР ¹³C, которые соответственно более слабopольны из-за наличия vicинальной OH-группы (β-эффект).

В ходе изучения реакций восстановления был обнаружен следующий интересный факт. В одном из опытов мы использовали дезактивированный выдерживанием на воздухе (30 мин) раствор (*sec*-Bu)₃BHLi. При этом ТСХ реакционной массы показывало образование нового, отличающегося от **8**, продукта. После обработки реакционной массы и очистки на SiO₂ это соединение было выделено в индивидуальном виде. Его спектральные характеристики соответствовали структуре ненасыщенного спирта **11**. Последний гладко трансформировался в ацетат **12** в стандартных условиях ацилирования. Мы полагаем, что образующиеся в результате частичного разложения *L*-Sel. в атмосфере воздуха продукты окисления (*sec*-Bu)₃B как

незначительными количествами енолэфиров **16** и **17** (соотношение 2:1, общий выход 20%) (схема 5). Попытки увеличить выход сульфона **15** заменой растворителя успехом не увенчались, однако было найдено, что тот же результат может быть получен при проведении реакции в DMF, что позволяет избежать использования дорогостоящего и канцерогенного НМРА. Следует обратить внимание на отсутствие значительного β -элиминирования аномерного алкоксила, что удивительно для такой напряженной системы. Интересным и интригующим является стереохимический результат метилирования сульфонилкетона **2** по центру C(2), подтвержденный наличием ядерного эффекта Оверхаузера между метильной группой при C(2) и протоном H-(7)_{эндо} в продукте **15**. Тщательный мониторинг реакции показывает, что первичное алкилирование протекает именно по этому, более кислому атому C (в контролируемых условиях, 1 экв. KN(SiMe₃)₂, MeI, продукт моноалкилирования по центру C(2) может быть получен с хорошим выходом), поэтому никакими стерическими влияниями со стороны центра C(4) объяснить наблюдаемый стереохимический результат невозможно. Остается только предполагать,

Схема 5



Реагенты: a. H₂O₂, Na₂WO₄·2H₂O, THF; b. PCC, ms 4A^o/CH₂Cl₂; c. MeI, NaN, THF-НМРА; d. Al-Hg, THF-H₂O; e. Et₃BHLi, THF; f. BnCl, NaN, DMF

является ли эндо-атака алкилирующего агента результатом стабилизации переходного состояния антиперипланарной связью C(1)-O(8) или фенилсульфонильная группа в карбанионе (существующем в растворе, вероятно, в агрегированном состоянии) повернута таким образом, что блокируется подход реагента с *экзо*-стороны.

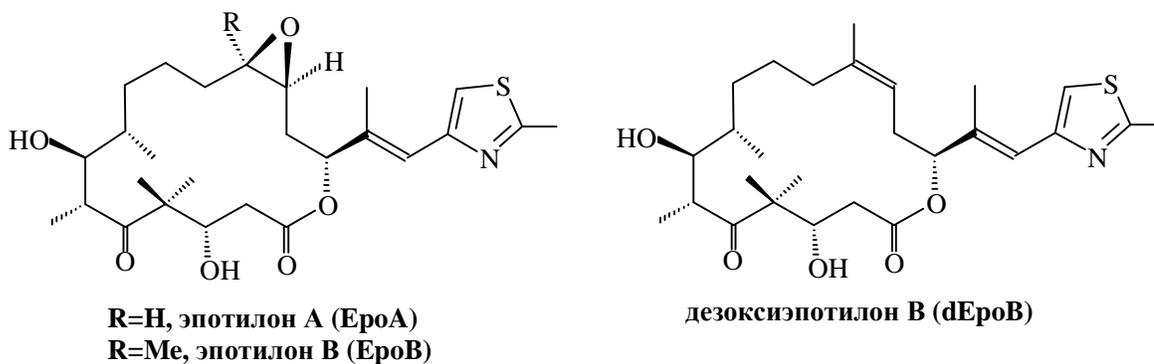
Обработка продукта метилирования **15** амальгамой натрия в метаноле или амальгамой алюминия в водном THF дает триметилкетон **18** с высоким выходом и в диастереомерно чистом виде. Следует отметить, что стереохимический результат этой стадии является следствием кинетического протонирования промежуточного карбаниона, поскольку, как было показано обработкой кетона **18** метилатом натрия в метаноле, в термодинамическом равновесии триметилкетон содержит 14% аксиального изомера. Восстановление кетона **18** действием LiBHEt₃ селективно приводит к аксиальному спирту **1**, далее превращенному в бензиловый эфир **19**.

Структура последнего, в частности, конфигурация центра C(2) подтверждается наличием в его спектре ЯМР ¹H дублетного сигнала H(3) при δ 3.13 м.д. с $J_{2,3} = 4.5$ Гц.

Таким образом, благодаря своеобразной комбинации активации и контроля нам удалось ввести в молекулу в одну стадию три метильные группы и получить с высокой селективностью хиральный блок **1**, пригодный для использования в синтезе акутифицина.

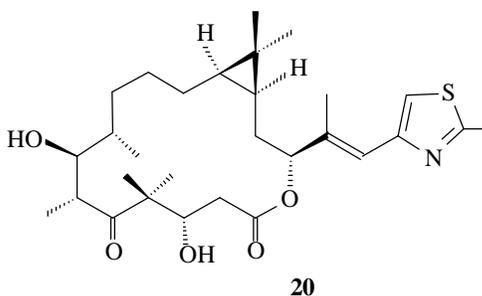
2.2. Эпотилоны

Вырабатываемые миксобактериями рода *Sorangium* цитотоксичные 16-членные макролиды эпотилоны (EpoA, EpoB) обладают таксолотипным механизмом антиракового действия. В большинстве тестов эпотилоны более действенны, чем таксол и другие тубулинполимеризующие антинеопластические агенты (дискодермолид, элеутеробины, саркодиктиины, валдивон А, лаулималиды); крайне важно и то, что эпотилоны показывают высокую цитотоксическую активность в отношении резистентных к таксолу и другим лекарствам раковых клеток. Однако эпотилоны не лишены недостатков. Для них характерна высокая цитотоксичность и в отношении нормальных клеток, а также значительная метаболическая неустойчивость вследствие быстрого *in vivo* гидролиза эстеразами этих макролактонов до соответствующих ациклических гидроксикислот.



Согласно литературным данным снижение цитотоксичности наблюдается при уменьшении количества атомов О, в особенности, при изъятии C¹²-C¹³-эпоксидного кислорода, в частности, 12,13-дезоксиэпотилон В является одним из клинически приемлемых кандидатов в лекарства. В этом аспекте иной вариант формального дезоксигенирования эпоксида в эпотилонах мы усматриваем в получении его углеродных и других изостеров, например, циклопропановых аналогов ЕроА.

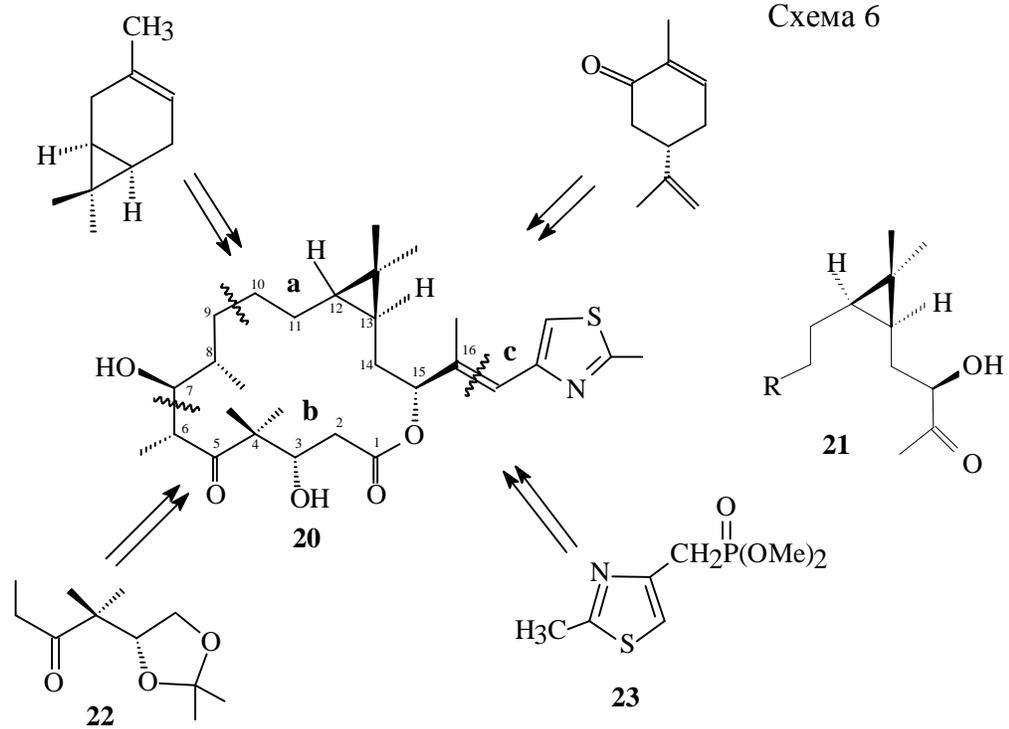
Учитывая высокую биологическую активность циклопропановых аналогов эпотилонов (Nicolaou K.C. et.al., Chem. Commun., 2001, p.1523) мы запланировали синтез и изучение новой серии 12,13-*гем*-диметилциклопропановых аналогов эпотилона **20** из (+)-карена и d-карвона, не исключая при этом и модифицирование в тиазольной части. Данная часть диссертационной работы, как первый этап проекта на пути к запланированным аналогам **20** (цис-,транс-изомерные циклопропаны) посвящена разработке синтетических подходов к основным блок-синтонам и близким структурам.



2.2.1. Стратегия подхода к 12,13-*гем*-диметилциклопропановому аналогу эпотилона А

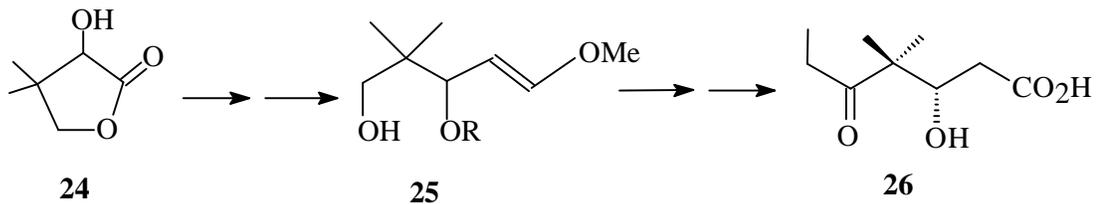
Как видно из структуры, запланированный карбааналог эпотилонов **20** на C¹⁰-C¹⁶-участке вместо эпоксидного кольца природных эпотилонов содержит *гем*-диметилциклопропановый фрагмент. Проведя ретросинтетический анализ целевого соединения **20** (схема б), мы выделили три основных фрагмента - **а**, **б** и **с**, главный из которых **а** (**21** и др.) планировали конструировать исходя из доступных хиральных соединений:

(+)-3-карена, имеющего как у природных эптоилонов *цис*-стереохимию в трехчленном цикле, и (-)-*R*-карвона.



2.2.2. Подходы к *гем*-диметилсодержащим предшественникам C¹-C⁶-блока эптоилонов на основе (±)- и (-)-пантолактона

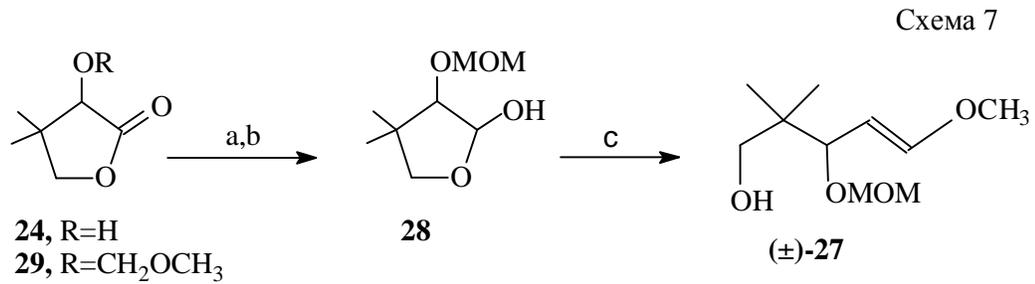
Дешевый и доступный рацемический пантолактон **24** привлек наше внимание как исходное для получения известного синтона для эптоилонов – кетокислоты **26**.



Один из подходов к синтезу кислоты **26** из пантолактона был предпринят нами через енолэфир **25**. При этом основная задача сводилась к гомологизации по C¹-положению пантолактона приложением енол-эфирной технологии.

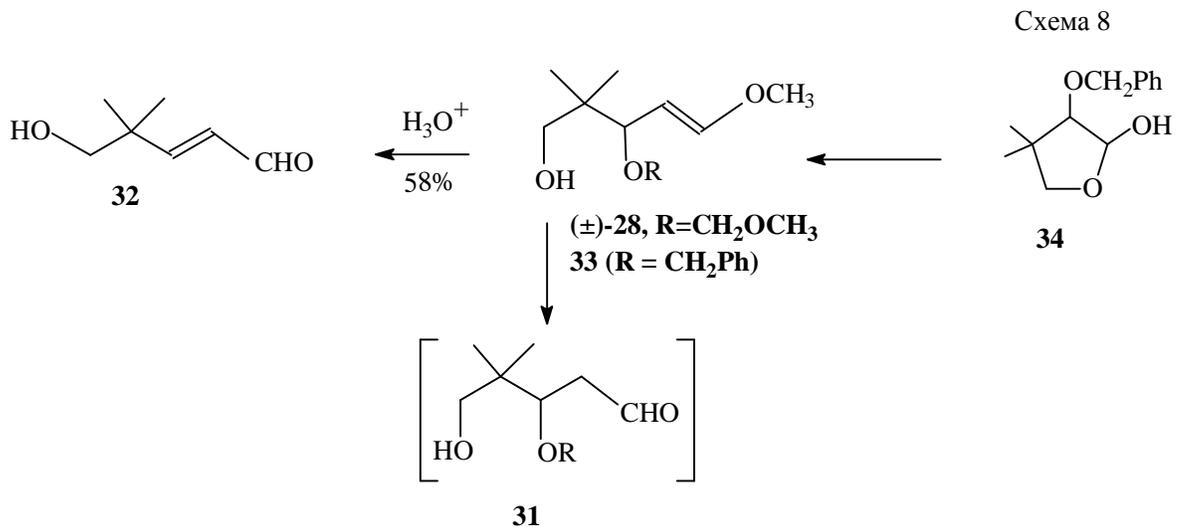
Схема отработывалась на рацемических субстратах. Для ее осуществления лактол **28**, полученный восстановлением MOM-эфира пантолактона **29** *i*-Bu₂AlH, вводили в реакцию Виттига с фосфорановым реагентом **30** (схема 7). Реакция протекала гладко и привела к изомерной смеси енолэфиров (±)-**27** (Z:E=1:20) с выходом 80%, которую далее

предполагалось трансформировать в целевую кетокислоту **26** через альдегид **31** (схема 8).

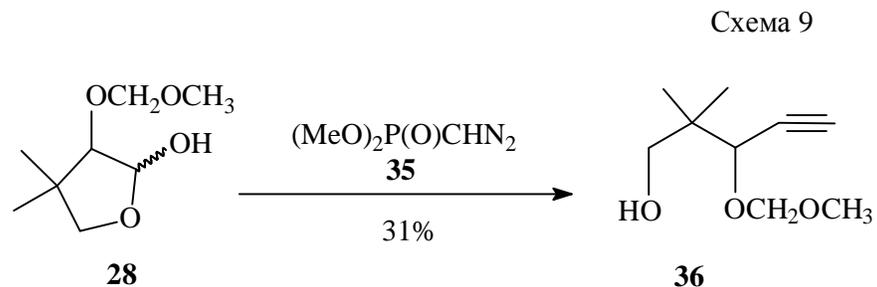


a) ClCH₂OCH₃, *i*-Pr₂EtN, 50°C, 90%; b) *i*-Bu₂AlH, -70°C, CH₂Cl₂, 90%;
c) [Ph₃P=CHOMe] (**30**), C₆H₆, Δ, 80%.

В стандартных условиях кислотного гидролиза ацеталей (водный HCl-MeOH) енолэфир **27** нацело превращался в α,β-непредельный альдегид **32**. Аналогично ведет себя и бензиловый эфир **33**, полученный олефинированием лактола **34**.

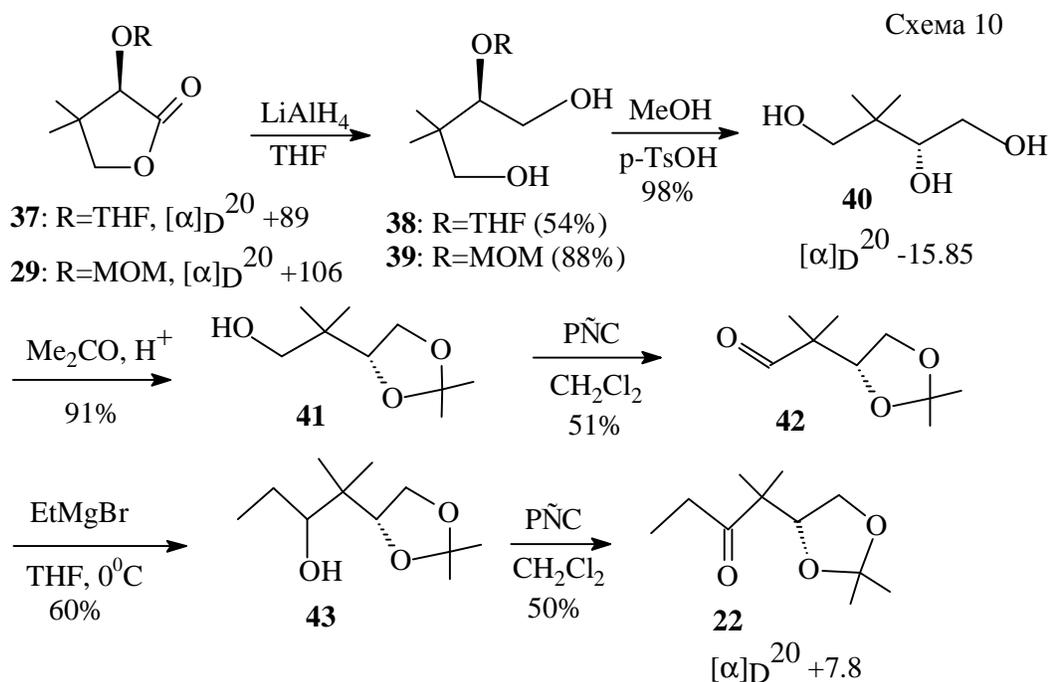


Более удачным оказался предпринятый нами метод наращивания углеродного остова **29** с использованием фосфоната **35** через ацетиленовый спирт **36**, который может быть трансформирован в альдегид **31** по схеме гидроборирования-окисления.



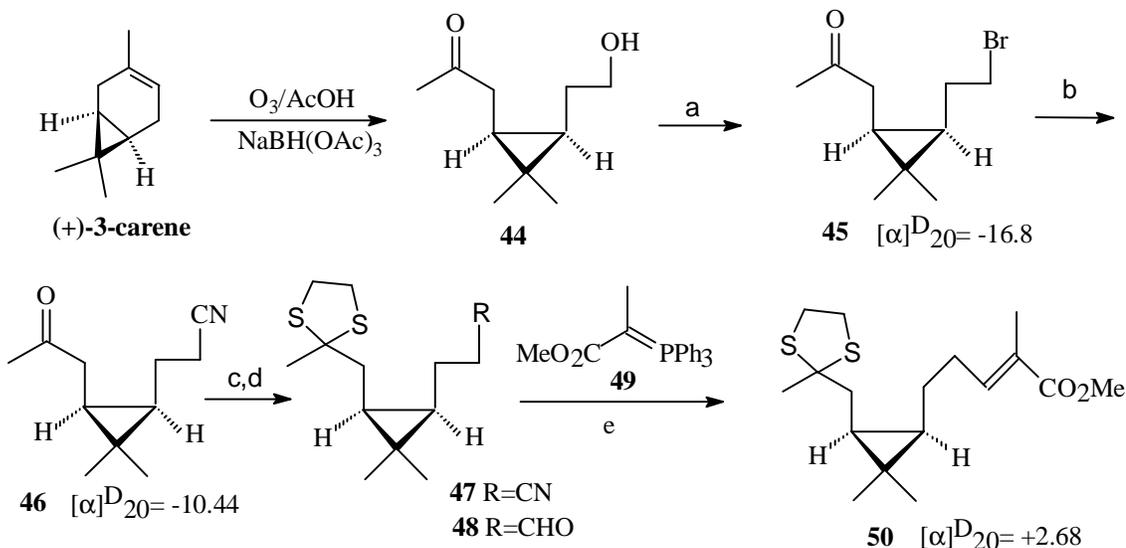
Вследствие низкого выхода целевого соединения **36** мы решили направить усилия в сторону ацетонидного блока **22**. Исходили из R(-)-пантолактона, ОН-группу которого при помощи стандартных процедур защитили в виде ТНФ-эфира **37** или MOM-эфира (+)-**29**. Полученные хиральные соединения **37** и (+)-**29** исчерпывающе восстановили LiAlH_4 до соответствующих диолов **38** и **39**, защитные группы которых затем были удалены выдерживанием в среде MeOH , содержащего каталитические количества $p\text{-TsOH}$; при этом выход триола **40** заметно выше в случае MOM-защищенного пантолактона (+)-**29**. Полученный триол **40** в результате H^+ -катализируемой реакции с ацетоном дал ацетонид **41** (схема 10).

Спиртовую группу ацетонида **41** окислили пиридинийхлорхроматом (PCC), и альдегид **42** конденсировали с EtMgBr , вторичный спирт **43** окислили PCC в CH_2Cl_2 и получили целевой кетон **23**. Его использование в построении $\text{C}^1\text{-C}^6$ -фрагмента эпотилонов более предпочтительно в сравнении с кетокислотой **26**, поскольку ключевая стадия альдольной конденсации с участием аналогичных кетону **23** 1,3-ацетонидов протекает исключительно стереоселективно (построение $\text{C}^6\text{-C}^8$ -участка эпотилонов).



2.2.3. Подходы к циклопропановым блокам из (+)-3-карена

В использовании (+)-3-карена в качестве исходного для синтеза упомянутого циклопропансодержащего $\text{C}^{10}\text{-C}^{16}$ -блока перед нами встала проблема функционализации кетоспирта **44**, полученного озонолитическим расщеплением (+)-3-карена.

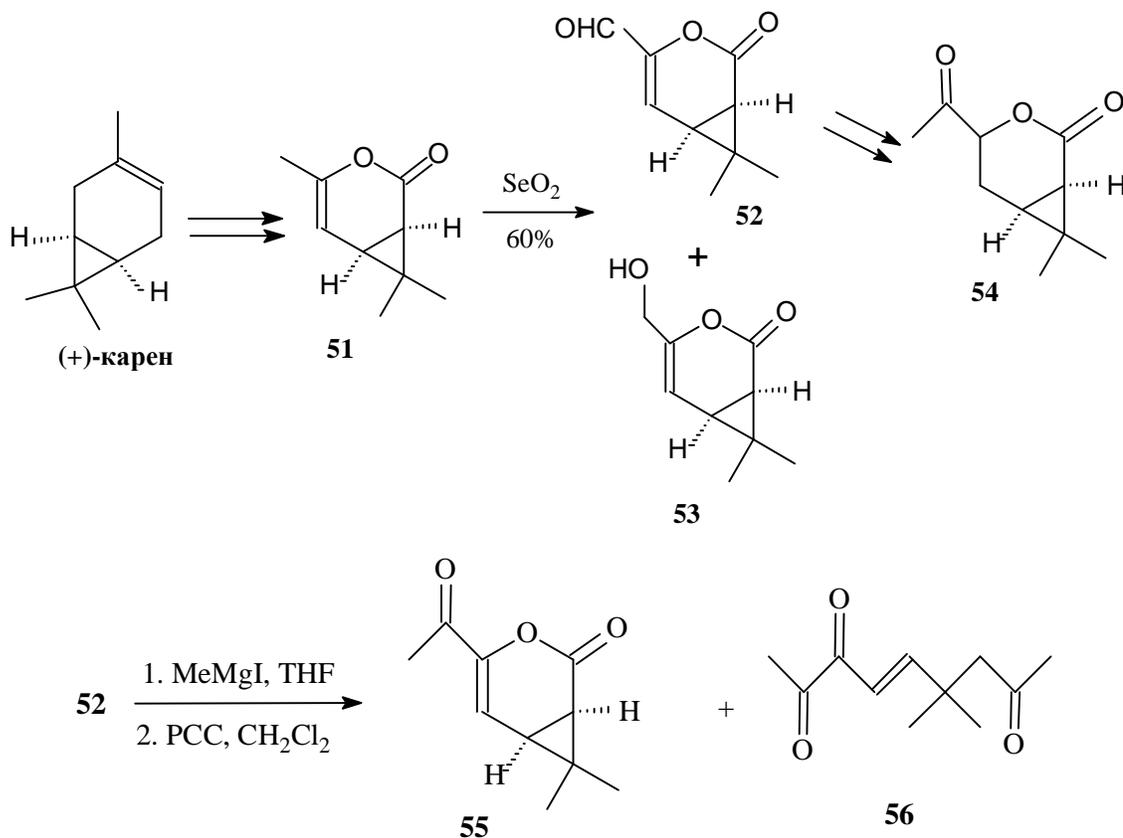


a) CBr_4 , PPh_3 , MeCN, 93%; b) NaCN, DMFA, 18-crown-6, Δ , 61%; c) $\text{HS(CH}_2)_2\text{SH}$, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, CH_2Cl_2 , 80%; d) $i\text{-Bu}_2\text{AlH}$, толуол, -78°C , 60%; e) CH_2Cl_2 , 45%.

Удлинение углеродной цепи **44** по гидроксипропановой части (формирование $\text{C}^7\text{-C}^{15}$ -участка) осуществлено через бромид **45**, далее через нитрил **46** и альдегид **48** с последующей конденсацией с фосфораном **49** и получением непредельного эфира **50**.

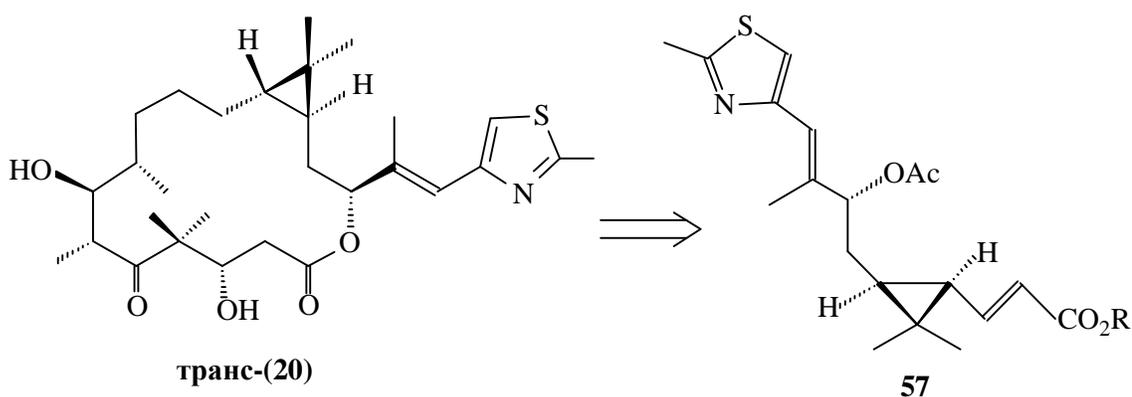
2.2.3.1. Новый гем-диметилциклопропановый блок из (+)-3-карена

Окислением используемого в синтезе пиретроидов «каренового» еноллактона **51** SeO_2 мы получили новый многоцелевой сполна функционализированный гем-диметилциклопропановый блок **52** (схема 12). Минорным продуктом в данной реакции является спирт **53**, содержание которого в отдельных опытах колеблется в пределах 5-10%. В работе планировалось провести селективную конденсацию MeMgI по альдегидной группе **52** с последующим окислением спиртовой функции до кетона и гидрированием выйти к блоку **54**. Однако нам не удалось провести селективную реакцию с MeMgI из-за высокой активности карбонила лактона в данных условиях. После реакции Гриньяра с MeMgI и последующего окисления сырой реакционной массы РСС была получена неразделимая смесь продуктов **55** и **56**.



2.2.4. Хиральные блоки для карбааналогов эпитилонов из d-карвона

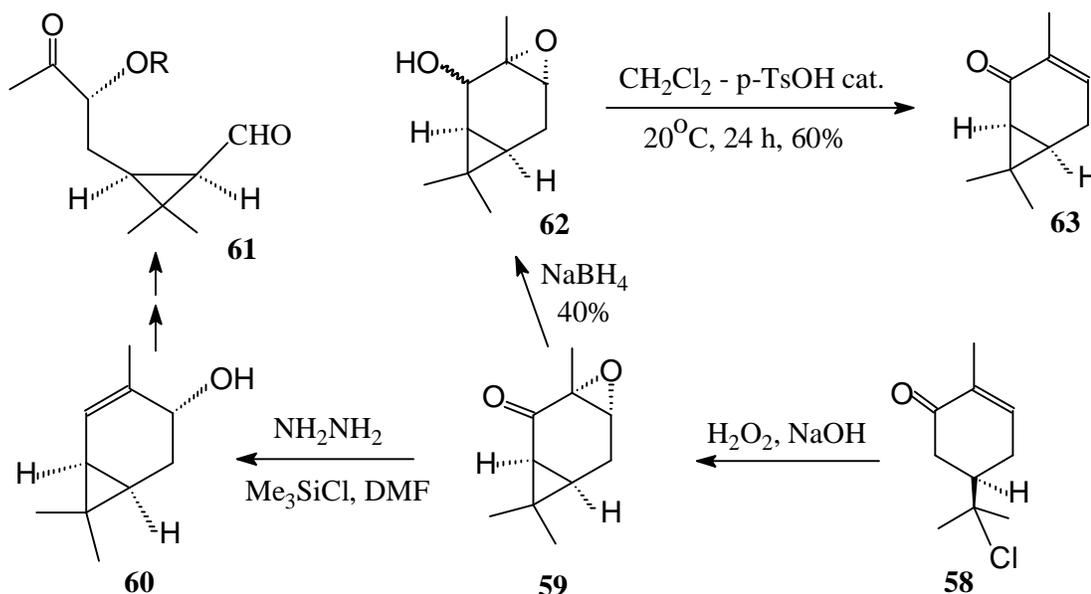
Ключевой предшественник запланированного транс-карбаэпитилона **20** – высокомодифицированное соединение **57**.



В первых подходах к **57** более рациональным казался вариант использования гидрохлорида карвона **58**, из которого в соответствии с известными литературными данными предполагалось получение эпосикетона **59** и далее фрагментацией по Вартону аллилового спирта **60** –

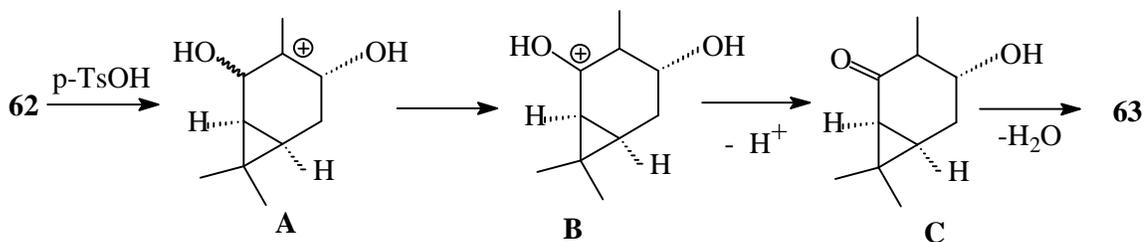
предшественника кетона **61**, из которого синтез целевого соединения не представляет сложностей (схема 13).

Схема 13



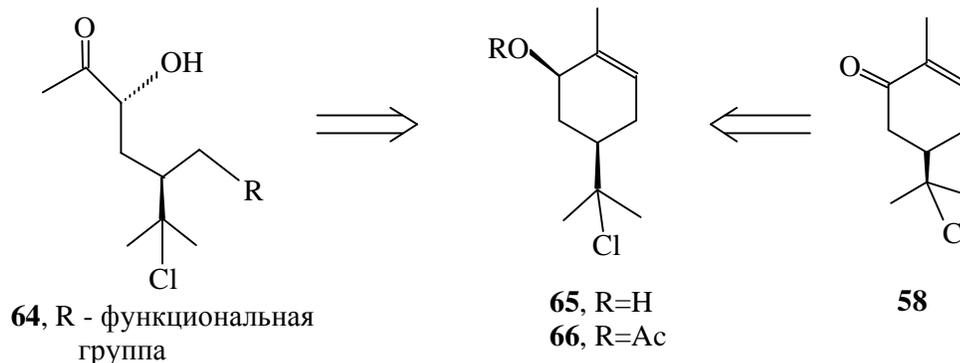
Однако реализовать переход **59** → **60** с приемлемыми выходами нам не удалось. Тем не менее, для полученного из кетона **59** эпокси спирта **62** в ходе изучения его H^+ -катализируемых превращений в направлении к **60**, в частности, при его выдерживании в растворе CH_2Cl_2 и катализе $p\text{-TsOH}$ мы обнаружили протекание необычной реакции образования енона **63**.

Предполагаемый постадийный маршрут данного своеобразного перехода включает первичное генерирование из **62** при действии $p\text{-TsOH}$ C^2 -карбокатиона (более устойчив, чем альтернативный C^3 -карбокатион), в котором происходит 1,2-сдвиг $\text{C}^2\text{-H}$ (более подвижен, чем $\text{C}^3\text{-H}$) и образование через гидроксикационный интермедиат **B** кетона **C**, склонного к отщеплению H_2O .



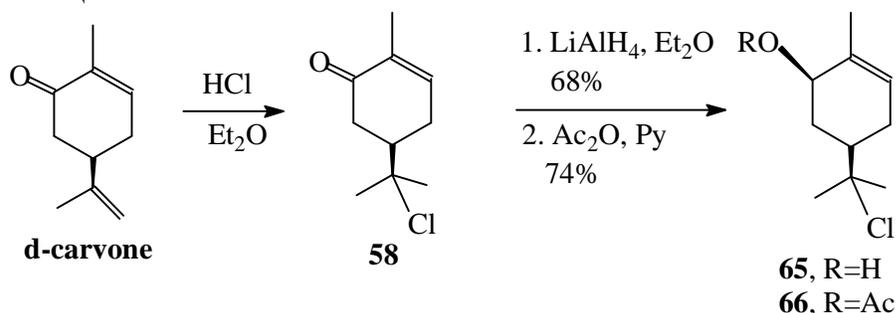
Отметим, что наши ранние попытки трансформирования эпокси соединений **59** и **62** действием $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, $\text{Ti}(\text{OPr}_i)_4$, Et_2AlCl и монтмориллонита К-10 в ожидаемые продукты сужения цикла с миграцией ближних связей в возможные C^3 - или C^4 -карбониевые центры или перегруппировок типа «эпоксид – аллиловый спирт» не были успешными – реакции протекали неоднозначно с образованием смеси соединений.

С учетом этих неудач, нами был запланирован синтез соединения **57** через гидроксикетон **64**.



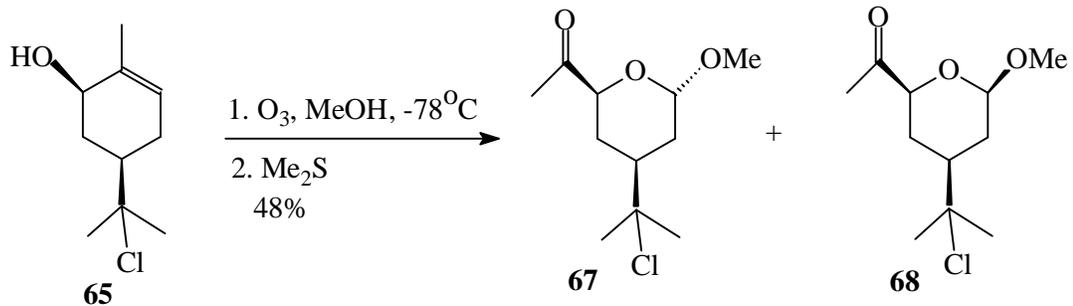
Хиральная субъединица α -гидроксикетона содержится в структуре многих природных соединений, также хиральные α -гидроксикетосодержащие блоки широко используются в направленном синтезе. Известные варианты асимметрического синтеза α -гидроксикетонов, в том числе интересующих нас α -гидрокси-метилкетонов, основаны на эксплуатации реакций электрофильного гидроксирования енолятов соответствующих кетонов, в которых наведение хиральности осуществлено при содействии как оптически активных окислителей, так и присутствием хиральных вспомогательных «элементов» в самом кетоне или еноляте. Так, эффективное α -гидроксирование енолятов прохиральных кетонов осуществлено с помощью хиральных оксазиридинов; практичны и популярны в энантиоселективном окислении енолэфиров методы асимметрического дигидроксирования Шарплесса и катализируемого окисления Mn(III)-реагентом Якобсена и др. В то же время хорошо зарекомендовавший себя в энантиоселективных синтезах природных соединений подход из доступных хиральных исходных (сахара, аминокислоты, монотерпены и др.) в конструировании хиральных α -гидрокси-метилкетонов мало исследован.

С целью выхода к заданной конфигурации ω -функционализированным α -гидрокси-метилкетонам общей формулы **64** мы изучили реакции окислительного расщепления полученного из гидрохлорида (-)-карвона **58** спирта **65** и ацетата **66**.



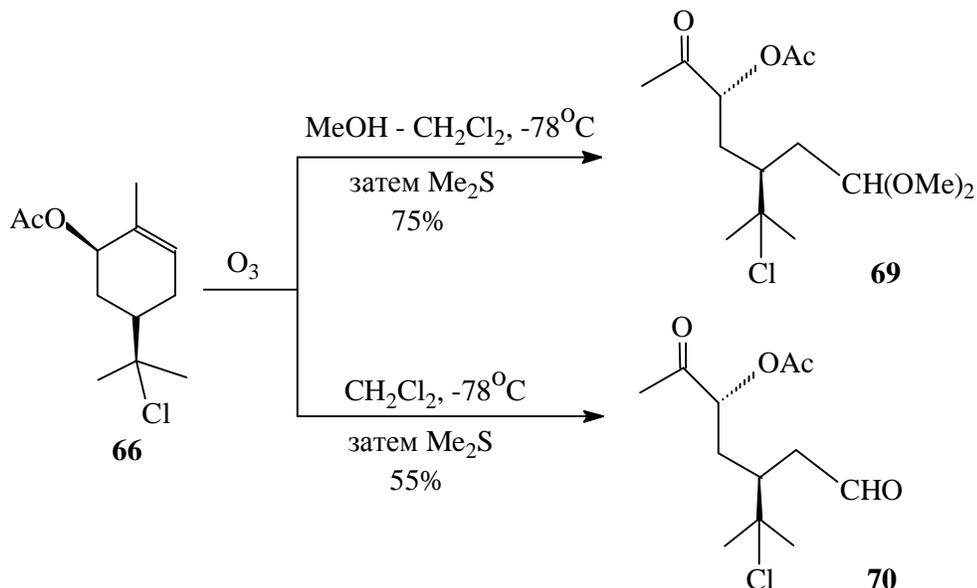
Вначале спирт **65** и его ацетат **66** испытали в реакциях озонолитического расщепления. Взаимодействием спирта **65** в растворе MeOH при -78°C с избытком O_3 и последующим разложением озонидов Me_2S получили аномерную смесь метоксипиранов **67** и **68** в соотношении 3:1 и с суммарным выходом $\sim 50\%$ после очистки на колонке с SiO_2 (схема 14). Образование циклических пиранов **67** и **68** в ходе озонлиза **65** могло происходить как на стадии генерирования озонидов (внутримолекулярная стабилизация цвиттер-иона), так и в последующем циклизацией ациклических предшественников (альдегида и диметоксиацетала).

Схема 14



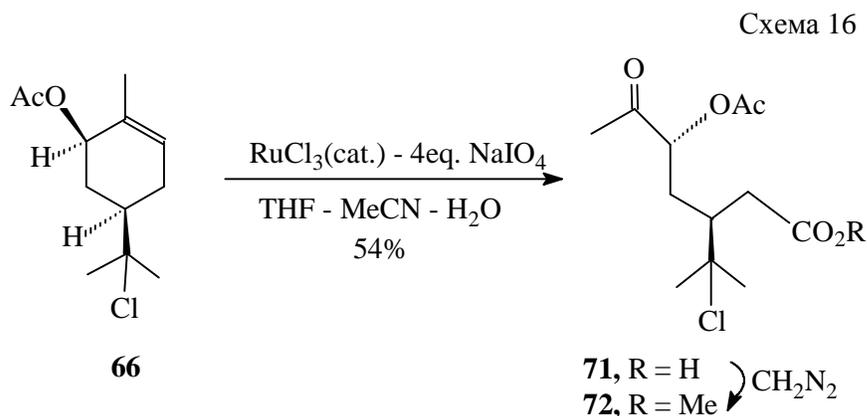
Сtereoхимические отнесения замещенных пиранов **67** и **68** сделаны на основании данных ЯМР ^{13}C , где для стерически более загруженного минорного цис,цис-изомера **68** соответствуют более сильнополюные сигналы кольцевых углеродов при C^2 , C^4 и C^5 .

Схема 15

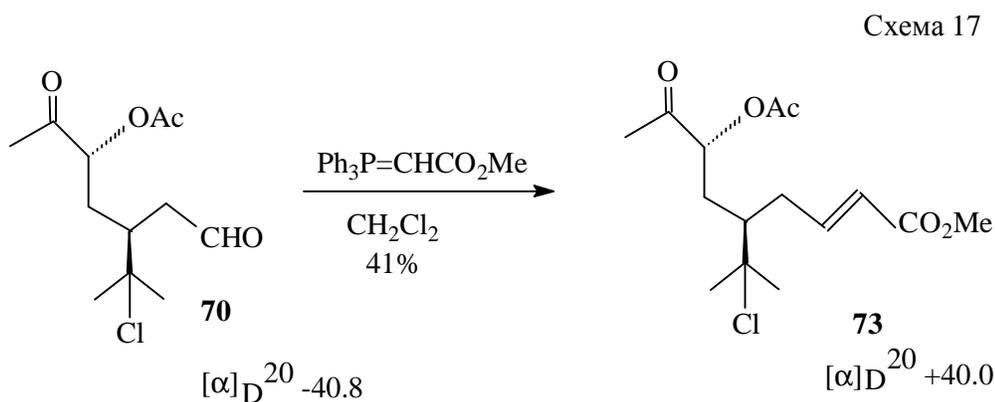


Ациклические производные α -гидрокси-метилкетонов **69** и **70** получены с хорошими выходами и селективностью в результате озонолитического расщепления ацетата **66** в растворах MeOH- CH_2Cl_2 (1:1) и CH_2Cl_2 соответственно.

С целью выхода к более глубоким продуктам окисления на следующем этапе изучены реакции RuCl_3 -катализируемого периодатного окисления ацетата **66**. В стандартных условиях окисления с использованием 2 эквивалентов NaIO_4 имело место образование исключительно альдегида **70**, полная конверсия **66** до соответствующей кетокислоты **71** была достигнута лишь после израсходования 4 экв. NaIO_4 (схема 16).



Выход кетокислоты **71** составил 50%, обработкой ее диазометаном превратили в метиловый эфир **72**. Как видно из структур, представленные в работе ортогонально блокированные производные α -гидроксиметилкетонов **69-72**, содержащие 2 хиральных центра заданной конфигурации, могут найти многоцелевое приложение в направленном синтезе. В частности, на основе **69** и **70** нами реализованы удобные синтезы предшественников **73** и **74** ключевого блок-синтона **57** запланированного транс-карбаэпотилона **20**. В первом случае альдегид **70** вводили в конденсацию с метоксикарбонилметилендифенилфосфораном и получили непредельный эфир **73** с выходом 55%.



На пути к синтону **57** диметоксиацеталь **69** олефинированием тиазолсодержащим фосфонатом **75** в мягких условиях превратили в хиральный блок **74**.

Мы полагаем, что получаемый после гидролиза ацетатной функции в **74** и повторного олефинирования альдегидного продукта

4. На основе (+)-3-карена синтезирован (1S,3R)-1-(4-метоксикарбонил-4-метил-3Е-бутен-1-ил)-2,2-диметил-3-(2,2-этилендитио-1-пропил)циклопропан, пригодный для использования в формировании C¹⁰-C¹⁶-фрагмента целевого аналога эптоилонов.

5. Новый *гем*-диметилциклопропановый блок - (1R,6S)-*цис*-7,7-диметил-4-формил-3-оксабицикло[4.1.0]-гепт-4-ен-2-он - получен окислением (1R,6S)-4,7,7-триметил-3-оксабицикло[4.1.0]гепт-4-ен-2-она двуокисью селена.

Основные результаты диссертации изложены в следующих работах:

1. Мифтахов М.С., Ермоленко М.С., Гайсина И.Н., Селезнева Н.К., Кузнецов О.М., Юсупов З.А., Муслухов Р.Р. Синтез C(9)-C(13)-фрагмента акутифицина из левоглюкозана // Изв. АН. Сер. хим. – 2001. - №6. - С. 1053-1058.

2. Akbutina (Gimalova) F.A., Sadretdinov I.F., Selezneva N.K., Miftakhov M.S. Chiral synthetic block based on (R)-pantolactone // Mend. Comm. – 2003. - N 3. - P. 151-152.

3. Гималова Ф.А., Селезнева Н.К., Юсупов З.А., Мифтахов М.С. Об особенностях гидролиза частично заблокированных β,δ-дигидроксиенолэфиров из пантолактона // Журн. орг. химии. - 2005. - Т. 41. - Вып.8. - С. 1206-1209.

4. Гималова Ф.А., Селезнева Н.К., Мифтахов М.С. Синтез (1R,6S)-*цис*-7,7-диметил-2-оксо-3-оксабицикло[4.1.0]гепт-4-ен-4-карбальдегида // Журн. орг. химии. - 2006. - Т. 42. - Вып. 8. - С. 1267-1268.

5. Гималова Ф.А., Селезнева Н.К., Фатыхов А.А., Мифтахов М.С. Хиральные блоки для карбааналогов эптоилонов из D-карвона // Башкирский химический журнал. - 2007. - Т. 14. - № 1.- С. 5-9.

6. Валеев Р.Ф., Селезнева Н.К., Мифтахов М.С. Некоторые селективные превращения (R)-карвона в конструировании синтетически полезных гоохиральных синтонов. Тезисы докладов X Молодежной конференции по органической химии. Уфа, 2007. С. 120.

7. Селезнева Н.К., Гималова Ф.А., Хасанова Л.С., Мифтахов М.С. Синтез блок-синтонов для аналогов эптоилонов из d-карвона. Тезисы докладов X Молодежной конференции по органической химии. Уфа, 2007. С. 266.