

На правах рукописи

ШАРИПОВ БУЛАТ ТАГИРОВИЧ

**СТЕРЕОКОНТРОЛИРУЕМЫЕ ВНУТРИМОЛЕКУЛЯРНЫЕ
ПРЕВРАЩЕНИЯ АДДУКТА ЛЕВОГЛЮКОЗЕНОНА И ИЗОПРЕНА В
НАПРАВЛЕНИИ СТРУКТУР СЕСКВИТЕРПЕНОВОЙ ТОПОЛОГИИ**

02.00.03 - Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата химических наук

Уфа - 2008

Работа выполнена в Институте органической химии Уфимского научного центра РАН.

Научный руководитель: доктор химических наук,
профессор
Валеев Ф. А.

Официальные оппоненты: доктор химических наук,
профессор
Куковинец О.С.

кандидат химических наук,
доцент
Касрадзе В. Г.

Ведущая организация: Институт технической
химии УрО РАН, г.Пермь

Защита состоится "20" июня 2008 г. в 14⁰⁰ часов 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, факс: (347) 235 60 66, e-mail: chemorg@anrb.ru

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

Автореферат разослан "20" мая 2008 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор химических наук, профессор

Ф.А. Валеев

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Аддукты левоглюкозенона и 1,3-диенов, доступные по реакции Дильса-Альдера, представляют собой перспективные субстраты для разработки подходов к синтезам различных классов природных соединений, в частности сесквитерпеноидов, содержащих аннелированные гетеро- и карбобициклические системы. Известные пути использования отдельных аддуктов адаптированы к синтезам конкретных соединений. Транскрипция аддуктов в хиральные субъединицы широкого синтетического использования не изучена и представляет собой актуальную задачу.

Аддукт левоглюкозенона и изопрена по своему химическому поведению занимает среднее положение в этом ряду производных левоглюкозенона, поэтому изучение возможностей его трансформации в циклические системы известных сесквитерпеноидов, кроме того, позволит в определенной степени распространить используемые методы на весь ряд и расширить арсенал хиральных источников.

Настоящая работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Института органической химии УНЦ РАН по теме: "Стереоконтролируемые превращения первичных метаболитов в циклические системы биоактивных молекул" (№ гос. регистрации 0120.0 500682), а также программой Президиума РАН "Разработка методов получения химических веществ и создание новых материалов".

Цель работы. Изучение внутримолекулярных превращений аддукта Дильса-Альдера левоглюкозенона и изопрена, направленных на разработку синтетического перехода «углеводы – сесквитерпеноиды».

Научная новизна и практическая значимость. Изучены возможности внутримолекулярных трансформаций аддукта левоглюкозенона и изопрена в хиральные матрицы для ряда сесквитерпеновых хемотипов. В ходе исследования разработаны оптимальные методы раскрытия 1,6-ангидромостика в самом левоглюкозеноне, в аддукте левоглюкозенона и изопрена, а также в его блокированных гидроксипроизводных. Установлено, что внутримолекулярной радикальной циклизации, контролируемой оксабициклодекановой системой аддукта, препятствует ее ограниченная гибкость; циклизация реализуется после раскрытия пиранового цикла в 1-бром-2,2-этилендиоксигекс-6-еновый фрагмент с образованием бициклодеканового ядра кадинанового типа.

Разработаны синтезы цис-сочлененных оксабициклононанов и -деканов, а также методы внутримолекулярной окса- и карбоциклизации в аннелированные фураны и циклобутаны.

Осуществлена реакция Ферье для трициклической системы, содержащей пиранозный фрагмент, стереоспецифично приводящая к

функционализованному бициклодекановому ядру муроланового типа – новой хиральной субъединице с широкими синтетическими возможностями.

Полученные соединения перспективны для использования в синтезе сесквитерпеноидов.

Апробация работы. Материалы диссертационной работы доложены на III Всероссийской научной INTERNET-конференции "Интеграция науки и высшего образования в области органической и биоорганической химии и механики многофазных систем" (г. Уфа, 2005 г.), IV Всероссийской научной INTERNET-конференции "Интеграция высшей науки в области био- и органической химии и биотехнологии" (г. Уфа, 2006 г.), IV Всероссийской научной конференции "Химия и технология растительных веществ" (г. Сыктывкар, 2006 г.), IX Научной школе-конференции по органической химии (г. Москва, 2006 г.), XVIII Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (г. Москва, 2007 г.), X Молодежной конференции по органической химии (г. Уфа, 2007 г.).

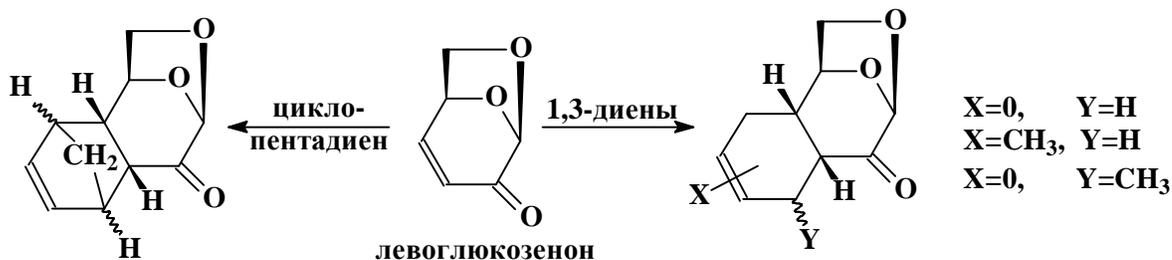
Публикации. По теме диссертации опубликованы 4 статьи и тезисы 7 докладов на конференциях.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, литературного обзора на тему "Синтез карбоциклических соединений на основе сахаров", обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы. Работа изложена на 135 страницах, содержит 21 таблицу. Список цитируемой литературы включает 166 наименований.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Реакции внутримолекулярной циклизации аддукта левоглюкозенона и изопрена

Известно, что левоглюкозенон в термических условиях стереоспецифично подвергается циклоприсоединению бутадиена из α -области. Циклопентадиен, изопрен и пиперилен, в этих же условиях, присоединяясь аналогичным образом, приводят к эндо- и экзо-, регио- и диастереомерным парам соответственно.



На основе аддуктов левоглюкозенона с бутадиеном и циклопентадиеном выполнены целенаправленные синтезы резерпина, тетродотоксина и карбааналогов простагландинэндопероксида.

С целью разработки методов внутримолекулярных превращений аддукта Дильса-Альдера левоглюкозенона и изопрена в хиральные субъединицы сесквитерпеновой топологии мы изучили возможности радикальной и анионной рециклизации его углеводного фрагмента.

Первым шагом для развития исследований, как по первому, так и второму направлениям, является разработка методов раскрытия 1,6-ангидромостики.

1.1. Разработка условий раскрытия 1,6-ангидромостики

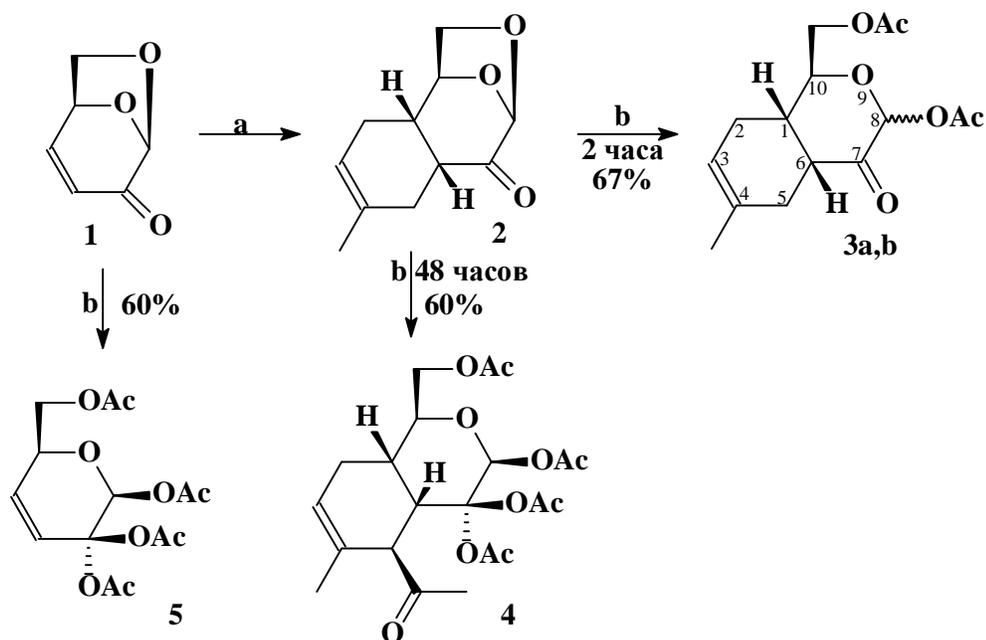
В известных способах раскрытия 1,6-ангидромостики используются аддукты не непосредственно, а их блокированные гидроксипроизводные. По всей вероятности, это связано с высокой чувствительностью кетогруппы к применяемым реагентам, что приводит к протеканию различных побочных реакций. Разработка методов прямого раскрытия 1,6-ангидромостики позволила бы сократить общую синтетическую последовательность этой трансформации. Мы попытались провести раскрытие 1,6-ангидромостики кетоаддукта **2** с использованием $\text{As}_2\text{O} \cdot \text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, изопроненилацетата (ИПА)- $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, $\text{As}_2\text{O} \cdot \text{H}_2\text{SO}_4$, $\text{As}_2\text{O} \cdot \text{H}_3\text{PO}_4$ – происходит практически полное осмоление аддукта. Тем не менее, использование более мягкой кислоты

Льюиса - $ZnCl_2$ в Ac_2O за 2 часа привело к смеси трудноразделяемых аномеров **3a,b** с выходом 67%.

Соотношение образующихся аномеров **3a,b** определили на основании ЯМР 1H спектров. Отнесение аномеров к α - или β -ряду осуществили следующим образом. В спектрах ЯМР ^{13}C основного аномера **3a** сигналы C-8 и C-10 находятся в более сильном поле при 90.10 м.д. и 72.61 м.д., чем минорного 90.23 м.д. и 74.03 м.д. соответственно. Сдвиг в более сильную область свидетельствует о син-взаимодействии заместителей при этих углеродных атомах, т.е. в пользу β -ориентации ацетоксизаместителя. Спектр ЯМР 1H также подтверждает этот вывод – химический сдвиг H-8 основного β -аномера **3a** находится в более слабом поле при 6.09 м.д. и доказывает его экваториальное расположение по сравнению с более экранированным сигналом того же протона α -аномера **3b** - 5.59 м.д.

При более продолжительном времени реакции происходит ацетилирование в менее стерически затрудненное аллильное положение, причем, кетогруппа также ацилируется и получается ацилаль **4**.

Схема 1



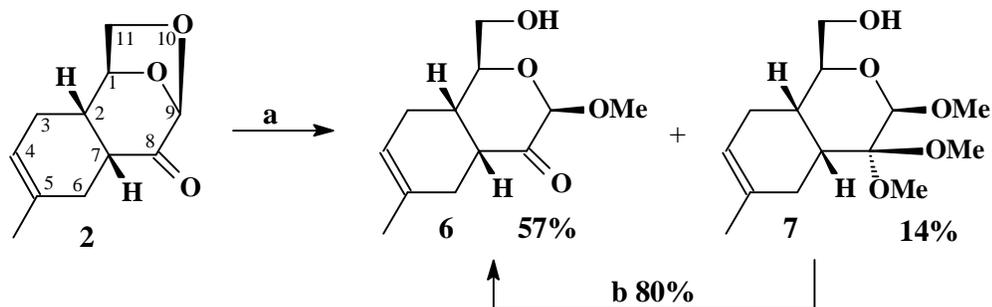
Реагенты и условия: а) изопрен, $ZnCl_2$, CH_2Cl_2 ; б) $ZnCl_2$, Ac_2O .

Известно, что раскрытие 1,6-ангидромостики в самом левоглюкозеноне **1** – высокореакционноспособном еноне, проблематично. Однако обработка его $ZnCl_2$ - Ac_2O привела к стереоспецифичному протеканию этого превращения и образованию ацилала **5** с высоким выходом.

Мы апробировали возможности другого известного в углеводах способа раскрытия 1,6-ангидромостики действием HCl - $MeOH$. Оказалось, что при обработке аддукта **2** 15%-ным раствором HCl в метаноле расщепление 1,6-ангидромостики в метилацеталь **6** происходит за 5 часов с выходом 57%. При

этом образуется до 14% диметилкетала **7**, который при добавлении воды и перемешивании гидролизуеться в метилацеталь **6**. Таким образом, общий выход соединения **6** в этом случае составляет 70%.

Схема 2

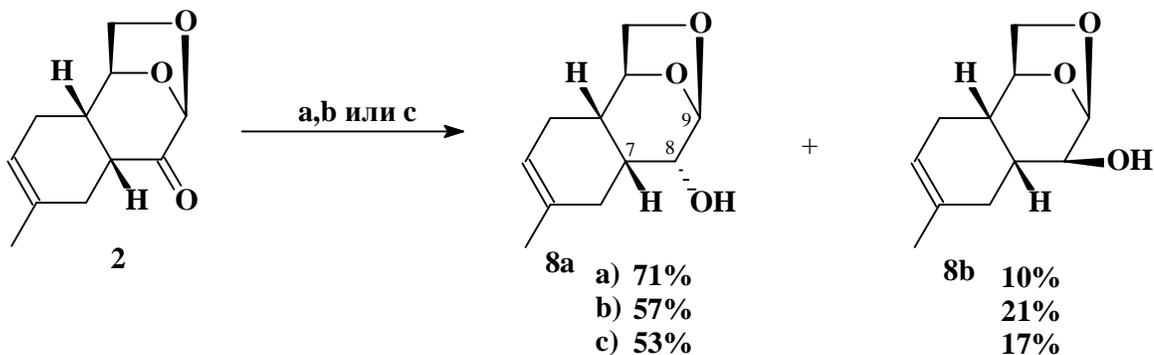


Реагенты и условия: а) HCl-MeOH; б) HCl-MeOH-H₂O.

Раскрытие 1,6-ангидромостика несколько эффективнее происходит в заблокированных защитными группами гидроксипроизводных **8a,b** аддукта **2**. Возможности восстановления кетогруппы в аддукте **2** изучали с использованием (*i*-Bu)₂AlH, NaBH₄ и LiAlH₄. Следует отметить, что во всех случаях протекает стереоселективное образование одного диастереомера.

При спектральной идентификации полученных гидроксипроизводных **8a,b** вначале исходили из известных подходов, применяемых при отнесении эпимерных спиртов, полученных из левоглюкозенона. Так, для полученного из него трео-спирт (β-спирт) - основного соединения - наиболее информативный сигнал H-1, регистрируемый при 5.48 м.д., характеризуется величинами J_{1,2}=2.5 Гц, для эритро-изомера (α-спирта) сигнал этого протона, регистрируемый при 5.52 м.д., имеет КССВ 1.6 Гц.

Схема 3



Реагенты и условия: а) (*i*-Bu)₂AlH, толуол, -70°C; б) NaBH₄, EtOH, 0°C; в) LiAlH₄, THF, 0°C.

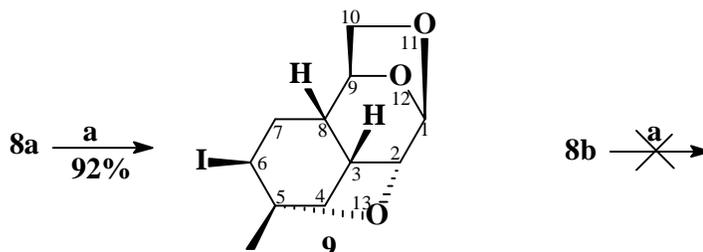
При переходе к гидроксипроизводным **8a,b** пирановый цикл может принимать как конформацию кресла, так и ванны, определяемую С-8-заместителем и в зависимости от этого изменяются и взаимодействия рассматриваемых протонов. Так, в спектрах ЯМР ¹H основного эпимера

сигнал Н-9 проявляется при 5.37 м.д. с КССВ 2.5 Гц. Сигнал Н-8 регистрируется при 3.44 м.д. и имеет ответные $J_{8,9}=2.5$ Гц и $J_{8,7}=3.1$ Гц. Для минорного спирта эти сигналы проявляются при 5.35 м.д. (накладываются сигналы Н-4 и Н-9) и 3.35 м.д. с $J_{8,7}=10.0$ Гц, $J_{8,9}=1.4$ Гц (Н-8). Таким образом, основываясь только на $J_{8,9}$, можно предположить, что основной изомер имеет β -ориентацию при С-8. Однако большая $J_{8,7}=10.0$ Гц минорного эпимера указывает на диаксиальное расположение Н-7 и Н-8, что возможно для β -эпимера в конформации кресла и, наоборот, меньшая $J_{8,7}=3.1$ Гц основного диастереомера – на аксиально-экваториальное взаимодействие, возможную для α -эпимера, как в конформации кресла, так и ванны. Таким образом, без дополнительных спектральных экспериментов остаются некоторые сомнения о стереохимическом строении нового асимметрического центра.

Для однозначного решения вопроса химическим путем подвергли иодциклизации оба эпимера. В результате этого только основной эпимер **8a** претерпел внутримолекулярную оксациклизацию, приводя к образованию аннелированного тетрагидрофурана **9**; минорный эпимер **8b** не вступает в эту реакцию вообще.

Основываясь на механизме реакции, можно предположить, что замыкание в тетрагидрофурановый цикл происходит на стадии образования β -ориентированного иодониевого катиона путем нуклеофильной атаки гидроксильной группой, реализующейся при ее α -ориентации. В результате раскрытия иодониевого катиона атом иода принимает β -расположение. Данные ЯМР ^1H спектра тетрагидрофурана **9**, действительно, доказывают стереохимические аспекты этого превращения.

Схема 4



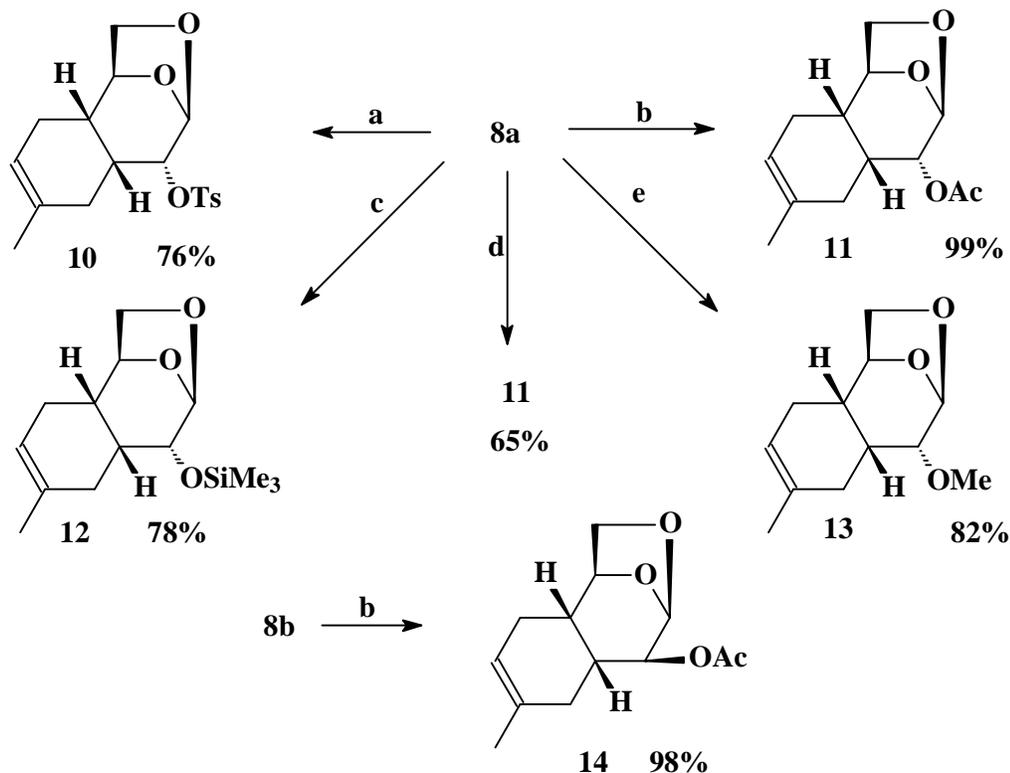
Реагенты и условия: а) I_2 , $\text{Et}_2\text{O}-\text{H}_2\text{O}$, NaHCO_3 .

Наиболее информативными протонами, характеризующими строение тетрагидрофурана **9**, являются сигналы Н-6, Н-7 и Н-8. Так, дублет-дублетный сигнал Н-6, регистрируемый в области 4.27 м.д., имеет КССВ 10.3 Гц и 4.0 Гц; Н-7^{акс} и Н-7^{экв}, проявляющиеся при 2.22 м.д. и 2.67 м.д., помимо ответных констант, имеют геминальную $J=10.8$ Гц, а Н-7^{акс} – $J_{7,8}=2.2$ Гц. Протон Н-8 при 1.72 м.д. взаимодействует с тремя соседними протонами с малыми $J=2.2$ Гц. Таким образом, указанные взаимодействия возможны только в случае β -расположения атома иода в гош-конформации соединения **9**.

Изучение возможности блокирования гидроксильной группы в виде тозилатов, метилсилиловых- и метиловых эфиров, а также ацетатов показало, что в этом ряду выходы эфиров увеличиваются в сторону ацетатов.

Несмотря на то, что прямой гидролиз метоксигруппы в эфире **13** проблематичен, полное раскрытие сахарного фрагмента и α -кетольная перегруппировка предоставляют возможность для решения этого вопроса.

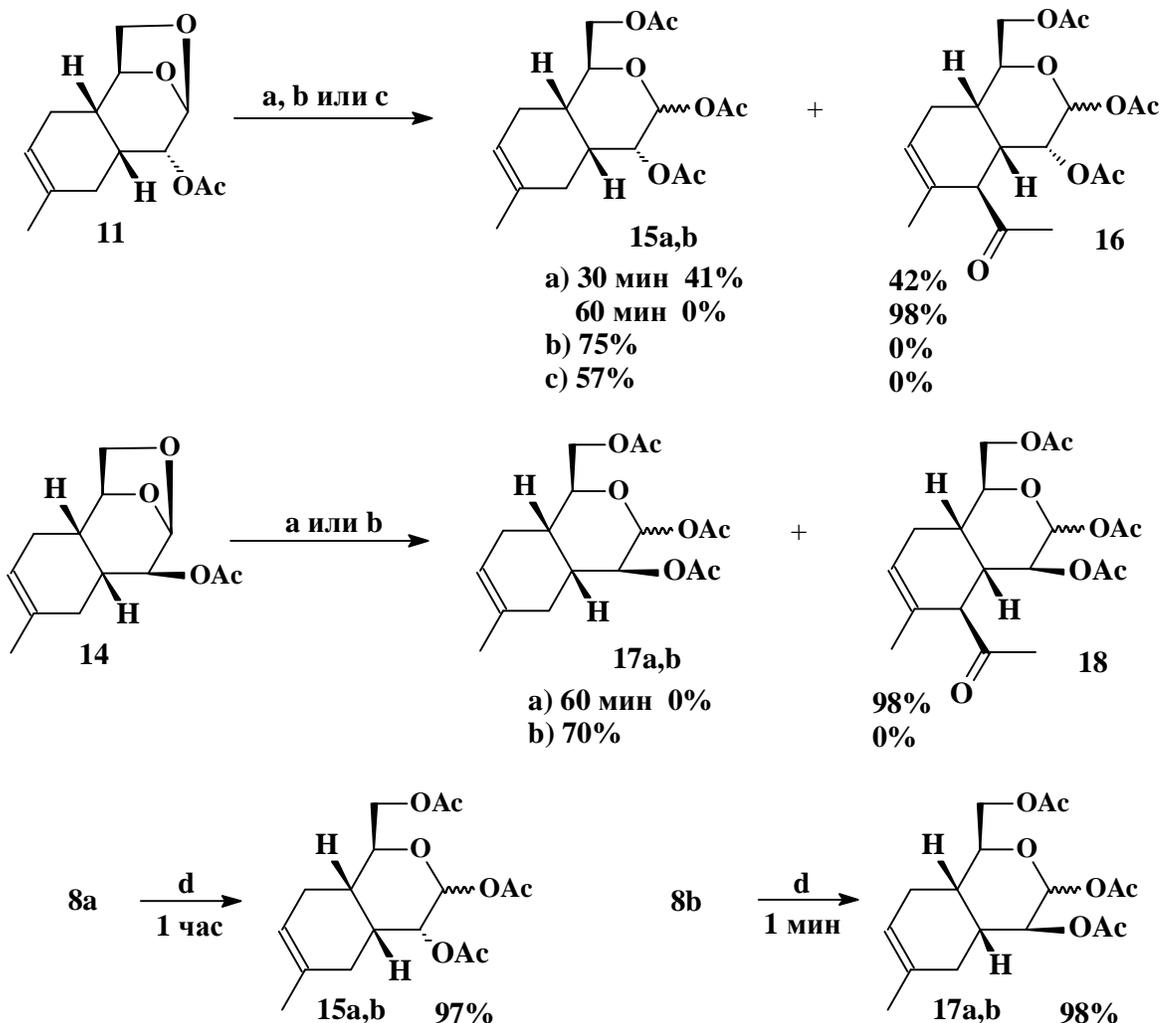
Схема 5



Реагенты и условия: а) p-TsCl, Py; б) Ac₂O, Py; в) Me₃SiCl, Py; д) ИПА, p-TsOH; е) NaN, имидазол, MeI, THF.

Обработка ацетатов **11**, **14** BF₃·Et₂O-Ac₂O приводит, как и в случае самого кетоаддукта **2**, к более эффективному ацетилированию в С-6 аллильное положение с одновременным раскрытием 1,6-ангидромостики. При использовании H₂SO₄-Ac₂O или BF₃·Et₂O-ИПА образуется только смесь аномеров **15a,b** и **17a,b**, но эффективность раскрытия 1,6-ангидромостики падает.

Обработка спиртов **8a,b** H₃PO₄-Ac₂O сопровождается образованием аномерных ацетатов **15a,b** и **17a,b** с высоким выходом, причем, если реакция с β -эпимером **8b** происходит мгновенно, то ее полное завершение в случае α -эпимера **8a** протекает в течение 1 часа.



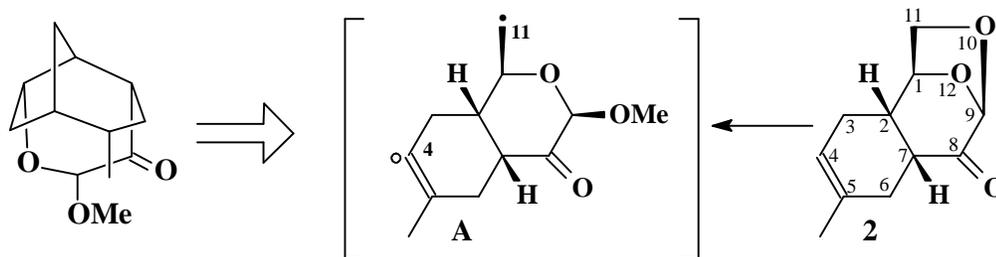
Реагенты и условия: а) Ac_2O , $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$; б) Ac_2O , H_2SO_4 ; в) ИПА, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$; д) Ac_2O , H_3PO_4 .

Таким образом, в зависимости от направления использования аддукта **2** возможно раскрытие 1,6-ангидромостика с сохранением кетогруппы или в виде различных эфиров его 8-гидроксипроизводного. Разработаны методы раскрытия 1,6-ангидромостика в левоглюкозеноне и его аддукте с изопреном действием $\text{ZnCl}_2\text{-Ac}_2\text{O}$, а также HCl-MeOH . Изучены условия стереоселективного восстановления кетогруппы в аддукте **2**, установлено строение образующихся эпитмерных гидроксипроизводных. Предложены оптимальные условия раскрытия 1,6-ангидромостика в 8-ацетоксипроизводных действием $\text{H}_3\text{PO}_4\text{-Ac}_2\text{O}$ или с одновременным аллильным ацелированием обработкой $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O-Ac}_2\text{O}$.

1.2. Радикальная внутримолекулярная циклизация

Очевидным путем реализации внутримолекулярной радикальной циклизации в хиральные карбобициклические продукты на основе аддукта Дильса-Альдера левоглюкозенона и изопрена **2** является создание C¹¹-центрированного радикала типа **A**. При этом, сохранение пиранового цикла позволило бы сохранить стереохимические условия контроля внутримолекулярной атаки по двойной связи с образованием углеродного мостика, связывающего C-11 и C-4 атомы.

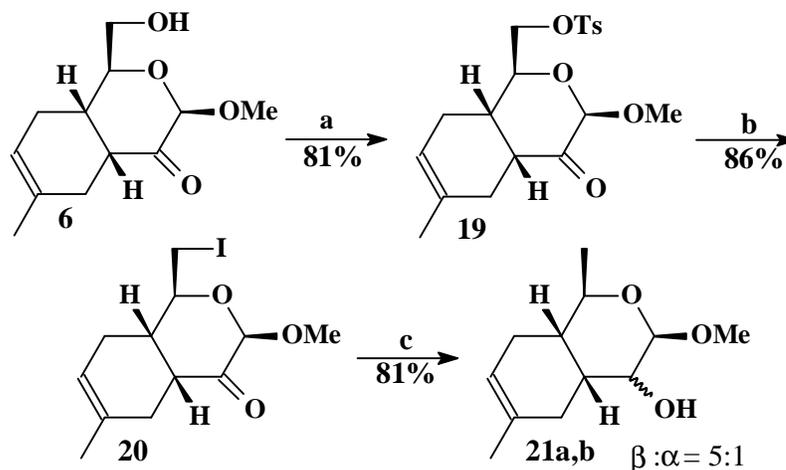
Схема 7



Не следует полностью исключать и вероятность участия в превращениях α -дикарбонильного фрагмента в случае раскрытия пиранового цикла молекулы в одном из переходных состояний.

Для продвижения в этом направлении подходящим субстратом является метилацеталь **6** – продукт раскрытия 1,6-ангидромостика в аддукте **2** действием HCl-MeOH. Стадии тозилрования метилацетала **6** и нуклеофильного замещения тозильной группы на иод действием NaI в Ac₂O привели к получению иодида **20**.

Схема 8



Реагенты и условия: а) *p*-TsCl, Py; б) NaI, Ac₂O, кипячение; в) Bu₃SnH, AIBN, C₆H₆, кипячение.

При обработке иодида **20** Bu₃SnH в присутствии 1,1'-азо-бис-изобутиронитрила (AIBN) с целью генерации радикального центра и инициирования внутримолекулярной циклизации произошло восстановительное

деиодирование и превращение карбонильной группы в карбинольную с образованием эпимерных спиртов **21a,b**.

По всей вероятности, бициклическая система не является достаточно гибкой или в ходе процесса не достигаются условия раскрытия пиранового цикла, необходимого для циклозамыкания.

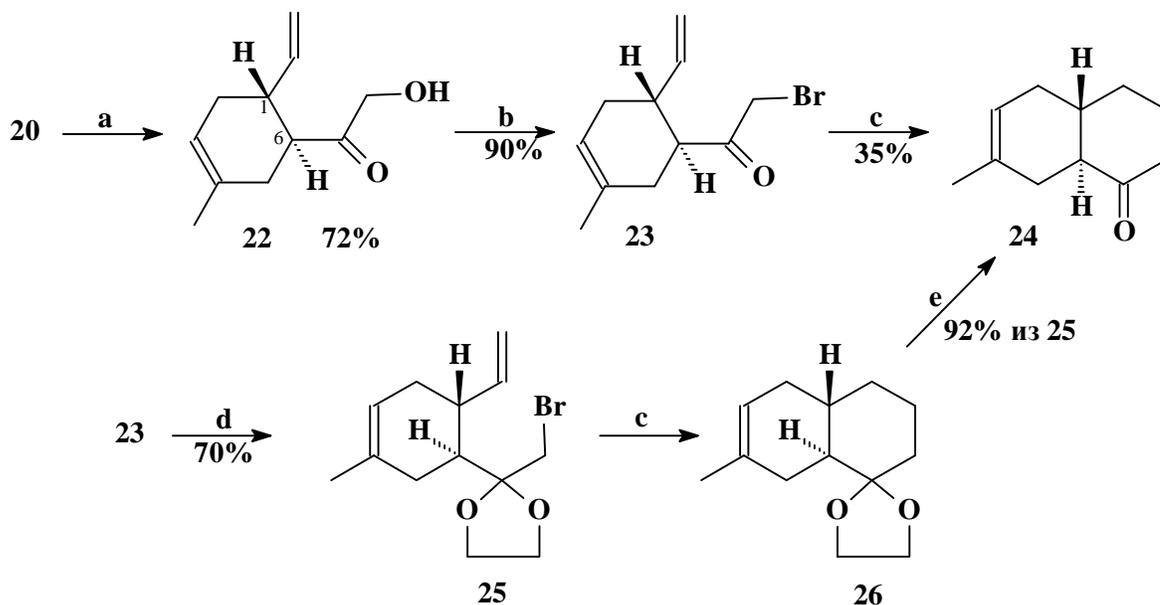
В таком случае, более реальным путем получения аннелированного карбоцикла является трансформация углеводной части молекулы в б-галоидгексеновый фрагмент, радикальная циклизация соединений подобного типа известна.

Необходимое превращение осуществили достаточно эффективно кипячением раствора иодкетона **20** в смеси изопропанол-вода в присутствии цинка. В результате раскрытия пиранозного цикла произошло обращение конфигурации при асимметрическом центре С-6 с образованием кетоспирта **22**. Об S-конфигурации С-6 свидетельствует большая $J_{6,1}=9.7$ Гц, указывающая на транс-расположение протонов.

Последующее замещение гидроксильной группы на бром осуществили действием CBr_4-PPh_3 . В результате обработки бромпроизводного **23** Bu_3SnH в кипящем бензоле произошла его полная конверсия. Тем не менее, из реакционной смеси выделили бициклодеканон **24** с выходом 35%.

По всей вероятности, наличие свободной кетогруппы инициирует протекание побочных конкурирующих процессов, что снижает выходы целевого продукта.

Схема 9



Реагенты и условия: **a)** Zn, *i*-PrOH-H₂O, кипячение; **b)** CBr_4 , PPh_3 , CH_2Cl_2 ; **c)** Bu_3SnH , AIBN, C_6H_6 , кипячение; **d)** $(CH_2OH)_2$, *p*-TsOH, C_6H_6 , кипячение; **e)** катионит КУ-1, MeOH.

Поэтому кетогруппу блокировали в виде диоксалана **25** и повторили процедуру радикальной реакции с участием Bu_3SnH . Действительно, уже в течение двух часов произошло образование бициклического диоксалана **26**. Гидролиз соединения **26** действием катионита КУ-1 в метаноле привел к получению бициклодеканона **24** с выходом 92% на две последние стадии.

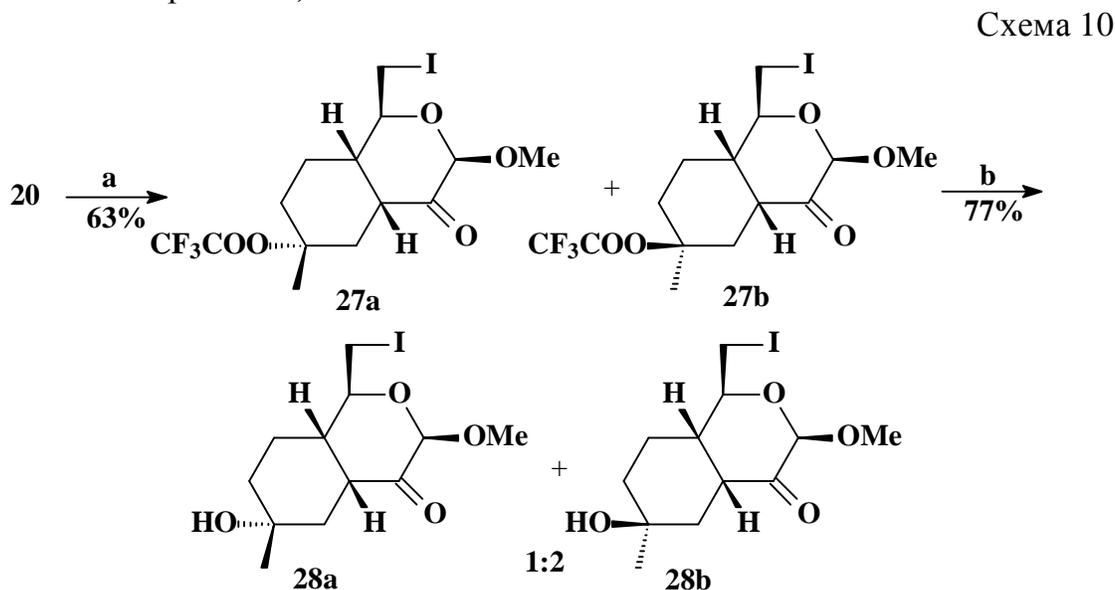
Полученный транс-сочлененный бициклодеканон **24** представляет собой ядро сесквитерпеноидов кадинанового типа.

1.3. Внутримолекулярная циклизация через ионные интермедиаты

1.3.1. Синтез аннелированного циклобутана

Проблема реализации внутримолекулярной радикальной циклизации на основе кетоиодида **20** позволяет сделать вывод о необходимости увеличения гибкости реагирующих фрагментов за счет раскрытия пиранового цикла, что требует разработки метода гидролиза метоксигруппы.

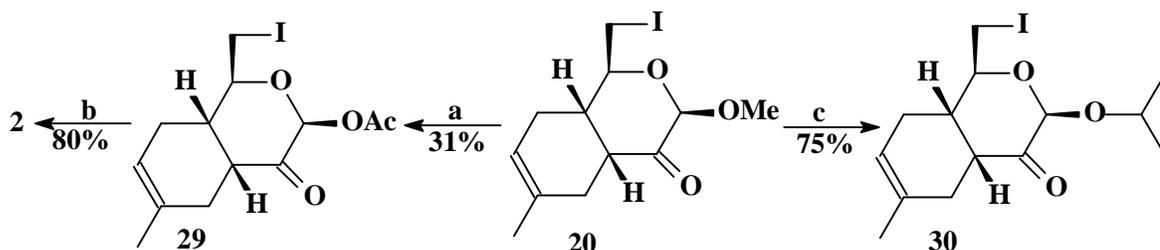
Обработка кетоиодида **20** CF_3COOH привела к трифторацетилированию двойной связи с образованием эфиров **27a,b**. Гидролиз последних дает смесь третичных спиртов **28a,b**.



Реагенты и условия: а) CF_3COOH ; б) KOH , EtOH , H_2O .

Замещение метоксигруппы на более легко гидролизруемую ацетатную действием Ac_2O в присутствии ZnCl_2 протекает с низким выходом, попытка гидролиза которого действием KOH в EtOH привела к исходному 1,6-ангидропроизводному **2**. Достаточно эффективно протекает переацеталирование метоксигруппы на изопропоксигруппу при действии изопропилового спирта в CH_2Cl_2 и присутствии HCl . Однако полученный изопропилацеталь **30** также не удалось гидролизовать.

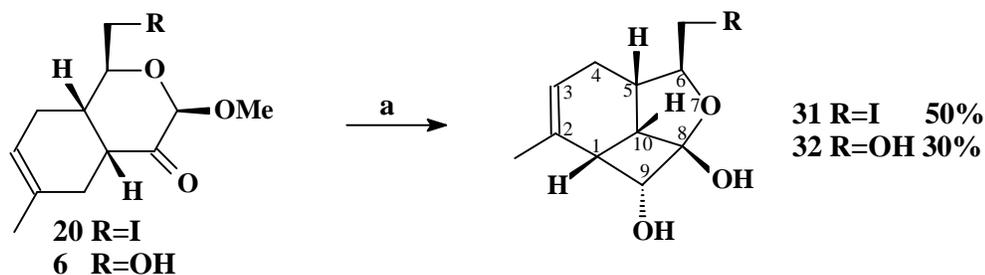
Схема 11



Реагенты и условия: а) Ac_2O , ZnCl_2 ; б) KOH , EtOH , H_2O ; в) $i\text{-PrOH}$, CH_2Cl_2 , $\text{HCl}_{\text{конц.}}$.

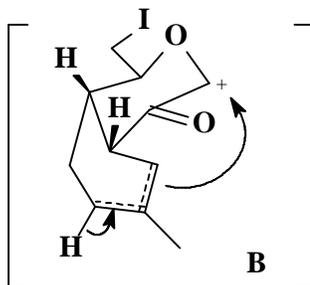
Обработка раствора иодида **20** в THF действием концентрированной HCl неожиданно закончилась карбоцилизацией с образованием аннелированного циклобутана **31**. Аналогичная операция с метоксипроизводным **6** также привела к сходному результату – образованию циклобутана **32**, но с меньшим выходом. Следует отметить стереоспецифичность реакции – в реакционной смеси диастереомерных продуктов обнаружить не удалось.

Схема 12



Реагенты и условия: а) $\text{THF-H}_2\text{O}$, $\text{HCl}_{\text{конц.}}$.

По всей вероятности, присоединение карбокатиона, образовавшегося в результате отщепления метанола, происходит внутримолекулярно в его γ -положение по делокализованной двойной связи. Этому в определенной степени способствует карбонильная группа, а также создаваемый ею эффект поля вследствие цис-сочлененной структуры субстрата. Кетализация не влияет на стереохимический контроль процесса и может происходить как согласованно, так и после образования циклобутанового кольца. Вновь образовавшийся третичный карбокатион стабилизируется в соответствующий olefin **31** или **32** выбросом протона.



Структура циклобутанов **31** и **32** установлена на основании спектров ЯМР ^1H и ^{13}C . Так, в спектре ЯМР ^1H соединения **31** дублет-дублетный сигнал C^1H регистрируется при 2.63 м.д. с $J_{1,10}=5.7$ Гц и $J_{1,9}=5.2$ Гц, что свидетельствует об β -син-расположении протонов Н-1, Н-9 и Н-10. Близкая к этим величинам КССВ протонов при C^{10} и C^5 равная 5.0 Гц также указывает на их *цис*-ориентацию. При таком син-расположении циклов для полукетальной гидроксильной группы остается единственно возможная ее β -ориентация. В спектрах ЯМР ^{13}C атом C^8 детектируется при 111.51 м.д., другие углеродные атомы циклобутанового кольца C^1 , C^9 и C^{10} – при 45.66, 84.94 и 46.55 соответственно.

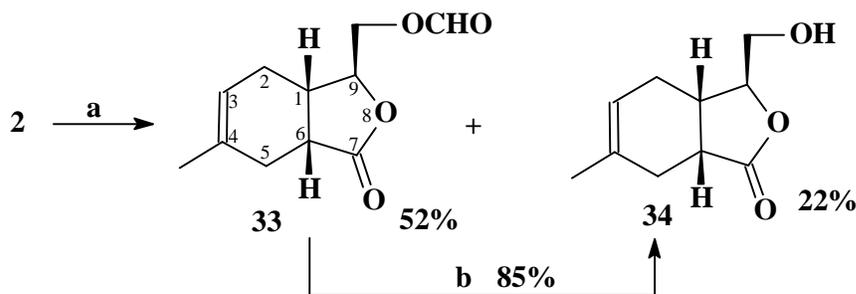
Таким образом, полученный бицикло[4.2.0]октановый фрагмент содержат протоиллудановые сесквитерпеноиды, обладающие фунгицидной активностью.

1.3.2. Оксабициклононановые и –декановые системы на основе аддукта **2** и их взаимопревращения

Циклогексааннелированные γ - и δ -лактонные фрагменты содержат многие природные соединения, в частности, внимание привлекают дримановые и трихотекановые сесквитерпеноиды, обладающие антифидантной, моллюскоцидной, рострегулирующей и цитотоксической активностями.

Простым путем прямой модификации углеводного фрагмента в кетопроизводном **2** представляется реакция Байера-Виллигера, обнаруженная нами ранее для бутадиенового аддукта. При обработке аддукта **2** надуксусной кислотой, генерируемой в системе $\text{CH}_3\text{COOH}-\text{H}_2\text{O}_2$, происходит превращение углеводного фрагмента в γ -лактон, причем, образующийся в начале реакции формиат **33** гидролизуется частично в минорный спирт **34**. Обработка $\text{THF}-\text{H}_2\text{O}-\text{HCl}$ позволяет с высокой эффективностью получить циклогексааннелированный γ -лактон **34**.

Схема 13

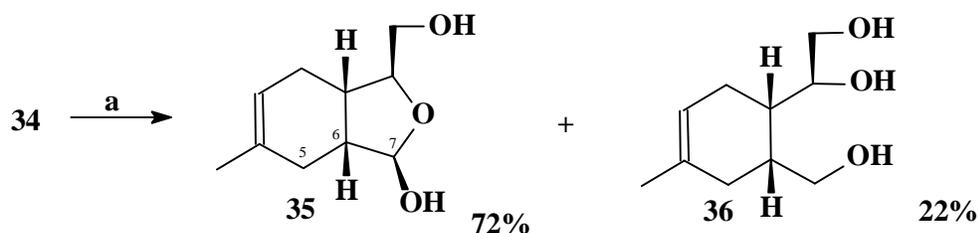


Реагенты и условия: а) $\text{CH}_3\text{COOH}-\text{H}_2\text{O}$, H_2O_2 ; б) $\text{THF}-\text{H}_2\text{O}$, $\text{HCl}_{\text{конц}}$.

С другой стороны, наличие первичной гидроксильной группы в γ -лактоне **34** открывает вероятность рециклизации его в δ -лактон, являющегося, как известно, центральным фрагментом иридоидов. Однако эту возможность нам реализовать непосредственно не удалось. Так, многочасовое кипячение раствора γ -лактона **34** в THF в присутствии *p*-TsOH оказалось безрезультативным, а раскрытие γ -лактона действием KOH с превращением в соль и последующее подкисление HCl приводит к образованию только γ -лактона **34**.

С целью выяснения возможности внутримолекулярного переацеталирования γ -лактона **34** в шестичленный циклический полуацеталь его стереоспецифично восстановили действием $(i\text{-Bu})_2\text{AlH}$. В результате с выходом 72% выделили полуацеталь **35** и, кроме этого, побочный триол **36** (22%).

Схема 14

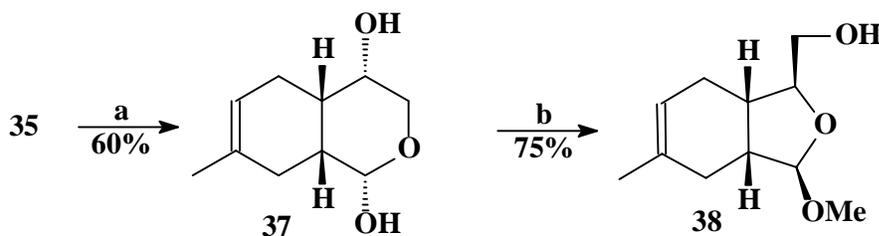


Реагенты и условия: а) THF, $(i\text{-Bu})_2\text{AlH}$, -30°C .

На *R*-конфигурацию аномерного центра в полуацетале **35** в спектрах ЯМР ^1H указывает отсутствие КССВ между H-7 (5.11 м.д., синглет) и H-6 (т.е. торсионный угол H-C⁶-C⁷-H равен 90°). Протон H-6 взаимодействует с H^{акс}-5 и H-1 с $J=15.2$ и 7.1 Гц соответственно.

Кипячение γ -лактола **35** в THF в присутствии *p*-TsOH приводит к стереоспецифичному образованию δ -лактола **37**.

Схема 15



Реагенты и условия: а) THF, *p*-TsOH, кипячение; б) MeOH, *p*-TsOH.

Наглядно это превращение демонстрируется на спектрах ЯМР ^{13}C . Наиболее информативными для перехода γ -лактола \rightarrow δ -лактола являются сигналы карбинольных и аномерных углеродных атомов, изменение химических сдвигов которых соответствуют известным спектральным закономерностям. Например, сигнал углеродного атома первичного

спиртового фрагмента смещается от 62.56 м.д. в γ -лактоле **35** к 66.06 м.д. в δ -лактоле **37**, а вторичного – от 83.90 м.д. в γ -лактоле **35** к 82.43 м.д. в δ -лактоле **37**. Сигналы атома углерода аномерного центра регистрируются при 102.65 м.д. и 108.22 м.д. соответственно для γ - и δ -лактолов. На α -ориентацию гидроксильной группы при C-7 в δ -лактоле **37** однозначно указывают синглетный сигнал H-7 при 4.72 м.д. в спектрах ЯМР ^1H .

Попытка стабилизировать δ -лактольный цикл блокированием в метилацеталь привела к перегруппировке его в метокси- γ -лактол **38**.

По всей вероятности, превращение γ -лактола **35** \rightarrow δ -лактол **37** является следствием аномерного эффекта. Попытка блокирования полуацетала приводит к перегруппировке δ -лактола **37** в γ -лактол **38**, поскольку метильная группа пространственно более объемная, чем протон, группа, занимающая более выгодное псевдоэкваториальное положение в γ -лактоле **38**.

Таким образом, соединения **34**, **37** и **38** представляют собой хиральные субъединицы, дальнейшая модификация которых связана с адаптацией их к синтезу конкретных сесквитерпеноидов.

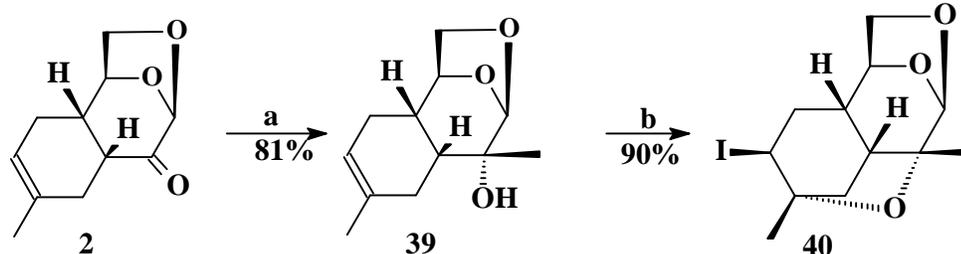
1.3.3. Внутримолекулярная оксациклизация

Использование производных аддукта **2** ацетальной природы осложняется наличием лабильных аномерных смесей, что снижает эффективность превращений, затрудняет выделение продуктов и идентификацию. Окисление ацетального центра в лактон является одним из путей, исключая указанных выше осложнения. А введение двойной связи, сопряженной с лактонной карбонильной группой позволяет создать активную систему для изучения возможностей внутримолекулярной циклизации на основе реакции Михаэля или радикальных превращений.

Для введения двойной связи, сопряженной с лактонной группой, остается один вариант, не затрагивающий асимметрический центр – ее экзоциклическое построение при C-8.

С этой целью аддукт **2** метилировали реактивом Гриньяра в гидроксиметилпроизводное **39**. Определение конфигурации нового асимметрического центра спектроскопическими методами требует проведения дополнительных экспериментов. Поэтому в этом случае мы использовали уже опробованный метод внутримолекулярной иодциклизации аналитического образца гидроксипроизводного **39**.

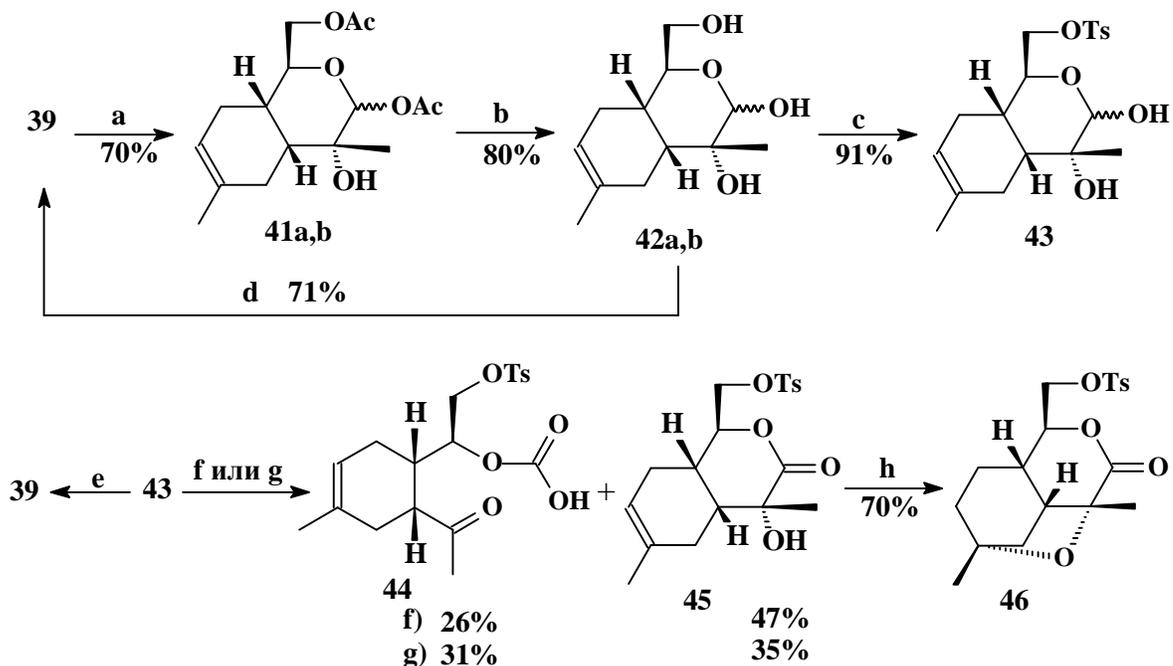
Превращение характеризуется высокой эффективностью и приводит к образованию аннелированного тетрагидрофурана **40**. Таким образом, конфигурация асимметрического центра C-8 относится к R-ряду, как и в рассмотренном выше случае для гидроксипроизводного **6**.



Реагенты и условия: а) MeMgI, Et₂O; б) I₂, Et₂O-H₂O, NaHCO₃.

Трудности, связанные с гидролизом метилацетата **20**, направили наши усилия на получение более легкогидролизуемого полуацетала. Использование в этом случае системы BF₃·Et₂O-Ac₂O приводит к аллильному ацелированию. Оказалось, что обработка H₂SO₄-Ac₂O метилпроизводного **39** приводит со средним выходом к смеси аномерных полуацеталей **41a,b**. Полученную аномерную смесь **41a,b** полностью гидролизовали в триол **42a,b** действием KOH в этаноле.

Попытка замещения первичной гидроксильной группы в спиртах **42a,b** на иод действием PPh₃-I₂ привела к образованию исходного гидроксипроизводного **39**. Поэтому первичную спиртовую группу блокировали действием p-TsCl в пиридине и получили тозилат **43**.



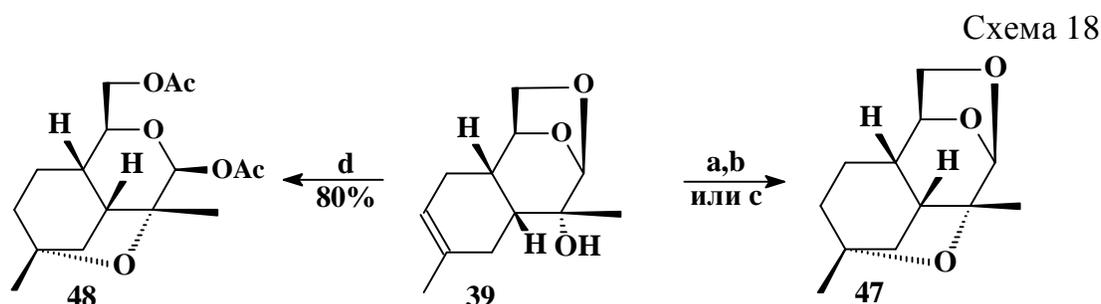
Реагенты и условия: а) Ac₂O, H₂SO₄; б) KOH, EtOH, H₂O; в) p-TsCl, Py; д) PPh₃, I₂, имидазол, Et₂O-CH₃CN; е) при хранении; ф) CrO₃, H₂SO₄, ацетон, -15°C; г) PDC, CH₂Cl₂; h) 85%-H₃PO₄, 60°C.

Возможности окисления смеси полуацеталей **43** изучали обработкой реактивом Джонса, а также в более мягких условиях действием PDC. Сложность этого превращения состоит в том, что, как известно, третичные спирты также могут вступать в эту реакцию, но с разрывом С-С связи.

Действительно, в обоих случаях реакция осложняется образованием побочного моноэфира угольной кислоты **44**, что снижает выходы целевого лактона **45** до значений ниже среднего.

Попытка дегидратации спиртовой группы в лактоне **45** нагреванием с H_3PO_4 завершилась образованием аннелированного тетрагидрофурана **46** с хорошим выходом.

В отличие от рассмотренных выше реакций внутримолекулярной иодциклизации, данное превращение позволяет осуществить «самозащиту» гидроксильной функции и характерно для цис-сочлененных циклических систем.



Реагенты и условия: а) $SOCl_2$, Py, 75%; б) 5%-Pd/C, EtOAc, H_2 , 83%; в) p-TsOH, C_6H_6 , кипячение, 79%; д) H_3PO_4 , Ac_2O ; е) H_2SO_4 , Ac_2O .

Это превращение может быть осуществлено и в других условиях. Так, обработка гидроксиметильного производного **39** $SOCl_2$ -Py с высокой эффективностью приводит к образованию 1,4-эпоксида **47**. А действие H_3PO_4 - Ac_2O в условиях раскрытия 1,6-ангидромостики сопровождается одновременной 1,4-оксациклизацией приводящее к ацетату **48**. При попытке гидрирования двойной связи на Pd/C в соединении **39** с целью блокирования этой реакции также произошло образование тетрагидрофурана **47** с высоким выходом.

Таким образом, подобная внутримолекулярная блокировка гидроксильной функции стабилизирует молекулу и исключает вероятность ароматизации при создании бициклодекановой карбоциклической системы.

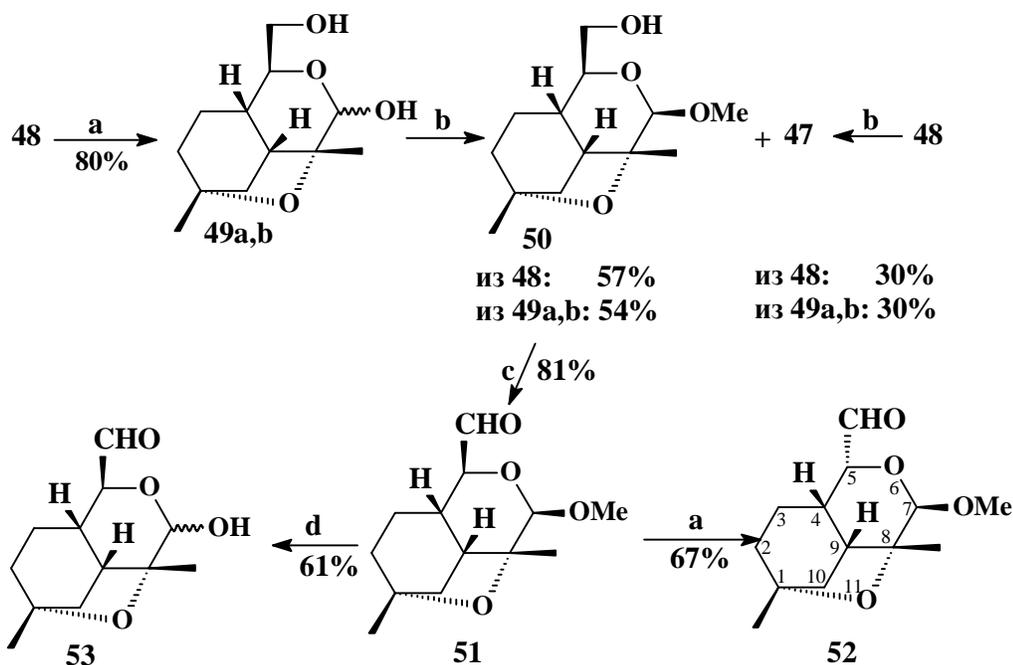
1.4. Синтез бициклодеканового ядра по Ферье

Бицикло[4.4.0]декановый фрагмент является ядром широкого ряда терпеноидов, обладающих разнообразными практически важными свойствами.

Для изучения возможностей анионной перегруппировки по типу альдольной внутримолекулярной циклизации наиболее рациональным путем представляется предварительное превращение 1,6-ангидростика в формильную группу. Необходимое в этом случае блокирование кетофункции достаточно устойчивой защитной группой проблематично для данной cis-сочлененной бициклической системы. Поэтому очевидно использование диацетата **48** для изучения возможностей альдольной конденсации с перспективой транскрипции хиральных элементов в карбобициклодекановое ядро. Ацидолиз диацетата **48** непосредственно или щелочной гидролиз через аномеры **49a,b** с последующей обработкой раствором HCl-MeOH приводит к образованию смеси метилацетала **50** и побочного 1,6-ангидропроизводного **47**.

Окисление первичной гидроксильной группы в соединении **50** по Сверну дает альдегид **51**. Попытка реализации теоретически возможной альдольной циклизации обработкой альдегида **51** KOH в водном этаноле привела к образованию единственного соединения **52** более полярного по ТСХ, чем исходный альдегид **51** ($\Delta R_f=0,05$).

Схема 19



Реагенты и условия: а) KOH, EtOH, H₂O; б) HCl-MeOH; в) (COCl)₂, DMSO, CH₂Cl₂, Et₃N; д) 85%-H₃PO₄.

Спектральные характеристики полученного соединения **52** указывают на эпимеризацию в α -положении к альдегидной группе. В спектрах ЯМР ¹H для β - и α -диастереомеров (**51** и **52**) наиболее характеристичными являются сигналы H⁵, регистрируемые при 3.78 м.д. и 4.23 м.д. с практически одинаковыми КССВ ($J_{5,4}$ 2.0 и 1.9 Гц соответственно). В спектрах ЯМР ¹³C большие различия наблюдаются в химических сдвигах C⁵, C⁷ и CH₃O – 83.22

и 77.03 м.д., 104.71 и 104.06 м.д., 57.08 и 55.68 м.д. соответственно для β- и α-стереомеров. По всей вероятности, сдвиг сигналов С-5 и метоксигрупп в более слабое поле в β-эпимере **51** объясняется тем, что между кислородом метоксигруппы и формильным водородом устанавливается водородная связь, что стабилизирует конформацию с их син-взаимным расположением.

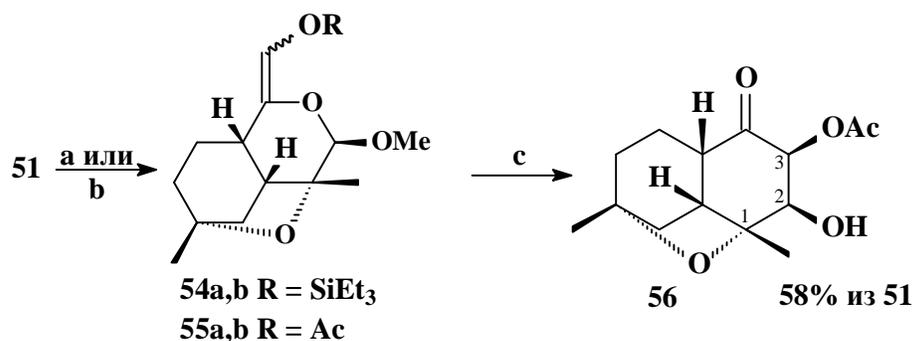
По всей вероятности, реализации альдольной конденсации или завершению кетольной перегруппировки препятствует наличие метоксигруппы, не отщепляющейся в условиях реакции.

В тоже время, гидролиз метилацетата **51**, оказавшийся возможным только при действии 85%-ной H₃PO₄, и последующая обработка полуацетата **53** литийдиизопропиламидом (LDA) привели к образованию ряда трудноидентифицируемых продуктов.

Альтернативный путь состоял из двух этапов – в стабилизации енольной формы альдегида **51** в виде эфиров и последующей их альдолизации по Ферье.

Попытка получения триэтилсилилового эфира обработкой LDA-Et₃SiCl привела к получению целевых енолэфиров **54a,b** с выходом 30%. Более простым и удобным оказался метод получения енолацетатов **55a,b** обработкой K₂CO₃ в Ac₂O.

Схема 20



Реагенты и условия: а) LDA, Et₃SiCl; б) K₂CO₃, Ac₂O, CH₃CN, кипячение; в) Hg(OAc)₂, ацетон-вода, кипячение.

Процедура Ферье с использованием Hg(OAc)₂ завершила стереоспецифично карбоциклизацию углеводного фрагмента – из реакционной смеси выделено трициклическое соединение **56** с cis-сочлененным карбобициклодекановым ядром с выходом 58% на две последние стадии. Согласно спектральным данным стереохимический результат превращения аналогичен описанному в литературе, т.е. ацетатная группа ориентирована экваториально, гидроксильная – аксиально. КССВ между Н² и Н³ составляет 4.0 Гц, что соответствует величине константы cis-взаимодействия протонов. Полученное соединение **56** является удобным хиральным предшественником для получения функционализированных сесквитерпеноидов, муrolанового типа, использование одного из

представителей которых – (+)- δ -кадинола, успешно продемонстрировано в синтезе элеутезидов.

ВЫВОДЫ

1. Разработаны оптимальные методы раскрытия 1,6-ангидромостика непосредственно в самом левоглюкозеноне ($\text{ZnCl}_2\text{-Ac}_2\text{O}$), его аддукте с изопреном ($\text{ZnCl}_2\text{-Ac}_2\text{O}$, HCl-MeOH) и блокированных гидроксипроизводных ($\text{H}_3\text{PO}_4\text{-Ac}_2\text{O}$).
2. Установлено, что раскрытие 1,6-ангидромостика в аномерных ацетатах гидроксипроизводных аддукта левоглюкозенона и изопрена действием $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O-Ac}_2\text{O}$ сопровождается ацетилированием аллильного С-6 положения.
3. Показано, что для цис-сочлененной структуры 10-иодметил-4-метил-8-метокси-9-оксабицикло[4.4.0]дец-3-ен-7-она возможности радикальной 5-экзоциклизации под действием Bu_3SnH не реализуются, а происходит восстановительное элиминирование иода с образованием эпимерных спиртов. Расщепление углеводного цикла в α,ω -бромгексеновый фрагмент позволило осуществить карбоциклизацию с получением бициклодеканового производного кадинанового типа.
4. Обнаружена реакция внутримолекулярной карбоциклизации производных аддукта левоглюкозенона и изопрена в аннелированные циклобутаны, протекающая стереоспецифично при действии концентрированной HCl .
5. Расщеплением аддукта по Байеру-Виллигеру получен циклогексааннелированный γ -лактон; определены условия взаимопревращений « γ -лактол \rightleftharpoons δ -лактол» и перспектива синтетического использования полученных продуктов.
6. Разработан способ проведения внутримолекулярной 1,4-оксациклизации под действием I_2 , H_3PO_4 , $\text{SOCl}_2\text{-Py}$ и 5%-ного Pd/C 8-гидрокси-8-метилпроизводного аддукта левоглюкозенона и изопрена, приводящий к блокированию третичной гидроксильной группы и исключению вероятности ароматизации при карбоциклизации пиранозного фрагмента.
7. Осуществлена стереоспецифичная рециклизация бициклоаннелированного пиранозного кольца по Ферье с образованием бициклодеканового ядра муроланового типа.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. Краснослободцева О.Ю., Шарипов Б.Т., Валеев Ф.А., Файзуллина Л.Х., Сафаров М.Г. Раскрытие 1,6-ангидромостика в производных левоглюкозенона // Вестник Башкирского университета. – 2006. - №2. – С. 53-55.
2. Краснослободцева О.Ю., Шарипов Б.Т., Салихов Ш.М., Сафаров М.Г., Спирихин Л.В., Валеев Ф.А. Аддукты левоглюкозенона с диенами.

- Раскрытие 1,6-ангидромоностика // Бутлеровские сообщения. - 2006. - Т.8. - №1. - С.27-32.
3. Краснослободцева О.Ю., Салихов Ш.М., Шарипов Б.Т., Валеев Ф.А., Толстиков Г.А. Дитерпеноиды эуницелланового ряда // Химия в интересах устойчивого развития - 2007. - №15. - С.269-289.
 4. Шарипов Б.Т., Краснослободцева О.Ю., Сафаров М.Г., Спирихин Л.В., Валеев Ф.А. Транскрипция углеводного фрагмента в аддукте Дильса-Альдера левоглюкозенона и изопрена в карбоциклодекановую систему // Вестник Башкирского университета. – 2008. – Т.13 - №1. – С. 15-17.
 5. Краснослободцева О.Ю., Шарипов Б.Т., Валеев Ф.А. Необычная в ряду аддуктов Дильса – Альдера левоглюкозенона и диенов реакция аллильного ацетилирования // Материалы III Всероссийской научной INTERNET-конференции "Интеграция науки и высшего образования в области органической и биоорганической химии и механики многофазных систем". – Уфа. – 2005. – С. 13.
 6. Краснослободцева О.Ю., Шарипов Б.Т., Валеев Ф.А. Синтезы модельных матриц для бициклических систем // Материалы IV Всероссийской научной INTERNET-конференции " Интеграция высшей науки в области био- и органической химии и биотехнологии ". - Уфа. - 2006. - С. 23.
 7. Краснослободцева О.Ю., Валеев Ф.А., Салихов Ш.М., Шарипов Б.Т., Толстиков Г.А. Подходы к созданию углеродного остова элеутезидов // Материалы IV Всероссийской научной конференции “Химия и технология растительных веществ”. – Сыктывкар. – 2006. – С.100.
 8. Шарипов Б.Т., Сафаров М.Г. Валеев Ф.А. Хиральные 4,5-дизамещенные 1-метил-1-циклогексены из аддукта левоглюкозенона и изопрена // IX научная школа-конференция по органической химии. – Москва.- 2006. - С.403
 9. Краснослободцева О.Ю., Шарипов Б.Т., Кондрова Ю.А., Валеев Ф.А. Матрицы элеутезидов на основе аддукта левоглюкозенона с пипериленом // Материалы Всероссийской научной конференции “Современные проблемы органической химии”, посвященной 100-летию со дня рождения академика Н.Н. Ворожцова. – Новосибирск. – 2007. – С. 169.
 10. Шарипов Б.Т., Краснослободцева О.Ю., Салихов Ш.М., Кондрова Ю.А. Валеев Ф.А. Новые возможности изопроненилацетата как блокирующего реагента // XVIII Менделеевский съезд по общей и прикладной химии-Москва. - 2007. - С.511
 11. Шарипов Б.Т., Краснослободцева О.Ю., Салихов Ш.М., Кондрова Ю.А., Сафаров М.Г., Валеев Ф.А. Возможности транскрипции аддуктов левоглюкозенона и изопрена // Материалы X Молодежной конференции по органической химии. – Уфа. – 2007. – С.314.

Соискатель _____ Шарипов Б.Т.