

На правах рукописи



ДАВЫДОВА АННА НИКОЛАЕВНА

**ЛЕВОГЛЮКОЗЕНОН В СИНТЕЗЕ СОЕДИНЕНИЙ, СОДЕРЖАЩИХ
ФРАГМЕНТЫ ЭЛЕУТЕЗИДОВ**

02.00.03 - Органическая химия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Уфа – 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении Уфимском федеральном исследовательском центре Российской академии наук (в лаборатории фармакофорных циклических систем Уфимского Института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук (УФИХ УФИЦ РАН))

Научный руководитель:

Шарипов Булат Тагирович

кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории фармакофорных циклических систем Уфимского Института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук

Официальные оппоненты:

Харитонов Юрий Викторович

доктор химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории медицинской химии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук

Зайнуллин Радик Анварович

доктор химических наук, профессор, профессор кафедры специальной химической технологии Института экономики и сервиса Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет»

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Пермский федеральный исследовательский центр Уральского отделения Российской академии наук (г.Пермь)

Защита диссертации состоится «25» сентября 2019 года в 14⁰⁰ час. на заседании диссертационного совета Д 002.198.02 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук по адресу: 450054, Республика Башкортостан, г. Уфа, проспект Октября, 71 (УФИХ УФИЦ РАН, зал заседаний). Тел./факс: (347) 2356066. E-mail: dissovetioh@anrb.ru.

С диссертацией и авторефератом диссертации можно ознакомиться в научной библиотеке Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук и на сайте ufaras.ru.

Автореферат разослан «17» июля 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор химических наук

Фризен А.К.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Важным направлением современного органического синтеза является разработка методов получения природных биологически активных соединений, определение их фармакофорных групп и создание на этой основе новых доступных и эффективных аналогов специфического действия. Синтезы подобных аналогов актуальны как для развития методологии тонкого органического синтеза, так и в плане изучения взаимосвязи структура–активность. В этом отношении важное значение приобретает разработка схем синтеза и изучение биологических свойств элеутезидов – «морских» дитерпеновых метаболитов, относящихся к уникальному классу соединений, обладающих таксолоподобным цитотоксическим действием. Главным условием сохранения цитотоксических свойств элеутезидов является наличие N-метилурокановой боковой цепи. Проблема синтеза этих практически важных соединений может быть значительно упрощена путем получения более доступных и близких по строению их секо-производных при сохранении профиля биологической активности у полученных аналогов. Вместе с этим, использование в качестве исходного соединения оптически чистого левоглюкозенона, получаемого путем пиролиза целлюлозосодержащих материалов и уже зарекомендовавшего себя надежной хиральной основой в синтезе ряда природных соединений, перспективно как в методологическом отношении, так и в плане раскрытия синтетического потенциала этого уникального енона.

Настоящая работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Уфимского института химии Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук по теме: «Направленные синтезы биоактивных природных соединений и аналогов» (№ 01201152193), «Разработка методов получения хиральных циклических соединений на основе 1,6-ангидросахаридов» (№ 01201458027), «Синтезы биологически активных циклических соединений, в том числе макролидов, на основе разработки методов аннелирования 1,6-ангидросахаров» (№ АААА-А17-117011910022-5), при финансовой поддержке ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России на 2009-2013» (госконтракт №14.740.11.0367), РФФИ (гранты № 11-03-97024-р_поволжье_а, №14-03-97007-р_поволжье_а, №14-03-31367 мол_а, №17-43-020166 р_а), программы Президиума РАН «Разработка методов получения химических веществ и создание новых материалов».

Степень разработанности темы. Известны два полных синтеза элеутезидов, реализованных на основе двух терпеноидов – (+)-карвона и (–)- α -фелландрена и три формальных синтеза, осуществленных на базе (–)-карвона, лактальдегида и (+)- δ -кадинола. Разработка альтернативных стратегических подходов к элеутезидам и их аналогам пока остается на уровне отдельных попыток. На основе 8-оксабициклооктанового скелета получены упрощенные аналоги элеутеробина и таксола, обладающие сходным механизмом действия.

Создана обширная комбинаторная библиотека саркодиктиинов, одним из основных результатов которой является обнаружение критического значения остатка N-метилурокановой кислоты для цитотоксической активности саркодиктиинов.

Левоглюкозенон – углеводный енон прекрасно зарекомендовал себя в синтезах природных соединений как хиральная матрица, позволяющая осуществлять превращения по пути усложнения исходной структуры под высоким стереохимическим контролем. Левоглюкозенон проявил себя как эффективный акцептор Михаэля и мощный диенофил в реакциях Дильса-Альдера, диполярного циклоприсоединения. На его основе получен ряд уникальных по своим биологическим свойствам соединений: углеводы (D-альтроза, D-рибоза, D-ликсоза), нуклеозиды, макролиды ((+)-хлориолит), феромоны, простагландины, аналог элеутезидов (с модифицированным циклом А).

Цель работы. Разработка на основе левоглюкозенона методов синтеза новых соединений, сочетающих в своей структуре фрагменты элеутезидов.

В соответствии с поставленной целью предполагается решить следующие задачи:

а) синтез ментаноидов, обладающих циклом А элеутезидов на основе реакции Дильса-Альдера левоглюкозенона с 1,3-диенами;

б) модификация углеводной части аддуктов Дильса-Альдера левоглюкозенона с 1,3-диенами в направлении 2,3-*цис*-аннелированных бутан-4-олидов;

в) разработка методов получения хиральных тризамещенных 2,5-дигидрофуранов, представляющих собой цикл С элеутезидов;

г) синтез эфиров N-метилурокановой кислоты из полученных гидроксипроизводных.

Научная новизна. Впервые на основе левоглюкозенона разработаны методы синтеза соединений, содержащих хиральные структурные фрагменты элеутезидов, а именно: функционализированных производных ментана; 2,3-*цис*-аннелированных бутан-4-олидов; 2,2,5-триалкилзамещенных 2,5-дигидрофуранов; блока C³-C⁸ элеутезидов; а также комбинированных производных, имеющих остаток N-метилурокановой кислоты.

На основе реакции Дильса-Альдера с 1,3-диенами различной замещенности и функциональности разработаны методы получения новых оптически активных аннелированных с углеводным фрагментом циклогексанов, в том числе высокофункционализированных производных ментана – соединений, перспективных для использования в синтезе природных “ментаноидов”. Обнаружен первый случай эпимеризации в α-положении к кетогруппе аддуктов Дильса-Альдера левоглюкозенона с 1,3-диенами.

Установлено, что региоселективность [4+2]-циклоприсоединения несимметричных 1,4-дизамещенных 1,3-диенов к левоглюкозенону зависит от электронодонорной способности заместителей в диене. С повышением относительной донорной способности в ряду CH₂OAc < CH₃ < CHMe₂ увеличивается и доля циклоаддукта с расположением данного заместителя при C⁶.

Разработан эффективный метод окисления по Байеру-Виллигеру аддуктов Дильса-Альдера левоглюкозенона с 1,3-диенами с получением хиральных бутан-4-олидов 2,3-*цис*-аннелированных с циклогексеновым, метилциклогексеновым, норборненовым и бицикло[2.2.2]окт-2-еновым кольцом. Впервые для проведения реакции Байера-Виллигера при окислении 30%-H₂O₂ предложена H₃PO₄ в качестве катализатора.

Решена проблема синтеза подверженных легкой ароматизации 5-метокси-2,2,5-триалкилзамещенных 2,5-дигидрофуранов, содержащих в α-положении гидроксиметильную группу в боковой цепи, путем построения на конечных стадиях 2,5-дигидрофуранового кольца в соединениях с блокированной гидроксиметильной группой.

Теоретическая и практическая значимость. Разработаны лабораторные способы получения ряда хиральных функционализированных производных ментана на основе реакции Дильса-Альдера левоглюкозенона с гекса- и 6-метилгепта-(2*E*,4*E*)-диенилацетатами.

Путем комбинации фрагментов элеутезидов получен ряд соединений, содержащих остаток N-метилурокановой кислоты, для биоскрининга на определение цитотоксической активности.

По результатам скрининга биологической активности определено, что левоглюкозенон и полученные на его основе метилированные гидрокси- и метилтиометильные производные, а также ментаноиды обладают выраженной фунгицидной активностью по отношению к фитопатогенным грибам *Rhizoctonia solani*.

Методология и методы исследования. В ходе выполнения работы использовались современные методы органического синтеза. Выделение и очистка соединений осуществлялись методами экстракции, осаждения, хроматографии и кристаллизации. В работе использовались физико-химические методы установления структуры и чистоты химических соединений: ЯМР, ИК-спектроскопия, масс-спектрометрия и элементного анализа.

Положения, выносимые на защиту.

Синтез соединений, сочетающих структурные фрагменты элеутезидов с целью создания библиотеки для поиска доступных биомиметиков. Синтез серии функционализированных хиральных ментанов на основе реакции Дильса-Альдера левоглюкозенона с 1,4-дизамещенными 1,3-диенами. Стерео- и региоселективность [4+2]-присоединения 1,3-диенов к левоглюкозенону. Аддукты с *транс*-сочленением циклогексановых колец.

Методы синтеза хиральных 2,3-*цис*-аннелированных бутан-4-олидов, основанные на окислении по Байеру-Виллигеру. Определение влияния строения исходных аддуктов на выходы и время реакции.

Направленные методы синтеза энантиомерно чистых 2,2,5-триалкилзамещенных 2,5-дигидрофуранов. Ароматизация 2,5-дигидрофуранов, содержащих в положении С-2 неблокированную гидроксиметильную группу. Факторы, влияющие на их стабилизацию.

Степень достоверности обеспечена тщательностью проведения эксперимента и применением современных физико-химических методов исследования структур. Строение всех впервые полученных веществ доказано методами ^1H -, ^{13}C - ЯМР, ИК-спектроскопии, в том числе с привлечением двумерных гомо- и гетероядерных экспериментов (^1H - ^1H COSY, ^1H - ^1H NOESY, ^1H - ^{13}C HMBC, ^1H - ^{13}C HSQC), масс-спектрометрии.

Апробация работы. Материалы диссертационной работы представлены на IX и X Всероссийских конференциях «Химия и медицина» с молодежной научной школой (Уфа-Абзаково, 2013; 2015); VII и IX Всероссийских научных интернет-конференциях «Интеграция науки и высшего образования в области био- и органической химии и биотехнологии» (Уфа, 2013; 2015); Уральском научном форуме «Современные проблемы органической химии» XVII молодежной школы-конференции по органической химии (Екатеринбург, 2014); IV Международной конференции «Техническая химия. От теории к практике» (Пермь, 2014); I Всероссийской конференции молодых ученых "Научное и экологическое обеспечение современных технологий" (Уфа, 2015); Кластере конференций по органической химии, XIX молодежной школе-конференции по органической химии (Санкт-Петербург, Репино, 2016); Всероссийской молодежной конференции «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений» (Уфа, 2016); III Всероссийской молодежной конференции «Достижения молодых ученых: химические науки» (Уфа, 2017).

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии в проведении синтетических экспериментов, обработке экспериментальных данных, анализе и интерпретации полученных результатов, приведенных в диссертационной работе, подготовке научных статей, тезисов к публикации, апробации работы и написании диссертации. В совместных публикациях автору принадлежат результаты и выводы, посвященные синтезу 2,3-*цис*-аннелированных бутан-4-олидов.

Публикации. По материалам диссертации опубликованы 6 статей в журналах, рекомендованных ВАК и включенных в Web of Science и Scopus, тезисы 11 докладов на конференциях.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 165 страницах и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы (193 наименования). Диссертация содержит 11 рисунков, 99 схем и 12 таблиц.

Благодарность. Автор выражает глубокую благодарность доктору химических наук, профессору, заведующему лабораторией фармакофорных циклических систем УФИХ УФИЦ РАН Валееву Фариду Абдулловичу за постоянное внимание и помощь при выполнении и оформлении работы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Синтез оптически чистых 2,5-дигидрофуранов

В *первой главе* приводятся литературные данные по синтезу оптически чистых функционализированных 2,5-дигидрофуранов, родственных соединений и получению на их основе природных соединений.

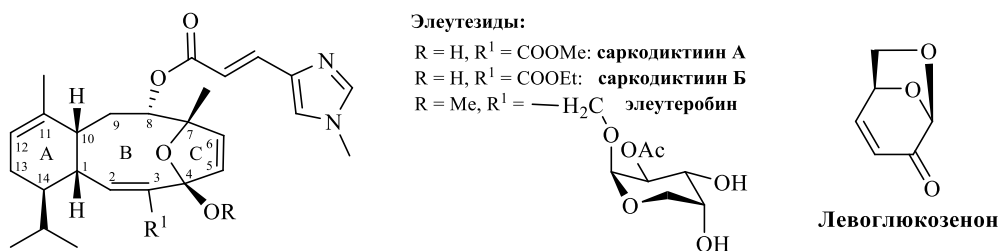
2. Синтез соединений, содержащих фрагменты элеутезидов

Во *второй главе* описаны результаты проведенных исследований.

По своему строению элеутезиды относятся к дитерпеноидам «4,7-оксауницелланового типа», имеющим трициклическое ядро, образованное ментановым кольцом, *цис*-аннелированным с 10-членным циклом, разделенным 4,7-кислородным мостиком (рис 1).

Известны два полных синтеза элеутезидов, реализованных на основе двух терпеноидов – (+)-карвона в 30 стадий с выходом 2 % и (–)- α -фелландрена в 27 стадий с выходом менее 0.5%. Осуществлены формальные синтезы на базе (–)-карвона, лактальдегида и (+)- δ -кадинола. На основе аддукта левоглюкозенона и пиперилена осуществлен синтез близкого аналога саркодиктиина, содержащего 14-метилциклогекс-12-еновый цикл А. Известная библиотека саркодиктиинов показала, что главным условием сохранения цитотоксических свойств элеутезидов является наличие N-метилуокановой боковой цепи.

Рисунок 1



Синтез элеутезидов и его близких аналогов многостадийен и трудоемок – это сказывается на их доступности, что приводит к необходимости поиска более доступных биомиметиков элеутезидов. Анализ структуры элеутезидов приводит к ряду фрагментов, характерных для других соединений, которые обладают другими ценными биологическими свойствами. Ментановый цикл, как известно, помимо элеутезидов, встречается как в простых, так и в гораздо более сложных природных объектах. К примеру, ближайшими родственниками элеутезидов с одинаковым углеродным скелетом являются кладиеллины, эуницелланы. Ментановый цикл является обязательной частью кадиановых сесквитерпеноидов, которые проявляют цитотоксические, фунгицидные, противомаларийные и другие свойства.

Цикл С элеутезидов представляет собой функционализированный 2,5-дигидрофурановый фрагмент. Довольно часто подобные фураны можно встретить в природных соединениях. Например, (+)-фураномицин, гризеоликовая кислота, салвиасперанол. Одинаковым ядром – 5-членным кислородсодержащим циклом – обладают γ -бутиролактоны или γ -бутенолиды. Они более распространены в живой природе и являются основными структурными фрагментами во многих нативных соединениях и фармацевтических препаратах, демонстрирующих высокую и разнообразную биологическую активность.

Химия циклических природных соединений весьма разнообразна и мы видим, что многие ментаноиды, фураноиды и циклодеканы, содержащие аналогичные фрагменты элеутезидов, способны проявлять цитотоксические свойства. Поэтому синтез и комбинирование этих соединений с другими биологически значимыми фрагментами, усиливающими их действие, перспективен, как в плане поиска более доступных соединений, обладающих цитотоксическим действием, так и получения различных хиральных блоков, применимых помимо синтеза элеутезидов для получения широкого круга природных соединений.

В этом плане левоглюкозенон, оптически чистый енон углеводной природы, является привлекательным хиральным соединением для синтеза широкого круга соединений. В

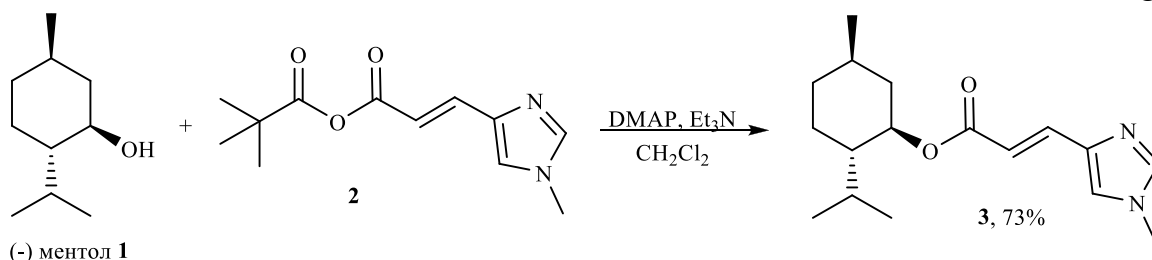
структуре левоглюкозенона сочетаются 6,8-диоксабицикло[3.2.1]октановый каркас, еноновая система, кетогруппа и ацетальный центр. 1,6-Ангидромостик блокирует ацетальный центр и стерически экранирует молекулу, обеспечивая надежную регио- и стереоселективность.

Левоглюкозенон имеет преимущество перед другими веществами, получаемыми из возобновляемого биосырья, поскольку он легкодоступен путем пиролиза любых целлюлозосодержащих материалов. В связи с этим, левоглюкозенон считается перспективной биоплатформой как для лабораторного синтеза, так и для химической промышленности. Вследствии этого, использование в качестве исходного соединения левоглюкозенона, зарекомендовавшего себя надежной хиральной основой в синтезе соединений различной функциональности, перспективно как в плане дальнейшего развития химии этого уникального енона, так и изучения взаимосвязи структура-активность полученных соединений.

2.1. Синтез ментаноидов

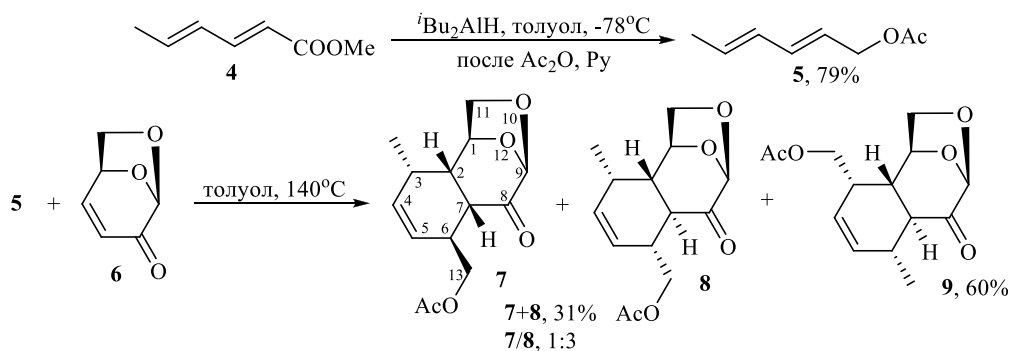
Как отмечалось выше, неотъемлемой частью элеутезидов является наличие ментанового цикла и синтез подобных упрощенных ментаноидов, имеющих фармакофорные фрагменты элеутезидов, перспективен в плане получения более доступных аналогов. Поэтому, первоначально нами была изучена возможность получения ментаноида, содержащего остаток N-метилурокановой кислоты. Подобная гибридная структура с одной стороны могла придать определенные биологические свойства ментаноидам вообще, с другой – повлиять на растворимость N-метилурокановой кислоты, как известно, также обладающей цитотоксической активностью. Мы провели этерификацию (-)-ментола **1** с помощью смешанного ангидрида пивалоил-N-метилуроканата **2** с получением эфира **3** с выходом 73%.

Схема 1



Для расширения арсенала базовых соединений, более детального изучения влияния ментанового цикла на взаимосвязь структура-цитотоксическая активность, мы направили наши усилия на разработку методов получения библиотеки функционализированных ментанов. При синтезе ментаноидов предпочтение было отдано соединениям, содержащим гидроксифункцию в своем скелете, необходимую для внедрения дополнительных фармакофорных групп, например, N-метилурокановой кислоты.

Схема 2

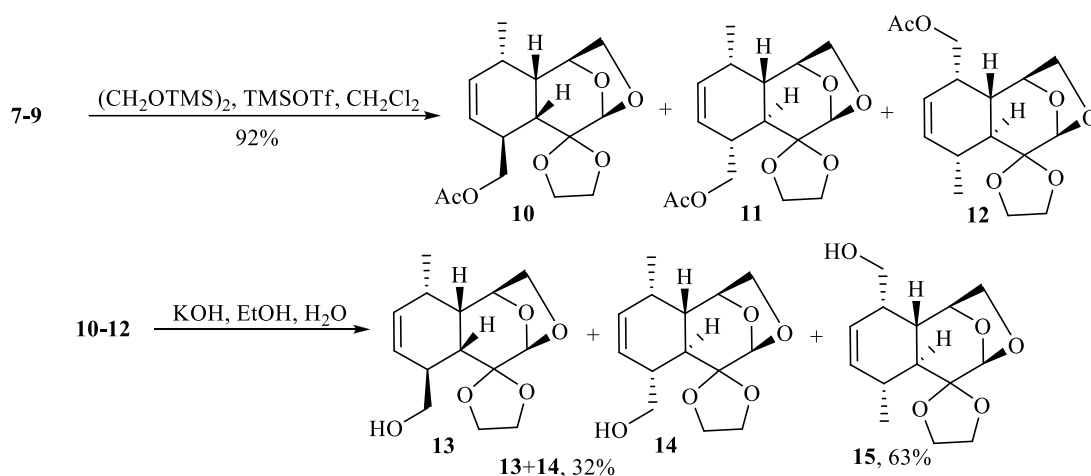


С этой целью мы изучили возможности получения хиральных функционализированных производных ментана по реакции Дильса-Альдера левоглюкозенона с 1,4-дизамещенным-1,3-диеном, содержащим блокированную гидроксиметильную группу, а именно, с (2*E*,4*E*)-гекса-2,4-диенилацетатом **5**.

Диен **5** синтезировали из сорбиновой кислоты путем перевода ее в метиловый эфир **4**, восстановления эфира **4** с помощью $i\text{Bu}_2\text{AlH}$ и последующей обработки $\text{As}_2\text{O}_3/\text{Py}$. Полученный гексадиенилацетат **5** вводили в реакцию Дильса-Альдера с левоглюкозеноном **6** в термических условиях в среде толуола и получили два стереоизомерных аддукта **7-8** и один региоизомер **9** в соотношении $(7+8)/9 = 31:60$. Аддукты **7** и **8** не удалось разделить при хроматографировании на колонке с SiO_2 .

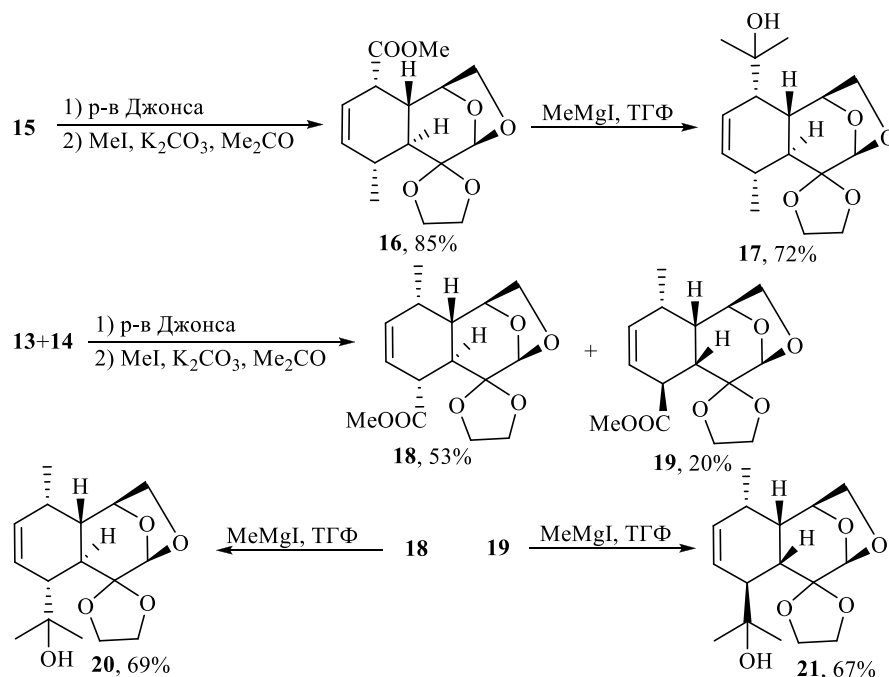
Образование аддуктов **8** и **9** с *транс*-сочленением циклов оказалось не вполне ожидаемым результатом: это первый факт эпимеризации в α -положении к кетогруппе аддукта Дильса-Альдера левоглюкозенона с диеном в ходе реакции. По всей вероятности, первоначально аддукты **8** и **9** образуются в виде *цис*-сочлененных изомеров, но далее подвергаются эпимеризации при C^7 за счет кето-енольной таутомерии; полному переходу способствует то, что циклогексеновое кольцо принимает более выгодную конформацию, при которой большинство заместителей экваториально ориентированы.

Схема 3



Для дальнейшего продвижения в направлении конструирования ментенового цикла кетогруппы в аддуктах **7-9** блокировали обработкой $(\text{CH}_2\text{OTMS})_2$ в присутствии каталитических количеств TMSOTf . После гидролиза ацетатов **10-12** выделили спирты **13-15**; спирты **13** и **14** не удалось разделить при хроматографировании на колонке с SiO_2 .

Схема 4

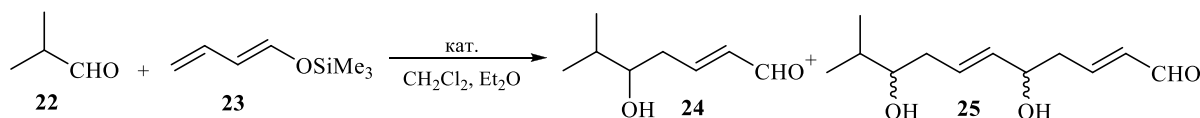


Последующая обработка соединения **15** реактивом Джонса привела к кислоте, которую превращали в эфир **16** действием MeI в ацетоне в присутствии K₂CO₃. При действии на эфир **16** метилмагний иодида получили третичный спирт **17**, в котором ментеновый цикл аннелирован с углеводным остатком. Аналогичные превращения со спиртами **13** и **14** привели к образованию эфиров **18** и **19** легкоразделяемых на колонке с SiO₂, а проведение реакции с MeMgI завершило формирование ментенового фрагмента в виде соединений **20** и **21**.

В продолжение исследований мы изучили возможности прямого введения изопропильной группы в ходе реакции Дильса-Альдера левоглюкозенона с 1,4-дизамещенными 1,3-диенами.

Для получения соответствующего диена разработали условия конденсации изомасляного альдегида **22** и силоксибутадиена **23**, приводящие к образованию 5-гидрокси-6-метилгепт-2-енала **24**. Использование в качестве катализатора TiCl₄ приводило к получению только следовых количеств альдегида **24**, выходы которого удалось увеличить добавлением Et₃N. Более подходящим катализатором для конденсации силоксибутадиена **23** оказался BF₃·Et₂O. Однако при проведении реакции с эквимольными количествами реагентов происходило образование продуктов повторного присоединения силоксибутадиена **23** к аддукту **24** с выходом 30%. Использование трехкратного избытка изомасляного альдегида позволило повысить выходы альдегида **24** до 67%, а выходы соединения **25** уменьшить до 7% (таблица 1, схема 5).

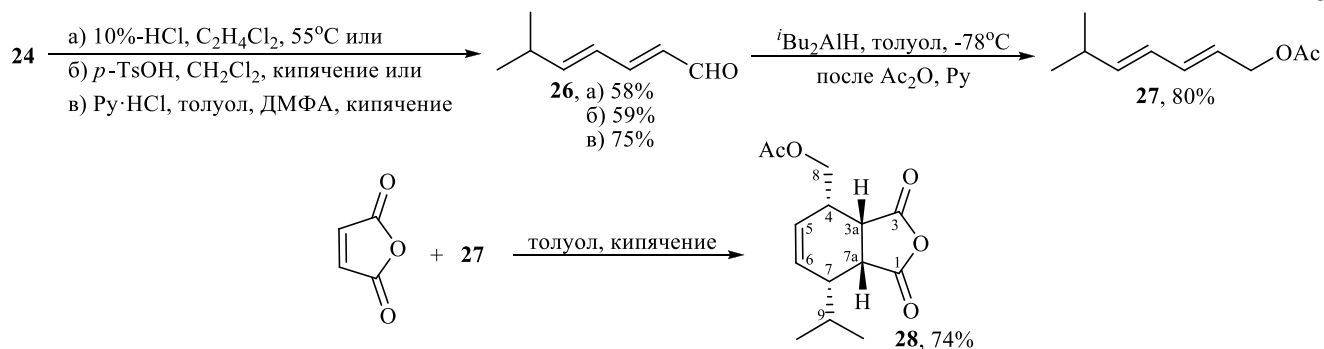
Схема 5

Таблица 1 - Выходы 5-гидрокси-6-метилгепт-2-енала **24** в зависимости от условий реакции

№	Катализатор (экв.)	22/23 (экв.)	t, °C	Время, ч	Выход, %	
					24	25
1	TiCl ₄ , Et ₃ N (1.1)	1.5	- 40°	5	32%	-
2	BF ₃ ·Et ₂ O (1)	1.1	- 78°	2	44%	30%
3	BF ₃ ·Et ₂ O (1.5)	2	- 78°	1	56%	11%
4	BF ₃ ·Et ₂ O (1.5)	3	- 78°	1	67%	7%

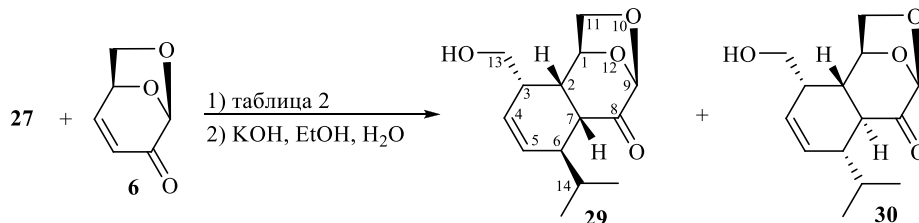
Дегидратацию спирта **24** с целью получения диенала **26** проводили с использованием 10%-ной смеси HCl-дихлорэтан, TsOH-CH₂Cl₂, Py·HCl-толуол/ДМФА. Наиболее эффективный метод, приводящий к образованию преимущественно *транс,транс*-диена **26** (4E/4Z=94/6) – кипячение спирта **24** в системе Py·HCl-толуол/ДМФА. Восстановление карбонильной функции в альдегиде **26** с последующим блокированием гидроксигруппы в ацетат **27** осуществили действием ⁱBu₂AlH и обработкой Ac₂O-Py. Диен **27** по реакционной способности, которую мы оценивали в реакции с таким стандартом, как малеиновый ангидрид, оказался достаточно активным. При кипячении в толуоле в течение 4 ч реакция циклоприсоединения протекает стереоспецифично с образованием аддукта **28** с выходом 74%.

Схема 6



6-Метилгепта-2,4-диенилацетат **27** в отличие гекса-2,4-диенилацетата **5**, как и предполагалось, оказался менее реакционноспособным в реакции циклоприсоединения с левоглюкозеноном **6**. Это превращение проводили при нагревании, как в среде толуола, так и без растворителя. Реакция протекает региоспецифично с образованием двух диастереомерных ацетатов. Для выделения диастереомерных ацетатов, имеющих близкую к левоглюкозенону хроматографическую подвижность, их гидролизовали до спиртов **29** и **30**, (таблица 2, схема 7).

Схема 7

Таблица 2 - Выходы аддуктов **29** и **30** в зависимости от условий реакции

№	27/6 (экв)	Условия	Конверсия, %	Выход, % 29 + 30
1	1.3	160 °С, толуол, 100 ч	72	24 ^a
2	1.3	160 °С, толуол, 150 ч	86	23 ^a
3	2	160 °С, толуол, 50 ч	49	29 ^a
4	5	160 °С, толуол, 75 ч	73	47 ^a
5	5	200 °С, толуол, 15 ч	100	18
6	1.3	160 °С, 75 ч	91	27 ^b
7	2	160 °С, 24 ч	63	33 ^b
8	2	160 °С, 36 ч	82	20 ^b
9	5	160 °С, 24 ч	90	54 ^b

^a Соотношение аддуктов **29/30**=1/4. ^b Соотношение аддуктов **29/30**=1/5.

Увеличение продолжительности реакции приводит к расходованию левоглюкозенона, но не отражается на выходах и соотношении аддуктов **29** и **30** (опыты 1, 2, 7, 8). Изменение соотношения субстратов в сторону увеличения количества диена приводит к увеличению конверсии реакции и выхода аддуктов. Повышение температуры до 200 °С приводит к понижению выхода. В отсутствие растворителя наблюдается та же тенденция, но реакция протекает за более короткое время. Наилучшие выходы аддуктов **29** и **30** получены при проведении реакции Дильса-Альдера с использованием пятикратного избытка ацетоксидиена **27** по отношению к левоглюкозенону **6**.

С целью оптимизации условий реакции Дильса-Альдера левоглюкозенона **6** с диеном **27** мы изучили превращения при сверхвысоких давлениях (таблица 3, схема 8). Реакция циклоприсоединения при 10000 атм и температуре 100 °С в среде толуола приводила к полному расходованию левоглюкозенона в течение 6 ч, однако селективность циклоприсоединения оказалась ниже: из реакционной смеси выделили пять аддуктов **31-35**. Понижение давления до 6000 атм привело к увеличению общего выхода аддуктов **31-35** и побочный димер **36** обнаружен в следовых количествах. Проведение реакции без растворителя неожиданно привело к образованию двух аддуктов **31** и **35**, имеющих *транс*-сочленение шестичленных циклов; основным продуктом реакции оказался димер левоглюкозенона **36**.

Таким образом, на основе реакции Дильса-Альдера левоглюкозенона с (2*E*,4*E*)-гекса- и (2*E*,4*E*)-6-метилгепта-2,4-диенилацетатами разработан способ получения производных ментана, аннелированных с углеводным остатком.

Из полученных результатов также следует, что на региоселективность реакции Дильса-Альдера левоглюкозенона с несимметричными 1,3-диенами влияет электронодонорная способность заместителей в положении 1,4-диена, так с повышением относительной донорной способности в ряду $\text{CH}_2\text{OAc} < \text{CH}_3 < \text{CHMe}_2$ увеличивается и доля циклоаддукта с расположением данного заместителя при C⁶.

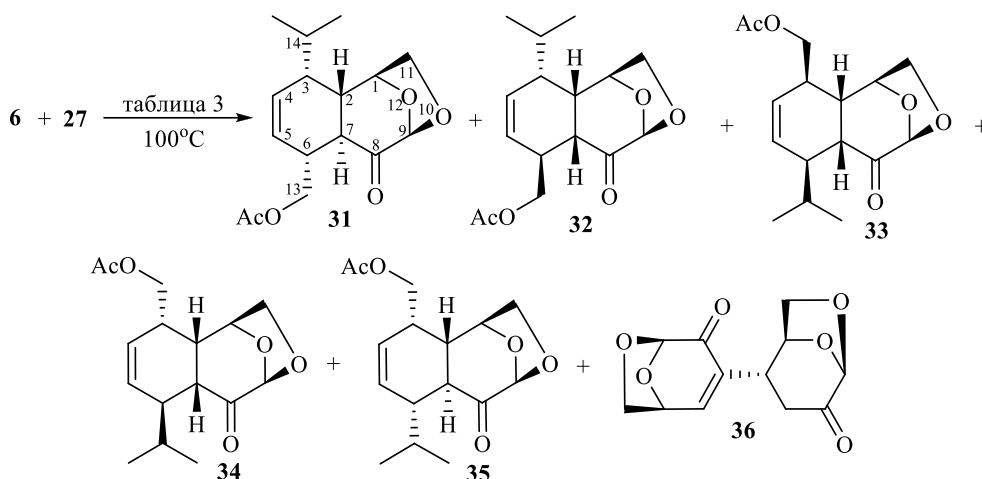


Таблица 3 - Выходы аддуктов 31-35 в зависимости от условий реакции

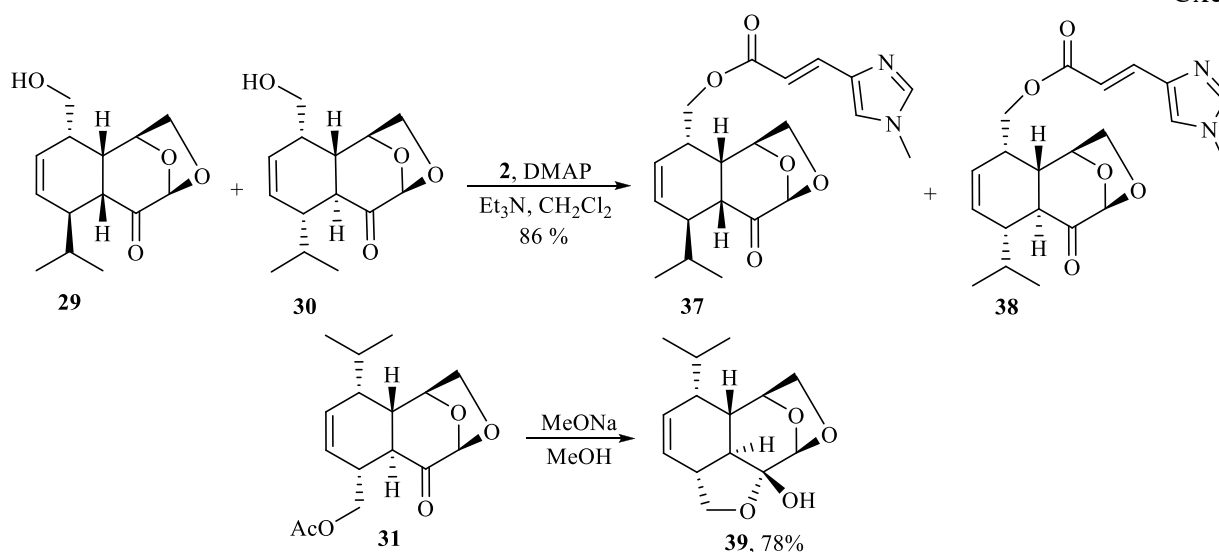
№	27/6 (экв.)	Время, ч	Давление, атм	Растворитель	Выход, %			
					31	32+33	34+35	36
1	2	6	10 000	Толуол	13	5 ^a	30 ^b	19
2	2	5	10 000	-	5	-	16 ^c	37
3	2	9	6 000	Толуол	7	8 ^z	47 ^b	1

^a Соотношение 32/33=2/5. ^b Соотношение 34/35=1/2. ^c Только 35. ^z Соотношение 32/33=3/8.

2.2. Синтезы ментаноидов, содержащих остаток N-метилурокановой кислоты

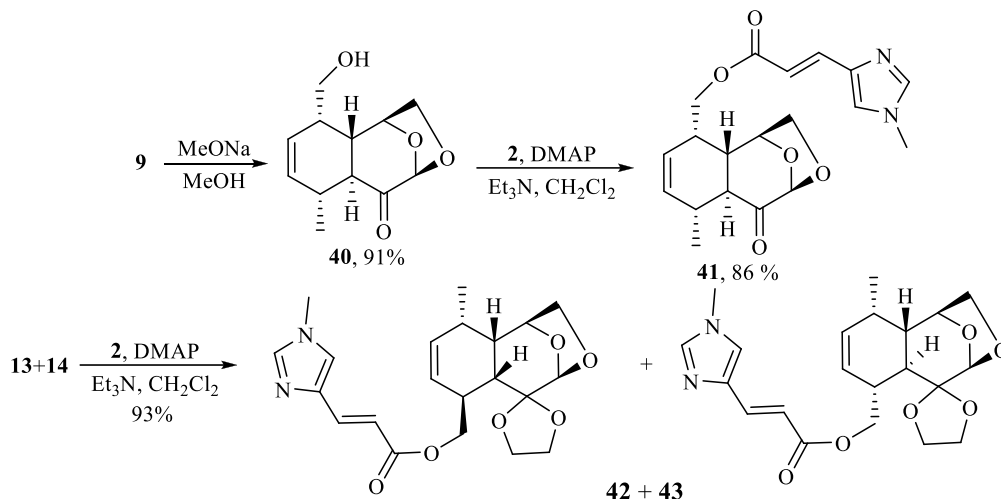
Мы оценили возможности синтеза комбинированных структур, содержащих несколько фармакофорных групп: остаток N-метилурокановой кислоты и соединения, имеющие структурные фрагменты элеутезидов, полученные в данной работе.

Первоначально изучили получение N-метилуроканатов на аддуктах Дильса-Альдера левогликозенона с 6-метилгепта-2,4-диенилацетатами 29 и 30. В результате этерификации аддуктов 29 и 30 получили смесь эфиров 37 и 38, которые, как и исходные аддукты, не удалось разделить при хроматографировании на колонке с SiO₂. При метанолизе аддукта 31 с целью получения свободной гидроксильной группы произошло образование полукетала 39 с выходом 78%. Это привело к повторному блокированию первичной гидроксильной группы, дополнительно указывая на то, что гидроксиметильная группа в циклогексеновом кольце расположена при C⁶.



На основе аддуктов **7-9** также получены эфиры N-метилурокановой кислоты. В аддукте **9** гидролиз ацетатной группы провели действием MeONa в MeOH, после продукт **40** этерифицировали смешанным ангидридом **2** до эфира **41**. Из-за возможной оксациклизации, характерной для **31**, N-метилуриканаты из аддуктов **7** и **8** было решено получить из их производных **13** и **14**. Эфиры **42** и **43** оказались трудноразделимыми при хроматографировании на колонке с SiO₂.

Схема 10

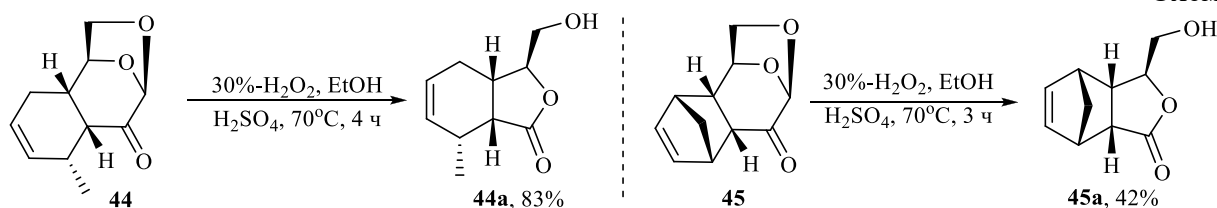


2.3. Синтез 2,3-*цис*-аннелированных бутан-4-олидов

Важным структурным фрагментом элеутезидов является γ -бутиролактон, часто встречающийся в биологически значимых соединениях. Одностадийным процессом получения соединений, сочетающих в себе цикл А элеутезидов и γ -бутанолид, является окисление по Байеру-Виллигеру аддуктов Дильса-Альдера левоглюкозенона с 1,3-диенами. Эти бутанолиды, аннелированные с циклогексановым кольцом, имеют такое же *цис*-сочленение колец, как в элеутезидах, и аналогично расположенную к циклу А первичную гидроксильную группу. Они характерны также для субструктуры эуницелланов, содержащих 2,9-кислородный мостик.

Известный метод расщепления по Байеру-Виллигеру с использованием надуксусной кислоты, получаемой *in situ* в смеси 30% H₂O₂ в 90% AcOH, оказался эффективным лишь для аддукта левоглюкозенона с бутадиеном **46**. В случае других аддуктов левоглюкозенона выходы 2,3-*цис*-аннелированных бутан-4-олидов были невысоки, возможно, вследствие затрагивания двойной связи в циклогексеновом кольце.

Схема 11



Окисление по Байеру-Виллигеру аддукта левоглюкозенона с пипериленом **44** удалось осуществить путем его обработки 30%-ной H₂O₂ в этаноле в присутствии серной кислоты при 70°C. Однако в этих условиях выход лактона **45а** из аддукта Дильса-Альдера левоглюкозенона с цикlopentadiеном **45** составил 42%.

Более мягким катализатором, используемым в реакциях Байера-Виллигера, является *p*-TsOH. Оказалось, что при обработке аддукта левоглюкозенона с цикlopentadiеном **45** 30%-ной H₂O₂ в присутствии 10 моль% *p*-TsOH реакция расщепления углеводного фрагмента в лактон **45а** в этаноле протекает за 9 ч с выходом 69%, а в среде изопропанола за 21 ч с выходом 70%. Использование 3 моль% *p*-TsOH привело к увеличению времени реакции до 35 ч и к незначительному снижению выхода (таблица 4). Следует отметить, что в растворе этанола время реакции в большинстве случаев меньше, но выходы в ряде случаев резко падали, по

сравнению с реакцией в изопропанол. Более быстрое протекание реакции в этаноле связано с тем, что повышение полярности растворителя приводит к увеличению константы скорости реакции, где лимитирующей стадией является присоединение пероксида к кетону.

Известно использование в реакции Байера-Виллигера эквимольных количеств надфосфорной кислоты, полученной из 90%-ной H_2O_2 . Наши попытки проведения реакции в присутствии каталитических количеств H_3PO_4 в смеси с 30%-ной H_2O_2 оказались безуспешны; при использовании избытка H_3PO_4 по отношению к субстрату расщепление аддукта **45** протекает за более длительное время, чем в случае с H_2SO_4 и $p\text{-TsOH}$, но с выходом 77%. Таким образом, впервые для осуществления окисления по Байеру-Виллигеру предложена система $\text{H}_3\text{PO}_4\text{-30\%-H}_2\text{O}_2$.

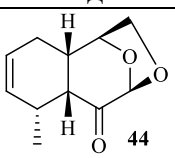
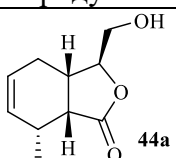
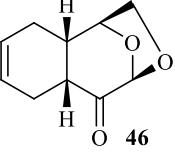
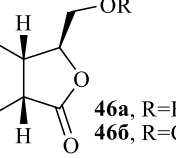
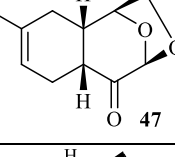
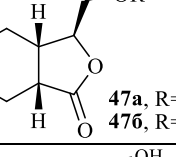
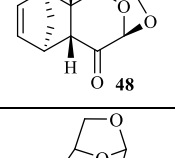
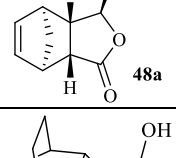
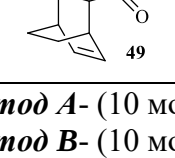
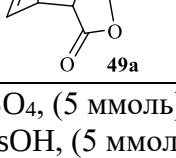
Таблица 4 - Окисление по Байеру-Виллигеру аддукта Дильса-Альдера левоглюкозенона с цикlopentadiеном **45**^a

№	Кислота	Раст-ль	Т (°C)	Время, ч	Выход, %
1	(10 моль%) $p\text{-TsOH}$	EtOH	70	9	69
2	(10 моль%) $p\text{-TsOH}$	$i\text{PrOH}$	80	21	70
3	(3 моль%) $p\text{-TsOH}$	$i\text{PrOH}$	80	35	67
4	(1.2 ммоль) H_3PO_4	$i\text{PrOH}$	80	22	77
5	(10 моль%) H_2SO_4	$i\text{PrOH}$	80	20	66
6	(10 моль%) H_2SO_4	EtOH	70	5	42

^a Реагенты и условия: (1 ммоль) **45**, кислота, (5 ммоль) 30%- H_2O_2 , раств-ль

Следовательно, выход лактона **45a** может зависеть от применяемого кислотного катализатора. С целью определения оптимальных условий окисления по Байеру-Виллигеру аддуктов **44**, **46**, **47**, **48** и **49** мы изучили это превращение с использованием трех кислот.

Таблица 5 - Окисление по Байеру-Виллигеру аддуктов Дильса-Альдера **44**, **46-49**

исходное	продукты	метод	время	Продукт (выход)
 44	 44a	A	5 ч	44a (70%)
		B	6 ч	44a (73%)
		C	10 ч	44a (75%)
 46	 46a , R=H 46b , R=CHO	A	1 ч	46a (88%)
		B	1 ч	46a (87%)
		C	1 ч 3.5 ч	46a (47%); 46b (37%) 46a (84%)
 47	 47a , R=H 47b , R=CHO	A	1 ч	47a (86%)
		B	1.5 ч	47a (85%)
		C	1 ч 3 ч	47a (34%); 47b (56%) 47a (81%)
 48	 48a	A	7 ч	48a (59%)
		B	18 ч	48a (68%)
		C	32 ч	48a (67%)
 49	 49a	A	70 ч	49a (64%)
		B	70 ч	49a (60%)
		C	100 ч	49a (64%)

метод A- (10 моль%) H_2SO_4 , (5 ммоль) 30%- H_2O_2 , (1 ммоль) **44,46-49**, $i\text{PrOH}$, 80°C

метод B- (10 моль%) $p\text{-TsOH}$, (5 ммоль) 30%- H_2O_2 , (1 ммоль) **44,46-49**, $i\text{PrOH}$, 80°C

метод C- (1.2 ммоль) H_3PO_4 , (5 ммоль) 30%- H_2O_2 , (1 ммоль) **44,46-49**, $i\text{PrOH}$, 80°C

Оказалось, при использовании H_2SO_4 , $p\text{-TsOH}$ и H_3PO_4 в среде изопропанола расщепление протекает с близкими выходами для одного и того же аддукта. При применении фосфорной кислоты для завершения реакции требуется больше времени, что вместе с фактом обнаружения промежуточных формиатов **466** и **476** свидетельствует о более мягких условиях реакции. Формиаты **466** и **476** без потери в выходах гидролизуются в лактоны **46a** и **47a** более длительным выдерживанием реакции.

На подтверждение предположения, что лимитирующей стадией является процесс присоединения пероксида к кетогруппе, указывает то, что при увеличении экранирования кетогруппы за счет заместителей в циклогексановом кольце происходит увеличение времени реакции. Только в случае использования H_3PO_4 для аддуктов **46** и **47**, где окисление протекает в течение часа, наиболее длительным процессом является гидролиз промежуточных формиатов **466** и **476**.

В дополнение для всех полученных бутанолидов **44a-49a** проведен биоскрининг на определение антибиотической активности*. Однако ни одно соединение не проявило ярко выраженной активности.

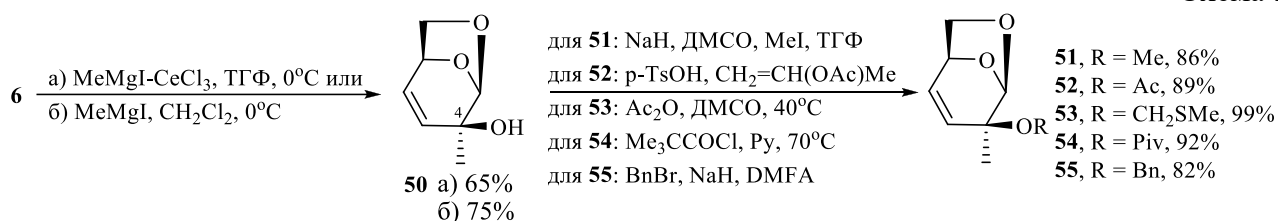
Таким образом, осуществлен синтез ряда хиральных 2,3-*цис* аннелированных бутан-4-олидов из аддуктов Дильса-Альдера левоглюкозенона с 1,3-диенами. Обнаружено, что на выход и время реакции в большей степени влияет строение исходных аддуктов, в которых доступность кетогруппы определяется строением циклогексанового кольца, аннелированного с углеводным фрагментом.

2.4. Разработка методов получения хиральных 2,5-дигидрофуранов

Как отмечалось ранее, цикл С элеутезидов представляет собой функционализированный 2,5-дигидрофуран. В данной главе представлены материалы по изучению возможности синтеза хиральных 2,5-дигидрофуранов, содержащих аналогичные стереохимические центры, а также гидроксифункцию в α -положении к кольцу, необходимую для связывания с другим фармакофорным фрагментом – N-метилурокановой кислотой. Для получения соответствующего хирального блока в качестве исходного соединения использован левоглюкозенон **6**. Это обусловлено тем, что метилирование левоглюкозенона **6** протекает стереоспецифично с образованием производного **50** с конфигурацией C^4 , идентичной C^7 элеутезидного ядра и имеется *цис*-двойная связь.

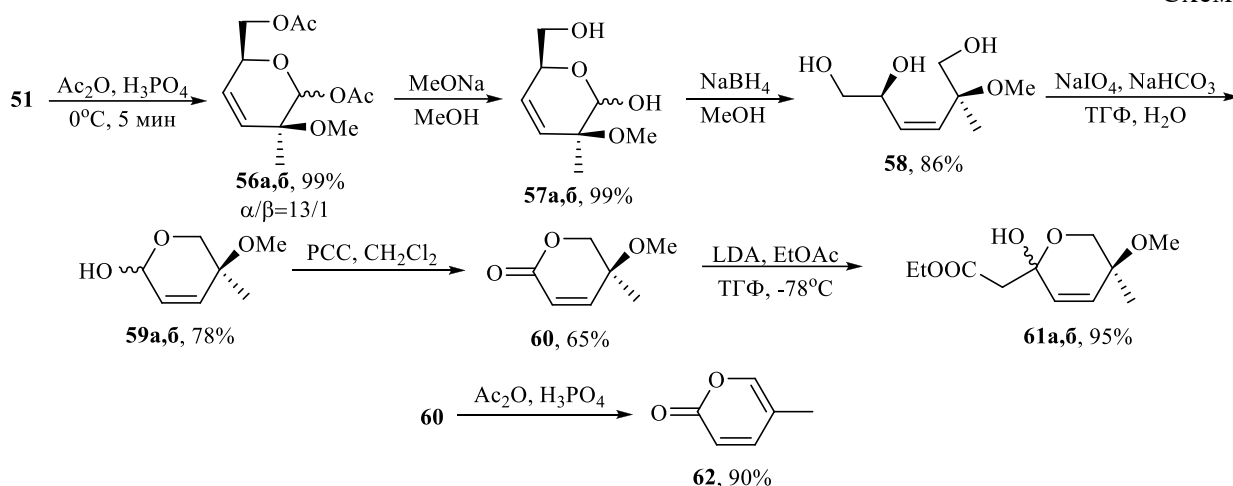
Первоначально наши усилия были направлены на изучение возможности увеличения выхода реакции метилирования левоглюкозенона **6**. Так, при использовании MeMgI-CeCl_3 превращение протекало аналогично действию MeMnI с выходом 65%. Путем замены Et_2O на CH_2Cl_2 в случае взаимодействия с MeMgI нам удалось получить желаемый спирт **50** с выходом 75% (схема 12).

Схема 12



Выбор защитных групп для блокирования третичной гидроксигруппы в спирте **50** основывался на исключении возможности преждевременного раскрытия 1,6-ангидромостика. Оказалось, что третичная гидроксигруппа в соединении **50** легко блокируется в виде метилового эфира **51**, ацетата **52**, метилтиометила **53**, а также пивалата **54** и бензильного эфира **55**.

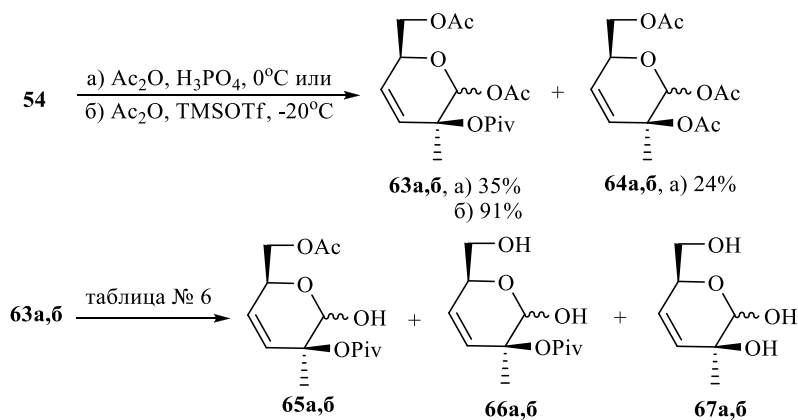
* Автор выражает благодарность за исследование соединений на антибиотическую активность к.б.н. Гарафутдинову Р.Р. (Институт биохимии и генетики УФИЦ РАН, г. Уфа).



Необходимое раскрытие 1,6-ангидромостика в защищенных производных спирта **50** предполагалось провести в уксусном ангидриде. Так, при непродолжительной обработке эфира **51** H_3PO_4 в Ac_2O получили аномерные диацетаты **56a,b** с количественным выходом, которые полностью гидролизовали действием MeONa в MeOH в диолы **57a,b**, ацетальный центр которого восстановили NaBH_4 . Периодатным расщеплением триола **58** получили полуацеталь **59a,b**, окисление которого в лактон **60** осуществили действием пиридиний-хлорхромата. Для завершения формирования $\text{C}^3\text{-C}^8$ углеродного фрагмента элеутезидов лактон **60** обработали литиевым енолятом этилацетата и перевели в полукеталь **61a,b** с высоким выходом. Однако попытки селективного деблокирования метоксигруппы в лактоне **60** и полукетале **61a,b** не удалось. Следует отметить, что при попытке переэтерификации метоксигруппы на более легкогидролизуемую ацетатную в лактоне **60** произошло элиминирование метанола с образованием пирона **62**.

Следуя в альтернативном направлении, мы изучили трансформацию эфиров **53** и **54** в синтетический блок $\text{C}^3\text{-C}^8$ элеутезидов. Оказалось, что при кислотно-катализируемом раскрытии 1,6-ангидромостика в эфире **53** первоначально происходит замещение метилтиометильной группы на ацетатную, после чего протекает расщепление 1,6-ангидромостика. В случае пивалата **54** применение $\text{H}_3\text{PO}_4\text{-Ac}_2\text{O}$ оказалось малоэффективным, так как превращение протекает в течение более длительного времени (2 ч), что приводит к частичной переэтерификации. В то же время, использование каталитических количеств TMSOTf в более мягких условиях позволяет раскрыть 1,6-ангидромостик соединения **54** в диацетаты **63a,b** (схема 14).

Схема 14



С целью осуществления полного гидролиза ацетатных групп с сохранением пивалоильной защиты мы изучили в среде метанола действие на диацетаты **63a,b** различных оснований: NH_2NH_2 , NH_3 , морфолина, MeONa . Для гидролиза диацетатов **63a,b** наиболее эффективным реагентом оказался MeONa при температуре не превышающей -20°C . (таблица 6).

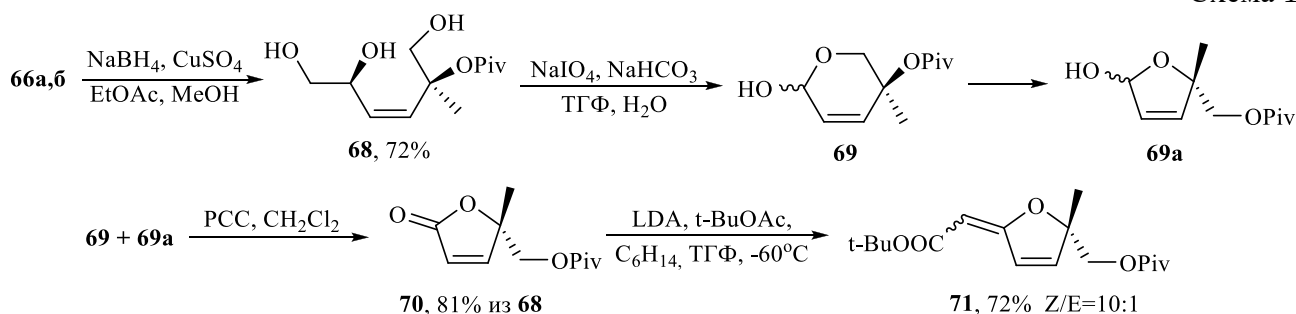
Таблица 6 - Оптимизация условий гидролиза диацетатов **63a,б**

№	Условия гидролиза	Темп. °C	Время, ч	Выходы, %		
				65a,б	66a,б	67a,б
1	2.0 экв. $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$, MeOH	25	168	37	30	-
2	10 экв. морфолин, MeOH	65	15	8	54	33
3	10 экв. NH_3 , MeOH	25	6	8	69	20
4	5.0 экв. NH_3 , MeOH	25	16	20	62	12
5	2.5 экв. NH_3 , MeOH	25	48	25	50	5
6	2.2 экв. MeONa, MeOH	0	10 мин	-	55	34
7	2.0 экв. MeONa, MeOH	-30; -20	1; 1.5	7	81	5

На стадии восстановления ацетального центра в соединении **66a,б** NaBH_4 в метаноле обнаружилось, что процесс сопровождается одновременным гидролизом пивалоильной группы. Определенного ингибирования процесса удалось достичь путем разбавления метанола этилацетатом с добавлением CuSO_4 . Последующее периодатное расщепление триола **68** привело к лактолу **69**, который оказался лабильным и со временем трансформировался в лактол **69a** вследствие 1,2-миграции пивалоильной группы. При окислении смеси лактолов **69+69a** действием PCC в CH_2Cl_2 образовался единственный лактон **70** с блокированной первичной гидроксигруппой (схема 15).

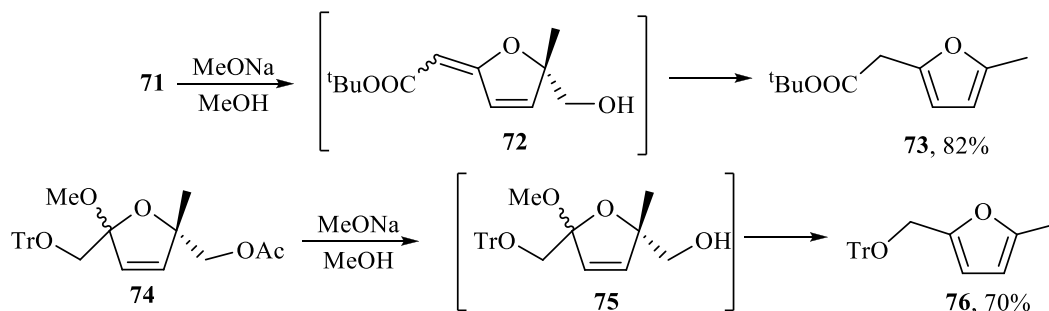
Для формирования $\text{C}^3\text{-C}^8$ углеродного фрагмента элеутезидов лактон **70** обрабатывали, как и в случае метоксипроизводного **60**, литиевым енолятом этилацетата и получили трудноразделимую смесь продуктов 1,2- и 1,4-присоединения. Для исключения реакции 1,4-присоединения этилацетат заменили *трет*-бутилацетатом и ТГФ разбавили гексаном, в результате удалось получить енол **71** с выходом 72%.

Схема 15



Однако после гидролиза пивалоильной группы в эфире **71** до спирта **72** полученное соединение оказалось лабильным и подверглось ароматизации. Аналогичный процесс протекает при гидролизе ацетата **74**, давая фуран **76** в результате элиминирования гидроксиметильной группы.

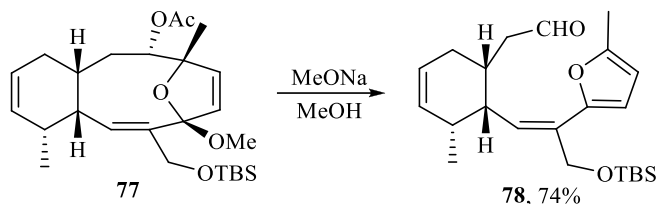
Схема 16



В ходе синтеза аналога элеутезида также было обнаружено, что при гидролизе ацетатной группы в соединении **77** происходит ароматизация (схема 17). Похожий процесс протекает при щелочном гидролизе саркодиктиина С и попытке синтеза элеутеробина. Аналогичный результат на более простых примерах указывает на то, что в щелочных условиях для 5-метокси-2,2,5-триалкилзамещенных 2,5-дигидрофуранов, содержащих свободную гидроксильную

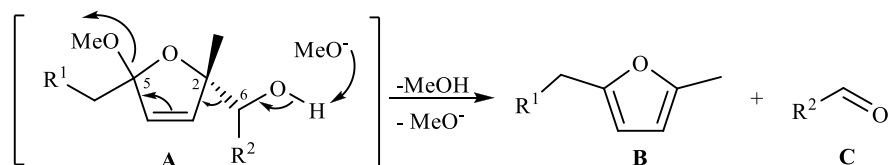
группу в α -положении, характерна легкая ароматизация, сопровождающаяся разрывом C-C связи. Стоит отметить, что в слабоосновных условиях подобные триалкилзамещенные 2,5-дигидрофураны могут быть получены, хотя в работах нет сведений об их устойчивости.

Схема 17



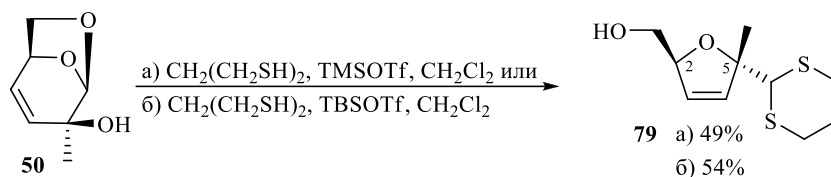
Образование фуранов типа **B**, по всей вероятности, вызвано виниловым ретроальдольным распадом, сопровождающимся 1,2-сдвигом двойной связи после первоначального депротонирования свободной гидроксильной группы в соединении **A**. Образующийся алкоксид-ион стабилизируется в соответствующий фуран **B** и альдегид **C** за счет последующего разрыва C-C связи в положении 2-6, 1,2-сдвига двойной связи и отщепления метоксид-аниона.

Схема 18



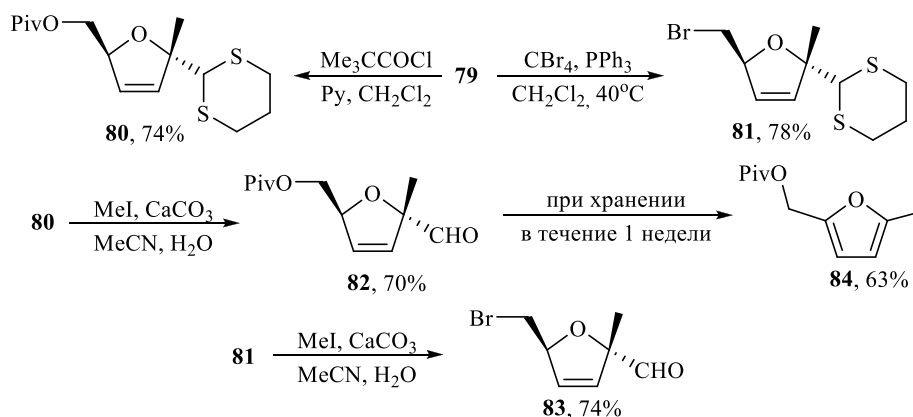
Дальнейшие наши усилия были направлены на изучение условий разрыва C-C связи и стабильности подобных структур, с целью поиска более устойчивых к ароматизации 2,5-дигидрофуранов. Коротким путем получения функционализированных триалкилзамещенных 2,5-дигидрофуранов является обработка $\text{CH}_2(\text{CH}_2\text{SH})_2$ метилированного левоглюкозенона **50**. При использовании в качестве катализаторов $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, TiCl_4 , SnCl_4 , ZnCl_2 , $p\text{-TsOH}$, $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$, 70%- HClO_4 выходы продукта **79** не превышали 29%. Лучшие результаты получили при использовании TMSOTf в CH_2Cl_2 . При слабом или слишком сильном разбавлении выход дитиана **79** падал, наилучший результат для TMSOTf составил 49%, при концентрации субстрата 0.1 M; выход без использования растворителя – 39%. Применение более мягкого TBSOTf позволило выйти к дитиану **79** с выходом 54%.

Схема 19



Строение спирта **79** определено на основании спектров ЯМР ^1H и ^{13}C . Для протонированных углеродных атомов в соединении **79** отнесение сигналов осуществили на основании анализа спектров COSY и HSQC. На образование 2,5-дигидрофуранового кольца указывают кросс-пики H^2 с метильной и тиоацетальной (CHS_2) группами в спектрах HMBC. В соединении **79** NOE-эффект между протонами метильной группы с протонами гидроксиметильной указывает на 2S- и 5S- конфигурацию, то есть на *син*-расположение метильной и гидроксиметильной группы при дигидрофурановом кольце.

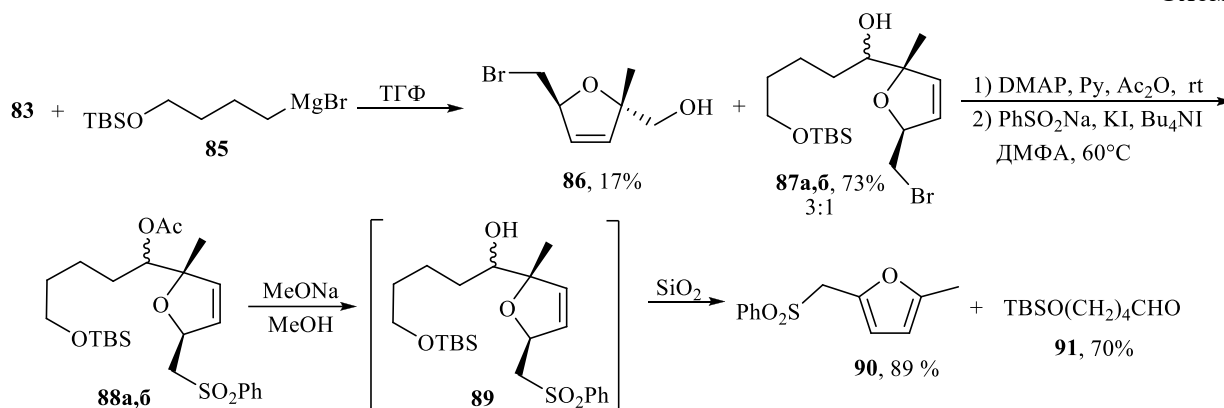
Первичную гидроксильную группу в дитиане **79** в одном случае блокировали с помощью пивалоил хлорангидрида с получением эфира **80**, в другом – перевели в бромид **81** действием CBr_4 в присутствии PPh_3 . Снятие 1,3-дитиановой защиты до альдегидов **82** и **83** провели действием MeI в присутствии CaCO_3 . Альдегид **82** оказался нестабильным соединением и при хранении в течение недели полностью переходил в фуран **84**. При хранении альдегида **83** в течение недели продуктов разложения обнаружено не было.



Получение гидроксипроизводных из альдегида **83** осуществили путем присоединения 4-TBS-оксипропила магнийбромида **85**, реакция протекала с образованием стабильных соединений – вторичного спирта **87a,б** и минорного продукта восстановления **86**. Однако спирт **89**, полученный гидролизом ацетата **88**, при хроматографическом выделении на SiO_2 , подвергался фрагментации до фурана **90** и альдегида **91**.

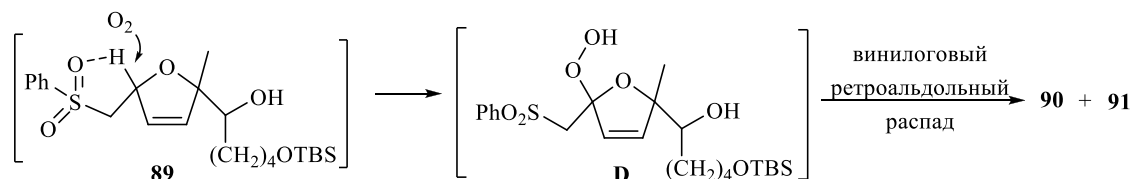
Ароматизация 2,5-дигидрофуранов **82** и **89** протекает с образованием аналогичных продуктов фрагментации, как для описанных выше 2,5-дигидрофуранов **71**, **74**, **77**. Различие заключается лишь в том, что в их структуре отсутствует метоксигруппа при C^2 и фрагментация протекает не под действием оснований. Кроме этого, для полного завершения деструкции требуется продолжительное время, что указывает на другой механизм образования фуранов.

Схема 21



По всей вероятности, при ароматизации 2,5-дигидрофуранов **82** и **89** лимитирующей стадией на первом этапе является окисление кислородом воздуха фуранового цикла до интермедиата **D** (схема 22). Способность подобных фурановых структур легко окисляться кислородом хорошо известна. Далее интермедиат **D** претерпевает виниловый ретроальдовый распад с образованием фурана **90** и альдегида **91**. Способность к легкой фрагментации фуранов **82** и **89**, в отличие от бромидов **83**, **86** и **87a,б**, скорее всего, связана со взаимодействием находящихся рядом функциональных групп (сульфогруппы, пивалоильной группы), а именно, с образованием водородных связей с протоном при C^2 , что облегчает окисление фуранов до интермедиата **D**.

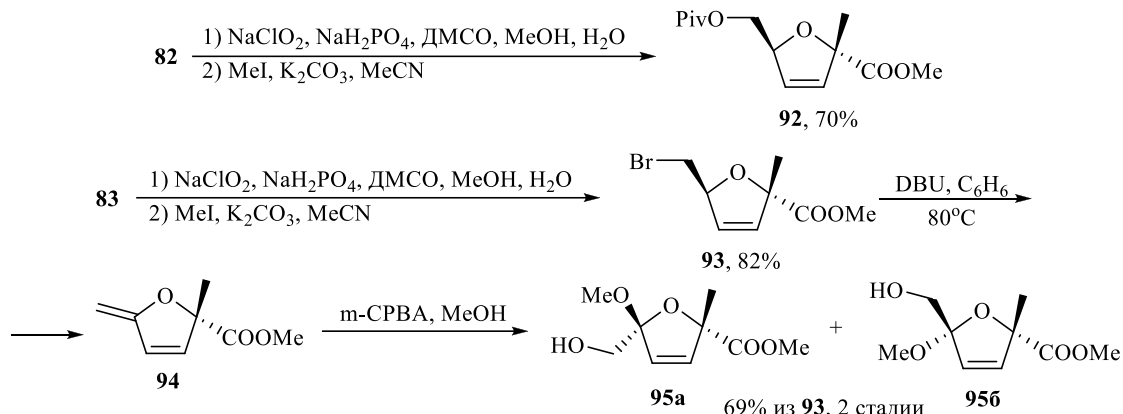
Схема 22



Для проверки этого предположения нами проведена серия опытов по изучению влияния кислорода на соединения **82** и **89**. Так, хранение альдегида **82** на воздухе в виде тонкой пленки

приводило к его полному превращению в фуран **84** менее чем за 24 часа. Полная фрагментация при барботировании воздуха через его толуольный раствор проходила в течение недели, в то время как в атмосфере аргона альдегид **82** долго оставался в неизменном виде, что подтверждает факт автоокисления. Аналогичная картина наблюдалась и для дигидрофурана **89**, поэтому, во избежание автоокисления и ароматизации подобных соединений, необходимо исключить их контакт с кислородом воздуха.

Схема 23



Легкость получения и стабильность 2,2,5-триалкилзамещенных 2,5-дигидрофуранов, содержащих в α -положении к кольцу сложноэфирную группу, подтверждается литературными данными. В дополнение нами из альдегидов **82** и **83** получены карбоксипроизводные. Окисление альдегидов **82** и **83** до кислот осуществили действием NaClO_2 , далее без выделения эти соединения перевели в метиловые эфиры **92** и **93** соответственно. На основе бромида **93** реализовано введение алкоксизаместителя в кольцо дигидрофурана. Так, кипячением бромида **93** в бензоле в присутствии DBU получили енолэфир **94**, обработкой которого m -CPBA в метаноле получили метилкетали **95a,б**. Все полученные эфиры **92**, **93** и **95a,б** являются достаточно стабильными соединениями.

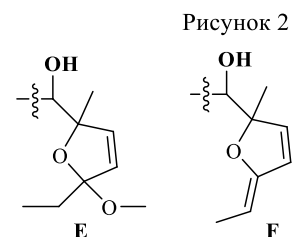
Следует отметить, что подбор условий ароматизации для полученных соединений целенаправленно не проводился. В любом случае, для 2,5-дигидрофуранов, которые в отдельных конкретных условиях оказались стабильными, возможность ароматизации нельзя исключать. Например, инициируемая в различных условиях фуранизация с разрывом C-C связи встречается для продуктов [4+3]-присоединения, аддуктов Дильса-Альдера и других 2,5-дигидрофуранов.

Таким образом, для 5-метокси-2,2,5-триалкилзамещенных 2,5-дигидрофуранов, содержащих в α -положении неблокированную гидроксильную группу, характерно протекание ароматизации с разрывом C-C-связи с образованием 2,5-дизамещенных фуранов и карбонильных соединений. А для 2,2,5-триалкилзамещенных 2,5-дигидрофуранов возможно автоокисление с формированием аналогичных продуктов ароматизации.

2.5. Синтез $\text{C}^3\text{-C}^8$ элеутезидного блока из левоглюкозенона

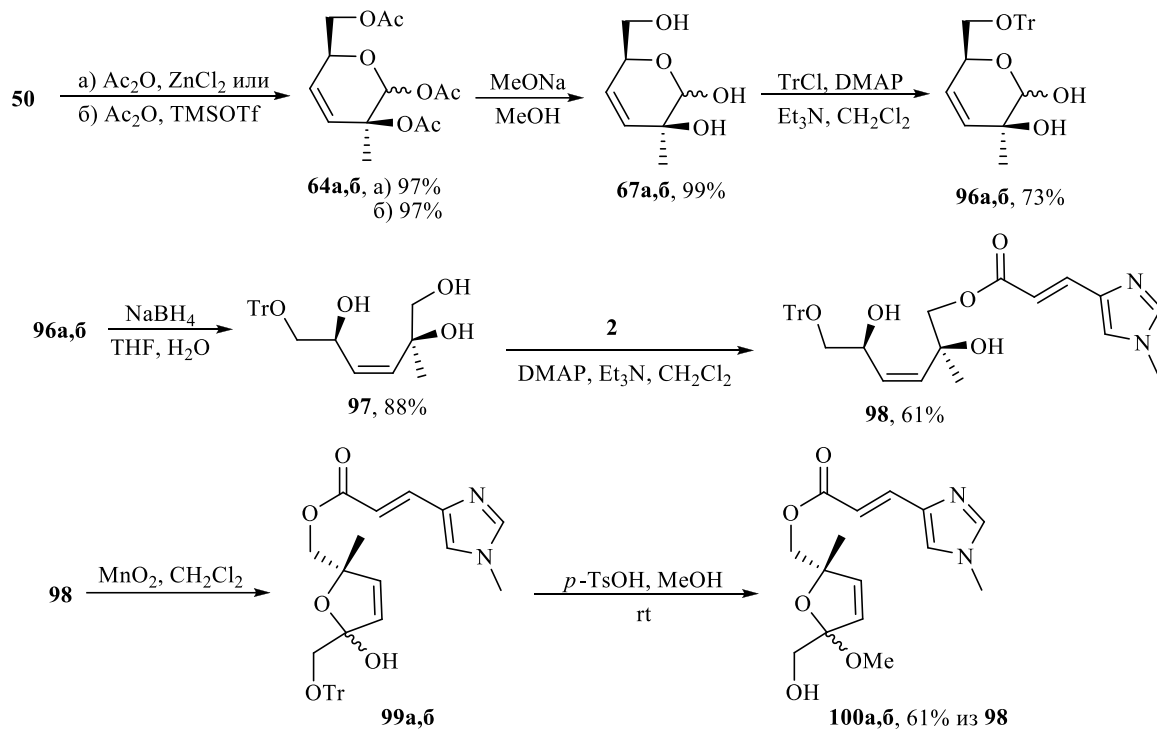
В связи с описанной ранее проблемой фуранизации 5-метокси-2,2,5-триалкилзамещенных 2,5-дигидрофуранов, следует, что при получении подобных 2,5-дигидрофуранов необходимо исключить из синтетической цепочки соединения, содержащие свободную гидроксильную группу в α -положении к 2,2,5-тризамещенным 2,5-дигидрофуранам типа **Е** и **Ф**. Поэтому было решено изучить альтернативную возможность получения производных цикла **С** элеутезидов, исключая на первых этапах построение фурановых производных.

С этой целью в спирте **50** осуществили раскрытие 1,6-ангидромостики, лучшими катализаторами для этого процесса являются ZnCl_2 и TMSOTf , которые позволили выйти к триацетатам **64a,б** с выходом 97%. Полный гидролиз ацетатных групп реализовали действием



MeONa в MeOH с получением триолов **67a,b**. Вследствие того, что при восстановлении ацетального центра происходит образование еще одной первичной гидроксильной группы, для последующего их дифференцирования в триолах провели блокирование первичной гидроксигруппы в виде тритилового эфира **96a,b**. Далее путем восстановления ацетального центра получили триол **97**, в котором первичную группу этерифицировали смешанным ангидридом пивалоил-N-метилуроканатом **2** до эфира **98**.

Схема 24



Необходимое формирование 2,5-дигидрофуранового кольца в эфире **98** осуществили окислением вторичной аллильной гидроксильной группы с помощью MnO_2 , которое завершилось спонтанной оксациклизацией в полукеталь **99a,b**. Заключительное снятие тритильной защитной группы в полукетале **99a,b** осуществили действием $p\text{-TsOH}$ в MeOH при 40°C с образованием кетала **100a,b** в соотношении 1:1, тем самым завершив синтез цикла С элеутезидов. Следует отметить, что соединение **100a,b** является водорастворимым.

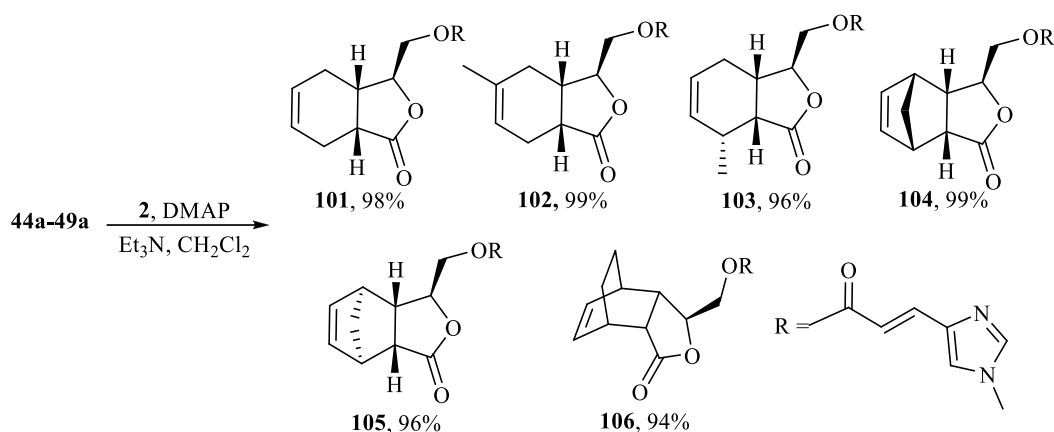
Таким образом, на основе левоглюкозенона реализован синтез цикла С элеутезидов с идентичными хиральными центрами, содержащий в α -положении остаток N-метилурокановой кислоты.

2.6. Результаты биологических испытаний

2.6.1. Цитотоксическая активность

В ходе создания комбинаторной библиотеки саркодиктиинов установлено, что удаление остатка N-метилурокановой кислоты или замена ее имидазольного цикла на оксазольный, тиазольный или фенильный критически сказывается на цитотоксической активности соединения. Можно предположить, что уникальность биологических свойств элеутеробина и саркодиктиинов может быть также следствием их природы как эфиров N-метилурокановой кислоты, что допускает вероятность существования более доступных цитостатиков.

Для проверки этой теории нами получена серия N-метилуроканатов 2,3-цис-аннелированных бутанолидов **101-106**, отличающихся циклогексеновым циклом, что в свою очередь, позволяет провести приближенную корреляцию влияния цикла А на цитотоксическую активность элеутезидов (схема 25). Следует отметить, что все N-метилуроканаты получены с использованием 2 экв. пивалоилангидрида **2** в присутствии 15%-моль DMAP в среде $\text{Et}_3\text{N}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$, что позволяет легко отделять продукты реакции от реагентов путем хроматографирования на колонке с SiO_2 .



Проведен биоскрининг полученных уроканатов **101-106** с использованием линии клеток НСТ116[†] (рак толстой кишки человека), среди которых уроканат **102** проявил наибольшую цитотоксическую активность ($IC_{50}=29\mu M$).

Получены данные по цитотоксической активности N-метилуроканатов **42** и **43**, изученных в виде смеси в концентрации 100 мкМ на двух типах клеточных культур - НЕР-2 (аденокарциноме гортани) и HeLa (эпителиальной карциноме шейки матки), где подавление роста клеток составило 39.6% и 46.2% соответственно[‡].

Полученный положительный результат подтверждает теорию о возможности существования более доступных цитостатиков в ряду эфиров N-метилурокановой кислоты.

2.6.2. Исследование фунгицидной активности

Более доступные в синтетическом плане соединения **17**, **40**, **50**, **53**, в виде смеси **29** с **30**, а также левоглюкозенон **6** протестированы на фунгицидную активность по отношению к микроскопическим грибам, поражающим сельскохозяйственные культуры[§]. Соединения испытывали в виде растворов ДМФА в концентрации 0.5%.

По результатам биологических испытаний установлено, что левоглюкозенон в концентрации 0.5% оказывает фунгистатическое действие на *Bipolaris sorokiniana*, *Fusarium oxysporum*, *Rhizoctonia solani*. Остальные изученные соединения в концентрации 0.5% оказывали выраженное фунгицидное воздействие на *Rhizoctonia solani*, почти или полностью подавляя рост и спороношение. По отношению к микроскопическому грибу *Bipolaris sorokiniana* аддукты **29** с **30**, **40** и метилтиометил **53** проявили фунгистатическое действие, подавляя рост, спороношение и нарушая синтез клеточной стенки. Ментаноид **17** и спирт **50** по отношению к *Bipolaris sorokiniana* проявили слабую фунгистатическую активность, подавляя развитие воздушного мицелия в зоне воздействия при нормальном развитии субстратного мицелия. Аналогичные результаты получены для соединений **17** и **50** по отношению к *Fusarium oxysporum*. Соединения **29** с **30**, **40**, **53** подавляли развитие *Fusarium oxysporum*.

Одним из эффективных препаратов для защиты сельскохозяйственных культур от ризоктониоза является фунгицид «Максим КС», действующим веществом которого является флудиоксонил, применяемый в концентрации 2.5%. В отличие от данного препарата, изученные нами соединения проявляют выраженное фунгицидное воздействие в концентрации 0.5% и могут быть рекомендованы для дальнейших испытаний.

[†] Автор выражает благодарность за биологические исследования N-метилуроканатов д.м.н. Штилю А.А. (НИИ канцерогенеза РОНЦ им.Н.Н.Блохина Минздрава РФ, г. Москва).

[‡] Автор выражает благодарность за биологические исследования д.б.н. Азимовой Ш.С. (Институт химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусова АН РУз, г. Ташкент)

[§] Автор выражает благодарность за исследования соединений на фунгицидную активность к.б.н. Галимзяновой Н.Ф. и Рябовой А.С. (Институт биологии УФИЦ РАН, г. Уфа).

Таблица 7 - Оценка влияния соединений на развитие тест-культур грибов¹.

Микро- мицеты №	<i>Bipolaris sorokiniana</i>	<i>Fusarium oxysporum</i>	<i>Rhizoctonia solani</i>
6	² d ≈13.0±1.0 Подавление мицелия	14.0±3.0 Подавление роста воздушного мицелия	13.0±3.0 Подавление роста
17	11.3±1.2 Рост представлен отдельными колониями, зона подавления воздушного мицелия	12.0 ± 0.9 Зона подавления воздушного мицелия	23.4 ± 3.7; Подавляется развитие мицелия, рост наблюдается только по краю чашки
29 и 30	16.0; нарушение синтеза клеточной стенки	16.0±2.0; слабо развит воздушный мицелий	Рост по краю чашки
40	15.0; рост по краю чашки, нарушение синтеза клеточной стенки	17.0±4.0; слабо развит воздушный мицелий	30.0±1.0 Рост по краю чашки
50	Рост представлен отдельными и сливающимися колониями, подавляется развитие воздушно-го мицелия в зоне воздействия	13.3 ± 0.7 Зона подавления воздушного мицелия	31.6 ± 3.2 Рост по краю чашки
53	Подавление роста и спорообразования, нарушение синтеза клеточной стенки	15.0±3.0 слабо развит воздушный мицелий	Рост по краю чашки или отсутствует

¹ Срок инкубации 7 суток. ² Подавление развития гриба в зоне действия соединения, мм.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате изучения свойств левоглюкозенона разработаны методы синтеза ряда хиральных функционализированных соединений, содержащих фрагменты элеутезидов, а именно: производных ментана, содержащих 6,8-диоксабицикло[3.2.1]октановый цикл; бутан-4-олидов, 2,3-цис-аннелированных с циклогексеновым, метилциклогексеновым, норборненовым и бицикло[2.2.2]окт2-еновым кольцом; 2,2,5-триалкилзамещенных 2,5-дигидрофуранов. Этот ряд хиральных блоков, помимо использования в синтезе элеутезидов и его аналогов, применим для получения широкого круга биологически активных соединений.

В плане прикладного использования результатов диссертационного исследования проведено биотестирование на цитотоксическую и фунгицидную активности ряда полученных соединений. Положительные результаты биотестирования показали, что ряд соединений имеет перспективу дальнейших исследований для изучения взаимосвязи структура-активность.

ВЫВОДЫ

1. На основе левоглюкозенона разработаны методы синтеза соединений, содержащих структурные фрагменты элеутезидов, а именно: хиральные функционализированные производные ментана; 2,3-цис-аннелированные бутан-4-олиды; 2,2,5-триалкилзамещенные 2,5-дигидрофураны; блок C³-C⁸ элеутезидов; а также комбинированные производные, имеющие остаток N-метилурокановой кислоты.
2. Осуществлен синтез высокофункционализированных производных ментана – новых синтетических блоков для синтеза элеутезидов и его аналогов, по реакции Дильса-Альдера левоглюкозенона с (2E,4E)-6-метилгепта-2,4-диенилацетатом и (2E,4E)-гекса-2,4-диенилацетатом. Обнаружен первый факт эпимеризации в α-положении к кетогруппе аддуктов Дильса-Альдера левоглюкозенона с 1,3-диенами в ходе реакции.

3. Установлено, что региоселективность [4+2]-циклоприсоединения несимметричных 1,4-дизамещенных 1,3-диенов к левоглюкозенону зависит от электронодонорной способности заместителей в диене. С повышением относительной донорной способности в ряду $\text{CH}_2\text{OAc} < \text{CH}_3 < \text{CHMe}_2$ увеличивается и доля циклоаддукта с расположением данного заместителя при C^6 .
4. Разработан синтез ряда хиральных 2,3-*цис*-аннелированных с циклогексеновым кольцом бутан-4-олидов путем окисления по Байеру-Виллигеру аддуктов Дильса-Альдера левоглюкозенона с бутадиеном, изопреном, пипериленом, циклопентадиеном и циклогексадиеном. Обнаружено, что на выход и время реакции в большей степени влияет строение исходных аддуктов, в которых доступность кетогруппы определяется строением циклогексанового кольца, аннелированного с углеводным фрагментом.
5. Показано, что при синтезе 5-метокси-2,2,5-триалкилзамещенных 2,5-дигидрофуранов, содержащих в положении С-2 неблокированную гидроксиметильную группу, происходит ароматизация за счет фрагментации с разрывом связи С–С с образованием 2,5-дизамещенных фуранов и карбонильных соединений. 2,5-Дигидрофураны со сложноэфирной группой в положении С-2 оказались стабильными соединениями. Обнаружено, что 2,2,5-триалкилзамещенные 2,5-дигидрофураны, содержащие в боковой цепи гидроксиметильную или карбонильную группу, в результате автоокисления могут подвергаться ароматизации, которой содействуют находящиеся рядом функциональные группы (сульфогруппа, пивалоильная группа).
6. Биотестирование с использованием линии клеток НСТ116, НЕР-2 и HeLa N-метилуроканатов бутан-4-олида *цис*-аннелированного с метилциклогексеном и производных аддуктов левоглюкозенона с гекса-2,4-диенилацетатом показало, что подобные эфиры перспективны для дальнейшего изучения цитотоксических свойств. Биоскрининг на фунгицидную активность левоглюкозенона, его С-2-метилированного и С-2-метилтиометильного производного, а также ментаноидов выявил их выраженную фунгицидную активность по отношению к фитопатогенным грибам *Rhizoctonia solani*.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях (все журналы индексируются в системах Web of Science, Scopus и РИНЦ):

1. Шарипов Б.Т. Элеутезиды и их аналоги IV. Синтез базового (1*R*,5*R*,6*S*)-6-(1,3-дителиан-2-ил)-1-гидроксиэтил-5-метил-3-ена и его TBS-О-производного / Б.Т. Шарипов, А.А. Першин, **А.Н. Пилипенко (Давыдова)**, Ш.М. Салихов, Ф.А. Валеев // Журнал органической химии. – 2013. – Т.49. – С.1460-1468.
2. **Пилипенко (Давыдова) А.Н.** Элеутезиды и их аналоги VII. Получение производных ментана из левоглюкозенона и (2*E*,4*E*)-гекса-2,4-диенилацетата по реакции Дильса–Альдера / А.Н. Пилипенко (Давыдова), Б.Т. Шарипов, Ф.А. Валеев // Журнал органической химии. – 2014. – Т.50. – С.1516-1522.
3. Шарипов Б.Т. Элеутезиды и их аналоги VIII. Получение производных ментана из левоглюкозенона и (2*E*,4*E*)-6-метилгепта-2,4-диенилацетата по реакции Дильса–Альдера / Б.Т. Шарипов, **А.Н. Пилипенко (Давыдова)**, Ф.А. Валеев // Журнал органической химии. – 2014. – Т.50. – С.1642-1648.
4. **Davydova A.N.** Synthesis of chiral 2,3-*cis*-fused butan-4-olides from levoglucosenone–1,3-dienes Diels-Alder adducts / A.N. Davydova, A.A. Pershin, B.T. Sharipov, F.A. Valeev // Mendeleev Communications. – 2015. – V.25. – P.271-272.
5. **Давыдова А.Н.** Элеутезиды и их аналоги IX. Синтез C^3 - C^8 элеутезидного блока из левоглюкозенона / **А.Н. Давыдова**, Б.Т. Шарипов, Ф.А. Валеев // Журнал органической химии. – 2015. – Т.51. – С.1440-1448.
6. Шарипов Б.Т. Ароматизация 2,2,5-триалкилзамещенных 2,5-дигидрофуранов и факторы их стабилизации / Б.Т. Шарипов, **А.Н. Давыдова**, Ф.А. Валеев. // Химия гетероциклических соединений. – 2018. – Т.54. – С.403-410.

7. **Пилипенко (Давыдова) А.Н.** Синтез хиральных полифункционализированных блоков с ментановым фрагментом на основе левоглюкозенона / **А.Н. Пилипенко (Давыдова)**, Б.Т. Шарипов, И.Р. Рахматуллин, Ф.А. Валеев // Материалы IX Всероссийской конференции «химия медицина» с молодежной научной школой. – Уфа-Абзаково. – 2013. – С.256.
8. **Пилипенко (Давыдова) А.Н.** Реакция Дильса-Альдера левоглюкозенона с (2E,4E)-6-метилгепта-2,4-диенил ацетатом / **А.Н. Пилипенко (Давыдова)**, Б.Т. Шарипов, Ф.А. Валеев // Материалы VII Всероссийской научной интернет-конференции «Интеграция науки и высшего образования в области био- и органической химии и биотехнологии». – Уфа. – 2013. – С.40-41.
9. Шарипов Б.Т. Расщепление по Байеру-Виллигеру аддуктов Дильса-Альдера левоглюкозенона с 1,3-диенами / Б.Т. Шарипов, А.А. Першин, **А.Н. Пилипенко (Давыдова)**, Т.А. Хайбуллин, Ф.А. Валеев // Материалы Уральского научного форума «Современные проблемы органической химии» XVII молодежной школы-конференции по органической химии. – Екатеринбург. – 2014. – С. 224.
10. **Пилипенко (Давыдова) А.Н.** Синтез C³-C⁸ элеутезидной матрицы из левоглюкозенона / **А.Н. Пилипенко (Давыдова)**, Б.Т. Шарипов, О.С. Гапоненко, А.Р. Сагитуллина, Ф.А. Валеев // Материалы Уральского научного форума «Современные проблемы органической химии» XVII молодежной школы-конференции по органической химии. – Екатеринбург. – 2014. – С. 187.
11. **Пилипенко (Давыдова) А.Н.** Синтез C⁴-C⁸ элеутезидной матрицы из левоглюкозенона / **А.Н. Пилипенко (Давыдова)**, Б.Т. Шарипов, А.Р. Сагитуллина, Ф.А. Валеев // Материалы IV Международной конференции «Техническая химия. От теории к практике». – Пермь. – 2014. – С.144.
12. Гапоненко О.С. Синтез фрагмента С элеутезидов из левоглюкозенона / О.С. Гапоненко, **А.Н. Давыдова**, А.Р. Сагитуллина, Б.Т. Шарипов, Ф.А. Валеев // Материалы I Всероссийской конференции молодых ученых «Научное и экологическое обеспечение современных технологий». – Уфа. – 2015. – С.88.
13. **Давыдова А.Н.** Подход к конвергентному синтезу аналогов элеутезидов / **А.Н. Давыдова**, Б.Т. Шарипов, О.С. Гапоненко, Ф.А. Валеев // Материалы X Всероссийской конференции «Химия и Медицина» и молодежная научная школа. – Уфа, Абзаково. – 2015. – С.66.
14. **Давыдова А.Н.** Разработка конвергентного синтеза аналогов элеутезидов на основе левоглюкозенона / **А.Н. Давыдова**, А.Р. Сагитуллина, Б.Т. Шарипов, Ф.А. Валеев // Материалы IX Всероссийской научной интернет-конференции «Интеграция науки и высшего образования в области био- и органической химии и биотехнологии». – Уфа. – 2015. – С.32.
15. **Давыдова А.Н.** Разработка конвергентной схемы синтеза аналогов элеутезидов на основе левоглюкозенона / **А.Н. Давыдова**, А.Р. Сагитуллина, Б.Т. Шарипов, Ф.А. Валеев // Кластер конференций по органической химии, материалы XIX молодежной школы-конференции по органической химии. – Санкт-Петербург, Репино. – 2016. – С.89-90.
16. Харисова А.И. Синтез фрагмента C³-C⁸ элеутезидов из левоглюкозенона / А.И. Харисова, **А.Н. Давыдова**, Б.Т. Шарипов, М.М. Канчурина, Ф.А. Валеев // Материалы Всероссийской молодежной конференции «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений». – Уфа. – 2016. – С.63-64.
17. Харисова А.И. Левоглюкозенон в синтезе элеутезидов / А.И. Харисова, **А.Н. Давыдова**, Б.Т. Шарипов, М.М. Канчурина, Ф.А. Валеев // Материалы III Всероссийской молодежной конференции «Достижения молодых ученых: химические науки». – Уфа. – 2017. – С.165-166.