

На правах рукописи



Альмухаметов Айдар Зуфарович

**(3a*R*,6*R*,6a*S*)-6-(ТРИМЕТИЛСИЛИЛ)-3,3a,6,6a-ТЕТРАГИДРО-1*H*-
ЦИКЛОПЕНТА[*c*]ФУРАН-1-ОН: СИНТЕТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ И
ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В ПОДХОДАХ К 15-ДЕЗОКСИ-Δ^{12,14}-
ПРОСТАГЛАНДИНУ J₂**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Уфа – 2021

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

Научный руководитель: **Гимазетдинов Айрат Маратович**
кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории синтеза низкомолекулярных биорегуляторов Уфимского Института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук

Официальные оппоненты: **Кочетков Константин Александрович**
доктор химических наук, заведующий лабораторией гомолитических реакций элементоорганических соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института элементоорганических соединений им. А.М. Несмеянова Российской академии наук

Чанышева Алия Рафаэлевна

кандидат химических наук, доцент кафедры биохимии и технологии микробиологических производств Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет»

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Новосибирский Институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук, г. Новосибирск

Защита диссертации состоится 15 сентября 2021 года в 14 часов 00 минут на заседании диссертационного совета 24.1.218.02 (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, 69, (УФИХ УФИЦ РАН, зал заседаний). Тел./факс: (347)2356066. E-mail: dissovetioh@gmail.com.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук и на официальном сайте Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук по адресу: ufaras.ru/wp-content/uploads/2021/05/2021_5_almukhametovaz_disser.pdf

Автореферат разослан 7 июля 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат химических наук



Цыпышева И.П.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Простагландины (PG) – важный класс низкомолекулярных биорегуляторов, образующихся в живых организмах энзиматическим окислением эйкозаполиеновых кислот. Основная роль PG у млекопитающих и человека заключается в поддержании гомеостаза. Они регулируют широкий круг физиологических процессов: вызывают сокращения и расслабления гладкой мускулатуры, участвуют в репродуктивной деятельности, влияют на кровоток, выполняют роль цитопротекторов при язвах на слизистых тканях, модулируют воспалительные процессы, индуцируют апоптоз, ингибируют репликацию вирусов и др.

Профиль биоактивности простагландиновой молекулы, в основном, зависит от типа PG. Среди них особого внимания заслуживают циклопентеновые простагландины J-типа, содержащие кросс-сопряженные ди- и триеновые системы. Именно наличием сопряженной с C¹¹-карбонилем системы двойных связей и объясняется как присущая им биоактивность (антираковая, противовирусная и противовоспалительная), так и химическая нестабильность. Простагландин J₂ (PGJ₂) и 15-дезоксид-Δ^{12,14}-простагландин J₂ (15d-PGJ₂) легко преодолевают клеточный барьер и аккумулируются в ядре, ковалентно связываясь с сульфгидрильными группами протеинов ядра, что ведет к потере ими основных биохимических функций (проявление биоактивности). Также, связываясь с протеинами ядра, эти PG уменьшают концентрацию аминокислот, необходимых в биосинтезе новых клеток и материалов, тем самым ингибируется клеточный цикл, репликация вирусов и др. Кроме того, 15-дезоксид-Δ^{12,14}-простагландин J₂, как селективный лиганд, ингибирует действие PPARγ-рецепторов ядра, ответственных за транскрипцию генов, запуск воспалительных процессов, гипертензии и других функций клеточного ядра.

Биомедицинским исследованиям 15d-PGJ₂ посвящено большое количество работ и, напротив, статей по синтезу этого соединения несравнимо мало. Наиболее практичным подходом к 15d-PGJ₂ и родственным структурам является конвергентный, который базируется на использовании реакции альдольно-кетоновой конденсации енолята функционализированных циклопентеновых блоков с альдегидами-эквивалентами нижней цепи. Нами в работе разработан универсальный метод, позволяющий вводить различные α- и ω-цепи в циклопентеновый остов конденсацией подготовленных синтонов, несущих альдегидную функцию, с эквивалентами цепей и, тем самым, получать различные типы PG. При этом целенаправленное изучение синтетического потенциала базисного циклопентенового аллилсилана является необходимым этапом в подготовке циклопентеновых альдегидов.

В целом, развитие методологически новых и универсальных подходов к 15d-PGJ₂, на основе разработанных ранее оригинальных аллилсилановых блоков, представляется важной и актуальной задачей.

Работа выполнена в рамках госзадания Уфимского Института химии УФИЦ РАН (АААА-А20-120012090021-4 (АААА-А17-117011910032-4)), а также при поддержке гранта РФФИ (17-43-020326 p_a).

Цель работы. Исследование синтетического потенциала (3a*R*,6*R*,6a*S*)-6-(триметилсилил)-3,3a,6,6a-тетрагидро-1*H*-циклопента[с]фуран-1-она и его энантиомера, выход на прекурсоры биоактивных циклопентаноидов и синтез метилового эфира природного 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -простагландина J₂.

Задачи работы включают: а) изучение реакций эпоксицирования базисного (3a*R*,6*R*,6a*S*)-6-(триметилсилил)-3,3a,6,6a-тетрагидро-1*H*-циклопента[с]фуран-1-она и выход к структурам циклопентенолов аллилового типа; б) разработка способов гомологизации в лактонной части (3a*R*,6*R*,6a*S*)-6-(триметилсилил)-3,3a,6,6a-тетрагидро-1*H*-циклопента[с]фуран-1-она; в) построение системы циклопентенового альдегида с α -цепью и изучение стадии 1,2-конденсации с винилитиевым реагентом.

Научная новизна заключается в разработке стратегически нового синтетического подхода к природному 15d-PGJ₂ на базе оригинальных блок-синтонов, а также:

а) индуцируемых фторид-анионом внутримолекулярных реакциях регио- и стереоселективного образования бицикло[3.2.0]гекс-2-еновых производных из соответствующих циклопентенилсиланов с боковым EWG-заместителем и активированной двойной связью;

б) стереоселективной 1,2-миграции TMS-группы при эпоксицировании [(1*R*,4*R*,5*S*)-2-({трет-бутил(диметилсилил)окси}-метил)-4-триметилсилил)циклопент-2-ен-1-ил]метанола *мета*-хлорнадбензойной кислотой с согласованным захватом на место мигрирующей SiMe₃-группы бензоатного остатка;

в) синтезе циклического аналога гомосаркомицина А;

г) получении синтетически полезных хиральных тетрагидро- и 2-оксотетрагидрофурансодержащих циклопентенонов, которые могут быть использованы в синтезе антибиотиков, поликетидов ацетогениновой серии и циклосаркомицина;

д) промотируемом DBU стерео- и региоселективном окислении кислородом воздуха (1*R*,4*R*,5*S*)-5-(((трет-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-(триметилсилил)-циклопент-2-ен-1-карбальдегида с образованием продукта C³-окисления;

е) обнаружении 1,5-миграции TBS-защитной группы от первичного ко вторичному гидроксилу в реакции олефинирования по Виттигу *all-cis*-метил-(*Z*)-7-((1*S*,4*R*,5*R*)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-(гидроксиметил)циклопент-2-ен-1-ил)гепт-5-еноата илидом из трифенилфосфониевой соли 5-бромпентановой кислоты.

Теоретическая и практическая значимость полученных результатов. Разработан новый конвергентный синтез метилового эфира природного 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -простагландина J₂ с использованием оригинальных блоков, ключевой этап которого заключается в конденсации (*E*)-1-гептениллития с метил (*Z*)-7-((1*S*,5*S*)-4-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-5-формилциклопент-2-ен-1-ил)гепт-5-еноатом.

Описана реакция регио- и стереоселективного образования бицикло[3.2.0]гекс-2-еновых производных аллилсиланов, представляющая

синтетический интерес, как способ построения циклопропанового фрагмента, сочлененного с циклопентеновым остовом.

Обнаружена 1,2-миграция TMS-группы при окислении *мета*-хлорнадбензойной кислотой ((1*R*,4*R*,5*S*)-5-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-4-(триметилсилил)циклопент-2-ен-1-ил)метанола, расширяющая синтетический потенциал циклопентановых аллилсиланов и позволяющая получать новые хиральные функционализированные *all-cis* вицинально три- и тетразамещенные циклопентановые и циклопентеновые блоки.

Предложены новые хиральные блок-синтоны для биоактивных циклопентаноидов: циклогомосаркомицин А, тетрагидро- и 2-оксотетрагидрофурановые производные циклопентена.

Методология и методы исследования. Методология исследования заключается в планировании синтеза, постановке и проведении химических экспериментов с использованием методов органической химии, направленных на разработку путей синтеза новых биологически активных циклопентаноидов. В ходе проведенных работ использованы методы ИК, одномерной и двумерной спектроскопии ЯМР, масс-спектрометрии и элементного анализа.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Стратегически новый подход к синтезу 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -простагландина J₂;
2. Обнаружены оригинальные превращения и предложены хиральные блоки, как вклад в химию аллилсиланов:
 - новые варианты построения структур функционализированных бициклов топологии [3.1.0]гексанов и [3.3.0]октанов;
 - реакция «эпоксидирование-фрагментация» аллилсиланов, как метод генерирования в S_N2'-варианте аллилово-спиртовой системы кросс-сопряженных циклопентеновых PGJ;
 - реакции оксигенирования аллилсиланов с участием CAN и кислорода;
 - миграция TBS-защитной группы от первичной к вторичной гидроксильной группе.

Степень достоверности результатов. Структуры всех синтезированных соединений подтверждены физико-химическими методами: ЯМР ¹H, ¹³C, 2D (¹H-¹H COSY, ¹H-¹H NOESY, ¹H-¹³C HMBC, ¹H-¹³C HSQC), масс-, ИК-спектрометрией и данными элементного анализа.

Апробация работы. Основные результаты диссертации были представлены на Всероссийской молодежной конференции «Достижения молодых ученых: химические науки» (Уфа, 2017); XXI Всероссийской конференции молодых ученых-химиков с международным участием (Н. Новгород, 2018); III Всероссийской молодежной конференции «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений» (Уфа, 2018).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 7 статей в журналах, рекомендованных ВАК и включенных в базу данных Scopus и Web of Science, а также тезисы 4 докладов на конференциях различного уровня.

Личный вклад автора. Автором осуществлен сбор и анализ литературных данных по теме исследования, самостоятельно выполнены синтезы всех

соединений, расшифровка и интерпретация результатов физико-химических анализов. Автор принимал участие в составлении плана исследований, обсуждении результатов, подготовке их к публикации в научных журналах и представлении на научных конференциях. В совместных публикациях автору принадлежат все результаты и выводы. Диссертация написана автором самостоятельно.

Объем и структура работы. Диссертационная работа изложена на 180 страницах и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, выводов и списка литературы (236 наименований). Диссертация содержит, также, 5 рисунков и 104 схемы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Многие природные соединения, их аналоги и не природного происхождения биоактивные молекулы, имеющие широкий спектр фармакологической активности, содержат в своей структуре циклопентановый остов и объединены под общим названием циклопентаноиды. Структуры некоторых из них, в частности, простаглицина, метиленомицина А, 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -простаглицина J_2 , кикапроста и энтекавира приведены на рисунке 1.

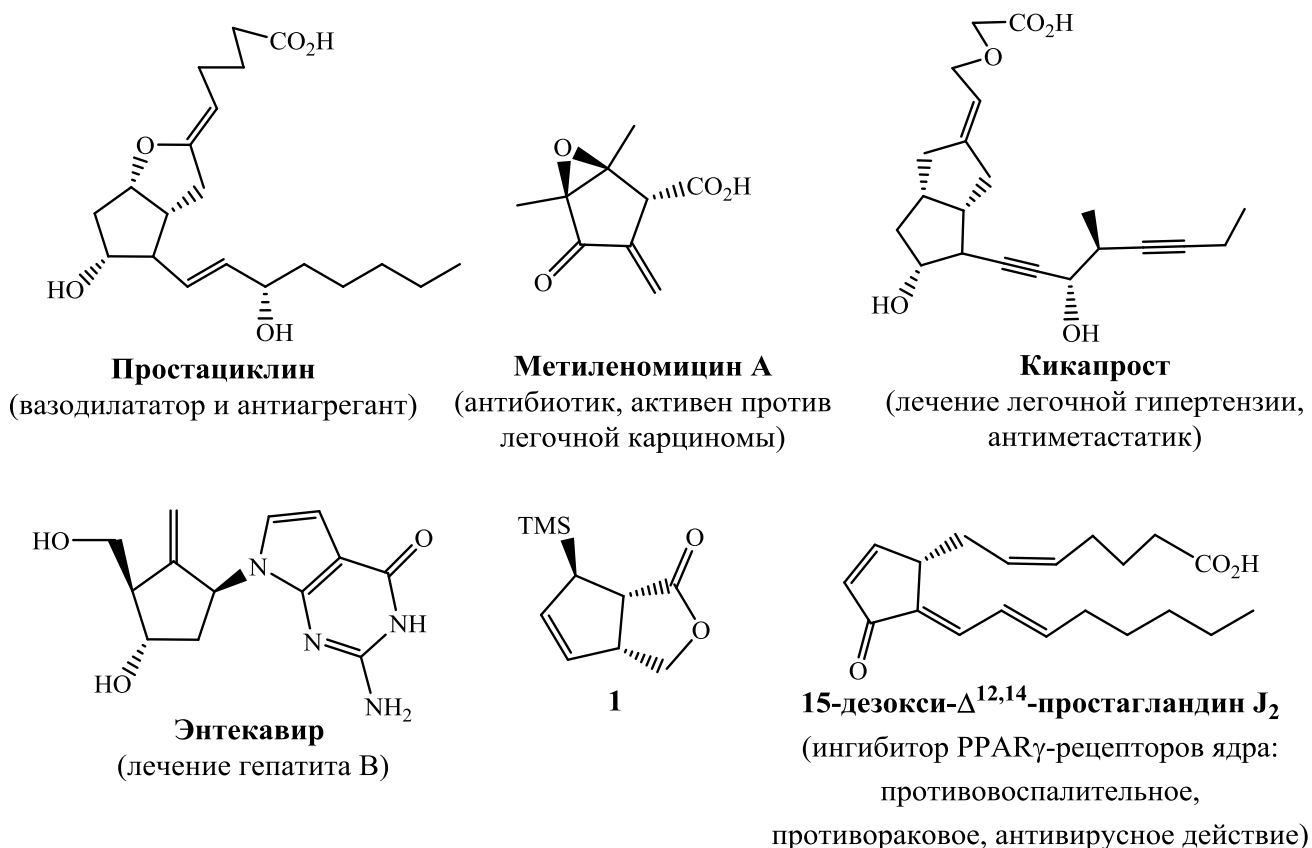


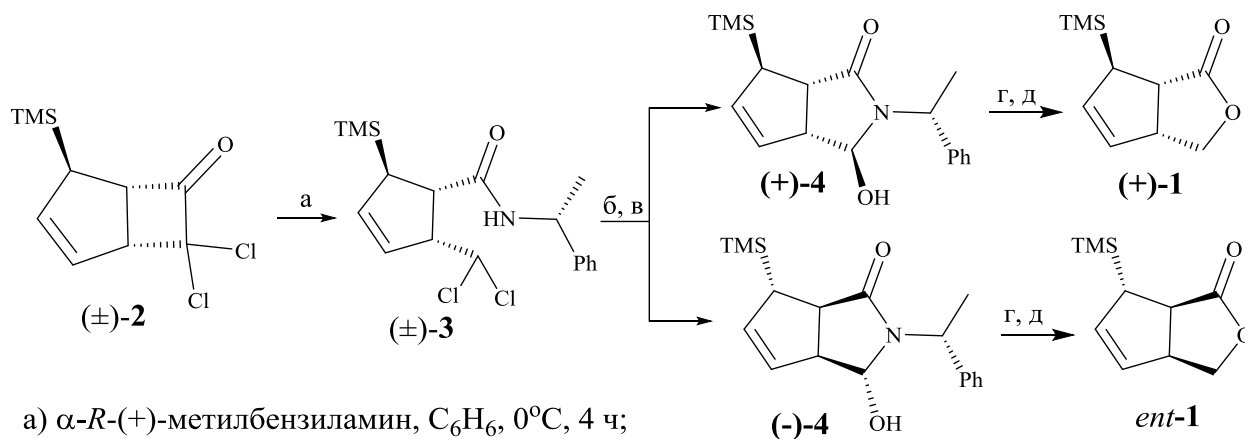
Рисунок 1 – Биологически активные циклопентаноиды и базисный блок **1**

В полном синтезе биоактивных циклопентаноидов важной задачей является разработка хиральных циклопентановых синтонов корректной стереохимии, удобных для дальнейшей функционализации в направлении к целевым

структурам. В диссертации представлены синтезы ряда перспективных хиральных блоков полученных из (3*aR*,6*R*,6*aS*)-6-(триметилсилил)-3,3*a*,6,6*a*-тетрагидро-1*H*-циклопента[*c*]фуран-1-она, а также пути выхода на их основе к метиловому эфиру 15*d*-PGJ₂.

1. Получение базисного (3*aR*,6*R*,6*aS*)-6-(триметилсилил)-3,3*a*,6,6*a*-тетрагидро-1*H*-циклопента[*c*]фуран-1-она **1** и его энантиомера

Синтез (+)-**1** и его энантиомера *ent*-**1** выполнен по ранее разработанной* оригинальной схеме на основе легкодоступного рацемического бицикла (±)-**2** с использованием в качестве индуктора хиральности (+)- α -метилбензиламина (схема 1). Диастереомеры **4** были разделены колоночной хроматографией на силикагеле и последующими боргидридным восстановлением и кислотным гидролизом превращены в индивидуальные лактоны (+)-**1** и *ent*-**1**.



- а) α -*R*-(+)-метилбензиламин, C₆H₆, 0°C, 4 ч;
 б) NaHCO₃, MeCN-H₂O, 5:1, Δ , 8 ч;
 в) SiO₂; г) NaBH₄, диоксан-H₂O, 5:1, Δ , 5 ч;
 д) 9N H₂SO₄, диоксан, Δ , 4 ч.

Схема 1

2. Изучение синтетического потенциала (3*aR*,6*R*,6*aS*)-6-(триметилсилил)-3,3*a*,6,6*a*-тетрагидро-1*H*-циклопента[*c*]фуран-1-она

Аллилсиланы находят разноплановое приложение в органическом синтезе. В литературе можно обнаружить многочисленные примеры меж- и внутримолекулярных реакций аллилсиланов с разнотипными электрофилами, нуклеофилами и *in situ* генерируемыми радикалами, протекающие при содействии катализаторов или без них. Уникальность превращений с участием аллилсиланов связаны со способностью SiR₃-группы стабилизировать промежуточные карбанионы в α -положении, карбакатионы и радикалы в β -положении (β -эффект), вступать во внутримолекулярные реакции аниотропной миграции силильной группы от углерода к кислороду и обратно и др.

* Gimazetdinov A. et al. // Tetrahedron. - 2012. - V. 68. - N. 29. – P. 5754.

Представленные, далее, реакции базисного блока **1** направлены на получение новых синтонов для биоактивных циклопентаноидов и реализации итоговой схемы полного синтеза природного 15d-PGJ₂.

2.1 Бициклы топологии [3.1.0]гексана, полученные из (3*aR*,6*R*,6*aS*)-6-(триметилсилил)-3,3*a*,6,6*a*-тетрагидро-1*H*-циклопента[*c*]фуран-1-она

Структура TMS-лактона **1** позволяет, путем тривиальных превращений, реализовать получение через альдегид **5** внутримолекулярной циклизацией по Бейлису-Хиллману бицикла **6** (схема 2). Последний может быть использован для разработки полного синтеза карбааналогов простаглицина – природных циклопентаноидов, обладающих вазодилатирующими и антиагрегирующими свойствами.

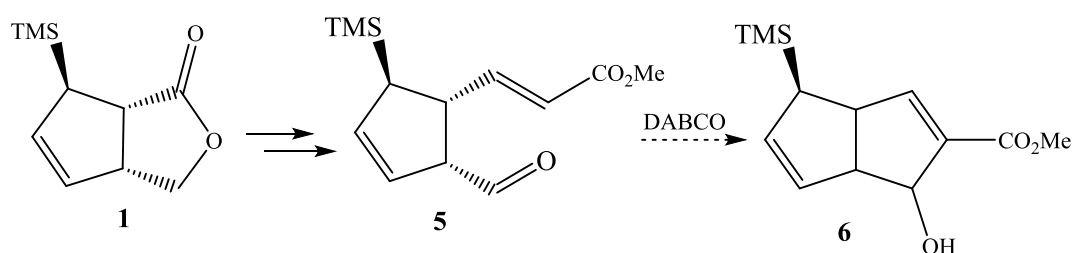
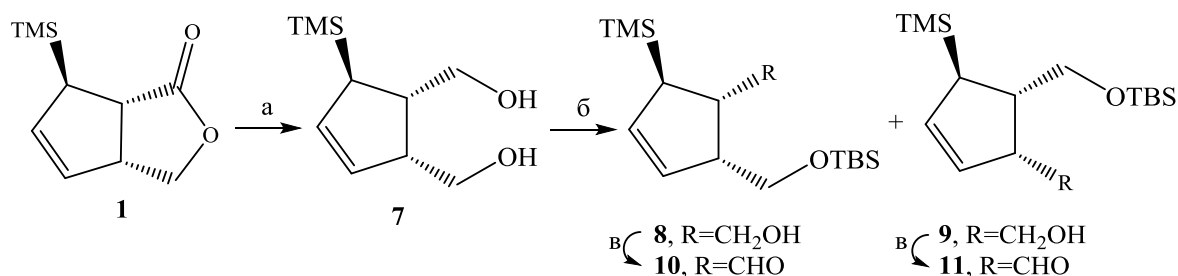


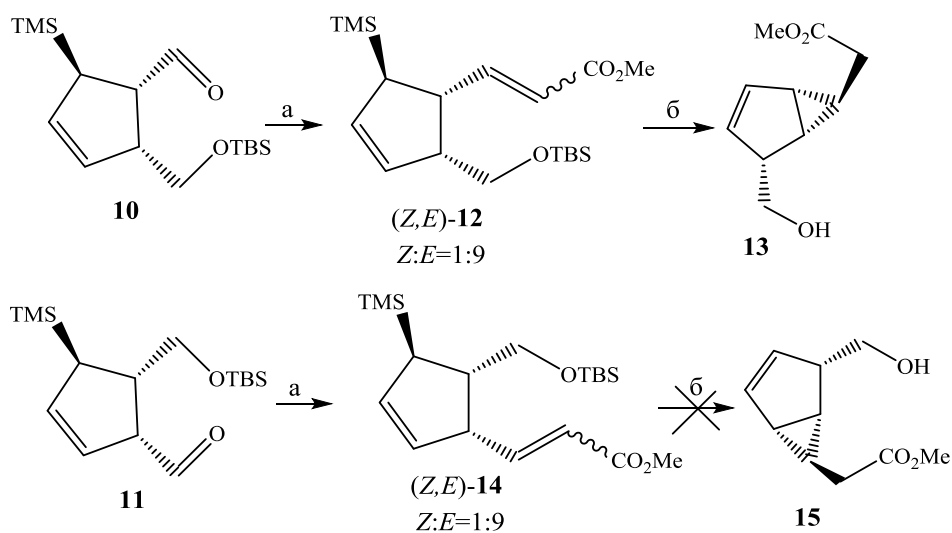
Схема 2

В подходах к **6**, лактон **1** восстанавливали LiAlH₄ в тетрагидрофуране до диола **7** и в условиях моносилилирования с TBSCl получали смесь монозащищенных производных **8** и **9** в соотношении 1:1 с общим выходом 95%, легкоразделимых колоночной хроматографией на силикагеле. Стадия окисления индивидуальных **8** и **9** протекала гладко, приводя к соответствующим региоизомерным альдегидам **10** и **11** (схема 3). Вовлечением индивидуальных альдегидов **10** и **11** в конденсацию по Виттигу-Хорнеру с натрийпроизводным фосфоната (MeO)₂P(O)CH₂CO₂Me получили соответствующие олефины **12** и **14** в виде *Z/E*-изомерной смеси. При попытке деблокирования TBS-защитной группы в **12** действием *n*-Bu₄NF в THF вместо ожидаемого спирта был выделен бицикл **13** с выходом 82%. Введение в данную реакцию индивидуальных *Z*-**12** и *E*-**12** приводили к одному и тому же бициклу **13**. В отличие от **12**, реакция региоизомерного олефина **14** с *n*-Bu₄NF в тех же условиях протекала с образованием гаммы продуктов с осмолением реакционной массы (схема 4).



a) LiAlH₄, THF, 91%; б) TBSCl, Im, DCM, 95%; в) C₂O₂Cl₂, DMSO, Et₃N, DCM, -70 °C, 90%.

Схема 3



a) $(\text{MeO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$, NaH, THF, 0°C , 75-80%; б) $n\text{-Bu}_4\text{NF}$, THF, 0°C , 81%.

Схема 4

Образование **13**, предположительно, происходит по согласованному «пуш-пулл»-типа механизму [1] (см.А, схема 5), который затруднен в случае **14**, так как генерируемый под действием $n\text{-Bu}_4\text{NF}$ делокализованный карбанион **В** может стабилизироваться различными путями с образованием смеси продуктов. Ключевым фактором в образовании **13** является присутствие в γ -положении к атому Si ненасыщенного углерода с электроакцепторным заместителем.

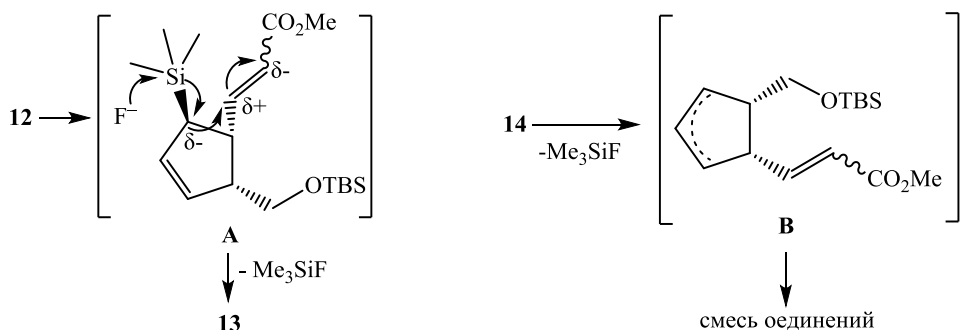
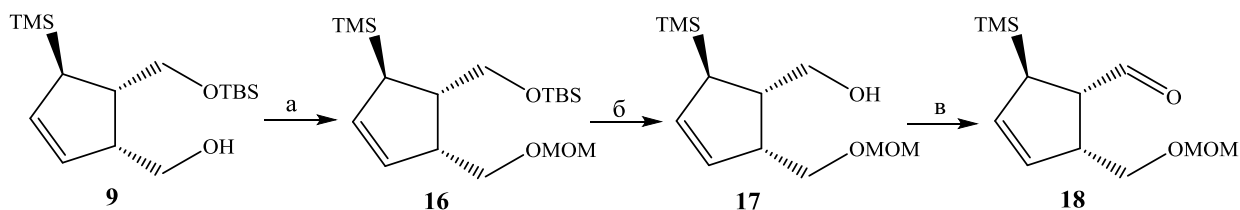


Схема 5

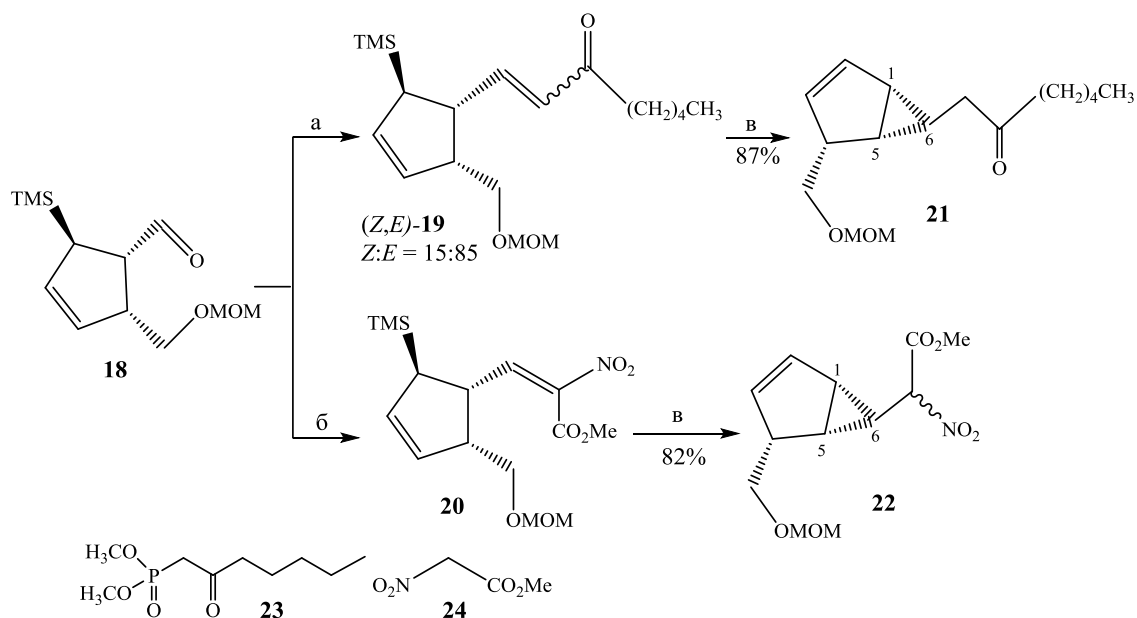
Далее, для подтверждения предлагаемого механизма, испытаны блоки **19** и **20** (схема 7) с активированной кратной связью, полученные из альдегида **18** [2], синтез которого показан на схеме 6.



a) MOMCl, DIPEA, DCM, r.t., 96%; б) $n\text{-Bu}_4\text{NF}$, THF, r.t., 95%; в) $\text{C}_2\text{O}_2\text{Cl}_2$, DMSO, Et_3N , DCM, -70°C , 90%.

Схема 6

В обоих опытах были получены бициклы **21** и **22** с хорошими выходами. Отметим, что внутримолекулярное циклопропанирование протекает стереоселективно с образованием исключительно одного изомера с *транс*-ориентацией протона при С-6 относительно протонов при С-5 и С-1. Это подтверждено отсутствием NOE-взаимодействий (H-6 с H-5 и H-1) в 2D-спектрах ЯМР.



а) NaH, **23**, THF, 93%; б) β -аланин, **24**, CH₃OH, 5 °С, 85%; в) *n*-Bu₄NF, THF, r.t.

Схема 7

2.1.1 Влияние «ближайшего окружения» на реакционную способность (3*aR*,6*R*,6*aS*)-6-(триметилсилил)-3,3*a*,6,6*a*-тетрагидро-1*H*-циклопента[с]фуран-1-она и его производных с *n*-Bu₄NF. Получение бициклов топологии [3.3.0]-2-оксаоктана

В реакции с *n*-Bu₄NF были испытаны, также, аллилсиланы **18**, **1** и **30** [2]. Реакция альдегида **18** с *n*-Bu₄NF в THF при комнатной температуре приводила к *all-cis*-бициклу **25** и продукту протодесилилирования **26** (схема 8). Взаимодействие лактона **1** с *n*-Bu₄NF приводило к образованию 1:1-смеси региоизомерных лактонов **28** и **29**. В тех же самых условиях, спирты **8** и **9** приводили к диолу **7**, который далее не реагировал. Спирт **30**, который получался в ходе гидролиза **12** с ионообменными смолами Dowex[®] (50WX4 200-400 (H)) в метаноле, быстро трансформировался в аддукт окса-Михаэля **31** а, затем, в смесь соединений **32** и **33** (схема 7).

Таким образом, присутствие EWG-заместителя в β -положении к TMS-группе ослабляет связь C-Si и способствует внутримолекулярной циклизации. В то же время, карбоциклизация незащищенного спирта **30** менее предпочтительна, чем окса-циклизация по Михаэлю.

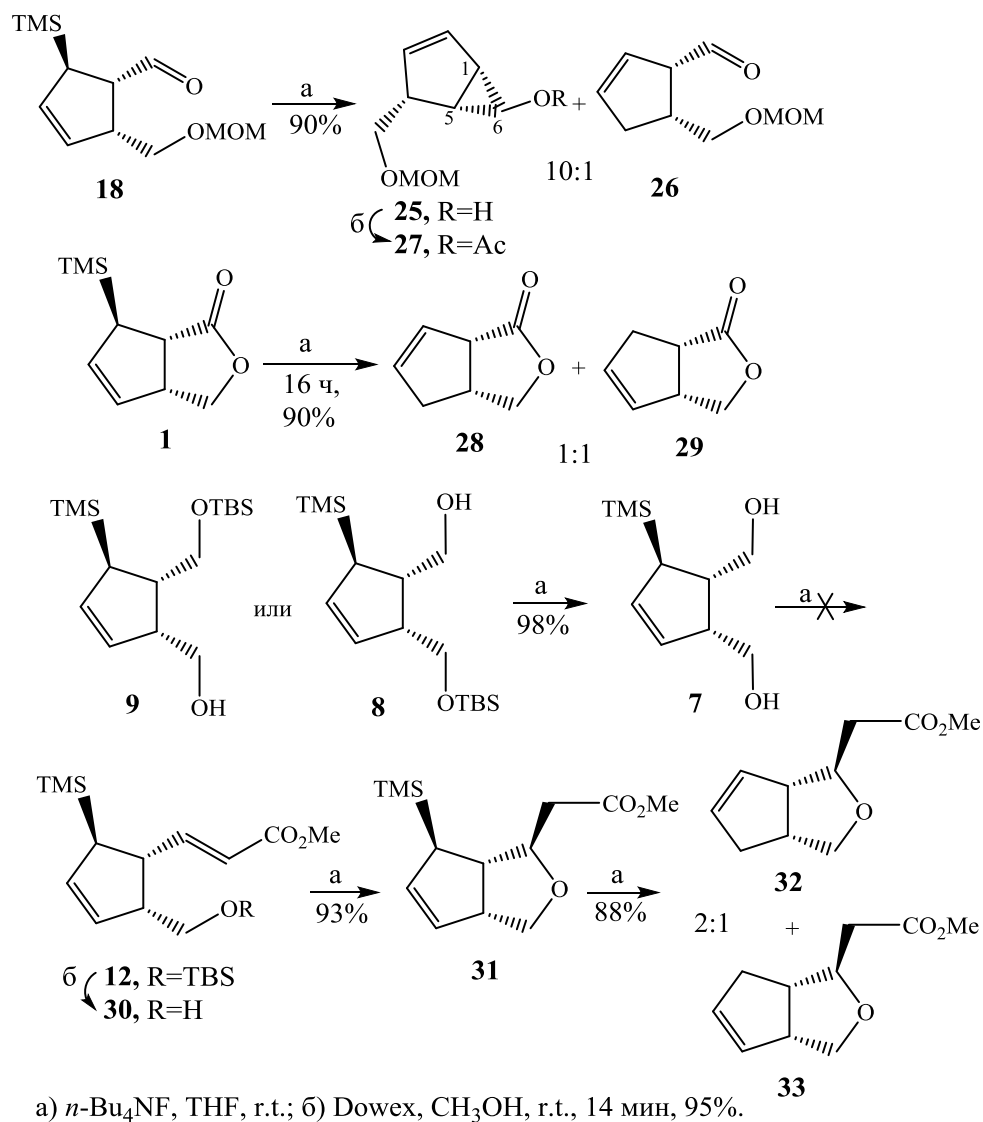


Схема 8

2.2 Реакции оксигенирования аллиловой структуры циклопентеновых триметилсиланов

Как известно, аллилсиланы могут быть превращены в аллиловые спирты последовательностью «эпоксидование-фрагментация». В нашем случае, это удобный способ получения еноновой системы в циклопентановом остове молекулы. Так, взаимодействие спирта **9** с *m*-CPBA (схема 9) в стандартных условиях приводило к образованию смеси двух продуктов раскрытия оксиранового цикла: *all-cis*-аллилового спирта **35** и эфира *m*-хлорбензойной кислоты с (*E*)-TMS-группой **34** в соотношении 1:1 [4]. Возможный механизм образования **34** и **35** описывает схема 8. В отличие от *m*-CPBA, реакция эпоксидования спирта **9** диметилдиоксидом, генерируемым *in situ* из Oxone[®], нестереоселективна. В ходе реакции происходило образование смеси нестабильных эпоксидов, которые при обработке и хроматографировании переходили в смесь эпимерных спиртов **36** и **35** в соотношении 1:4 (схема 10).

Полученные соединения имели достаточные различия в R_f и были разделены хроматографически.

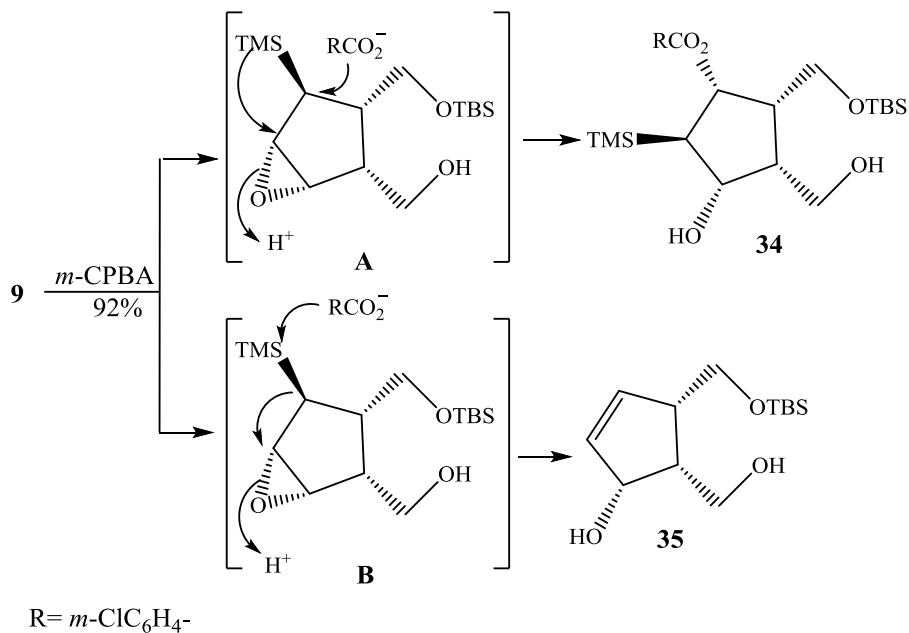
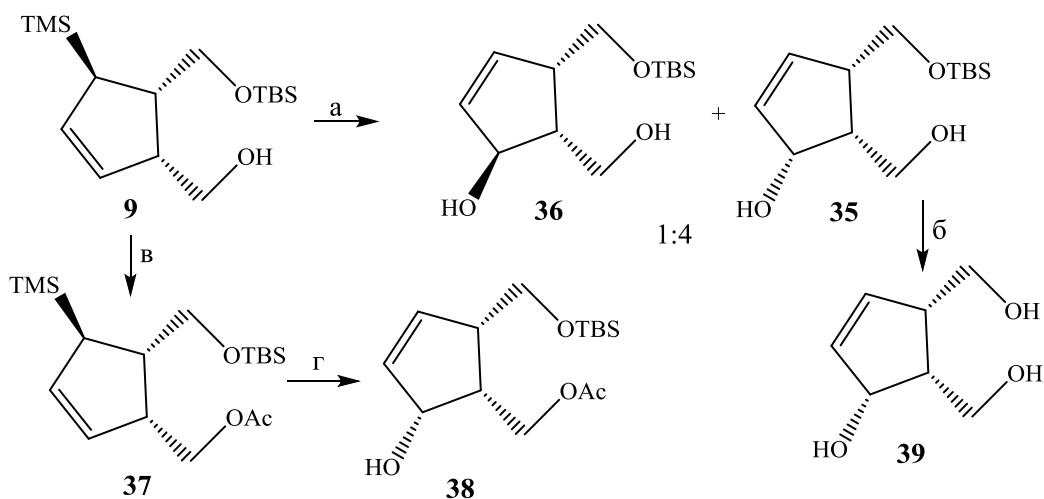


Схема 9



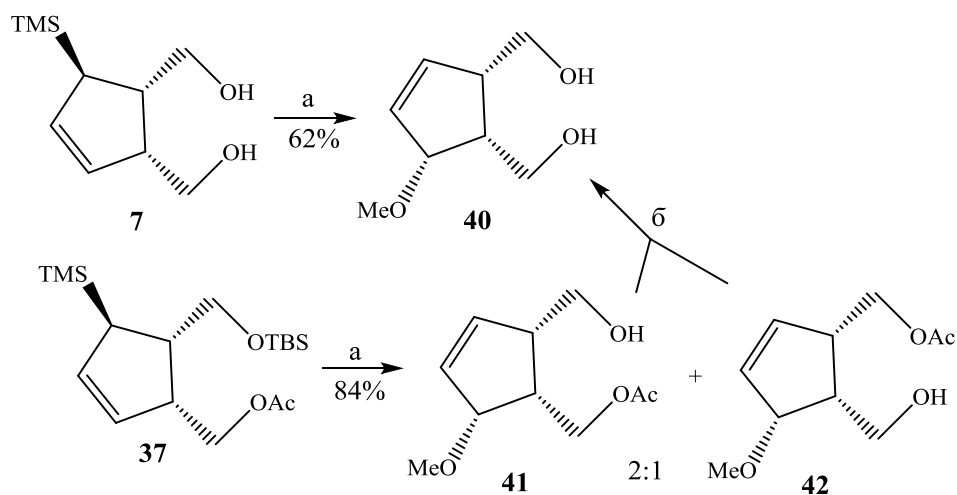
а) Oxone[®], NaHCO₃, ацетон, H₂O, 0 °С - r.t., 85%; б) Py, TsCl, r.t., 80%;
 в) Ac₂O, Py, r.t., 87%; г) *m*-CPBA, DCM, r.t., 75%.

Схема 10

Структура диола **35** такова, что позволяет селективно вводить α - и ω -цепи простагландинов. Для этого достаточно получить соответствующие альдегиды, которые далее по реакции Виттига с эквивалентами цепей приведут в целевым продуктам. При этом из литературных источников известно, что первоначально следует вводить α -цепь из-за нестабильности молекулы, содержащей только ω -цепь. С этой целью было проведено монотозилирование диола **35**, которое, однако, приводило лишь к гидролизу TBS-защитной группы с образованием триола **39**.

Другой вариант функционализации аллилсиланового фрагмента и выхода к производным аллиловых спиртов был найден в ходе изучения реакций Si-

контролируемых реакций аллилсиланов с диметилowym эфиром малоновой кислоты в присутствии церийаммоний нитрата (CAN) (схема 11).



а) диметилмалонат, CAN, метанол, r.t.; б) K_2CO_3 , метанол, 87%.

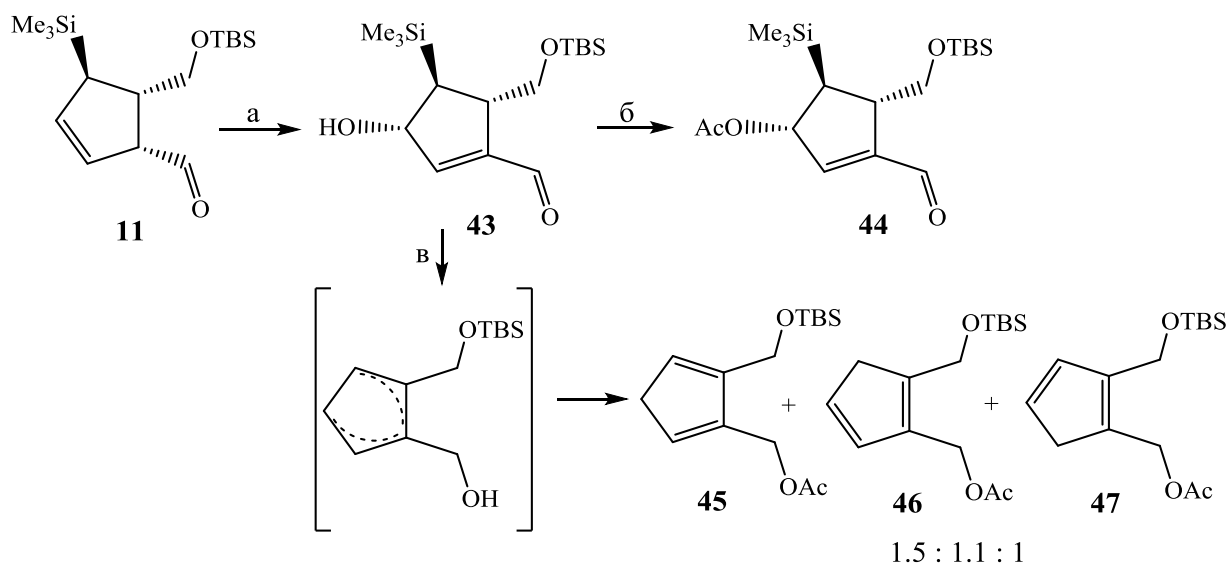
Схема 11

Однако, попытки осуществления этой реакции в типовых условиях[†] в среде метанола с диолом **7** и его производным **37** приводили лишь к метиловому эфиру аллилового спирта **40** и смеси **41+42**, получающаяся в результате миграции ацетатной группы. Гидролиз этой смеси действием карбоната калия в метаноле приводил с высоким выходом к соединению **40**.

2.3 Промотируемое DBU окисление кислородом воздуха циклопентенового аллилсилана с γ -формильной группой

γ -Оксигенированные енали представляют интерес как реакционноспособные синтетические блоки в направленном синтезе. В ходе изучения реакции изомеризации циклопентенового альдегида **11** действием диазабициклоундецена (DBU) в кипящем толуоле, мы наблюдали [7] интересный вариант регио- и стереоселективного оксигенирования в его аллилсилановом фрагменте с образованием гидроксиенала **43** (схема 12). Возможный постадийный маршрут образования **43** представлен на схеме 13. Вначале происходит енолизация альдегидной функции **11** с генерированием диенолята **48** и, далее, через интермедиат **49**, окисляется до **50** кислородом с переносом электрона и образованием пероксид-аниона **51**, стабилизирующегося протонированной формой DBU до **43**. Движущей силой оксигенирования **11** также является и стабилизация α -карбаниона **49** близлежащей силильной группой (α -эффект). Кроме того пространственное расположение этой группы оказывает непосредственное влияние на стереоселективность данного превращения.

[†] Hwu, J.R.; Chen, C.N.; Shiao, S.-S. J. Org. Chem., 1995, 60, 8561.



а) DBU, толуол, Δ , 85%; б) Ac_2O , Py, r.t., 92%; в) *i.* NaBH_4 , MeOH, 0°C , *ii.* Ac_2O , Py, r.t., 79%.

Схема 12

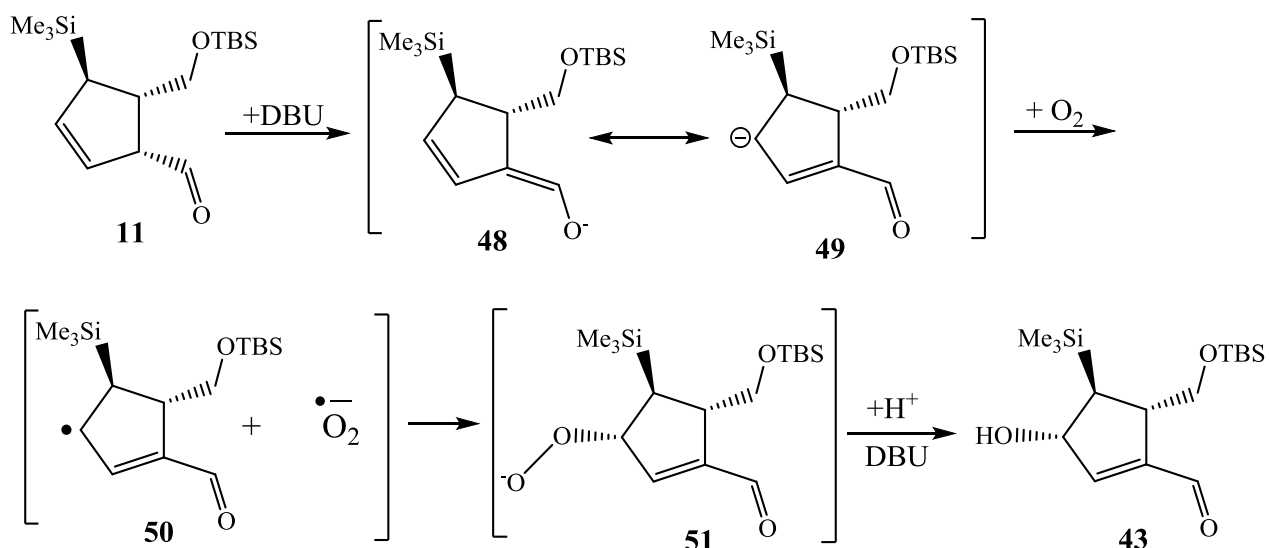
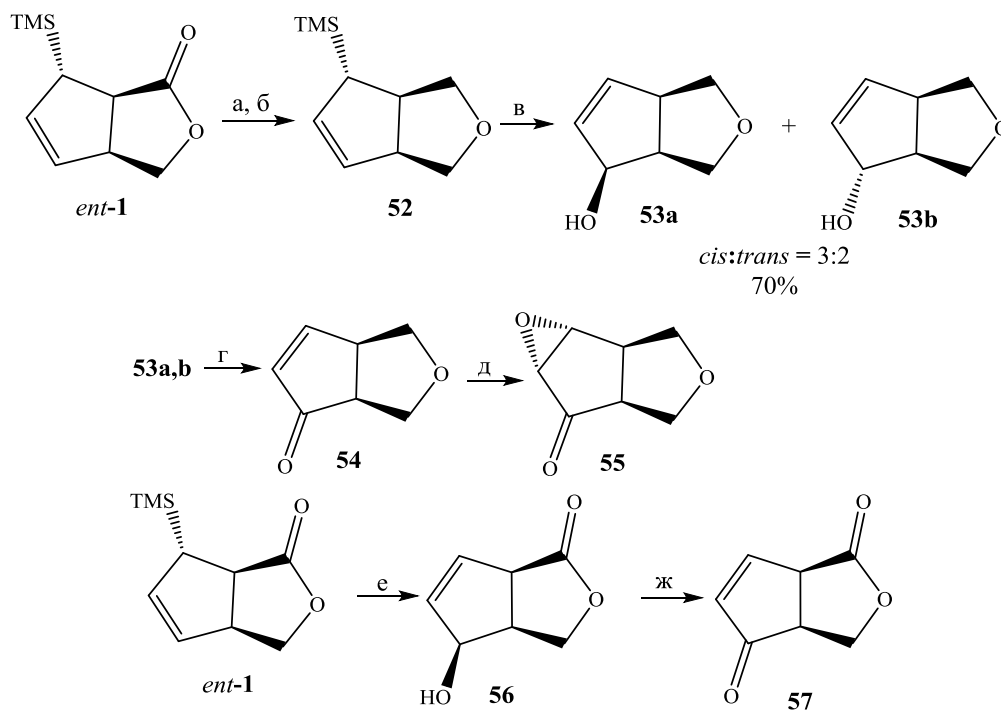


Схема 13

2.4 Синтетически полезные бициклические циклопентеноновые блоки в сочленении с тетрагидро- и 2-оксотетрагидрофурановыми фрагментами

Обозначенные в заглавии подраздела субъединицы можно обнаружить в структурах ряда полиэфирных антибиотиков, ионофоров и др. На основе лактона *ent*-**1** нами разработаны новые, сочлененные с циклопентеном, хиральные блоки **54**, **57** и **55** (схема 14), функционализация которых позволяет использовать их в направленных синтезах циклосаркомицина, поликетидов ацетогенинового ряда, карбациклина и простагландинов [3].

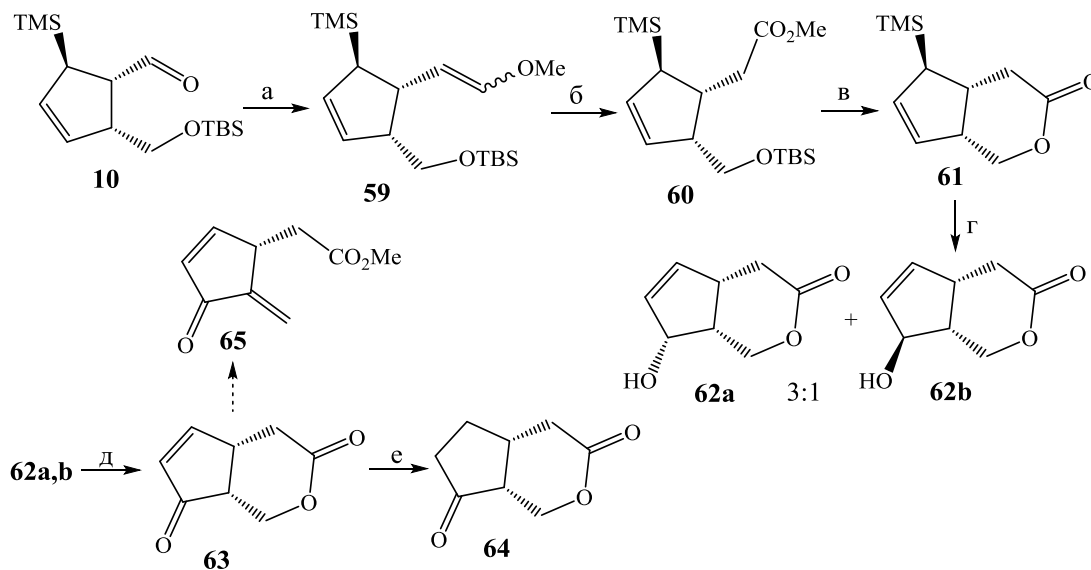


- a) LiAlH_4 , THF, 0°C , 95%; б) MsCl , Py, DCM, 0°C , 85%;
 в) *i.* Oxone, ацетон/ H_2O , 0°C -rt, *ii.* 9N H_2SO_4 , 70%;
 г) Dess-Martin, 0°C , 70%; д) TBHP, DBU, DCM, rt, 63%;
 е) *i.* *m*-CPBA, DCM, 0°C , *ii.* 9N H_2SO_4 , 85%; ж) Dess-Martin, 0°C , 70%.

Схема 14

2.5 Синтез циклического аналога гомосаркомицина А

Синтез циклического аналога гомосаркомицина А **64** [6] основан на превращениях метилового эфира **60**, полученного олефинированием альдегида **10** с илидом из **58** и последующим окислением енолэфира **59** хлорхроматом пиридиния (схема 15).



- a) $[\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_2\text{OCH}_3]\text{Cl}^-$ (**58**), NaHMDS , THF, -78° - r.t.; б) PCC, DCM, 0°C , 72%;
 в) Dowex/Amberlyst (1:1), MeOH, rt, 77%; г) *i.* Oxone, NaHCO_3 , acetone, 0°C -r.t.; *ii.* SiO_2 , EtOAc, 88%; д) Окисление по Джонсу, ацетон, 0°C , 79%; е) H_2 , Pd/C, MeOH, 98%.

Схема 15

Последующие стадии включают лактонизацию метилового эфира **60** действием ионообменных смол Dowex[®] (50WX4 200-400 (H)) до лактона **61**, его фрагментацию в спирты **62a,b**, окисления смеси спиртов по Джонсу и гидрирование **63** с получением целевого бицикла **64**. Соединение **63** представляет также интерес как скрытая форма цитостатического действия экзометилиденциклопентенона **65**[‡].

3. Синтез метилового эфира природного 15-дезоксидельта^{12,14}-простагландина J₂

3.1 Ретросинтетический анализ

План синтеза 15-дезоксидельта^{12,14}-PG J₂ из **1** через ретроны **A**, **B** и **C** поясняет схема 16. На пути к **A**, прежде всего, отметим возможность превращения аллилсилановой части **1** в аллилово-спиртовую по формальной S_E2'-типа реакции гидрокси-замещения, а также необходимость гомологизации в лактонной части. Построение верхней цепи 15d-PGJ₂ будет осуществлено олефинированием по Виттигу подготовленных эквивалентов интермедиата **A** с соответствующим карбоксинесущим илидом, а нижней цепи – 1,2-присоединением к альдегидной группе ε-1-гептениллития. На завершающем этапе окисление гидрокси-функции **C** до кетоновой с одновременным элиминированием мезилата должны привести к целевой молекуле.

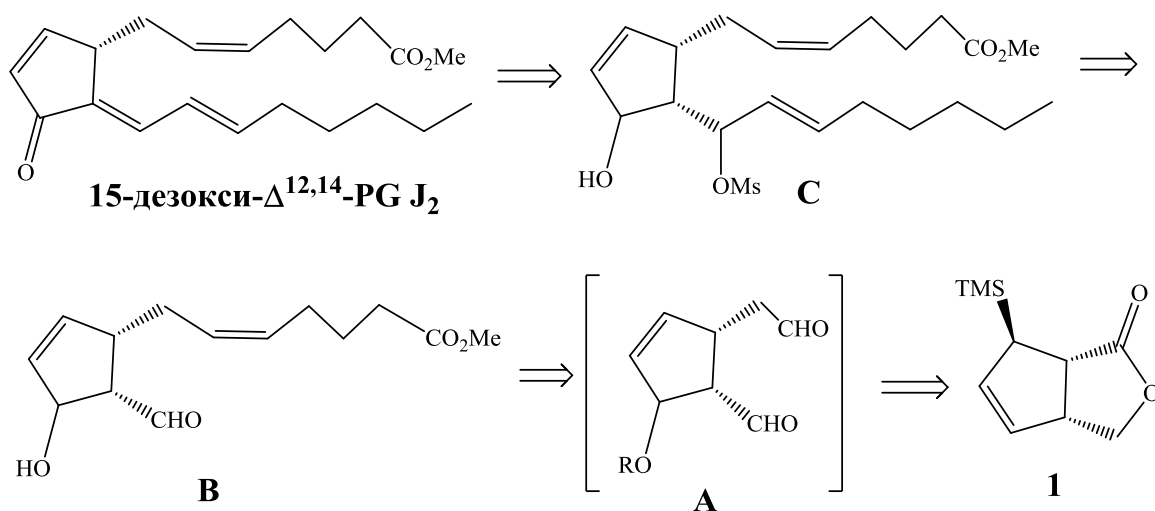
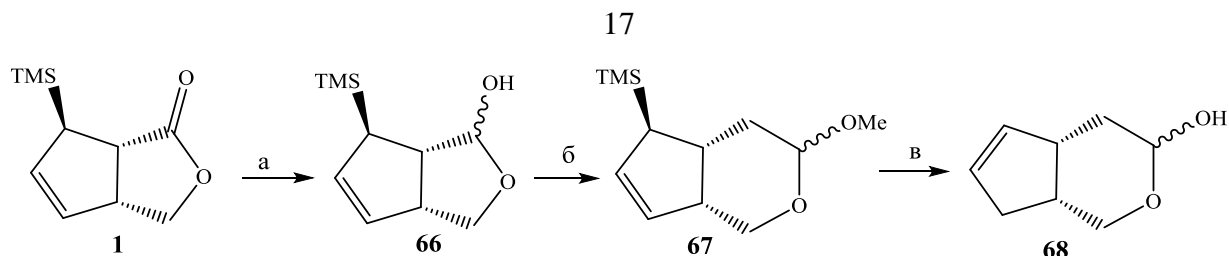


Схема 16

3.2 Подходы к синтетическим эквивалентам **A** и **B**

Гомологизацию в лактонной части **1** осуществляли реакцией Виттига лактола **66** с илидом из метоксиметилентрифенилфосфоний хлорида **58** с получением метиллактола **67** (схема 17). Однако, гидролизовать метиллактол **67** с сохранением TMS-группы не удалось, вместо этого был выделен бицикл **68**. Поэтому, усилия были направлены на разработку другого варианта решения этой задачи (схема 18).

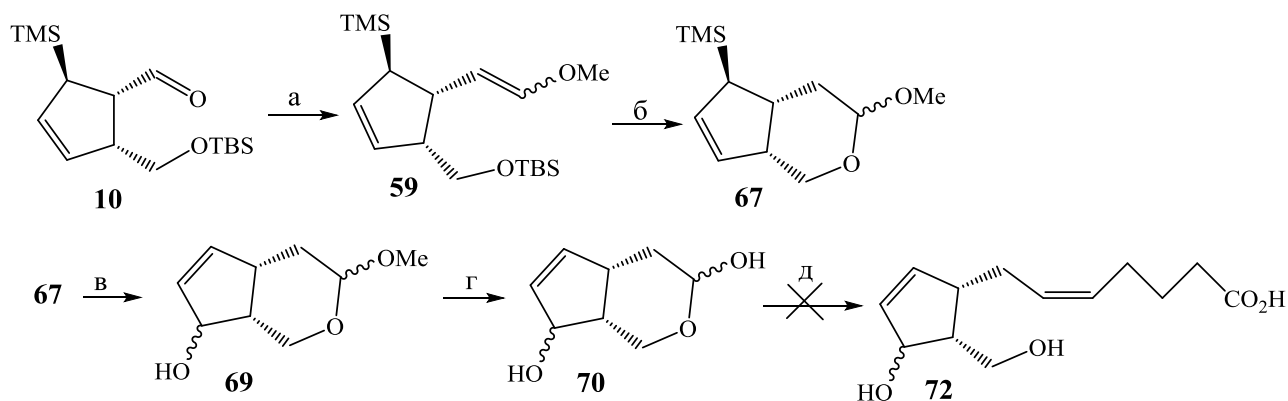
[‡] Vostrikov N. et al. // Mendeleev Commun. - 2019. - V. 29. - N. 4. – P. 372.



а) $i\text{-Bu}_2\text{AlH}$, DCM, -78°C , 95%; б) $[\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_2\text{OCH}_3]\text{Cl}^-$ (**58**), NaHMDS, THF, -78° ; в) HCl, THF, Δ , 4 h;

Схема 17

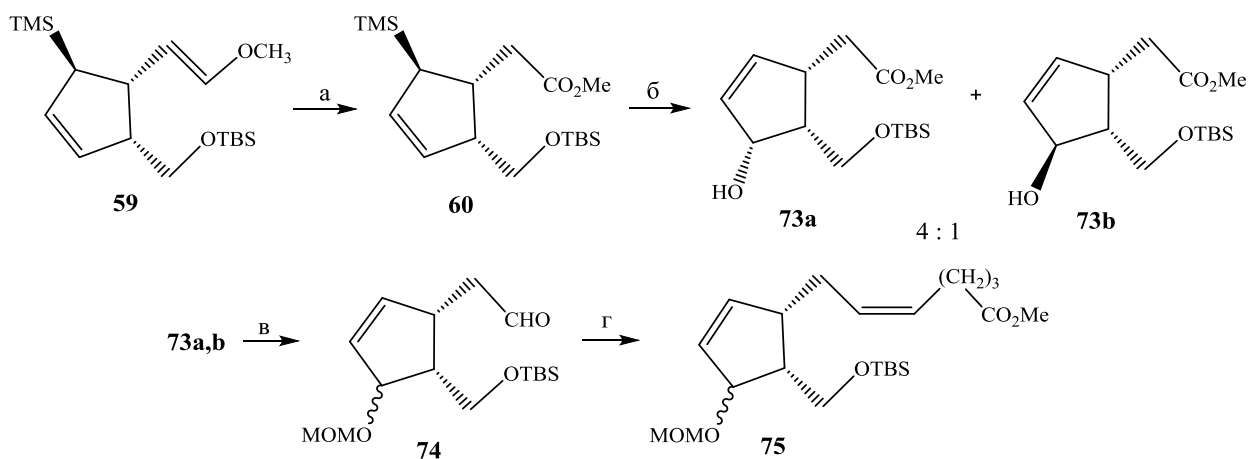
Альдегид **10**, полученный окислением моно-TBS-защитенного диола **7** (схема 3), без очистки ввели в реакцию олефинирования с илидом из **58** и с высоким выходом получили енолэфир **59** (схема 18). Гидролиз TBS-группы енолэфира **59** на ионообменных смолах Dowex[®] (50WX4 200-400 (H)) и Amberlyst[®] (15 hydrogen form) привел, вместо ожидаемого спирта, к метоксилактолу **67**. Из-за протодесилилирования метиллактола **67** при его кислотном гидролизе, блок **67** эпоксицированием диметилдиоксираном и *in situ* фрагментацией по Петерсону трансформировали в смесь аллиловых спиртов **69**. Кислотный гидролиз последних протекал с умеренным выходом лактола **70** и сопровождался частичным осмолением. Однако, полученное соединение не удалось вовлечь в типовую реакцию Виттига с илидом, полученным из фосфониевой соли 5-бромпентановой кислоты **71**.



а) $[\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_2\text{OCH}_3]\text{Cl}^-$ (**58**), NaHMDS, THF, -78°-r.t. ; б) Dowex/Amberlyst (1:1), MeOH, rt, 86%;
 в) *i.* Oxone, NaHCO₃, ацетон, 0°C-r.t. ; *ii.* SiO₂, r.t., 91%; г) HCl, THF, Δ , 44%;
 д) $[\text{Ph}_3\text{P}^+(\text{CH}_2)_4\text{COOH}]\text{Br}^-$ (**71**), NaHMDS, THF, -78°C-r.t.

Схема 18

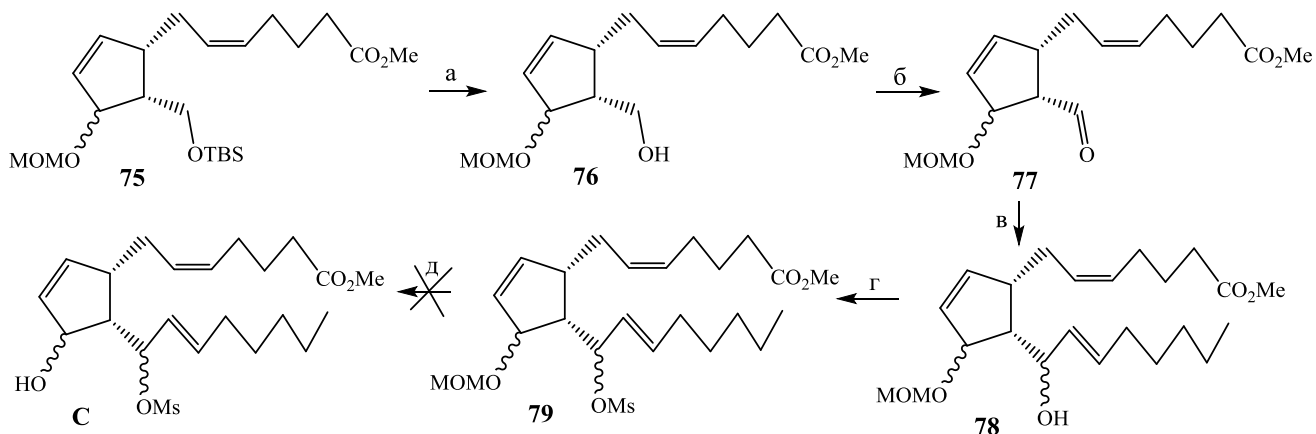
Поэтому было решено испытать в реакции Виттига раскрытую форму лактона **70** (схема 19). С этой целью енолэфир **59** обработкой пиридинийхлорхроматом в хлористом метиле превратили в сложный эфир **60** и, затем, действием *in situ* генерируемом в ацетоне DMDO, в аллиловые спирты **73a,b**. После защиты свободной гидроксильной группы **73a,b** в виде MOM-эфира ввели в реакцию восстановления с DIBAL и с выходом в 91% получили альдегид **74**. Последний гладко реагировал с илидом из фосфониевой соли **71** с образованием ожидаемой кислоты, которая была охарактеризована в виде метилового эфира **75**.



- а) PCC, DCM, 0°C, 72%; б) DMDO, ацетон:H₂O, rt, 89%; в) MOMCl, DIPEA, DCM, 0°C, 91%;
 ä) *i.* [Ph₃P⁺(CH₂)₄COOH]Br⁻ (**71**), NaHMDS, THF, -78°C → rt, *ii.* CH₂N₂, Et₂O, 75%.

Схема 19

С получением блока **75** казалось, что реализация намеченного пути выхода к 15d-PGJ₂ (схема 20) не должна встречать особых затруднений. Так, десилилирование **75** действием *n*-Bu₄NF и последующее окисление спирта **76** реагентом Десс-Мартина до альдегида **77** было осуществлено с общим выходом 64% на три стадии. Конденсация альдегида **77** с (*E*)-1-гептениллитием (73%) и мезилирование образующихся спиртов **78** (92%) приводили к соединению **79**. Однако, все попытки селективного кислотного гидролиза метоксиметильной защитной группы **79** не увенчались успехом. Использование различных кислотных катализаторов (CSA, PPTS, PTSA), ионно-обменных смол (Dowex[®], Amberlyst[®]) и кислот (трифторуксусная и HCl) в различных растворителях (метанол, ТГФ, толуол, ацетон) приводили к медленному исчезновению исходного соединения без образования каких-либо значимых продуктов по ТСХ (видимо, из-за осмоления). Попытки непосредственного окисления **79** реагентом Джонса в двухфазной системе хлористый метилен-водный раствор окислителя также не удалось. Использование вместо мезилата ацетата, трифторацетата или трифлата привело к аналогичным результатам. Ввиду этого, было решено отказаться от MOM-эфира как защитной группы **79**.



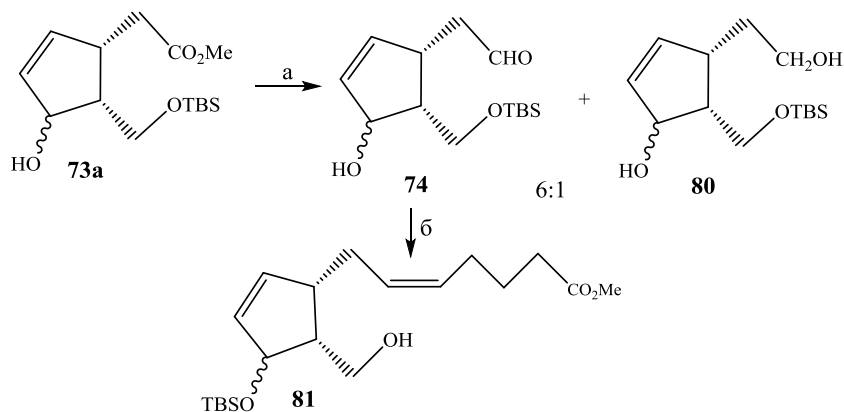
- а) *n*-Bu₄NF, THF, r.t.; б) Dess-Martin, DCM, 86% на две стадии; в) *trans*-1-йодгептен, *n*-BuLi, -78°C, 71%;
 г) MsCl, TEA, DCM, r.t., 87%; е) H⁺.

Схема 20

3.3 Синтез метилового эфира 15-дезоксидельта^{12,14}-простагландина J₂

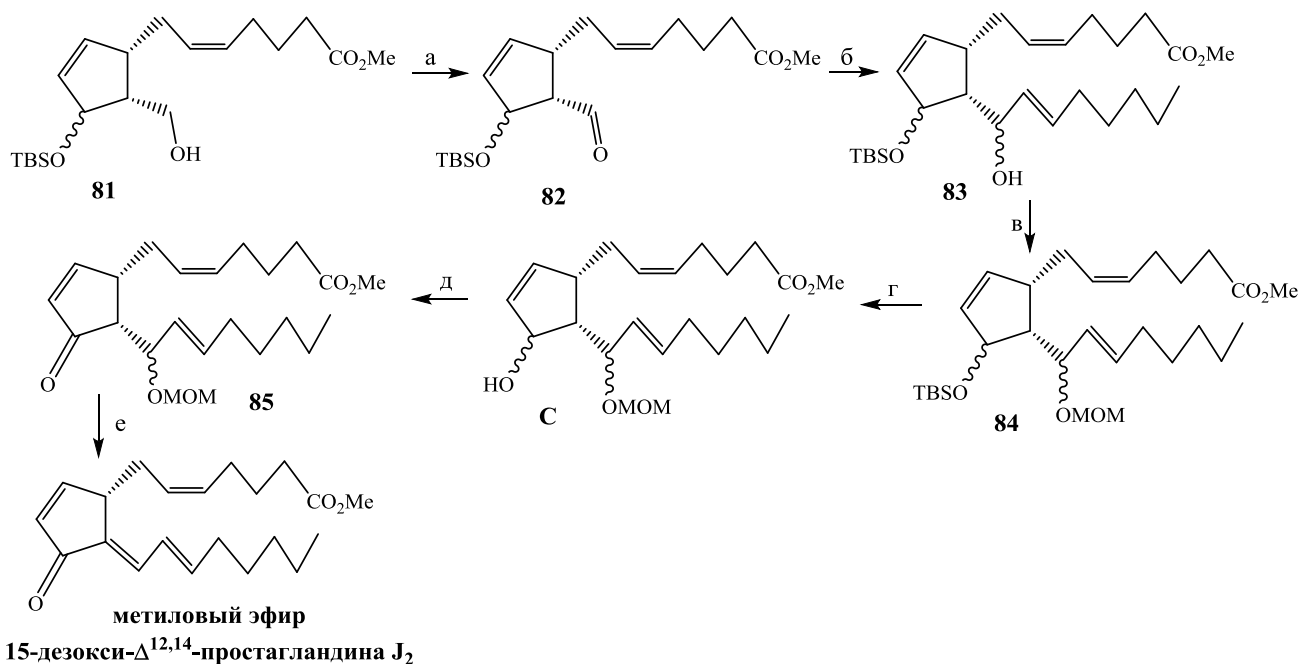
В поиске альтернативных вариантов получения **C** (схема 16), в первую очередь мы рассмотрели возможность использования блока **73** с незащищенной гидроксильной группой (схема 21). Реакция **73** с 2.5 экв DIBAH при -78°C протекала с высоким выходом с образованием альдегида **74** и незначительного количества побочного диола **80**. Реакции Виттига альдегида **74** с фосфониевой солью 5-бромпентановой кислоты в присутствии избытка основания, сопровождающаяся 1,5-миграцией силильной защитной группы, и последующее метилирование привели к ключевому блоку **81** с готовой верхней цепью. Факторами, способствующими 1,5-миграции, очевидно, послужили благоприятные ориентация и пространственная близость заместителей, а также образование алкоксид-аниона в ходе реакции и стерически более выгодное итоговое положение по вторичному аллильному гидроксилу. Таким образом, решилось сразу две проблемы: защита аллильного гидроксила легкоуходящей группой и освобождение первичной гидроксифункции для последующего окисления и введения фрагмента нижней цепи.

Заключительные стадии синтеза принципиально не отличались от запланированных (схема 22). Окисление гидроксильной группы **81** осуществляли действием реагентом Коллинза (16 ч), выход альдегида **82** составил 65%. Окисление иодбензолдиацетатом при катализе TEMPO (24 ч) и по Сверну (1 ч) приводили к целевому альдегиду **82** с выходами около 50%. В случае использования реагента Десс-Мартина, превращение протекало слишком долго и за семь дней конверсия составляла лишь 60%. Столь высокая продолжительность данной трансформации может быть объяснена пространственными затруднениями при подходе объемных окисляющих комплексов. Взаимодействие альдегида **82** с литиевым производным *транс*-1-иодгептена приводило к смеси эимерных спиртов **83** с выходом 71%. Образование MOM-эфира **84**, последующее десилилирование действием *n*-Bu₄NF в **C**, окисление по Десс-Мартину аллильной гидроксильной группы до енона **85** и его обработка TFA приводила к образованию метилового эфира природного 15d-PGJ₂. Общее количество стадий, исходя из лактона **1**, составило 14, и суммарный выход около 2.15%.



a) DIBAH, DCM, -78°C, 89%; б) *i.* [Ph₃P⁺(CH₂)₄COOH]Br⁻ (**71**), NaHMDS, THF, -78°C-r.t.,
ii. CH₂N₂, Et₂O, 75%.

Схема 21



а) $\text{CrO}_3 \cdot 2\text{Py}$, DCM, r.t., 65%; б) *транс*-1-йодгептен, *n*-BuLi, -78°C , 71%; в) MsCl, Et₃N, DCM, r.t., 87%; г) *n*-Bu₄NF, THF, 90%; д) Dess-Martin, DCM, r.t., 88%; е) TFA, DCM, 30%.

Схема 22

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проделанного исследования реализована оригинальная схема полного синтеза метилового эфира природного 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂, описаны интересные и синтетически полезные превращения: циклопропанирование аллилсиланов с EWG-заместителями, миграция TMS-группы в реакции эпоксицирования, миграция ацетатной группы при попытке снятия TBS-группы действием TBAF, окисление кислородом воздуха аллилсилана с γ -формильной группой под действием DBU, синтез различных новых функционализированных хиральных блоков, представляющих интерес как индивидуально, так и в качестве исходных в исследованиях полного синтеза циклопентаноидов и биологически активных веществ.

ВЫВОДЫ

1. Исследован синтетический потенциал базисного (3*aR*,6*R*,6*aS*)-6-(триметилсилил)-3,3*a*,6,6*a*-тетрагидро-1*H*-циклопента[*c*]фуран-1-она в направлении к трансформированным блокам, пригодным для встраивания боковых цепей и создания системы кольцевого циклопентенона 15d-PGJ₂ и родственных соединений.

2. В ходе изучения химических свойств (3*aR*,6*R*,6*aS*)-6-(триметилсилил)-3,3*a*,6,6*a*-тетрагидро-1*H*-циклопента[*c*]фуран-1-она обнаружены новые, представляющие синтетический интерес, превращения и переходы:

а) окисление ((1*R*,4*R*,5*S*)-2-(((трет-бутил(диметилсилил))окси)-метил)-4-триметилсилил)циклопент-2-ен-1-ил)метанола *m*-CPBA наряду с ожидаемым

продуктом окислительного протодесилилирования дает аномальный продукт 1,2-миграции Me_3Si -группы с одновременным «встраиванием» бензоатной группы вместо силана. Стереохимический результат реакции объяснен направляющим влиянием объемной Me_3Si -группы;

б) в тризамещенных *all-cis-4R-5-CH₂OTBS*-циклопент-2-ен-1-онах в основных средах наблюдается 1,5-миграция силильной группы из первичного ко вторичному гидроксилу;

в) описан необычный пример стереоспецифичного введения гидроксильной группы окислением аллилсилана, содержащего формильную функцию в γ -положении кислородом воздуха в присутствии DBU. В предложенном механизме показано стабилизирующее влияние соседней силановой группой (α -эффект) и ее направляющее действие.

3. Аллиловые триметилсилилциклопент-2-ены, содержащие при C-5 заместитель с активированной двойной связью претерпевают в системе *n*-Bu₄NF-THF внутримолекулярное циклопропанирование с образованием соответствующих бициклов топологии [3.1.0]гекс-2-енов. Обоснован «пуш-пулл»-типа механизм образования бициклических карбациклов.

4. При изучении химических свойств базисного блока и его производных получены функционализированные, хиральные вицинально-тризамещенные циклопентенолы, на основе которых реализована новая схема полного синтеза метилового эфира 15d-PGJ₂.

Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:

1. Гимазетдинов, А. М. Некоторые аспекты внутримолекулярной карбоциклизации метилового эфира (2*E*)-3-{(1*S*,2*R*,5*R*)-2-[(*mp*-бутилдиметилсилил)-оксиметил]-5-(триметилсилил)циклопент-3-ен-1-ил} проп-2-еновой кислоты и ее производных / А. М. Гимазетдинов, А. З. Альмухаметов, Л. В. Спирихин [и др.] // Журнал органической химии. – 2017. – Т. 53. – С. 836-845.
2. Gimazetdinov, A. M. Fluoride anion-induced intramolecular cyclopropanation of allylsilanes / A. M. Gimazetdinov, A. Z. Al'mukhametov, L. V. Spirikhin [et al.] // Tetrahedron Letters. – 2017. – V. 58. – P. 3242-3245.
3. Al'mukhametov, A. Z. Synthetically useful chiral cyclopentenone blocks coupled with tetrahydro- and 2-oxotetrahydrofurans / A. Z. Al'mukhametov, A. M. Gimazetdinov, M. S. Miftakhov // Mendeleev Communication. – 2018. – V. 52. – P. 362-363.
4. Gimazetdinov, A. M. Enantiopure vicinally trisubstituted *all-cis*-bis(hydroxymethyl)-cyclopentenols and their derivatives / A. M. Gimazetdinov, A. Z. Al'mukhametov, V. V. Loza [et al.] // Mendeleev Communication. – 2018. – V. 28. – P. 546-547.
5. Гимазетдинов, А. М. Подходы к 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -простагландину J₂. Новый ключевой блок на основе (3*aR*,6*R*,6*aS*)-6-(триметилсилил)-3,3*a*,6,6*a*-тетрагидро-1*H*-циклопента[с]фуран-1-она / А. М. Гимазетдинов, А. З. Альмухаметов, М. С. Мифтахов // Журнал органической химии. – 2019. – Т. 55. – №. 6. – С. 938-944.

6. Al'mukhametov, A. Z. A convenient synthesis of enantiopure (4aS,7aR)-1,4,4a,7a-tetrahydrocyclopenta[*c*]pyran-3,7-dione / A. Z. Al'mukhametov, A. M. Gimazetdinov, M. S. Miftakhov // Mendeleev Communication. – 2020. – V. 30. – P. 10-11.
7. Гимазетдинов, А. М. Промотируемое DBU окисление кислородом воздуха цикlopентанового аллилсилана с γ -формильной группой / А. М. Гимазетдинов, А. З. Альмухаметов, М. С. Мифтахов // Журнал органической химии. – 2020. – Т. 56. – №. 2. – С. 253-258.

Тезисы докладов на конференциях:

8. Альмухаметов, А. З. Индуцируемая фторид-ионом карбоциклизация метилового эфира (2*E*)-3-[(1*S*,2*R*,5*R*)-2-(*трет*-бутилдиметилсилилоксиметил)-5-(триметил-силил)циклопент-3-ен-1-ил]проп-2-еновой кислоты / А. З. Альмухаметов, А. М. Гимазетдинов, М. С. Мифтахов // Всероссийская молодежная конференция «Достижения молодых ученых: химические науки»: сб. тезисов докладов. Уфа, 2017. – С. 65-67.
9. Альмухаметов, А. З. Внутримолекулярное циклопропанирование аллилсиланов, индуцированное фторид-анионом / А. З. Альмухаметов, А. М. Гимазетдинов, М. С. Мифтахов // XXI Всероссийская конференция молодых ученых-химиков с международным участием: сб. тезисов докладов. Н.Новгород, 2018. – С. 40-41.
10. Альмухаметов, А. З. Синтетически полезные хиральные цикlopентеноновые блоки в сочленении с тетрагидро- и 2-оксотетрагидрофуранами / А. З. Альмухаметов, А. М. Гимазетдинов // III Всероссийская молодежная конференции «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений»: сб. тезисов докладов. Уфа, 2018. – С. 6-7.
11. Альмухаметов, А. З. Полный синтез энантиомерных 15-дезоксидельта^{12,14}-простагландинов J₂ / А. З. Альмухаметов, А. М. Гимазетдинов // XXIII Всероссийская конференция молодых учёных-химиков с международным участием: сб. тезисов докладов. Н.Новгород, 2020. – С. 43.