

На правах рукописи



Гимазетдинов Айрат Маратович

[2+2]-Аддукты циклопентадиенов и дихлоркетена в синтезах хиральных циклопентаноидов

1.4.3 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
доктора химических наук

Уфа – 2023

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 консультант:

Мифтахов Мансур Сагарьярович

доктор химических наук, главный 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:

Шульц Эльвира Эдуардовна

доктор химических наук, профессор, заведующая лабораторией медицинской химии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Новосибирского института органической химии им. Н. Н. Ворожцова Сибирского отделения РАН (НИОХ СО РАН)

Шкляев Юрий Владимирович

доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией синтеза активных реагентов Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института технической химии Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук (ИТХ ПФИЦ УрО РАН)

Талипов Рифкат Фаатович

доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой органической и биоорганической химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский университет науки и технологий» (УУНиТ)

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова Российской академии наук

Защита диссертации состоится «07» февраля 2024 года в 14⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета 24.1.218.02 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 и авторефератом диссертации можно ознакомиться в научной библиотеке Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук и на сайте http://ufaras.ru/wp-content/uploads/2023/06/2023_1_GimazetdinovAM_Dessertatsia.pdf

Автореферат разослан « ____ » _____ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор химических наук, профессор

Шарипов Г.Л.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Циклопентаноиды – общее название соединений, содержащих в своей структуре циклопентановое кольцо как в виде единственного ядра, так и в сочленении с одним или несколькими другими циклическими фрагментами. Из их числа особый интерес представляют природные и синтетические моноциклические циклопентаноиды (простагландины, карбануклеозиды, циклопентановые антибиотики и др.), благодаря присущим им значительным противовоспалительным, противовирусным, антираковым и другим специфическим видам фармакологической активности (антиглаукомные, антиагрегационные, утеротонические, лютеолитические эффекты).

Хотя, формированию моноциклических циклопентаноидов из ациклических исходных посвящено значительное число публикаций, однако, в направленном синтезе наиболее хеморациональным представляется использование готовых циклопентанов, в частности 1,3-циклопентадиена, получаемого термическим расщеплением его дешевого и доступного димера. Кроме того, в синтезе циклопентаноидов, особенно в перспективе получения конкретных биоактивных субстанций, одна из важнейших проблем заключается в получении энантиомерных чистых продуктов или их ключевых интермедиатов.

В подходах к моноциклическим циклопентаноидам легкодоступные [2+2]-циклоаддукты 1,3-циклопентадиенов и дихлоркетена представляются удобными кандидатами как в плане достижения требуемой функционализации циклопентанового кольца, так и возможностью наведения хиральности. Представленный в работе оригинальный подход оптического расщепления трансформированных продуктов [2+2]-циклоаддуктов с выходом через функционализированные хиральные циклопентановые блоки к конкретным биоактивным циклопентаноидам, в особенности к кросс-сопряженным циклопентенонам и простагландинам, является **актуальным** и составляет предмет настоящего исследования.

Степень научной разработанности темы. На сегодняшний день публикации по получению и изучению свойств циклопентаноидов занимают заметное место в научной литературе. Среди основных направлений особенно выделяются получение новых катализаторов для полимерной химии, а также синтез биологически активных веществ. При этом наибольший практический интерес представляют оптически чистые хиральные соединения, применение которых существенно эффективнее, чем соответствующих им смесей изомеров. Однако, несмотря на относительную простоту строения, выбор природных источников для циклопентаноидов является крайне ограниченным. В связи с этим органический синтез остается единственным путем получения хиральных представителей данного класса веществ. Следует отметить, что в последнее время значительное место занимают исследования, посвященные направленному синтезу хиральных пятичленных карбоциклов из линейных структур и основанные на использовании различных вариантов циклизации в присутствии катализаторов. Тем не менее, сосредоточенные на решении конкретных локальных задач, данные подходы во многом лишены универсальности и удобства для широкого применения. В то же время литературные данные говорят о большом, но далеко не исчерпанном потенциале, легкодоступного из отходов нефтехимической переработки, 1,3-циклопентадиена, как удобной синтетической платформы. Возможности функционализации последнего изучены достаточно хорошо и связаны с кислотными и диеновыми свойствами, присущими данной структуре. Однако основная часть публикаций посвящена общим вопросам реакционной способности циклопентадиена и его производных в различных видах превращений и не описывает способы оптического расщепления получаемых хиральных соединений. Наиболее хорошо изученным направлением асимметризации синтезов на основе циклопентадиена является

простагландиновая стратегия, предложенная Э. Кори в 70-х гг и, далее, нашедшая развитие в трудах многих исследователей. Указанный подход основывается на получении [4+2]-аддуктов Дильса-Альдера C(5)-замещенных циклопентадиенов и последующем разделении энантиомерных производных с использованием, в первую очередь, ферментативных процессов. При этом ряд известных способов, связанных с использованием хиральных вспомогательных реагентов, не получил широкого распространения, ввиду недостаточных практичности и эффективности. В тоже время подходы, связанные с [2+2]-циклоприсоединением производных циклопентадиена по Штаудингеру, в направленном синтезе изучены недостаточно глубоко и существенного развития не нашли. Ряд известных примеров, описанных в два последних десятилетия, касается возможности получения интермедиатов аналогичных ключевым синтонам простагландиновой стратегии Кори и связан с использованием особых бактериальных культур или труднодоступных каталитических систем для оптического расщепления полупродуктов. Следует подчеркнуть, что указанные способы асимметризации синтезов не являются универсальными и в подавляющем большинстве случаев связаны с потерей одного из изомеров исходных рацемических смесей. Таким образом, в химии 1,3-циклопентадиена имеются определенные пробелы, связанные с отсутствием рациональных и практичных способов оптического расщепления его доступных производных для максимально эффективного применения в направленном ограниченном синтезе практически значимых циклопентаноидов

Цель работы. Целью настоящей работы является разработка нового способа оптического расщепления легкодоступных [2+2]-циклоаддуктов циклопентадиена и его производных с дихлоркетеном и получение оптически чистых бициклических γ -лактонов топологии 3-оксабицикло[3.3.0]окт-6-ен-2-она, изучение их химических свойств и осуществление оригинальных схем полного синтеза конкретных простааноидов и родственных соединений на основе наиболее перспективных блоков.

Для реализации поставленной **цели** определены следующие **задачи** исследования:

1. Разработка эффективной, практичной и универсальной последовательности превращения *гем*-дихлорциклобутанонового кольца [2+2]-циклоаддуктов в γ -лактон с использованием хирального α -метилбензиламина с итоговым выходом к энантиомерно чистым соединениям;
2. Поиск способов стерео- и региоселективной функционализации полученных хиральных базисных γ -лактонов и/или их диастереомерных предшественников, в том числе:
 - изучение возможностей селективного оксигенирования двойной связи в условиях реакций Принса, эпоксицирования, бромгидроксилирования и гидроборирования-окисления;
 - подбор методов восстановительного и гидролитического раскрытия γ -лактонного кольца в бициклах;
3. Разработка подходов, исходящих из функционализированных базисных хиральных соединений, к новым и известным циклопентаноидам, в том числе:
 - осуществление полных и формальных синтезов ряда циклопентановых антибиотиков;
 - разработка общего метода получения кросс-сопряженных циклопентенонов на основе хиральных 3-оксабицикло[3.3.0]окт-6-ен-2-онов, в частности 15-дезоксидельта^{12,14}-простагландина J₂ и его энантиомера.

Научная новизна состоит в разработке нового универсального способа оптического расщепления легкодоступных рацемических [2+2]-аддуктов циклопентадиена и его производных с дихлоркетеном. Суть предлагаемого подхода заключается в раскрытии напряженного *гем*-дихлорциклобутанонового фрагмента действием нуклеофильных хиральных вспомогательных агентов – (+)- и (-)- α -метилбензиламинов. Разделение оптических изомеров осуществляется хро-

матографически, на этапе диастереомерных бициклических лактам-аминалей, образующихся после гидролиза *гем*-дихлорметильной группы. Последующие стадии восстановления аминалей и гидролиза сопровождаются удалением хирального вспомогательного агента и приводят к индивидуальным энантиомерным 3-оксабицикло[3.3.0]окт-6-ен-2-онам.

В ходе изучения химических свойств полученных хиральных соединений обнаружен и изучен ряд стерео- и региоселективных способов введения гидроксильной группы по месту двойной связи циклопентенового фрагмента:

а) реакции бромгидроксилирования диастереомерных 2-(гидроксиметил)-*N*-[(1*R*)-1-фенилэтил]-циклопент-3-ен-1-карбоксамидов под действием NBS в среде ТГФ-вода протекающие стерео- и региоспецифично, приводя к образованию продуктов атаки бромоний-катиона с пространственно менее затрудненной стороны молекулы;

б) реакции контролируемого гидроксиметильной группой стерео- и региоспецифичного гидроборирования-окисления 2-(гидроксиметил)-*N*-[(1*R*)-1-фенилэтил]-циклопент-3-ен-1-карбоксамидов;

в) реакции стереоселективного эпоксилирования аллилсиланового фрагмента бициклических γ -лактонов и их моноциклических производных;

г) промотируемое 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-еном стерео- и региоспецифичное окисление кислородом воздуха (1*R*,4*R*,5*S*)-5-({*трет*-бутилдиметилсилил}окси)метил)-4-(триметилсилил)циклопент-2-ен-1-карбальдегида, сопровождающегося перегруппировкой и протекающего по «карбанион-енолятному» механизму.

Впервые изучены стереохимические особенности протекания реакции Принса ряда циклопентенсодержащих моно- и бициклических соединений при катализе минеральной кислотой:

а) показано, что в случае моноциклических амидоспиртов реакция осуществляется через оксокарбениевые интермедиаты, приводя к парам бициклических соединений;

б) для бициклических лактам-аминалей, в свою очередь, характерно образование пар трициклических «*bowl*-type»-производных как результата контроля протекания превращения структурой субстрата;

в) взаимодействие бициклических аллилсилановых лактонов с формальдегидом протекает как *анти*- S_E2' -замещение силановой группы;

г) синтетический потенциал полученных соединений продемонстрирован получением ряда перспективных циклопентеновых соединений, так, например, из (2*aR*,2*a1R*,3*S*,4*aS*,6*aR*)-3-гидрокси-6-((*S*)-1-фенилэтил)октагидро-5*H*-1-окса-6-азабициклопента[*cd*]пентален-5-она был синтезирован новый лактондиол диацетат, который является региоизомером лактондиола Кори – известного базисного блока в полных синтезах простагландинов;

д) для синтезированного (3*aS*,4*S*,6*aR*)-4-(гидроксиметил)-3,3*a*,4,6*a*-тетрагидро-1*H*-циклопента[*c*]фуран-1-она описано необычное протекание реакции йодлактонизации с образованием эпоксида.

Впервые обнаружены новые варианты регио- и стереоселективного образования соединений топологии бицикло[3.1.0]гекс-2-ена:

а) внутримолекулярное «пуш-пулл»-типа циклопропанирование аллиловых триметилсилилциклопент-2-енов, содержащих при С(5) заместитель с активированной двойной связью, в системе тетрабутиламмонийфторид-тетрагидрофуран;

б) внутримолекулярное циклопропанирование метилового эфира 2-[(1*S*,4*R*,5*R*)-5-({*трет*-бутилдиметилсилил}окси)метил)-4-гидроксициклопент-2-ен-1-ил]уксусной кислоты при действии гексаметилендисилазида натрия, протекающего по механизму S_N2' -замещения аллильной спиртовой группы эфирным енолятом;

Разработан стратегически новый подход к кросс-сопряженным циклопентенонам на основе энантиомерных 6-(триметилсилил)-3,3а,6,6а-тетрагидро-1*H*-циклопента[с]фуран-1-онов, заключающийся в стереоселективном эпоксицировании аллилсиланового фрагмента и последующей Петерсон-типа фрагментации лабильных эпоксидов до соответствующих аллиловых спиртов - ключевых блоков в формировании циклопентеноновой системы окислением и итоговым элиминированием подходящих β-заместителей.

Теоретическая и практическая значимость. На основе полученных ключевых 3-оксабицикло[3.3.0]окт-6-ен-2-онов предложены оригинальные и эффективные пути получения новых и уже известных циклопентаноидов, представляющих синтетический интерес:

1. Осуществлены оригинальные синтезы ряда соединений, обладающих антибиотическими, противовоспалительными и антираковыми активностями: саркомицина А, циклосаркомицина, гомоциклосаркомицина и их энантиомеров;

2. Разработаны новые подходы к соединениям, имеющим важное практическое значение в медицине и биологии: брефельдина А, преклавулона А, аналогов спинозина А, а также ряда изо- и нейространов;

3. Обнаружены новые варианты внутримолекулярного циклопропанирования циклопентеновых аллилсиланов с получением соединений топологии бицикло[3.1.0]гекс-2-ена;

4. Впервые синтезирован ряд новых ди- и трициклических хиральных тетрагидро- и 2-оксотетрагидрофурансодержащих циклопентаноидов, представляющих интерес в химии антибиотиков и поликетидов ацетогениновой серии;

5. Разработана и осуществлена новая схема полного асимметрического синтеза метилового эфира (-)-дидезметилметиленомицина А, как фармакологически перспективного аналога антибиотика метиленомицина А;

6. Впервые, на основе энантиомерных 6-(триметилсилил)-3,3а,6,6а-тетрагидро-1*H*-циклопента[с]фуран-1-онов представлена оригинальная схема синтеза метилового эфира 15-дезоксид^{12,14}-простагландина J₂ и его энантиомера, имеющих всевозрастающий интерес в фармакологии и биомедицинской химии. Ключевыми моментами, определяющими стратегию подхода, являются:

а) образование предшественника циклопентенонового остова последовательными реакциями эпоксицирования и Петерсон-типа фрагментации в аллилсилановом участке метилового эфира 2-[(1*R*,2*R*,5*R*)-2-{{(трет-бутилди-метилсилил)окси}метил}-5-(триметилсилил)циклопент-3-ен-1-ил]уксусной кислоты;

б) «one-pot» процесс [1,5]-миграции силильной защитной группы в 2-[(1*S*,4*R*,5*R*)-5-{{(трет-бутилдиметилсилил)окси}метил}-4-гидроксициклопент-2-ен-1-ил]ацетальдегиде при построении α-цепи реакцией олефинирования по Виттигу;

в) конденсация метилового эфира (*Z*)-7-[(1*S*,4*R*,5*S*)-4-{{(трет-бутилдиметил-силил)окси}]-5-формилциклопент-2-ен-1-ил]гепт-5-еновой кислоты с *E*-1-литийгептеном и последующее формирование ω-боковой цепи путем образования кросс-сопряженной системы в результате окисления С(11)-гидроксильной группы и дегидратации при С(13).

Методология и методы исследования. Для решения задач диссертационного исследования использованы современные принципы планирования синтеза, подготовка и осуществление химических экспериментов с использованием стандартных и модифицированных методов органической химии, направленных на разработку рациональных путей получения известных и новых хиральных циклопентаноидов. При установлении строения полученных соединений применены общепринятые способы установления строения органических соединений: одномерная (¹H и ¹³C) и двумерная спектроскопия ЯМР (HSQC, COSY, NOESY, HMBC), масс-спектрометрия,

ИК-спектроскопия, поляриметрия, измерение температур плавления, элементный и рентгено-структурный методы анализа.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Новый способ получения энантиомерных γ -лактонов топологии 3-оксабицикло[3.3.0]окт-6-ен-2-она путем оптического расщепления легкодоступных [2+2]-аддуктов циклопентадиена и его производных с дихлоркетеном;
2. Окислительные превращения двойной связи моно- и бициклических производных циклопентанов: реакции эпоксицирования, бромгидроксилирования, Принса и гидроборирования-окисления. Возможности стерео- и региоселективного получения новых и известных циклопентан- и циклопентенсодержащих соединений: спиртов, кетонов, эпоксидов и разработка ряда полных и формальных синтезов соединений, обладающих противораковыми, антибиотическими или противовирусными свойствами: метилового эфира саркомицина А, циклосаркомицина, гомоциклосаркомицина, дидезметилметиленомидина А, брефельдина А, преклавулона А и др.;
3. Новые варианты получения би- и трициклических производных циклопентана и циклопентена: топологии бицикло[3.1.0]гексана и [3.3.0]-октана, а также тетрагидро- и 2-оксотетрагидрофурансодержащих циклопентаноидов;
4. Оригинальная стратегия синтеза соединений простагландинового ряда из хиральных γ -лактонов топологии 3-оксабицикло[3.3.0]окт-6-ен-2-она на примере полного синтеза метилового эфира 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -простагландина J2 – сильнейшего природного ингибитора PPAR γ -зависимых процессов клетки, ответственных за запуск апоптоза и пролиферативных изменений.

Апробация работы. Основные результаты работы были представлены на VIII региональной школе-конференции для студентов, аспирантов и молодых ученых по математике, физике и химии (Уфа, 2008), Международной научно-технической конференции «Китайско-российское научно-техническое сотрудничество. Наука-образование-инновации» (КНР, Харбин-Санья, 2008), итоговых конференциях по результатам выполнения мероприятий в рамках приоритетного направления «Живые системы» (Москва, 2008, 2009), VII всероссийской конференции с молодежной научной школой «Химия и медицина, Орхимед-2009» (Уфа, 2009), научно-практической конференции студентов и аспирантов химического факультета, посвященной 100-летию основания Башкирского государственного университета (Уфа, 2009), I Республиканской конференции молодых ученых «Химия в интересах человека» (Уфа, 2011), Международной школе-конференции для студентов, аспирантов и молодых ученых «Фундаментальная математика и ее приложения в естествознании» (Уфа, 2011, 2012, 2014), XV молодежной школе-конференции по органической химии (Уфа, 2012), Всероссийской молодежной научно-практической конференции «Актуальные вопросы науки и образования» (Уфа, 2013), IX Всероссийской конференции «Химия и медицина» с молодежной научной школой по органической химии (Уфа-Абзаково, 2013), VIII Всероссийской научной интернет-конференции «Интеграция науки и высшего образования в области био- и органической химии и биотехнологии» (Уфа, 2014), Международной заочной научно-практической конференции «Наука, образование, общество: тенденции и перспективы» (Москва, 2014), X Всероссийской конференции «Химия и медицина» с молодежной научной школой по органической химии (Уфа-Абзаково, 2015), II Всероссийской молодежной конференции «Достижения молодых ученых: химические науки» (Уфа, 2016), III Всероссийской молодежной конференции «Достижения молодых ученых: химические науки» (Уфа, 2017), XI Всероссийской научной интернет конференции «Интеграция науки и высшего образования в области био- и органической химии и биотехнологии» (Уфа, 2017), XXI Всероссийской конференции молодых

учёных-химиков (с международным участием) (Нижний Новгород, 2018), III Всероссийской молодежной конференции «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений» (Уфа, 2018), Всероссийской молодежной конференции «Современные достижения химии в работах молодых ученых» (Уфа, 2019), XXIII Всероссийской конференции молодых учёных-химиков (с международным участием) (Нижний Новгород, 2020), XV Всероссийской научной интернет-конференции «Интеграция науки и высшего образования в области био-и органической химии и биотехнологии» (Уфа, 2021), 5-ой Российской конференции «МедХим-Россия 2021» (Волгоград, 2022).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано **59** работ, из которых **26** статей (включая **2** обзора) в журналах, рекомендованных ВАК и индексируемых в Web of Science и Scopus, **1** статья в сборнике научных трудов, **1** монография, тезисы **31** доклада на международных и российских научных конференциях, а также получен **1** патент РФ.

Степень достоверности результатов. Положения и выводы сделаны на основе интерпретации собственных экспериментальных данных. Высокая достоверность полученных результатов подтверждается идентификацией исходных веществ и продуктов реакций всеми необходимыми и достаточными физико-химическими методами, в том числе ЯМР ^1H , ^{13}C , 2D (^1H - ^1H COSY, ^1H - ^1H NOESY, ^1H - ^{13}C HMBC, ^1H - ^{13}C HSQC), масс-, ИК-спектрометрией, поляриметрией, измерением температур плавления, данными элементного и рентгеноструктурного анализа.

Личный вклад соискателя. Выбор темы диссертационного исследования, определение целей и задач, сбор и анализ литературных данных по теме исследования, синтеза всех соединений, расшифровка и интерпретация результатов физико-химических методов анализа и формулирование научных положений и выводов, выносимых на защиту.

Объем и структура работы. Диссертационная работа изложена на **405** страницах машинописного текста и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы (**334** наименований). Диссертация содержит также, **10** рисунков, **3** таблицы и **142** схемы.

Благодарности. Автор выражает глубочайшую признательность своим преподавателям и учителям д.х.н., проф. Мифтахову М.С. и д.х.н., проф. Бигловой Р.З. за их определяющую роль в выборе непростого, но увлекательного направления в химии. Особого внимания заслуживают мои ученики: к.х.н. Альмухаметов А.З. и к.х.н. Гатауллин С.С., магистры Аралбаева Г.В. и Ишмурзина Г.В., а также все мои дипломники и выпускники, которые способствовали уверенному и непрерывному накоплению экспериментальных данных. Отдельного упоминания заслуживает постоянная помощь и участие сотрудников лаборатории синтеза низкомолекулярных биорегуляторов, а также лаборатории физико-химических методов анализа и ЦКП «Химия» за содействие и помощь в определении физико-химических характеристик и установления строения полученных соединений. Также автор выражает признательность д.б.н., член-корр. РАН Вахитовой Ю.В. за проведенные биоиспытания.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность, поставлена цель и определены задачи диссертационного исследования, представлена научная новизна, а также теоретическая и практическая значимость полученных результатов и сформулированы основные положения, выносимые на защиту.

Первая глава (литературный обзор) содержит анализ современного состояния исследований в области асимметрического синтеза простагландинов. Рассмотрены, обобщены и систематизированы как классические, так и самые последние результаты, достигнутые в получении и

применении ключевых интермедиатов - оптически чистых производных 2-оксабицикло[3.3.0]окт-6-ен-3-она. Обсуждены тенденции и перспективы дальнейшего развития данного направления в химии циклопентаноидов.

Во **второй главе** (обсуждение результатов) представлены результаты исследований по разработке нового практичного и эффективного способа оптического расщепления легкодоступных [2+2]-циклоаддуктов производных циклопентадиена и дихлоркетена с последующим выходом к ранее малоизученным хиральным γ -лактонам топологии 3-оксабицикло[3.3.0]окт-6-ен-2-она. Также рассмотрены варианты их дальнейшего применения в направленном синтезе новых и известных циклопентаноидов, в том числе проведены окислительные трансформации двойной связи циклопентеновой части с получением гидрокси-, кето-, эпокси- и бромпроизводных, а также изучены способы раскрытия лактонного кольца с образованием карбоксильных и карбонильных соединений, цианидов и спиртов. В заключительных подразделах представлены результаты исследований по развитию общего подхода к кросс-сопряженным циклопентенонам и простагландинам на примере полного асимметрического синтеза 15-дезоксидельта^{12,14}-простагландина J₂, его простых аналогов и их энантиомеров.

В **третьей главе** (экспериментальная часть) представлены данные об использованном научном оборудовании, реактивах, материалах и методиках проведения синтеза новых соединений, а также приведены их полученные физико-химические характеристики.

1. 1,3-Циклопентадиен. Химические свойства и аспекты приложения в направленном синтезе биоактивных циклопентаноидов

Первая часть диссертационного исследования состояла в разработке оригинального и универсального метода получения энантиомерных блок-синтонов на основе ахиральных производных циклопентадиена. В качестве основного варианта функционализации была выбрана реакция [2+2]-циклоприсоединения с дихлоркетеном *in situ*, которая обеспечивала возможность легкого регио- и стереоселективного формирования четырехуглеродного кольца в сочленении. Однако, несмотря на очевидные преимущество и удобство одновременного получения двух новых взаимно *цис*-ориентированных хиральных центров, данный подход, за исключением последовательностей проходящих через лактон Грико, широкого применения в химии циклопентаноидов не получил. Основной причиной этому является необходимость поиска эффективных способов оптического расщепления образующихся аддуктов для их последующего использования в направленном органическом синтезе, а имеющиеся единичные случаи¹ получения хиральных производных представляются трудоемкими и сложными для масштабирования. Таким образом, было решено приложить усилия для поиска универсального и практичного варианта получения оптически активных циклопентановых производных, пригодных для последующего синтеза практически значимых соединений.

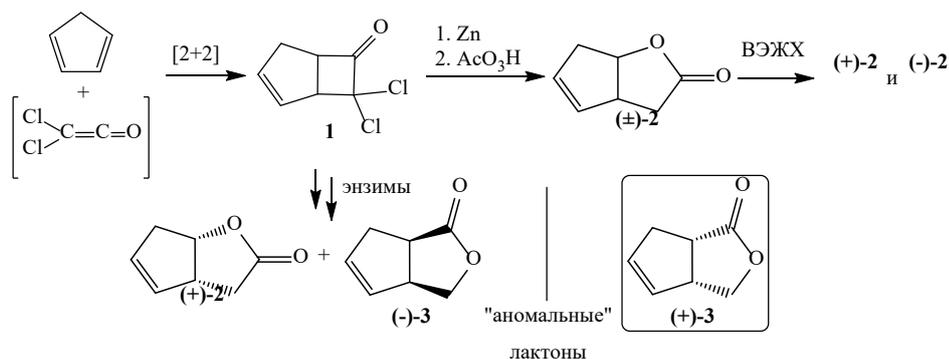
1.1. Энантиомерные (+)- и (-)-3,3a,6,6a-тетрагидро-1H-циклопента[с]фуран-1-оны

Согласно литературным данным, единственным достаточно хорошо проработанным направлением синтетического применения [2+2]-циклоаддукта **1** является его использование в синтезе простагландинов через (\pm)-лактон Грико **2**. Суть перехода заключается в дегалогенировании бицикла **1** с последующим окислением по Байеру-Виллигеру образующегося бицикло[3.2.0]гептен-2-она и разделением энантиомеров (\pm)-**2** (Схема 1). При этом необходимо от-

¹ S. Xu, Z. Wang, X. Zhang [et al.], *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, 1, 110-116.

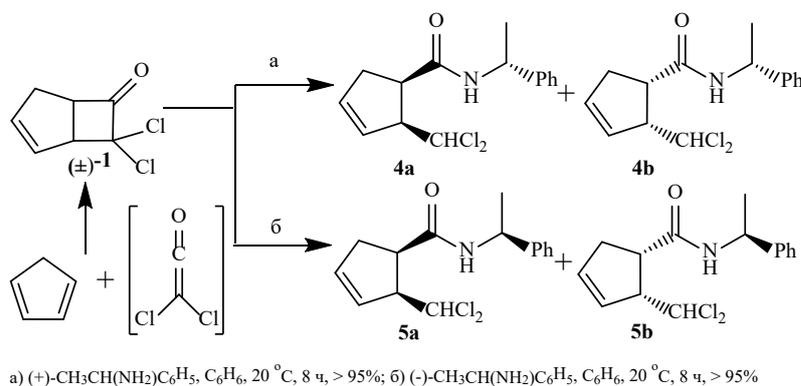
метить, что использование классических химических окислителей приводило к образованию исключительно соединений ряда 2-оксабицикло[3.3.0]окт-6-ен-3-она. Последние исследования, касающиеся ферментативных и каталитических вариантов окисления² позволили, с одной стороны повысить выход целевой структуры (+)-**2**, а с другой, получить «аномальные», согласно механизму классического превращения по Байеру-Виллигеру, изомеры **3**. Также необходимо подчеркнуть, что на сегодняшний день отсутствует какая-либо существенная информация по синтетическому применению хиральных лактонов **3**, за исключением синтеза ряда феромонов из (-)-**3**.³

Схема 1



В свою очередь, при рассмотрении синтетических возможностей рацемического бицикла **1** можно обратить внимание на наличие в структуре сильно напряженного и активированного *гем*-дихлорной функцией фрагмента циклобутанона, способного к дециклизации с разрывом связи C(O)-CCl₂ при действии нуклеофилов. При использовании в качестве последних хиральных вспомогательных агентов можно было рассчитывать на получение диастереомерных продуктов, различающихся по физико-химическим характеристикам (хроматографическая подвижность, склонность к кристаллизации и др.). Так, при взаимодействии с легкодоступными оптически активными α -метилбензиламинами в бензоле аддукт **1** с высокими выходами трансформировался в продукты циклораскрытия – диастереомерные амиды **4a,b** и **5a,b** (Схема 2). Однако, полученные соединения оказались трудноразделимыми, как простой колоночной хроматографией, так и перекристаллизацией в различных растворителях.

Схема 2



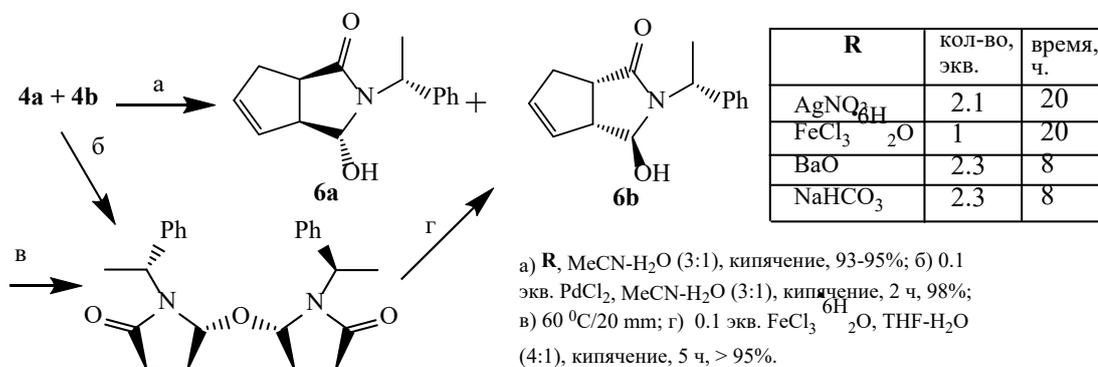
В расчете на последующее разделение *гем*-дихлорметильная группа в полученных амидах **4** была подвергнута гидролизу с использованием нитрата серебра в кипящем водном ацетонитриле, что сопровождалось медленным образованием смеси бициклических лактам-аминалей

² L. Zhou, X. Liu, J. Ji [et al.], *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 3938-3941.

³ V. Alphand, R. Furstoss, *J. Org. Chem.*, **1992**, *57*, 1306-1309.

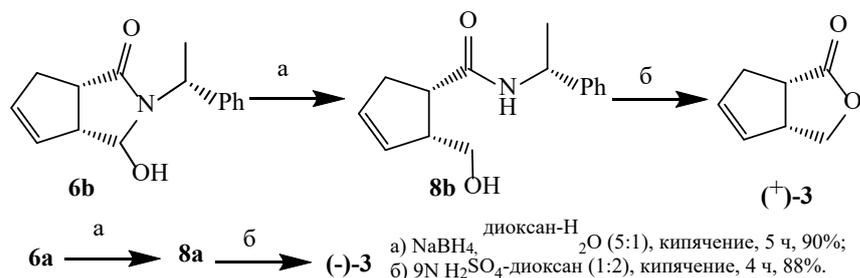
6a,b, которые имели достаточные различия в хроматографической подвижности для разделения колоночной хроматографией на силикагеле (Схема 3). Пространственная сближенность *цис*-ориентированных амидного и альдегидного фрагментов, очевидно, выступала движущей силой циклизации, стереоспецифично приводя к менее затрудненным *экзо*-гидроксиэпимерам. Дальнейшие исследования, направленные на оптимизацию стадии гидролиза показали, что для перехода **4**→**6** также возможно аналогичное использование FeCl₃, NaHCO₃ или Ba(OH)₂ в тех же условиях. Наиболее эффективным оказалось взаимодействие с обычной содой, что позволило не только сократить время реакции в 2.5 раза, но и контролировать её ход по газовой выделению. Интересный результат был получен при использовании каталитических количеств PdCl₂, когда преимущественным результатом являлось образование продуктов межмолекулярной самоконденсации **7**, вероятно, из-за координирующего влияния атома палладия(II). Этим же эффектом обладало и упаривание растворов индивидуальных соединений **6a** и **6b** при пониженном давлении и нагревании до 60 °С, а обратный переход **7**→**6** количественно осуществлялся при кипячении в водном тетрагидрофуране в присутствии каталитических количеств хлорида железа(III), играющей роль кислоты Льюиса.

Схема 3



Так как вопрос оптического расщепления был решен достаточно однозначно и следующим необходимым этапом было удаление хирального вспомогательного агента и выход к энантиомерным циклопентанам. Фрагмент фенилэтиламина в бициклических лактамах был двоясвязанным: с одной стороны, амидной связью, а с другой, аминальной. Попытки высвобождения кислотной функции в стандартных условиях кислотного или щелочного гидролиза амидов **6** не привели к необходимому результату. Тогда аминальная часть в **6b** была восстановлена действием борогидрида натрия в кипящем водном диоксане до амидоспирта **8b**. Полученный амид **8b**, ожидаемо, достаточно легко гидролизовывался в кислой среде с образованием ключевого бициклический лактона (+)-**3**. Аналогичные трансформации из **8a** привели к энантиомеру (-)-**3** (Схема 4). Здесь следует отметить, что указанные трансформации в случае диастеромеров **5** (Схема 2) также успешно осуществлялись с высокой эффективностью.

Схема 4

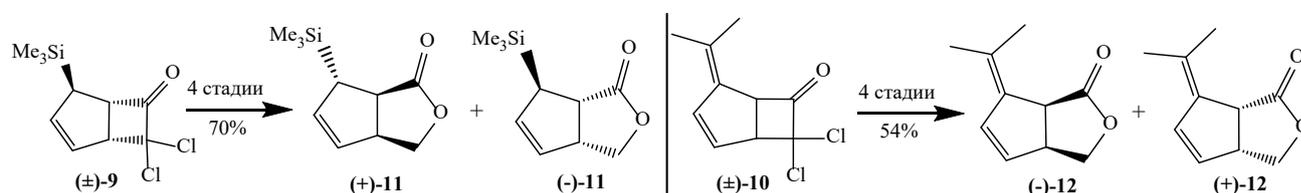


Таким образом был достигнут важный результат на пути решения одной из главных задач исследования, которая заключалась в разработке оригинального способа оптического расщепления рацемического аддукта [2+2]-циклоприсоединения цикlopentadiена и дихлоркетена. Вместе с тем, важным также представлялось определение возможности применения разработанной методологии и для других C(5)-замещенных производных цикlopentadiена, в частности, триметилсилилциклопентадиена и диметилфульвена.

1.2. Энантиомерные (+)- и (-)-6-триметилсилил-3,3а,6,6а-тетрагидро-1H-циклопента[с]фуран-1-оны и (+)- и (-)-6-(1-метилен)-3,3а,6,6а-тетрагидро-1H-циклопента[с]фуран-1-оны

Общность предложенного способа оптического расщепления успешно подтверждена на примерах [2+2]-циклоаддуктов 5-триметилсилилциклопентадиена **9** и диметилфульвена **10** (Схема 5). В обоих случаях последовательности превращений, аналогичные представленным для аддукта **1**, достаточно эффективно приводили к соответствующим энантиомерным производным 3-оксабицикло[3.3.0]окт-6-ен-2-она **11** и **12**.

Схема 5



Кроме того, циклоприсоединение с дихлоркетеном в случае силилированного производного протекало стереоспецифично, приводя к образованию *экзо*-аддуктов, что было подтверждено данными рентгеноструктурного анализа лактона (+)-**11**.⁴ Полученные результаты свидетельствовали о решении первой из поставленных задач исследования, заключающейся в разработке универсального подхода к химическому получению энантиомерных бициклических цикlopентеновых γ -лактонов, перспективы синтетического применения которых предстояло определить в ходе дальнейшей работы.

2. Возможности функционализации энантиомерных бициклических лактонов

Важной частью исследований было изучение химических свойств полученных лактонов в рамках развития их потенциала для синтеза практически значимых цикlopентаноидов и определение наиболее перспективных вариантов базовой функционализации. Исходя из структур многих практически важных цикlopентаноидов, которые содержат, в том числе, гидроксигруппы и кетогруппы в основном остове, основное внимание было посвящено реакциям окислительной функционализации двойной связи, а также раскрытия лактонного цикла.

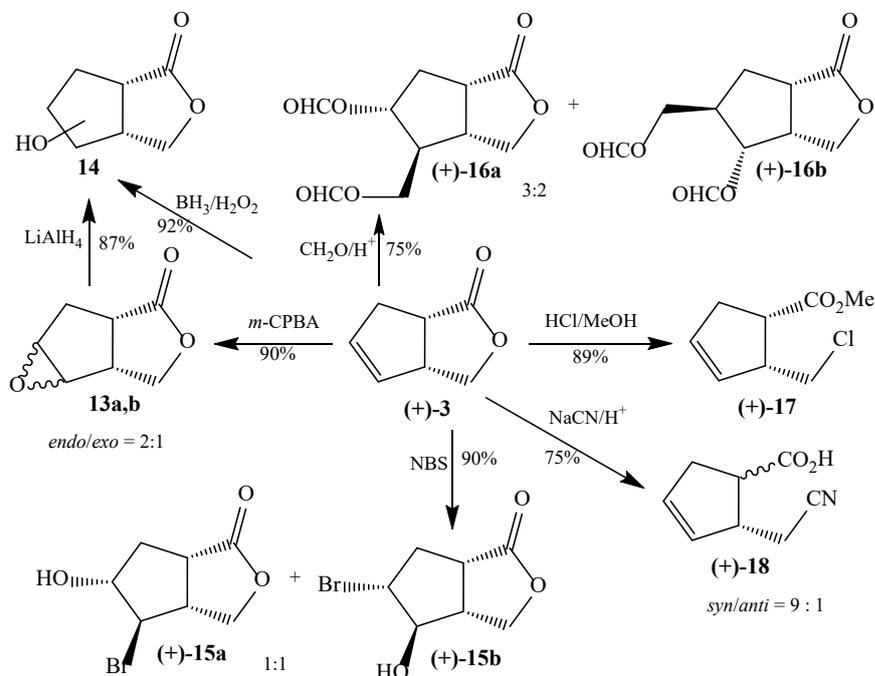
2.1. Аспекты функционализации энантиомерных (+)- и (-)-3,3а,6,6а-тетрагидро-1H-циклопента[с]фуран-1-онов. Формальные синтезы преклавулона А, спинозина А, изо-, нейространов и их энантиомеров

Полученные из цикlopentadiена энантиомерные лактонов представляют интерес в синтетическом плане благодаря разнотипной базовой функционализации: наличию эндоциклической двойной связи и вицинальному дизамещению в цикlopентене в виде сочлененного γ -лактона. С

⁴A.M. Gimazetdinov, S.S. Gataullin, I.S. Bushmarinov [et al.], *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 5754-5758.

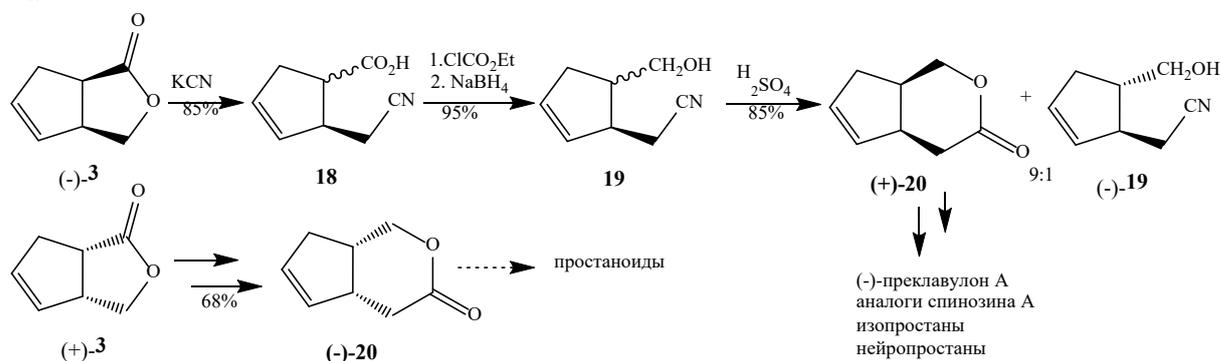
целью введения окси-функции в циклопентановый остов были изучены реакции гидроборирования-окисления, бромгидроксилирования, эпоксицирования и Принса, которые в стандартных условиях проведения приводили к образованию стерео- и региоизомерных смесей соответствующих производных **14-16** (Схема 6). Из них хорошо разделимы с помощью колоночной хроматографии на силикагеле оказались только эпокисы **13**.

Схема 6



Расщепление γ -лактонных участков бициклов классическими методами основного и кислотного катализа, из-за обратимости процессов, оказалось трудноосуществимым. Однако, при использовании метанольного раствора хлористого водорода из лактона (+)-**3** было получено хлорпроизводное (+)-**17** с высоким выходом. Также эффективным вариантом оказалось проведение термической реакции циклораскрытия цианид-анионом, которая осуществлялась при нагревании раствора (-)-**3** с KCN в диметилсульфоксиде до 180 °С с образованием цианида **18**, в виде 9:1-смеси *син*- и *анти*-эпимеров (Схема 7).

Схема 7



На основе результатов циклораскрытия, полученных в опытах с цианистым калием, была успешно осуществлена гомологизация исходных γ -лактонов **3** в δ -лактоны **20**. Что касается образования неотделимых эпимерных *транс*-цианокислот **18** на первой стадии, то оно объясняется изомеризацией в карбоксинесущих центрах в довольно жестких условиях реакций. Тем не менее, полученная из энантиомера (-)-**3** смесь цианокислот **18** без разделения была превращена в смесь смешанных ангидридов, которые, далее были восстановлены борогидридом натрия до спиртов **19**. Кислотный гидролиз полученной смеси сопровождался образованием из основного эпимера

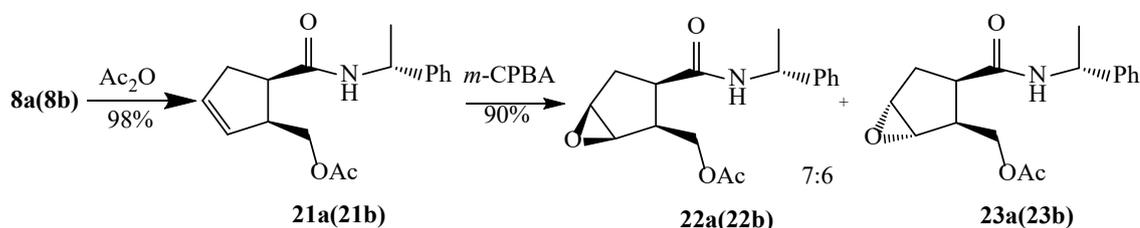
19 лактона (+)-**20**, в то время как *транс*-изомер (-)-**19** не претерпевал изменений и был легко отделен от основного продукта в ходе последующей очистки на силикагеле. Осуществленный таким образом синтез привел к синтетически ценным интермедиатам, из которых (+)-**20** был ранее успешно использован в синтезах ряда практически значимых циклопентаноидов, таких как преклавулона А, аналогов спинозина А, изо- и нейропростанов.⁵ В свою очередь, впервые полученный энантиомерный (-)-**20** представляется довольно перспективным соединением для развития подходов к простаноидам и родственным им структурам.

2.2. Окислительные трансформации диастереомерных предшественников (+)- и (-)-**3,3a,6,6a**-тетрагидро-1H-циклопента[с]фуран-1-онов

Недостаточная селективность и трудности, связанные с разделением продуктов окислительных трансформаций двойной связи бициклических лактонов **3**, подтолкнули к изучению превращений диастереомерных предшественников лактонов, чьи свойства, очевидно, должны были оказывать большее влияние, как на стерео- и региоселективность процессов, так и на возможности разделения продуктов.

Эпоксидование моноциклических диастереомерных предшественников лактонов *m*-хлорнадбензойной кислотой. Вопреки ожиданиям, эпоксидование действием *m*-CPBA моноциклических амидоспиртов **8a,b**, приводило к образованию сложной смеси соединений. В свою очередь, их ацетаты **21** при вовлечении в данное превращение приводили к 7:6-смесям *эндо*- и *экзо*-продуктов **22** и **23**, легкоразделяемых колоночной хроматографией на силикагеле (Схема 8). При сравнении этого стереохимического результата с опытами по эпоксидаванию лактонов **3** (Схема 6), было отмечено очевидное усиление фактора стерического отталкивания, что приводило к увеличению относительного содержания *экзо*-эпоксидов в смесях.

Схема 8



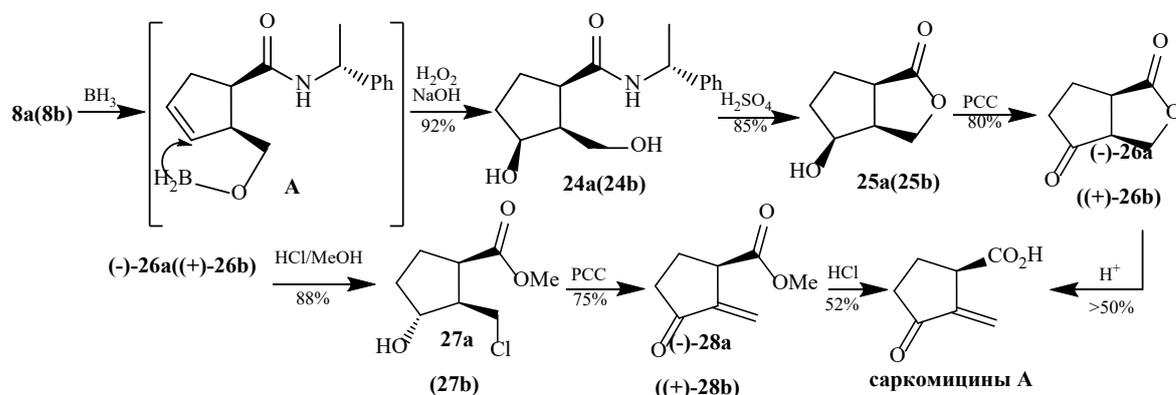
Реакция гидроборирования-окисления диастереомерных моноциклических амидоспиртов. Синтезы метилового эфира саркомицина А, циклосаркомицина и их энантиомеров. При вовлечении в реакцию гидроборирования-окисления амидоспиртов **8** ожидалось осуществление внутримолекулярного гидроборирования, контролируемого ОН-группой (см. **A** на схеме 9).⁶ При экспериментальной проверке, действительно, соединения **8** трансформировались исключительно в диолы **24**, кислотный гидролиз которых приводил к гидроксилактонам **25**. Возможности синтетического применения полученных соединений были продемонстрированы двумя переходами, приводящими к известным предшественникам саркомицина А: метиловым эфирам **28** и циклосаркомицинам **26**, обладающим антибиотическими и противораковыми свойствами. Непосредственное окисление индивидуальных гидроксилактонов **25** действием пиридинийхлорхромата приводило к быстрому образованию энантиомеров циклосаркомицина **26** с выходом 80%. С дру-

⁵L.F. Tietze, C. Stadler, N. Boehnke [et al.], *Synlett*, **2007**, 3, 485-487.

⁶R.-A.F. Rarig, M. Scheideman, E. Vedejs, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, № 29, 9182-9183.

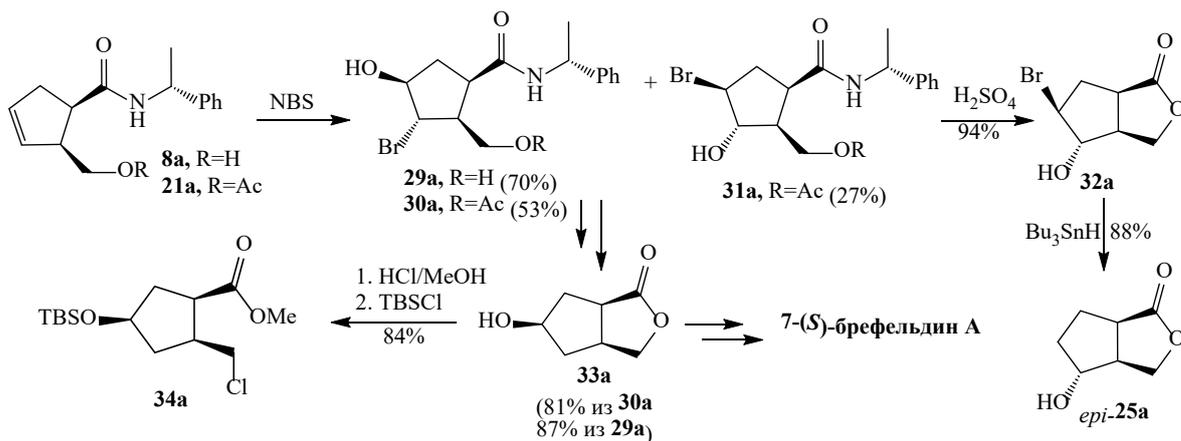
гой стороны, окисление, осуществленное после раскрытия лактонного цикла метанольным хлористым водородом в **27**, приводило к другим прекурсорам саркомицинов А – оптически чистым метиловым эфирам **28**.

Схема 9



Реакция бромгидроксилирования диастереомерных амидоспиртов и их ацетатов. Формальные синтезы энантиомеров брефельдина А и саркомицина А. Для оценки влияния электростатических и стерических факторов заместителей, в реакции бромгидроксилирования были вовлечены, как амидоспирты **8**, так и их ацетаты **21**. Так, при использовании соединений **8a**, наблюдалось стерео- и региоселективное образование преимущественно соединения **29a**. В свою очередь, ацетат **21a**, в таких же условиях стереоселективно трансформировался в 2:1-смесь бромгидринов **30a** и **31a**. Что касается соединения **31a**, то, после кислотного гидролиза и радикального восстановительного дебромирования лактона **32a**, он был трансформирован в гидроксипроизводное *epi*-**25a**, которое, как и его эпимер, далее может быть использован в синтезе саркомицина и его аналогов. В свою очередь, из спирта **29a** и ацетата **30a** аналогичным образом был синтезирован известный предшественник брефельдина А – лактон **33a**, из которого, после кислотного расщепления и силилирования, был синтезирован новый циклопентеновый интермедиат **34a** с высоким выходом.

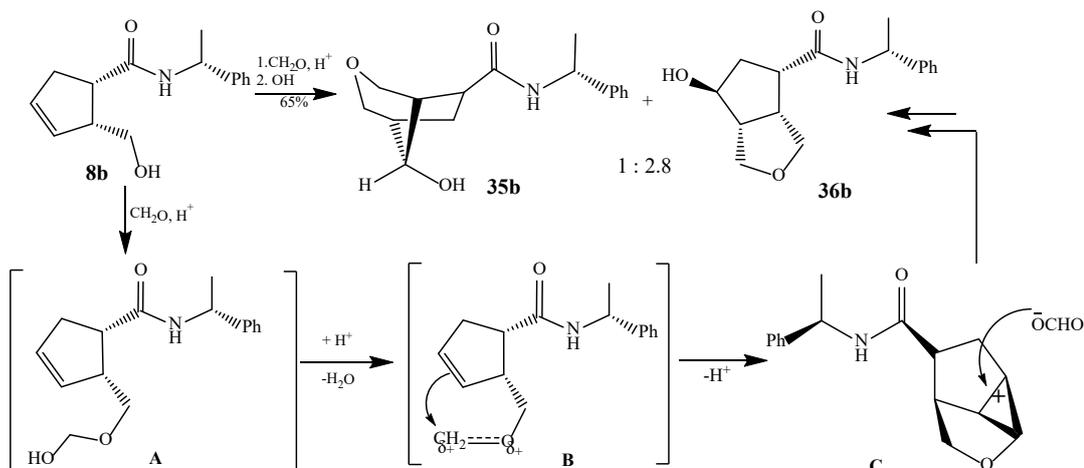
Схема 10



Превращения в условиях реакции Принса. При изучении реакций Принса амидоспиртов **8** и их предшественников бициклических лактам-аминалей **6** были получены достаточно неожиданные результаты. Так, в типовых условиях данного превращения (CH_2O , HCO_2H , кислотный катализ, кипячение) амидоспирт **8b** превращался в смесь малостабильных формиатов и соответствующих им спиртов, которые без выделения были подвергнуты обработке метилатом натрия в

метаноле, что привело к двум основным бициклам **35b** и **36b** с высоким выходом в соотношении 1:2.8 (Схема 11).

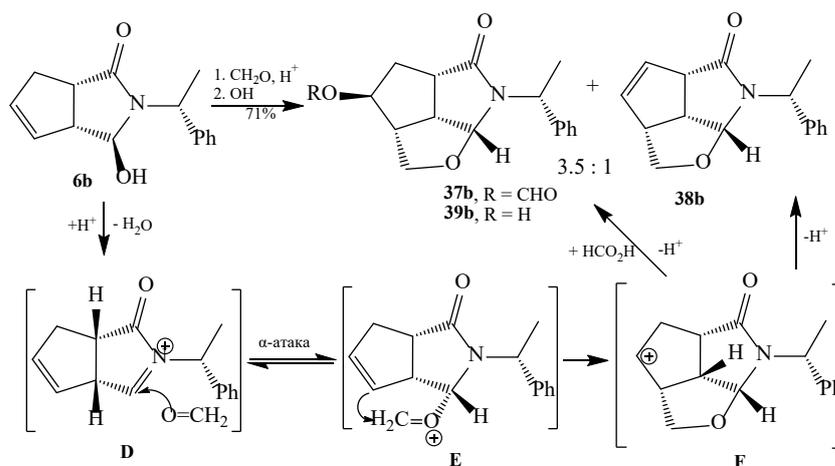
Схема 11



Структуры полученных бициклов **35b** и **36b** были установлены на основании спектров ЯМР ^1H и ^{13}C , а также данным двумерной спектроскопии (COSY, NOESY, HMBC). В предложенном механизме, реакция начинается с образования «первичного» полуацетала **A**, который после дегидратации образует оксокарбениевый интермедиат **B**. Для него, в принципе, возможны два варианта атаки нуклеофила в **C**, приводящие после щелочной обработки к бициклам **35b** и **36b** соответственно.

В свою очередь, использование бициклических лактам-аминалей **6**, согласно ожиданиям, должно было ограничить возможное влияние гидроксильной группы за счет жесткости структуры. Однако, несмотря на изменение природы гидроксильной группы и ограничения её в подвижности, реакция Принса бициклического олефина **6b** также сопровождалась циклизацией с образованием пары соединений: **37b** и **38b**, которые были разделены колоночной хроматографией на силикагеле (Схема 12). Последующая реакция основного продукта **37b** с метилатом натрия в метаноле приводила к соответствующему спирту **39b**, структура которого была подтверждена данными двумерных спектров ЯМР его *трет*-бутилдиметилсилилового эфира.

Схема 12

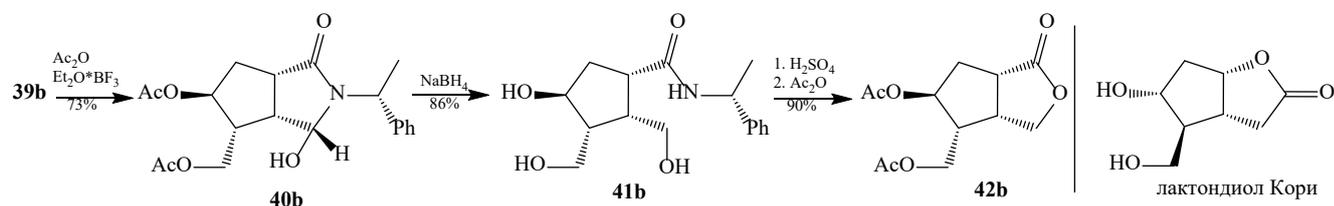


Относительно возможного механизма превращений, можно предположить, что атакующий двойную связь оксокарбениевый интермедиат не свободен, а связан с аминальным центром. Реакция протекает через оксокарбениевый ион **E**, который образуется *in situ* из ацилиминиевого катиона **D** путем присоединения CH_2O . Хотя в **D** катионный центр плоский и допускает подход

СН₂О с обеих сторон и генерирование эпимерного **E** интермедиата, тем не менее, в итоге образуется только интермедиат **F** в результате присоединения СН₂О из пространственно затрудненной α -области в **E**. Далее, стабилизация **F** может представлять собой как присоединение внешнего нуклеофила (НСО₂Н) из β -области (**37b**), так и выбросом Н⁺ с образованием олефина **38b**. Таким образом, стерический контроль этого превращения осуществляется со стороны самой структуры исходного соединения.

Полученные в результате реакции Принса трициклические производные, как и бициклические из амидоспиртов, представляются удобными хиральными матрицами, которые могут найти применение в синтезе различных оптически активных циклопентаноидов. Один из таких вариантов был рассмотрен на примере трициклического спирта **39b**. При этом, попытки удаления хирального вспомогательного соединения в жестких условиях кислотного и щелочного гидролиза амидов, а также дебензилирования действием гидрогенолиза (H₂, Pd/C) были безуспешными. Вероятно, «чашеобразное» строение соединения **36b** с фенилэтильным заместителем при атоме азота создавало серьезные пространственные затруднения. Результативным оказалось расщепление фуранового кольца в условиях ацетолиза (Ac₂O–Et₂O·BF₃), в результате которого с выходом 73% был получен диацетат **40b**. Дальнейшее борогидридное восстановление латентной альдегидной группы соединения **40b** сопровождалось гидролизом ацетатных групп и приводило к триолу **41b**, который после кислотного гидролиза и ацилирования был трансформирован в диацетат **42b** (Схема 13). Полученное в результате четырехстадийной последовательности соединение **42b** в дезацетилированном виде представляет собой брутто-изомер лактондиола Кори, а анализ его стереохимии и функционализации открывает перспективы для использования в синтезе различных циклопентаноидов, в том числе изопростанов, карбациклинов, карбануклеозидов и их аналогов.

Схема 13



Таким образом, на основе продуктов оптического расщепления [2+2]-аддукта дихлоркетена и циклопентадиена получен ряд важных циклопентаноидов, представляющих, как самостоятельный интерес, так и имеющих важное значение в синтезе сложных биологически активных соединений. Однако, следует отметить, что выбранные в качестве ключевых производных бициклические энантиомерные лактоны в изученных подходах к функционализации проявили себя неоднозначно. С одной стороны, успешными оказались варианты кислотного и основного расщеплений лактонного цикла, но, с другой, рассмотренные типовые реакции введения окси-группы по месту двойной связи протекали с невысокой селективностью. Кроме того, за исключением эпоксидов, продукты изученных превращений оказывались трудноразделимыми в условиях простой колоночной хроматографии. Более эффективными для использования оказались диастереомерные предшественники лактонов, на основе которых и были получены многообещающие результаты. В целом, изучение химических свойств энантиомеров из циклопентадиена позволили определить ряд перспективных вариантов превращений, как двойной связи, так и лактонной части. На следующем этапе работы внимание было посвящено более функционализированным, а, следовательно, более перспективным бициклическим лактонам на основе триметилсилилциклопентадиена. Последние, за счет большей стерической загруженности, имеют значительно больший потенциал для обеспечения селективности различного рода превращений.

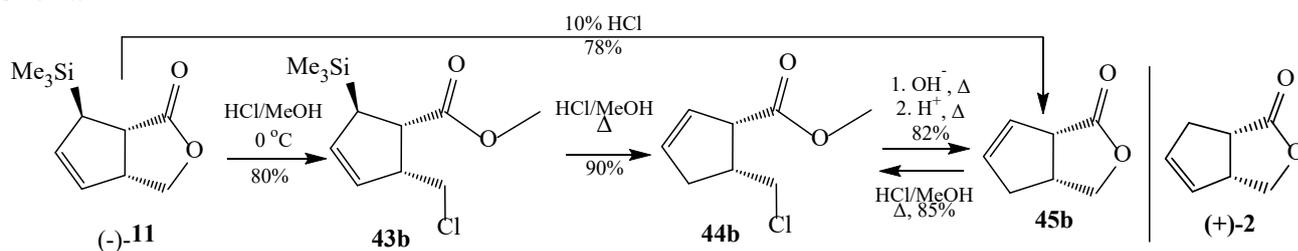
2.3. Энантиомерные (+)- и (-)-6-триметилсилил-3,3а,6,6а-тетрагидро-1Н-циклопента[с]фуран-1-оны

Накопленный экспериментальный материал, касающийся возможных синтетически важных вариантов функционализации энантиомерных бициклических лактонов **2**, позволил перейти к изучению реакционной способности их аллилсилановых аналогов **11**, с которыми были связаны наибольшие синтетические перспективы, благодаря наличию сразу трех фиксированных стереоцентров и полной базовой функционализированности циклопентанового фрагмента. Кроме того, своеобразная химия аллилсиланов представляла самостоятельный интерес для исследований подобных структур. При этом, учитывая наличие в структуре реакционноспособного и объемного аллилсилана, исследования были направлены на изучение химических свойств исключительно лактонов на предмет влияния силильного заместителя на результаты превращений. Также основной упор был сделан не на простое расширение вариантов базовых трансформаций, а на осознанный выбор и углубленное изучение наиболее интересных и перспективных в направленном синтезе.

2.3.1. Функционализация лактонной части бициклических аллилсиланов

Кислотное расщепление. В разделе 2.1 отмечалась сложность дециклизации γ -лактонов **3** путем приложения классических гидролитических методов, заключающаяся в обратимости процессов. В случае силилированных производных **11** к этому добавлялась склонность аллилсиланового фрагмента к протодесилилированию по S_N2' -механизму в кислых средах. Тем не менее, расщепление лактонного фрагмента в рамках направленных синтезов циклопентаноидов являлась одной из главных задач. Перспективным оказался вариант использования безводного метанольного раствора хлороводорода. Так, при 0 °С реакция с бициклом (-)-**11** приводила исключительно к продукту раскрытия лактонного кольца – метиловому эфиру **43b** (Схема 14). В тоже время, увеличение температуры взаимодействия, вплоть до кипячения, действительно сопровождалось протодесилилированием, приводя к циклопентену **44b**. Данный процесс протекал и при кипячении лактона (-)-**11** в среде 10%-ного хлористого водорода и тетрагидрофуране с образованием бицикла **45b**, региоизомерного по двойной связи (+)-**2**, который также может быть получен последовательностью щелочной и кислотных обработок циклопентена **44b**.

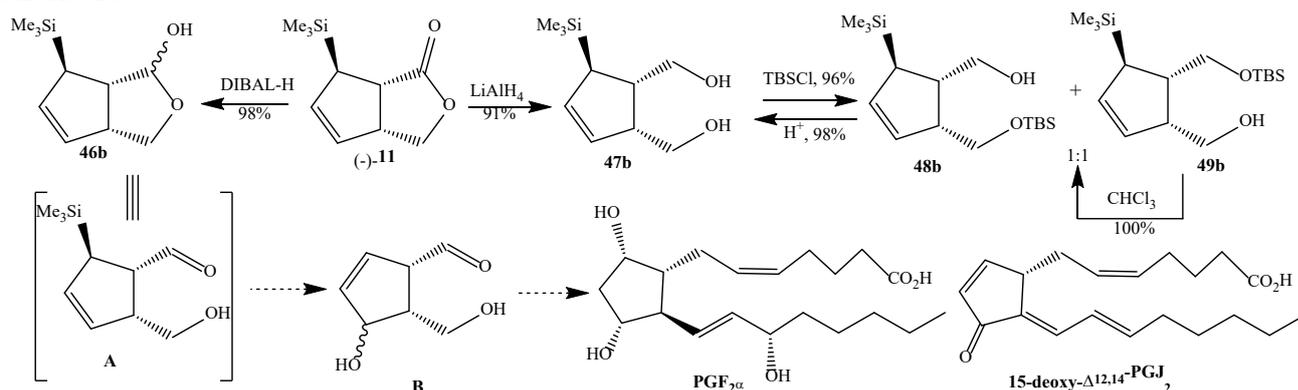
Схема 14



Восстановительные трансформации лактонного кольца бициклических аллилсиланов. Среди биоактивных циклопентаноидов, простагландины занимают заметное место, как высокоактивные биологические агенты и, поэтому одним из основных показателей ценности каждого нового циклопентанового интермедиата является удобство его использования применительно к синтезу этого класса органических веществ. В этом контексте, лактонный цикл рассматриваемых базовых соединений представляется удобной платформой построения важнейших элементов структуры простаноидов – боковых цепей. В связи с этим были рассмотрены варианты восстановительной трансформации лактонного цикла соединения (-)-**11**, для которого возможны два итоговых результата: образование лактола **46b** действием диизобутилалюминий гидрида или

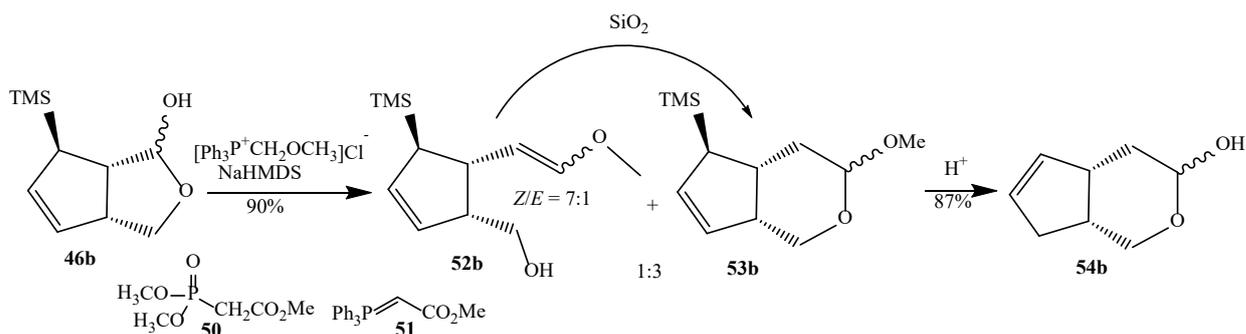
диола **47b** при взаимодействии с алюмогидридом лития (Схема 15). При этом бицикл **46b** *a priori* обладал определенным преимуществом за счет разнотипной функционализации и содержания в структуре латентной альдегидной функции (см. **A**), которое, вместе с дополнительными трансформациями остова (например, **B**), позволяло непосредственно осуществлять этапы построения α -боковых цепей простагландинов. С другой стороны, спирт **47b** требовал дополнительных усилий по созданию аналогичных возможностей. В этой связи успешным оказалось моносилилирование структуры **47b** в виде объемных TBS-эфиров **48b** и **49b**, которые хорошо разделялись в условиях колоночной хроматографии на силикагеле и тем самым также открывали определенные синтетические перспективы.

Схема 15



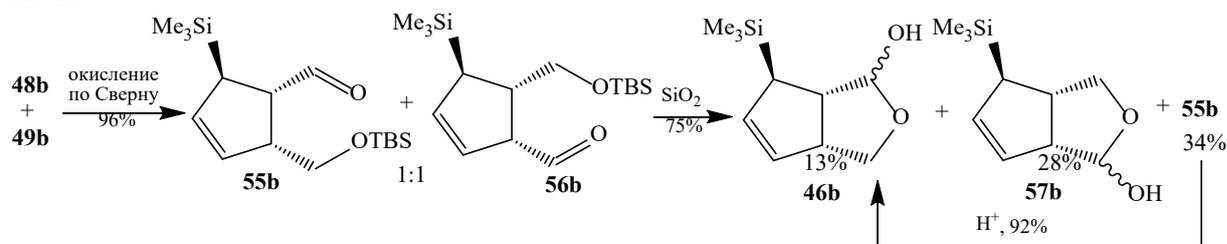
Лактольная часть соединения **46b** была вовлечена в ряд реакций олефинирования: с одной стороны, одноуглеродного удлинения по Виттигу с использованием фосфониевой соли метоксиметилхлорида, а, с другой, в реакциях введения двухуглеродных фрагментов с фосфонатом **50** и илидом **51**. Первое из упомянутых превращений было необходимо для построения α -боковой цепи простагландинов, вследствие наличия и характера геометрии двойной связи данного участка целевых структур. Как оказалось, реакция Виттига лактола **46b** с илидом из метоксиметилтрифенилфосфоний хлорида протекала с образованием 7:1-смеси *Z*- и *E*-изомерных енол-эфиров **52b** и эпимеров метоксилактола **53b** с высоким выходом. Однако, наличие свободной гидроксильной группы в соединениях **52b** при очистке колоночной хроматографией на силикагеле приводило к их практически полной конверсии в смесь δ -метоксилактолов **53b**. Попытка гидролитического удаления метоксигруппы **53b** в кислой среде, с целью соответствующего получения бициклического δ -лактола, сопровождалась нежелательным протодисилированием, приводя к циклопентену **54b**. Кроме того, латентная альдегидная группа соединения **46b** оказалась инертной при попытках введения двухуглеродных фрагментов олефинированием как по Виттигу с илидом **51**, так и по Хорнеру-Уодсворту-Эммонсу с фосфонатом **50** в типовых условиях (Схема 16).

Схема 16



Обнаруженные сложности использования γ -лактольного фрагмента при построении боковых цепей способствовали рассмотрению альтернативных подходов из моносилилированных производных диола **47b**. Следует отметить, что попытки введения в структуру **47b** других защитных групп, таких как мезильная, тозилная, ацетатная или бензильная, а также замена на них в производных **48b** и **49b** были признаны неэффективными из-за протекания нежелательных побочных процессов (фуранизация, миграция ацетата, десилилирование). В рамках последующей работы по введению боковых цепей была изучена возможность трансформации полученных спиртов в соответствующие альдегиды путем прямого окисления смеси полученных региоизомеров **48b+49b**, в расчете на более позднее разделение их производных. Действительно, в ходе их окисления по Сверну происходило гладкое образование соответствующих региоизомерных альдегидов **55b+56b**, которые характеризовались достаточно различающимися хроматографическими подвижностями согласно тонкослойной хроматографии (Схема 17). Однако, стандартная очистка на силикагеле, сопровождалась гидролизом силильных защитных групп с образованием соответствующих неразделимых лактолов **57b+46b**. При этом оказалось, что альдегид **56b** полностью подвергся данной трансформации, тогда как его региоизомер образовывал лактол лишь отчасти. Таким образом, в дальнейшем разделение региоизомеров осуществлялось на стадии образования спиртов, а альдегиды вовлекались в реакции без предварительной очистки.

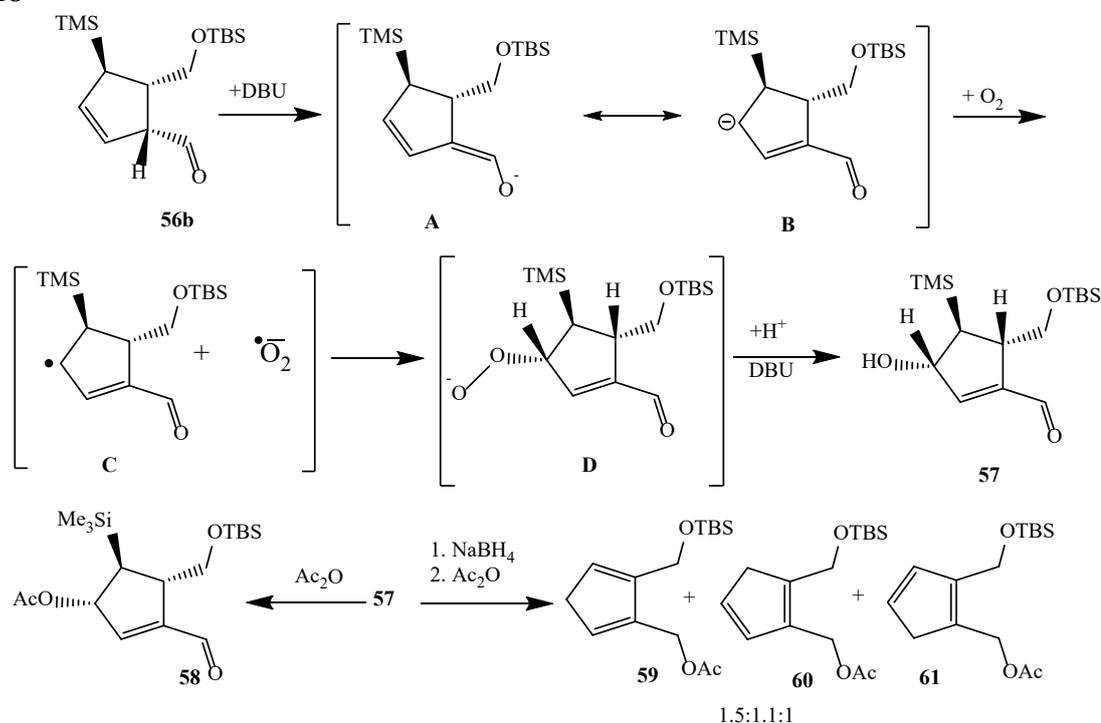
Схема 17



Отмеченная низкая стабильность региоизомера **56b**, вероятно, объясняется легкой енолизацией альдегидной группы, благодаря промежуточной стабилизации за счет сопряжения с двойной связью в цикле (см. **A** на схеме 18). Учитывая то, что большинство простагландинов характеризуются взаимным *транс*-расположением боковых цепей относительно плоскости циклопентанового кольца, была предпринята попытка эписмеризации в соединении **56** хирального центра, связанного с альдегидной группой. Для этого сырой циклопентеновый альдегид **56b** был испытан в условиях реакции изомеризации действием 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU) в кипящем толуоле. Однако, в результате был получен гидроксисеналь **57**, образующийся в ходе необычного регио- и стереоселективного окисгенирования аллилсиланового фрагмента. Структура данного соединения была подтверждена данными спектров 2D-ЯМР и ИК и, несмотря на высокий выход, продукт был достаточно лабильным при хранении, как в индивидуальном виде, так и в виде растворов (хлороформ, хлористый метилен, ацетон). Для более точного подтверждения наличия в структуре гидроксильной группы, а также с целью повышения стабильности, гидроксильная группа альдегида **57** была ацилирована до ацетата **58**. В другом варианте функционализации альдегида **57** борогидридным восстановлением происходило быстрое образование нестабильного при хранении и в условиях колоночной хроматографии соединения, попытка стабилизации ацилированием которого без выделения приводила к (1.5:1.1:1)-смеси ацетатов **59+60+61**. Относительно причин получения соединения **57**, можно отметить, что реакции автоокисления различных ненасыщенных соединений достаточно хорошо известны и, как правило, протекают по «кислород-еновому» или «енолятному» механизмам. Согласно ряду проведенных исследований, показавших прямое участие DBU в превращении, для объяснения полученного результата

был предложен достаточно редкий механизм «карбанион-енолятного» окисления. При этом вначале происходит енолизация альдегидной функции соединения **56b** с генерированием диенового енолята **A**, находящегося в равновесии с интермедиатом **B**, который, в свою очередь, окисляется до **C** молекулой кислорода с переносом электрона и образованием пероксид-аниона **D**, стабилизирующегося протонированной формой DBU до **57** (Схема 18). Кроме того, движущей силой окисления также является и стабилизация α -карбаниона **B** близлежащей силильной группой (α -эффект), а её пространственное расположение оказывает непосредственное влияние на стереоселективность данного превращения. Также был испытан и ряд сильных оснований (KOH, NaOH или MeONa) в средах ацетонитрила или метанола. В этих случаях наблюдалось достаточно быстрое расходование исходного соединения (при детектировании методом ТСХ) и появление в реакционной массе продукта **57**, с последующим его быстрым осмолением. Отсутствие подобного результата для случая с DBU может быть связано, прежде всего, с его малой нуклеофильностью.

Схема 18



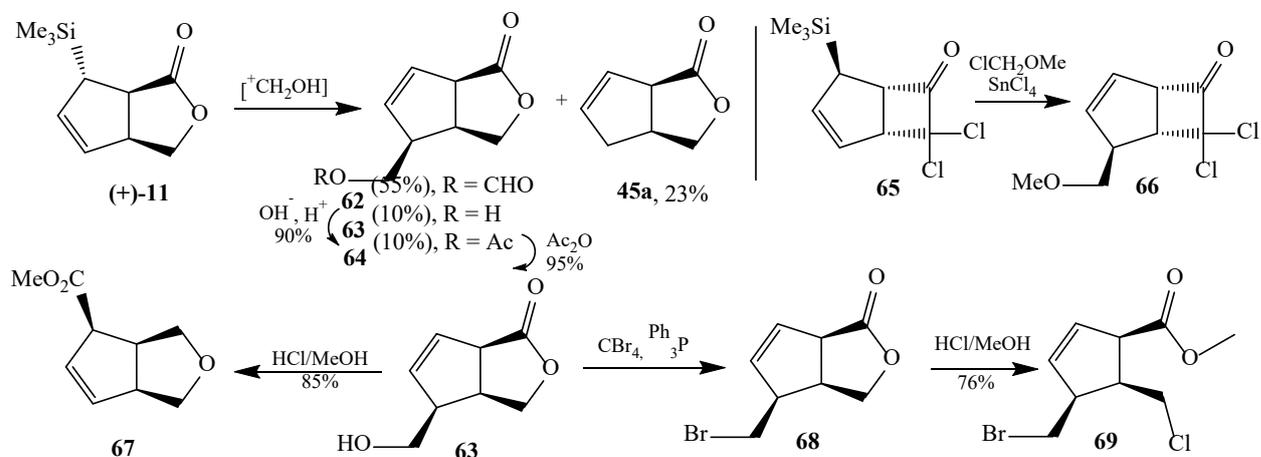
2.3.2. Окислительные трансформации двойной связи бициклических аллилсиланов

Из возможных вариантов окислительных трансформаций двойной связи особый интерес был связан с реакциями Принса и эпоксицирования. Первая из них, вследствие своей неизученности для аллилсиланов подобного строения, а вторая, из-за перспективы осуществления быстрого перехода к аллильной спиртовой структуре в ходе Петерсон-типа фрагментации получаемых лабильных эпоксидов.

Реакция Принса. Помимо теоретического, данное превращение представляло и важный практический интерес, заключающийся в реализации выхода к тризамещенным хиральным циклопентенам введением гидроксиметильного фрагмента электрофильным S_E2' -замещением силановой группы при вероятном стерео- и региоконтроле с ее стороны. В ходе экспериментальной проверки в типовых условиях, действительно, трансформация осуществлялась стереоспецифично, лишь с незначительным протеканием побочного процесса протодесилирования, приводя

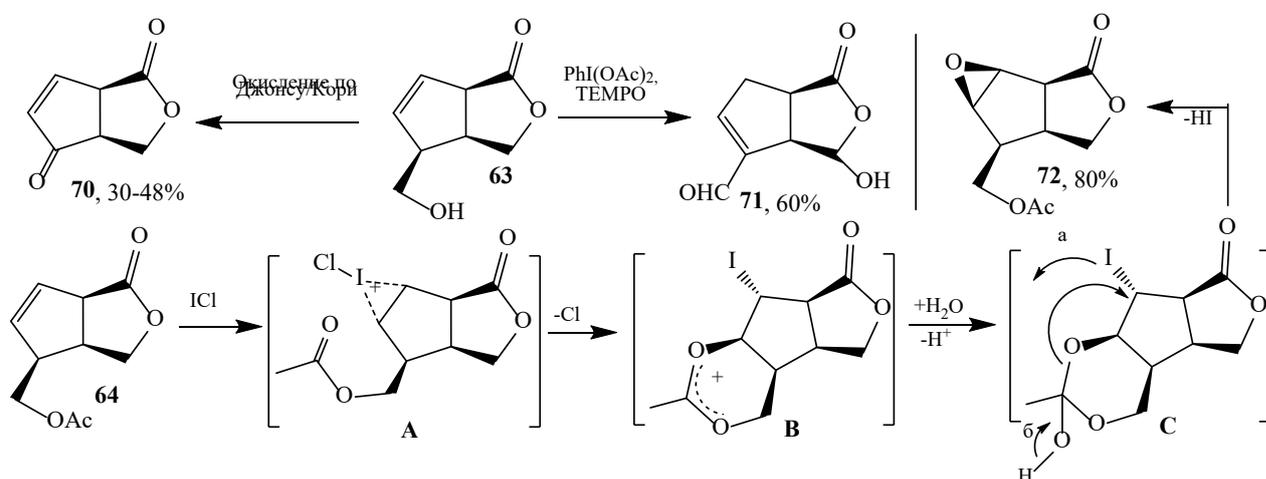
к итоговому образованию смеси соединений **62+63+45a**, которая в ходе дальнейших последовательных взаимодействий с метилатом натрия в метаноле и 10%-ной хлороводородной кислотой в тетрагидрофуране трансформировалась в спирт **63** и продукт **45a**, региоизомерный лактону Грико (+)-**3** (Схема 19).

Схема 19



Что касается стереохимии изученного превращения, то результат оказался достаточно неожиданным, так как по аналогии с алкилированием по Фриделю-Крафтсу схожего с (+)-**11** аллилсилана **65** следовало бы ожидать атаку электрофила с выпуклой стороны бицикла (+)-**11** с образованием соответствующего *экзо*-производного, как **66**. Однако, полученные результаты свидетельствуют об образовании продуктов оксиметилирования в результате атаки $^+\text{CH}_2\text{OH}$ со стороны противоположной Me₃Si-группе. Вероятно, стереоселективность S_E2' -замещения в (+)-**11** и **65** зависит от условий реакции, в частности, если в безводной среде промотируемая SnCl₄ реакция метоксиметилирования хлорметилловым эфиром протекает как *син*-присоединение по отношению к Me₃Si-группе при контроле структурой бицикла, то в реакции Принса (+)-**11** при катализе минеральной кислотой влияние оказывает ориентация силановой группы, что приводит к *анти*-атаке $^+\text{CH}_2\text{OH}$ по отношению к ней. Что касается доказательства структуры **63**, то она была подтверждена как данными NOESY-спектра его ацетата **64**, так и химически, путем взаимодействия с метанольным HCl с образованием производного тетрагидрофурана **67**. Кроме того был осуществлен переход в смешанное галоидпроизводное **69** после последовательных обработок **68** реагентом Кори и HCl-МеОН.

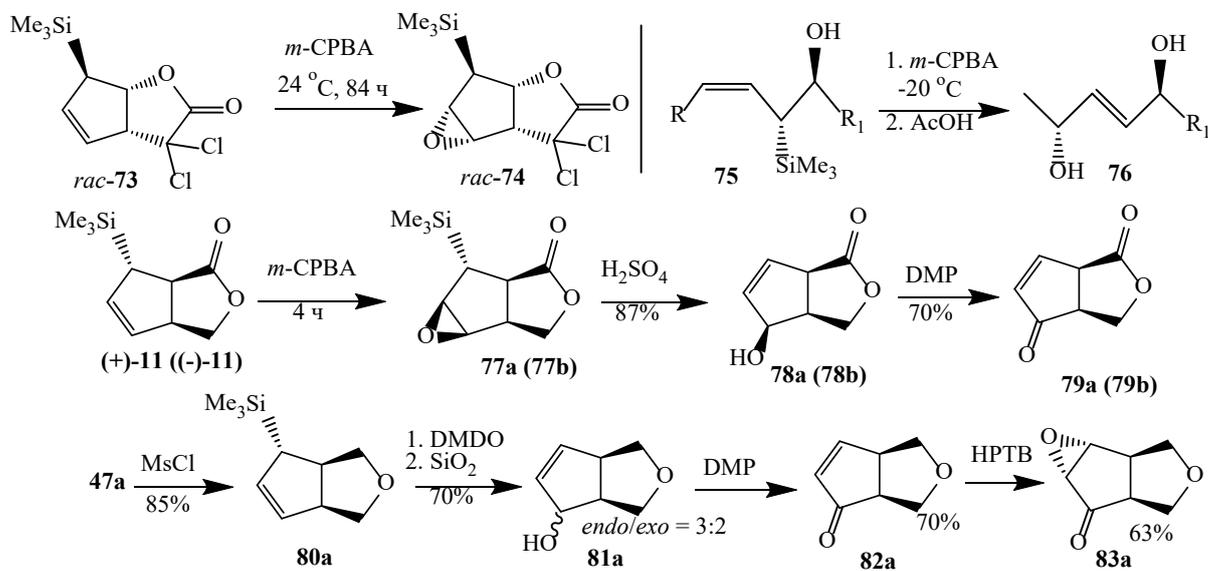
Схема 20



Другими изученными трансформациями, полученных в результате реакции Принса блоков, стали реакции окисления гидроксиметильной группы соединения **63** и попытка иодолактонизации его ацетата **64**. При окислении реагентами Кори и Джонса реакции лактона **63** сопровождалась фрагментацией и приводили к енону **70** с умеренными выходами, а в мягких условиях при ТЕМРО-катализируемом окислении йодбензолдиацетатом, в результате миграции двойной связи и С-Н-окисления, получался альдегид **71** с выходом 60% (Схема 20). Очевидной причиной нежелательных структурных трансформаций в ходе окисления было образование двойной связи в цикле, сопряженной с карбонильной функцией. В свою очередь, вовлечение ненасыщенной связи в ацетате **64** в реакцию йодлактонизации, индуцируемую йодоний-катионом при действии ICl, приводило к неожиданному образованию эпоксилактона **72**. Данные NOESY-спектра указывали на *all-cis*-замещение циклопентанового кольца данного соединения, что свидетельствует в пользу следующего предполагаемого механизма данного достаточно неожиданного превращения. Определяющим фактором, вероятно, является участие соседней ацетатной группы на стадии генерирования йодоний-катиона **A**, который координирует карбонил ацетата, образуя при этом карбакатион **B**. Последний, в свою очередь, присоединяя воду приводит к полуацеталу **C** ортоэфирного типа. Далее, из **C** уход I⁻ (маршрут «а») или H⁺ (маршрут «б») инициируют тандемный процесс образования эпоксида **72**. Таким образом, в ходе изучения стерео- и региоспецифичной функционализации аллилсиланового фрагмента по Принсу получен ряд новых перспективных хиральных циклопентаноидов **63**, **64** и **67-72**, представляющих практический интерес для применения в разработке подходов к биоактивным соединениям.

Реакция эпоксидирования. Известные единичные примеры эпоксидирования, описывают использование *meta*-хлорнадбензойной кислоты (*m*-CPBA), как для циклических, так и ациклических аллилсиланов и указывают на значительную роль объемной силильной группы на стереохимию процесса (см. переходы *rac*-**73**→*rac*-**74** и **75**→**76**, Схема 21). Данный процесс имел важное значение в перспективе дальнейших исследований, так как получаемые в ходе него лабильные *эндо*-эпоксида в кислых или щелочных условиях могли быть легко трансформированы в соответствующие аллиловые спирты. Поэтому было решено достаточно подробно изучить особенности данной трансформации в случае моно- и бициклических производных, а также при использовании в качестве эпоксидирующего агента диметилдиоксирана (DMDO) генерируемого *in situ*.

Схема 21



Особенности эпокси́дирования бициклических аллилсиланов. Наибольшая стереоселективность реакции эпокси́дирования ожидалась в случае тех хиральных субстратов, которые имели напряженную бициклическую структуру. С учетом данного обстоятельства было проведено эпокси́дирование лактонов **11** действием *m*-CPBA, которые достаточно быстро (4 ч) и стереоспецифично трансформировались в лабильные *эндо*-эпоксиды **77**, в ходе кислотной обработки которых были получены соответствующие аллиловые спирты **78** (Схема 21). Дальнейшее окисление **78** с помощью реагента Десса-Мартина (DMP) до интермедиатов **79**, продемонстрировало определенные перспективы перехода аллилсилан→енон в рамках направленного синтеза биоактивных циклопентенонов, в том числе кросс-сопряженных простагландинов. Высокий выход, селективность и скорость реакции, по сравнению с литературными данными,⁷ могли быть объяснены специфической координацией молекулы окислителя по сложноэфирной группе. Для проверки этого предположения были проведены реакции эпокси́дирования бициклического фурана **80a**, достаточно неожиданно спонтанно получающегося в ходе типовой реакции мезилирования диола **47a**. Однако, при использовании *m*-CPBA, дальнейшее окисление сопровождалось образованием неразделимой смеси неидентифицированных соединений, а, в случае применения DMDO *in situ*, происходило образование смеси лабильных *эндо*- и *экзо*-эпоксидов в соотношении 3:2, трансформирующихся в ходе колоночной хроматографии в соответствующие аллиловые спирты **81a**. Далее, после окисления последних до циклопентенона **82a**, эпокси́дирование енонового участка гидроперекисью *трет*-бутилового спирта (НРТВ) стереоспецифично привело к производному **83a**, представляющего синтетический интерес в качестве хиральной матрицы для разработки подходов к широкому ряду природных соединений: полиэфирного антибиотика иономицина, ионофоров Лазалосида и Нонактина, поликетидов ацетогенинового ряда и др.

Относительно стереохимического результата, можно отметить, что невысокая селективность реакции эпокси́дирования фуранового производного подтверждала наличие координирующего эффекта в случае бициклического лактона **11**. В следующем разделе описаны результаты более подробного изучения данной трансформации на ряде моноциклических производных.

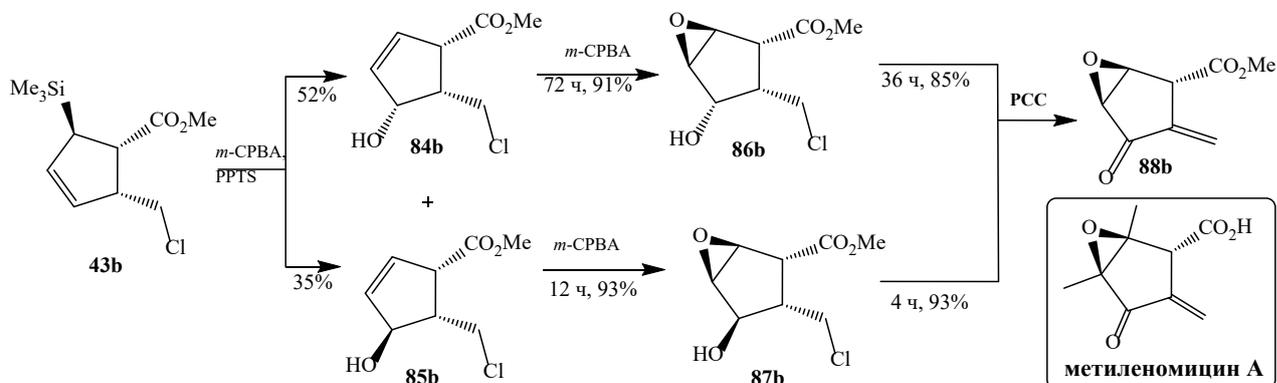
Особенности эпокси́дирования моноциклических аллилсиланов. Для проверки сделанных предположений, а также для оценки синтетических перспектив были изучены реакции эпокси́дирования моноциклических производных, доступных как кислотным, так и восстановительным расщеплениями лактонного кольца.

Эпокси́дирование продукта кислотного расщепления лактонного цикла. Синтез метилового эфира (+)-дидезметилметиленомицина А. При изучении реакции эпокси́дирования соединения **43b**, необходимо было учитывать возможное влияние на стереохимический результат со стороны хлорметильной группы как электростатического фактора, препятствующего координации молекулы окислителя. Действительно, в ходе проводимой в присутствии *пара*-пиридиний-толуолсульфоната (PPTS) реакции, наблюдалось образование смеси *эндо*- и *экзо*-изомеров **84b** и **85b** в соотношении 3:2, которые привлекали внимание как возможные предшественники аналога эффективного антибиотика противоракового действия метиленомицина А **88b** (Схема 22). Как известно, биологическая активность подобных данному соединению кросс-сопряженных структур связана с их способностью к ковалентному связыванию с SH- и NH₂-группами белков-мишеней, эффективность которого в нативной структуре может быть заметно снижена за счет присутствия вицинальных метильных групп, заслоняющих и ослабляющих активированный карбонилем электрофильный оксирановый фрагмент молекулы. Дальнейшее эпокси́дирование полученных индивидуальных соединений селективно приводило к образованию эпоксиспиртов **86b** и

⁷ I. Fleming, B.-W. Au-Yeung, *Tetrahedron*, **1981**, *37*, Suppl. 1, 13-24.

87b, что может быть интерпретировано как результат стерического контроля атаки надкислоты из β -области в случае *цис*-ориентации всех заместителей в циклопентене **84b** и направляющего влияния гидроксила в **85b** (подобный координационный контроль в **151b** затруднен из-за стерических факторов и возможного внутримолекулярного $\{-O-H\cdots Cl-\}$ -связывания). Последующие реакции окисления пиридинийхлорхроматом в обоих случаях сопровождалось элиминированием хлористого водорода и приводили к образованию целевого аналога метиленомицина А **88b**.

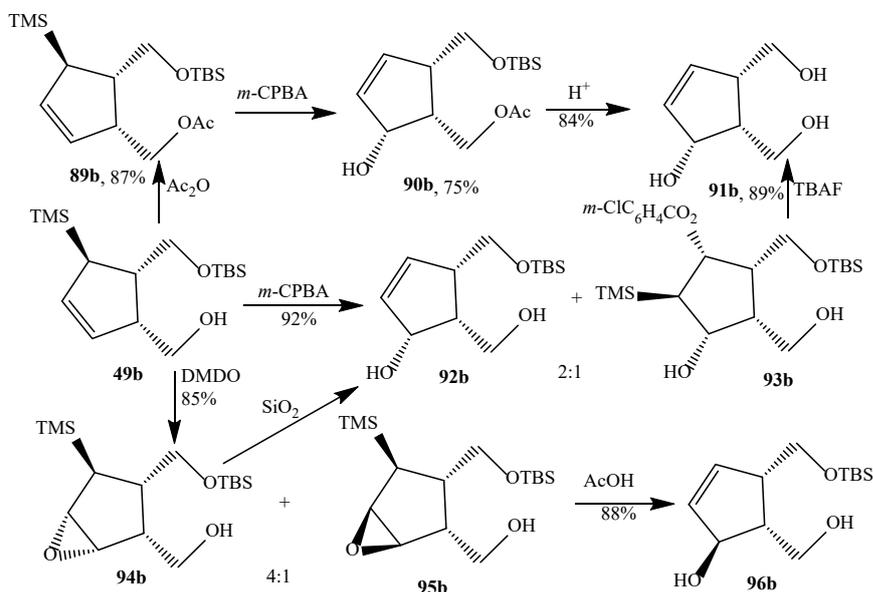
Схема 22



Эпоксидование производных восстановительного расщепления лактонного цикла.

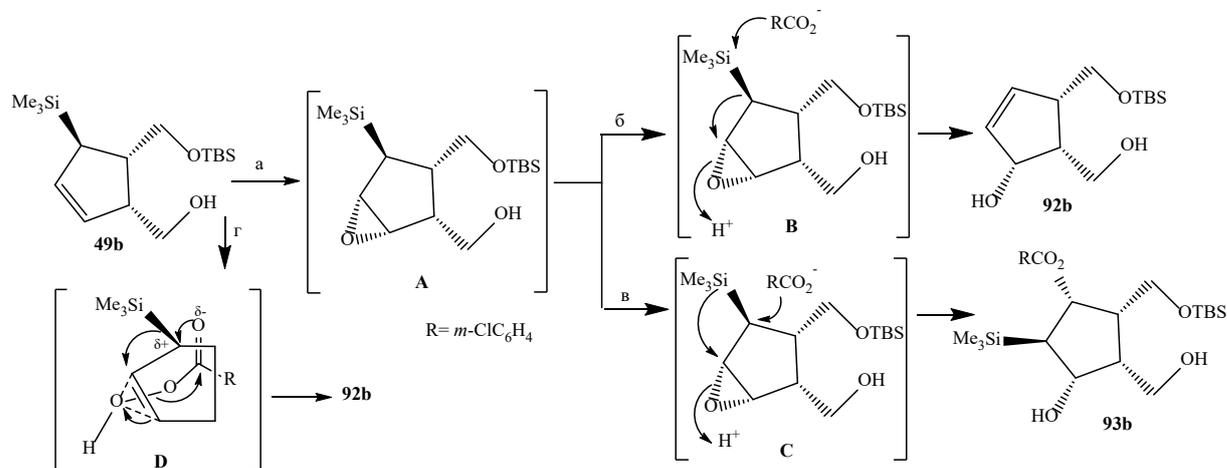
Непосредственное окисление диола **47b** действием *m*-CPBA протекало с образованием большого числа побочных соединений и единственного изомера **91b** с выходом около 40% (Схема 23). В этой связи, в реакцию эпоксидования был вовлечен моносилилированный диол **49b**, в результате чего, помимо основного продукта реакции **92b**, наблюдалось образование довольно необычного побочного пентазамещенного циклопентана **93b**. Структура последнего, кроме двумерных спектров ЯМР, была также подтверждена химически путем обработки тетрабутиламмонийфторидом (ТВАФ) с получением *all-cis*-триола **91b**. В это же время взаимодействие с DMDO, в свою очередь, с высокой стереоселективностью приводило к смеси малостабильных эпоксидов **94b** и **95b** в соотношении 4:1, которые были преобразованы в соответствующие аллиловые спирты **92b** и **96b**. Что касается ацетата **89b**, то после его взаимодействия с *m*-CPBA был выделен единственный продукт **90b**, который в ходе взаимодействия с ионообменными смолами также приводил к триолу **91b**. На схеме 24 представлен предполагаемый механизм взаимодействия **49b** с *m*-CPBA, приводящий к образованию необычной пентазамещенной структуры соединения **93b**. Так, если

Схема 23



образование аллилового спирта **92b** легко объясняется известным процессом протодесилилирования нестабильного эпоксида **A** (интермедиат **B**, путь «а-б»), то второй продукт **63b** может быть получен двумя различными путями: по процессу, схожему с протодесилилированием (интермедиат **C**, путь «а-в»), или в ходе самого эпоксицирования, по согласованному механизму через **D** (путь «г»).

Схема 24



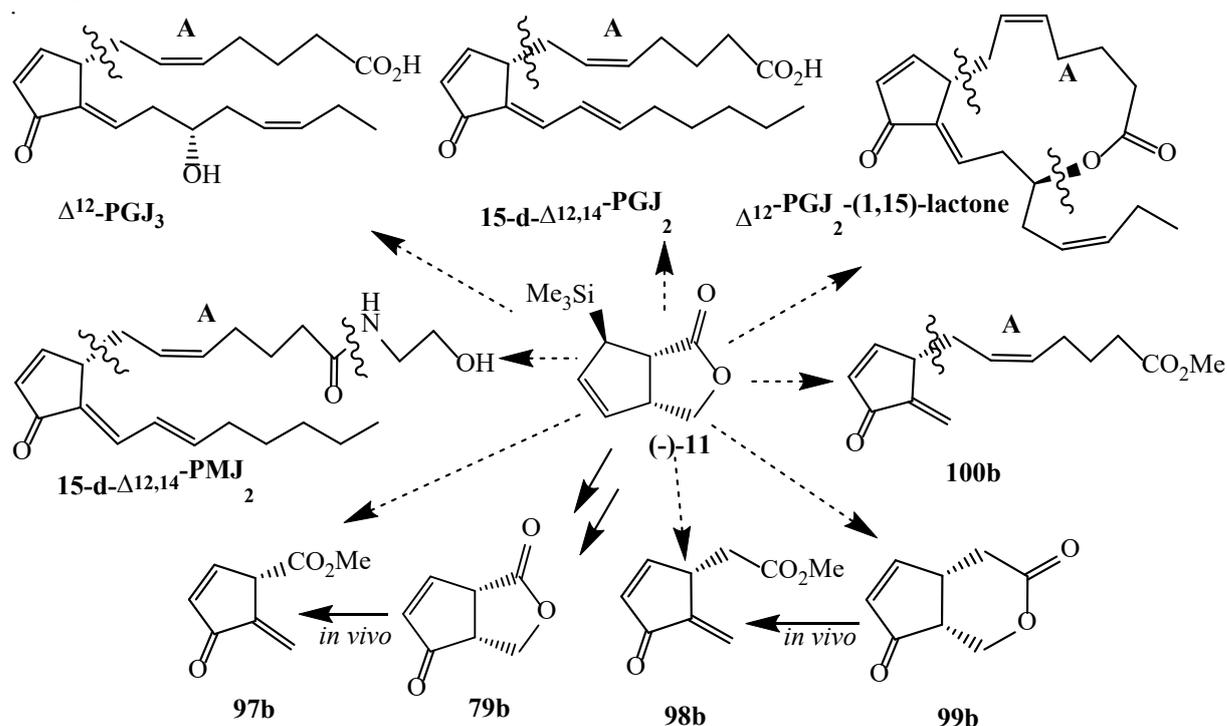
Таким образом, опыты по эпоксицированию моно- и бициклических производных аллилсиланов подтвердили высокий синтетический потенциал данных превращений, особенно в рамках получения циклопентенолов и циклопентенонов. При этом эффективность *мета*-хлорнадбензойной кислоты в ряде случаев оказалась сниженной за счет протекания различных побочных процессов. В свою очередь, использование DMDO, несмотря на некоторое снижение стереоселективности оказалось практичным и удобным во всех рассмотренных вариантах. В этой связи, дальнейшие усилия были направлены на объединение всех ранее полученных результатов в рамках конкретных синтетических последовательностей к более сложным структурам циклопентанов.

3. Энантиомерные (+)- и (-)-6-триметилсилил-3,3а,6,6а-тетрагидро-1H-циклопента[с]фуран-1-оны в синтезе производных бицикло[3.1.0]гексана и кросс-сопряженных циклопентенонов

Структурная близость и характер функционализации полученных синтетических интермедиатов позволили определить, что в качестве наиболее быстро достижимых целей, могут выступить структуры биоактивных циклопентенонов и их аналогов, в том числе практически важных кросс-сопряженных простагландинов (Схема 25). Среди этих соединений особое внимание привлекает 15-дезоксиде- $\Delta^{12,14}$ -простагландин **J₂** благодаря его важной роли как природного ингибитора PPAR γ -рецепторов ядра, ответственных за индукцию апоптоза, воспалительных процессов, репликации вирусов и др. Также выбору этого соединения в качестве основной цели способствовал накопленный материал, касающийся легкой трансформации аллилсиланового фрагмента в еноновый, представляющийся ключевым для проявления активности в подобных структурах. Помимо реализации синтеза простагландина, также было важным изучение возможности получения и свойств других кросс-сопряженных циклопентенонов и их аналогов более простого строения **97b-100b**. Здесь необходимо отметить, что бициклические лактоны **79b** и **99b** постулировались как эквиваленты ациклических форм **97b** и **98b**, способные образовывать их *in vivo*. При

этом, несмотря на конкретизацию цели в виде 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -простагландина J₂, следует подчеркнуть, что это не означало ограничение общих перспектив синтетического использования базовых энантиомерных блоков. Напротив, в случае успешной реализации, приложенная методология открывала путь к другим представителям простаноидов, ввиду значительной близости их строения. Так, например, участок А в соединениях на схеме 25 является наиболее часто встречаемым вариантом α -боковой цепи в биологически важных простагландинах, поэтому разработка и воплощение стратегии его формирования в любом случае будет способствовать созданию общей методологии синтеза.

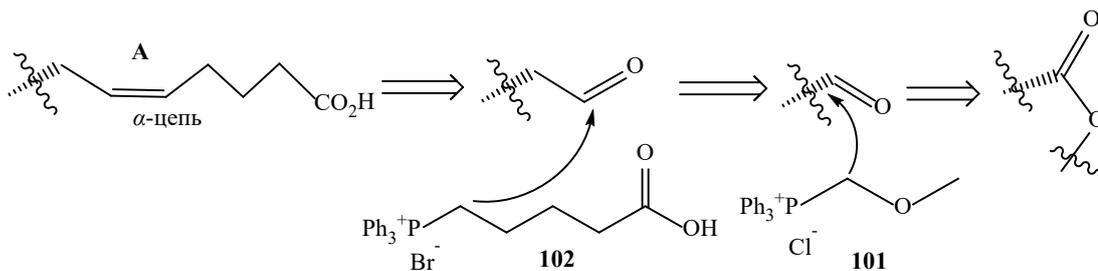
Схема 25



3.1. Одноуглеродное удлинение в рамках развития двухэтапной стратегии построения ненасыщенной α -цепи простагландинов

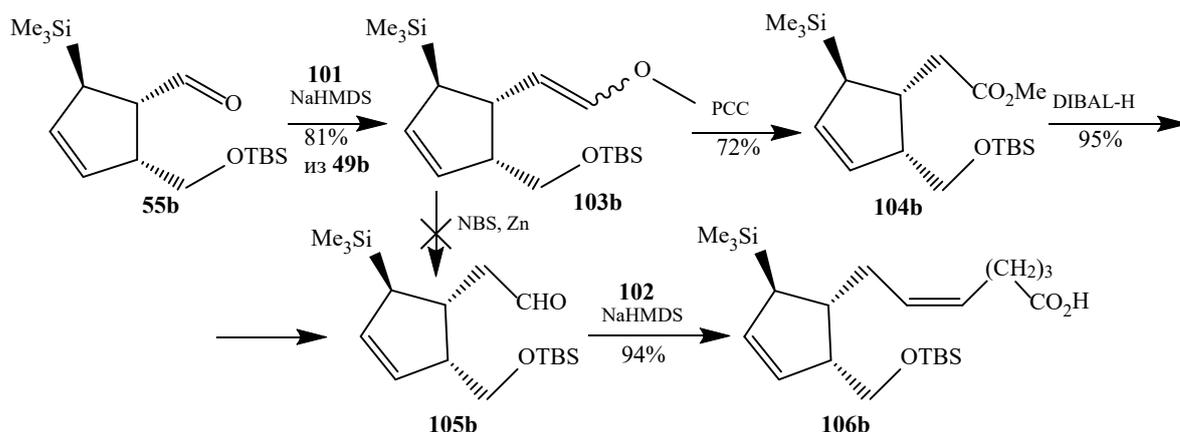
На основе лактона **11** была выбрана двухстадийная последовательность формирования верхней цепи путем двух реакций Виттига: одноуглеродного удлинения и достраивания с образованием двойной связи с требуемой Z-конфигурацией. Эта стратегия подразумевала последовательное получение альдегидных групп и их олефинирование илидами из предварительно подготовленных фосфониевых солей **101** и **102** (Схема 26).

Схема 26



Что касается первой стадии, то использование латентной альдегидной формы γ -лактола осложнялось генерированием свободной гидроксильной группы, поэтому в качестве базовой структуры был выбран альдегид **55b**. При вовлечении последнего в реакцию Виттига с илидом из фосфониевой соли **101** происходило образование 5:1-смеси *E*- и *Z*-изомерных енолэфиров **103b** с выходом 81% в расчете на исходный спирт **49b**. Попытки прямого получения альдегида **105b** реакциями гидролиза или обработкой енолэфирной группы *N*-бромсукцинимидом (NBS) и цинковой пылью успехом не увенчались. Решением послужила двухстадийная последовательность окисления до сложноэфирной группы в **104b** и ее последующего восстановления. Заключительный этап формирования α -боковой цепи с получением производного **106b** не вызвал особых затруднений и был осуществлен в стандартных условиях (Схема 27).

Схема 27

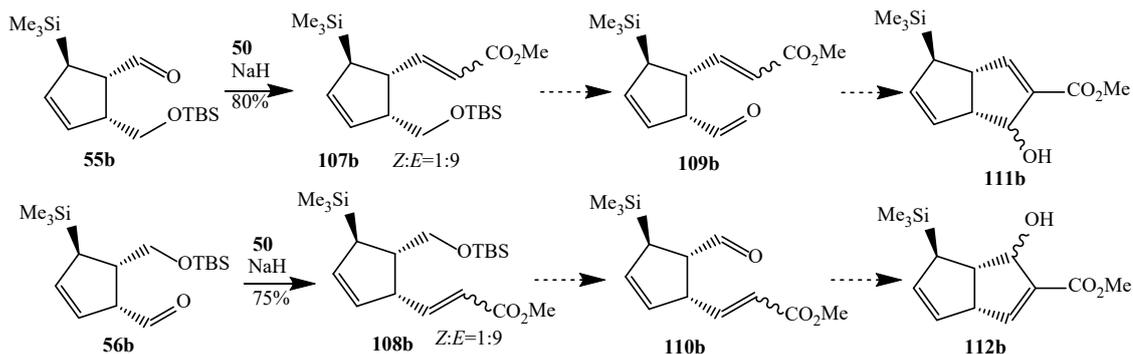


3.2. Двухуглеродное удлинение бокового заместителя в подходах к бициклическим карбоциклам и индуцируемое фторид-анионом циклопропанирование как новый вариант построения функционализированных бицикло[3.1.0]гекс-2-енов

Следующая часть исследования связана с расширением синтетического потенциала разрабатываемого подхода, как в области получения более простых аналогов кросс-сопряженных простагландинов, так и, в общем, в направлении получения сопряженных бициклических структур, в частности карбааналогов простациклина. В этой связи интерес представляло изучение региоизомерных альдегидов **55b** и **56b**, обладающих потенциалом для осуществления различных процессов глубокого структурного изменения путем внутри- и межмолекулярных вариантов сочетания. Так, были изучены реакции олефинирования фосфонатом **50** по Хорнеру-Уодсворту-Эммонсу соединений **55b** и **56b**, в результате которых с высокими выходами были получены соответствующие 1:9-смеси *Z/E*-изомеров **107b** и **108b**, легкоразделимые колоночной хроматографией на силикагеле (Схема 28). Из полученных соединений, в направлении формирования карбациклинного остова, были запланированы соответствующие переходы через альдегиды **109b** и **110b**, которые согласно механизму внутримолекулярной реакции Мориты-Бейлиса-Хиллмана могли быть трансформированы в бициклы **111b** и **112b**.

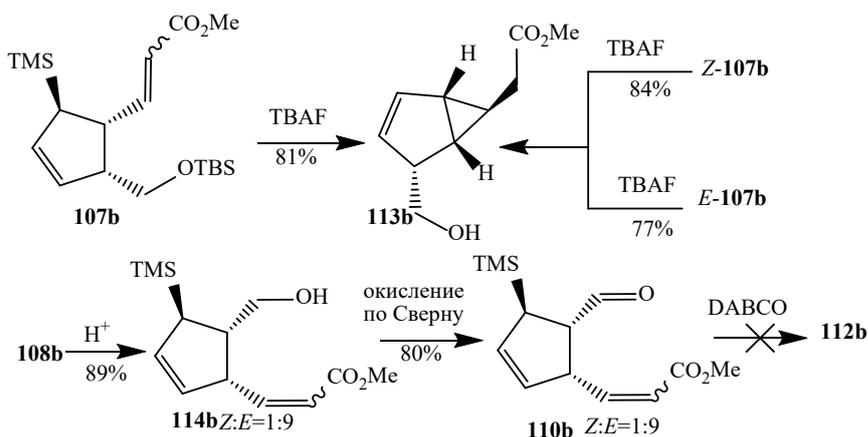
Далее, попытка гидролиза силильной защитной группы как у смеси эфиров **107b**, так и у индивидуальных изомеров, действием тетрабутиламмоний фторида (ТВАФ) в тетрагидрофуране, вместо ожидаемых спиртов, приводила к бициклу **113b** с высокими выходами. В то же время реакция региоизомерного аллилсилана **108b** с ТВАФ протекала с образованием неразделимой смеси продуктов и сопровождалась осмолением реакционной массы. Успешное снятие защитной группы удалось осуществить при использовании ионообменных смол и полученный в результа-

Схема 28



те спирт **114b** в ходе окисления по Сверну приводил к альдегиду **110b** с высоким выходом. К сожалению, попытки вовлечь полученный прекурсор во внутримолекулярную реакцию карбоциклизации Мориты-Бейлиса-Хиллмана в различных условиях (активаторы: DABCO, NR_3 , PR_3 ; растворители: метанол, ацетонитрил, толуол; температура: $0-80^\circ\text{C}$; время: от 10 ч до нескольких дней) были безуспешны, видимо, из-за стерических факторов затрудняющих доступ инициатора к активированной двойной связи **110b** (Схема 29).

Схема 29

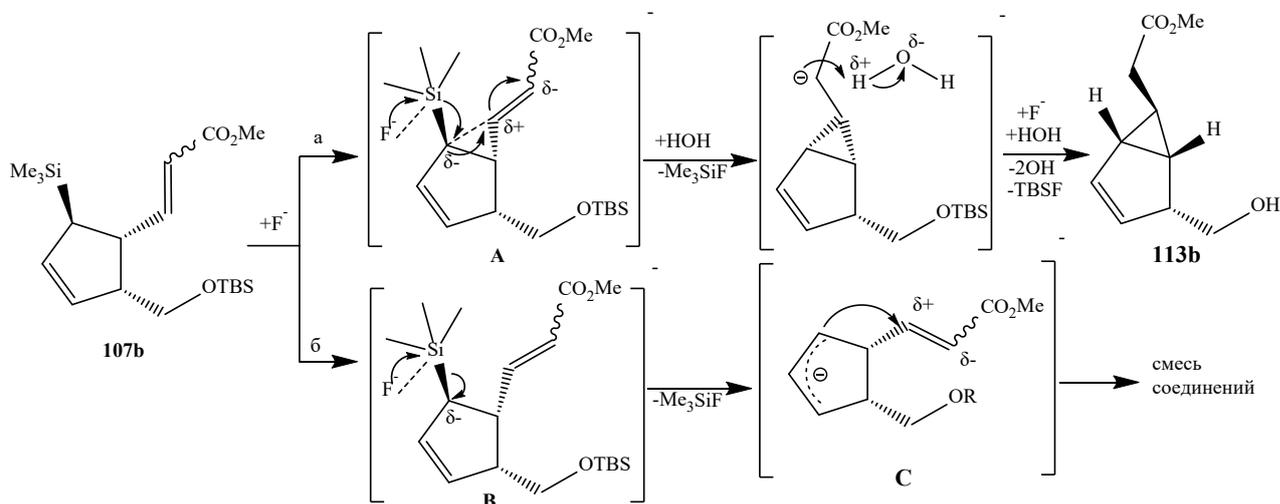


Относительно вероятного механизма, наблюдаемого циклопропанирования можно отметить, что, вероятно, оно может происходить при участии промежуточного аллилового аниона, генерирование которого из аллилсилана возможно в основных средах. Предполагалось, что в переходе **107b**→**113b** наличие в исходной структуре акрилатного фрагмента в благоприятном для циклизации пространственном расположении способствует протеканию циклопропанирования по «пуш-пульному» механизму (путь «а») (Схема 30). В это же время, подобный комплекс невозможен при использовании региоизомера **108b**. Кроме того, образование исключительно соединения **113b** из **107b** также указывает на согласованный механизм превращения, протекающий через промежуточное образование переходной структуры подобной **A**. В качестве альтернативного, может выступать вариант ступенчатого превращения через интермедиат **B** (путь «б»). Образующийся в этом случае делокализованный карбанион **C** может стабилизироваться различными путями, например взаимодействием с водой (из раствора реагента TBAF) или в ходе аналогичной атаки алкена. Результатом данных процессов, очевидно, должно быть получение сложной смеси продуктов, как в случае с соединением **108b**, для которого реализация «пуш-пульного» варианта невозможна.

Далее, для определения влияния структуры на ход реакции была проведена серия аналогичных экспериментов. Реакция лактона (-)-**11** с TBAF в тетрагидрофуране гладко протекала при

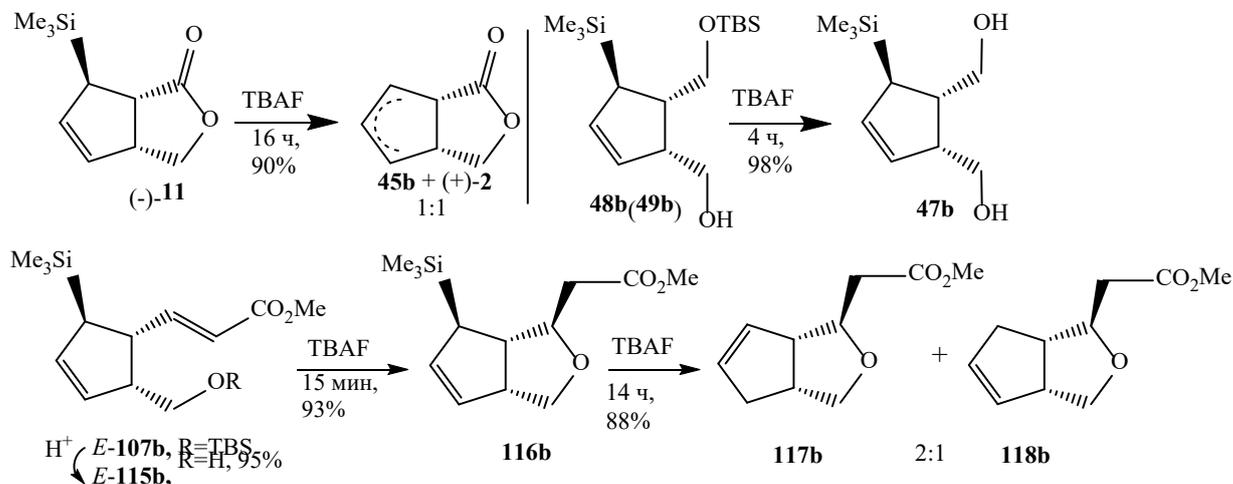
комнатной температуре с образованием 1:1-смеси региоизомерных лактонов **45b** и (+)-**2** (Схема 31). В тех же условиях, спирты **48b** и **49b** приводили к диолу **47b**, который далее уже изменялся. Спирт *E*-**115b**, который был получен в ходе гидролиза *E*-**107b** с ионообменными смолами DOWEX® в метаноле, при взаимодействии с TBAF быстро трансформировался в аддукт окса-Михаэля **116b**, а при дальнейшем, более продолжительном, выдерживании в 2:1-смесь соединений **117b** и **118b**.

Схема 30



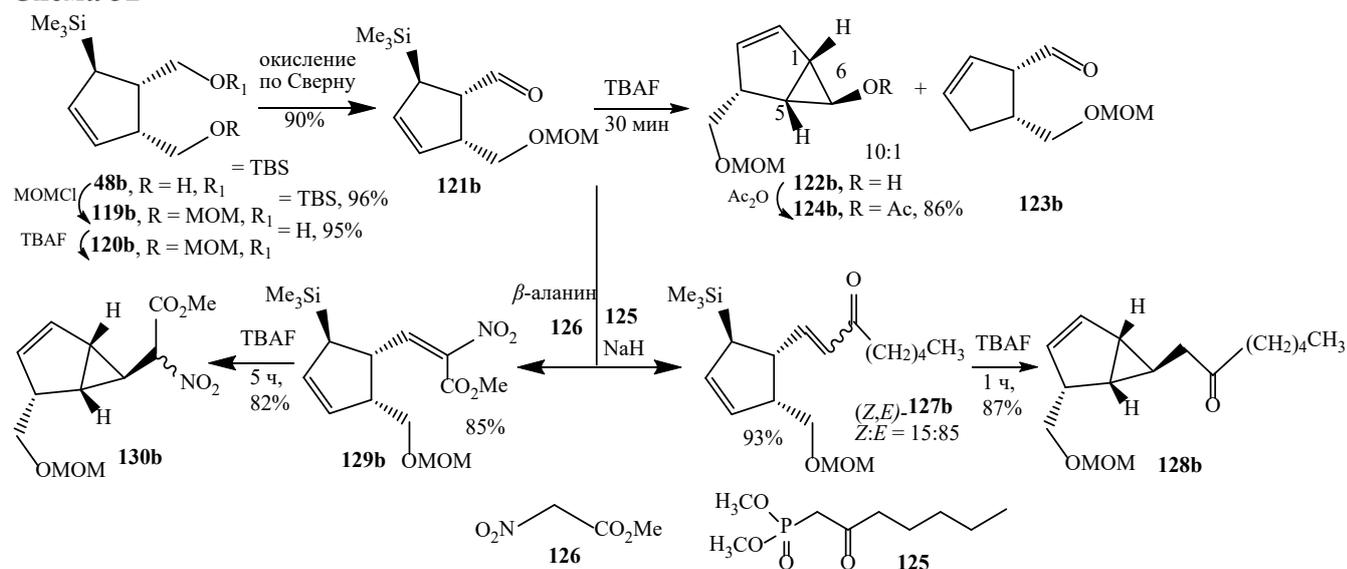
Ряд последующих опытов был направлен на подтверждение общности предлагаемого механизма обнаруженной индуцируемой фторид-анионом внутримолекулярной реакции циклопропанирования. Для этого был синтезирован ряд аллилсиланов с фрагментами, обладающими строением и свойствами, подходящими для карбоциклизации, а силильная защитная группа была заменена на метоксиметильную, устойчивую к действию TBAF. Так, монозащищенный диол **48b** трансформировали в альдегид **121b** путем синтеза дизащищенного производного **119b**, гидролизом TBS-защитной группы и окислением по Сверну соединения **120b** (Схема 32). Альдегид **121b** в аналогичных условиях реакции с TBAF трансформировался в 10:1-смесь продуктов циклопропанирования **122b** и протодесилилирования **123b**. Из-за нестабильности циклопропанола **122b** в условиях колоночной хроматографии, полученные соединения без выделения были ацилированы в стандартных условиях с итогом получением соединений **124b** и **123b**.

Схема 31



Очевидно, что наличие γ -альдегидной группы способствует частичному превращению **121b** \rightarrow **123b** в соответствии с вариантом «б», по схеме 1,2-присоединения аниона С (см. схему 30). Далее, альдегид **121b** при олефинировании по Хорнеру-Уодсворту-Эммонсу фосфонатом **125** приводил к 15:85-смеси *Z,E*-енонов **127b**, а при конденсации с метиловым эфиром нитроуксусной кислоты **126** к нитросоединению **129b**. Как и ожидалось, при действии TBAF, еноны **127b** трансформировались в производное циклопропана **128b** и из нитропроизводного **129b** была получена диастереомерная смесь **130b** (Схема 32). Таким образом, внутримолекулярное циклопропанирование под действием фторид-аниона протекает стереоселективно, с образованием исключительно одного изомера с *транс*-ориентацией протона при атоме С(6) относительно протонов при С(5) и С(1), что подтверждается отсутствием NOE-взаимодействий протона С⁶H с С⁵H и С¹H в 2D-спектрах ЯМР.

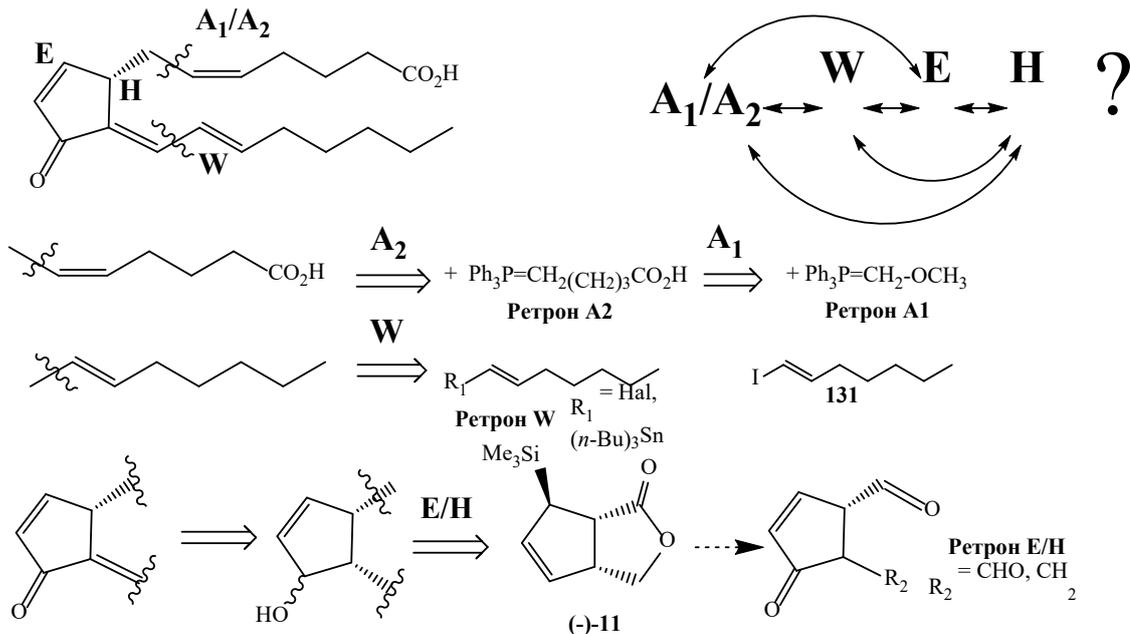
Схема 32



3.3. Полный синтез метилового эфира 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -простагландина **J**

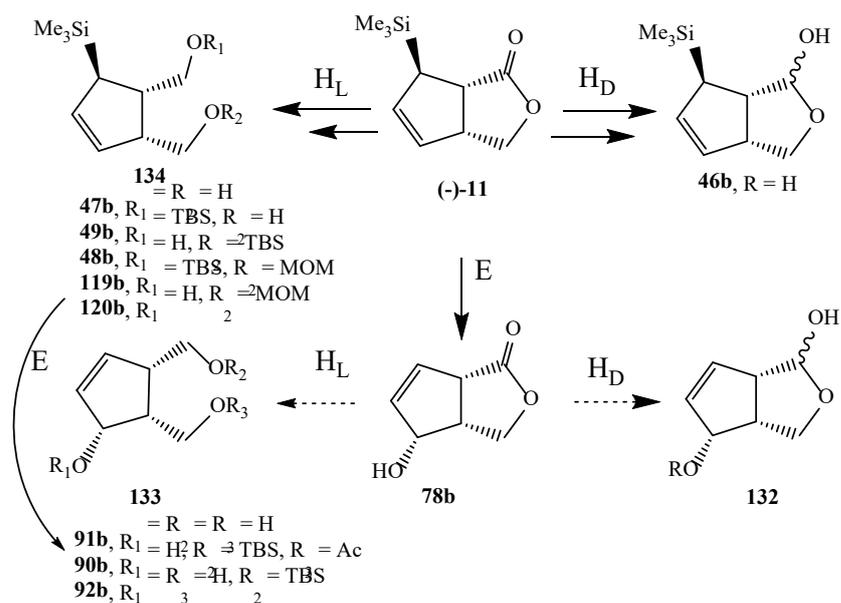
Ретросинтетический анализ. После выбора способов и отработки модельных вариантов реализации ключевых преобразований остова и верхней боковой цепи, было принято решение о переходе к непосредственной реализации стратегии синтеза целевого кросс-сопряженного простагландина. Целевая структура имеет три ключевых фрагмента: циклопентеноновый остов и две боковые α - и ω -цепи. Согласно результатам проведенных ранее исследований, на основе исходного аллилсиланового лактона (-)**11** были выбраны следующие наиболее рациональным трансформации, необходимые в рамках реализации схемы полного синтеза. С одной стороны, две последовательные реакции Виттига для наведения верхней цепи: одноуглеродное удлинение (**A**₁) и сшивка с илидом пентановой кислоты (**A**₂). С другой, алкилирование производным 1-гептена для получения предшественника нижней цепи (**W**), например, реакцией Хека с *транс*-1-йодгептеном **131** или конденсацией с его литиевым производным. Что касается подготовки остова, то проведенные ранее исследования позволили выделить в качестве наиболее перспективных вариантов функционализации базовых структур, с одной стороны, реакцию восстановления (**H**), а с другой, последовательность эпексидирование-фрагментация по Петерсену (**E**). Однако, было очевидным, что эффективность разрабатываемого подхода напрямую зависела от выбора наиболее оптимальной последовательности проведения обозначенных ключевых трансформаций (**A**₁), (**A**₂), (**W**), (**E**) и (**H**) на пути к целевому соединению (Схема 33).

Схема 33



Очевидно, что подготовка остова, в общем, должна была предшествовать введению боковых цепей, поэтому было рассмотрено несколько комбинаций базовых трансформаций (E) и (H). При этом, восстановление лактона могло быть реализовано двумя путями: во-первых, до лактола действием диизобутилалюминийгидрида – (H_D), а, во-вторых, до диола при восстановлении алюмогидридом лития – (H_L). Следует отметить, что трансформация (H_D) представлялась более рациональной, так как, в этом случае, сразу образовывался латентный альдегидный участок по месту введения верхней боковой цепи. В случае же получения диола происходило удлинение синтетической последовательности из-за необходимости создания условий для дифференцированной работы с каждой из полученных гидроксиметильных групп. Таким образом, набор синтетических эквивалентов был обусловлен разным порядком проведения окислительной и восстановительной трансформаций, а также степенью глубины последней из них. Таким образом определился следующий ряд синтетических эквивалентов в порядке возрастания приоритетности

Схема 34

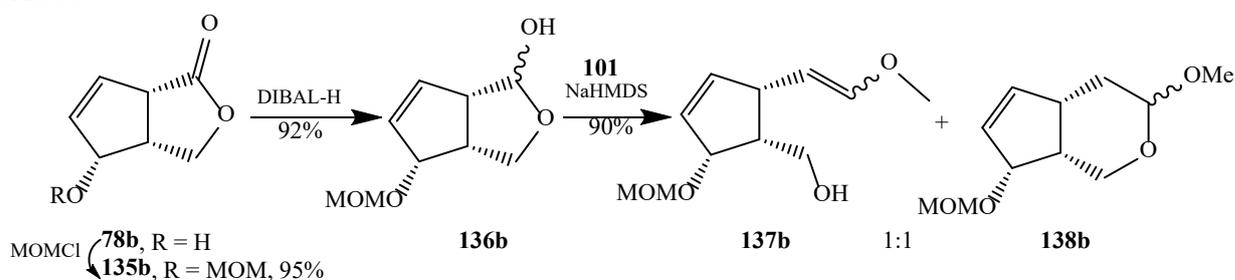


изучения: **132** (E-H_D), **133** (E-H_L), **46b** (H_D) и **134** (H_L). При этом, в ходе предыдущей работы, был уже получен целый ряд подходящих синтетических эквивалентов (Схема 34).

3.3.1. Стереоспецифическое эпоксицирование как первый этап синтеза

Высокая эффективность реакции эпоксицирования действием *m*-CPBA при переходе от аллилсиланового фрагмента в лактонах **11** к аллильному спиртовому в бициклах **78** послужила основной причиной её рассмотрения в качестве первой стадии синтетической последовательности. Ранее было отмечено побочное образование метоксилактола при одноуглеродном удлинении по Виттигу лактола **46b**, что усложняло его дальнейшее применение. Однако, аналогичные затруднения возникли и при использовании лактола **136b** (пути E-H_D), содержащего аллильный спиртовый участок. Само соединение **136b** образовывалось в результате стандартных реакций введения защитной группы в спирте **78b** и его последующего восстановления. Далее, при проведении реакции Виттига с фосфониевой солью **101** была получена 1:1-смесь производных **137b**+**138b** (Схема 35). Таким образом, процессы одноуглеродного удлинения γ -лактолов **46b** и **136b** олефинированием осложнялись внутримолекулярными вариантами ацетализации, что подтолкнуло к рассмотрению альтернативных диольных вариантов развития синтетической схемы.

Схема 35

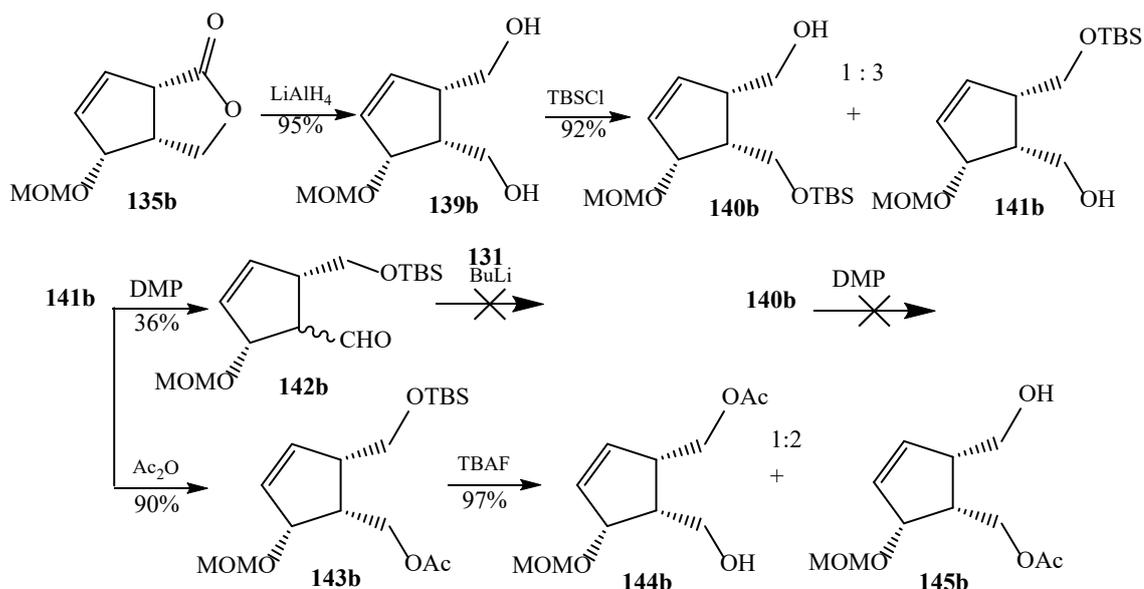


Для проверки пути E-H_L было выбрано метоксиметильное производное **135b**, которое при взаимодействии с алюмогидридом лития с высоким выходом приводило к диолу **139b**. Моносиллирование последнего протекало региоселективно, благодаря пространственным факторам, и приводило к образованию 1:3-смеси моноэфиров **140b** и **141b**, которые легко разделялись колонной хроматографией на силикагеле. Далее, вовлечение гидроксиметильной группы в мажорном компоненте **141b** для построения нижней цепи, путем окисления до альдегида **142b** и его последующего алкилирования, значительно усложнялось. Так, даже при использовании мягкого окисления по Дессу-Мартину, очистка продукта **142b** на силикагеле сопровождалась существенным снижением выхода и нежелательной изомеризацией хирального центра при альдегидной группе, а попытка алкилирования альдегида **142b** действием литиевого производного *транс*-1-йодгептена **131** в типовых условиях оказалась безуспешной (Схема 36).

Попытка замены защитной группы в **141b** на ацетатную, несмотря на высокий выход продукта **143b**, при последующем десилилировании привела к получению неразделимой 1:2-смеси региоизомеров **144b** и **145b**. Непосредственное окисление минорного изомера **140b** было также безуспешным, приводя к осмолению реакционной массы. Среди возможных причин лабильности получаемых альдегидов наиболее вероятной представляется кето-енольная таутомерия, провоцируемая в случае соединения **142b** стерическими факторами, а при получении альдегида из **140b** возможностью сдвига и сопряжения с двойной связью цикла.

Таким образом, при работе с боковыми фрагментами необходимо было учитывать местоположение двойной связи цикла при получении соответствующих альдегидов, что определяло осуществление последовательности эпоксицирование-фрагментация (E) между стадиями построения α - и ω -боковых цепей.

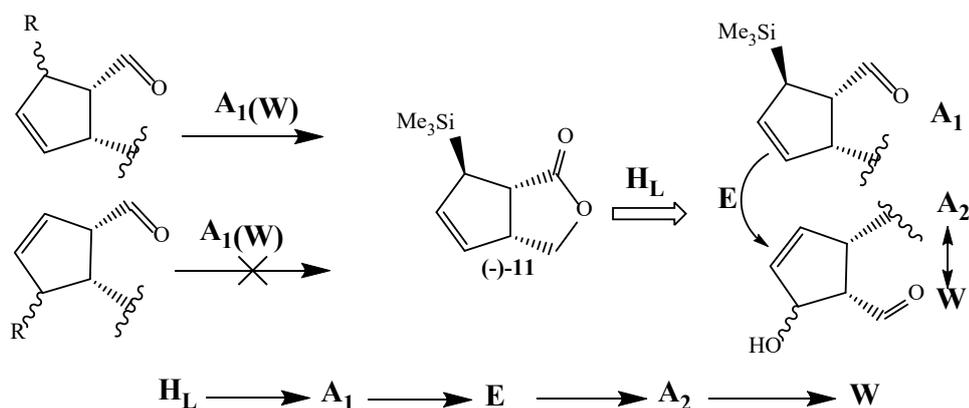
Схема 36



3.3.2. Определение эффективной последовательности реализации ключевых трансформаций и синтез 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -простагландина J_2

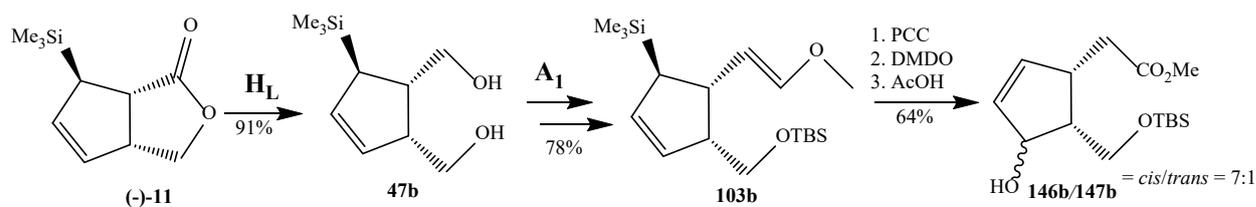
Переходя к рассмотрению последнего из выделенных маршрутов, следует отметить, что предыдущие результаты, в принципе, уже позволяли обозначить наиболее эффективный порядок проведения ключевых трансформаций. Так, относительно введения цепей было установлено, что наибольшей стабильностью обладали те альдегидные группы, которые располагались максимально удаленно от двойной связи цикла. Близость же означала значительную склонность структур к вовлечению в нежелательные процессы в различных условиях, что обуславливалось либо кето-енольной таутомерией, либо пространственной близостью функциональных групп. Применительно к требуемым трансформациям это означало то, что в одноуглеродное удлинение по Виттигу (**A1**) следовало вводить аллилсилановое производное, тогда как в алкилирование предшественником нижней цепи (**W**) – аллильное спиртовое соединение. Следовательно, стадии эпоксицирования и фрагментации должны были проводиться после этапа (**A1**), но до появления других двойных связей в молекуле (стадии (**A2**) и (**W**)). Кроме того, представлялось целесообразным исключение пространственной близости кислородсодержащего фрагмента верхней цепи при алкилировании нижнего участка. Таким образом, была определена наиболее оптимальная последовательность осуществления ключевых стадий синтеза: **H**→**A1**→**E**→**A2**→**W** (Схема 37).

Схема 37



Накопленный ранее материал фактически уже содержал достаточно успешно реализуемую последовательность трех первых ключевых превращений (Схема 38). В качестве первого (**H_L**) выступало получение из лактона (-)-**11** диола **47b**, а дальнейшее моносилилирование, окисление по Сверну и одноуглеродное удлинение по Виттигу представляли собой первый этап построения верхней цепи (**A₁**). Здесь необходимо отметить то, что использовался только один из образующихся региоизмерных моносилилиловых эфиров. Рациональное применение второго для построения нижней цепи оказалось проблематичным, ввиду близости двойной связи и гидроксильной группы. Поэтому было принято наиболее рациональное решение о возврате последнего в цепь превращений путем гидролиза до диола или выдерживанием в среде нестабилизированного хлороформа в течение 3 дней. После окисления енолэфирного фрагмента в соединении **103b** до сложноэфирного, эпоксицирование/фрагментация (**E**) была осуществлена с использованием DMDO *in situ* и, далее, метанольного раствора уксусной кислоты. Следует отметить, что в результате этого перехода получалась легкоразделимая на силикагеле 7:1-смесь *cis*- и *trans*-изомеров **146b** и **147b**. При этом для итогового получения циклопентенонового производного существенной разницы ориентация гидроксильной группы не представляет, однако, для упрощения контроля за ходом превращений, а также удобства выделения и анализа получаемых результатов, в синтезе целевого простагландина был использован мажорный продукт **146b**.

Схема 38

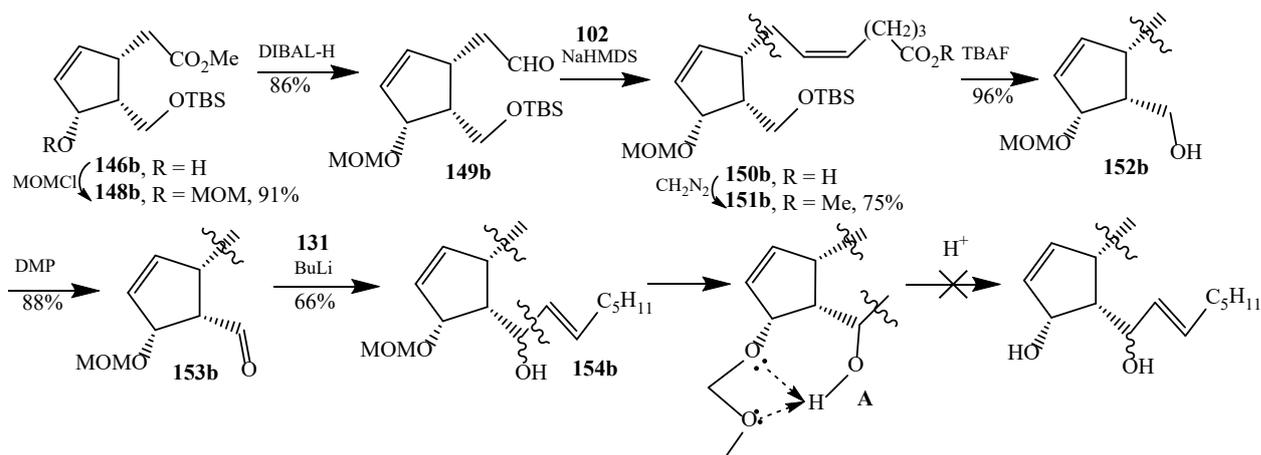


Метоксиметильная защитная группа аллильной спиртовой функции в первом подходе к синтезу 15-дезоксид^{12,14}-простагландина J₂. Приступая к реализации дальнейших превращений и, учитывая последующее использование металлорганических реагентов, а также наличие двойных связей и силилового эфира, аллильный спиртовой фрагмент ключевого соединения **146b** был защищен в виде метоксиметилового эфира – группы, лабильной в умеренно кислых средах. Получающийся с высоким выходом в стандартных условиях эфир **148b**, после восстановления сложноэфирной функции до альдегида **149b** был олефинирован по Виттигу (A_2) до кислоты **150b** и метилирован действием избытка эфирного раствора диазометана до блока **151b** с готовой верхней цепью целевого соединения (Схема 39).

Подготовка и осуществление последнего ключевого превращения, в рамках обозначенной ранее стратегии, не вызвало особых затруднений. Введение эквивалента нижней цепи (**W**) было реализовано тремя последовательными стадиями десилилирования действием тетрабутиламмоний фторида до спирта **152b**, окисления реагентом Десс-Мартина до альдегида **153b** и, в итоге, алкилирования литиевым производным *trans*-1-иодгептена **131** до ближайшего предшественника целевой молекулы **154b**. Неожиданные сложности возникли при попытках гидролиза MOM-защитной группы. Так, использование различных кислотных катализаторов (CSA, PPTS, *p*-TSA), ионно-обменных смол (DOWEX, Amberlyst) и кислот (трифторуксусная и HCl) в различных растворителях (метанол, тетрагидрофуран, толуол, ацетон) приводили к медленному осмолению исходного соединения без образования каких-либо продуктов согласно ТСХ. В качестве наиболее вероятной причины стабильности данной группы в достаточно мягких условиях снятия представляется наличие внутримолекулярной водородной связи между водородом спиртовой группы и

эфирными кислородами в **A** (Схема 39). В случае же форсирования условий (увеличение кислотности или температуры) наряду с гидролизом становятся возможными и другие побочные процессы, такие как дегидратация и последующая полимеризация полиненасыщенной системы. Негативное влияние *cis*-ориентации и вероятного взаимного координирования заместителей при циклопентановом кольце также проявилось при функционализации свободной гидроксильной группы производного **154b**. Так, попытки введения объемных заместителей (TBS, Ts) успехом не увенчались, а достаточно легко протекающее мезилирование приводило к образованию смеси лабильных соединений с умеренным выходом.

Схема 39

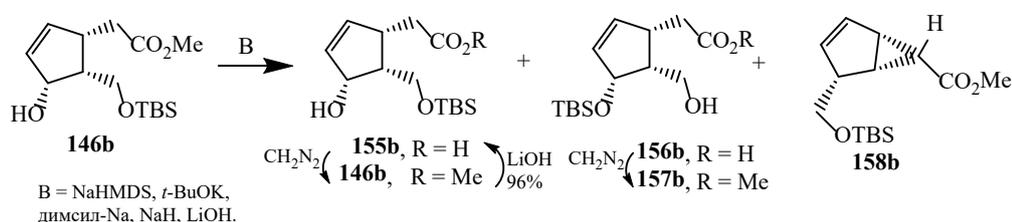


Особенности [1,5]-миграции силильной защитной группы. S_N2' -Реакция внутримолекулярного циклопропанирования енолята действием NaHMDS. Учитывая ограниченность в выборе подходящих защитных групп, было принято решение изучить возможность [1,5]-миграции TBS-защитной группы в ключевом интермедиате **146b**. Стоит подчеркнуть, что подобные случаи, протекающие через пентакоординированное состояние на атоме кремния, достаточно хорошо известны и могут происходить не только при использовании сильных оснований, таких как димсил-натрия, но и достаточно мягких как DBU.⁸ В рассматриваемом случае это подразумевает переход TBS-защитной группы с гидроксиметильного фрагмента на аллильный спиртовой, что существенно сокращает синтетический маршрут к целевому соединению. Движущей силой данного процесса может быть стерический фактор взаимного отталкивания *cis*-заместителей кольца. Из-за отсутствия известных универсальных методов для данных переходов, представляло интерес изучение ряда различных вариаций условий, касающихся типов оснований и растворителей, а также времени и температуры процесса (Схема 40). Следует отметить то, что для корректности сравнения при взаимодействии с соединениями на основе щелочных металлов процесс контролировался методом ТСХ по исчезновению исходного соединения и включал в себя стадии нейтрализации действием насыщенного раствора хлорида аммония и последующей реакции с эфирным раствором диазометана. Эксперимент показал, что при взаимодействии соединения **146b** с 1 экв. NaHMDS в ТГФ при 0 °С происходило его быстрое расходование и, после непродолжительного выдерживания, стадии нейтрализации и метилирования последовательно приводили исключительно к кислоте **155b** и исходному эфиру **146b**. Полученный результат свидетельствовал о большей предпочтительности гидролиза сложноэфирной группы по сравнению с образованием алкоксид-аниона и последующей миграцией силильной группы. Неожиданные результаты были получены при использовании двух и более эквивалентов основания. При этом, наряду

⁸ T.W. Green, P.G. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th ed., Wiley, New York, 2007, 166.

с ожидаемой миграцией, протекало образование производного циклопропана **158b**. Наилучший результат для изученного превращения достигался при использовании 3 экв. NaHMDS, а итоговое соотношение образующихся продуктов **146b**, **157b** и **158b** составляло 1:2.5:20 соответственно. Здесь необходимо отметить, что соединение **158b** детектировалось на всех стадиях процесса, т.е. его сложноэфирная группа была невосприимчива к действию основания. При этом избыток продукта миграции **157b** по отношению к исходному соединению **146b** в результате этого процесса составлял 2.5:1. При использовании в качестве основания 3 экв. димсил-натрия реакция протекала также быстро и через 30 минут приводила к соединениям **155b** и **146b** в том же соотношении. При увеличении времени выдерживания или избытка основания наблюдалось снижение общего выхода из-за осмоления продуктов. При использовании *t*-BuOK значительно возрастало время реакции (согласно метода ТСХ), но при этом отсутствовали заметные побочные процессы и протекала только миграция. Так, при использовании 3 экв. основания, в течении 12 ч происходило образование смеси **155b**:**156b** с приблизительным соотношением 1:2.5. При действии гидрида натрия в ТГФ расходование исходного соединения происходило существенно дольше и соотношение **155b**:**156b** после 14 ч выдерживания составляло лишь 7:2. Также следует отметить, что неорганическое основание LiOH в среде ТГФ-вода вызывало лишь гидролиз сложноэфирной группы, приводя после метилирования к исходному **146b**. Получающаяся в этом случае промежуточная кислота **155b** после взаимодействия с избытком *t*-BuOK в течении 3 ч, после метилирования, приводила к 50%-ной миграции силильной группы с высоким выходом. Использование 10-ти кратных избытков органических аминов: DBU, N,N-диметиламинопиридина (DMAP) и триэтиламина, в растворе толуола или хлористого метилена, при температурах от комнатной до кипячения, не сопровождалось какими-либо изменениями согласно детектированию методом ТСХ.

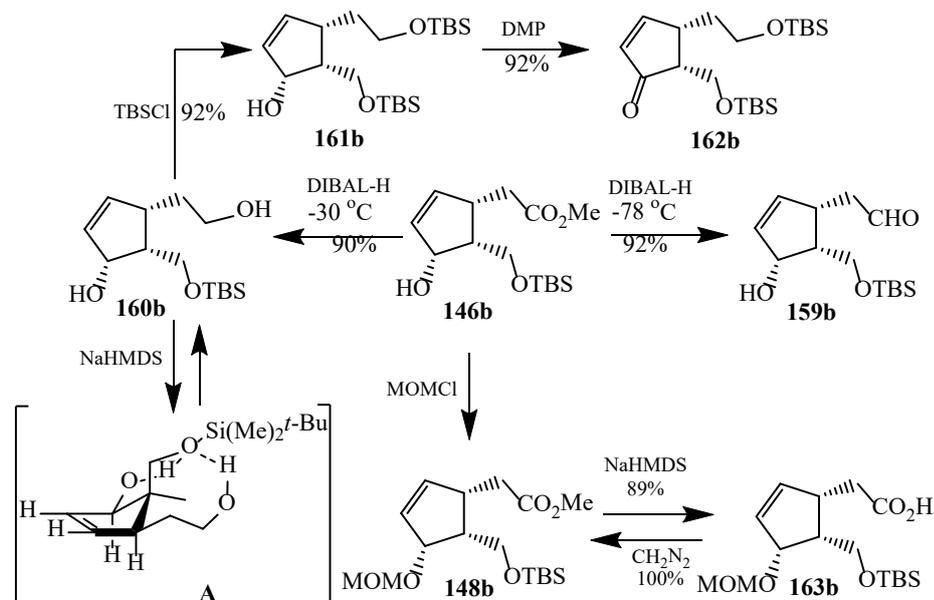
Схема 40



Полученные в ходе экспериментов результаты подтвердили принципиальную возможность осуществления миграции силильной группы в случае соединения **146b** при использовании металлоорганических оснований. При этом особый интерес вызвал процесс внутримолекулярного циклопропанирования при использовании гексаметилдисилазида натрия. Для определения наиболее вероятного механизма данной трансформации была проведена серия дополнительных экспериментов. С одной стороны, в рамках общей синтетической стратегии, изучалась реакция восстановления сложноэфирного фрагмента действием диизобутилалюминий гидрида в условиях наличия свободной гидроксильной группы. Так, при температуре -78°C происходило образование альдегида **159b** с высоким выходом, а при -30°C – спирт **160b** (Схема 41). Наличие двух свободных гидроксильных групп в последнем представляется удобным обстоятельством для изучения возможностей как миграции, так и других возможных превращений. Однако, соединение **160b** не претерпевало каких-либо изменений согласно ТСХ при выдерживании в течение 24 ч в присутствии избытка NaHMDS. Кроме того, аллильная гидроксильная группа оказалась неактивной в условиях реакции силилирования, приводящей исключительно к диэфиру **161b**, о чем од-

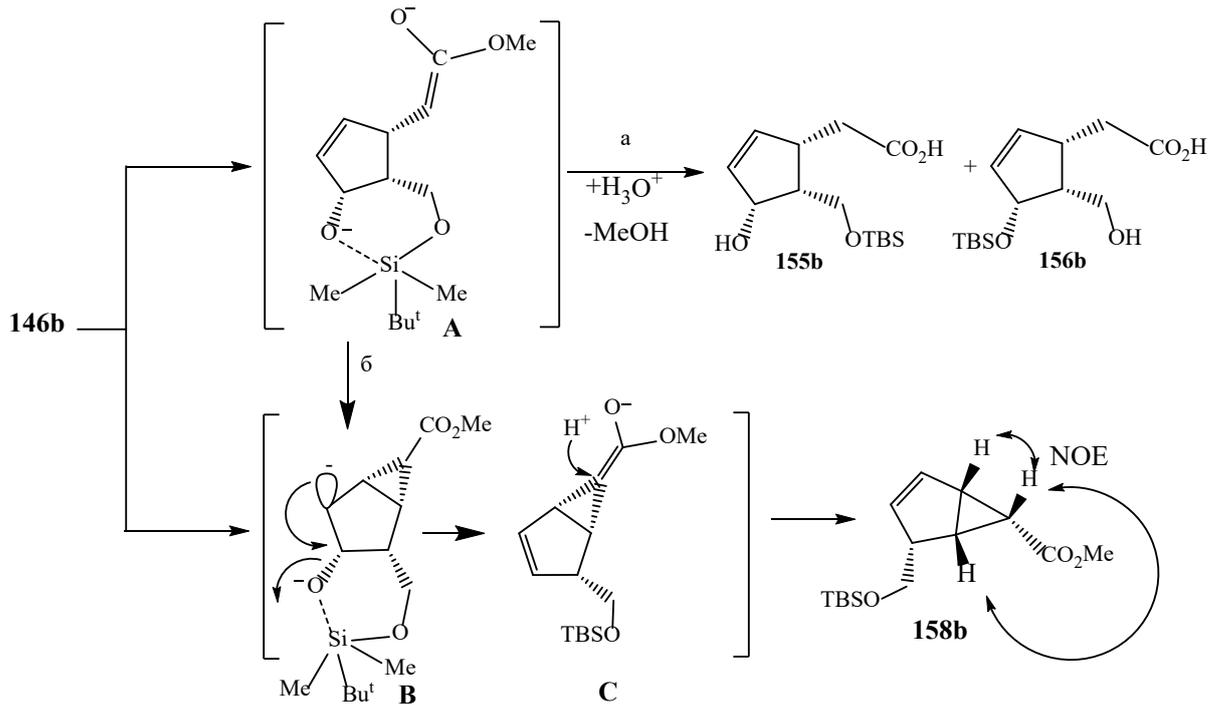
нозначно свидетельствовала последующая реакция окисления, приводящая к енону **162b**. Причины отсутствия заметного образования алкоколятов и, следовательно, перегруппировки силана в диоле **160b** не совсем ясны и, возможно, являются следствием стерических взаимодействий и/или образования стабильных Н-связанных внутри- или межмолекулярных ассоциатов (см. **A** на схеме 41). Кроме того, здесь исключается возможное влияние сложноэфирного остатка, промотирующего данный процесс в соединении **146b**. При анализе реакции циклопропанирования обращает на себя внимание элиминирование гидроксильной группы. При этом необходимо отметить, что она является плохо уходящей группой в процессах подобного рода и, в связи с этим, представляло интерес изучение в аналогичных условиях производного **148b**, с блокированной спиртовой группой в виде метоксиметилового эфира. Как и ожидалось, дальнейшая реакция с NaHMDS в аналогичных условиях приводила лишь к продукту гидролиза сложноэфирной группы **163b**. Полученный результат подтвердил, что обнаруженное циклопропанирование является следствием довольно сложного и согласованного процесса затрагивающего достаточно большой участок молекулы. На существование внутри- или межмолекулярного содействия указывает и более высокая склонность к элиминированию гидроксильной группы в сравнении с «-OCH₂OCH₃».

Схема 41



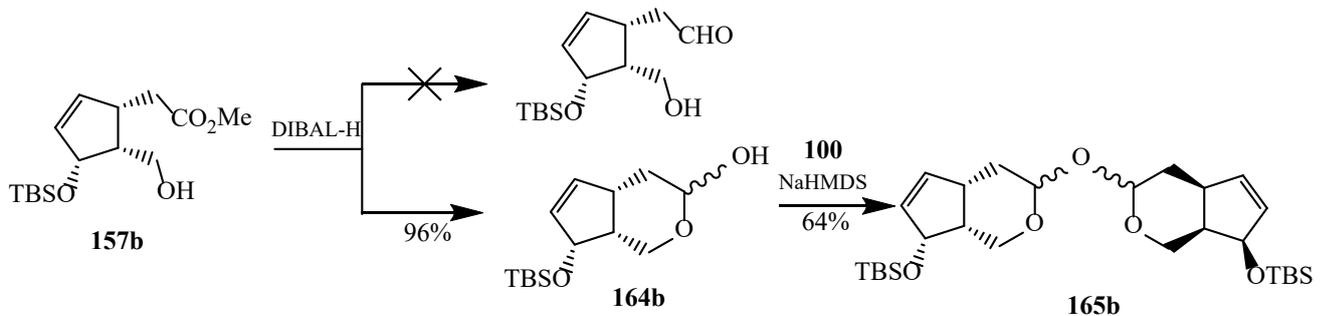
Исходя из вышеизложенного, был предложен следующий механизм циклопропанирования. При взаимодействии соединения **146b** с основанием генерируется ожидаемый алкоксид-анион, который вовлекается в пентакоординированное состояние на атоме кремния **A** (Схема 42). Далее **A** расходится по двум направлениям. В варианте «а» он претерпевает лишь частичную миграцию силана и гидролиз с образованием соединений **155b** и **156b**. Однако, более предпочтительным является вариант внутримолекулярного циклопропанирования «б». Здесь, присоединением карбоксолята **A** к двойной связи, образуется β -ориентированный карбанион **B**, который по формальной схеме β -элиминирования и одновременной енолизации в части метоксикарбонила приводит к еноляту **C**. И, в конечном итоге, протонирование **C** с пространственно менее затрудненной β -области дает **158b**.

Схема 42



Полученный в результате миграции силильной группы в соединении **146b**, региоизомер **157b**, далее, был вовлечен в последовательность построения верхней цепи простагландинов. Однако, образующийся в ходе восстановления сложноэфирной группы диизобутилалюминий гидрид, лактол **164b** оказался инертным в стандартных условиях олефинирования по Виттигу (от 0 до 24 °C). Повышение температуры реакции до кипячения приводило лишь к димеру **165b** с хорошим выходом (Схема 43).

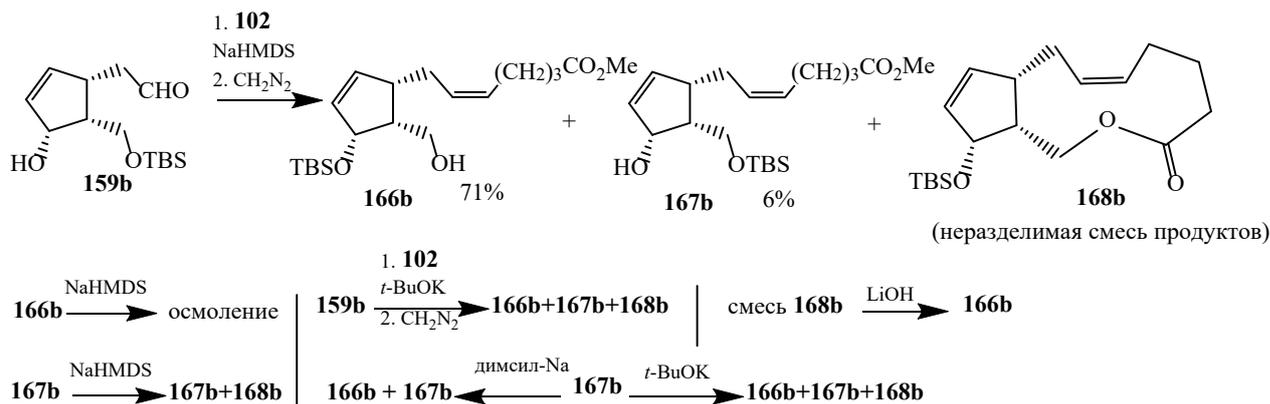
Схема 43



Таким образом, полученные результаты подтвердили принципиальную возможность осуществления миграции силильной группы в рассмотренном ранее случае соединения **146b**, но дальнейшее применение блока **157b**, вследствие инертности альдегидной функции в лактоле **164b**, представляется малоперспективным в рамках предполагаемой стратегии.

Тандемное превращение: реакция Виттига/миграция силильной группы, как ключевая стадия в синтезе метилового эфира 15-дезоксидельта^{12,14}-PGJ₂. Возможным решением обозначенных выше проблем было осуществление миграции силильной защитной группы на стадии олефинирования альдегида **159b** в присутствии избытка основания. Так, реакция Виттига, проведенная с альдегидом **159b**, 9 экв. NaHMDS и 4 экв. фосфониевой соли 5-бромпентановой кислоты, после стандартной обработки и метилирования сырого остатка, с хорошим выходом приводила к 5:1-смеси производных **166b** и **167b** и некоторому количеству смеси побочных соединений, где главным компонентом был 10-членный макролактон **168b** (Схема 44).

Схема 44

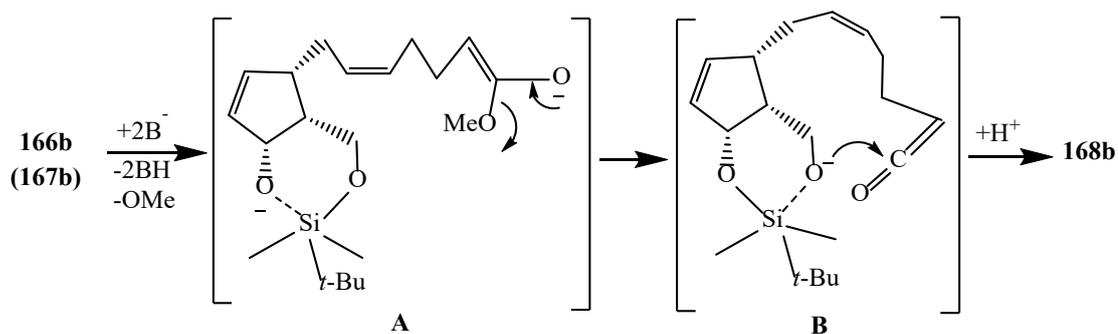


Таким образом, «one-pot» превращение действительно оказалось возможным и протекало с высокой стереоселективностью. Что касается получающейся смеси побочных соединений, неразделимых в условиях колоночной хроматографии, то основной компонент **168b** представляет собой результат более глубокого превращения продукта миграции **166b**. На образование внутреннего циклического эфира указывали данные спектров ЯМР и ИК, в которых отсутствовали сигналы гидроксильной группы и метилового эфира. Кроме того, щелочной гидролиз этой смеси, последующие обработка и метилирование приводили к соединению **166b** в качестве основного продукта. В ходе дальнейших оптимизационных процедур связанных, как с самой реакцией олефинирования, так и превращением продуктов в присутствии ряда оснований (NaHMDS, димсил-Na и *t*-BuOK) удалось определить наиболее эффективные условия переходов. Так, при использовании 1 экв. избытка NaHMDS при 0 °C в течение 1 ч происходило образование 71% целевого соединения **166b**, 6% не претерпевшего миграцию **167b** и небольших количеств побочных продуктов **168b**, а при использовании в качестве основания димсил-натрия соединение **167b** претерпевало только миграцию, протекающую с выходом 70%.

Рассматривая возможные причины наблюдаемого побочного процесса макролактонизации, мы предполагаем промежуточное образование кетена **B**. При этом длина и ориентация его α -цепи являются подходящими для взаимодействия с образующимся алкоксид-анионом в интермедиате **B** с последующим образованием циклического эфира **168b** (Схема 45).

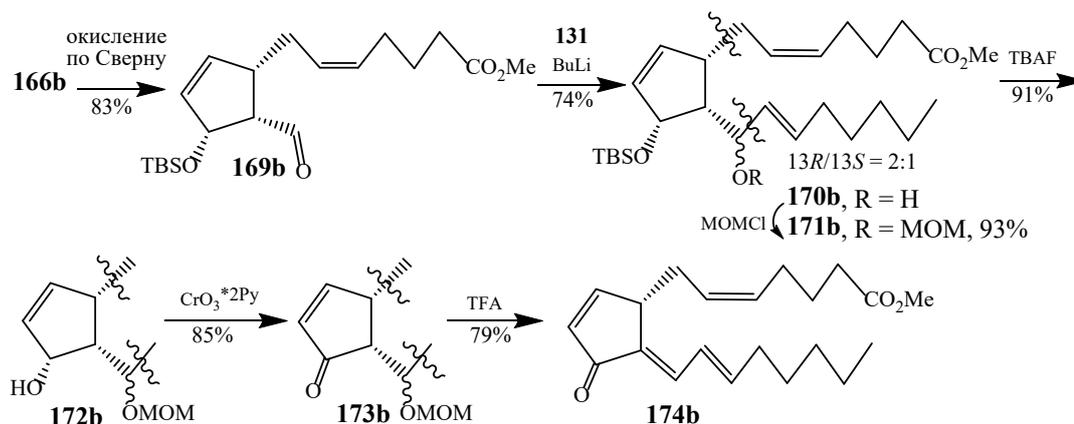
Последующие стадии синтеза принципиально не отличались от представленных ранее для MOM-аналога **152b**. Так, для получения альдегида **169b** наиболее эффективным оказалось окисление по Сверну, протекающее за 1 ч с выходом в 83% и превосходящим таковые при использовании других реагентов (CrO₃*2Pu, йодбензолдиацетат, реагент Десса-Мартина). Взаимодействие альдегида **169b** с литиевым производным *транс*-1-иодогептена приводило к 2:1-смеси неразделимых на силикагеле эпимерных спиртов **170b** с выходом 74%. После введения метоксиме-

Схема 45



тильной защитной группы в типовых условиях, полученное производное **171b** десилилировали до спирта **172b**, окисление которого реагентом Коллинза позволило сформировать циклопентеноновый остов в соединении **173b** с высоким выходом. Учитывая наличие ненасыщенных фрагментов с обеих сторон, а также итоговое формирование высокосопряженной структуры, на последней стадии был сделан расчет на последовательность гидролиза защитной группы и дегидратации при катализе сильной неминеральной кислотой. Так, при взаимодействии со смесью трифторуксусной кислоты (TFA) и воды в среде хлористого метилена при комнатной температуре происходило образование целевого метилового эфира 15-дезоксидельта^{12,14}-простагландина J₂ **174b** с высоким выходом (Схема 46). Также этот синтез был осуществлен нами и в энантиомерном варианте. Общее количество стадий исходя из циклопентадиена составило 21 при выходе около 4% в расчете на обе энантиомерные формы.

Схема 46

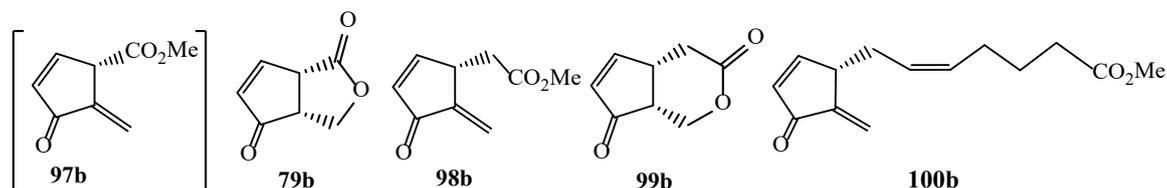


3.4. Синтез биоизостерных природным кросс-сопряженных экзометилиденциклопентенонов

После успешного синтеза метилового эфира 15-дезоксидельта^{12,14}-простагландина J₂ **174b**, учитывая многостадийность и известную невысокую стабильность данного соединения, были изучены возможности получения более простых представителей кросс-сопряженных циклопентаноидов. В качестве последних были выбраны соединения, изображенные на схеме 47 и представляющие собой ряд структур от простейших до близких к природным аналогам циклопентенонов.

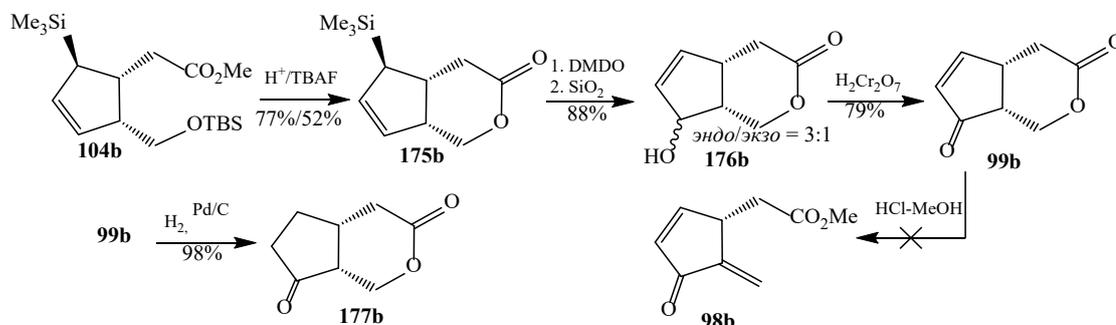
При практической реализации подходов к указанным структурам оказалось, что получение простейшего экзометилиденциклопентенона **97b** в указанной форме невозможно вследствие крайней лабильности, из-за высокой степени активированности и сближенности функциональных групп. Так, попытки его получения кислотной обработкой лактона **79b** (Схема 21) или окисления аллиловых спиртов **84b** и **85b** (Схема 22) были безуспешны. С учетом этого, потенциал бициклической лактонной формы **79b**, эквивалентной **97b** *in vivo*, не представлялся существенным. Поэтому следующим шагом стало рассмотрение возможности получения гомологичной структуры **98b** из блоков **104b** и **146b**. Попытки снятия силильной защитной группы соединения **104b** в кислой среде или действием TBAF сопровождались лактонообразованием до **175b**, по

Схема 47



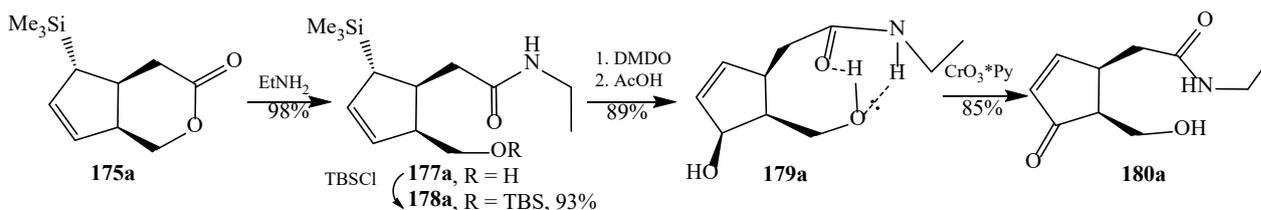
классическим механизмам кислотной и основной переэтерификаций (Схема 48). Далее, эпокси-дирование/фрагментация аллилсилана **175b** и окисление полученной смеси эпимерных спиртов **176b** приводило к циклопентеноновому лактону **99b**. Попытка выхода к моноциклическому производному кислотным метанолизом оказалось безуспешной, однако, восстановлением двойной связи в цикле был получен энантиомер гомоциклосаркомицина **177b**, известного антибиотика противоракового действия.

Схема 48



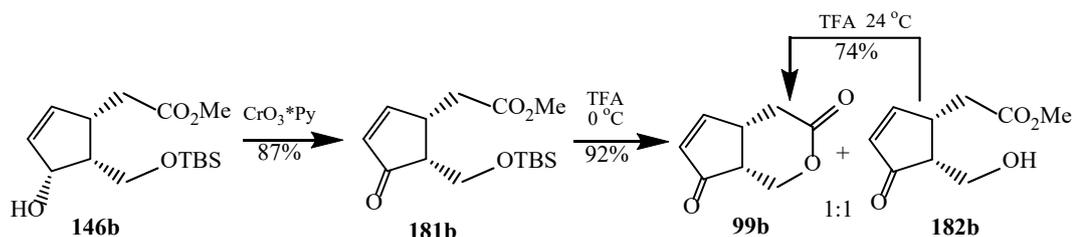
Далее, на основе лактона **175a** был рассмотрен вариант получения амидных производных циклопентенонов. Так, модельное взаимодействие с водным этиламино ожидается приводило к соответствующему амиду **177a**, гидроксильная группа которого, далее, была силилирована в стандартных условиях с образованием эфира **178a**. Последующая стадия эпокси-дирования/фрагментации неожиданно сопровождалась десилилированием с получением амидодиола **179a** (Схема 49), который при окислении реагентом Коллинза ($\text{CrO}_3 \cdot 2\text{Py}$) в типовых условиях приводил исключительно к енону **180a** (схема 49). Вероятными причинами, объясняющими стабильность гидроксиметильной группы в этих условиях, могут быть специфические внутримолекулярные взаимодействия « $\text{--NH}\cdots\text{O--}$ » и « $\text{--O--H}\cdots\text{O=C--}$ » в соединении **179a**. Тем не менее, получение соединения **180a**, в общем, открывает определенные перспективы для синтеза других представителей кросс-сопряженных циклопентенонамидов в дальнейшем.

Схема 49



Возможным альтернативным вариантом построения экзометиленовой группы представлялся переход, связанный с первоначальным генерированием циклопентенонового фрагмента в **146b**. Так, окисление реагентом Коллинза быстро и гладко приводило к образованию ожидаемого продукта **181b**. Однако, расчет на последовательность десилилирования и дегидратации под действием трифторуксусной кислоты (TFA) не оправдался. Так, при 0 °C реакция протекала очень

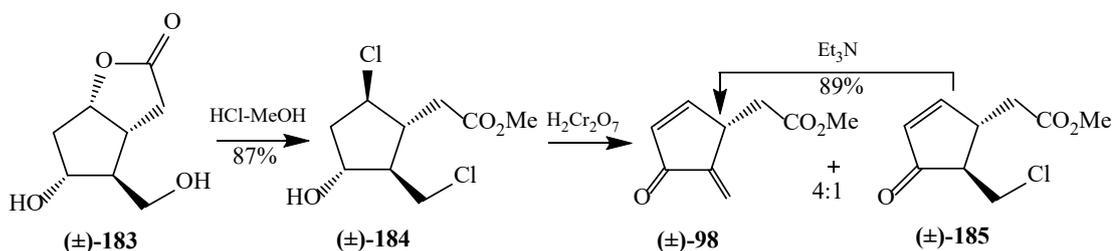
Схема 50



быстро и в течении 5 минут приводила к образованию почти эквимольной смеси спирта **182b** и лактона **99b**, а при повышении температуры до 24 °С через 30 минут детектировался исключительно последний из них (Схема 50).

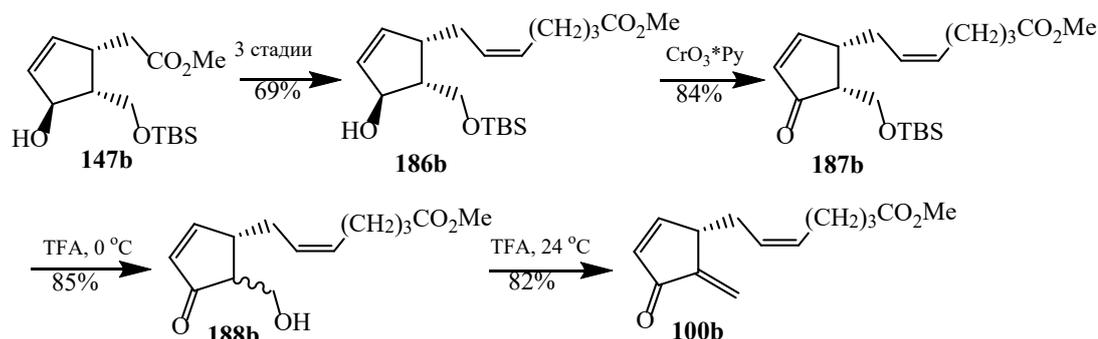
Затруднения, возникшие при получении моноциклического **98b**, очевидно, были связаны со структурными особенностями исходных соединений. Однако, возникший интерес в получении и изучении данной структуры, привел к поиску решения проблемы методом встречного синтеза, основанном на других принципах и исходя из другой структуры. В качестве подходящего соединения был выбран рацемический лактондиол Кори **183**, обработка которого метанольным раствором HCl приводила к метиловому эфиру дихлорциклопентанола **184**. В ходе окисления реагентом Джонса происходило быстрое образование неразделимой на SiO₂ смеси продуктов **98+185** в соотношении 4:1. Последующая обработка триэтиламином приводила исключительно к целевому циклопентенону **98** (Схема 51).

Схема 51



Для получения следующего представителя кросс-сопряженных циклопентенон **100b**, содержащего верхнюю цепь нативных простагландинов, в качестве исходного был выбран минорный аллиловый спирт **147b** (Схема 38), который путем превращений, представленных для MOM-эфира эписмера **148b** на схеме 39, был успешно трансформирован в спирт **186b**. Здесь необходимо подчеркнуть, что при осуществлении реакции Виттига стерические факторы препятствовали протеканию таких побочных процессов, как миграция защитной группы и/или лактонообразование (Схема 52). Дальнейшее окисление реагентом Коллинза приводило к соответствующему циклопентенону **187b**, который в ходе выдерживания в 9:1-смеси трифторуксусной кислоты и воды, в зависимости от температуры реакции, приводил либо к смеси эписмерных гидроксиметильных производных **188b**, либо к целевому продукту **100b**.

Схема 52



Таким образом, в ходе проведенных исследований удалось осуществить синтез ряда кросс-сопряженных циклопентенон и их аналогов, представленных на схеме 53. В этой связи необходимо упомянуть, что в дополнении к рацемическому соединению **98**, из хирального лактондиола Кори аналогичным путем был получен оптически активный **98b** и, далее, сульфидное и сульфоновое производные **189b** и **190b**. Полученные соединения были подвергнуты биологическим испытаниям по оценке их цитотоксических свойств, в результате которых энантиомерно чистые производные, ожидаемо, оказались более активны по отношению ко всем исследуемым

линиям клеток в 2-7 раз. Цитотоксичность (+)-**98b** на клетках НЕК293 оказалась сравнимой с нативным метиловым эфиром простагландина Δ^{12} -J₃ **191**. Кроме того, удлинение верхней боковой цепи в **100b** приводит к умеренному снижению цитотоксических свойств, что ограничивает перспективы подобного направления функционализации. В свою очередь, лактонная форма **99b**, в биологических тестах продемонстрировала, с одной стороны, более существенное уменьшение цитотоксичности в 10-20 раз по сравнению с (+)-**98b**, а, с другой, большее сближение значений для опухолевых и нормальных линий клеток (Таблица 1).

Схема 53

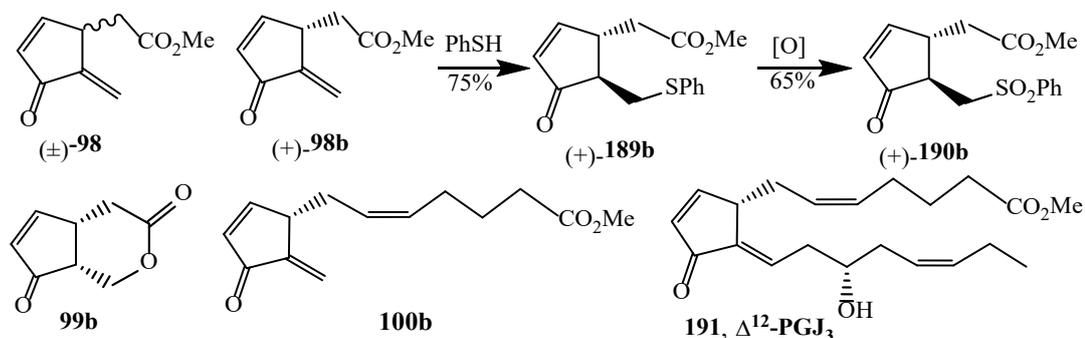


Таблица 1 – Цитотоксичность соединений (±)-**98**, (+)-**98b**, (+)-**189b**, (+)-**190b**, **99b**, **100b** и **191**. (0.1% в ДМСО, 37 °С, 48 ч)

Шифр	IC50, мкМ			
	Hek293	SH-SY5Y	MCF-7	A549
(±)- 98	6,17±1,63	2,44±0,20	2,95±0,93	58,77±3,32
(+)- 98b	0,83±0,24	0,76±0,04	1,45±0,19	19,63±2,16
(+)- 189b	1,80±0,30	1,25±0,14	3,09±0,15	17,14±2,03
(+)- 190b	4,19±1,08	1,61±0,18	3,41±1,04	17,03±1,18
99b	25,84±6,12	21,30±2,73	30,14±3,92	>100
100b	6.88 ± 0.11	17.85 ± 0.11 (для HepG2)	5.03 ± 0.05	20.03 ± 0.21
191	0.583			

В результате проведенных исследований разработан оригинальный подход к хиральным циклопентаноидам, основанный на оптическом расщеплении с помощью (+)- или (-)- α -метилбензиламинов [2+2]-циклоаддуктов циклопентадиена и его производных с дихлоркетеном и последующих специфических превращениях. Практическая значимость подтверждается рядом успешно осуществленных полных и формальных синтезов биоактивных циклопентаноидов и аналогов, таких как циклосаркомицин и его гомолог, метиловый эфир саркомицина А, метиловый эфир дидезметилметиленомицина А, брефельдина А, преклавулона А, аналогов спинозина А, метилового эфира 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -простагландина J₂ и их энантиомеров.

ВЫВОДЫ

1. Предложен и развит новый способ оптического расщепления [2+2]-циклоаддуктов циклопентадиена и его производных с дихлоркетеном, заключающийся в нуклеофильном раскрытии *гем*-дихлорциклобутанонового кольца хиральным α -метилбензиламином с последующим гидролизом и получением легкоразделимых на SiO₂ диастереомерных бициклических аминалей, которые после удаления хирального вспомогательного соединения приводят к

- синтетически перспективным блоком для биоактивных циклопентаноидов – энантиомерно чистым γ -лактонам топологии 3-оксабицикло[3.3.0]окт-6-ен-2-она.
2. Разработаны регио- и стереоселективные методы синтеза ряда функционализированных производных циклопентана и циклопентена: (3a*S*,6a*R*)-3,3a,6,6a-тетрагидро-1*H*-циклопента[*c*]фуран-1-она, (3a*R*,6*R*,6a*S*)-6-(триметилсилил)-3,3a,6,6a-тетрагидро-1*H*-циклопента[*c*]фуран-1-она, (3a*S*,4*S*,6a*R*)-4-гидроксигексагидро-1*H*-циклопента[*c*]фуран-1-она, (3a*S*,5*R*,6a*R*)-5-гидроксигексагидро-1*H*-циклопента[*c*]фуран-1-она, (3a*R*,4*R*,5*S*,6a*S*)-4-[(ацетилокси)метил]-1-оксогексагидро-1*H*-циклопента[*c*]фуран-5-ил-ацетата, (3a*S*,4*S*,6a*R*)-4-(гидроксиметил)-3,3a,4,6a-тетрагидро-1*H*-циклопента[*c*]фуран-1-она, метилового эфира (1*R*,4*S*,5*R*)-4-(бромметил)-5-(хлорметил)циклопент-2-ен-1-карбоновой кислоты, (3a*S*,4*S*,6a*R*)-3,3a,4,6a-тетрагидро-1*H*-циклопента[*c*]фуран-4-ола, (4a*S*,7a*R*)-4,4a,7,7a-тетрагидро-1*H*-циклопента[*c*]пиран-3-она, их эпимеров и энантиомеров, которые являются важными предшественниками в синтезе практически значимых циклопентаноидов.
 3. Изучена реакционная способность моно- и бициклических аллилсилиловых циклопентенов в селективных реакциях эпоксицирования, Принса и внутримолекулярного циклопропанирования. Получены циклопентановые производные, содержащие гидроксиметильные заместители, аллильные спиртовые фрагменты, а также циклопропановые и фурановые кольца в сочленении.
 4. Впервые обнаружен и изучен ряд новых переходов и превращений:
 - а) при реакции Принса (3a*R*,6a*S*)-3-гидрокси-2-[(1*R*)-фенилэтил]-3,3a,6,6a-тетрагидроциклопента[*c*]пиррол-1(2*H*)-она, (1*S*,2*R*)-2-(гидроксиметил)-*N*-[(1*R*)-1-фенилэтил]-циклопент-3-ен-1-карбоксамидов и других сходных структур с формальдегидом при катализе минеральной кислотой описаны примеры *анти*- S_E2' -замещения силановой группы и внутримолекулярной циклизации через оксокарбениевые интермедиаты;
 - б) способ контролируемого гидроксиметильной группой стерео- и региоспецифичного гидроборирования-окисления 2-(гидроксиметил)-*N*-[(1*R*)-1-фенилэтил]-циклопент-3-ен-1-карбоксамидов;
 - в) промотируемое 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-еном стерео- и региоспецифичное окисление кислородом воздуха (1*R*,4*R*,5*S*)-5-({*трет*-бутилдиметилсилил}окси)метил)-4-(триметилсилил)циклопент-2-ен-1-карбальдегида, протекающее по «карбанион-енолятному» механизму;
 - г) новые варианты регио- и стереоселективного внутримолекулярного циклопропанирования с образованием соединений топологии бицикло[3.1.0]гекс-2-ена, в том числе по «пуш-пулл»-типа механизмам в идуцированных фторид-анионом реакциях аллилсиланов, содержащих в γ -положении двойную связь, активированную электроноакцепторной группой, и S_N2' -замещения аллильной спиртовой группы енолятом сложного эфира при действии гексаметилдисалазида натрия;
 - д) редкий пример 1,5-миграции силильной группы от первичного к вторичному гидроксилу в тризамещенных *all-cis*-4*R*-5-CH₂OTBS-циклопент-2-ен-1-онах в основных средах;
 - е) необычный пример йодлактонизации с образованием эпоксида в реакции (3a*S*,4*S*,6a*R*)-4-(гидроксиметил)-3,3a,4,6a-тетрагидро-1*H*-циклопента[*c*]фуран-1-она с ICl в среде ацетонитрил-вода;
 - ж) нетривиальный вариант окисления *мета*-хлорнадбензойной кислотой на примере [(1*R*,4*R*,5*S*)-2-({*трет*-бутил(диметилсилил)окси}-метил)-4-триметилсилил]циклопент-2-ен-1-ил]метанола, приводящий к продукту регио- и стереоспецифичной 1,2-миграции Me₃Si-группы и сопровождающийся одновременным «встраиванием» бензоатной группы.

5. Предложены новые полные и формальные синтезы ряда важных биологически активных соединений, в том числе, антибиотиков: саркомицина А, цикло- и гомоцикросаркомицина А, дидезметилметиленомицина А, брефельдина А, а также преклавулона А, аналогов спинозина А, изо- и нейростанов.
6. Предложены варианты синтетического применения γ -лактонов топологии 3-оксабицикло[3.3.0]окт-6-ен-2-она в подходах к хиральным циклопентаноидам, в частности к кросс-сопряженным циклопентенонам. Получением метилового эфира 15-дезоксид^{12,14}-простагландина J₂ продемонстрирован первый пример использования соединений данного строения в полном синтезе простаноидов.
7. Впервые предложены способы получения и изучены свойства ряда новых кросс-сопряженных циклопентенонов от простейших экзо-метиленовых представителей и их бициклических аналогов до нативных простагландинов:
 - а) продемонстрирован вариант быстрого и эффективного трансформирования ключевого в синтезе простагландинов лактондиола Кори в метил 2-[(S)-5-метилен-4-оксоциклопент-2-енил]ацетат, его рацемат и их сульфиды и сульфоны, продемонстрировавших высокую цитотоксичность по отношению линий раковых клеток A549, MCF-7 и SH-SY5Y;
 - б) на основе (3aR,6R,6aS)-6-(триметилсиллил)-3,3a,6,6a-тетрагидро-1H-циклопента[c]фуран-1-она разработана общая стратегия построения кросс-сопряженных систем, заключающаяся в поэтапной трансформации циклопентановых аллилсиланов через аллиловоспиртовый до енонового и итоговой C¹³-дегидратации, завершающей формирование цепи сопряжений;
 - в) проведены исследования цитотоксических свойств впервые синтезированных (4aS,7aR)-1,4,4a,7a-тетрагидроциклопента[c]пиран-3,7-диона и метилового эфира (S,Z)-7-(5-метилен-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил)гепт-5-еновой кислоты в отношении линий раковых клеток A549, MCF-7, SH-SY5Y и HepG2, которые подтверждают перспективность поиска новых синтетически более доступных аналогов кросс-сопряженных циклопентенонов.

Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:

Статьи:

1. **Gimazetdinov, A.** Simple synthetic protocol for the preparation of enantiomeric 3-oxabicyclo[3.3.0]oct-6-en-2-ones / **A.M. Gimazetdinov**, N.S. Vostrikov, M.S. Miftakhov // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 2008. – V. 19. – № 9. – P. 1094-1099.
2. **Гимазетдинов, А.** Некоторые аспекты функционализации энантиомерных (+)- и (-)-3-оксабицикло[3.3.0]окт-6-ен-2-онов / **А.М. Гимазетдинов**, Т.В. Колесникова, М.С. Мифтахов, Р.З. Биглова // Сборник трудов VIII региональной школы-конференции для студентов, аспирантов и молодых ученых по математике, физике и химии. – Уфа. – 2008. – Т. 1 «Математика. Химия». – С. 141-148.
3. **Gimazetdinov, A.** Enantiomeric 4,4a,7,7a-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]pyran-3-ones / **A.M. Gimazetdinov**, T.V. Kolesnikova, M.S. Miftakhov // *Mendeleev Commun.* – 2009. – V. 19. – № 5. – P. 275.
4. **Гимазетдинов, А.** Об особенностях катализируемых реакций гидратации 2-(дихлорметил)-N-[(1R)-1-фенилэтил]-циклопент-3-ен-1-карбоксамидов / **А.М. Гимазетдинов**, М.С. Мифтахов // *Журнал органической химии*. – 2009. – Т. 45. – Вып. 5. – С. 712-715.
5. **Gimazetdinov, A.** Synthesis of enantiomeric cyclosarcomycins / **A.M. Gimazetdinov**, T.V. Gimazetdinova, M.S. Miftakhov // *Mendeleev Commun.* – 2010. – V. 20. – № 1. – P. 15-16.

6. **Гимазетдинов, А.** Эпоксиды (5- $\{[(1\text{-фенилэтил)амино}]\text{карбонил}\}$ циклопент-2-ен-1-ил)мети-лацетатов / **А.М. Гимазетдинов**, М.С. Мифтахов // Журнал органической химии. – 2010. – Т. 46. – Вып. 4. – С. 537-741.
7. **Гимазетдинов, А.** Метилловые эфиры саркомицина А и функционализированные циклопента-новые блоки для брефельдина А / **А.М. Гимазетдинов**, Г.В. Ишмурзина, М.С. Мифтахов // Журнал органической химии. – 2012.- Т. 48. - Вып. 1. – С. 16-25.
8. **Gimazetdinov, A.** A simple and efficient synthesis of enantiomeric (3a*RS*,4*RS*,6a*SR*)-4-hydroxy-3,3a,4,6a-1*H*-cyclopenta[*c*]furan-1-ones / **A.M. Gimazetdinov**, S.S. Gataullin, I.S. Bushmarinov, M.S. Miftakhov // Tetrahedron. – 2012. – V.68. – P. 5754-5758.
9. **Gimazetdinov, A.** A New Approach to the Synthesis of Chiral Blocks for Cyclopentanoids / **A.M. Gimazetdinov**, N.A. Ivanova, M.S. Miftakhov // Nat. Prod. Commun. – 2013. – V. 8. – № 7. – P. 981-986.
10. **Gimazetdinov, A.** Synthesis of (+)-didesmethylmethylenomycin A methyl ester / **A.M. Gimazetdinov**, S.S. Gataullin, M.S. Miftakhov // Tetrahedron. – 2013. – V.69. – № 46. – P. 9540-9543.
11. **Gimazetdinov, A.** New α -methylene cyclopentenone block from Corey lactone diol / **A.M. Gimazetdinov**, L.A. Khalifitdinova, M.S. Miftakhov // Mendeleev Commun. – 2013. – V. 23. – № 6. – P. 321-322.
12. **Gimazetdinov, A.** Hydroxy-directed Prins cyclizations. Synthesis of the bowl-type chiral tricyclic cyclopentanoids, bicyclic pyranes and furanes / **A.M. Gimazetdinov**, V.V. Loza, L.V. Spirikhin, A.Z. Al'mukhametov, M.S. Miftakhov // Tetrahedron: Asymmetry. – 2015. – V. 26. – № 12-13. – P. 608-612.
13. **Гимазетдинов, А.** Синтез (-)-(3a*R*,4*R*,5*S*,6a*S*)-4-[(ацетокси)метил]-1-оксогексагидро-1*H*-циклопента[*c*]фуран-5-ил-ацетата / **А.М. Гимазетдинов**, А.З. Альмухаметов, В.В. Лоза, М.С. Мифтахов // Журнал органической химии. – 2016. – Т. 52. – Вып. 4. – С. 537-539.
14. **Гимазетдинов, А.** Новый хиральный блок для синтеза циклопентаноидов / **А.М. Гимазетдинов**, А.З. Альмухаметов, В.В. Лоза, М.С. Мифтахов // Журнал органической химии. – 2016. – Т. 52. – Вып. 5. – С. 685-690.
15. **Гимазетдинов, А.** Некоторые аспекты внутримолекулярной карбоциклизации метилового эфира (2*E*)-3-[(1*S*,2*R*,5*R*)-2-(*трет*-бутилдиметилсилилоксиметил)-5-(триметилсилил)циклопент-3-ен-1-ил]проп-2-еновой кислоты и её производных / **А.М. Гимазетдинов**, А.З. Альмухаметов, Л.В. Спирихин, М.С. Мифтахов // Журнал органической химии. – 2017. – Т. 53. – Вып. 6. – С. 821-829.
16. **Gimazetdinov, A.** Fluoride anion-induced intramolecular cyclopropanation of allylsilanes / **A.M. Gimazetdinov**, A.Z. Al'mukhametov, L.V. Spirikhin, M.S. Miftakhov // Tetrahedron Lett. – 2017. – V. 58. – P. 3242-3245.
17. **Al'mukhametov, A.** Synthetically attractive chiral cyclopentenone building blocks conjugated with tetrahydro- and 2-oxotetrahydrofurans / A.Z. Al'mukhametov, **A.M. Gimazetdinov**, M.S. Miftakhov // Mendeleev Commun. – 2018. – V. 52. – P. 362-363.
18. **Gimazetdinov, A.** Enantiopure vicinally trisubstituted all-*cis*-bis(hydroxyme-hyl)cyclopentenols and their derivatives / **A.M. Gimazetdinov**, A.Z. Al'mukhametov, V.V. Loza, L.V. Spirikhin, M.S. Miftakhov // Mendeleev Commun. – 2018. – V. 28. – P. 546-547.
19. **Лоза, В.** Кросс-сопряженные циклопентеноновые простагландины. Последние достижения / В.В. Лоза, **А.М. Гимазетдинов**, М.С. Мифтахов // Журнал органической химии. – 2018. – Т. 54. – Вып. 11. – С. 1575-1620.

20. Vostrikov, N. Simple antitumor model compounds for cross-conjugated cyclopentenone prostaglandins / N. Vostrikov, L.V. Spirikhin, A.N. Lobov, **A.M. Gimazetdinov**, Z.R. Zileeva, Y.V. Vakhitova, Z.R. Macaev, K.K. Pivnitsky, M.S. Miftakhov // *Mendeleev Commun.* – 2019. – V. 29. – P. 372-374.
21. **Гимазетдинов, А.** Подходы к 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -простагландину J₂. Новый ключевой блок на основе (3aR,6R,6aS)-6-(триметилсилил)-3,3a,6,6a-тетрагидро-1H-циклопента[c]фуран-1-она / **A.M. Gimazetdinov**, А.З. Альмухаметов, М.С. Мифтахов // *Журнал органической химии.* – 2019. – Т. 55. – №. 6. – С. 938-944.
22. Al'mukhametov, A. 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 Commun.* – 2020. – V. 30. – P. 10-11.
23. **Гимазетдинов, А.** Аспекты приложения (3aR,6R,6aS)-6-(триметилсилил)-3,3a,6,6a-тетрагидро-1H-циклопента[c]фуран-1-она в подходах к биоактивным циклопентаноидам / **A.M. Gimazetdinov**, А.З. Альмухаметов, М.С. Мифтахов // *Известия УФИЦ РАН* — 2020. - № 1. – С. 14-17.
24. **Гимазетдинов, А.** Промотируемое DBU окисление кислородом воздуха циклопентанового аллилсилана с γ -формильной группой / **A.M. Gimazetdinov**, А.З. Альмухаметов, М.С. Мифтахов // *Журнал органической химии.* – 2020. – Т. 56. – №. 2. – С. 253-258.
25. **Gimazetdinov, A.** Formal synthesis of J-type prostaglandins based on enantiopure polyfunctional cyclopentenol derivative / **A.M. Gimazetdinov**, A.Z. Al'mukhametov, V.V. Zagitov, M.S. Miftakhov // *Mendeleev Commun.* – 2021. – V. 31. – № 2. – P. 239-241.
26. **Gimazetdinov, A.** Development of a new approach for synthesis of (+)-15-deoxy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandin J₂ methyl ester based on [2+2]-cycloadduct of 5-trimethylsilylcyclopentadiene and dichloroketene / **A.M. Gimazetdinov**, A.Z. Al'mukhametov, M.S. Miftakhov // *New J. Chem.* – 2022. – V. 46. – P. 6708-6714.
27. **Гимазетдинов, А.** Синтез и цитотоксические свойства кросс-сопряженных простаноидов с экзометилиденовым фрагментом / Г.В. Аралбаева, А.З. Альмухаметов, **A.M. Gimazetdinov** // *Журнал органической химии.* – 2020. – Т. 58. – №. 11. – С. 1168-1180.

Монография:

Гимазетдинов А.М. Асимметрический синтез биоактивных циклопентаноидов: методологически новый подход на основе [2+2]-аддуктов дихлоркетена с циклопентадиеном и его производными // *OmniScriptum Publishing KS.* – 2019. – 64 с. - ISBN: 978-6-139-99865-4.

Патент:

Гимазетдинов, А. Способ получения (+)- и (-)-3-оксабицикло[3.3.0]окт-6-ен-2-онов / **A.M. Gimazetdinov**, М.С. Мифтахов // Патент на изобретение № 2381221 от 10 февраля 2010.