

На правах рукописи



ВАЛИУЛЛИНА ЗУЛЕЙХА РАХИМЬЯНОВНА

**СИНТЕЗ КЛЮЧЕВЫХ БЛОКОВ И РАЗРАБОТКА КОНВЕРГЕНТНЫХ
ПОДХОДОВ К ЦИКЛОПЕНТАНОИДАМ И КАРБАПЕНЕМАМ**

1.4.3. Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора химических наук

Уфа – 2024

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, профессор, главный научный сотрудник, заведующий лабораторией синтеза низкомолекулярных биорегуляторов Уфимского Института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского Федерального исследовательского центра Российской академии наук
Официальные оппоненты:	Злотский Семён Соломонович доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой общей, аналитической и прикладной химии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет» Волчо Константин Петрович доктор химических наук, профессор РАН, главный научный сотрудник лаборатории физиологически активных веществ Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук» Глушков Владимир Александрович доктор химических наук, доцент, старший научный сотрудник лаборатории биологически активных соединений «Института технической химии Уральского отделения Российской академии наук» – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения науки Пермского федерального исследовательского центра Уральского отделения Российской академии наук
Ведущая организация:	Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования « Уфимский университет науки и технологий » (г. Уфа)

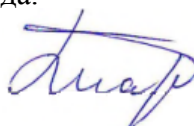
Защита диссертации состоится 16 октября 2024 года в 14⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета 24.1.218.02 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского Федерального исследовательского центра Российской академии наук по адресу: 450054, Башкортостан, г. Уфа, проспект Октября, 69 (УФИХ УФИЦ РАН, зал заседаний). Тел./факс: (347)2356066. E-mail: dissovetioh@xmail.ru

Отзывы на автореферат направлять по адресу: 450075, Республика Башкортостан, г. Уфа, проспект Октября, 141.

С диссертацией и авторефератом диссертации можно ознакомиться в научной библиотеке Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук и на официальном сайте Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук по адресу: http://ufaras.ru/wp-content/uploads/2024/06/ValiullinaZR_Dissertaciya.pdf

Автореферат разослан «___» _____ 2024 года.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор химических наук, профессор



Шарипов Г.Л.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Биологически активные соединения, содержащиеся в структуре функционализированный пятичленный цикл, многочисленны. Структуры многих из них содержат каркас аннелированных карбо- или гетероциклов. Среди них по практической значимости выделяются простагландины, циклопентеновые антибиотики, карбануклеозиды, карбапенемы, проявляющие противовоспалительную, противораковую, антивирусную, антибиотическую и другие виды активности. На их основе созданы высокоэффективные лекарственные средства Вазапостан, Мизопостол, Энтекавир, Меропенем, причем для применения на практике предпочтительны препараты на основе энантимерно чистых действующих веществ, в большинстве случаев более активных, чем их рацемические смеси. Поэтому в области полного синтеза практически важных циклопентаноидов и карбапенемов первостепенное значение имеют проблемы обеспечения энантиоспецифичности синтезов. На практике решение этих проблем основано на использовании хиральных исходных или доступных рацемических синтонов с последующим оптическим расщеплением промежуточных или целевых соединений.

Успех в направленном синтезе природных соединений и аналогов во многом зависит от доступности исходных соединений и эффективности их трансформаций в ключевые синтоны и далее в целевые объекты. Предпочтительной стратегией в области полного синтеза является конвергентный подход, заключающийся в поэтапной сборке целевой молекулы из нескольких отдельно приготавливаемых блок-синтонов. Именно благодаря конвергентности разработанная схема синтеза циклопентаноидов и карбапенемов может быть легко приспособлена для получения их аналогов, что важно, как для изучения взаимосвязи «строение-свойство» в этом ряду соединений, так и для решения проблем, связанных с резистентностью вирусов и бактерий к существующим медицинским препаратам, решаемых внедрением новых аналогов.

В связи с изложенным выше поиск новых, более эффективных и универсальных способов получения блок-синтонов, развитие на их основе синтетических подходов к циклопентаноидам и карбапенемам с использованием доступных как хиральных, так и рацемических исходных соединений, остается **актуальным** и перспективным направлением органической и медицинской химии. В целом, исследования по полному синтезу циклопентаноидов и карбапенемов представляют не только практический, но и теоретический интерес, поскольку в ходе их выполнения открываются новые превращения и перегруппировки.

Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Уфимского Института химии Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук по темам: «Синтез и исследование хлорсодержащих циклопентаноидов и родственных структур, модифицированных простаноидов, таксоидов, эпотилонов и их аналогов» (№ 01.20.00.13595), «Направленный синтез низкомолекулярных биорегуляторов» (№ 01.20.14.58024), «Направленные синтезы природных и неприродных биоактивных соединений, конструирование новых структур для оптоэлектроники» (№ АААА-А17-117011910032-4, № АААА-А20-120012090021-4) (2017-2021 г), «Дизайн и синтез биоактивных природных и неприродных циклопентаноидов, гетероциклов,

эпотилонов и аналогов» (№ 122031400261-4), при финансовой поддержке РФФИ (№ 02-03-32594а, 14-02-97049), Федерального Агентства по Науке и Инновациям (Госконтракт 02.512.12.2015) и контракта с АН РБ №11 ГНТП РБ «Химические технологии и новые материалы для инновационного развития РБ» по теме «Новые антивирусного и противоопухолевого действия карбануклеозиды, 15-дезоксид^{12,14}-простагландин J₂ и родственные соединения», Программы фундаментальных исследований Президиума РАН «Подходы к конструированию биоактивных соединений с ценными прикладными свойствами», Российского научного фонда (проект № 15-13-00039) «Модифицированные карбапенемы, небелковые аминокислоты и их конъюгаты» (2015-2019 г).

Степень разработанности темы. В литературе опубликованы различные методы синтеза оптически активных циклопентановых и циклопентеновых блок-синтонов и использования их в направленном синтезе биоактивных соединений. Среди них наиболее практичны подходы, исходящие из доступных хиральных исходных соединений. В частности, известны несколько подходов к хиральным циклопентеновым синтонам из D-рибозы. Однако возможности новых вариантов карбоциклизации производных D-рибозы не исчерпаны. Кроме того, есть перспективы улучшения известных подходов. Из числа рацемических исходных соединений в синтезе циклопентаноидов привлекательны легкодоступные в мультиграммовых количествах [2+2]-аддукты дихлоркетена с 1,3-циклопентадиеном и диметилфульвеном. Синтетический потенциал аддукта дихлоркетена с 1,3-циклопентадиеном, в особенности, в плане наведения хиральности, и аспекты его приложения в направленном синтезе биоактивных циклопентаноидов раскрыты далеко не полностью. Исследования, направленные на синтез циклопентановых и циклопентеновых синтонов из аддукта дихлоркетена с диметилфульвеном практически отсутствуют. В синтезе циклопентаноидов последний привлекателен, прежде всего, возможностью создания фармакологически значимой циклопентеновой системы окислительным расщеплением его экзоциклической двойной связи.

Имеющиеся на сегодняшний день публикации в области карбапенемов посвящены синтезу β-лактамов, ключевых азетидин-2-оновых синтонов в рацемическом и хиральном вариантах. В ряде публикаций представлены синтезы C³ модифицированных карбапенемов и исследования их антибактериальной активности. Усовершенствованные способы крупномасштабного синтеза, выделения и очистки карбапенемов опубликованы в патентах. Однако разработка эффективных методов построения ключевого бицикла для карбапенемов до сих пор остается актуальной задачей синтетической органической химии. Другая важная проблема в области антибиотиков – резистентность, которую бактерии вырабатывают по отношению к существующим медицинским препаратам. Эффективный подход в решении этой проблемы заключается в синтезе и исследовании новых карбапенемов.

Цель работы.

Разработка синтетических подходов к функционализированным циклопентеновым, циклопентановым, моно- и бициклическим предшественникам циклопентаноидов, а также азетидиновым, пирролидиновым, тиолсодержащим блок-синтонам – эквивалентам боковых цепей при C³ карбапенемов, и использование их в направленном синтезе целевых соединений.

Задачи работы:

1. Разработка синтеза хиральных циклопентеноновых, циклопентаноновых блок-синтонов для циклопентаноидов из D-рибозы;
2. Превращение [2+2]-циклоаддуктов дихлоркетена с 1,3-циклопентадиеном и диметилфульвеном в базисные рацемические, хиральные блоки (лактоны Грико и Кори, эпоксилактон Кори и др.) для циклопентаноидов, полный синтез метилового эфира Саркомицина А, Энтекавира;
3. Разработка ключевых азетидиновых, пирролидиновых, тиолсодержащих блок-синтонов и использование в синтезе новых карбапенемов.

Научная новизна. Разработан новый подход к синтезу (4*S*,5*S*)-4,5-*O*-изопропилиденциклопент-2-ен-1-она внутримолекулярной циклизацией соответствующих α -галоидкетональдегидов, *in situ* генерируемых из смеси метил-5-дезоксид-5-бром(иод)-4-окси-2,3-*O*-изопропилиден-D-рибофуранозидов и 5-дезоксид-5-бром(иод)-4-окси-2,3-*O*-изопропилиден-D-рибофуранозидов.

Впервые показана возможность селективного гидролиза метоксиацетальной защитной группы с сохранением изопропилиденовой в 2,3-ацетонидо-*O*-метоксиацеталах D-рибозы.

Обнаружена новая перегруппировка метил-(2*S*,3*S*,4*R*)-3,4-изопропилидендиокси-5-метил-2-тетрагидрофурилацетата при действии 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU) с образованием производного 2,2-диметил-1,3-диоксолена.

Осуществлен синтез ряда новых ценных блок-синтонов для простаноидов и карбануклеозидов – (2*S*,3*S*,4*S*)-2,3-*O*-изопропилиден-4-(метоксикарбонилметил)-циклопентан-1-она, 2-гидрокси-2,3,3а,6а-тетрагидро-6*H*-циклопента[*b*]фуран-6-она, (1*R*,*S*,2*R*,*S*)-2-дихлорметил-5-оксо-*N*-[(1*R*)-1-фенилэтил]циклопент-3-ен-1-карбоксамидов, (3а*R*,6а*R*)-3-гидрокси-2-[(1*R*)-1-фенилэтил]-2,3,3а,6а-тетрагидроциклопента[*c*]пиррол-1,6-диона.

Оптическим расщеплением рацемического 4-(1-метилэтилиден)-7,7-дихлорбицикло[3.2.0]гепт-2-ен-6-она с использованием (+)- α -метилбензиламина и последующим разделением трансформированных диастереомеров и удалением источника хиральности разработаны синтезы новых энантиомерных (+)- и (-)-6-(1-метилэтилиден)-3,3а,6,6а-тетрагидро-1*H*-циклопента[*c*]фуран-1-онов.

Разработаны новые подходы к практически важным эпоксилактону Кори и его энантиомеру, лактону Грико и его энантиомеру, а также осуществлен новый синтез оптически активного Энтекавира на основе диастереомерных карбоксамидов, полученных оптическим расщеплением 3,3-дихлор-3,3а,6,6а-тетрагидро-2*H*-циклопента[*b*]фуран-2-она (+)- α -метилбензиламином.

Обнаружена новая иницируемая основанием перегруппировка – превращение (2*Z*,3а*S*,4*S*,6*S*,6а*S*)-6-бром(иод)-3,3-дихлор-2-{[(1*R*)-1-фенилэтил]имино}гексагидро-2*H*-циклопента[*b*]фуран-4-ола в (1*R*)-*N*-[(1а*R*,2а*S*,4*Z*,5а*S*,5б*S*)-5,5-дихлоргексагидро-4*H*-оксирен[3,4]циклопента[1,2*b*]фуран-4-илиден]-1-фенилэтанамин.

Внутримолекулярной циклизацией по Дикману метил-3-(*N*-(2-метокси-2-оксоэтил)ацетамидо)пропаноата синтезирован предшественник азациклопентадиенов – метил-1-ацетил-4-метил-3-оксопирролидин-2-карбоксилат.

Обнаружена новая имин–иминного типа перегруппировка (*E*)-*N*-[(4-метоксифенил)метил]-1-(фуран-2-ил)метанимина в реакции с КН в термодинамически выгодный (*E*)-1-(4-метоксифенил)-*N*-[(фуран-2-ил)метил]метанимин.

Установлено, что 2,3-дибром-2-метилпропанамида в зависимости от применяемого основания (NaN, *t*-BuOK, DBU) и соотношения реагентов селективно превращаются в различные по структуре продукты внутримолекулярной циклизации и дегидробромирования.

Разработан новый подход к синтезу метил-(2*R*,3*R*)-3-[(1*R*)-1-гидроксиэтил]-1-(4-метоксифенил)-4-оксоазетидин-2-илоксалата, (3*S*,4*S*)-4-ацетил-3[(1*R*)-1-гидроксиэтил]-1-(4-метоксифенил)азетидин-2-она – ключевых синтонов для получения карбапенемов на основе метил-(2*R*,3*R*)-3-[[4-метоксифенил](3-метилоксиран-2-ил)карбонил]амино}-2-оксопропаноата, (2*R*,3*R*)-*N*-(4-метоксифенил)-3-метил-*N*-(2-оксопропил)оксиран-2-карбоксамиды, полученных из *L*-треонина, бромметилметакрилата и β-металлилхлорида.

Показано, что при действии оснований (LDA, Na(Li)HMDS) и Ru-катализируемой окисляющей системы (RuCl₃–NaIO₄) метил-(2*R*,3*R*)-2-([4-метоксифенил](3-метилоксиран-2-ил)карбонил)амино}метил)акрилат претерпевает необычную фрагментацию с образованием (2*R*,3*R*)-*N*-(4-метоксифенил)-3-метилоксиран-2-карбоксамиды.

Установлено, что менее стабильный 4-нитробензил-(4*R*,5*S*,6*S*)-3-[[3*R*)-4,4-диметил-2-оксотетрагидрофуран-3-ил]тио]-6-[(1*R*)-1-гидроксиэтил]-4-метил-7-оксо-1-аза-бицикло-[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоксилат при действии органических оснований (Et₃N, DIPEA) изомеризуется в его термодинамически более стабильный 3'*S*-диастереомер.

Синтезированы новые *C*³-модифицированные карбапенемы, содержащие фрагменты 2-фурилметантиола, тиопроизводных пантолактона, метилового эфира и амидов меркаптоуксусной кислоты с *N*-метилпиперазином, *L*-метионином и *транс*-4-гидрокси-*L*-пролином.

Теоретическая и практическая значимость.

Полученные в диссертационной работе новые результаты и реакции вносят существенный вклад в развитие методологических аспектов химии циклопентаноидов и карбапенемов. Выполненное исследование по разработке подходов к блок–синтонам и синтезу циклопентаноидов, карбапенемов расширяет знания в области направленного синтеза фармакологически перспективных соединений.

Внутримолекулярной циклизацией смеси метил-5-дезоксид-5-иод-4-окси-2,3-*O*-изопропилиден-*D*-рибофуранозиды и 5-дезоксид-5-иод-4-окси-2,3-*O*-изопропилиден-*D*-рибофуранозы разработан практичный синтез (4*S*,5*S*)-4,5-*O*-изопропилиденциклопент-2-ен-1-она с выходами до 60%, широко используемого в синтезе простагландинов, циклопентеновых антибиотиков, карбануклеозидов и др.

Впервые синтезирована серия новых хиральных циклопентеновых блоков оптическим расщеплением с помощью (+)-α-метилбензиламина рацемического 7,7-дихлор-4-(1-метилэтилиден)бицикло[3.2.0]гепт-2-ен-6-она, последующим разделением диастереомеров и удалением источника хиральности.

Наведением хиральности в рацемическом 3,3-дихлор-3,3а,6,6а-тетрагидро-2*H*-циклопента[*b*]фуран-2-оне с использованием (+)-α-метилбензиламина с последующими

превращениями осуществлены новые эффективные синтезы оптически активных лактона Грико, эпоксилактона Кори и их энантиомеров, имеющих важное практическое значение в полном синтезе простагландинов, тромбоксанов A_2 и их аналогов.

В ходе изучения реакций электрофильной циклизации диастереомерных амидов из 3,3-дихлор-3,3а,6,6а-тетрагидро-2*H*-циклопента[*b*]фуран-2-она впервые выделены стабильные иминоэфиры (2*Z*,3*aS*,4*S*,6*S*,6*aS*)-6-бром(иод)-3,3-дихлор-2-[[*(1R)*-1-фенилэтил]имино]-гексагидро-2*H*-циклопента[*b*]фуран-4-олы, которые при действии оснований подвергаются ранее не описанной внутримолекулярной перегруппировке с образованием (*1R*)-*N*-[(1*aR*,2*aS*,4*Z*,5*aS*,5*bS*)-5,5-дихлоргексагидро-4*H*-оксирен-[3,4]циклопента[1,2-*b*]фуран-4-илиден]-1-фенилэтанамина.

Реализован новый полный синтез оптически активного Энтекавира, включающий оптическое расщепление рацемического 3,3-дихлор-3,3а,6,6а-тетрагидро-2*H*-циклопента[*b*]фуран-2-она (+)- α -метилбензиламином с последующей разработкой эффективного подхода к экзометиленциклопентановым блокам через *in situ* генерируемые гидроксблокированные производные циклопентилуксусной кислоты.

Исходя из [2+2]-циклоаддукта дихлоркетена и циклопентадиена разработан подход к новому метил (1*S**,2*S**,5*S**)-1-(гидроксиметил)-6-окса-бицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилату, на основе которого осуществлен полный синтез метилового эфира Саркомицина А.

Разработан синтетический подход к новой серии трициклических азиридинов на основе метил-2-азидо-3-(2,5-диметокси-2,5-дигидрофуран-2-ил)-3-гидроксипропаноата и на примере реакции с водным HCl продемонстрированы возможности регио- и стереоселективного раскрытия азиридинового цикла.

Разработан короткий и хеморациональный путь синтеза α -метилена- β -лактамов, β -лактамов и β -бромметакрилоиламидов из 2,3-дибром-2-метилпропанаминов с использованием различных оснований (DBU, *t*-BuOK, NaH).

На основе *L*-треонина, бромметилметакрилата и β -металлилхлорида разработан новый подход к метил-(2*R*,3*R*)-3-[(*1R*)-1-гидроксиэтил]-1-(4-метоксифенил)-4-оксоазетидин-2-илоксалату, (3*S*,4*S*)-4-ацетил-3[(*1R*)-1-гидроксиэтил]-1-(4-метоксифенил)-азетидин-2-ону – ключевым синтонам в синтезе карбапенемов.

Промотируемым Zn алкилированием (2*R*,3*R*)-3-((*1R*)-1-{[*mpet*-бутил(диметил)силлил]окси}этил]-4-оксоазетидин-2-ил-ацетата 1-{[(4-бромопент-2-ин-1-ил)окси]метил}-4-метоксибензилом синтезирован (3*S*,4*R*)-3-((*1R*)-1-{[*mpet*-бутил(диметил)силлил]окси}этил)-4-{4-[(4-метоксибензил)окси]-1-метил-бут-2-ин-1-ил}азетидин-2-он – новый блок-синтон для карбапенемов.

В реакции (\pm)-4,4-диметил-3-меркаптодигидрофуран-2(3*H*)она с хиральным 4-нитробензил-(4*R*,5*R*,6*S*)-3-[(дифеноксифосфорил)окси]-6-[(*1R*)-1-гидроксиэтил]-4-метил-7-оксо-1-азабицикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоксилатом обнаружено протекание кинетического оптического расщепления и выделение тиола со значением *ee* = 89%.

Синтезированы новые C^3 -модифицированные карбапенемы и изучена их антибактериальная активность; выявлены соединения, содержащие при C^3 производные 2-фурилметантиола, *N*-метилпиперазина, превосходящие по активности *in vitro* (по

отношению к микроорганизмам *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus oralis*, *Candida albicans*) известные препараты Меропенем и Цилапенем.

Методология и методы исследования. Для достижения цели и решения поставленных задач использованы современные методы органической химии, направленные на разработку рациональных путей синтеза известных, новых циклопентаноидов и карбапенемов. При установлении строения полученных соединений применены общепринятые методы установления строения органических соединений: одномерная (^1H и ^{13}C) и двумерная спектроскопия ЯМР (HSQC, COSY, NOESY, HMBC), масс-спектрометрия, ИК-спектроскопия, поляриметрия, измерение температур плавления, элементный и рентгеноструктурный анализы. Исследования антибактериальной активности проводились на кафедре фундаментальной и прикладной микробиологии Башкирского Государственного Медицинского Университета (г. Уфа) под руководством д.б.н., проф. Мавзютова А.Р. Рентгеноструктурный анализ образцов проводился в Институте элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН (г. Москва) к.ф.-м.н. Супоницким К.Ю. и в Институте нефтехимии и катализа УФИЦ РАН (г. Уфа) под руководством д.х.н., проф. Халилова Л.М.

Положения, выносимые на защиту. Разработка новых подходов к хиральным блок-синтонам для циклопентаноидов карбоциклизацией производных D-рибозы на примерах синтезов (4*S*,5*S*)-4,5-*O*-изопропилиденциклопент-2-ен-1-она, (2*S*,3*S*,4*S*)-4-метоксикарбонилметил-2,3-изопропилидендиоксициклопентан-1-она и др.

Изучение трансформаций [2+2]-аддукта дихлоркетена с диметилфульвеном и его производных в реакциях восстановительного дехлорирования, окислительного циклорасширения, окислительного расщепления экзо-циклической двойной связи. Синтез новых бициклических γ -лактонов оптическим расщеплением [2+2]-аддукта дихлоркетена с диметилфульвеном хиральным амином.

Изучение превращений [2+2]-циклоаддукта 1,3-циклопентадиена с дихлоркетеном в синтезе блоков для циклопентаноидов, метилового эфира Саркомицина А. Развитие новых подходов к энантиомерным парам лактона Грико и эпоксилактона Кори, основанных на разделении циклопентеновых диастереомерных карбоксамидов – продуктов циклораскрытия (3*aS*,6*aR*)-3,3-дихлор-3,3*a*,6,6*a*-тетрагидро-2*H*-циклопента[*b*]фуран-2-она (+)- α -метилбензиламином. Новый подход к экзометиленциклопентановым блокам и синтез Энтекавира на их основе.

Синтез новых функционализированных азетидин-2-оновых и пирролидиновых блоков для карбапенемов. Изучение промотируемых цинком и самарием реакции Реформатского ацетоксиазетидинона с бромэфирами α -бромпропионовой кислоты, 4-бромпент-2-ином.

Синтез новых тиолсодержащих блоков и получение на их основе модифицированных при C^3 карбапенемов, содержащих фрагменты меркаптоуксусной кислоты, *N*-метилпиперазина, *L*-метионина, 2-фурилметантиола, *L*-пролина, пантолактона, и изучение их антибактериальной активности.

Степень достоверности результатов. Научные положения выдвинуты на основе интерпретации собственных экспериментальных данных. Высокая достоверность полученных результатов достигнута в результате идентификации структуры всех

синтезированных соединений физико-химическими методами: ЯМР ^1H и ^{13}C спектроскопии, включая двумерные корреляционные эксперименты (^1H - ^1H COSY, ^1H - ^1H NOESY, ^1H - ^{13}C HMBSC, ^1H - ^{13}C HSQC), ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии и данными элементного и рентгеноструктурного анализа.

Апробация работы. Материалы диссертационной работы были представлены на VIII Молодежной научной школе-конференции по органической химии (Казань, 2005), Четвертой международной конференции молодых ученых по органической химии «Современные тенденции в органическом синтезе и проблемы химического образования» (Санкт-Петербург, 2005), Всероссийском научном семинаре и Молодежной научной школе «Химия и медицина» (Уфа, 2005, 2009), XVIII Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Москва, 2007), X Молодежной конференции по органической химии (Уфа, 2007), Международной конференции по химии «Основные тенденции развития химии в начале XXI века» (Санкт-Петербург, 2009), International Symposium on Advanced Science in Organic Chemistry (Miskhor, 2010), VII Республиканской конференции молодых учёных «Научное и экологическое обеспечение современных технологий» (Уфа, 2010), Международном конгрессе, посвященном 150-летию годовщине Теории химического строения органических соединений Бутлерова «International Congress Organic Chemistry» (Казань, 2011), X Республиканской конференции молодых ученых «Научное и экологическое обеспечение современных технологий» (Уфа, 2013), X Всероссийской конференции «Химия и медицина» (Абзаково, 2015), XIX молодёжной конференции по органической химии «ОргХим-2016» (Репино, Санкт-Петербург, 2016 г.), I Всероссийской молодежной конференции «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений» (Уфа, 2016 г.), V Международной молодежной научно-практической школы-конференции «Актуальные вопросы современного химического и биохимического материаловедения» (Уфа, 2018 г.), Междисциплинарном симпозиуме по медицинской, органической, биологической химии и фармацевтике «МОБИ-ХимФарма» (Севастополь, Новый Свет, Крым, 2017, 2018 г.), Markovnikov congress on organic chemistry (Moscow-Kazan, 2019 г.), II Всероссийской молодежной научно-практической конференции, посвященной 70-летию Уфимского Института химии УФИЦ РАН и 70-летию Уфимского федерального исследовательского центра РАН (Уфа, 2021 г.).

Публикации. По материалам диссертации опубликованы 38 статей в журналах, рекомендованных ВАК для публикации результатов докторских диссертаций, из них 37 статей включены в базу данных Web of Science и Scopus, получен 1 патент РФ на изобретение, тезисы 44 докладов на международных и российских научных конференциях.

Соответствие паспорту заявленной специальности. Тема и содержание диссертационной работы соответствуют паспорту специальности 1.4.3. «Органическая химия»: п.1. «Выделение и очистка новых соединений», п.2. «Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования», п.3. «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул», п.7. «Выявление закономерностей типа «структура – свойство»», п.8. «Моделирование структур и свойств биологически активных веществ».

Личный вклад автора. Выбор темы диссертационного исследования, определение целей и задач, анализ литературных данных, выполнение научных экспериментов, их

обсуждение, описание, интерпретация и публикация полученных результатов.

Структура и объём диссертации. Диссертационная работа изложена на 354 страницах машинописного текста и состоит из введения, литературного обзора на тему «Синтез хиральных циклопентенонов», обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, выводов, списка цитируемой литературы (387 наименований), списка сокращений и приложения. Диссертация содержит 153 схем, 34 рисунка и 2 таблицы.

Благодарность. Автор выражает глубокую благодарность научному консультанту д.х.н., проф. Мифтахову М.С. за научные консультации, внимание и поддержку на всех этапах выполнения работы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность работы, сформулированы цель и задачи исследования, представлена научная новизна, а также теоретическая и практическая значимость полученных результатов и сформулированы основные положения, выносимые на защиту. В **первой главе** представлен литературный обзор, который включает анализ современного состояния исследований в области синтеза хиральных циклопентенонов. Обобщены и систематизированы методы получения хиральных циклопентенонов из ахиральных (или рацемических) и хиральных исходных соединений. Во **второй главе** (обсуждение результатов) представлены результаты выполненного исследования. Третья глава (экспериментальная часть) содержит методики синтеза и физико-химические характеристики полученных соединений.

Направленный синтез циклопентаноидов с использованием стратегии конвергентного подхода подразумевает разработку подходов к ключевым блок-синтонам исходя из доступных как хиральных, так и рацемических соединений и их сочетание на завершающих стадиях.

Первый раздел исследования посвящен разработке синтетических подходов к хиральным циклопентеноновым и циклопентаноновым блок-синтонам для циклопентаноидов на основе доступного моносахарида D-рибозы.

Второй и третий разделы работы посвящены разработке подходов к рацемическим и оптически активным функционализированным циклопентансодержащим блокам для циклопентаноидов и получению их конкретных представителей – метилового эфира Саркомицина А и Энтекавира на основе [2+2]-аддуктов дихлоркетена с диметилфульвеном и 1,3-циклопентадиеном.

Четвертый раздел работы посвящен исследованиям в области карбапенемовых антибиотиков – азотсодержащих пятичленных циклов с боковым SR-замещением, аннелированных с гидроксипропан-2-илциклобутаноном. Принятый конвергентный вариант синтеза включает разработку подходов к пирролидинам, функционализированным азетидинонам, тиолам, и их использование в синтезе новых карбапенемов.

1. Синтез блок-синтонов для циклопентаноидов, метилового эфира Саркомицина А и Энтекавира

1.1 Хиральные блок-синтоны из D-рибозы

1.1.1 Синтез (4S,5S)-4,5-O-изопропилиденциклопент-2-ен-1-она

Особый интерес в конвергентном синтезе простагландинов, карбануклеозидов, аминокислот и других биологически активных соединений представляет оптически активный циклопентенон **1**, бициклическая структура которого обеспечивает высокую стереоселективность в большинстве реакций с его участием. Известные способы его получения включают использование малодоступных, дорогостоящих, взрывоопасных, токсичных реагентов, а также металлоорганических соединений и, соответственно, необходимость применения неудобных в технологии низких температур и инертной атмосферы. В связи с этим наши усилия были направлены на разработку практичных, удобных путей синтеза циклопентенона **1**.

Для получения **1** мы выбрали стратегию, ключевой стадией которой является внутримолекулярная циклизация 1,4-кетоальдегидов **2**, **3** из D-рибозы (Схема 1).

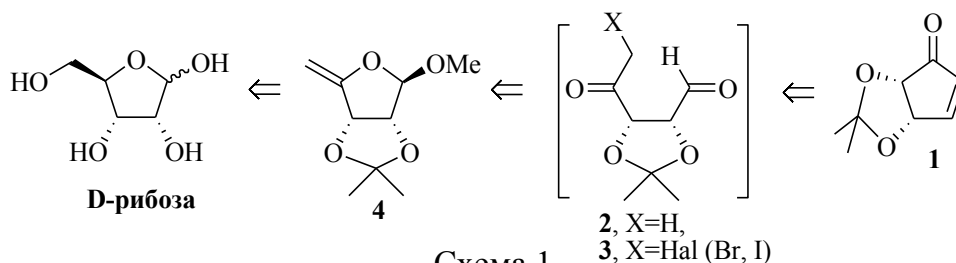
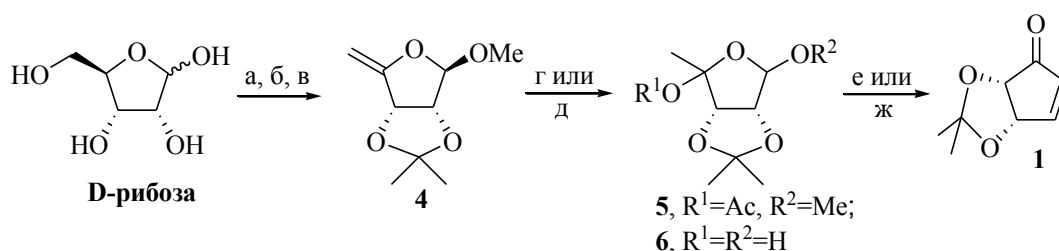


Схема 1

Предпринятые варианты внутримолекулярной циклизации ацетата **5** и ацетала **6**, полученных из енолэфира **4**, привели к желаемому циклопентенону **1** лишь с незначительными выходами (Схема 2).



а) Me₂CO-MeOH, конц. H₂SO₄, CuSO₄, 40 °С, 79%; б) I₂, Ph₃P, Im, PhMe, MeCN, 70 °С, 92%;
в) DBU, 90 °С, 88%; г) лед. AcOH, 81%; д) H₂O-диоксан, Δ, 90%; е) *t*-BuOK, ТГФ, 0°С→20 °С, 5%;
ж) Al₂O₃, PhH или ДМЭ, Δ, 25%.

Схема 2

Более удачным оказался вариант синтеза циклопентенона **1**, основанный на реакции внутримолекулярной циклизации 1,4-кетоальдегида **3** из бром- и иодгидринов **7**, **8**, **9**, **10**. При получении последних реакцией бром- или иодгидроксилирования **4** с NBS или I₂ в среде ТГФ-H₂O наблюдали селективный гидролиз в части метоксиацетала, что, очевидно, связано со склонностью галоидгидринов **7** и **9** к кольчато-цепной таутомерии (Схема 3).

Обработка смеси бромгидринов **7**, **8** NaI и цинковой пылью приводила к желаемому енону **1** и метоксипиранозиду **11**. Существенно оптимизировать превращение **4**→**1** удалось вовлечением в рециклизационные превращения иодпроизводных **9** и **10** с цинковой пылью в бензоле. При этом целевой продукт **1** получили с выходом 60% на 2 стадии (Схема 3).

Примечательно, что внутримолекулярной циклизацией бромгидринов **7** и **8** по Кневенагелю действием нейтрального Al_2O_3 получили хиральный бромид **12** (Схема 3).

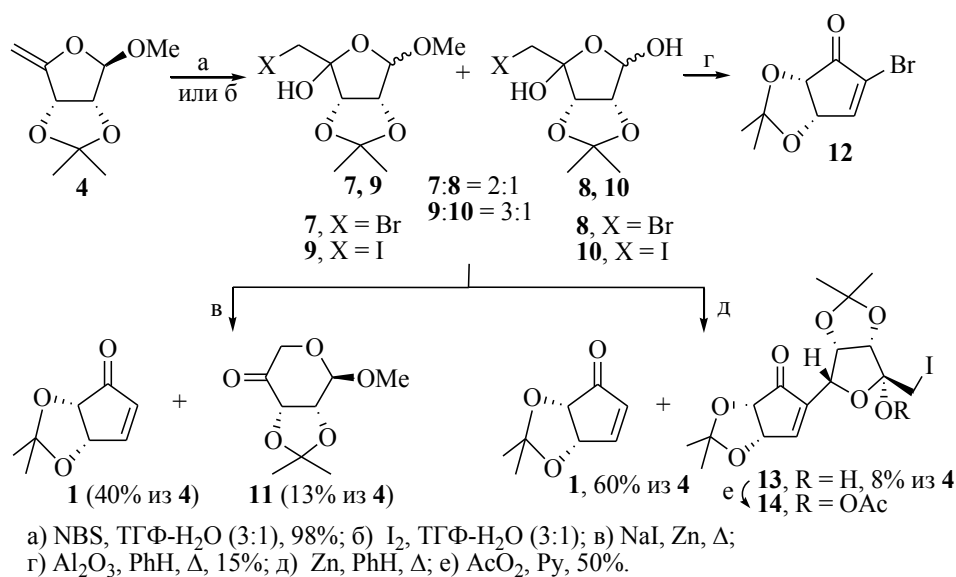


Схема 3

Основными преимуществами разработанного подхода к циклопентенону **1** являются доступность енолэфира **4**, использование дешевых реагентов, простые условия реакции при переходе **4** в **1**, хороший общий выход. Способ позволяет исключить использование малодоступных, дорогостоящих

и токсичных реагентов, низких температур, а также материал- и трудоемкой стадии хроматографической очистки промежуточных соединений.

В итоге, исходя из D-рибозы мы разработали практичный пятистадийный способ синтеза циклопентенона **1** с общим выходом 38%. Выделенные на стадии циклизации побочные продукты – соединения **11** и **13** представляют интерес как возможным механизмом образования, так и в качестве новых хиральных блоков.

1.1.2 Синтез (2*S*,3*S*,4*S*)-2,3-*O*-изопропилиден-4-метоксикарбонилметил-циклопентан-1-она

В ряду простагландинов особый интерес представляет 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -простагландин J₂, являющийся мощным природным лигандом PPARs-рецепторов. Последние индицируют апоптоз, регулируют транскрипцию ряда вирусных генов, ингибируют энзимы «запуска» воспалительных процессов и т.д. Существующие в настоящее время синтезы 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -простагландина J₂ не в состоянии обеспечить его в количествах, достаточных для интенсивно проводимых биологических испытаний и создания препарата на его основе. В связи с чем очевидна необходимость разработки простых и удобных способов получения 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -простагландина J₂ и его предшественников из доступного сырья.

Исходя из D-рибозы мы запланировали разработать схему синтеза циклопентанона **15**, конфигурация хирального центра которого соответствует таковой в 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -простагландине J₂ (Схема 4).

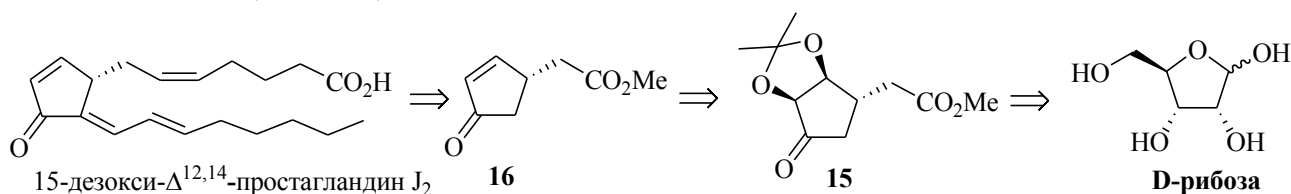


Схема 4

Мы предполагали, что рециклизация енолэфира **18** действием сильных

депротонирующих агентов должна привести к циклопентанону **15** (Схема 5).

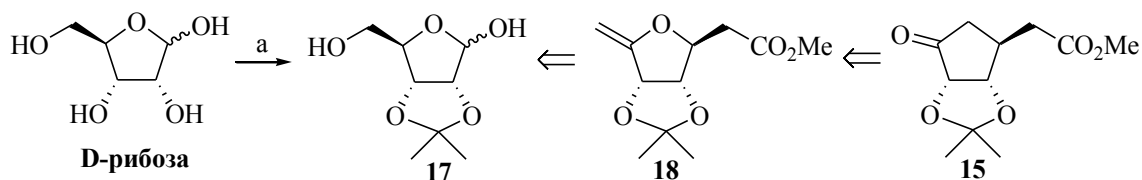


Схема 5

При получении енолэфира **18** дегидрогалогенированием **20** наблюдали одновременное превращение образующегося **18** в непредельный ацетонид **21** (Схема 6). Описанная перегруппировка енолэфира **18** в **21** не имеет прецедентов, и возможный постадийный маршрут образования последнего обсуждается в диссертации.

Важность наличия сложноэфирной электроноакцепторной группы в структуре С-гликозида **18** для его перегруппировки в **21** продемонстрировано на примере дегидроиодирования ацетата **22** с получением ожидаемого енола **23** (Схема 6).

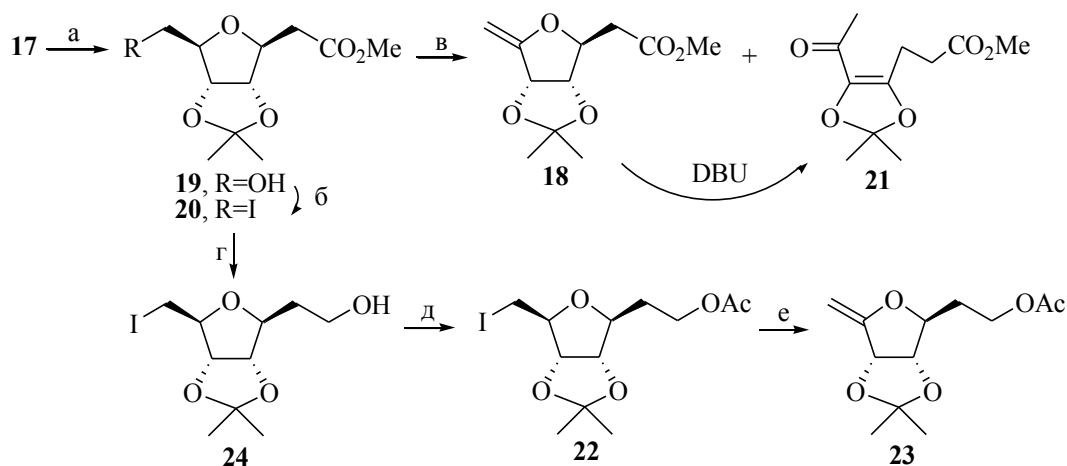


Схема 6

Иодид **20** и тозилат **25** при действии *t*-BuOK или LDA превращались в соединения **26-28**, образовавшиеся исключительно в результате енолизации сложного эфира (Схема 7).

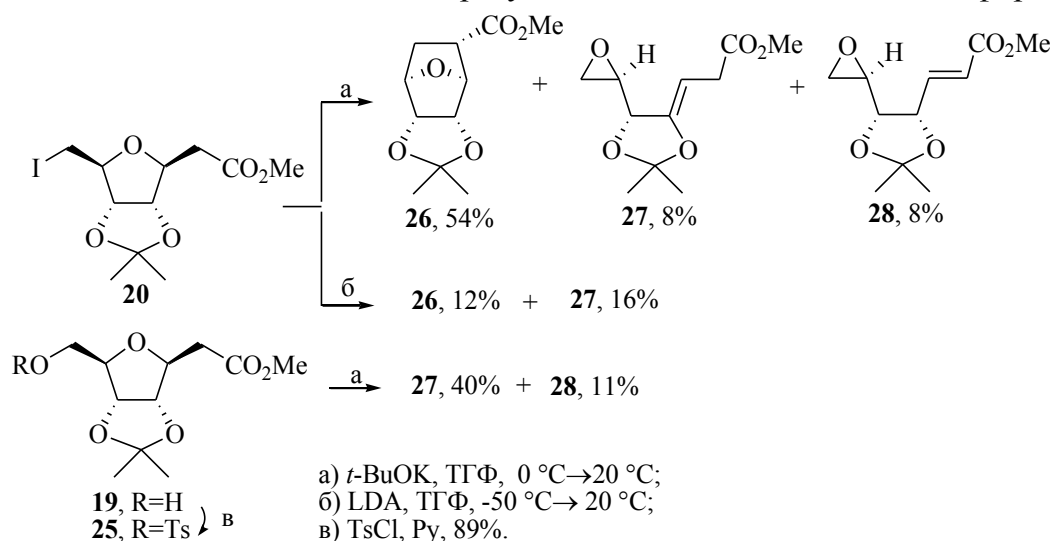


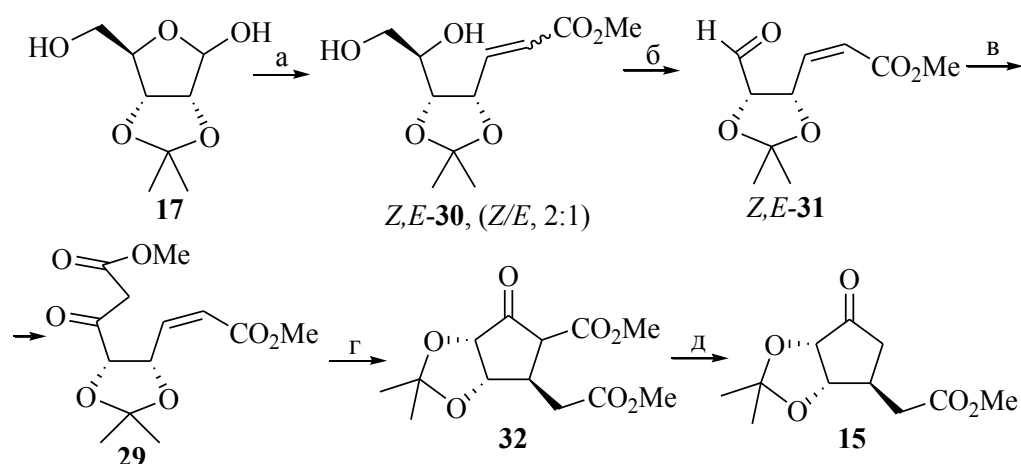
Схема 7

Таким образом, иодид **20** в зависимости от применяемого основания (DBU, *t*-BuOK

и LDA) превращается в различные по структуре продукты перегруппировки, внутримолекулярной циклизации и дециклизации.

Альтернативный подход к циклопентанону **15** основывается на использовании соединения **29**, привлекательного возможностью генерирования в β -кетозэфирной части карбаниона с последующим протеканием внутримолекулярной анионотропной циклизации по разрешенному *5-exo-trig*-пути Болдуина, а также стереохимической однозначностью образования продуктов реакции из *Z*-изомера **29** (Схема 8).

Для формирования «акцепторного» фрагмента молекулы **29** реакцией Виттига ацетонида **17** с $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Me}$ получили олефин **30** в виде *Z,E*-изомерной смеси. С целью формирования «донорного» участка индивидуальные *Z*- и *E*- изомеры диолов **30** окис-



а) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Me}$, PhCOOH , PhH , 80°C , затем SiO_2 (*Z*-**30** 56%, *E*-**30** 28%);
 б) HIO_4 , ТГФ, 0°C (*Z*-**31** 60%, *E*-**31** 86%); в) $\text{N}_2\text{CHCO}_2\text{Me}$, SnCl_2 , CH_2Cl_2 , 0°C , 50%;
 г) DBU, ТГФ, 45%; д) LiI , ДМФА, 153°C , 40%.

Схема 8

лительным расщеплением HIO_4 были превращены в соответствующие альдегиды **31**. Взаимодействием *Z*-альдегида **31** с $\text{N}_2\text{CHCO}_2\text{Me}$ в присутствии SnCl_2 мы получили соединение **29**, существующее в виде смеси кетонной и

енольной форм.

Циклизация **29** действием DBU приводила к циклопентанону **32**, представляющего собой хроматографически неразделимую пару диастереомеров по C^4 , каждый из которых существует в енольной форме. Последующим декарбокисированием **32** действием LiI получили целевой продукт **15** в виде смеси двух C^4 -диастереомеров (9:1), основным из которых является желаемый 3,4-*транс*-изомер **15** (Схема 8). Аналогичные превращения *E*-альдегида **31** неселективны и не обсуждаются.

В итоге, изучены новые варианты карбоциклизации производных D-рибозы с выходом к оптически активным соединениям, представляющим интерес в качестве ключевых синтонов в синтезе простаноидов и других биологически активных соединений.

1.2 Синтетические блоки для циклопентаноидов на основе [2+2]-циклоаддукта дихлоркетена и диметилфульвена

В данной главе представлены исследования по разработке подходов к синтезу новых блок-синтонов для циклопентаноидов из [2+2]-циклоаддукта дихлоркетена с диметилфульвеном (\pm)-**33**.

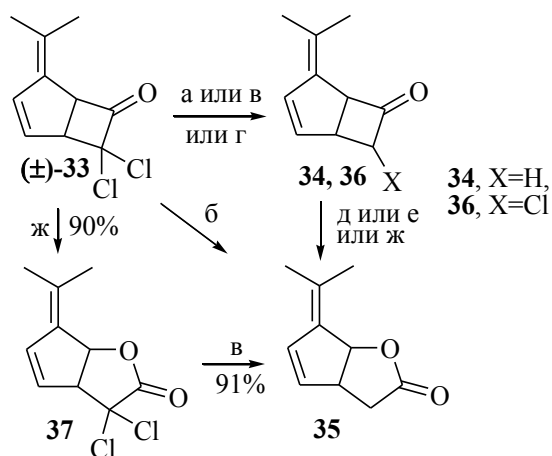
1.2.1. Синтез рацемических блок-синтонов

С целью получения новых блоков мы исследовали реакции восстановительного дехлорирования и окислительного циклорасширения аддукта (\pm)-**33** и его производных.

Реакция восстановительного дехлорирования циклоаддукта (\pm)-**33** цинковой пылью в лед. AcOH приводила к смеси кетона **34** (25%) и лактона **35** (20%), а при использовании системы Zn-NH₄Cl-MeOH вместо ожидаемого циклобутанона **34** выделили лактон **35** с выходом 43% (Схема 9). Вероятно, что роль окислителя дихлоркетона (\pm)-**33** играет

кислород воздуха. Следует отметить, что в синтезе последнего и родственных лактонов из замещенных циклопентадиенов подобных примеров ранее не наблюдалось.

Эффективным для дехлорирования циклоаддукта (\pm)-**33** оказалось использование вместо цинковой пыли Zn-Cu пары, при этом выход **34** составил 80%. Парциальное дехлорирование соединения (\pm)-**33** с образованием монохлорпроизводного **36** удалось осуществить с использованием цинковой пыли в лед. AcOH при 20 °C (Схема 9).



- а) Zn, лед. AcOH, Δ ; б) Zn, NH₄Cl, MeOH, Δ , 43%;
 в) Zn-Cu, NH₄Cl, MeOH, Δ , 80%; г) Zn, лед. AcOH, 64%;
 д) 30% H₂O₂, 90% AcOH, 0 °C, 38%;
 е) 30% H₂O₂, 90% AcOH, CH₂Cl₂, 0 °C, 43%;
 ж) 30% H₂O₂, 10% NaOH, Et₂O, 0 °C, 77%.

Схема 9

Для расширения циклобутанового кольца **34** по Байеру-Виллигеру были апробированы разные условия. Оптимальной для данной реакции оказалась система H₂O₂-NaOH в среде Et₂O при 0 °C, при этом выход лактона **35** достигал 77% (Схема 9).

В синтезе лактона **35** предпочтительна последовательность окислительное циклорасширение (\pm)-**33** – восстановительное дехлорирование **37** с использованием оптимальных для этой цели условий (*ж*) и (*в*). Общий выход лактона **35** при этом составил 82% (Схема 9).

В дальнейшей работе именно условия (*в*) и (*ж*) (Схема 9) использованы в случаях дехлорирования и циклорасширения производных [2+2]-циклоаддуктов дихлоркетена с диметилфульвеном и циклопентадиеном.

Позже, в нашей лаборатории разработаны синтезы энантиомеров (-)-**35a** и (+)-**35b** оптическим расщеплением дихлорлактона (\pm)-**37** (+)- α -метилбензиламином (Схема 10).

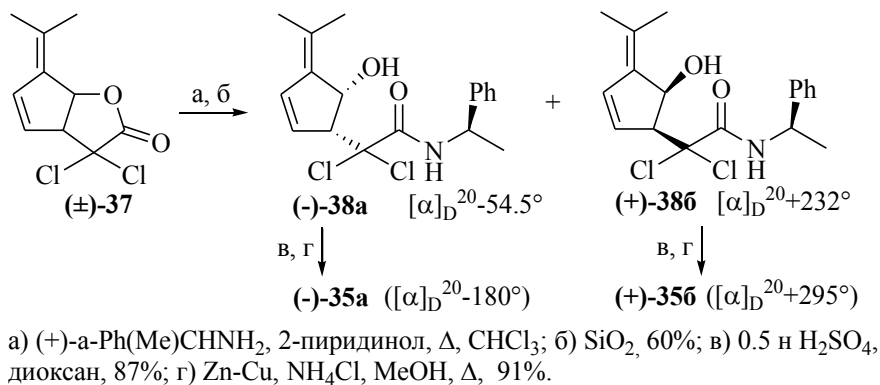


Схема 10

Таким образом, исходя из аддукта (\pm)-**33** нами разработаны эффективные способы синтеза новых рацемических блоков **34-37** – предшественников для циклопентаноидов и других биологически активных структур.

1.2.2. Синтез оптически активных блок-синтонов

В продолжение исследований мы разработали синтез новых оптически активных вициально дизамещенных блок-синтонов оптическим расщеплением рацемического циклоаддукта (\pm)-**33** с использованием (+)- α -метилбензиламина в качестве хирального вспомогательного реагента.

Для наведения хиральности в бицикле (\pm)-**33** использовали ранее разработанный в нашей лаборатории метод [*Tetrahedron: Asymmetry*. 2008, 19, 1094], основанный на раскрытии *гем*-дихлорбутанонового цикла действием (+)- α -метилбензиламина с разделением диастереомеров на последующих стадиях.

Раскрытие напряженного дихлорбутанонового цикла (\pm)-**33** (+)- α -метилбензиламином приводило к хроматографически однородной смеси диастереомерных амидов **39а,б**, последующим гидролизом *гем*-дихлорметильной функции в последних действием ВаО или NaHCO_3 были получены полуамины (-)-**40а**, (+)-**40б**, которые в отличие от исходных амидов **39а,б** имели значительное различие в R_f и легко разделялись с помощью колоночной хроматографии на SiO_2 (Схема 11).

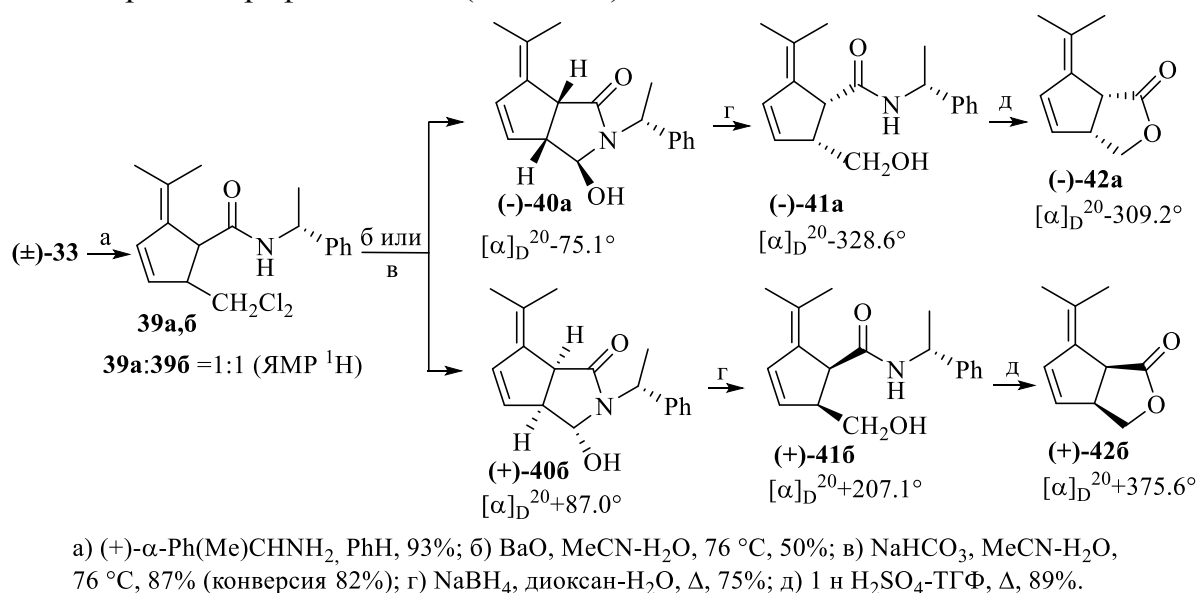


Схема 11

Индивидуальные лактамы (-)-**40а** и (+)-**40б** в условиях кислотного и щелочного гидролиза не претерпевали изменений, но после их боргидридного восстановления и последующего кислотного гидролиза хирального вспомогательного реагента в амидоспиртах (-)-**41а**, (+)-**41б** были синтезированы желаемые оптически активные лактоны (-)-**42а** и (+)-**42б** (Схема 11).

Рисунок 1 – Структура (-)-**40а**

Таким образом, мы разработали синтез новых функционализированных оптически активных блок-синтонов (-)-**40а**–(-)-**42а** и (+)-**40а**–(+)-**42а** на основе легкодоступного рацемического циклоаддукта (\pm)-**33** и (+)- α -метилбензиламина.

Синтезированные новые рацемические и оптически активные соединения пригодны для получения вициально дизамещенных циклопентеноновых блоков путем окислительного расщепления тетразамещенной экзоциклической двойной связи.

1.2.3 Окислительные превращения [2+2]-аддукта диметилфульвена с дихлоркетеном и его производных

Определяющим профилем биологической активности (антивирусной, антибиотической и противоопухолевой и др.) фрагментом в структурах циклопентенонов является циклическая еноновая система, способная к ковалентному связыванию по реакции Михаэля с SH- или NH₂-группами биологических систем.

С целью получения новых функционализированных циклопентенонов мы исследовали возможности селективного окислительного расщепления экзоциклической двойной связи циклоаддукта диметилфульвена с дихлоркетеном (\pm)-**33** и его производных.

1.2.3.1 Озонолитические трансформации [2+2]-аддукта диметилфульвена с дихлоркетеном и его производных

Для окислительного расщепления экзоциклической двойной связи аддукта (\pm)-**33** и его производных мы воспользовались методикой селективного озонлиза диеновых (полиеновых) систем. Она предусматривает быстрое выведение из сферы воздействия озона гидропероксидных интермедиатов, первоначально генерируемых из более активной двойной связи (или одной из равноактивных двойных связей), в результате выпадения их в осадок в условиях реакции (O₃, *c*-C₆H₁₂-MeOH, 5 °C).

Озонлиз бицикла (\pm)-**33** в смеси циклогексан-МеОН с последующей обработкой реакционной массы Me₂S привел к продуктам циклорасширения **43-45** и пероксиду **46**. Как видно, реакция аддукта (\pm)-**33** с озоном приводила к необычным соединениям, общим для которых является ожидаемое окисление изопропилиденового фрагмента (Схема 12).

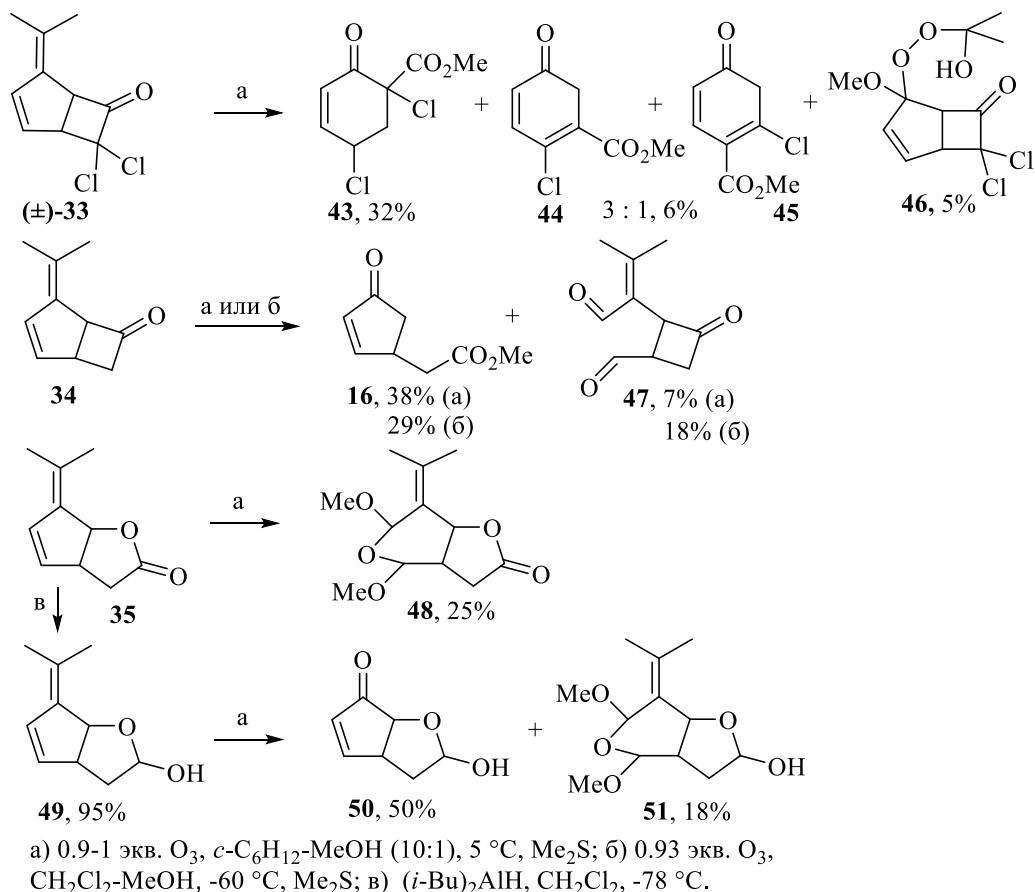
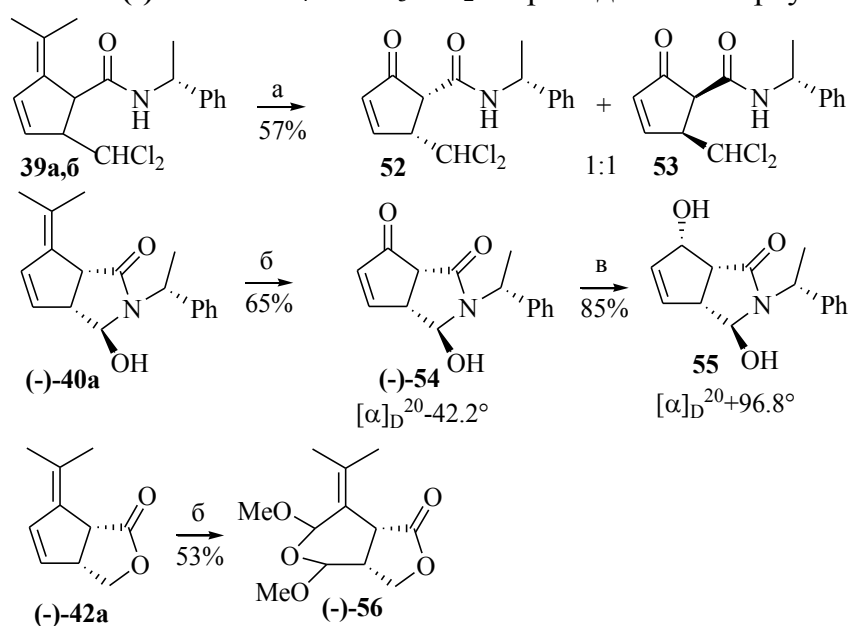


Схема 12

Озонолиз бицикла **34** протекал неоднозначно, приводя к продуктам расщепления *экзо*-циклической двойной связи с последующим раскрытием четырехчленного цикла **16** и *эндо*-циклической двойной связи **47**. При озонолизе лактона **35** образуется смесь соединений, из которой удалось выделить лишь ангидропроизводное диметилацетала **48**. В то же время, лактол **49** при действии озона превращался в желаемый кетолактол **50** с выходом 50% и соединение **51** (Схема 12).

Следует отметить, что оптически активный циклопентенон **16** является ключевым блоком в схемах синтеза 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -простагландина J₂. Новый лактол **50** пригоден для синтеза простагландинов J₂, аминокциклопентанолов и др. Кроме того, используя энантиомерные лактоны (-)-**35a** и (+)-**35b** (Схема 10), можно синтезировать оптически активный кетон **50** через лактол **49**.

При озонолизе оптически активных производных (\pm)-**33** – амидов **39a,b** и (-)-**40a** были получены желаемые циклопентеноны **52**, **53**, (-)-**54** соответственно. Стереоселективное восстановление кетона (-)-**54** NaBH₄-CeCl₃·7H₂O приводило к спирту **55** (Схема 13).



а) 1.14 экв. O₃, CH₂Cl₂-MeOH, -60 °C, Me₂S; б) 1-1.2 экв. O₃, *c*-C₆H₁₂-MeOH, 5 °C, Me₂S; в) NaBH₄, CeCl₃·7H₂O, MeOH.

Схема 13

Полученные новые оптически активные кетопроизводные **52**, **53** и (-)-**54** представляют интерес в синтезе биологически активных циклопентаноидов, а сочетание двух активных фармакофорных фрагментов (циклического енонового и амидного) позволяет предположить наличие у них собственной биологической активности.

Как видно из экспериментов, озонолиз бицикла (\pm)-**33** и его производных, различающихся электронной плотностью двойных связей, приводит к различным по структуре соединениям.

1.2.3.2 Синтез эпоксидов и их окислительные трансформации

Альтернативный вариант формирования еноновой системы в аддукте (\pm)-**33** и его производных заключается в селективном эпоксировании тетразамещенной двойной связи с последующим расщеплением до циклопентенонов. Этот способ получения α,β -ненасыщенных кетонов был изучен на основе бицикла (\pm)-**33** и его производного **35**.

Так, при действии 2.5 экв. *m*-CPBA на (\pm)-**33** наряду с эпексидированием экзоциклической двойной связи происходило окислительное циклорасширение, приводящее после обработки реакционной массы насыщенным раствором NaHCO_3 исключительно к эпоксилактону **60**. Последующим дехлорированием последнего с помощью Zn-Cu пары получили эпоксилактон **57** (Схема 14).

Эпексидирование лактона (\pm)-**35** *m*-CPBA при 0 °С (20 мин) приводило к эпоксиду **57** (60%). Повышение температуры (0→10 °С) и увеличение продолжительности процесса (2 ч) снижали селективность реакции, и наряду с моноэпексидом **57** (46%) наблюдалось образование диэпексида **58** (14%) (Схема 14).

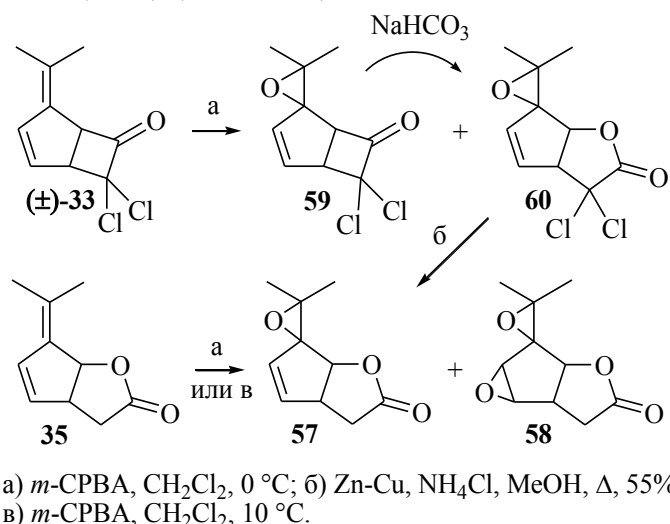


Схема 14

При попытке получения кетона **61** окислительным расщеплением эпоксилактона **57** HIO_4 выделили диол **62** (48%). Поэтому первоначально эпоксид **57** обработкой водным раствором NaOH с последующим подкислением превратили в более активный в реакциях расщепления диол **63**. Выход диола **63** составил 40% в расчете на лактон **35** (Схемы 14, 15).

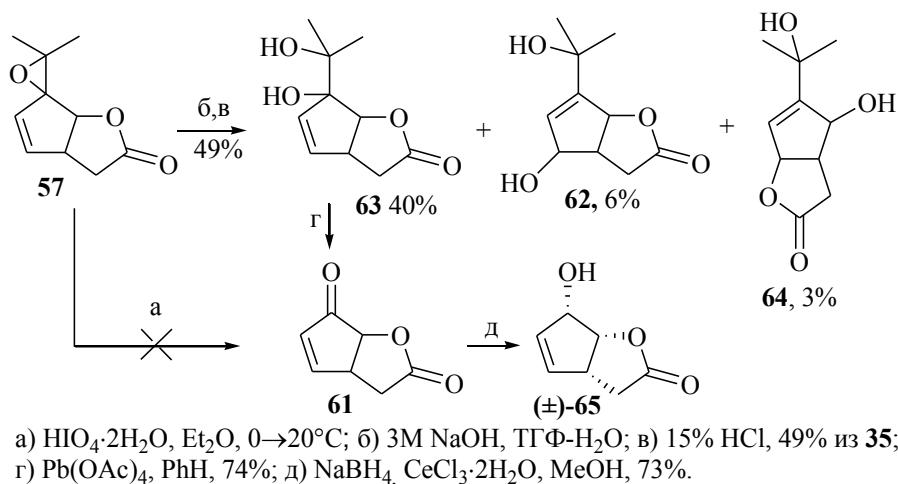


Схема 15

Расщепление диола **63** действием $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ привело к желаемому циклопентенону **61** с выходом 74%. Далее восстановлением енона **61** NaBH_4 в присутствии $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ получили спирт (\pm)-**65**, предшественник полигидроксиаминоциклопентанов и кросс-сопряженных циклопентеноновых простаноидов (Схема 15).

Таким образом, в результате изучения окислительных превращений [2+2]-аддукта диметилфульвена с дихлоркетеном (\pm)-**33** и его производных синтезированы новые

рацемические и оптически активные циклопентеноновые блоки, пригодные для использования в синтезе 15-дезоксидельта^{12,14}-простагландина J₂, изопростанов и подобных циклопентеноновых соединений

1.3 [2+2]-Аддукт циклопентадиена с дихлоркетеном в синтезе циклопентановых блок-синтонов, метилового эфира Саркомицина А и Энтекавира

Данная глава посвящена разработке подходов к рацемическим и хиральным функционализированным циклопентановым блокам для циклопентаноидов, а также получению их конкретных представителей, в частности, метилового эфира Саркомицина А и Энтекавира на основе [2+2]-аддукта циклопентадиена с дихлоркетеном (±)-**66**.

1.3.1 Синтез новых блок-синтонов и метилового эфира Саркомицина А

С целью получения новых функционализированных моноциклических циклопентансодержащих блок-синтонов для циклопентаноидов мы изучили превращения [2+2]-аддукта циклопентадиена с дихлоркетеном (±)-**66**. Последнему характерно легкое раскрытие α,α-дихлорбутанонового кольца *O*-, *N*- и другими нуклеофилами с образованием соответствующих вицинально дизамещенных циклопентенов. Важно отметить, что гем-дихлоридная функция в карбоциклических соединениях представляет собой скрытый эквивалент формильной группы.

Так, при раскрытии циклобутанового кольца (±)-**66** действием Et₃N в водном *t*-BuOH с последующей обработкой K₂CO₃ получили альдегидокислоту **67**, а использование для этой цели MeONa в MeOH приводило к образованию дихлорпроизводного **68**, который в более жестких условиях претерпевал внутримолекулярное циклозамыкание, приводя к лактону **69**. Альдегид **67** восстановлением NaBH₄ и последующим метилированием кислотной группы **70** превратили в гидроксиэфир **71** (Схема 16).

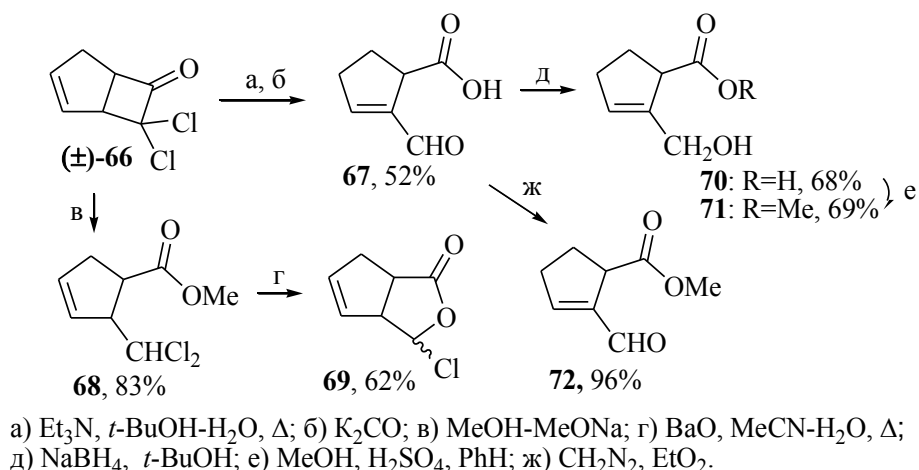


Схема 16

С целью введения в циклопентановое кольцо оксо- или гидроксигрупп из **71** вначале синтезировали эпоксиды (±)-**73**, (±)-**74** и ацетат **75** (Схема 17).

Для введения оксофункции в структуру **75** изучили его в реакциях аллильного окисления. Испытанные для этой цели реагенты PCC, PDC не привели к получению значимых результатов. Желаемые циклопентеноны **76** и **77** получили окислением **75** комплексом CrO₃·3,5-диметилпиразол и PhI(OAc)₂-*t*-BuOOH. При разделении смеси **76** и **77** колоночной хроматографией на SiO₂ наблюдалась изомеризация **77** в

термодинамически более стабильный циклопентенон **78**, представляющий после восстановления двойной связи ключевой блок Брефельдина А (Схема 17).

Следует отметить, что попытка введения оксогруппы в структуры **71**, **72** аллильным окислением реагентами SeO_2 или SeO_2 -*t*-BuOOH оказалась безуспешной.

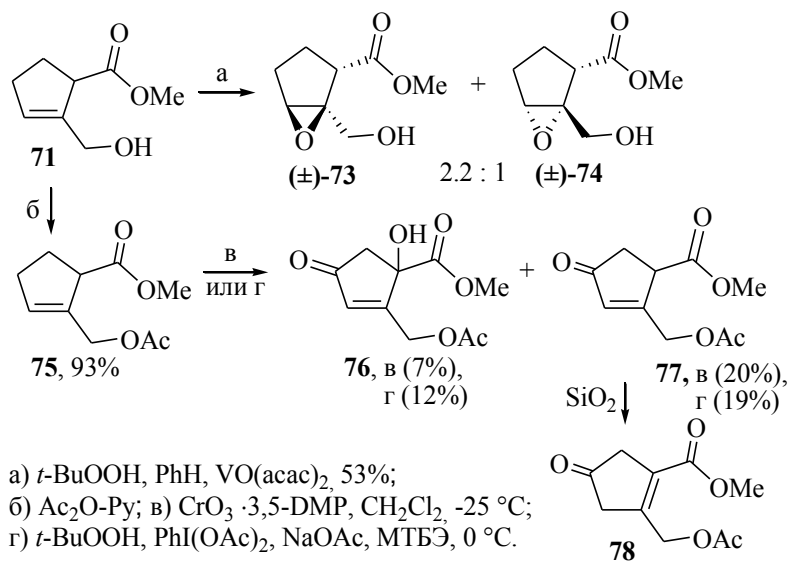


Схема 17

Синтетический интерес представляют синтезированные нами эпоксиды (\pm) -**73** и (\pm) -**74**. Одно из возможных направлений приложения этих соединений представлено на схеме 18. Так, β -элиминированием в Zn-органическом интермедиате, полученном из иодида (\pm) -**79**, осуществлено генерирование экзо-метиленовой функции соединения (\pm) -**80**. Окислением экзометиленциклопентанола (\pm) -**80** с помощью РСС был получен метиловый эфир Саркомицина А (\pm) -**81**, антибиотика с противоопухолевой активностью.

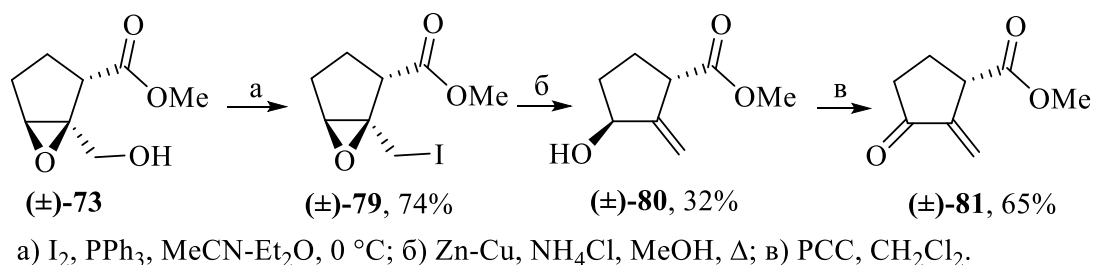


Схема 18

Таким образом, нами изучены трансформации легкодоступного бицикла (\pm) -**66** в синтетически привлекательные вицинально дизамещенные оксо- и гидроксисоединения и осуществлен синтез метилового эфира Саркомицина А (\pm) -**81**.

1.3.2 Новые аспекты использования [2+2]-аддукта циклопентадиена с дихлоркетеном в направленном синтезе. Эпоксилактоны Кори, энантиомерные лактоны Грико, (\pm) - и (+)-Энтекавир

В данном разделе представлены новые аспекты использования рацемического аддукта (\pm) -**66** в разработке подходов к ключевым оптически активным блок-синтонам для циклопентаноидов, а именно лактону Грико (-)-**82a** и его энантиомеру (+)-**82b**, эпоксилактону Кори (-)-**83a** и его энантиомеру (+)-**83b**, экзометиленциклопентанам **84**, **85**, (\pm) - и (+)-Энтекавиру **86** на основе одного из них (Схема 19).

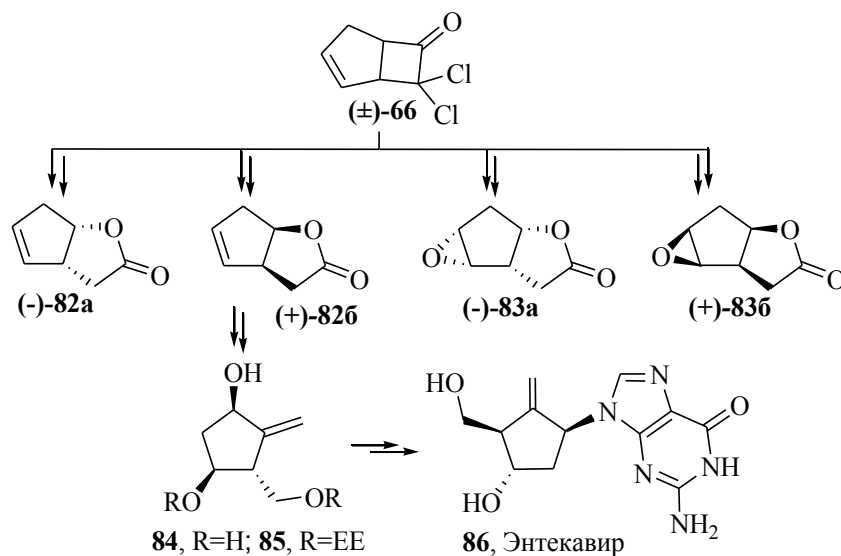


Схема 19

Синтезы хиральных ключевых блоков **82-85** основываются на превращениях диастереомерных амидов (+)-**87** и (-)-**87**, полученных оптическим расщеплением рацемического дихлорлактона (±)-**88** (+)- α -метилбензиламином. Диастереомерные амиды (+)-**87** и (-)-**87** имели значительную разницу в R_f и легко разделялись колоночной хроматографией на SiO_2 (Схема 20).

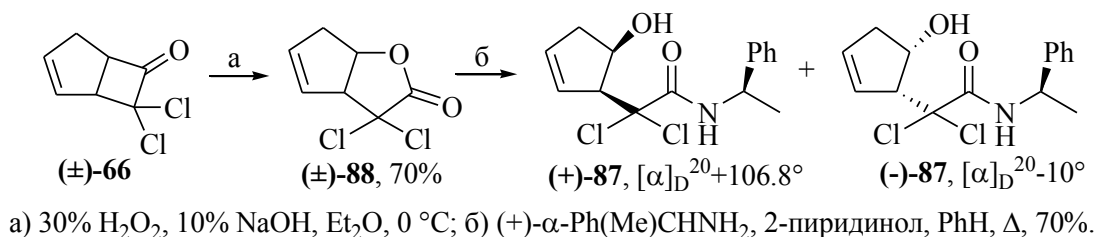


Схема 20

1.3.2.1 Эпоксилактон Кори и его энантиомер. Новая тандемная перегруппировка гидроксиминолактонов в эпоксилактоны

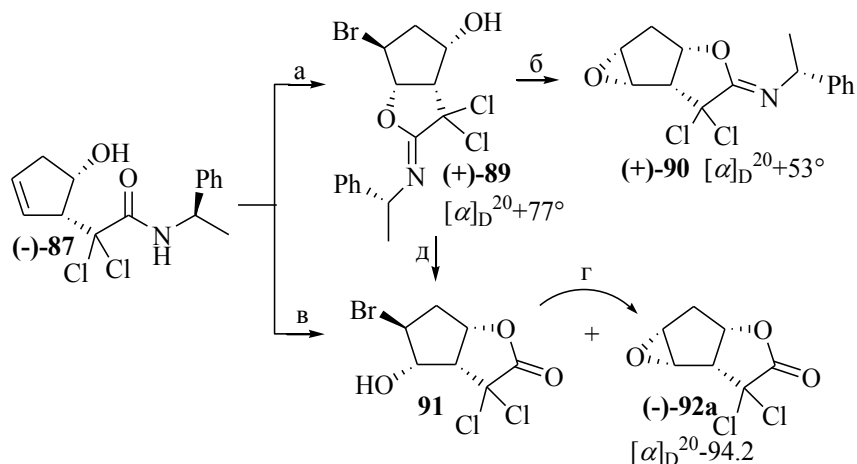
С целью выхода к вицинально тетразамещенным хиральным циклопентановым блокам мы изучили реакции электрофильной циклизации циклопентеновых карбоксамидов (+)-**87** и (-)-**87** с использованием NBS или I_2 в апротонной (MeCN) или протонной среде (ТГФ- H_2O).

Так, реакция электрофильной циклизации соединения (-)-**87** действием NBS в MeCN с хорошим выходом привела к иминоэфиру (+)-**89**. При обработке амида (-)-**87** NBS в водном ТГФ наблюдалось образование смеси соединений **91** и (-)-**92a**, из которой после обработки DBU выделили исключительно эпоксилактон (-)-**92a** с общим выходом 70% (Схема 21). Электрофильная циклизация карбоксиамида (-)-**87** действием I_2 протекала аналогично.

Дегидробромирование (+)-**89** с использованием DBU или *t*-BuOK протекало с образованием эпоксиминолактона (+)-**90**, *анти*-конфигурация которого подтверждена данными PCA (рис. 6). Имин (+)-**89** при действии HCl в ТГФ превращался исключительно в лактон **91** (Схема 21).

Обычно экзоциклические оксиминоэфиры весьма лабильны, а относительная стабильность синтезированных нами иминоэфиров (+)-**89** и (+)-**90**, вероятно, обусловлена

стерическими и электронными эффектами *гем*-дихлоридной функции.



а) NBS, MeCN, 95%; б) DBU, PhH, Δ , 76% или *t*-BuOK, ТГФ, 40%;
 в) NBS, ТГФ-Н₂O; г) DBU, PhH, 70%; д) 10% HCl-ТГФ, 75%.

Схема 21

В изученных трансформациях амида **(-)-87** безусловный интерес представляет образование в безводных условиях реакций стабильных при хроматографии на SiO₂ экзоциклических иминоэфиров **(+)-89** и **(+)-90**, а также новая перегруппировка тандемного типа γ -гидроксииминолактона **(+)-89** в эпоксииминолактон **(+)-90** при действии оснований.

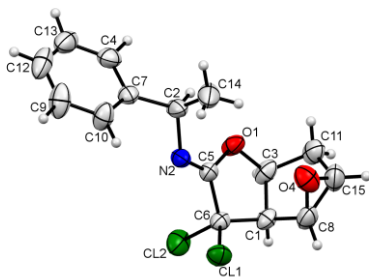


Рисунок 2 – Структура **(+)-90**

Предположительно образование эпоксииминоэфира **(+)-90** из бромгидрина **(+)-89** начинается с внутримолекулярной атаки γ -гидроксианионом иминного атома углерода в соединении **93** и генерирования заряженного трициклического интермедиата **94**.

Последующий селективный разрыв одной C-O связи в последнем и S_N2- замещение галоида в образующемся имине **95** с замыканием эпоксицикла завершают образование стабильного эпоксилактона **(+)-90** (Схема 22).

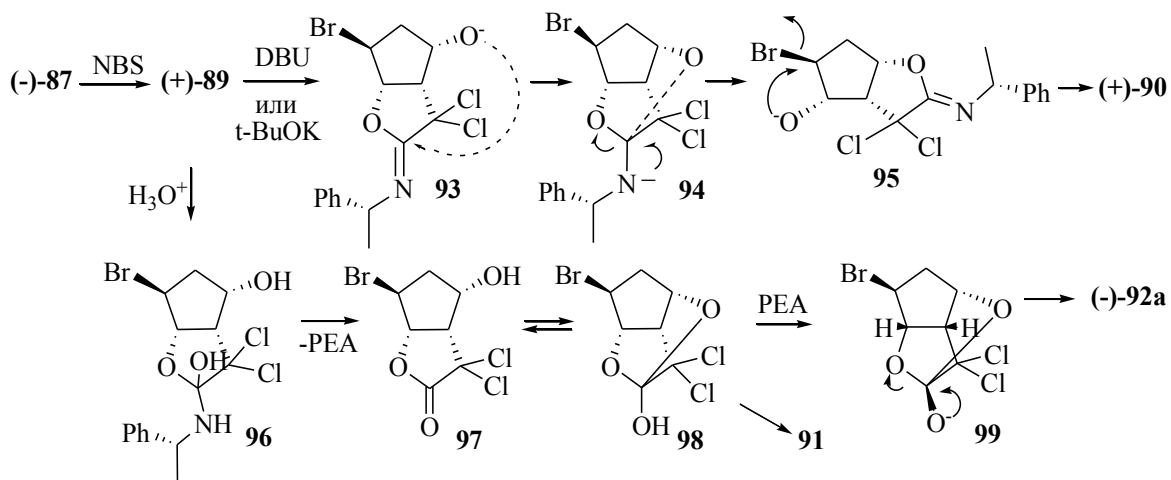


Схема 22

В случае реакции **(-)-87** с NBS в водном ТГФ НВr, получающийся при первоначальном формировании **(+)-89**, катализирует его гидратацию до **96**. Элиминирование фенилэтиламина (PEA) из последнего приводит к гидроксилактону **97**,

который через циклический таутомер **98** частично перегруппировывается в стерически и термодинамически более стабильный лактон **91** (ΔG 6.3 kcal/mol). В реакции амида (-)-**87** с NBS в водном ТГФ неожиданным оказалось образование эпоксида (-)-**92a** в отсутствие DBU. Вероятно, выделившийся на этапе образования **97** из **96** фенолэтиламин (PEA) депротонирует высокоактивированную гидроксильную группу промежуточного **98** и через фрагментацию интермедиата **99** приводит к эпоксилактону (-)-**92a** (Схема 22).

При изучении реакции восстановительного дехлорирования синтезированного эпоксиимина (+)-**90** Zn-Cu парой в присутствии NH_4Cl обнаружено, что реакция протекает ступенчато, с образованием соединений (-)-**83a**, (-)-**92a**, (-)-**100** (+)-**101** – продуктов дехлорирования и гидратации в иминной части молекулы (+)-**90** (Схема 23).

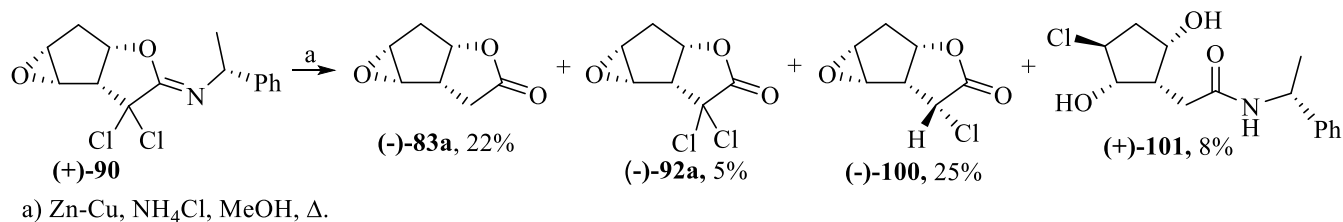


Схема 23

Среди синтезированных соединений безусловный синтетический интерес представляет эпоксилактон (-)-**83a**, широко используемый в синтезе простагландинов, тромбоксанов и их аналогов.

Введение в реакцию индивидуального дихлорпроизводного (-)-**92a** позволило существенно сократить время реакции и повысить выход эпоксилактона (-)-**83a** до 60%.

На схеме 24 суммированы эффективные превращения карбоксамидов (-)-**87** и (+)-**87** в эпоксилактоны (-)-**83a** и (+)-**83b**. Следует отметить, что при этом не требуется очистка промежуточных соединений.

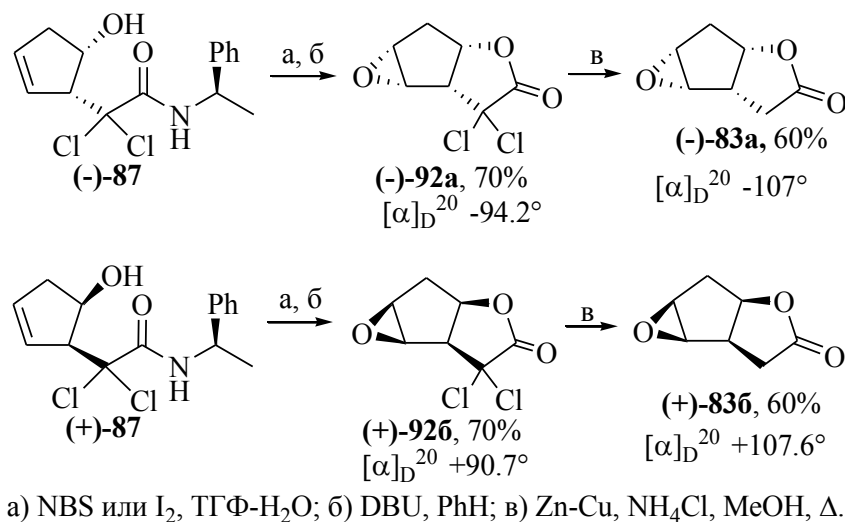


Схема 24

Опубликованные в литературе методы синтеза оптически активного эпоксилактона (-)-**83a** и его энантиомера (+)-**83b** включают эпексидирование энантиомерно чистых лактонов (-)-**82a** и (+)-**82b** разными надкислотами (40% AcOOH , *m*-CPBA, H_2O_2 -DEPC). При этом во всех случаях наряду с желаемыми *син*-изомерами (-)-**83a**, (+)-**83b** образуются их *анти*-изомеры, поэтому требуется дополнительная стадия разделения смесей. Кроме того, синтезы оптически чистого лактона (-)-**82a** и его энантиомера (+)-**82b** представляют отдельную проблему. В известном способе синтеза эпоксилактона Кори

(-)-83a щелочной иодолактонизацией (-)-82a в водной среде необходимо тщательное наблюдение за значением pH, кроме того, экстракция продукта затруднена, из-за его значительной растворимости в воде. Также известен многостадийный синтез эпоксилактона Кори (-)-83a из D-глюкозы.

Основными преимуществами разработанного нами подхода к (-)-83a и (+)-83b являются доступность исходного соединения и реагентов, простые условия проведения реакций, малостадийность. Метод позволяет получить оба энантиомера (-)-83a и (+)-83b, минуя капризные стадии синтеза лактона Грико (-)-82a и его энантиомера (+)-82b.

Таким образом, исследована реакция электрофильной циклизации амидов (-)-87 и (+)-87, в результате которой разработан новый практичный вариант получения синтетически важного эпоксилактона (-)-83a и его энантиомера (+)-83b в две стадии с общим выходом 42%, охарактеризован «первичный аддукт» O-циклизации карбоксамида (-)-87 – иминолактон (+)-89, обнаружена новая промотируемая γ -гидроксианионом перегруппировка (+)-89 в эпоксилактон (+)-90.

1.3.2.2 Синтез лактона Грико и его энантиомера

Карбоксамиды (-)-87 и (+)-87 обладают высоким синтетическим потенциалом. На схеме 25 представлено еще одно направление их использования в синтезе хиральных блок-синтонов (-)-82a и (+)-82b, которые являются ценными ключевыми блоками в синтезе простагландинов, дитерпенов, антибиотика брефельдина А, δ -валеролактонов, P2-лиганда для ингибитора ВИЧ-1 протеазы и др.

Так, удаление источника хиральности в карбоксамидах (-)-87 и (+)-87 в среде H₂SO₄ приводило к энантиомерным дихлорлактонам (-)-88a, (+)-88b, последующим дехлорированием которых действием Zn-Cu пары в MeOH в присутствии NH₄Cl получили лактон Грико (-)-82a и его энантиомер (+)-82b (Схема 25).

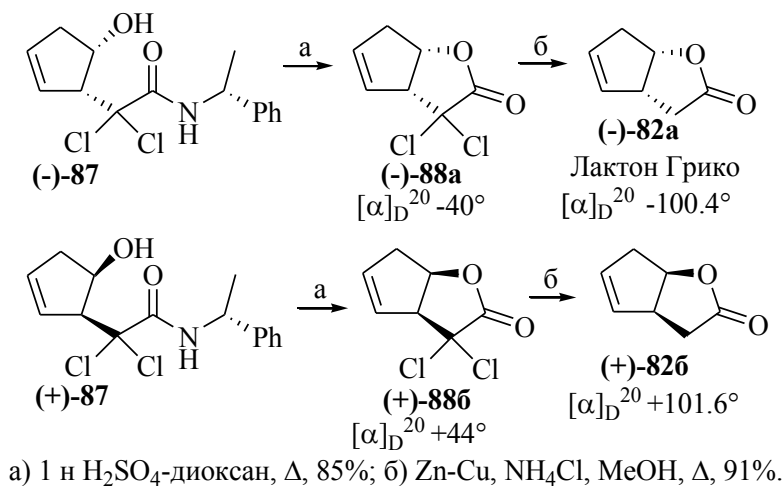


Схема 25

В отличие от известных способов синтеза лактонов (-)-82a и (+)-82b, которые включают «капризные» стадии наведения хиральности, многостадийность и использование дорогих катализаторов, технологическая простота условий реакций, использование доступных реагентов, малостадийность несомненно являются преимуществами разработанного нами подхода. Кроме того, метод позволяет получить оба энантиомера лактона (-)-82a и (+)-82b из одного рацемического соединения (±)-66.

Таким образом, исходя из легкодоступных амидов (-)-87 и (+)-87 синтезированы

практически важный лактон Грико (-)-**82a** и его энантиомер (+)-**82b** в две стадии с общим выходом 60%.

1.3.2.3 Подходы к ключевым экзометиленциклопентановым блокам и синтез Энтекавира

Среди биологически активных циклопентаноидов особый интерес представляет Энтекавир, обладающий мощной противовирусной активностью в отношении вируса гепатита В (HBV). Этот вирус, являющийся одним из опасных инфекций, вызывает воспалительное поражение печени, сопровождаемое тяжелыми последствиями. Ежегодно из-за последующего развития цирроза и карциномы печени умирает 0.5-1.2 млн. человек. В 2005 году для терапии гепатита В разрешено (FDA) использование Энтекавира (торговые названия Энтекавир, Бараклюд®), высокоактивного карбоциклического аналога гуанозиннуклеозида, селективно действующего на наномолярном уровне ($ED_{50} = 3$ нМ).

В синтезе Энтекавира эффективны подходы, основанные на конвергентном сочетании по Мицунобу производных пурина **102** с экзометиленциклопентанами общей формулы **103**, синтез которых представляет наибольшую сложность (Схема 26). Многостадийность и использование дорогих, взрывоопасных, а также токсичных реагентов делают известные схемы синтеза непрактичными. Поэтому разработка новых подходов к синтезу циклопентанов **103** и, на их основе, Энтекавира **86**, исходя из доступных и недорогих исходных материалов, является безусловно актуальной.

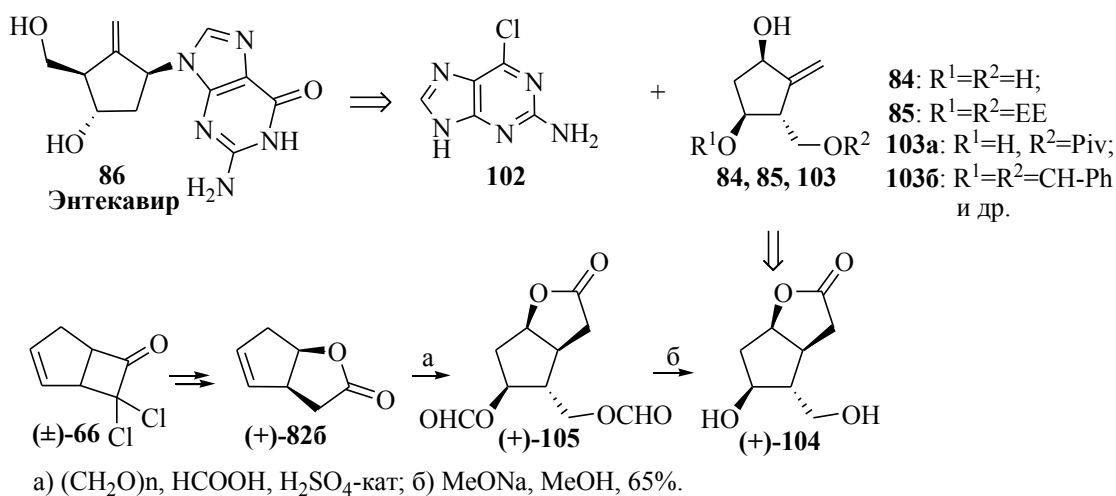


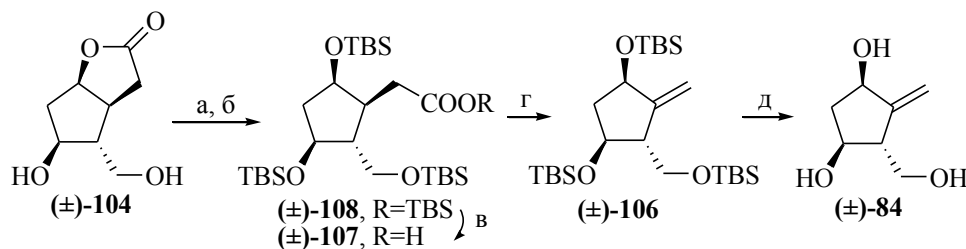
Схема 26

Разработанный нами практичный подход к энантиомеру лактона Грико (+)-**82b** из бицикла (±)-**66** (Схемы 20, 25) позволяет синтезировать в граммовых количествах энантиомер лактондиола Кори (+)-**104**, конфигурации хиральных центров которого полностью соответствуют таковым в карбануклеозиде **86**. Учитывая доступность лактондиола (+)-**104** мы реализовали новые подходы к экзометиленциклопентановым блокам **84, 85** и Энтекавиру **86**. Синтез последних вначале был разработан исходя из рацемического лактондиола (±)-**104**.

1.3.2.3.1 Новый экзометиленциклопентановый блок для Энтекавира

Исходя из рацемического лактондиола Кори (±)-**104** разработан эффективный синтез экзометиленциклопентанового производного (±)-**106**, основанный на «one pot»

превращении (\pm)-**104** в *трис*-TBS защищенную кислоту (\pm)-**107** с её последующим окислительным декарбоксилированием (Схема 27).



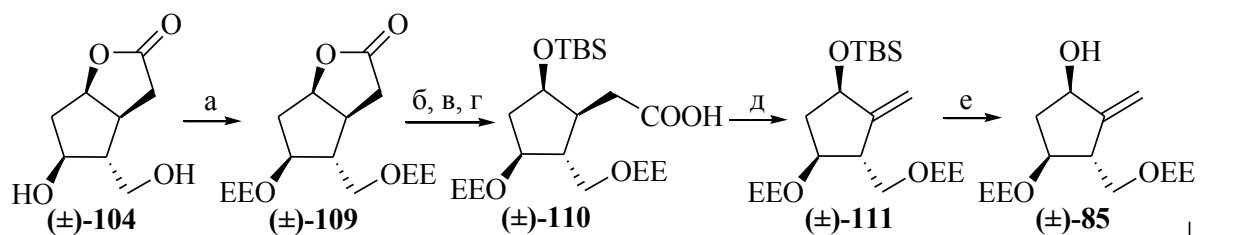
а) NaOH, MeOH, Δ ; б) TBSCl, Im, DMF, 0 °C; в) H₂O, 70% из (\pm)-**104**;
г) Pb(OAc)₄, Cu(OAc)₂, Py, PhH, 78%; д) TBAF, ТГФ, 96%.

Схема 27

Синтез кислоты (\pm)-**107** включал стадии раскрытия лактонного цикла диола (\pm)-**104** с NaOH, приводящего после упаривания реакционной смеси досуха к соответствующей натриевой соли, и тотального силилирования путем обработки последнего TBSCl. Перемешивание полученного *тетра*кис-силильного производного (\pm)-**108** с водой дало кислоту (\pm)-**107** с общим выходом 70% на три стадии. Экзоциклическую двойную связь в ключевом интермедиате (\pm)-**106** формировали реакцией декарбоксации (\pm)-**107** с помощью Pb(OAc)₄. Полученный с выходом 78% синтон (\pm)-**106** действием TBAF был превращен в триол (\pm)-**84** с количественным выходом (Схема 27).

1.3.2.3.2 Синтез (\pm)-Энтекавира

Для синтеза Энтекавира (\pm)-**86** более удобным и практичным является использование дизащищенного экзометиленциклопентанола (\pm)-**85**. Для реализации этого варианта вначале взаимодействием диола (\pm)-**104** с этилвиниловым эфиром в присутствии PPTS получили *бис*-этоксиэтиловый эфир (\pm)-**109**, который затем через «*one-pot*» стадии превратили в кислоту (\pm)-**110** с суммарным выходом 70% (4 стадии без выделения и очистки промежуточных соединений). Формирование экзоциклической двойной связи действием Pb(OAc)₄ в соединении (\pm)-**111** и последующий селективный гидролиз одной из защитных групп, силильной, с помощью фторид иона в ТГФ привели к ключевому спирту (\pm)-**85** (Схема 28).



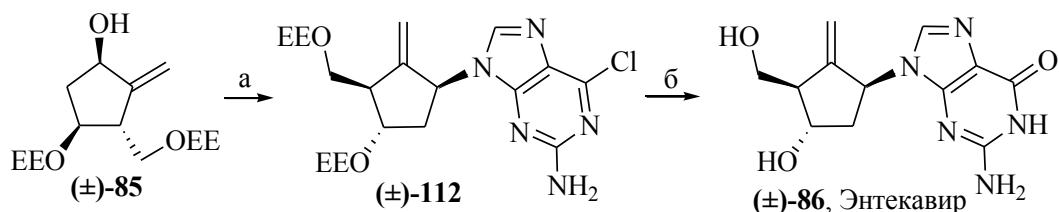
а) CH₂=CHOEt, PPTS, CH₂Cl₂; б) NaOH, MeOH, Δ ; в) TBSCl, Im, DMAP, CH₂Cl₂, 0 °C → 25 °C; г) H₂O, 70%; д) Pb(OAc)₄, Cu(OAc)₂, Py, PhH, Δ , 60%; е) TBAF, ТГФ, 90%.
EE = O-CH₂-CH₂-O

Схема 28

Реакция ключевого циклопентанола (\pm)-**85** с аминоклорпурином **102** в присутствии PPh₃, DIAD привела к аддукту (\pm)-**112**. На завершающем этапе кипячением (\pm)-**112** в смеси HCl-ТГФ получен рацемический Энтекавир (\pm)-**86** с выходом 90% (Схема 29).

Следует отметить, что использованный на стадии защиты диола (\pm)-**104** доступный этилвиниловый эфир, отличается простыми условиями проведения реакции защиты гидроксильных групп и их деблокирования. Немаловажно и то, что получаемые *бис*-

этоксиэтиловые эфиры стабильны в условиях раскрытия лактонного цикла.



а) **102**, PPh₃, DIAD, -10 °С, 60%; б) 2 н HCl-ТГФ (1:2), Δ, 90%.

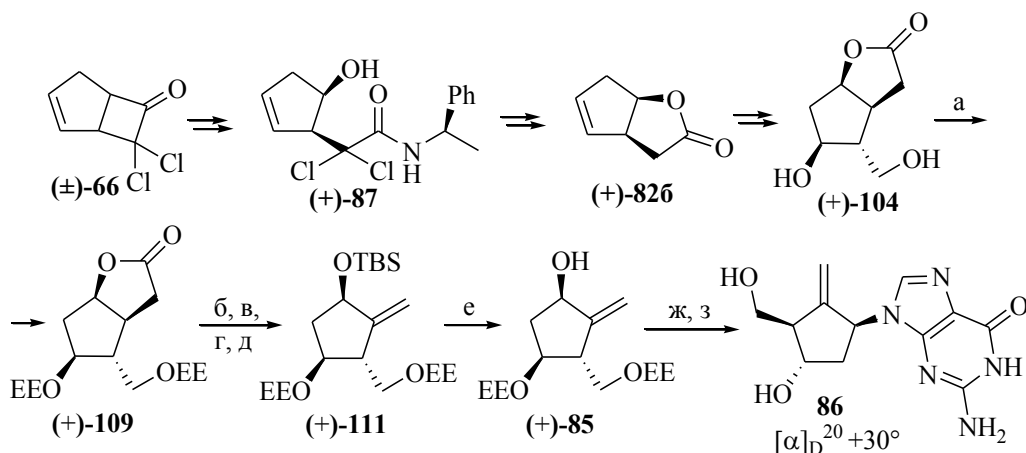
Схема 29

Предложенный способ позволяет удешевить, упростить и повысить технологичность процесса получения ключевого циклопентанола (±)-**85** за счет использования недорогих реагентов, исключения использования огне- и взрывоопасных реагентов, а также возможности проведения четырех стадий без выделения и очистки промежуточных продуктов.

Таким образом, с использованием нового экзометиленциклопентанового блока (±)-**85** нами синтезирован рацемический Энтекавир (±)-**86** с суммарным выходом 20% в расчете на лактондиол Кори (±)-**104**.

1.3.2.3 Синтез (+)-Энтекавира

На пути к (+)-Энтекавиру **86** вначале из рацемического аддукта (±)-**66** с использованием α-метилбензиламина осуществили синтез (+)-энантиомера лактондиола Кори (+)-**104** (Схемы 20, 25, 26). Последний по разработанной для рацемического (±)-**85** методике (Схема 28) превратили в экзометиленциклопентанол (+)-**85**, далее на его основе синтезировали оптически активный (+)-Энтекавир **86** (Схема 30).



а) CH₂=CHOEt, PPTS, CH₂Cl₂; б) NaOH, MeOH, Δ; в) TBSCl, Im, DMAP, CH₂Cl₂, 0→25 °С; г) H₂O, 70%; д) Pb(OAc)₄, Cu(OAc)₂, Py, PhH, Δ, 53%; е) TBAF, ТГФ, 90%; ж) **102**, PPh₃, DIAD, -10 °С, 58%; з) 2 н HCl-ТГФ (1:2), Δ, 90%.

Схема 30

В итоге, из простых и доступных соединений (1,3-циклопентадиен, трихлорэтилен, параформ, (+)- и (-)-α-метилбензиламина) разработаны подходы к синтетически ценным хиральным блокам - лактону Грико (-)-**82a** и его энантиомеру (+)-**82б**, эпоксилактону Кори (-)-**83a** и его энантиомеру (+)-**83б**, и биоактивному соединению с высокой стоимостью **86** (Энтекавир).

2. Карбапенемы

Карбапенемы относятся к классу β-лактамовых антибиотиков, проявляют широкий

спектр антибиотической активности, низкотоксичны, эффективны в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий. Несмотря на разработанность направления из-за проблем резистентности синтетические исследования по созданию эффективных вариантов синтеза предшественников и новых карбапенемов на их основе остаются актуальными.

Общий план работы включает исследования в направлении к блокам **113-121** для ключевого енолфосфата **122** и синтез новых карбапенемов общей формулы **123** с использованием тиолов **124** (Схема 31). Для построения структуры **122** перспективны варианты, включающие выход к [2+2]-аддуктам азациклопентадиенов **125** с кетенами (*a*), переециклизацию γ -лактона **114** (*b*) и синтез C^4 функционализированных производных **121a-г** из азетидинона **115a** (*z*) и их внутримолекулярную циклизацию (*e*). В синтезе азетидинонов **115** приоритетны β -лактамы **116--120** (*d*). Новые карбапенемы представлены модификатами **123**, полученными с участием бицикла **122** и тиолов **124** (*e*) (Схема 31).

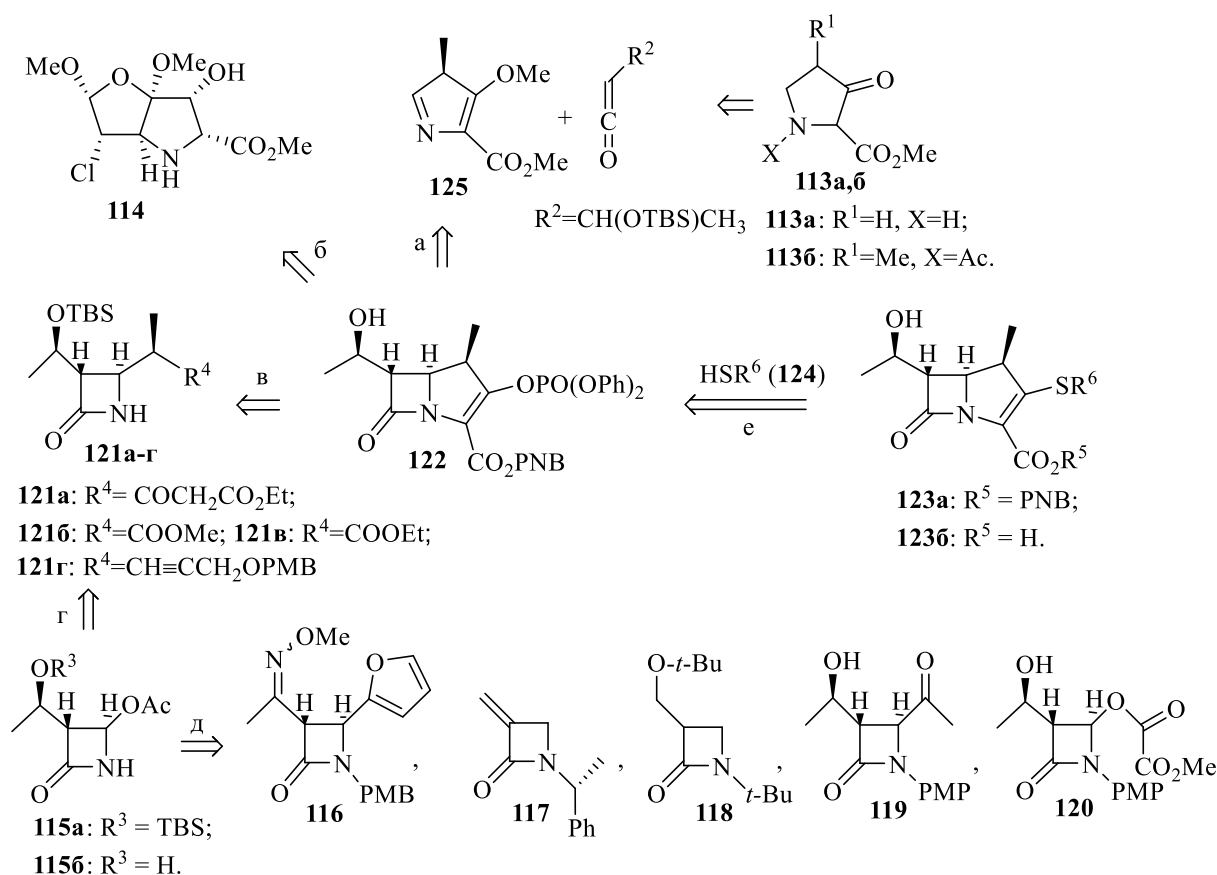


Схема 31

2.1 Синтез функционализированных пирролидинов

С целью выхода к функционализированным пирролидонам **113a,b** для азациклопентадиена **125** мы исследовали возможности внутримолекулярной циклизации по Дикману диметилловых эфиров **126a,b**.

Эфир **126a** синтезировали алкилированием метилового эфира глицина **127** метилакрилатом, а **126b** – алкилированием метил *N*-ацетил глицината **128** бромметилметакрилатом в условиях межфазного катализа с последующим восстановлением сопряженной двойной связи действием системы $\text{NiCl}_2\text{-NaBH}_4\text{-MeOH}$. Попытка внутримолекулярной циклизации диэфира **126a** действием LiHMDS привела к

имину **130**, а в реакции **1266** с LiHMDS выделили желаемый пирролидон **1136** в виде диастереомерной смеси в соотношении 3:2 (Схема 32).

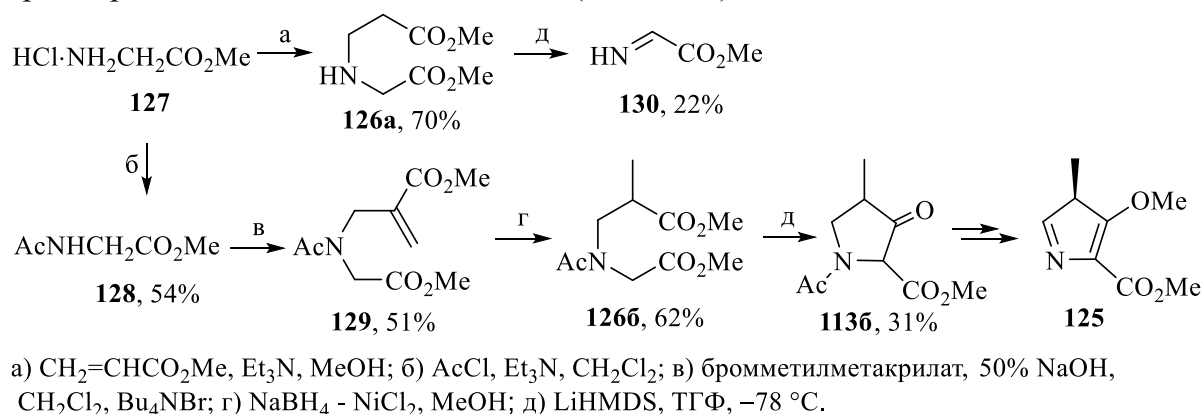


Схема 32

Таким образом, *N*-замещённый глицин **1266** внутримолекулярной циклизацией по Дикману успешно превращен в функционализированный пирролидон **1136**, перспективный блок для синтеза азапентадиена **125**.

С целью апробации тандемного варианта построения карбапенемового бицикла типа **131** мы исследовали реакцию генерируемого из эфира **132** еноля с имином **133**. Мы полагали, что ожидаемое после взаимодействия еноля **132** и имина **133** соответствующее производное β -лактама можно будет без выделения в *one-pot* процедуре обработать

следующей порцией LDA и получить желаемый бицикл **131**. Однако в реакции конденсации имина **133** с енолятом **132** выделили аномальный продукт - (\pm)-*all-trans*-пирролидин **134** и соединение **135** - минорный побочный продукт сочетания эфира глицина с **132** (Схема 33).

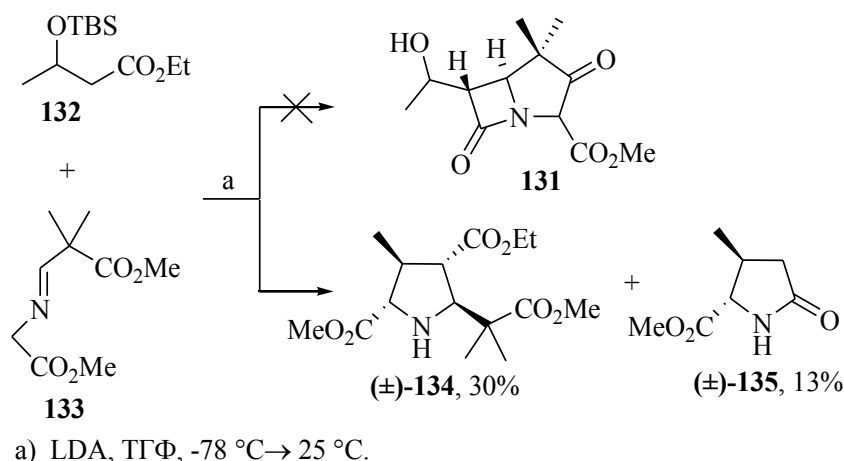


Схема 33

Видимо, образованию **134** способствует наличие активированной CH_2 группы в структуре имина **133**, поскольку в отсутствие таковой в иминах реакции с **132** протекают по обычной схеме с образованием β -лактамов.

Альтернативный подход к карбапенемам предусматривает получение бициклических функционализированных пирролидонов **136**, в которых перециклизация γ -лактона в β -лактам должна обеспечить построение основного скелета **137** (Схема 34).

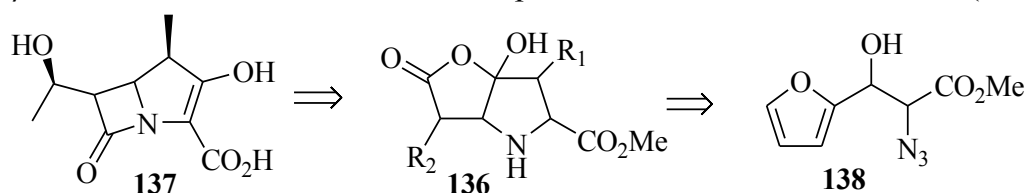


Схема 34

На пути к бициклам **136** исходным послужил продукт альдольной конденсации фурфурола с метилазидацетатом **138**. Альдоль **138** (смесь диастереомеров ~1.2:1) ввели в реакцию бромметоксилирования и получили соединение **140**. Последующим термическим

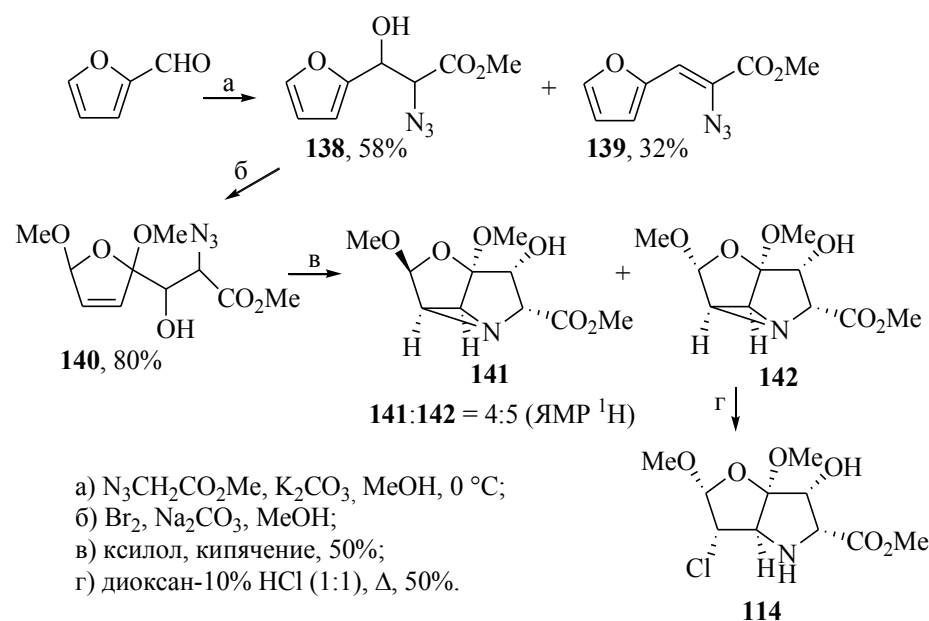


Схема 35

разложением азида **140** в кипящем ксилоле получили трициклические азиридины **141** и **142**. Раскрытие азиридинового цикла **142** хлорид анионом кипячением в смеси диоксан- HCl привело к бициклу **114** – продукту стереоселективной атаки Cl^- с пространственно более доступной выпуклой стороны молекулы (Схема 35).

Таким образом, нами развит синтетический подход к новой серии трициклических азиридинов и на примере реакции с водным HCl продемонстрированы возможности регио- и стереоселективного раскрытия азиридинового цикла. Полученное соединение **114** рассматривается нами как синтетический эквивалент **136** – требуется минимум синтетических операций для преобразования метоксиацетальных центров **114** в карбоксильную группу (гидролиз метоксиацетала и окисление).

2.2 Подходы к функционализированным β -лактамам

В синтезе β -лактамов широко используются реакции [2+2]-циклоприсоединения иминов с кетенами. В этом направлении мы изучили реакции [2+2]-циклоприсоединения иминов **143**, **144** с кетенами, образующимися из моно-, дихлоруксусной кислот и метоксима ацетоуксусной кислоты **145a** (схемы 36, 37).

Имин **143** генерировали из третичного *N*- Cl производного эфира глицина **146** «*one-pot*» и ввели в реакцию Штаудингера с дихлоркетеном. При этом выделили ожидаемый продукт [2+2]-циклоприсоединения **147** наряду с минорным **148** (Схема 36).

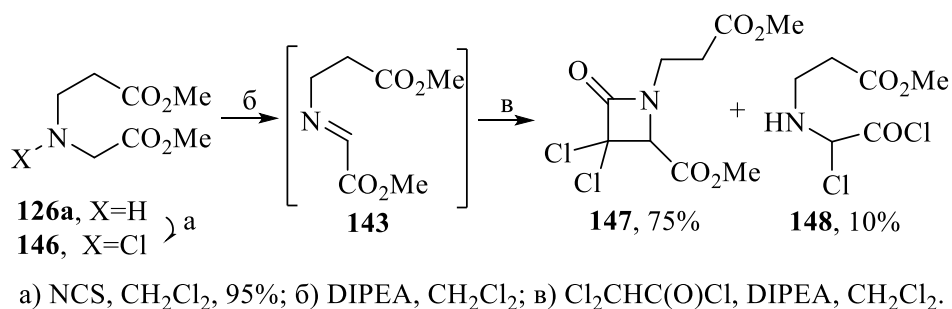


Схема 36

При взаимодействии имиона **144** с кетенами, *in situ* генерируемыми из моно(ди)хлоруксусной кислот и метоксима ацетоуксусной кислоты **145a** получены

соответствующие новые функционализированные β -лактамы **116**, **149-151** – перспективные блоки для синтеза модифицированных аналогов более сложного строения.

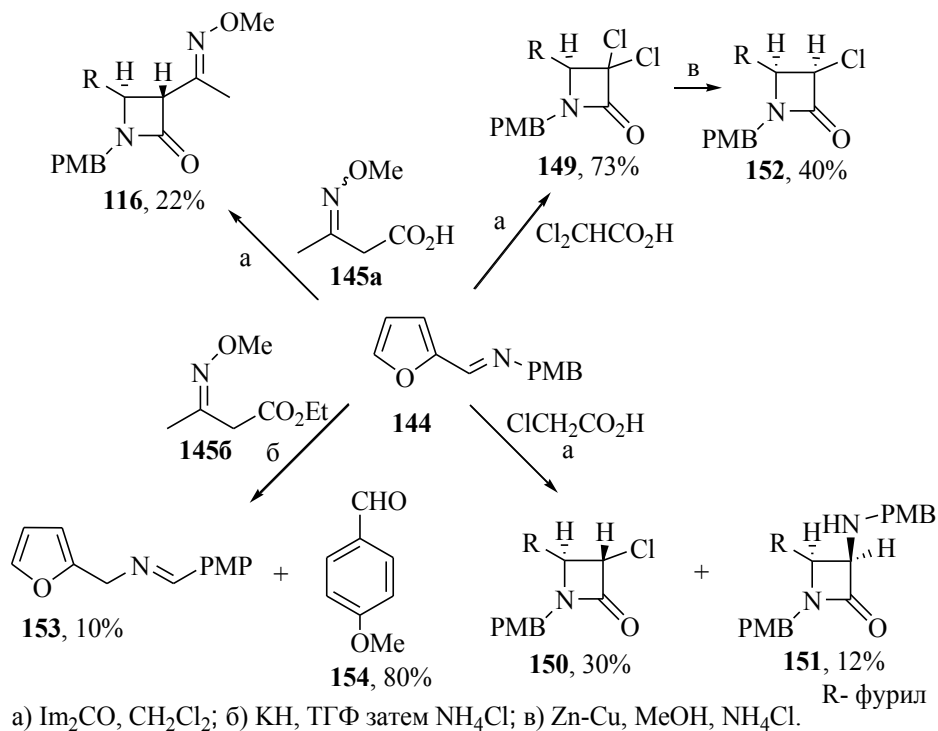


Схема 37

Попытка увеличения выхода **116** с использованием варианта «енолят-иминной» конденсации **144** и **145б** действием KN приводила к перегруппировке исходного имида **144** в термодинамически более выгодный изомер **153**, что подтверждено квантохимическими расчетами (Схема 37).

Альтернативный методу Штаудингера вариант формирования β -лактамного кольца включает промотируемую основаниями внутримолекулярную циклизацию 2,3-дибром-2-метилпропанамидов.

Дибромпроизводное **155** синтезировали электрофильным бромированием амида **156**, полученного из метакрилоилхлорида **157** и (+)- α -метилбензиламина. Диастереомеры **155а,б** выделены в индивидуальном виде колоночной хроматографией на SiO_2 (Схема 38). Строение **155б** подтверждено РСА (Рисунок 3).

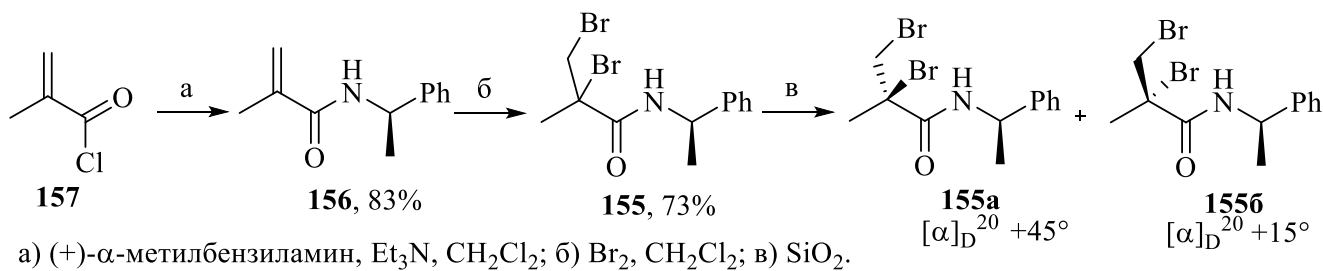
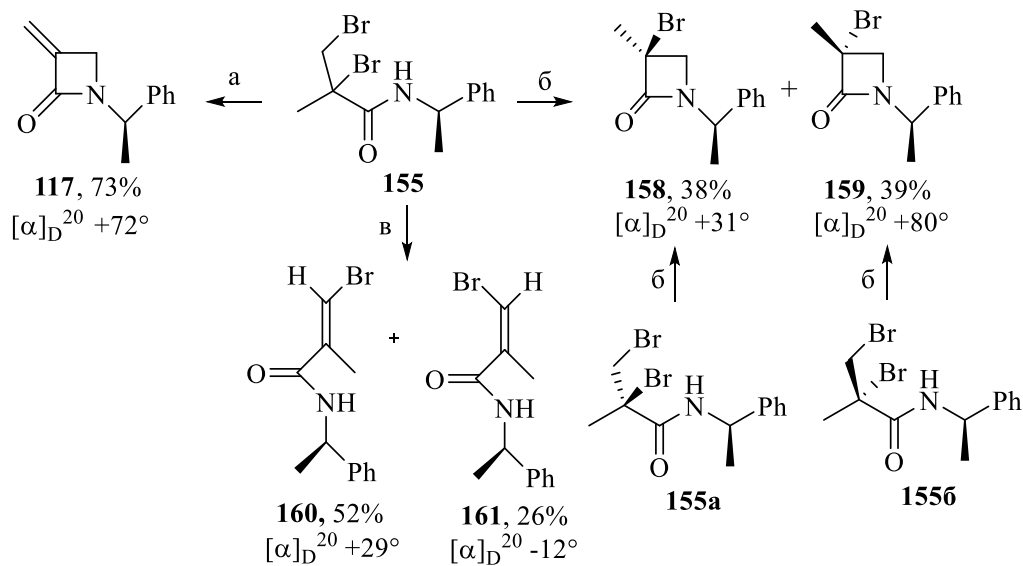


Схема 38

Реакция **155** с $t\text{-BuOK}$ в ТГФ приводила к α -метилен- β -лактаму **117**. При обработке смеси **155** NaN наблюдали образование диастереомерных β -лактамов **158** и **159**. Стереохимия центров **158**, **159** подтверждена превращением индивидуальных **155а**, **155б** в **158** и **159** соответственно действием NaN в ТГФ. Сильное органическое основание DBU изменило ход реакции в сторону образования продуктов дегидробромирования **160** и **161** (Схема 39).



а) 5 экв. *t*-BuOK, ТГФ; б) NaH, ТГФ; в) DBU, PhH.

Схема 39

Таким образом, дибромид **155** в зависимости от применяемого основания (*t*-BuOK, NaH, DBU) приводит к синтетически ценным продуктам внутримолекулярных превращений: α -метилена- β -лактам **117**, азетидин-2-онам **158**, **159** и β -бромметилакрилоиламидам **160**, **161**.

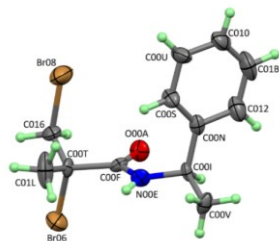
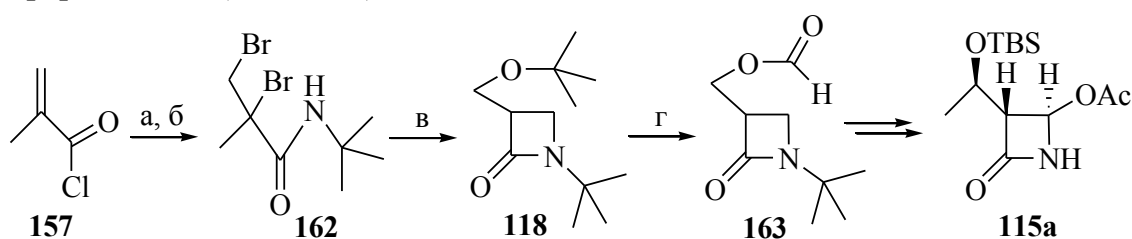


Рисунок 3 –
Структура **1556**

Наиболее подходящим предшественником ацетоксиазетидинона **115a**, ключевого синтона для карбапенемов, является α -метилена- β -лактам **117**. В условиях его получения дибромид **162**, содержащий более нуклеофильный *tert*-бутиламинный заместитель, чем бензиламинный тип в **155**, селективно с высоким выходом дает азетидинон **118**. Очевидно, блок **118** образуется через соответствующий α -метилена- β -лактам с последующим присоединением *t*-BuO⁻ аниона по реакции окса-Михаэля. Кипячением **118** в HCOOH получен формат **163** (Схема 40).



а) *t*-BuNH₂, Et₃N, CH₂Cl₂, 65%; б) Br₂, CH₂Cl₂, 73%; в) 5 экв. *t*-BuOK, ТГФ, 85%; г) HCOOH, Δ, 51%.

Схема 40

Таким образом, изучены промотируемые основаниями превращения 2,3-дибромпропанамидов **155**, **162** и получены новые перспективные соединения **117**, **118**, которые рассматриваются нами как базовые синтоны в синтезе практически важных азетидиновых блоков **115a,б**.

Для синтеза оптически активных β -лактамов **119**, **164** использовали вариант внутримолекулярной «эпоксид-енолятной» циклизации эпоксикетонов **165**, **166**, полученных из *L*-треонина **167**. Последний содержит хиральный центр при C³, соответствующий стереохимии боковой гидроксипропановой части в ключевом азетидиноне

1156 (Схема 41).

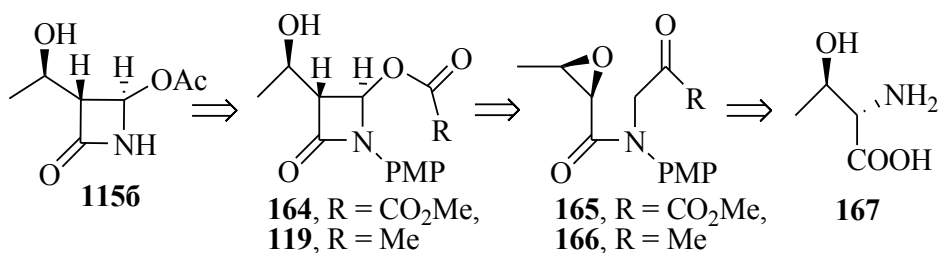
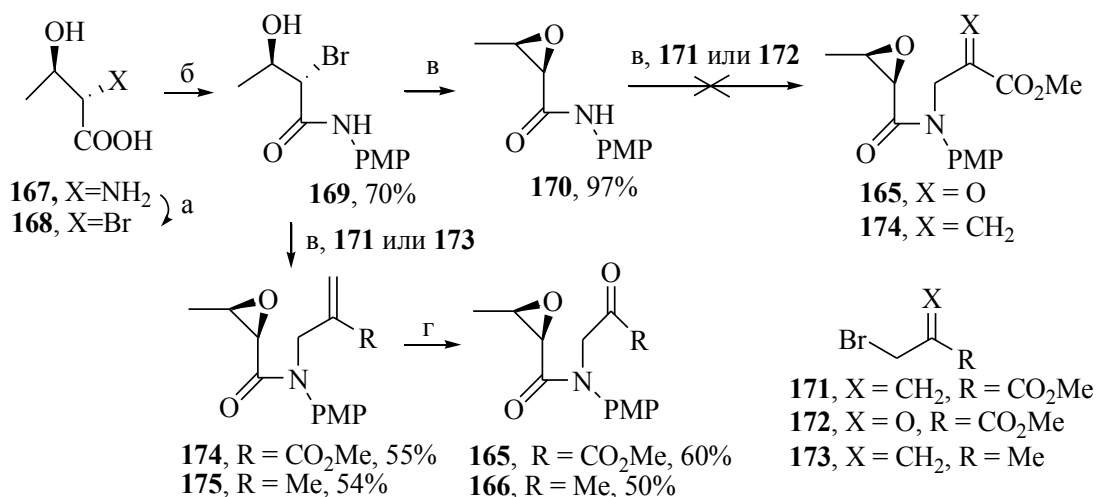


Схема 41

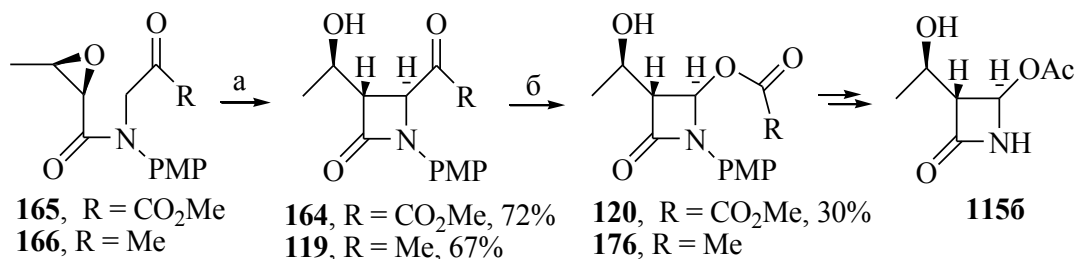
Вначале бромкислоту **168**, полученную из *L*-треонина **167** карбодиимидным методом превратили в амид **169**, затем – в эпоксид **170**. Попытки *N*-алкилирования эпоксиамида **170** с бромидом **171** или **172** не увенчались успехом (Схема 42). В то же время реакция гидроксиамида **169** с бромметилметакрилатом **171** в условиях межфазного катализа приводила к желаемому продукту **174**. Попытка получения кетопроизводного **165** алкилированием амида **169** бромидом **172** в условиях синтеза **174** оказалась безуспешной. Кетоэфир **165** для внутримолекулярной циклизации получили путем озонолитического расщепления двойной связи соединения **174** (Схема 42).



а) KBr, NaNO₂, 1.25 M, H₂SO₄, 95%; б) *n*-анизидин, DMAP, DCC, CH₂Cl₂, 0 °С;
 в) 50% NaOH, Bu₄NBr (кат), CH₂Cl₂; г) O₃, CH₂Cl₂, -78 °С, затем Me₂S.

Схема 42

Внутримолекулярная циклизация кетоэпоксида **165** с использованием LiHMDS приводила к желаемому β-лактаму **164**. Последующее окисление по Байеру-Виллигеру дало целевой азетидинон **120** (Схема 43).



а) 1.5 экв. LiHMDS, ТГФ, -30 °С; б) *m*-CPBA, CH₂Cl₂.

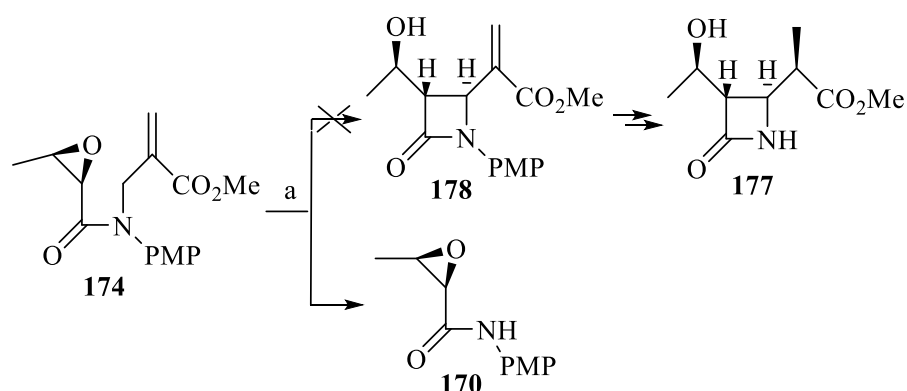
Схема 43

В продолжение этого направления мы разработали новый путь к азетидинону **119** из *L*-треонина **167** с использованием в качестве алкилирующего агента β-металлилхлорид **173** (Схемы 42 и 43). Переход из **119** к азетидинону **1156** может быть выполнен известными

методами в 2 стадии – окислением метилкетона **119** до эфира **176** по Байеру–Виллигеру с последующим снятием PMP-защитной группы.

При попытке выхода к ключевому карбапенемовому блоку **177** генерированием

карбаниона из соединения **174** путем обработки основаниями вместо азетидинона **178** получили продукт фрагментации **170** с выходами 49–60%. Аналогичное «деаллилирование» молекулы **174** с образованием эпоксида **170** наблюдалось и при действии окисляющей



а) NaHMDS, (LiHMDS, LDA) ТГФ, -40 °С→20 °С.

Схема 44

системы (RuCl₃-NaIO₄) (Схема 44). Возможный маршрут образования продукта фрагментации **170** обсуждается в диссертации.

Таким образом, мы разработали новый подход к хиральным блокам **119**, **120** для получения ключевого азетидинона **115б** на основе *L*-треонина **167**, бромметилметакрилата **171** и β-металлилхлорида **173**. Отличительной особенностью подхода стало совмещение стадий образования эпоксида и *N*-алкилирования амида в «one pot» процедуре в условиях межфазного катализа. Описали нетривиальные необычные реакции деаллилирования соединения **174**, протекающие как при действии сильных оснований (NaHMDS, LiHMDS, LDA), так и окисляющей системы (RuCl₃-NaIO₄). Фрагментация **174** в **170** демонстрирует, что *N*-«метиленакрилированные» амины могут быть селективно сняты путем обработки LDA или аналогичными основаниями при низких температурах.

После разработки подходов к бета-лактамам циклам мы приступили к изучению стадии формирования *C*⁴ боковых цепей в азетидинонах.

2.3 Синтез *C*⁴ функционализированных азетидин-2-онов. Необычная *N*¹-*C*⁴-дециклизация производного азетидинона с миграцией метоксикарбонила

С целью выхода к предшественникам карбапенемов **121а-г** мы изучили промотируемые цинком реакции Реформатского азетидинона **115а** с бромэфирами **179-182** (Схема 45).

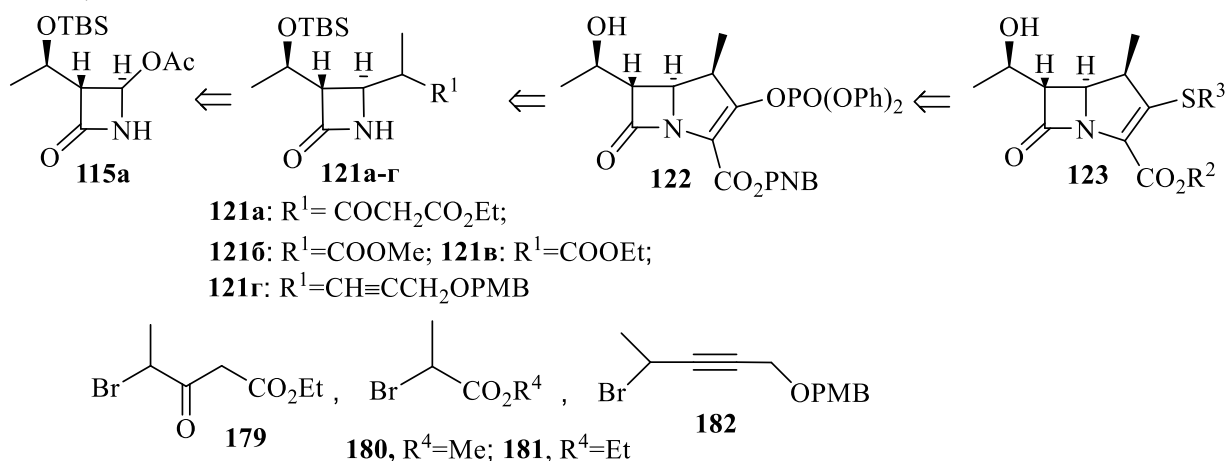


Схема 45

Для получения предшественника карбапенемов **121a** мы вводили в реакцию с азетидином **115a** бромэфир **179** в присутствии Zn. Однако ожидаемый продукт алкилирования **121a** не был обнаружен, имело место образование соединений **184** и **185** (Схема 46). Механизм представляющего интерес разрыва связи *N-C⁴* обсуждается в диссертации.

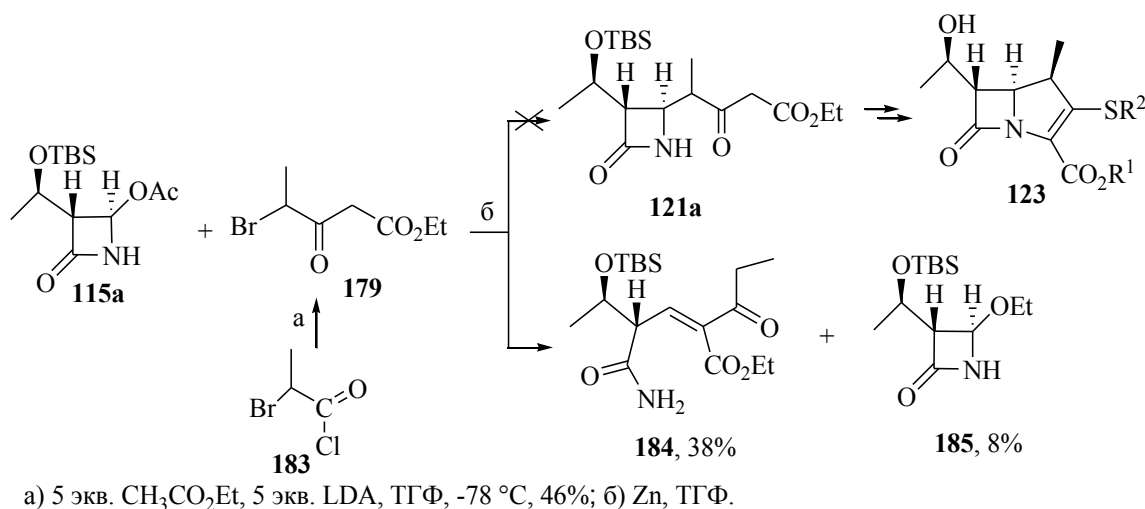


Схема 46

На пути к соединениям **121б,в** были изучены промотируемые цинком и самарием реакции азетидинона **115a** с эфирами α -бромпропионовой кислоты **180** и **181** (Схема 47).

Реакция азетидинона **115a** с метил 2-бромпропионатом **180** в присутствии Zn привела к изомерной смеси *R*- и *S*-**121б**. Несколько улучшить содержание в смеси нужного *R*-изомера удалось введением в данную реакцию бромида **181**. При этом было достигнуто соотношение *S*-**121в** и *R*-**121в**, равное 2:1 при сравнимом с предыдущим опытом общем выходе изомеров (Схема 47).

Несколько по-иному протекала промотируемая Sm реакция азетидинона **115a** с бромидом **180**, при этом выделили основной продукт алкилирования **186** в виде 2:1-изомерной смеси по *Me*-содержащему центру и минорный азетидинон **187** (Схема 47). Механизм образования **186** обсуждается в диссертации.

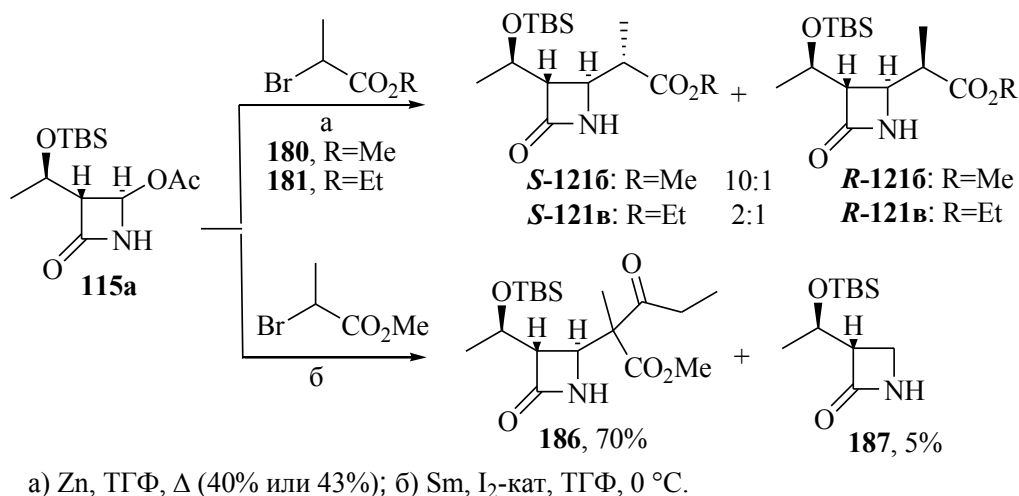
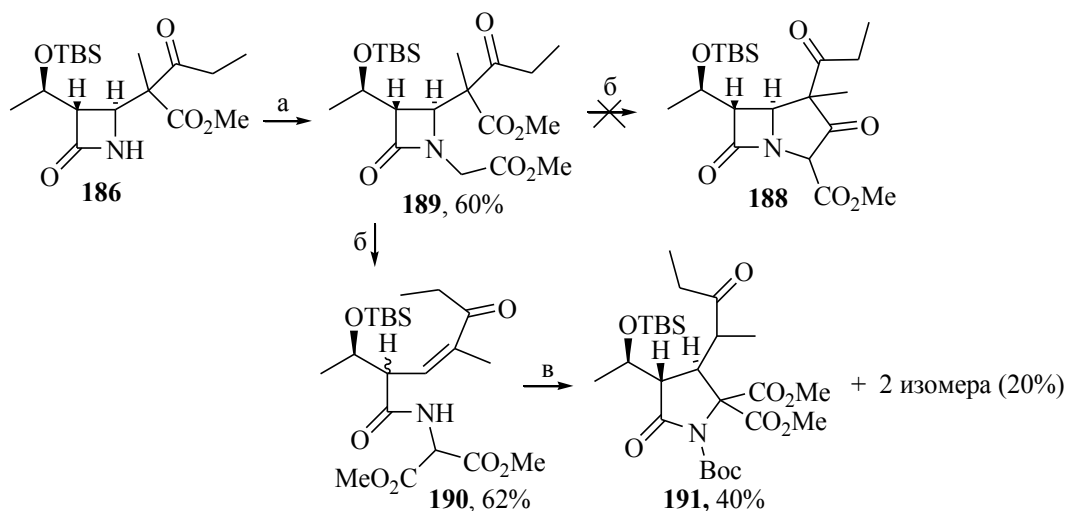


Схема 47

Полученное с хорошим выходом соединение **186** планировали использовать в синтезе карбапенемного остова **188** путём *N*-алкилирования метил бромацетатом с последующей внутримолекулярной циклизацией по Дикману аддукта **189** (Схема 48).

Алкилирование соединения **186** метил бромацетатом привело к неразделимой на SiO₂ смеси диастереомеров **189** (2:1). Однако попытка внутримолекулярной циклизации диэфира **189** NaHMDS приводила к диастереомерной смеси (1:1) ациклических амидов **190**. Последний в условиях реакции ацилирования действием системы Voc₂O-Et₃N-DMAP-CH₂Cl₂ трансформировался в смесь 3-х диастереомерных пирролидонов **191** (Схема 48).

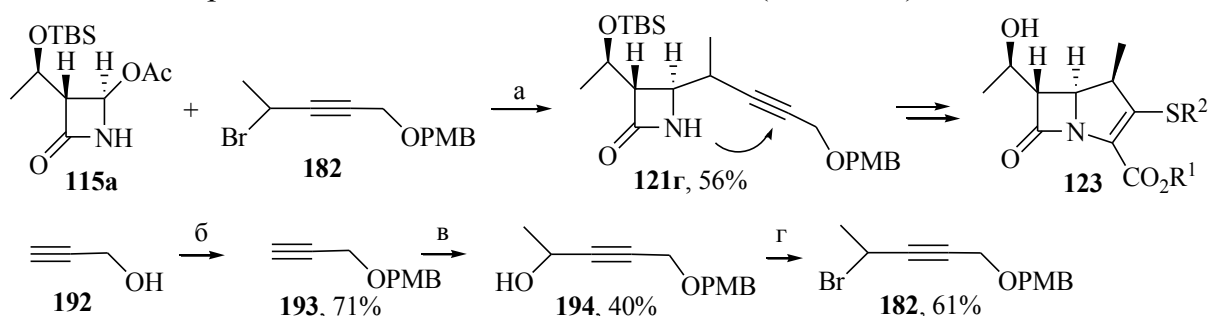


а) BrCH₂CO₂Me, NaHMDS, -78 °С; б) NaHMDS, -78 °С; в) Voc₂O, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂.

Схема 48

В переходе **189**→**190** возможное направление внутримолекулярной циклизации **189** в **188** не реализовалось, а имело место дециклизация азетидинона **189** по N¹-C⁴-связи с миграцией метоксикарбонила. Близких прецедентов механистически подобных вышеописанной для **189** дециклизаций в литературе мы не обнаружили. Возможный постадийный маршрут образования **190** обсуждается в диссертации.

Для получения предшественника карбапенемов **121г** мы изучили промотируемую цинком реакцию азетидинона **115а** с бромидом **182**. Как видно из структуры **121г**, в ней содержатся все необходимые для внутримолекулярной C-N-циклизации функции и «заготовки» в достраивании боковых заместителей **123** (Схема 49).



а) Zn, ТГФ, Δ; б) *n*-CH₃OC₆H₄CH₂OH, CH₂Cl₂, Amberlyst; в) 1. *n*-BuLi, ТГФ, -78 °С; 2. CH₃CHO, -78 °С; г) CBr₄, PPh₃, MeCN.

Схема 49

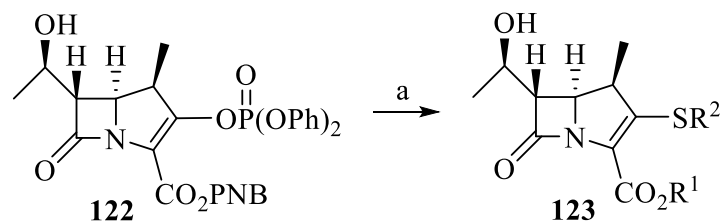
Исходным соединением для синтеза бромида **182** послужил пропаргиловый спирт **192**. Защита спиртовой функции последнего в виде PMB эфира **193** и конденсация его литийпроизводного с ацетальдегидом дали вторичный спирт **194**. Бромирование **194** с CBr₄ в присутствии PPh₃ привело к желаемому соединению **182**. Последний ввели в реакцию нуклеофильного замещения с азетидиноном **115а** и с выходом 56% получили предшественник **121г** в виде 3:2 диастереомерной смеси по метилсодержащему центру,

тем самым продемонстрировали принципиальную возможность вовлечения в реакцию замещения ацетатной группы азетидинона **115a** вторичных пропаргилбромидов, подобных **182**, склонных к алленообразованию (Схема 49).

Синтезированные новые функционализированные азетидин-2-оны **121б-г**, **186**, **189** представляют интерес как перспективные блоки в разработке новых подходов к карбапенемам.

2.4 Синтез модифицированных при C^3 карбапенемов

Для решения проблемы резистентности основные модификации карбапенемов **123** направлены на изменения структуры боковых серосодержащих фрагментов при C^3 .



a) HSR^2 (**124**), DIPEA, MeCN

Схема 50

С целью выхода к новым C^3 модифицированным карбапенемам **123** в реакциях Ad_N -замещения фосфатной группы **122** мы испытали ряд тиолов: метиловый эфир меркаптоуксусной кислоты **195**, 2-фурилметантиол **196**, амиды меркаптоуксусной кислоты **197-199** и тиопантолактон **200** (Рисунок 4).

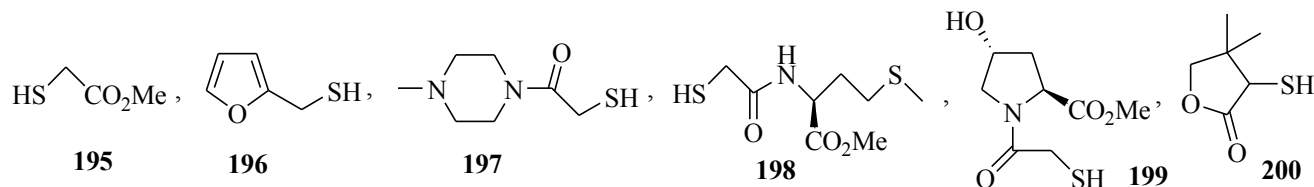
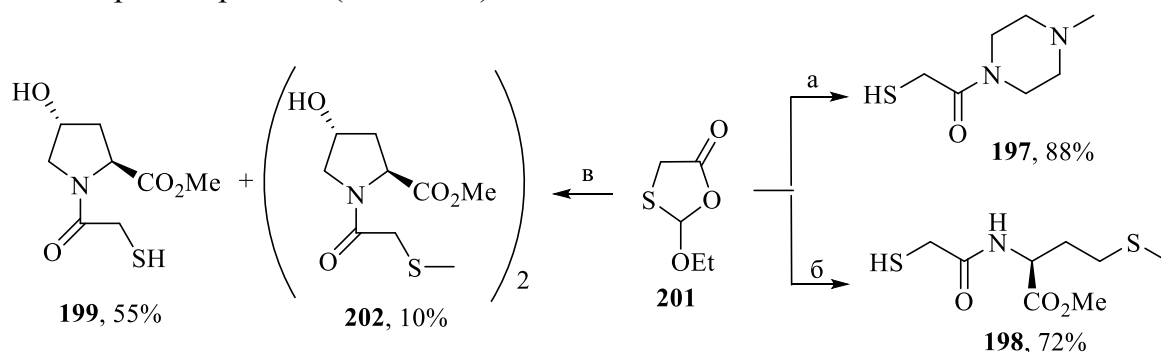


Рисунок 4 – Структуры тиолов **195-200**

Новые тиолсодержащие блок-синтоны **197-199** синтезировали конденсацией 2-этокситиоланона **201** с *N*-метилпиперазином, метиловыми эфирами *L*-метионина и *транс*-4-*L*-гидроксипролина (Схема 51).

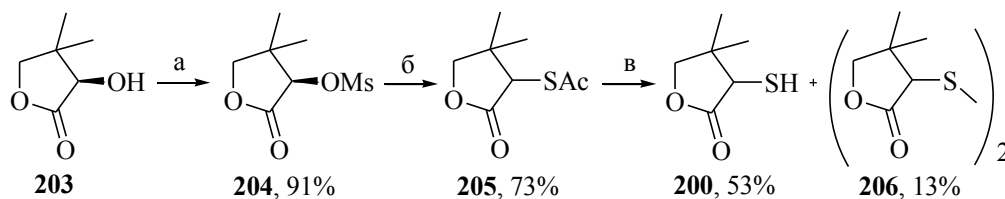


a) *N*-метилпиперазин, Et_2O ; б) $HCl \cdot NH_2CH(CO_2Me)(CH_2)_2SCH_3$, Et_3N , CH_2Cl_2 ;
в) гидрохлорид метилового эфира *транс*-4-*L*-гидроксипролина, Et_3N , CH_2Cl_2 .

Схема 51

Для синтеза нового тиола **200** исходили из *D*-пантолактона **203**. Последний действием $MsCl$ превратили в мезилат **204**, последующее S_N2 -замещение $KSAc$ приводило к соединению **205**. Тиоацетат **205** обработкой $LiOH$ превратили в желаемый тиол **200**

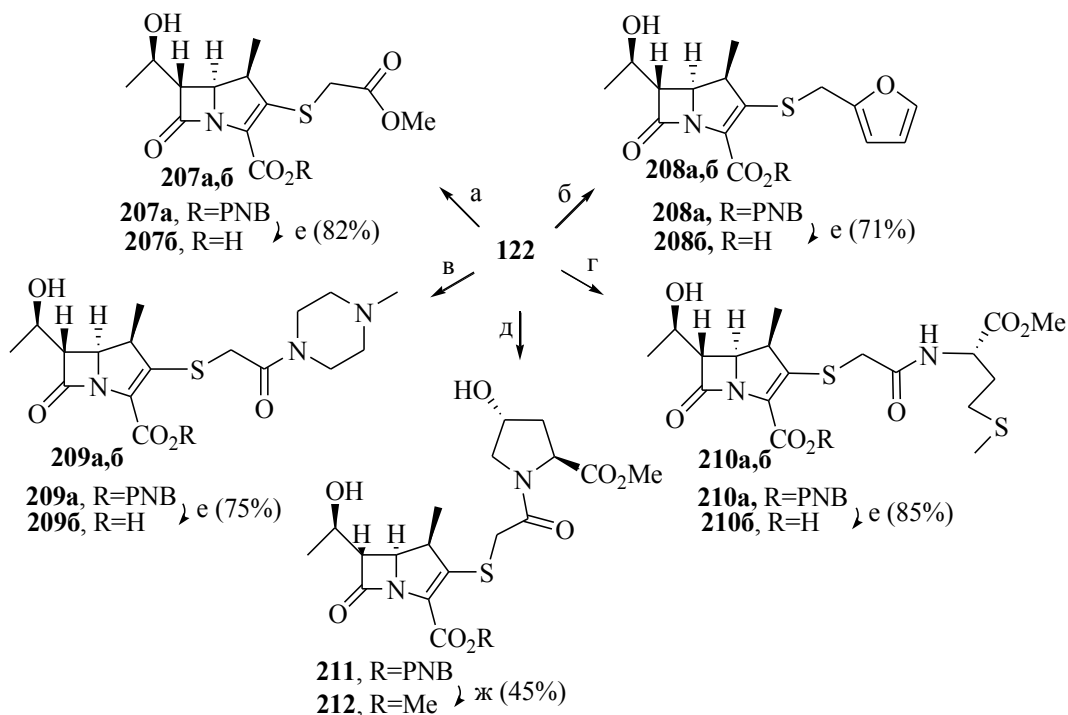
(Схема 52). Полученные ацетат **205** и тиол **200** имели угол вращения равный нулю, что, вероятно, связано с эпимеризацией в C^3 -центре **205** или **200** из-за достаточно жестких условий реакций на переходе **204**→**205**→**200**, а также склонности к эпимеризации в C^3 -центре пантолактона и его производных.



а) MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂; б) AcSK, MeCN, Δ; в) LiOH, ТГФ-H₂O.

Схема 52

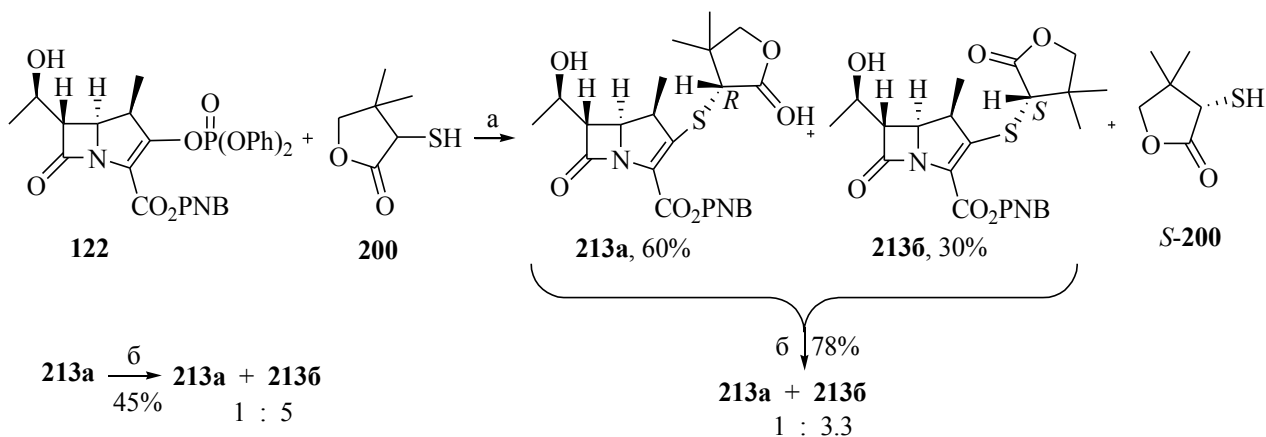
Реакции карбапенемолфосфата **122** с соответствующими тиолами **195-199** в присутствии DIPEA в MeCN приводили к целевым соединениям **207a-210a**, **211**. Гидрогенолизом PNB защитной группы соединений **207a-210a** в растворе MeOH в присутствии 10%-ного Pd/C синтезировали новые карбапенемы **207б-210б** (Схема 53).



а) **195**, DIPEA, MeCN, 0 °C, 67%; б) **196**, DIPEA, MeCN, 0 °C, 78%; в) **197**, DIPEA, MeCN, 0 °C, 78%; г) **198**, DIPEA, MeCN, 0 °C, 87%; д) **199**, DIPEA, MeCN, 90%; е) H₂, 10% Pd/C, MeOH; ж) 1. H₂, Pd/C, MeOH, 2. MeI, DIPEA, MeCN.

Схема 53

Реакция рацемического тиола **200** с енолфосфатом **122** в описанных выше условиях протекала с образованием двух диастереомеров **213a** и **213б** (~2:1, ЯМР ¹H). После очистки реакционной смеси колоночной хроматографией кроме **213a** и **213б** выделили и остаточный непрореагировавший тиол **200**, который оказался оптически активным ($[\alpha]_D^{20} = -34^\circ$, *ee* = 89%). Поскольку в реакционной смеси преобладает продукт кинетического контроля **213a** остаточному тиолу **200** приписали *S*-конфигурацию (Схема 54).



a) DIPEA, MeCN, 0 °C; б) SiO₂, CHCl₃-MeOH-Et₃N.

Схема 54

При хроматографировании смеси **213a** и **2136** на дезактивированном Et₃N силикагеле происходит изменение соотношения **213a** и **2136** от 2:1 до 1:3.3 (ЯМР ¹H), и снижение общего выхода. Хроматография индивидуального **213a** в этих же условиях дает смесь **213a** и **2136** (1:5) с общим выходом 45% (Схема 54). Эти результаты свидетельствуют о протекании параллельных процессов: изомеризации **213a**→**2136**, катализируемой основанием, и разрушении термодинамически менее стабильного **213a**. Оценка относительной термодинамической стабильности изомеров ΔG²⁹⁸ показала, что наиболее выгодным является диастереомер **2136** с ΔG_{298отн} = 2,7 кДж/моль.

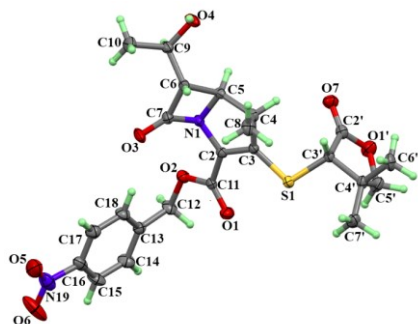
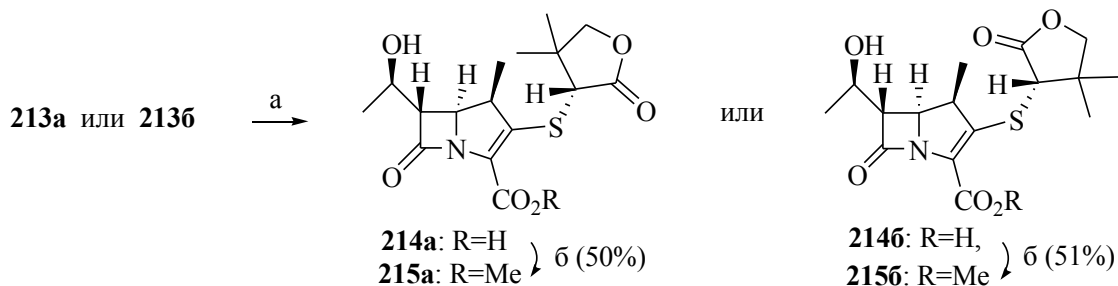


Рисунок 5 – Структура **2136**

Одна из проблем крупномасштабного производства карбапенемов – получение чистых образцов для фармакологии. Чистота продуктов должна быть более 98%, остаточное содержание растворителя и Pd, используемых на стадии гидронолиза нитробензиловых эфиров не должно превышать фармацевтически допустимый уровень. Выходы на стадии очистки при получении чистых образцов для фармакологии, в основном, низкие и составляют ~ 20-30%. Мы продемонстрировали синтез метиловых эфиров **212** и **215a,б** гидронолизом PNB-эфиров **211**, **213a,б** с последующей обработкой MeI в MeCN-DIPEA (Схемы 53, 55). Метиловые эфиры **212**, **215a,б** рассматривается нами как липофильные пролекарства, поскольку метиловые эфиры *in vivo* энзиматически быстро гидролизуются до соответствующих кислот.



a) H₂, Pd/C, MeOH, 65%; б) MeI, DIPEA, MeCN.

Схема 55

Синтезированные новые соединения **213** и **215**, содержащие фрагмент (±)-4,4-диметил-3-меркаптодигидрофуран-2(3H)-она, представляют интерес как стерически

заслоненные при C^3 карбапенемы, что повышает их химическую стабильность, их лактонный цикл является потенциальным фрагментом, способный реагировать с *N*-нуклеофилами (сериновые β -лактамазы) и *O*-нуклеофилами (металло- β -лактамазы). Включение γ -лакtonного фрагмента в карбапенемы одновременно возможно позволит подавить деградирующее действие лактамаз. Также значительный синтетический интерес представляют тандемные превращения с кинетическим разрешением тиола **200** и термодинамически контролируемая селекция в смеси **213a** и **213b**.

2.5. IN VITRO-антибактериальная активность новых модифицированных при C^3 карбапенемов

Синтезированные новые карбапенемы **207a-210a**, **207b-210b** в сравнении с известными препаратами (Меропенем и Цилапенем) были исследованы на антибактериальную активность методом серийных разбавлений (Таблица 1).

Таблица 1 – *In vitro*-антибактериальная активность соединений **207a-210a** и **207b-210b**

Микроорганизмы	МПК (мкг/мл)									
	207a	207b	208a	208b	209a	209b	210a	210b	Меропенем	Цилапенем
<i>E. coli</i>	>0.50	0.50	0.015	2.0	0.015	>32.0	0.031	0.5	1.0	0.5
<i>Ps. Aeruginosa</i>	0.031	0.50	0.031	0.5	0.031	2.0	0.031	4.0	2.0	>4
<i>Str. oralis</i>	0.015	0.125	0.031	1.0	0.031	0.125	0.015	0.125	1.0	4.0
<i>C. albicans</i>	0.500	0.50	0.015	0.5	0.015	0.250	0.031	0.125	1.0	4.0

Как видно из таблицы, в ряду PNB-эфиров **207a-210a** в отношении четырех испытанных микроорганизмов (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus oralis*, *Candida albicans*) наиболее активны соединения **208a** и **209a**, содержащие в заместителе SR фрагменты фурана и *N*-метилпиперазина соответственно. Кислоты **207b-210b**, хотя по активности в целом уступают PNB-эфирам, но более активны в сравнении с Меропенемом и Цилапенемом.

Таким образом, синтезированы новые карбапенемы **207-213**, **215** содержащие при C^3 остатки меркаптоуксусной кислоты **195**, 2-фурилметантиола **196**, *N*-метилпиперазина **197**, метилового эфира *L*-метионина **198**, *транс*-4-*L*-гидроксипролина **199**, тиопантолактона **200**. Изучена антибактериальная активность полученных карбапенемов **207b-210b** и PNB-эфиров **207a-210a** по отношению к микроорганизмам *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus oralis*, *Candida albicans* и обнаружены соединения, превосходящие по активности препараты Меропенем и Цилапенем, а именно, производные **208a** и **209a**.

Заключение

Развито новое комплексное научное направление в области полного синтеза, включающее разработку оригинальных и практических ключевых блок-синтонов в рацемическом и хиральном вариантах на основе сахаров, аминокислот, 1,2-аддуктов дихлоркетена с 1,3-циклопентадиенами, фульвенами, имидами, и их использование в

конвергентных подходах к циклопентаноидам и карбапенемам. Присущие данному подходу вариабельность блоков на ключевых этапах однозначно важна в наработке библиотек соединений для SAR-исследований, поскольку открывает возможности отдельного изучения синтетического потенциала блоков для последующего планирования схем синтеза, что в значительной степени должно обеспечивать оригинальность и новизну подходов.

В итоге выполнена программа фундаментальных исследований по разработке эффективных подходов к разнотипно функционализированным циклопентеноновым, циклопентановым, а также азетидиноновым, пирролидиновым и тиолсодержащим блок-синтонам, решены проблемы обеспечения энантиоспецифичности схем синтеза циклопентаноидов и карбапенемов.

Изучены трансформации D-рибозы, [2+2]-аддуктов дихлоркетена с диметилфульвеном и 1,3-циклопентадиеном, в результате синтезированы новые функционализированные рацемические, хиральные циклопентеноновые и циклопентеновые блоки, имеющие большой синтетический интерес для развития новых подходов к циклопентаноидам.

В ходе исследования исходя из D-рибозы разработан практичный метод синтеза (4*S*,5*S*)-4,5-*O*-изопропилиденциклопент-2-ен-1-она, широко используемого в синтезе простагландинов, циклопентеноновых антибиотиков, карбануклеозидов, проявляющих высокую противовоспалительную, противораковую, антивирусную и другие виды активности. Оптическим расщеплением 3,3-дихлор-3,3*a*,6,6*a*-тетрагидро-2*H*-циклопента[*b*]фуран-2-она (+)- α -метилбензиламином синтезированы новые хиральные диастереомерные карбоксамиды, которые стали базой для развития новых практичных подходов к ценным лактону Грико, эпоксилактону Кори и их энантиомерам – ключевым блокам в синтезе простагландинов, тромбоксанов, имеющих важное практическое значение в качестве лекарственных средств. Разработанный практичный синтез энантиомера лактона Грико явился предпосылкой для создания нового подхода к ключевым экзометиленциклопентанам и осуществления синтеза Энтекавира, действующего вещества препарата Бараклюд, используемого для лечения вируса гепатита В (HBV), являющегося одним из наиболее опасных инфекций. Из легкодоступного [2+2]-циклоаддукта дихлоркетена с циклопентадиеном осуществлен новый синтез метилового эфира Саркомицина А, антибиотика с противоопухолевой активностью.

Разработаны новые варианты синтеза ключевых предшественников и реализованы конвергентные схемы карбапенемов; предложены новые функционализированные блок-синтоны пирролидиновой, β -лактамной и меркаптоамидной структуры, представляющие интерес в поиске и развитии новых подходов к карбапенемам. Среди синтезированных карбапенемов найдены аналоги, превосходящие по активности известные препараты Меропенем и Цилапенем, а именно, содержащие при C^3 фрагменты 2-фурилметантиола и *N*-метилпиперазина.

Полученные в диссертационной работе новые результаты являются основой для развития новых подходов к циклопентаноидам, карбапенемам и другим фармакологически перспективным соединениям.

ВЫВОДЫ

1. Внутримолекулярной Реформатского-типа циклизацией полученных из D-рибозы метил-5-дезоксид-5-иод-4-окси-2,3-*O*-изопропилиден-D-рибофуранозиды и 5-дезоксид-5-иод-4-окси-2,3-*O*-изопропилиден-D-рибофуранозы предложен новый синтез практически важного блок-синтона – (4*S*,5*S*)-4,5-*O*-изопропилиденциклопент-2-ен-1-она.
2. Промотируемой DBU внутримолекулярной циклизацией метил-(*Z*)-3-[(4*S*,5*R*)-5-(3-метокси-3-оксопропаноил)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]-2-пропеноата с последующим декарбоксилированием разработан синтез нового блока для простаноидов – (2*S*,3*S*,4*S*)-2,3-*O*-изопропилиден-4-(метоксикарбонилметил)-циклопентан-1-она.
3. Разработаны подходы к новой серии хиральных бициклических γ -лактонов на основе диастереомерных амидов, полученных оптическим расщеплением 7,7-дихлор-4-(1-метилэтилиден)бицикло[3.2.0]гепт-2-ен-6-она и 3,3-дихлор-3,3а,6,6а-тетрагидро-2*H*-циклопента[*b*]фуран-2-она (+)- α -метилбензиламином.
4. Изучены реакции окислительного расщепления экзо-циклической двойной связи 7,7-дихлор-4-(1-метилэтилиден)бицикло[3.2.0]гепт-2-ен-6-она и его производных, приведшие к новым синтетически привлекательным блок-синтонам для циклопентаноидов – 2-гидрокси-2,3,3а,6а-тетрагидро-6*H*-циклопента[*b*]фуран-6-ону, (1*R*,*S*,2*R*,*S*)-2-дихлор-метил-5-оксо-*N*-[(1*R*)-1-фенилэтил]циклопент-3-ен-1-карбоксамидам, (3а*R*,6а*R*)-3-гидрокси-2-[(1*R*)-1-фенилэтил]-2,3,3а,6а-тетрагидроциклопента[*c*]пиррол-1,6-диону.
5. Оптическим расщеплением рацемического 3,3-дихлор-3,3а,6,6а-тетрагидро-2*H*-циклопента[*b*]фуран-2-она (+)- α -метилбензиламином и последующими превращениями развиты новые подходы к практически важным эпоксилактону Кори, лактону Грико и их энантиомерам, а также реализована оригинальная схема синтеза оптически активного Энтекавира. Осуществлен новый полный синтез метилового эфира Саркомицина А из легкодоступного [2+2]-циклоаддукта дихлоркетена с циклопентадиеном через метил-(1*S**,2*S**,5*S**)-1-(гидроксиметил)-6-оксабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата.
6. На пути к карбапенемам разработаны синтезы ряда новых функционализированных пирролидинов и азетидин-2-онов: метил-1-ацетил-4-метил-3-оксопирролидин-2-карбоксилата, метил-(2*R**,3*S**,3а*R**,5*R**,6*R**,6а*R**)-6-гидрокси-3-хлор-2,6а-диметокси-гексагидро-2*H*-фуоро[3,2-*b*]пиррол-5-карбоксилата, 3-метилен-1-[(1*R*)-фенилэтил]-азетидин-2-она, 3-(*трет*-бутоксиметил)-1-*трет*-бутилазетидин-2-она, метил-(2*R*,3*R*)-3-[(1*R*)-1-гидроксиэтил]-1-(4-метоксифенил)-4-оксоазетидин-2-ил-оксалата, (3*S*,4*S*)-4-ацетил-3-((1*R*)-1-гидроксиэтил)-1-(4-метоксифенил)азетидин-2-она, метил-2-[(2*S*,3*S*)-3-((1*R*)-1-{{*трет*-бутил(диметил)силил}окси}этил)-1-(2-метокси-2-оксоэтил)-4-оксоазетидин-2-ил]-2-(*R*,*S*)-метил-3-оксопентаноата и (3*S*,4*R*)-3-((1*R*)-1-{{*трет*-бутил(диметил)силил}окси}этил)-4-{{4-[(4-метоксибензил)окси]-1-метилбут-2-ин-1-ил}азетидин-2-она.
7. Синтезированы новые карбапенемы, содержащие при C^3 фрагменты 2-фурилметантиола, тиопроизводных пантолактона, метилового эфира и амидов меркаптоуксусной кислоты с *N*-метилпиперазином, *L*-метионином и *транс*-4-гидрокси-*L*-пролином. Изучена антибактериальная активность полученных карбапенемов по отношению к микроорганизмам *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus oralis* и *Candida albicans* и обнаружены соединения, превосходящие по активности

известные препараты Меропенем и Цилапенем, а именно, производные 2-фурилметантиола и *N*-метилпиперазина.

8. В ходе выполнения работы обнаружены ряд новых перегруппировок и превращений:

а) промотируемая DBU перегруппировка метил-(2*S*,3*S*,4*S*)-2-[3,4-изопропилидендиокси-5-метил-2-тетрагидрофурил]ацетата в метил-3-(5-ацетил-2,2-диметил-1,3-диоксол-4-ил)пропаноат;

б) внутримолекулярная перегруппировка (2*Z*,3*aS*,4*S*,6*S*,6*aS*)-6-бром(иод)-3,3-дихлор-2-[[*(1R)*-1-фенилэтил]имино]-гексагидро-2*H*-циклопента[*b*]фуран-4-ола в (*1R*)-*N*-[[*(1aR*,2*aS*,4*Z*,5*aS*,5*bS*)-5,5-дихлоргексагидро-4*H*-оксирен[3,4]циклопента[1,2-*b*]фуран-4-илиден]-1-фенилэтанамина, протекающая в основных средах;

в) новая имин-иминного типа перегруппировка в реакции (*E*)-*N*-[(4-метоксифенил)метил]-1-(фуран-2-ил)метанимина с КН с образованием термодинамически более выгодного (*E*)-1-(4-метоксифенил)-*N*-[(фуран-2-ил)метил]метанимина;

г) необычная реакция деаллилирования метил-(2*R*,3*R*)-2-({*N*-[(4-метоксифенил)-(3-метилоксиран-2-ил)-карбонил]амино}метилакрлата, протекающая при действии оснований (LDA, Na(Li)HMDS) и Ru-катализируемом окислении (RuCl₃-NaIO₄) с образованием (2*R*,3*R*)-*N*-(4-метоксифенил)-3-метилоксиран-2-карбоксамиды;

д) необычная фрагментация метил-2-{(2*S*,3*S*)-3-[(*1R*)-1-{[*трет*-бутил(диметил)силил]окси}этил]-1-(2-метокси-2-оксоэтил)-4-оксоазетидин-2-ил}-2(*R*,*S*)-метил-3-оксопентаноата при действии NaHMDS в ТГФ при -78 °С с разрывом связи *N*¹-*C*⁴ и образованием ациклического амида – диметил-[(2*R*,*S*,3*Z*)-2-(1*R*-1-{[*трет*-бутил(диметил)силил]окси}этил)-4-метил-5-оксогепт-3-ениламино]-малоната.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

Статьи:

1. **Валиуллина, З.Р.** Синтез (2*S*,3*S*,4*S*)-2,3-*O*-изопропилиден-4-(метоксикарбонилметил)-циклопентан-1-она / **З.Р. Валиуллина**, Н.А. Иванова, О.В. Шитикова, Л.В. Спирихин, М.С. Мифтахов // Журнал органической химии. – 2008. – Т. 44. – № 3. – С. 343-347.

2. Ivanova, N.A Synthesis of (4*S*,5*S*)-4,5-*O*-isopropylidene-cyclopent-2-ene-1-one via the intramolecular Reformatsky reaction / N.A. Ivanova, **Z.R. Valiullina**, N.P. Akhmetdinova, M.S. Miftakhov – DOI: 10.1016/J.TETLET.2008.08.017 // Tetrahedron Lett. – 2008. – V. 49. – I. 43. – P. 6179-6181.

3. Иванова, Н.А. Синтез аддукта Дильса-Альдера (4*S*,5*S*)-4,5-*O*-изопропилиденциклопент-2-ен-1-она с изопреном. Вицинально замещенные оксигенированные циклопентановые блоки / Н.А. Иванова, Н.П. Ахметдинова, **З.Р. Валиуллина**, М.С. Мифтахов // Журнал органической химии. – 2009. – Т. 45. – № 11. – С. 1724-1726.

4. **Валиуллина, З.Р.** Необычное превращение 4-(1-метилэтилиден)-7,7-дихлорбицикло[3.2.0]гепт-2-ен-6-она в реакции с озоном / **З.Р. Валиуллина**, Н.П. Ахметдинова, Н.А. Иванова, М.С. Мифтахов // Журнал органической химии. – 2009. – Т. 45. – № 11. – С. 1730.

5. **Валиуллина, З.Р.** Реакция (±)-7,7-дихлор-4-(1-метилэтилиден)бицикло[3.2.0]гепт-2-ен-6-она с озоном / **З.Р. Валиуллина**, К.С. Кислицина, Н.П. Ахметдинова, Н.А. Иванова,

- А.А. Фатыхов, Н.С. Востриков, М.С. Мифтахов // Журнал органической химии. – 2010. – Т. 46. – № 7. – С. 1016-1018.
6. **Валиуллина, З.Р.** Прямая конверсия (\pm)-4-(1-метилэтилиден)-7,7-дихлорбицикло[3.2.0]гепт-2-ен-6-она в дехлорированный γ -лактон / **З.Р. Валиуллина**, К.С. Кислицина, Н.П. Ахметдинова, Н.А. Иванова, М.С. Мифтахов // Журнал органической химии. – 2010. – Т. 46. – № 4. – С. 611-612.
7. **Валиуллина, З.Р.** Циклопентеноновые блоки для 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -простагландина J₂ / **З.Р. Валиуллина**, Н.П. Ахметдинова, Н.А. Иванова, О.В. Шитикова, М.С. Мифтахов // Журнал органической химии. – 2011. – Т. 47. – № 2. – С. 192-195.
8. **Валиуллина, З.Р.** Синтезы и окислительные превращения 6-(1-метилэтилиден)-3,3а,6,6а-тетрагидро-2H-циклопента[b]фуран-2-она и его предшественников / **З.Р. Валиуллина**, Н.П. Ахметдинова, Н.А. Иванова, О.В. Шитикова, М.С. Мифтахов // Журнал органической химии. – 2011. – Т. 47. – № 2. – С. 196-203.
9. Иванова, Н.А. Хиральные блоки для синтеза циклопентаноидов из [2+2]-циклоаддукта дихлоркетена и диметилфульвена / Н.А. Иванова, Н.П. Ахметдинова, **З.Р. Валиуллина**, В.А. Ахметьянова, О.В. Шитикова, А.Н. Лобов, К.Ю. Супоницкий, Л.В. Спирихин, М.С. Мифтахов // Журнал органической химии. – 2012. – Т. 48. – № 3. – С. 442-449.
10. Ахметьянова В.А. Вициально дизамещенные циклопентены и циклопентеноны из (\pm)-7,7-дихлорбицикло[3.2.0]гепт-2-ен-6-она / В.А. Ахметьянова, Н.А. Иванова, **З.Р. Валиуллина**, М.С. Мифтахов // Журнал органической химии. – 2015. – Т. 51. – № 3. – С. 337-342.
11. **Valiullina, Z.R.** Tandem transformation of cyclopentene α,α -dichlorocarboxamides into epoxy lactones induced by γ -hydroxyl group. Short synthesis of Corey epoxy lactone and its enantiomer / **Z.R. Valiullina**, V.A. Akhmetyanova, N.A. Ivanova, M.S. Miftakhov – DOI: 10.1016/J.TETLET.2015.10.106 // Tetrahedron Lett. – 2015. – V. 56. – I. 49. – P. 6904-6907.
12. **Валиуллина, З.Р.** Галогениминолактонизация циклопентеновых α,α -дихлоркарбоксамидов. Тандемная перегруппировка иминолактонов в эпоксилактоны / **З.Р. Валиуллина**, В.А. Ахметьянова, Н.А. Иванова, А.С. Ерастов, Е.С. Мещерякова, М.С. Мифтахов // Журнал органической химии. – 2015. – Т. 51. – № 11. – С. 1558-1564.
13. **Valiullina, Z.R.** A short synthesis of the carbocyclic core of Entecavir from Corey lactone / **Z.R. Valiullina**, V.A. Akhmet'yanova, N.S. Vostrikov, M.S. Miftakhov – DOI: 10.1016/J.MENCOM.2016.01.004 // Mendeleev Commun. – 2016. – V. 26. – I. 1 – P. 9-11.
14. **Валиуллина, З.Р.** Синтоны пирролидинового ряда для получения β -лактамов / **З.Р. Валиуллина**, А.Н. Лобов, Н.К. Селезнева, М.С. Мифтахов // Журнал органической химии. – 2016. – Т. 52. – № 3. – С. 370-375.
15. **Валиуллина, З.Р.** Функционализированные β -лактамы на основе (*E*)-*N*-[(4-метоксифенил)метил]-1-(фуран-2-ил)метанимина и его иницируемая гидридом калия имин-иминная перегруппировка / **З.Р. Валиуллина**, Н.К. Селезнева, С.Л. Хурсан, Ф.А. Гималова, М.С. Мифтахов // Журнал органической химии. – 2016. – Т. 52. – № 7. – С. 958-963.

16. **Валиуллина, З.Р.** Необычное протекание «енолят-иминной» конденсации при подходе к β -лактамам / **З.Р. Валиуллина**, Ф.А. Гималова, Л.В. Спирихин, М.С. Мифтахов // Журнал органической химии. – 2017. – Т. 53. – № 5. – С. 772-773.
17. Vostrikov, N.S. Synthesis of racemic Entecavir / N.S. Vostrikov, I.F. Lobko, **Z.R. Valiullina**, M.S. Miftakhov – DOI: 10.1016/J.MENCOM.2017.01.002 // Mendeleev Commun. – 2017. – V. 27. – I. 1. – P. 12-13.
18. Selezneva, N.K. Novel azetidiones for carbapenems and fragmentation in the allylamine precursor analogue / N.K. Selezneva, **Z.R. Valiullina**, L.S. Khasanova, F.A. Gimalova, R.Z. Biglova, M.S. Miftakhov – DOI: 10.1016/j.mencom.2018.03.005 // Mendeleev Commun. – 2018. – V. 28. – I. 2. – P. 131-132.
19. **Валиуллина, З.Р.** (3*R*,4*R*)-3-[(1*R*)-1-{[*трет*-Бутил(диметил)силлил]окси}этил]-4-оксоазетидин-2-ил ацетат в индуцируемых Zn и Sm реакциях замещения с метил 2-бромпропионатом и метил (2-бромметил)проп-2-еноатом. Необычное расщепление связи N^1-C^4 производного азетидин-2-она с миграцией метоксикарбонильной группы в подходах к карбапенемам и аналогам / **З.Р. Валиуллина**, Л.С. Хасанова, Н.К. Селезнева, Л.В. Спирихин, Ю.Н. Белоконь, М.С. Мифтахов – DOI: 10.7868/S0514749218070099 // Журнал органической химии. – 2018. – Т. 54. – № 7. – С. 1019-1026.
20. Селезнева, Н.К. Бромметилакрилат, метилакрилат и глицин в синтезе функционализированных пирролидонов / Н.К. Селезнева, **З.Р. Валиуллина**, А.М. Галеева, М.С. Мифтахов – DOI: 10.1134/S0514749218110079 // Журнал органической химии. – 2018. – Т. 54. – № 11. – С. 1653-1656.
21. **Валиуллина, З.Р.** Синтез β -лактама и аномальные минорные соединения в промотируемой (*i*-Pr)₂NEt реакции производного метилового эфира *N*-хлорглицина с дихлорацетилхлоридом / **З.Р. Валиуллина**, А.М. Галеева, Н.К. Селезнева, М.С. Мифтахов – DOI: 10.7868/S0514749218100199 // Журнал органической химии. – 2018. – Т. 54. – № 10. – С. 1546-1548.
22. **Валиуллина, З.Р.** Хиральные блоки для простаноидов топологии 7-оксабицикло[2.2.1]гептана / **З.Р. Валиуллина**, Н.А. Иванова, О.В. Шитикова, М.С. Мифтахов – DOI: 10.1134/S0514749219080111 // Журнал органической химии. – 2019. – Т. 55. – № 8. – С. 1223-1228.
23. **Валиуллина, З.Р.** Низкотемпературные реакции хлорангидрида α -бромпропионовой кислоты с литийпроизводным этилацетата и диметилмалонатом натрия / **З.Р. Валиуллина**, Л.С. Хасанова, А.М. Галеева, Н.К. Селезнева, М.С. Мифтахов – DOI: 10.1134/S0514749219110144 // Журнал органической химии. – 2019. – Т. 55. – № 11. – С. 1762-1767.
24. Хасанова, Л.С. Новый азетидиновый блок для карбапенемов / Л.С. Хасанова, **З.Р. Валиуллина**, А.М. Галеева, В.А. Егоров, Ф.А. Гималова – DOI: 10.1134/S0514749219030182 // Журнал органической химии. – 2019. – Т. 55. – № 3. – С. 438-441.
25. **Валиуллина, З.Р.** Синтез и *in vitro* антибактериальная активность новых *C*-3 модифицированных карбапенемов / **З.Р. Валиуллина**, А.М. Галеева, Ф.А. Гималова Н.К. Селезнева, Л.С. Хасанова, А.Р. Мавзютов, М.С. Мифтахов – DOI:

- 10.1134/S0132342319040134 // Журнал биорганической химии. – 2019. – Т. 45. – № 4. – С. 412-418.
26. **Валиуллина, З.Р.** Региоселективная межмолекулярная циклизация метил-(*E*)-3-[(4*S*,5*S*)-5-ацетил-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]-2-пропеноата / **З.Р. Валиуллина**, Н.А. Иванова, А.Н. Лобов, М.С. Мифтахов – DOI: 10.31857/S0514749220110166 // Журнал органической химии. – 2020. – Т. 56. – № 11. – С. 1798-1803.
27. Selezneva, N.K. Base-determinant chemodivergent transformations of chiral 2,3-dibromopropanamide derivative / N.K. Selezneva, A.M. Galeeva, L.M. Khalilov, **Z.R. Valiullina**, M.S. Miftakhov – DOI: 10.1016/j.mencom.2020.05.017 // Mendeleev Commun. – 2020. – V. 30. – I. 3. – P. 313-314.
28. **Валиуллина, З.Р.** Промотируемые первичными аминами дециклизационные превращения *n*-нитро-бензиловых эфиров карбапенемов / **З.Р. Валиуллина**, А.М. Галеева, А.Н. Лобов, М.С. Мифтахов – DOI: 10.31857/S0514749220020184 // Журнал органической химии. – 2020. – Т. 56. – № 2. – С. 290-295.
29. **Валиуллина, З.Р.** Синтез предшественников карбапенемов на основе (3*R*,4*R*)-3-((1*R*)-1-{{*трет*-бутил(диметил)силил}окси}этил)-4-ацетоксиазетидин-2-она и производных α -бромпропионовой кислоты / **З.Р. Валиуллина**, А.М. Галеева, Л.С. Хасанова – DOI: 10.33184/bulletin-bsu-2020.3.4 // Вестник Башкирского университета. – 2020. – Т. 25. – № 3. – С. 478-486.
30. Галеева, А.М. Промотируемые *t*-BuOK реакции 2,3-дибром 2-метилпропанаминов / А.М. Галеева, **З.Р. Валиуллина**, Н.К. Селезнева, М.С. Мифтахов – DOI: 10.31857/S0514749221100128 // Журнал органической химии. – 2021. – Т. 57. – № 10. – С. 1457-1465.
31. **Валиуллина, З.Р.** Дециклизация β -лактама в реакции Реформатского (3*R*,4*R*)-3-((1*R*)-1-{{*трет*-бутил(диметил)силил}окси}этил)азетидин-2-она с этил-4-бром-3-оксопентаноатом / **З.Р. Валиуллина**, А.М. Галеева, М.С. Мифтахов – DOI: 10.31857/S0514749221090111 // Журнал органической химии. – 2021. – Т. 57. – № 9. – С. 1322-1328.
32. **Valiullina, Z.** Synthesis and structure determination of diastereomeric carbapenems in the Ad_NE-reaction of (\pm)-4,4-dimethyl-3-mercaptodihydrofuran-2(3*H*)-one with chiral carbapenem enol phosphate / **Z. Valiullina**, A. Galeeva, A. Lobov, L. Khalilov, M. Miftakhov – DOI: 10.24820/ark.5550190.p011.437 // Arkivoc. – 2021. – Part. 8. – P. 38-49.
33. Лоза, В.В. Аддукты дихлоркетена с 1,3-циклопентадиенами в синтезе биоактивных циклопентаноидов / В.В. Лоза, **З.Р. Валиуллина**, М.С. Мифтахов // Известия академии наук. Серия химическая. – 2021. – Т. 70. – № 1. – С. 1-31.
34. **Валиуллина, З.Р.** Синтез гидроксипролинмодифицированного по С-3 положению карбапенема / **З.Р. Валиуллина**, А.М. Галеева, М.С. Мифтахов – DOI: 10.31857/S0514749222110167 // Журнал органической химии. – 2022. – Т. 58. – № 11. – С. 1248-1252.
35. **Валиуллина, З.Р.** О катализируемых кислотами реакциях ацетонирования D-рибозы / **З.Р. Валиуллина**, Н.А. Иванова, Г.А. Шавалеева, Н.П. Ахметдинова, А.Н. Лобов, М.Ф. Абдуллин, М.С. Мифтахов – DOI: 10.31857/S0514749223040043 // Журнал органической химии. – 2023. – Т. 59. – № 4. – С. 454-465.

36. Селезнева, Н.К. Синтез (3*S*,4*S*)-4-ацетил-3-(1*R*)-1-гидроксиэтил-1-(4-метоксифенил)-азетидин-2-она / Н.К. Селезнева, А.М. Галеева, **З.Р. Валиуллина**, М.С. Мифтахов – DOI: 10.31857/S0514749223010111 // Журнал органической химии. – 2023. – Т. 59. – № 1. – С. 128–132.
37. **Valiullina, Z.R.** Synthesis of (±)-Entecavir / Z.R. Valiullina, N.A. Ivanova, M.S. Miftakhov – DOI: 10.1134/S1070428024030060 // Russ. J. Org. Chem. – 2024. – V. 60. – № 3. – P. 410–414.
38. **Valiullina Z.R.** Reaction of derivatives of the [2+2]-cycloadduct of dichloroacetone and dimethylfulvene with ozone / Z.R. Valiullina, N.A. Ivanova, M.S. Miftakhov – DOI: 10.1134/S1070428024020180 // Russ. J. Org. Chem. – 2024. – V. 60. – № 2. – P. 349–352.

Патент:

Патент Российской Федерации 2400478, МПК C07D 317/44. Способ получения (4*S*,5*S*)-4,5-*O*-изопропилиденциклопент-2-ен-1-она / Н.А. Иванова, З.Р. Валиуллина, Н.П. Ахметдинова, М.С. Мифтахов; заявитель и патентообладатель: Учреждение Российской академии наук Институт органической химии Уфимского научного центра РАН – № 2009106502/04; заявл. 24.02.2019; опубл. 27.09.2010, Бюл. № 27. – 8 С.