

На правах рукописи

ВАЛИУЛЛИНА ЗУЛЕЙХА РАХИМЬЯНОВНА

**ХИРАЛЬНЫЕ БЛОКИ ДЛЯ ЦИКЛОПЕНТАНОИДОВ ИЗ D-РИБОЗЫ**

02.00.03 – Органическая химия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание  
ученой степени кандидата химических наук

Уфа – 2007

Работа выполнена в Институте органической химии Уфимского научного центра Российской академии наук.

Научный руководитель: кандидат химических наук,  
доцент  
Иванова Надежда Александровна

Официальные оппоненты: доктор химических наук,  
профессор  
Куковинец Ольга Сергеевна

кандидат химических наук,  
доцент  
Султанова Римма Марсельевна

Ведущая организация: Институт нефтехимии и катализа РАН

Защита диссертации состоится 18 января 2008 г. в 14<sup>00</sup> ч на заседании диссертационного совета Д 002.004.01 в Институте органической химии УНЦ РАН по адресу: 450054, Башкортостан, г. Уфа, проспект Октября, 71, зал заседаний, e-mail: [chemorg@amrb.ru](mailto:chemorg@amrb.ru), факс: (347) 2356066.

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

Автореферат разослан 14 декабря 2007 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
доктор химических наук, профессор

Валеев Ф.А.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** В настоящее время в области полного синтеза сложных природных соединений и медицинской химии первостепенное значение имеет проблема обеспечения энантиоспецифичности синтетических проектов. Энантимерно чистые физиологически активные органические соединения необходимы при проведении биохимических исследований фундаментального характера (изучение механизмов биологического действия, метаболизма и др.), они также находят всевозрастающее применение на практике в качестве действующих веществ эффективных лекарственных средств нового поколения. Основная причина выбора в пользу одного из энантимеров, чаще всего соответствующего выделенному из природного источника или микробного происхождения, состоит в том, что энантиомерные соединения заметно отличаются по таким важным критериям как комплементарность и рецепторное сродство к органам-мишеням (физиологическая активность). Эти положения подтверждены многочисленными экспериментальными фактами. Поэтому подавляющее большинство реализованных в последние десятилетия схем синтеза биоактивных природных объектов - энантиоспецифичны. В решении проблем "хирализации" синтетических схем наиболее практичны подходы, основанные на использовании доступных хиральных исходных соединений. В связи с этим исследования превращений моносахаридов, дешевого возобновляемого природного сырья с известной и вариабельной (разные сахара) стереохимией хиральных центров актуальны и безусловно представляют научный и практический интерес.

Работа выполнялась в соответствии с планами научно-исследовательских работ Института органической химии УНЦ РАН по теме «Синтез и исследование хлорсодержащих циклопентаноидов и родственных структур, модифицированных простаноидов, таксоидов, эпотилонов и их аналогов» (№ государственной регистрации 01.20.00 13595) и при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (№ 02-03-32594а).

**Цель работы.** Разработка синтетических подходов к известным и новым оптически активным циклопентан- и циклопентеноновым синтонам для простаноидов и карбануклеозидов на основе доступного моносахарида D-рибозы.

**Научная новизна и практическая ценность работы.** В ацетонидо-*O*-метоксиацетатах сахаров обнаружена возможность селективного гидролиза метоксиацетальной защитной группы с сохранением изопропилиденовой, обусловленная их склонностью к кольчато-цепной таутомерии.

С помощью ЯМР <sup>1</sup>H-спектроскопии установлена возможность образования внутримолекулярных водородных связей в молекулах 5-(4)-гидрокси-2,3-*O*-изопропилиденовых производных D-рибозы в среде CDCl<sub>3</sub>.

Обнаружено, что метил-(2*S*,3*S*,4*R*)-3,4-изопропилидендиокси-5-метил-2-тетрагидрофурилацетат под действием 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU) претерпевает неопisanную ранее перегруппировку с образованием производного 2,2-диметил-1,3-диоксолена.

Показано, что метил-(2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-3,4-изопропилидендиокси-5-иодметил-2-тетрагидрофурилацетат при действии DBU, *t*-BuOK и LDA превращается в различные по структуре продукты перегруппировки, внутримолекулярной циклизации и рециклизации.

Разработан практичный подход к (4*S*,5*S*)-4,5-изопропилидендиоксициклопент-2-ен-1-ону, а также осуществлены синтезы (4*S*,5*S*)-2-бром-4,5-изопропилидендиоксициклопент-2-ен-1-она, (2*S*,3*S*,4*S*)-2,3-изопропилидендиокси-4-метоксикарбонилметилциклопентан-1-она и метил-(1*R*,2*R*,6*S*,7*R*,8*R*,9*R*)-9-(2-метокси-2-оксоэтил)-4,4-диметил-3,5,10-триоксатрицикло[5,2,1,0<sup>2,6</sup>]декан-8-карбоксилата - ценных блок-синтонов в синтезе оптически активных простаноидов и карбануклеозидов.

**Апробация работы.** Материалы диссертационной работы представлены на: Международном симпозиуме, посвященном памяти М. Вольпина «Modern Trends in Organometallic and Catalytic Chemistry» (Москва, 2003), Научно-практической конференции, посвященной 95-летию Баш.ГУ (Уфа, 2004), 2-ой международной конференции по природным продуктам и физиологически активным веществам (ICNPAS-2004) (Новосибирск, 2004), VIII Молодежной научной школе-конференции по органической химии (Казань, 2005), IV Всероссийской конференции «Новые достижения ЯМР в структурных исследованиях» (Казань, 2005), X Международном семинаре по соединениям включения (ISIC-10) (Казань, 2005), Четвертой международной конференции молодых ученых по органической химии «Современные тенденции в органическом синтезе и проблемы химического образования» (Санкт-Петербург, 2005), V Всероссийском научном семинаре и Молодежной научной школе «Химия и медицина» (Уфа, 2005), Пятой юбилейной всероссийской научной internet-конференции «Интеграция науки и высшего образования в области био- и органической химии и биотехнологии» (Уфа, 2006), II Международной научной конференции «Химия, структура и функция биомолекул» (Минск, 2006), XVIII Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Москва, 2007), X Молодежной конференции по органической химии (Уфа, 2007).

**Публикации.** По теме диссертации опубликованы 6 статей в журналах, рекомендованных ВАК и тезисы 13 докладов.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 142 страницах компьютерного набора, включает введение, литературный обзор на тему «Производные углеводов в синтезе функционализированных циклопентанов», обсуждение результатов, экспериментальную часть, выводы и список цитируемой литературы, состоящий из 126 наименований.

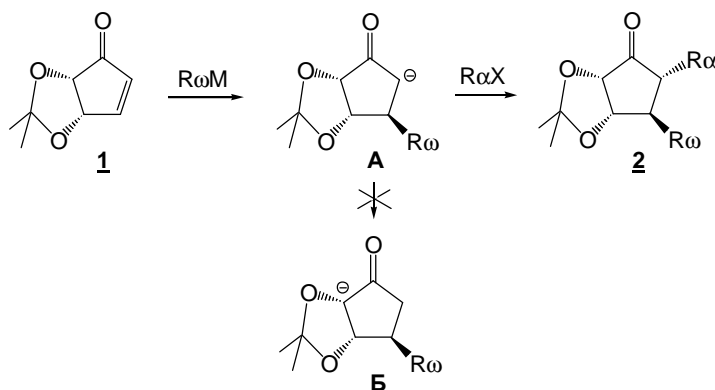
*Автор выражает глубокую благодарность д.х.н., проф. М.С. Мифтахову за научные консультации, внимание и поддержку при выполнении работы.*

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Особый интерес в конвергентном синтезе простагландинов, карбануклеозидов и других циклопентаноидов представляет циклопентенон **1** с ацетонидной защитной группировкой.

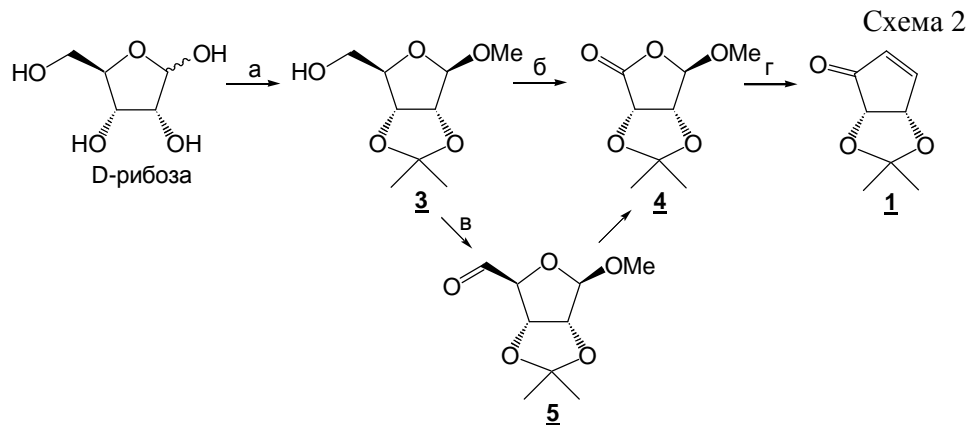
Бициклическая структура соединения **1** обеспечивает хорошую стереоселективность в реакциях сопряженного 1,4-присоединения нуклеофилов к еноновой системе и 1,2-присоединения C-нуклеофилов по кетогруппе. Кроме того, в реакциях сопряженного присоединения к циклопентенону **1** отсутствуют нежелательные  $\alpha, \alpha'$ -енолятные переходы (изомеризация А в Б) (схема 1), характерные для защищенных 4-гидроксициклопент-2-ен-1-онов, что позволяет успешно использовать его в синтезе простаноидов по схеме трехкомпонентного сочетания.

Схема 1



В связи с этим наши усилия были направлены на разработку практичных путей синтеза циклопентенона **1**, поскольку на момент начала наших исследований таковые отсутствовали.

Известны синтезы циклопентенона **1** из D-рибалактона и D-рибозы. Апробируя одну из известных схем синтеза **1** из D-рибозы, мы столкнулись с невысокими выходами на стадии окисления метоксипроизводного **3**. Альтернативный способ получения лактона **4** через альдегид **5** оказался не эффективным также из-за низких выходов последнего.

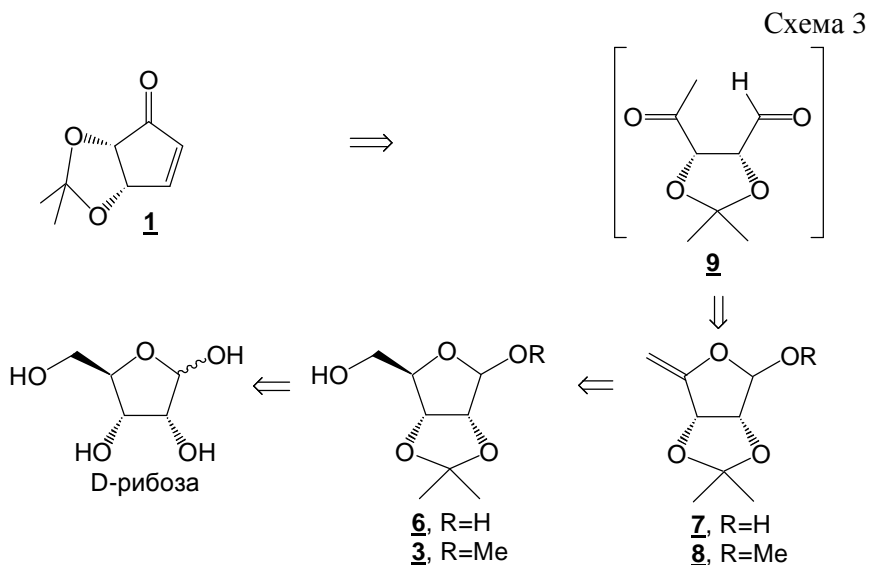


а)  $\text{Me}_2\text{CO-MeOH}$ , конц.  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{CuSO}_4$ ,  $40^\circ\text{C}$ , 48 ч (79%); б) PCC, PhH, 8 ч (40%);  
в)  $\text{CrO}_3$ , Py,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 1 ч (41%); г)  $(\text{MeO})_2\text{POCH}_2\text{Li}$ .

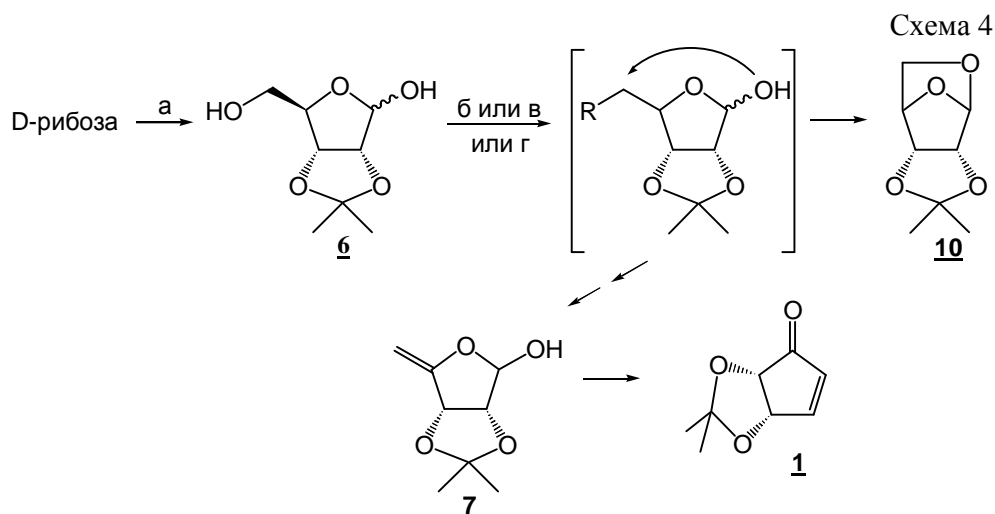
## 1. Хиральные циклопентеноновые блоки на основе метил-4-метилден-2,3-*O*-изопропилиден-*b*-D-рибофуранозида

### 1.1. Синтез (4*S*,5*S*)-4,5-изопропилидендиоксициклопент-2-ен-1-она

Продолжая поиск путей получения оптически активного енона **1** мы выбрали стратегию, представляющую собой переход **6(3)**®**7(8)**®**9**®**1** (схема 3) с применением в качестве ключевой стадии реакцию внутримолекулярной альдольно-кетоновой циклизации соединения **9**. Для генерирования высоко реакционно-способного кетоальдегида **9** мы решили использовать енолы **7**, **8**, рассматривая их как латентные эквиваленты последнего.

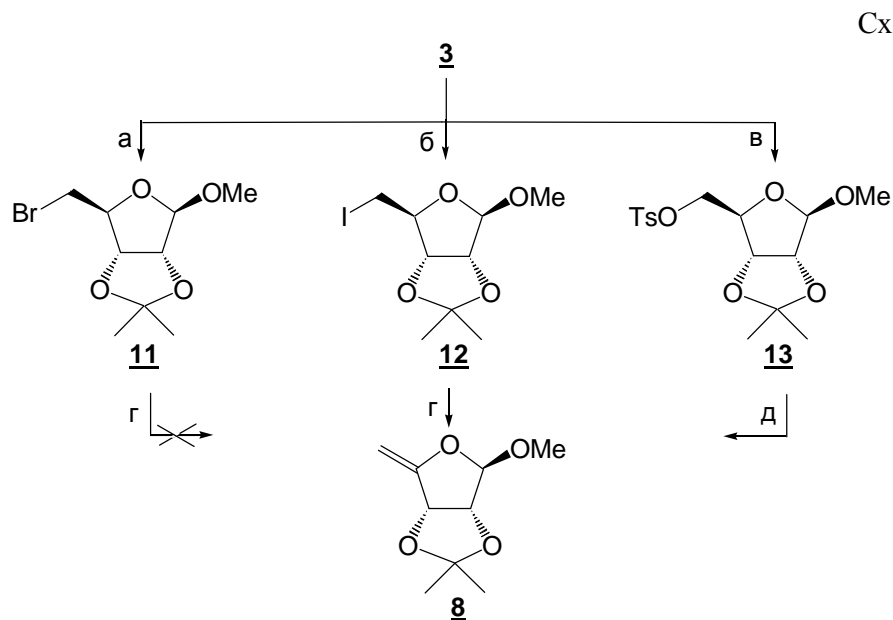


При попытке разработки кажущегося более рациональным подхода к циклопентенону **1** из ацетонида D-рибозы **6** через **7** на стадии тозилирования, а также *o*-нитрофенилсульфонирования и иодирования имела место лишь реакция внутримолекулярного циклозащитывания с образованием 1,5-ангидропроизводного **10** (схема 4).



а)  $\text{Me}_2\text{CO}$ , TsOH,  $20^\circ\text{C}$ , 4 ч (80%); б) TsCl, Py,  $20^\circ\text{C}$  (5-7%); в)  $o\text{-NO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{Cl}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $0^\circ\text{C} \rightarrow 20^\circ\text{C}$ , 11 ч (22%); г)  $\text{I}_2$ ,  $\text{Ph}_3\text{P}$ , Im, PhMe,  $90^\circ\text{C}$ , 1 ч (33%).

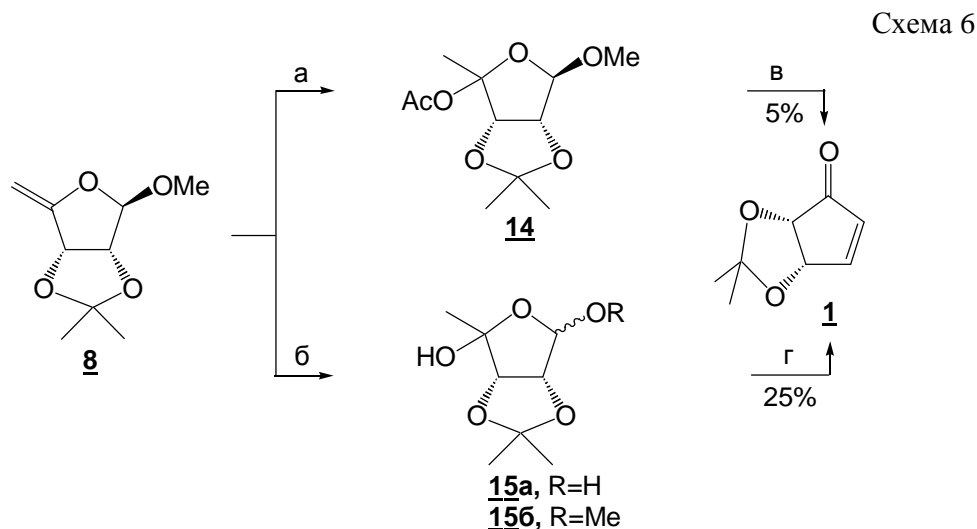
Для реализации выбранного подхода с использованием метоксипроизводного **3** с целью  $\text{C}^5$ -дегидратации вначале были получены производные **11-13** (схема 5). Так, взаимодействие метоксиацетала **3** с  $\text{CBr}_4$  в присутствии  $\text{Ph}_3\text{P}$  с почти количественным выходом (95%) приводило к бромиду **11**, однако попытка его дегидробромирования (DBU, бензол,  $80^\circ\text{C}$ ) оказалась безуспешной.



а)  $\text{CBr}_4$ ,  $\text{Ph}_3\text{P}$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ ,  $20^\circ\text{C}$ , 30 мин (95%); б)  $\text{I}_2$ ,  $\text{Ph}_3\text{P}$ , Im, PhMe,  $70^\circ\text{C}$ , 20 мин (76%); в) TsCl, Py,  $20^\circ\text{C}$ , 20 ч (90%); г) DBU,  $90^\circ\text{C}$ , 30 мин (68%); д) *t*-BuOK, ТГФ,  $0^\circ\text{C}$ , 30 мин (67%).

Напротив, в этих же условиях иодид **12** реагировал с DBU, давая требуемый енолэфир **8** с выходом 68%. К сожалению, из-за близости значений  $R_f$  иодида **12** и енолэфира **8** были несколько затруднены контроль протекания реакции (ТСХ) и хроматографическая очистка продукта от остатков иодида. Полученный стандартным путем соответствующий тозилат **13** при обработке *t*-BuOK также приводил к желаемому енолэфиру **8** с выходами (65-70%), соизмеримыми с предыдущим опытом.

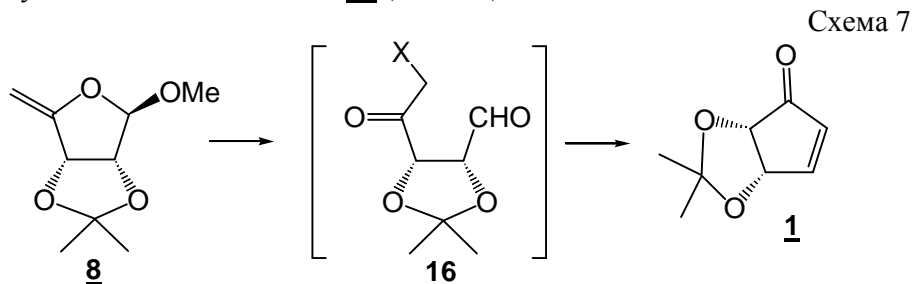
Последующим взаимодействием енолэфира **8** с ледяной уксусной кислотой получили ацетат **14** (схема 6). Однако предпринятый вариант карбоциклизации последнего с помощью 2.0 экв. *t*-BuOK в ТГФ не привел к успеху: получалась неидентифицируемая смесь соединений, хотя было зафиксировано образование желаемого енона **1** в незначительных количествах. Попытка внутримолекулярной циклизации ацетата **14** путем кипячения в бензоле с нейтральной и щелочной  $Al_2O_3$  (15 экв., 2 ч) приводила обратно к енолэфиру **8**.



а) лед. AcOH, 20°C, 12 ч (81%); б)  $H_2O$ -диоксан,  $\Delta$ , 3 ч (90%); в) *t*-BuOK, ТГФ, 0°C → 20°C, 30 мин; г)  $Al_2O_3$ , PhH или ДМЭ,  $\Delta$ , 4 ч.

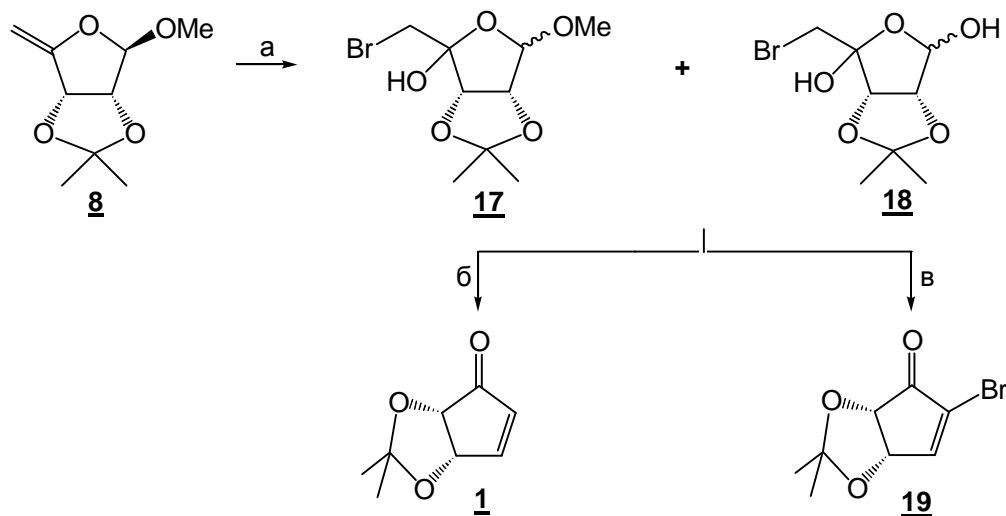
По аналогии с переходом **8** → **14** гидратацией (кипячение в водном диоксане) енолэфир **8** превратили в ацеталь **15a** с выходом 90%. Внутримолекулярная циклизация последнего, очищенного флеш-хроматографией на колонке с  $SiO_2$  (петролейный эфир-этилацетат), протекающая при кипячении в бензоле с нейтральной  $Al_2O_3$ , привела к желаемому циклопентенону **1** с выходом 25% (схема 6). При хроматографировании соединения **15a** на  $SiO_2$  с использованием в качестве элюента смеси  $CH_2Cl_2$ -MeOH наблюдалось образование частично метилированного продукта **156**.

Альтернативный подход использования гипотетического 1,4-кетоальдегида в синтезе циклопентенона **1** представляет собой внутримолекулярную циклизацию по Реформатскому  $\alpha$ -галоидкетоальдегида **16** (схема 7).



Рассматривая енолэфиры как удобные соединения для регионаправленного введения электрофильной частицы  $X^+$  в  $\alpha$ -положение карбонильной группы мы исследовали реакцию енолэфира **8** с NBS. Реакция бромгидроксилирования с NBS в среде ТГФ-Н<sub>2</sub>O (3:1) протекала быстро (10-15 мин), приводя с количественным выходом к изомерным смесям бромгидринов **17** и **18** в соотношении 2:1. Удивительным в этой реакции было образование за столь короткое время значительных количеств деблокированного ацетала **18**. Полная конверсия метоксибромгидрина **17** в соответствующий оксидбромгидрин **18** наблюдалась при выдерживании реакционной массы в течение 12 ч с 10 экв. NBS (схема 8).

Схема 8



а) NBS, ТГФ-Н<sub>2</sub>O (3:1), 20°C, 10 мин (98%); б) NaI, Zn, Δ, 8 ч (50% из **8**);  
в) Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, PhH, Δ, 3 ч (15%).

Последующая обработка смеси бромгидринов **17** и **18** цинковой пылью в присутствии NaI при кипячении в ТГФ приводила к циклопентенону **1**. Наилучшие результаты были получены при использовании 1.3 экв. NaI и 2.3 экв. Zn (пыль), выход енона **1** составил 50% в расчете на енолэфир **8**.

Внутримолекулярной циклизацией бромгидринов **17** и **18** по Кневенагелю путем кипячения в бензоле в присутствии нейтральной Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> удалось получить новый хиральный бромциклопентенон **19** (10-20%) (схема 8).

Таким образом, исходя из D-рибозы разработан практический пятистадийный способ получения целевого циклопентенона **1** с общим выходом 20-25% с использованием дешевых и доступных реагентов.

## 1.2. Установление возможности образования внутримолекулярных водородных связей в 5-(4)-гидрокси-2,3-O-изопропилиденпроизводных D-рибозы методом ЯМР <sup>1</sup>H

В процессе работы по синтезу циклопентеновых синтонов из D-рибозы мы обратили внимание на то, что для ее производных **3**, **6**, **12** в литературе не всегда даны четкие отнесения химических сдвигов (ХС) сигналов и значения констант спин-спинового взаимодействия (КССВ), и, в целом, интерпретация спектров часто «поверхностная».

В связи с этим нами был осуществлен тщательный анализ спектральных данных ЯМР <sup>1</sup>H известных D-рибофуранозидов **3**, **6**, **12** и впервые полученных бромида **11** и диастереомерных бромгидринов **17а-г**.

В спектрах соединений **11** и **12** каждый из протонов при  $C^5$  имеет отличающиеся друг от друга КССВ с протоном  $H^4$ :  $J_{5A,4} = 10.0$  Гц,  $J_{5B,4} = 6.0$  Гц. В спектре соединения **3** для  $C^5H_2$ -протонов кроме аналогичных констант, величина которых в данном случае составляет  $J_{5A,4} = 3.5$  Гц и  $J_{5B,4} = 2.5$  Гц, наблюдаются КССВ с протоном гидроксильной группы, причем: одна из них соответствует *транс*-взаимодействию протонов ( $J_{5A,OH} = 10.0$  Гц), другая – *цис*-взаимодействию ( $J_{5B,OH} = 2.8$  Гц). Сигнал протона гидроксильной группы резонирует при 3.25 м.д. и имеет вид дублета дублетов. Повышение температуры до  $50^\circ C$  приводило к смещению данного сигнала примерно на 0.7 м.д. в сильное поле, что подтверждает правильность отнесения сигнала гидроксильного протона. В то же время разбавление раствора не приводило к изменению в спектре, и это свидетельствует об отсутствии межмолекулярной водородной связи. Наблюдаемые факты, вероятно, можно объяснить тем, что протон гидроксильной группы образует внутримолекулярную водородную связь с кислородом фуранового кольца с замыканием в пятичленный цикл, в результате чего протон  $H^4$  оказывается фиксированным в псевдоэкваториальном положении, и константы  $J_{4,5A}$  и  $J_{4,5B}$  имеют малые величины. В литературных источниках сигнал гидроксильного протона обычно описывается как уширенный синглет, и КССВ с протонами  $C^5H_2$ -метиленовой группы не приводятся.

В растворе безводного DMSO- $d_6$  вид спектра соединения **3** изменяется, поскольку ДМСО разрушает водородную связь: гидроксильная группа приобретает возможность свободного вращения, а сигнал гидроксильного протона – вид триплета,  $J_{OH,5A} = J_{OH,5B} = 5.8$  Гц. Константы ССВ протона  $H^4$  по значению приближаются к таковым в галоидпроизводных **11**, **12**.

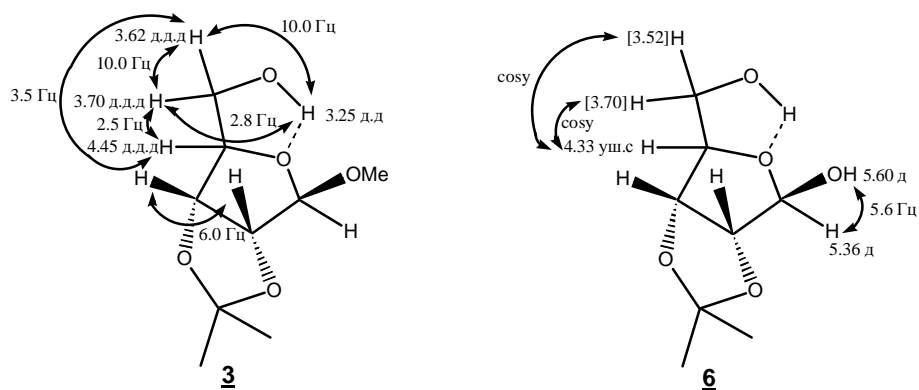


Рис. 1. Конформация молекул соединений **3** и **6** в 5% растворе  $CDCl_3$ .

Для 2,3-*O*-изопропилиден- $\beta$ -D-рибофуранозы **6** в растворе  $CDCl_3$  отнесение сигналов в спектре ЯМР  $^1H$ , большинство из которых имеет вид плохо разрешенных мультиплетов или уширенных синглетов, было сделано с привлечением двумерных спектров COSY NH и CH CORR. Кросс-пики при 3.52-4.30 м.д. и 3.70-4.30 м.д. служат свидетельством существования спин-спинового взаимодействия между протоном гидроксильной группы и диастереотопными протонами  $C^5H_2$ -группы и доказательством того, что водородная связь образуется аналогично соединению **3**. Протон  $C^1OH$  – группы в образовании водородной связи не участвует и имеет вид дублета с  $J_{OH,1} = 5.6$  Гц. В растворе DMSO- $d_6$ , как и в случае соединения **3**, сигналы имеют КССВ по значению близкие к соответствующим константам в соединениях **11**, **12**.

Обнаруженные факты были использованы для установления строения бромгидринов **17**, впервые полученных нами в реакции бромгидроксилирования енолэфира **8** с NBS в водном ТГФ. Смесь изомеров **17а-г** была разделена колоночной хроматографией ( $SiO_2$ ) на пары диастереомеров **17а:17б** = 55:45 и **17в:17г** = 65:35 (соотношение рассчитано по величине интегральной интенсивности сигналов метоксигрупп в спектрах ЯМР  $^1H$ ).

Отнесение сигналов протонов в спектрах диастереомерных пар **17а,б** и **17в,г** сделано на основании учета влияния электроотрицательного заместителя, которое приводит к слабополюному сдвигу сигналов *транс*-вицинальных протонов. Так, в изомерах **17а** и **17г** с  $\alpha$ -ориентированной метоксильной группой резонансные сигналы протонов  $H^1$  и  $H^2$ , имеющих  $\beta$ -ориентацию, наблюдаются в более слабом поле по сравнению с аналогичными сигналами в **17б** и **17в** на 0.1-0.2 м.д., соответственно, за счет *транс*-вицинального взаимодействия атома кислорода при  $C^2$  (с атомом  $H^1$ ) и  $C^1$  (с атомом  $H^2$ ). В изомерах **17б** и **17г** протон  $H^3$  имеет *транс*-вицинальное взаимодействие с кислородом гидроксильной группы при  $C^4$  и, соответственно, более слабополюные сигналы (4.77 и 4.62 м.д.), чем в изомерах **17а** (4.69 м.д.) и **17в** (4.58 м.д.).

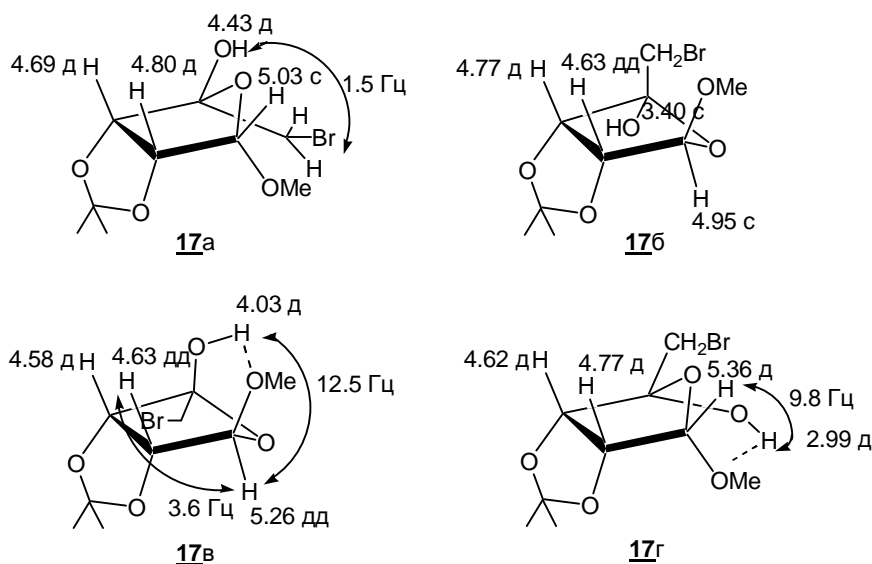


Рис. 2. Пространственное изображение диастереомеров **17а-г**.

Эффект *транс*-влияния атома кислорода в соединениях **17а-г** испытывает и протон гидроксильной группы. Сигнал ОН-группы наблюдается на 1 м.д. в более слабом поле в спектрах ЯМР  $^1H$  соединений **17а** (4.43 м.д.) и **17в** (4.03 м.д.) по сравнению с аналогичными сигналами в соединениях **17б** (3.40 м.д.) и **17г** (2.99 м.д.), вследствие того, что  $\beta$ -ориентированная группа ОН подвержена *транс*-влиянию атома кислорода изопропилиденового фрагмента. Аналогично в спектрах ЯМР  $^{13}C$  *син*-взаимодействие заместителей при  $C^1$  и  $C^2$  в соединениях **17а** и **17г** приводит к сильнополюному сдвигу сигналов атомов  $C^2$  (78.85 и 78.73 м.д.) по сравнению с таковыми в соединениях **17б** и **17в** (84.19 и 85.31 м.д.).

Нами установлено, что в изомерах **17в** и **17г** с *син*-расположением 1-метокси- и 4-гидрокси групп происходит образование внутримолекулярной водородной связи (разбавление раствора не приводит к изменению вида спектра) между гидроксильным протоном и кислородом метоксигруппы с замыканием в шестичленный цикл с *анти*-**17в** и *син*-**17г** расположением вновь образованного и диоксоланового циклов относительно плоскости фуранового кольца. Это позволяет объяснить факт наличия в спектре изомеров **17в** и **17г** константы ССВ между гидроксильным протоном при  $C^4$  и протоном  $H^1$ , которые разделены в этих молекулах пятью  $\sigma$ -связями. При наличии водородной связи константа имеет величину  $J_{1,OH}$  12.5 Гц – в *анти*-диастереомере, и  $J_{1,OH}$  9.8 Гц – в *син*-диастереомере и может быть охарактеризована, как псевдовицинальная (через три связи, две из которых  $\sigma$ -связи, а третья – водородная). Двугранный угол между этими протонами в обоих случаях близок к 120 град.

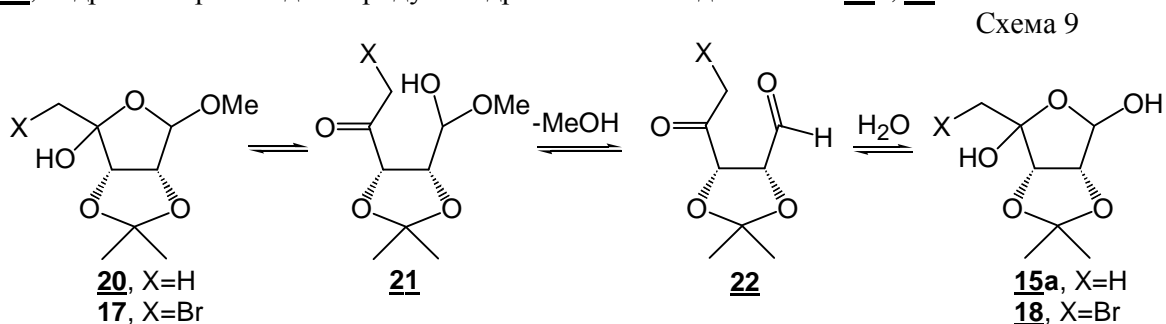
Таким образом, сравнение данных спектроскопии ЯМР  $^1H$  соединений **3**, **6**, **11**, **12** и **17а-г** позволяет сделать вывод о том, что гидроксисодержащие производные 2,3-*O*-

изопропилиден- $\beta$ -D-рибофуранозиды могут образовывать водородные связи с разными атомами кислорода в молекуле. Основными факторами, определяющими локализацию водородной связи в молекуле, являются положение гидроксильной группы (при атоме C<sup>4</sup> или C<sup>5</sup>), ее *син*-ориентация относительно других имеющихся в молекуле атомов кислорода (стерический фактор) и предпочтительный 5(6)-членный размер замыкаемого цикла.

### 1.3. Аспекты селективного гидролиза метоксигруппы в 4-гидроксипроизводных D-рибофуранозиды

Результаты опытов свидетельствовали о том, что, как и в случае трансформации **8** → **15a** (схема 6), превращение енолэфира **8** в бромгидрины **17** и **18** (схема 8) в результате реакции бромгидроксилирования сопровождалось селективным гидролизом гликозидной связи с сохранением изопропилиденовой защитной группы. Как известно, синтетические блоки из сахаров, содержащие в структуре одновременно ацетонидную и метилацетальную комбинацию защитных групп, как, например, в полученных соединениях **3**, **8**, **11-13**, весьма часто встречаются среди углеводных синтонов, и обычно в условиях кислотного-катализируемого гидролиза происходит исчерпывающий гидролиз обеих защитных групп.

Наблюдаемый нами селективный гидролиз метоксильной функции енолэфира **8**, очевидно, связан со склонностью ацетала **20** и бромгидрина **17** к кольчато-цепной таутомерии. Из схемы 9 видно, что из ациклической формы **21** легко образуется альдегид **22**, гидрат которого и дает продукт гидролиза гликозидной связи **15a**, **18**.



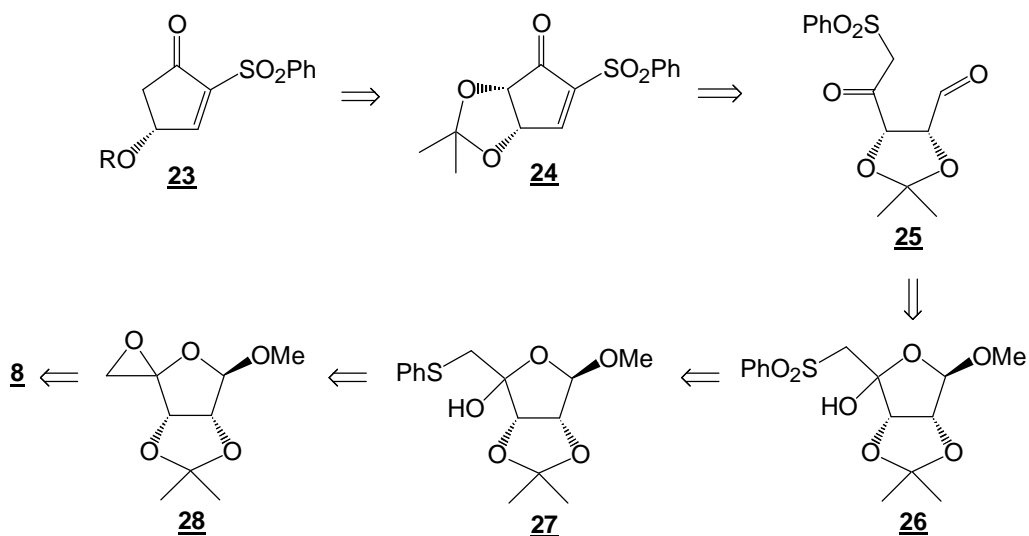
Это предположение подтверждается установлением с помощью ЯМР <sup>1</sup>H-спектроскопии структуры всех четырёх возможных диастереомеров **17a-g**, выделенных попарно колоночной хроматографией на SiO<sub>2</sub>.

## 2. Подходы к (4S,5S)-2-фенилсульфонил-4,5-изопропилидендиоксициклопент-2-ен-1-ону

Как следует из литературных данных винилсульфоны типа **23** имеют ряд преимуществ перед циклопентенонами, в связи с чем были предприняты попытки синтеза их ацетонидного аналога **24**.

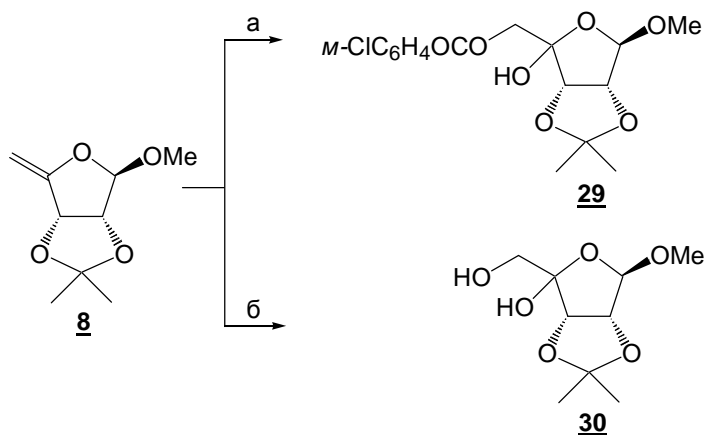
Планируемый нами подход к винилсульфону **24** также исходит из енолэфира **8** и представлен ретросхемой, ключевой стадией которой является внутримолекулярная циклизация кетосульфона **25** (схема 10). По нашему предположению, наличие в  $\alpha$ -положении к кетогруппе PhSO<sub>2</sub>-фрагмента, подобно описанным в литературе электронно-акцепторным группам (нитро-, карбонильной или диметилфосфонатной) будет стабилизировать образующийся карбанион и способствовать протеканию внутримолекулярной циклизации.

Схема 10



Однако при попытке получения базового эпоксида **28** путем взаимодействия енолэфира **8** с *m*-CPBA в присутствии  $\text{NaHCO}_3$  наблюдалось образование эфира **29**. Взаимодействие енолэфира **8** с диоксираном в ацетоне привело вместо желаемого эпоксида **28** к диолу **30** (схема 11).

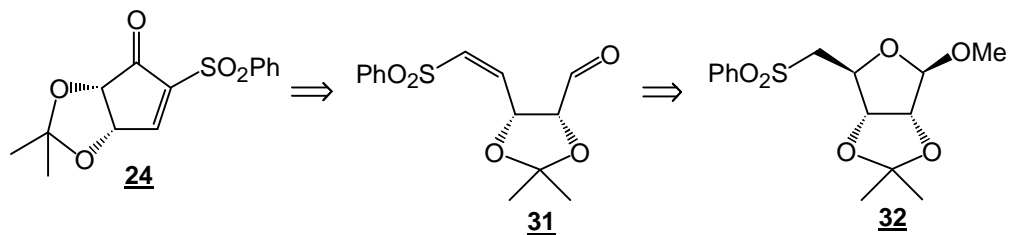
Схема 11



а) *m*-CPBA,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $20^\circ\text{C}$ , 1.5 ч (50%);  
 б) диоксиран,  $\text{Me}_2\text{CO}$ ,  $20^\circ\text{C}$ , 10 мин (78%).

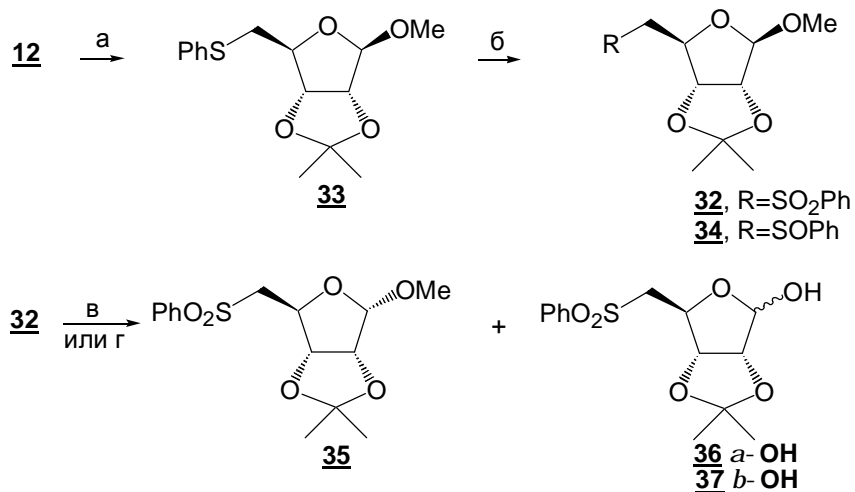
Альтернативный подход к винилсульфону **24** состоял в карбоциклизации альдегида **31** по реакции Бейлиса-Хильмана (схема 12).

Схема 12



В подходах к соединению **31** взаимодействием иодида **12** с тиофенолом в присутствии NaH в ТГФ был получен сульфид **33**. Окисление последнего с 2.5 экв. *m*-CPBA в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> приводило к смеси сульфона **32** и сульфоксида **34** в соотношении 2.4:1, соответственно. Использование 4.0 экв. *m*-CPBA позволило получить продукт полного окисления – сульфон **32** с выходом 95%. Однако попытки рециклизации сульфона **32** с 1.5 экв. LDA в ТГФ приводила к смеси соединений, из которой колоночной хроматографией на SiO<sub>2</sub> удалось выделить кроме исходного сульфона **32** его аномер **35**. Замена LDA на *n*-BuLi (2 экв.) давала смесь сульфона **32** и соединений **35**, **36**, **37** (схема 13).

Схема 13



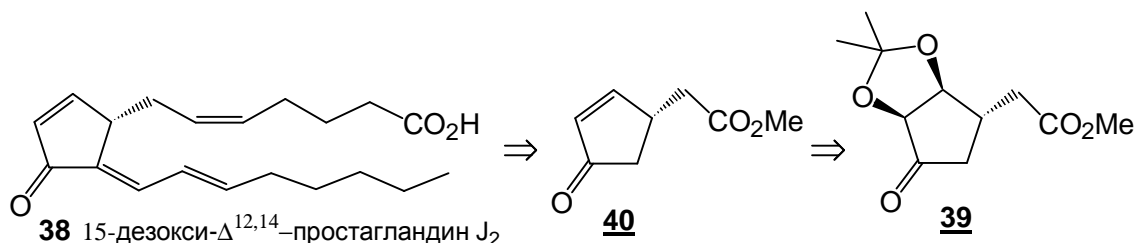
а) PhSH, NaH, ТГФ, 0°C → 20°C, 14 ч (79%); б) *m*-CPBA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0°C → 20°C, 2.5 ч; в) LDA, ТГФ, 0°C → 20°C, 3.5 ч (47%); г) *n*-BuLi, ТГФ, -50°C, 4 ч.

Таким образом, можно констатировать, что из двух вероятных направлений протекания реакции – фуранизации и карбоциклизации – первая оказалась более предпочтительной.

### 3. Синтез (2S,3S,4S)-4-метоксикарбонилметил-2,3-изопропилидендиоксициклопентан-1-она с использованием методологии внутримолекулярной циклизации СН-кислот по Михаэлю ациклических предшественников

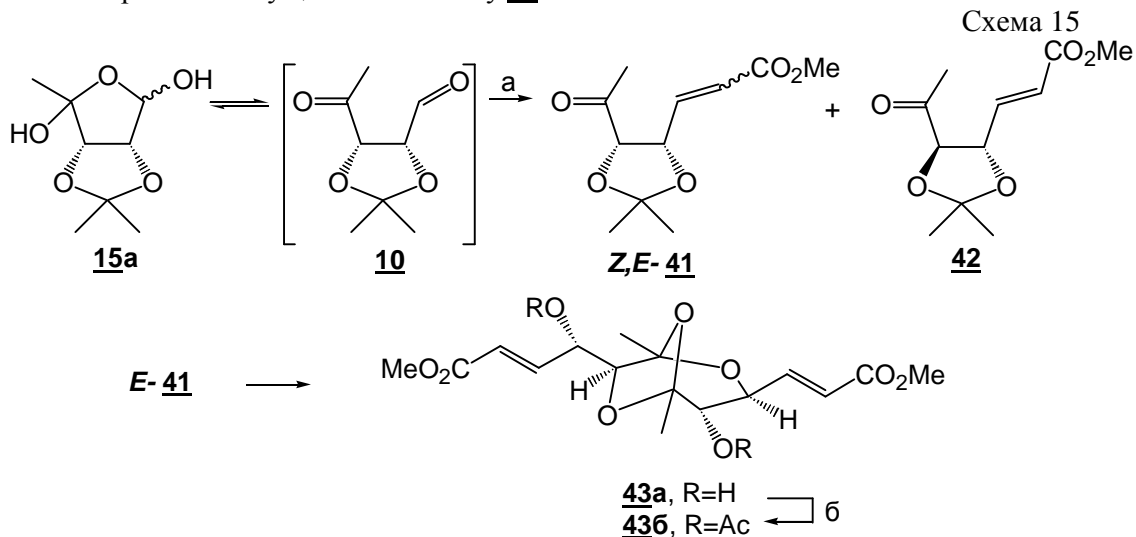
В ряду простагландинов особый интерес представляет *in vivo* метаболит простагландина D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>) – 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -простагландин J<sub>2</sub> **38**, содержащий кросс-сопряженную триеновую систему и являющийся мощным природным лигандом PPARs (peroxisome proliferator activated receptors). Как известно, последние индуцируют апоптоз, регулируют транскрипцию ряда вирусных генов, ингибируют «запуска» воспалительных процессов и т.д.

Схема 14



Мы планировали разработать схему синтеза (2S,3S,4S)-4-метоксикарбонилметил-2,3-изопропилидендиоксициклопентан-1-она **39** исходя из D-рибозы с использованием потенциала реакции внутримолекулярной карбоциклизации по типу Михаэля. Ацетонид **39**, конфигурация хирального центра которого соответствует таковой в 15-дезоксиде  $\Delta^{12,14}$ -простагландине J<sub>2</sub>, можно рассматривать и как защищенный по двойной связи структурный изостер циклопентенона **40**, более очевидного предшественника PGJ<sub>2</sub> **38**.

В синтезе циклопентанона **39** исходили из ацеталя **15a**. Этот циклический защищенный гидрат кетоальдегида **10** легко вступает в реакцию Виттига с метоксикарбонилметилентрифенилфосфораном, давая изомерную смесь непредельных кетоэфиров **Z,E-41** и **42**. Дальнейшая внутримолекулярная циклизация последних по Михаэлю, согласно нашим предположениям, должна была бы привести к целевому энантимерно чистому циклопентанону **39**.

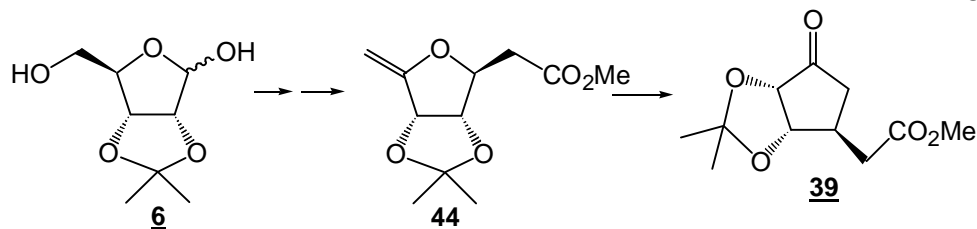


а) Ph<sub>3</sub>P=CHCO<sub>2</sub>Me, PhH, 80°C, 30 мин (64%); б) Ac<sub>2</sub>O, Py, 20°C, 24 ч (86%).

Однако попытки циклизации основного кетоолефина **E-41** действием 1.2 экв. *t*-BuOK в ТГФ и 1.5 экв. LDA не привели к успеху: наблюдалось образование неидентифицируемой смеси соединений. К тому же в последующем была обнаружена “лабильность” соединения **E-41**: при хранении его маслообразных образцов наблюдалась медленная кристаллизация с образованием продукта, неоднородного по ТСХ. Выделенному хроматографированием на колонке с SiO<sub>2</sub> основному продукту после ацилирования на основании спектральных данных была приписана структура аномального 7-членного «ангидродимера» **436**. Очевидно региоизбирательной межмолекулярной кетализации с участием по одному из α- и β-гидроксидов кетодиолов и отщеплением молекулы воды предшествует стадия деблокирования ацетонидной защитной группы в кетоне **E-41**.

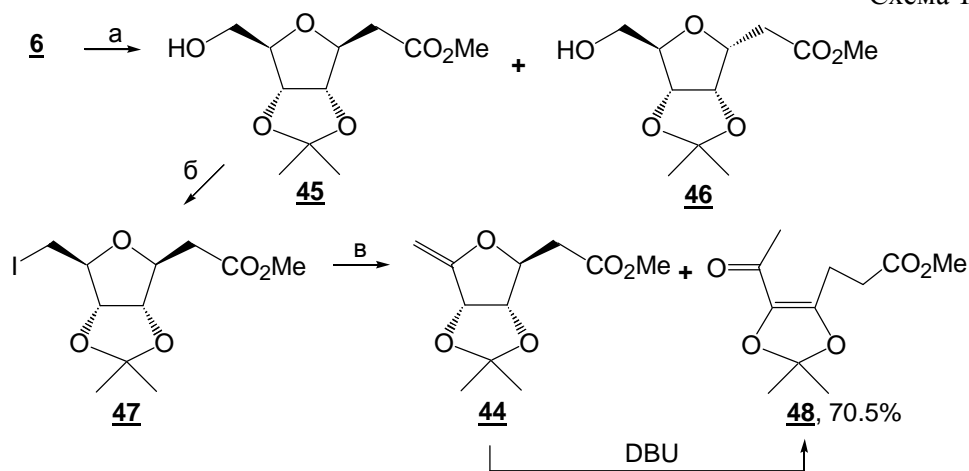
Продолжая работы в этом направлении, мы запланировали реализовать новый вариант перехода **6** → **39**, в качестве ключевой стадии которого предполагали рециклизацию енолэфира **44** с помощью сильных депротонирующих агентов.

Схема 16



На пути к ключевому енолэфиру **44** вначале ацетонид **6** в стандартных условиях (бензол,  $\Delta$ , 2 ч) олефинировали метоксикарбонилметилентрифенилфосфораном и с выходом 90% получили смесь аномерных  $\beta,\alpha$ -С-гликозидов **45** и **46** (6:1, ГЖХ). Далее, выделенный с помощью колоночной хроматографии на  $\text{SiO}_2$  спирт **45** превратили в иодид **47**. Дегидрогалогенирование последнего путем кипячения в бензоле с 1 экв. DBU протекало быстро, но согласно ТСХ, сопровождалось одновременным превращением образующегося енолэфира **44** в более полярное соединение, количество которого в процессе реакции (2.5 ч) становилось преобладающим. При использовании 2.5 экв. DBU через 2 ч достигалось полное превращение иодида **47** в новый продукт, которому на основании спектральных (ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ) данных была приписана структура непредельного ацетонида **48**. Соединение **44** в индивидуальном виде выделить не удалось. Его спектральные характеристики получены из спектров смеси соединений **44** и **47**.

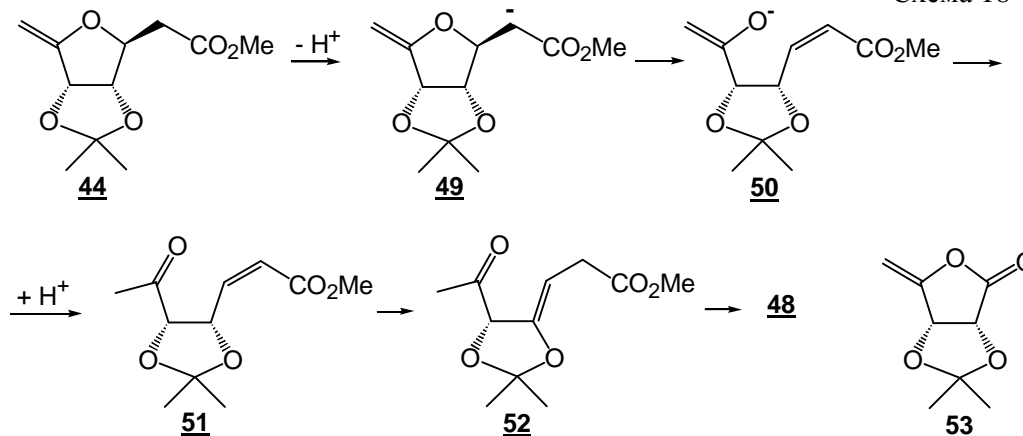
Схема 17



- а)  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Me}$ , PhH,  $80^\circ\text{C}$ , 2 ч (90%); б)  $\text{I}_2$ ,  $\text{Ph}_3\text{P}$ , Im, PhMe,  $90^\circ\text{C}$ , 1 ч (80%);  
 в) DBU, PhH,  $80^\circ\text{C}$ , 2 ч.

Предлагаемая для этой перегруппировки поэтапная последовательность превращений включает инициируемое DBU циклоаскрытие соединения **44** по схеме ретро-Михаэля и таутомеризацию промежуточного енола с образованием  $\alpha,\beta$ -ненасыщенного эфира **51**. В последнем двойная связь в достаточно жестких условиях опыта (DBU, PhH,  $\Delta$ ) ступенчато (дважды) мигрирует в термодинамически более выгодное  $\gamma,\delta$ -положение, обеспечивающее виц-диалкоксизамещение и сопряжение с кетогруппой.

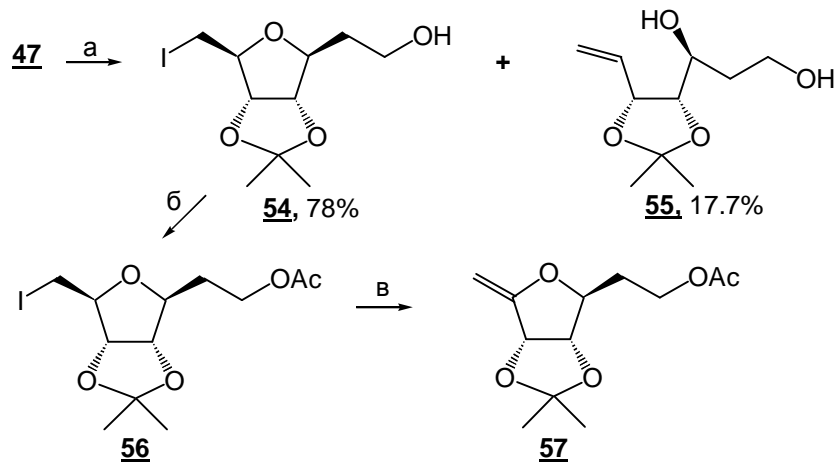
Схема 18



Насколько нам известно, описанная перегруппировка енолэфира **44** в непредельный ацетонид **48** не имеет прецедентов. Следует отметить, что экзо-енолэфиры **8**, **53**, родственные соединению **44**, достаточно стабильны и не подвержены подобным скелетным превращениям.

Важность наличия в структуре С-гликозида **44** сложноэфирной или какой-нибудь другой электроноакцепторной группы, т.е. «енолят-ассистируемого начала» перегруппировки, продемонстрировано на примере дегидроидирования ацетата **56** с получением ожидаемого экзо-енола **57** (схема 19).

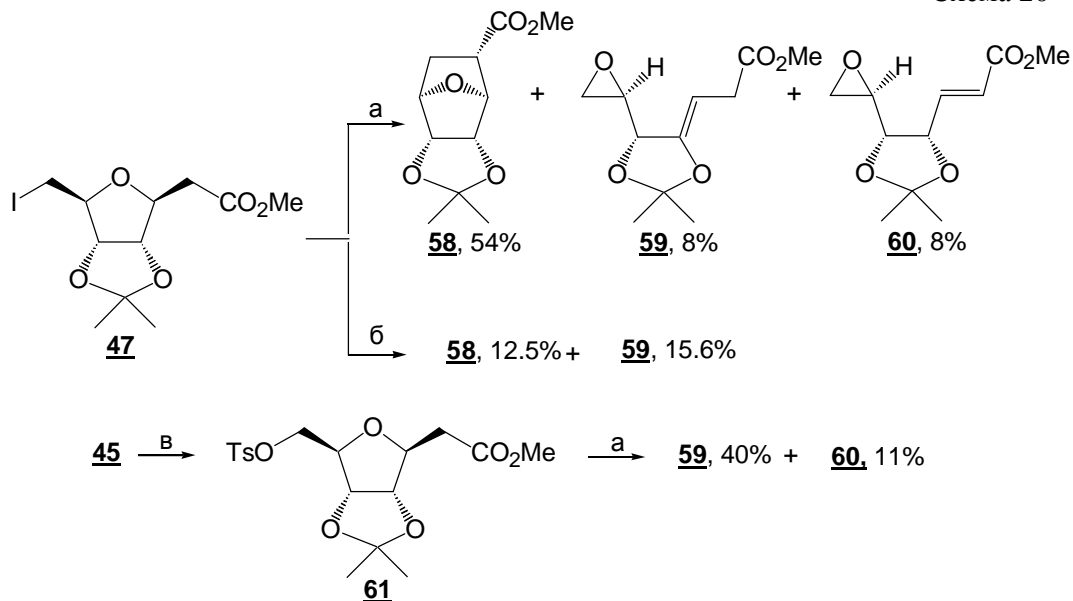
Схема 19



а)  $\text{LiAlH}_4$ , ТГФ,  $-15^\circ\text{C}$ , 1 ч; б)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , Py,  $20^\circ\text{C}$ , 17 ч (86%);  
 в) DBU, PhH,  $80^\circ\text{C}$ , 1 ч (65%).

Примечательно, что взаимодействие иодида **47** с *t*-BuOK в ТГФ приводило к соединениям **58-60**. Как видно, *t*-BuOK трансформировал иодэфир **47** не в енолэфир **44**, а в набор веществ, образовавшихся исключительно в результате енолизации сложного эфира (депротонирование метиленовой группы). Привлекает внимание образование енолэфира **59**, термодинамически менее предпочтительного, чем эфир **60**.

Схема 20

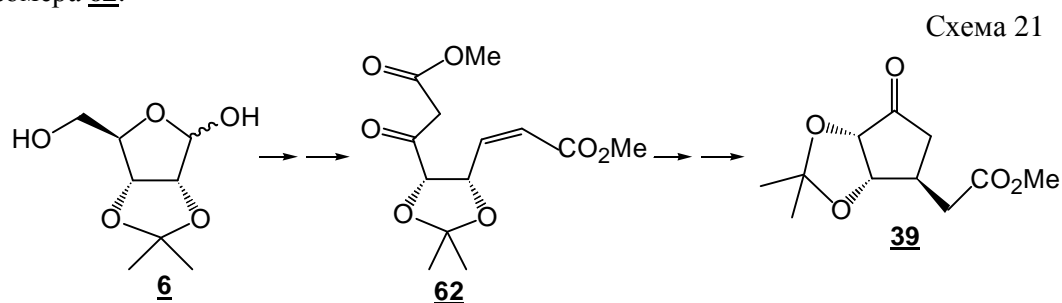


а) *t*-BuOK, ТГФ,  $0^\circ\text{C} \rightarrow 20^\circ\text{C}$ , 1 ч; б) LDA, ТГФ,  $-50^\circ\text{C}$ , 2 ч;  $0^\circ\text{C}$ , 30 мин;  $20^\circ\text{C}$ , 1 ч;  
 в) TsCl, Py,  $20^\circ\text{C}$ , 20 ч (89%).

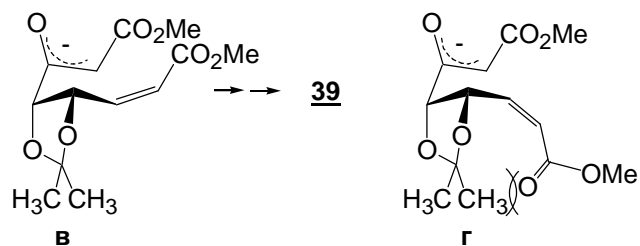
Долю соединения **59** удалось несколько повысить при замене *t*-BuOK на LDA, хотя суммарный выход соединений **58** и **59** в этом случае весьма умеренный. Соединение **59** представляет интерес для апробации внутримолекулярных вариантов карбоциклизации по Мукайма. Выход этого соединения в реакции тозилата **61**, полученного в стандартных условиях, с *t*-BuOK увеличивается до ~ 40%.

Таким образом, нами обнаружено, что легко получаемый из D-рибозы метил-(2S,3S,4R,5R)-4,5-изопропилидендиокси-5-иодметил-2-тетрагидрофурилацетат при действии DBU, *t*-BuOK и LDA превращается в различные по структуре продукты перегруппировки, внутримолекулярной циклизации и рециклизации.

Альтернативный подход к производному циклопентанона **39** базируется на использовании соединения **62**, весьма привлекательного возможностью легкого генерирования в  $\beta$ -кетоефирной части карбаниона с последующим протеканием внутримолекулярной аниотропной циклизации по разрешенному 5-ехо-trig-пути Болдуина, а также стереохимической однозначностью образования продуктов реакции из *Z*-изомера **62**.



В данном случае, по аналогии со сходным радикальным процессом, из двух возможных переходных состояний В и Г преимущественно должно реализоваться состояние В, ведущее к соединению **39**.



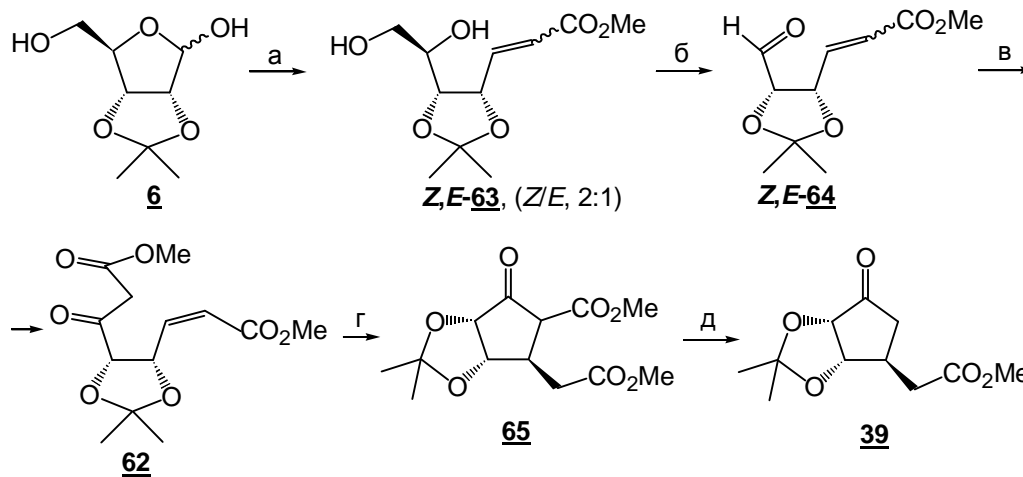
Так, для формирования «акцепторного» фрагмента молекулы реакцией Виттига ацетонида D-рибозы **6** с метоксикарбонилметилентрифенилфосфораном в бензоле был получен маслообразный олефин **63** в виде *Z,E*-изомерной смеси (2:1, ЯМР  $^1\text{H}$ ). Следует отметить, что на этой стадии в результате внутримолекулярной циклизации по Михаэлю олефина **63** возможно легкое образование продуктов фуранозного типа, этого удастся избежать при проведении данной реакции в присутствии следовых количеств бензойной кислоты.

С целью формирования «донорного» участка, после хроматографического разделения на  $\text{SiO}_2$  индивидуальные *Z*- и *E*- изомеры диола **63** окислительным расщеплением  $\text{HIO}_4$  (ТГФ,  $0^\circ\text{C}$ ) были превращены в соответствующие альдегиды **64**. Взаимодействием полученного *Z*-альдегида **64** с метилдиазоацетатом и используя в качестве катализатора безв.  $\text{SnCl}_2$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ ) получили соединение **62**, существующее, согласно спектральным данным (ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , ИК), в виде смеси кетонной и енольной форм.

Как и ожидалось, циклизация *Z* изомера **62** с помощью DBU (ТГФ,  $20^\circ\text{C}$ ) протекала быстро (30 мин). Продукт циклизации, полученный с выходом 45% представляет собой

хроматографически неразделимую пару диастереомеров по положению  $C^4$ , каждый из которых существует в енольной форме, о чем свидетельствует наличие в спектре ЯМР  $^1H$  в области слабого поля ( $\approx 10$  м.д.) двух сигналов протонов енольного гидроксила в соотношении 9:1. Преобладающим является 3,4-*транс*-изомер **65**, циклопентановое кольцо которого в преимущественной конформации имеет *твист*-форму  $^4T_3$ . Поскольку в этом случае двугранный угол  $H_3-C_3-C_4-H_4$  близок к 90 град, значение КССВ  $J_{3,4}$  0.9 Гц. Для соответствующего 3,4-*цис*-изомера **65**  $J_{3,4}$  составляет 6 Гц.

Схема 22



а)  $Ph_3P=CHCO_2Me$ ,  $PhH$ ,  $80^\circ C$ , 2 ч (83%); б)  $HIO_4$ , ТГФ,  $0^\circ C$ , 20 мин, (**Z-64**-60%, **E-64**-86%); в)  $SiO_2$ , затем  $N_2CHCO_2Me$ ,  $SnCl_2$ ,  $CH_2Cl_2$ ,  $0^\circ C$ , 2 ч (50%); г)  $DBU$ , ТГФ,  $20^\circ C$ , 30 мин (45%); д)  $LiI$ , ДМФА,  $152^\circ C$ , 2 ч (40%).

На завершающей стадии декарбоксилированием соединения **65** с использованием  $LiI$  в кипящем ДМФА ( $150^\circ C$ , 2 ч) получили целевой продукт, согласно спектрам ЯМР  $^1H$  и  $^{13}C$  представляющий собой смесь двух  $C^4$ -диастереомеров (9:1), основным из которых является желаемый *транс*-изомер **39**. Конформационное равновесие в циклопентаноне **39** сдвинуто в сторону преобладания конформера с псевдоаксиальным заместителем у  $C^4$ . Заместители при  $C^3$  и  $C^4$  занимают псевдодиаксиальные положения, двугранные углы между диэкваториальными протонами  $H^3-H^4$  и  $H^4-H^5$  близки к 90 град и поэтому КССВ между ними отсутствует; угол между  $H^4$  и  $H^{5ax}$  составляет около 30 град и  $J_{4,5ax}$  9.5 Гц. В соответствующем *цис*-изомере **39** конформационная подвижность циклопентана ограничена и затруднены конформации с двумя двугранными углами, близкими к 90 град для этих протонов.

Аналогичные превращения *E*-альдегида **64** неселективны и не обсуждаются.

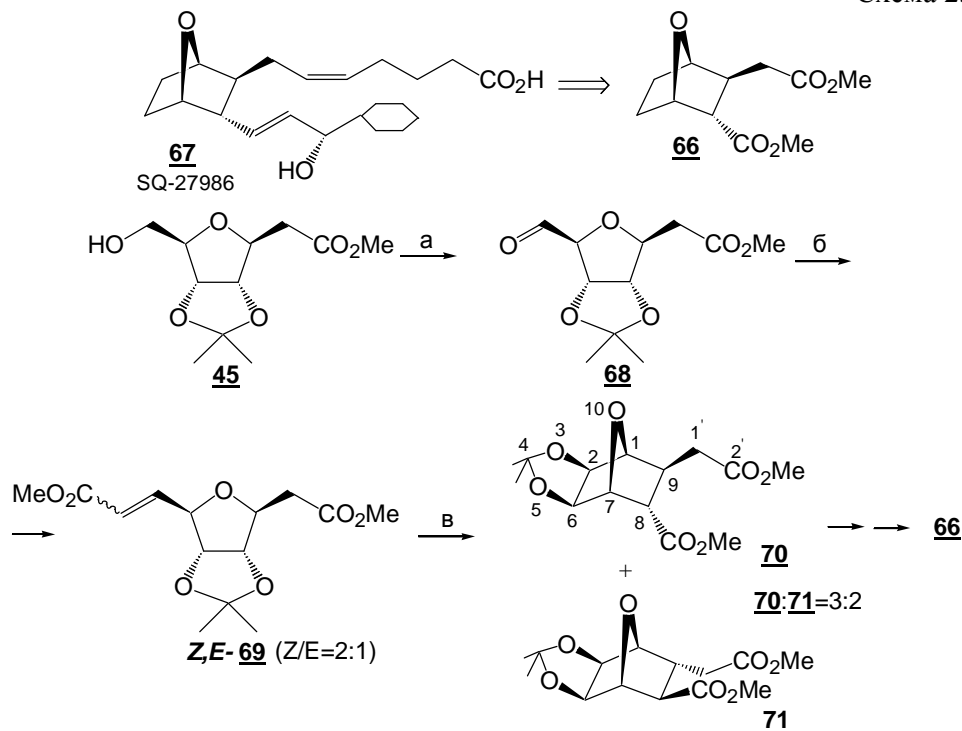
#### 4. Хиральные блоки для простаноидов топологии 7-оксабицикло[2.2.1]гептана

Сравнивая структуры соединения **66** (схема 23), ключевого бициклического синтона для агониста DP-рецепторов SQ-27986 **67**, эффективно понижающего внутриглазное давление и являющегося высокоэффективным ингибитором агрегации тромбоцитов, и полученного нами циклизацией иодида **47** с помощью *t*-BuOK бицикла **58** (схема 20), мы обнаружили их явное структурное сходство: в полученном нами соединении **58** отсутствует лишь группа  $CH_2CO_2Me$ .

Принимая во внимание показанную нами возможность генерирования бицикло[2.2.1]гептанового остова путем карбоциклизации иодида **47** мы запланировали разработать схему синтеза синтона **66** исходя из предшественника иодида **47** – С-гликозида **45**.

Для формирования метоксикарбонилметиленового фрагмента молекулы **66** вначале окислением С-гликозида **45** по Коллинзу синтезировали альдегид **68**, олефинирование которого по Виттигу с метоксикарбонилметилтрифенилфосфораном в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  при комнатной температуре с невысоким выходом (20%) привело к изомерной смеси олефинов **Z,E-69** в соотношении 1:1.

Схема 23



а)  $\text{CrO}_3$ ,  $\text{Py}$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $20^\circ\text{C}$ , 15 мин; б)  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Me}$ ,  $\text{MeOH}$ ,  $-78^\circ\text{C}$ , 1 ч (40% из **45**); в)  $t\text{-BuOK}$ , ТГФ,  $0^\circ\text{C}$ , 15 мин.

Последующей циклизацией полученной смеси в ранее использованных условиях ( $t\text{-BuOK}$ , ТГФ,  $0^\circ\text{C}$ ) были получены бициклы **70** и **71** (3:2, ЯМР  $^1\text{H}$ ) с общим выходом 25%. Кроме того из реакционной смеси было выделено небольшое количество исходного *E*-изомера **69**. Учитывая известные в литературе и полученные нами данные о том, что реакции внутримолекулярной карбоциклизации лучше подвергается *Z*-изомер дальнейшие усилия были нацелены на повышение селективности олефинирования в сторону образования *Z*-олефина. Проводя реакцию Виттига **68** с метоксикарбонилметилтрифенилфосфораном в  $\text{MeOH}$  при  $-78^\circ\text{C}$  нам удалось достигнуть *Z/E* соотношения, равного 2:1. После хроматографического разделения на колонке с  $\text{SiO}_2$  *Z*-изомер соединения **69** был введен в реакцию циклизации. Продукт циклизации, полученный с выходом 52%, представляет собой смесь двух бициклических соединений **70** и **71** (3:2, ЯМР  $^1\text{H}$ ). Критерием установления стереохимии молекул служили величины КССВ протонов  $\text{H}^2$ ,  $\text{H}^6$  и  $\text{H}^8$ ,  $\text{H}^9$ : величины  $J_{2,6} = 10.9$  Гц и  $J_{2,6} = 10.0$  Гц соединений **70** и **71**, соответственно свидетельствуют об *экзо*-ориентации 2,6-ацетонидной группы. О *транс*- (или *эндо-экзо*)-расположении боковых заместителей свидетельствует  $J_{8,9} = 4.5$  Гц (лит. данные  $J_{\text{экзо,эндо}} = 2.5\text{-}5.0$  Гц,  $J_{\text{диэндо}} = 9\text{-}9.5$  Гц,  $J_{\text{диэкзо}} = 12.5$  Гц). Основной изомер имеет *эндо*- $\text{CO}_2\text{Me}$ , *экзо*- $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ -ориентацию заместителей, что соответствует стереохимии в целевом соединении **66**; минорный - *экзо*- $\text{CO}_2\text{Me}$ , *эндо*- $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$  ориентацию. Данное отнесение изомеров сделано на основании сопоставления химических сдвигов рассматриваемых протонов в спектрах ЯМР  $^1\text{H}$  и химических сдвигов атомов  $\text{C}^{1'}$ ,  $\text{C}^2$  и  $\text{COOMe}$ ,  $\text{C}^6$  в спектрах ЯМР  $^{13}\text{C}$ . Изомер **70** с 8-*эндо*, 9-*экзо*-расположением заместителей имеет сильнополюсный сдвиг сигнала  $\text{H}^9$  и более слабополюсные сдвиги

сигналов  $C^1$ ,  $C^2$  и  $H^8$  по сравнению с 8-экзо,9-эндо-изомером **71** благодаря разным 1,3-цис-взаимодействиям в молекуле. Дополнительным доказательством стереохимического отнесения изомеров служит КССВ протонов  $H^9$  и  $H^8$  с узловыми протонами  $H^1$  и  $H^7$  соответственно. В случае эндо-ориентации заместителя при  $C^8$  протон экзо- $H^8$  резонирует в виде дублета дублетов с  $J_{7,8} = 5.8$  Гц, в то время как протон эндо- $H^9$  не имеет КССВ с узловым протоном  $H^1$ , что согласуется с литературными данными.

Последующие стадии данной схемы предполагают восстановительное удаление ацетонидной защиты и формирование боковых цепей SQ-27986 **67** последовательным олефинированием по Виттигу.

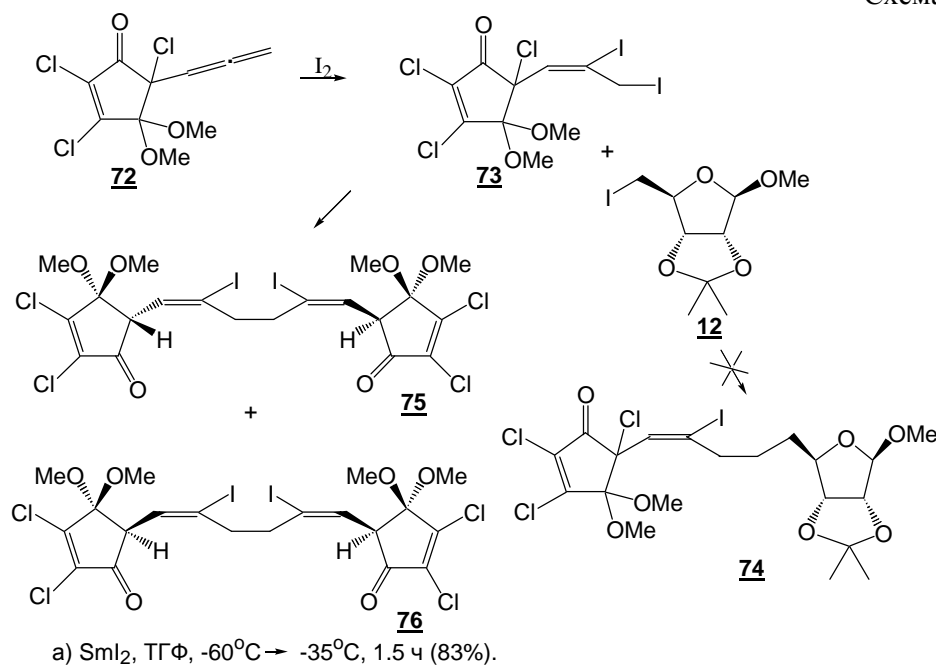
Таким образом, нами продемонстрирована возможность карбоциклизации производных D-рибозы с выходом к моно- и бициклическим оптически активным соединениям, представляющим интерес в качестве ключевых синтонов в синтезе простаноидов и других биологически активных циклопентаноидов.

### 5. О возможностях использования ацетонидных блоков из D-рибозы для оптического разрешения рацемических хлорциклопентенонов

Растворимый в эфирных растворителях универсальный одноэлектронный восстановитель  $SmJ_2$  имеет многоплановое и постоянно расширяющееся приложение в синтезе. В растворе ТГФ он легко генерирует радикалы из галоидпроизводных, альдегидов и кетонов, «улавливаемые» олефиновыми или другими подходящими функциональными группами молекул в меж- и внутримолекулярных реакциях. В последние годы  $SmJ_2$  нашел применение для восстановительной карбоциклизации серии  $\omega$ -галоид- $\alpha,\beta$ -ненасыщенных эфиров, полученных из 2-дезоксид-рибозы с целью получения полифункционализированных циклопентанов.

Продолжая изучения проводимых в лаборатории  $SmJ_2$ -инициируемых внутримолекулярных циклизаций ранее синтезированных нами хлорсодержащих циклопентенонов нами были предприняты попытки использования ацетонидного блока **12** в качестве хирального вспомогательного элемента (chiral auxiliary) для оптического разрешения этих трихлорциклопентенонов. В частности, для аллилового иодида **73** введение элемента хиральности планировалось осуществить  $SmI_2$ -индуцируемым кросс-сочетанием с иодидом **12** и получением диастереомерного **74**.

Схема 24



При этом мы полагали, что в первую очередь  $\text{SmI}_2$  будет реагировать по наиболее предпочтительному фрагменту аллилоидида **73**, генерируя соответствующий аллил- $\text{Sm(III)}$ -интермедиат, который затем прореагирует с иодидом **12**.

Эксперимент, однако, показал «инертность» **12** в данной реакции. При исключительно высокой скорости протекания реакции 2.2 экв.  $\text{SmI}_2$  с диоидидом **73** при его неполной конверсии (около 50%) наблюдалось образование смеси двух новых продуктов реакции (3:1, ЯМР  $^1\text{H}$ ). При использовании в данной реакции 4.4 экв.  $\text{SmI}_2$  была достигнута полная конверсия соединения **73**, и с выходом более 80% выделена смесь двух трудноразделимых на  $\text{SiO}_2$  изомерных соединений в соотношении 3:1 (ЯМР  $^1\text{H}$ ). Основной изомер удалось выделить в индивидуальном виде перекристаллизацией (петролейный эфир-этилацетат, 95:5). На основании данных ЯМР  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  и масс-спектров ему была приписана структура **75**, подтвержденная методом РСА (Рис. 3). Как видно из данных РСА, выделенный нами кристаллический димер **75** имеет структуру рацемата ( $RR + SS$ ). При этом возможная для него мезо-форма ( $RS + SR$ ), по-видимому, и есть минорный димер **76**.

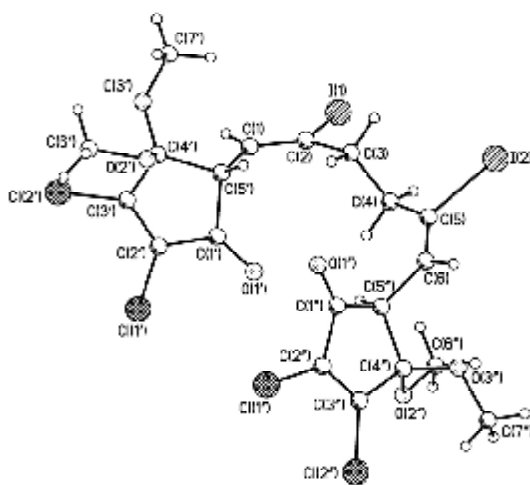


Рис. 3. Общий вид молекулы соединения **75**.

Кристаллический димер **75** представляет собой супрамолекулярный ансамбль, в котором в результате многочисленных межмолекулярных взаимодействий атомов галогенов упаковка молекул в кристалле имеет слоистое строение, а основным структурным фрагментом являются зигзагообразные цепи.

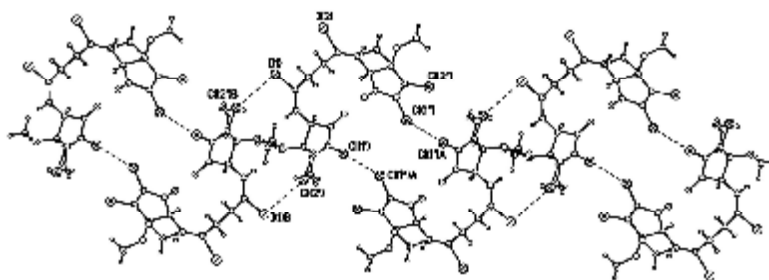
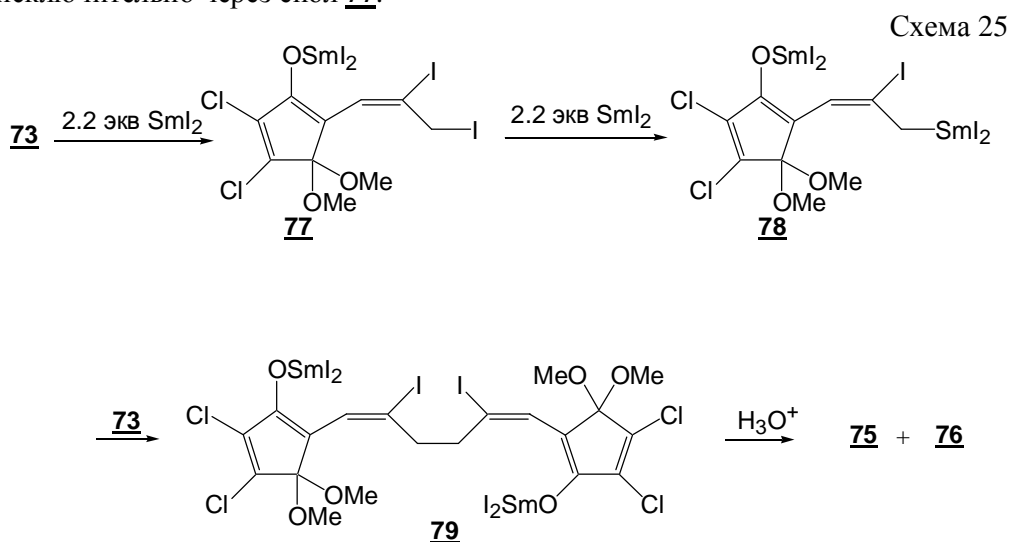


Рис. 4. Схема образования молекулярных цепей в кристаллической упаковке соединения **75**.

Возможные механистические аспекты образования димерных соединений **75** и **76** сводятся к следующему. Отсутствие среди продуктов реакции енона **73** ожидаемых внутри- или межмолекулярных 1,2-аддуктов по карбонильной группе и наличие лишь C<sup>5</sup>-дехлорированных димеров **75** и **76**, а также расходование 4.4 экв. SmI<sub>2</sub> указывают на первоначальное протекание реакции восстановительной енолизации с образованием Sm-енола **77**. В отличие от енона **73**, в кросс-сопряженной системе енола **77** фрагмент аллилиодида чрезвычайно активен: по мере образования соединения **77** происходят быстрые стадии генерирования интермедиата **78** и продукта сочетания по Вюрцу **79**. Поэтому аллилиодид **73** не вовлекается в перекрестные реакции с **78**, он расходуется по схеме исключительно через енол **77**.



Протонирование плоских циклопентадиеновых колец молекулы **79** из-за отсутствия каких-либо значимых элементов стереоконтроля осуществляется нестереоселективно. Наблюдаемое соотношение **75**: **76** (3:1), видимо, связано лишь с особенностями переходного состояния, в частности, с «контролем продуктообразования» или какими-то другими факторами.

## ВЫВОДЫ

1. Проведено целенаправленное синтетическое исследование по изысканию новых вариантов карбоциклизации производных D-рибозы. Осуществлены синтезы (4S,5S)-4,5-изопропилидендиоксициклопент-2-ен-1-она, (4S,5S)-2-бром-4,5-изопропилидендиоксициклопент-2-ен-1-она, (2S,3S,4S)-2,3-изопропилидендиокси-4-метоксикарбонилметилциклопентан-1-она, метил-(1R,2R,6S,7R,8R,9R)-9-(2-метокси-2-оксоэтил)-4,4-диметил-3,5,10-триоксатрицикло[5,2,1,0<sup>2,6</sup>]декан-8-карбоксилата – важных синтонов для получения оптически активных простаноидов и карбануклеозидов.
2. Впервые показано, что взаимодействие метил-4-метилен-2,3-O-изопропилиден-β-D-рибофуранозида с системой NBS-TГФ-H<sub>2</sub>O (диоксан-H<sub>2</sub>O) приводит к смеси стереоизомерных продуктов региоселективного бромгидроксилирования (гидроксилирования) двойной связи; реакция сопровождается селективным гидролизом гликозидной связи с сохранением ацетонидной защитной группы.
3. Методом ЯМР <sup>1</sup>H спектроскопии установлена возможность образования внутримолекулярных водородных связей в молекулах 5-(4)-гидроксипроизводных 2,3-O-изопропилиден-β-D-рибофуранозы в среде CDCl<sub>3</sub>, и с учетом обнаруженных фактов интерпретированы различия в спектрах впервые полученных четырех диастереомерных 5-бром-4-метил-4-окси-2,3-O-изопропилиден-D-рибофуранозидов.

4. Показано, что под действием DBU метил-(2S,3S,4R)-3,4-изопропилидендиокси-5-метил-2-тетрагидрофурилацетат подвергается не описанной ранее перегруппировке.
5. Обнаружено, что метил-(2S,3S,4R,5R)-3,4-изопропилидендиокси-5-иодметил-2-тетрагидрофурилацетат в зависимости от используемого основания претерпевает ряд необычных превращений с образованием метил-3-(5-ацетил-2,2-диметил-1,3-диоксол-4-ил)пропионата (DBU), метил-2,3-изопропилидендиокси-7-оксабицикло-[2.2.1]гептан-6-карбоксилата (*t*-BuOK), метил-{(5R)-2,2-диметил-5-[(2R)-оксиранил]-1,3-диоксолан-4-илиден}пропионата и метил-(*E*)-3-{(4S,5R)-2,2-диметил-5-[(1R)-(2-оксиранил)]-1,3-диоксолан-4-ил}-2-пропеноата (*t*-BuOK и LDA).
6. В ходе изучения иницируемой SmI<sub>2</sub> реакции кросс-сочетания метил-5-дезоксид-5-иод-2,3-*O*-изопропилиден- $\beta$ -D-рибофуранозид с (5S,R)-2,3,5-трихлор-5-[(*E*)-2,3-дииод-1-пропенил]-4,4-диметоксициклопент-2-ен-1-оном выделен кристаллический продукт гомосочетания, представляющий собой согласно данным PCA супрамолекулярный ансамбль, образованный за счет многочисленных межмолекулярных взаимодействий атомов галогенов.

#### Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. Иванова Н.А., Шайнурова А.М., Шитикова О.В., Валиуллина З.Р., Мифтахов М.С. Аспекты стереоселективности в реакциях электрофильного присоединения иода к 5-алленил-4,4-диметокси-2,3,5-трихлорциклопент-2-ен-1-ону и его производным // Изв. АН, Сер. хим. - 2003. - №. 11. - С. 2348-2353. (Russ. Chem. Bull., Int. Ed. – 2003. – V. 52. - №. 11. - P. 2483-2489).
2. Иванова Н.А., Валиуллина З.Р., Шитикова О.В., Мифтахов М.С. Неожиданное превращение метил-3,6-ангидро-2,7-дидезокси-7-иод-4,5-*O*-изопропилиден-D-аллогептоната при дегидроиодировании 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-еном // Изв. АН, Сер. хим. - 2005. - №. 11. - С. 6-9. (Russ. Chem. Bull., Int. Ed. – 2005. – V. 54. - №. 11 - P. 2698-2701).
3. Иванова Н.А., Валиуллина З.Р., Шитикова О.В., Галкин Е.Г., Любецкий Д.В., Мифтахов М.С. Синтез и строение 5',5"-[(*E,E*)-2,5-дииод-1,5-гексадиен-1,6-диил]-бис-(4,4-диметокси-2,3-дихлор-2-циклопентен-1-она) // Журн. орг. химии. - 2006. - Т. 42. - Вып. 10. - С. 1451-1455.
4. Иванова Н.А., Валиуллина З.Р., Шитикова О.В., Мифтахов М.С. Иницируемые основаниями необычные превращения метил-(1S,2S,3R,4R)-2,3-изопропилидендиокси-5-иодметил-2-тетрагидрофурилацетата // Журн. орг. химии. - 2006. - Т. 42. - Вып. 11. - С. 1713-1717.
5. Иванова Н.А., Валиуллина З.Р., Шитикова О.В., Мифтахов М.С. О реакции метил-4-метил-2,3-*O*-изопропилиден-*b*-D-рибофуранозид с N-бромсукцинимидом в водном тетрагидрофуране // Журн. орг. химии. - 2007. - Т. 43. - Вып. 5. - С. 745-749.
6. Шитикова О.В., Иванова Н.А., Валиуллина З.Р., Мифтахов М.С., Спирихин Л.В. Установление возможности образования внутримолекулярных водородных связей в изопропилиден-D-рибофуранозиде и их 5-(4)-гидроксипроизводных методом ЯМР <sup>1</sup>H // Журн. орг. химии. - 2007. – Т. 43. - Вып. 6. - С. 817-821.
7. Ivanova N.A., Valiullina Z.R., Miftakhov M.C. Recyclization and dimerization reactions of 2,3,5-trichloro-5-allenyl-4,4-dimethoxycyclopent-2-en-1-one and its derivatives initiated by SmI<sub>2</sub> // Abs. In M. Volpin Memorial International Symposium «Modern Trends in Organometallic and Catalytic Chemistry». – Moscow. - 2003. - P. 46.
8. Иванова Н.А., Валиуллина З.Р. Селективный гидролиз метил-4-метилен-2,3-изопропилиден- $\beta$ -D-рибофуранозид // Тезисы докладов Научно-практической конференции, посвященной 95-летию Баш.ГУ. - Уфа. – 2004. - С. 115-117.

9. Ivanova N.A., Valiullina Z.R., Shitikova O.V., Spirikhin L.V., Miftakhov M.S. Transformations of methyl-4-methylidene-2,3-*O*-isopropylidene- $\beta$ -D-ribofuranoside in NBS-THF-H<sub>2</sub>O // Abs. In «The 2-nd International Conference on Natural Products and Physiologically Active Substances» (ICNPAS-2004). – Novosibirsk. – 2004. – P.120.
10. Валиуллина З.Р., Иванова Н.А., Шитикова О.В., Мифтахов М.С. Новые карбо- и гетероциклы из D-рибозы // Тезисы докладов VIII Молодежной научной школы-конференции по органической химии. – Казань. – 2005. - С. 383.
11. Иванова Н.А., Валиуллина З.Р., Шитикова О.В., Спирихин Л.В. Особенности спектров ЯМР <sup>1</sup>H производных D-рибозы // Тезисы докладов IV Всероссийской конференции «Новые достижения ЯМР в структурных исследованиях». – Казань. – 2005. - С. 100.
12. Иванова Н.А., Валиуллина З.Р., Мифтахов М.С. Синтез (2S,3S,4S)-4-метоксикарбонилметил-2,3-*O*-изопропилиденциклопентан-1-она // Тезисы докладов Четвертой международной конференции молодых ученых по органической химии «Современные тенденции в органическом синтезе и проблемы химического образования». - Санкт-Петербург. – 2005. - С. 269.
13. Ivanova N.A., Valiullina Z.R., Shitikova O.V., Miftakhov M.S. Supramolecular ensemble based on 1,6-(4,4-dimethoxy-2,3-dichloro-1-oxo-2-cyclopent-5-yl)-2,5-diiodohexa-1*E*,5*E*-diene // Abs. In «X<sup>th</sup> International Seminar on Inclusion Compounds» (ISIC-10). – Kazan. – 2005. – P. 153.
14. Иванова Н.А., Валиуллина З.Р., Шитикова О.В., Мифтахов М.С. Хиральные блоки для циклопентаноидов из D-рибозы // Тезисы докладов V Всероссийского научного семинара и Молодежной научной школы «Химия и медицина». – Уфа. – 2005. – С. 24.
15. Иванова Н.А., Валиуллина З.Р., Мифтахов М.С. Необычный ангидродимер из метил-3-(5-ацетил-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил)-2*E*-пропеноата // Тезисы докладов II Международной научной конференции «Химия, структура и функция биомолекул». – Минск. – 2006. – С. 62.
16. Шитикова О.В., Иванова Н.А., Валиуллина З.Р., Спирихин Л.В., Мифтахов М.С. Спектроскопия ЯМР <sup>1</sup>H в установлении структуры стереоизомеров метил-5-дезоксидеокси-5-бром-4-окси-2,3-*O*-изопропилиден-D-рибофуранозидов // Тезисы докладов II Международной научной конференции «Химия, структура и функция биомолекул». – Минск. – 2006. – С. 159.
17. Гильмутдинова А.Р., Валиуллина З.Р., Иванова Н.А., Мифтахов М.С. Реакция гидрокси- и бромгидроксилирования метил-4-метилен-2,3-*O*-изопропилиден- $\beta$ -D-рибофуранозидов: эффективный подход к протаноидным синтонам // Тезисы докладов Пятой всероссийской научной internet-конференции «Интеграция науки и высшего образования в области био- и органической химии и биотехнологии». – Уфа. – 2006. – С. 3.
18. Иванова Н.А., Валиуллина З.Р., Гильмутдинова А.Р., Мифтахов М.С. Хиральные блоки из D-рибозы // Тезисы докладов XVIII Менделеевского съезда по общей и прикладной химии. – Москва. – 2007. – С. 231.
19. Иванова Н.А., Валиуллина З.Р., Мифтахов М.С. Новый синтез (2S,3S) -4,5-изопропилидендиоксициклопент-2-ен-1-она из D-рибозы. // Тезисы докладов X Молодежной конференции по органической химии. – Уфа. – 2007. – С. 121.