

**На правах рукописи**

Фазлыев Рушан Рифович

**СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ ОКСА- И АЗА-«ПТИЧЬЕЙ КЛЕТКИ» С  
ДИТЕРПЕНОВЫМ ФРАГМЕНТОМ**

02.00.03 - Органическая химия

**Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук**



**Уфа – 2009**

Работа выполнена в Институте органической химии Уфимского научного центра РАН.

Научный руководитель: кандидат химических наук,  
доцент  
Вафина Гузэль Фагимовна

Официальные оппоненты: доктор химических наук,  
доцент  
Гималова Фануза Арслановна

кандидат химических наук, доцент  
Шепелевич Станислав Игоревич

Ведущая организация: ГОУ ВПО Уфимский государственный  
нефтяной технический университет

Защита диссертации состоится «6» февраля 2009 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@anrb.ru](mailto:chemorg@anrb.ru).

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

Автореферат разослан « \_\_\_ » декабря 2008 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор химических наук, профессор



Ф.А. Валеев

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы.** Терпеноиды и их производные находят широкое применение в синтезе супрамолекулярных образований. Это обусловлено наличием молекулярной полости и возможностью проявления невалентных взаимодействий в полициклах. Одним из перспективных методов синтеза полициклических соединений является реакция диенового синтеза, особый интерес представляет реакция левопимаровой кислоты с хинонами. Это обусловлено тем, что в последние годы у большого ряда производных хинонов обнаружена биологическая активность, в том числе противоопухолевая и противовирусная. Литературные данные по реакции диенового синтеза левопимаровой кислоты с хинонами и их фотохимических превращения ограничены несколькими публикациями. Особый интерес представляют каркасные продукты фотохимических реакций производных хинопимаровой кислоты. Вместе с тем, весьма перспективны ионные жидкости для катализа процесса получения производных хинопимаровой кислоты. Поэтому выявление возможностей использования подобных реакций для создания новых подходов к полициклическим и каркасным соединениям типа «птичьей клетки», безусловно, является актуальной задачей.

Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Института органической химии Уфимского научного центра РАН по теме «Химические трансформации и синтез аналогов биологически активных терпеноидов» (№ Гос. регистрации 01.2.00500681) при финансовой поддержке Программы фундаментальных исследований Президиума РАН №8, грантов Президента РФ для поддержки молодых российских ученых и программ ведущие научные школы НШ–4434.2006.3, НШ–1725.2008.3.

**Цель работы.** Изучение реакции диенового синтеза левопимаровой кислоты с хинонами в присутствии ионных жидкостей и разработка методов получения каркасных соединений типа «птичьей клетки» с дитерпеновым фрагментом на основе фотохимических превращений производных хинопимаровой кислоты.

**Научная новизна и практическая значимость работы.** Получены новые данные о реакции диенового синтеза левопимаровой кислоты с хинонами в присутствии ионных жидкостей. Показано, что ионные жидкости катализируют в мягких условиях процесс образования производных хинопимаровой кислоты и повышают выход продуктов реакции.

Впервые осуществлен фотохимический синтез каркасных соединений с дитерпеновым фрагментом типа *окса*-«птичьей клетки» и показано, что на процесс фотоциклизации оказывает влияние природа растворителя. При фотолизе хинопимаровых кислот, за исключением 3-хлорхинопимаровой кислоты, в среде петролейного эфира происходит образование каркасных  $\gamma$ -дикетонов, в среде бензола образуется *окса*-«птичьей клетки». Для

хинопимаровой кислоты и ее метилового эфира предпочтительно образование *окса*-«птичьей клетки» во всех растворителях. Метилловые эфиры 3-ацетиламино- и хинопимаровой кислот склонны к образованию каркасных  $\gamma$ -дикетонов. Методом рентгеноструктурного анализа впервые установлено, что в процессе фотолиза 3-хлорхинопимаровой кислоты в метаноле происходит региоселективное по положению C<sup>16</sup> образование продукта трансаннулярной циклизации с участием растворителя. 3-Ацетиламино- и хинопимаровая кислоты не вступают в реакцию трансаннулярной циклизации с метанолом.

В результате реакции *окса*-«птичьей клетки» с аминами осуществлен синтез производных *аза*-«птичьей клетки».

Исследована реакция окисления хинопимаровой кислоты H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> и установлено, что выход эпоксида достигает 95% при использовании буфера NaOH-Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (лит. 70%). Модификация условий и порядка обработки реакционной массы позволили получить циклопентенонпимаровую кислоту с количественным выходом (лит. 46%). Осуществлен направленный синтез каркасного норпентациклоундекана.

**Публикации и апробации работы.** По материалам диссертации опубликовано 2 статьи и тезисы 6 докладов. Результаты работы докладывались на международной научной конференции «Фундаментальные и прикладные проблемы современной химии в исследованиях молодых ученых» (Астрахань, 2006), V-Всероссийской INTERNET-конференции «Интеграция науки и высшего образования в области био- и органической химии и биотехнологии» (Уфа, 2006), Всероссийской школе-конференции для студентов, аспирантов и молодых ученых «Фундаментальная математика и ее приложения в естествознании» (Уфа, 2007), X молодежной конференции по органической химии (Уфа, 2007), V Республиканской студенческой научно-практической конференции (Уфа, 2008), V Всероссийской конференции-школе "Химия и технология растительных веществ" (Уфа, 2008).

**Структура и объем работы.** Диссертация состоит из введения, литературного обзора на тему: «Реакции [2+2] фотоциклоприсоединения и их применение в синтезах», обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, списка литературы и приложения. Работа изложена на 120 страницах компьютерного набора (формат А4), содержит 1 рисунок, 6 таблиц. Список цитируемой литературы включает 181 наименование.

Автор выражает глубокую признательность д.х.н., проф. Кунаковой Р.В. и д.х.н., проф. Ф.З. Галину за научные консультации, внимание и поддержку.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### 1. КАТАЛИЗИРУЕМЫЙ ИОННЫМИ ЖИДКОСТЯМИ ДИЕНОВЫЙ СИНТЕЗ АДДУКТОВ ЛЕВОПИМАРОВОЙ КИСЛОТЫ С ХИНОНАМИ

Среди природных объектов, имеющих большой синтетический потенциал и являющихся перспективными в плане поиска препаратов для медицины, выделяются смоляные кислоты. Так, значительный интерес представляют аддукты левопимаровой кислоты с хинонами, обладающие противораковой, противовоспалительной, кардиостимулирующей активностью. Ряд производных левопимаровой кислоты (дигидрохинопимаровая кислота, аддукты с 2-ацетамидхиноном, сульфонафтохиноном и 3-гексилтио-2-тиолен-4-он-1,1-диоксидом) показали себя как антифлогистики.

В последние годы широко используются в органическом синтезе и процессах химической технологии в качестве катализаторов или растворителей «ионные жидкости» – жидкие при комнатной температуре расплавы солей органических катионов и неорганических анионов. Этот класс растворителей отличает негорючесть и взрывобезопасность, безвредность для окружающей среды, высокая растворяющая способность и возможность многократного использования.

Нами проведено исследование реакции Дильса - Альдера сосновой живицы, содержащей левопимаровую кислоту (ЛПК) **1** в количестве около 30%, с хинонами в присутствии каталитических количеств «ионных жидкостей» - солей 1-бутил-3-метилимидазолия ( $\text{Bmim}^+$ ) и  $\text{N}$ -бутилпиридиния, с анионами  $\text{BF}_4^-$ ,  $\text{PF}_6^-$  и  $\text{CF}_3\text{CO}_2^-$ .

В качестве диенофилов использовали *n*-бензохинон, 2-хлор-, 2-бром-, 2-ацетиламино-*n*-бензохиноны и 1,4-нафтохинон. Известно, что взаимодействие ЛПК **1** с *n*-бензохиноном протекает за 5-7 дней с выходами до 92%. Мы установили, что «ионные жидкости» (ИЖ) обладают различной каталитической активностью в реакции диенового синтеза ЛПК **1** с хинонами. Так, использование в качестве катализатора солей пиридиния не влияет на скорость и региоселективность циклоприсоединения и, поэтому далее они не рассматриваются. Существенное влияние на процесс реакции оказывает также растворитель. Нами использованы две смеси растворителей: бензол - гексан (10:1) и хлористый метилен - гексан (10:1), так как в описанной ранее смеси ацетонитрил - хлороформ (10:1) сосновая живица плохо растворяется. Кроме того, мы также изменили условия выделения конечных продуктов реакции.

В раствор сосновой живицы и *n*-бензохинона при комнатной температуре в каталитических количествах добавлялись  $\text{Bmim-PF}_6$ ,  $\text{Bmim-BF}_4$ ,  $\text{Bmim-CF}_3\text{COO}$  (схема 1).

Ход реакции контролировали методом ТСХ. Время реакции и выход хинопимаровой кислоты (ХПК) **2** приведены в таблице 1.

Схема 1

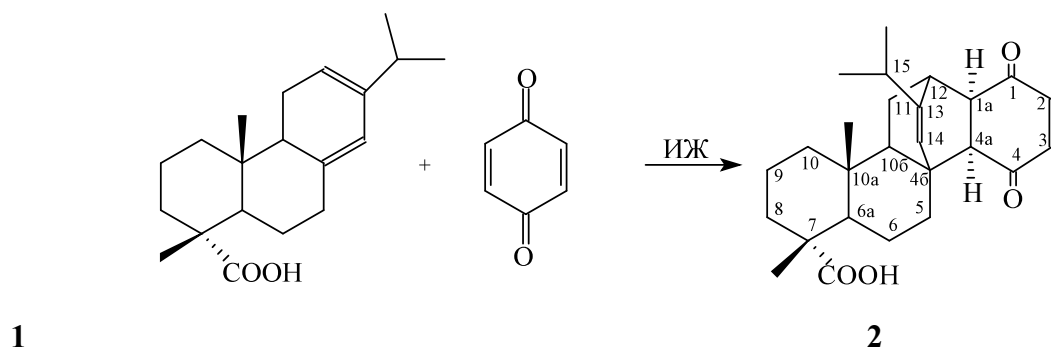


Таблица 1

Время реакции и выход продукта реакции ЛПК **1** с *n*-бензохиноном

Катализатор	Растворитель	Время реакции, ч	Выход, %
Bmim-PF <sub>6</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> +C <sub>6</sub> H <sub>14</sub>	1	Кол.
Bmim-BF <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> +C <sub>6</sub> H <sub>14</sub>	3.5	54
Bmim-CF <sub>3</sub> COO	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> +C <sub>6</sub> H <sub>14</sub>	4	87
-	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> +C <sub>6</sub> H <sub>14</sub>	168	90
Bmim-PF <sub>6</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> +C <sub>6</sub> H <sub>14</sub>	3	92
Bmim-BF <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> +C <sub>6</sub> H <sub>14</sub>	6.3	90
Bmim-CF <sub>3</sub> COO	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> +C <sub>6</sub> H <sub>14</sub>	22	62
-	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> +C <sub>6</sub> H <sub>14</sub>	168	Кол.

Как видно из таблицы 1, наиболее эффективным катализатором в синтезе ХПК является Bmim-PF<sub>6</sub> в смеси бензол - гексан (10:1). В смеси хлористый метилен - гексан уменьшается скорость реакции и выделение из реакционной массы ХПК более трудоемко.

Реакцию диена **1** с 2-хлор-*n*-бензохиноном так же проводили с использованием каталитических количеств Bmim-PF<sub>6</sub>, Bmim-BF<sub>4</sub>, Bmim-CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub> (схема 2). Время реакции и выход хлор-ХПК **3а,б** приведены в таблице 2.

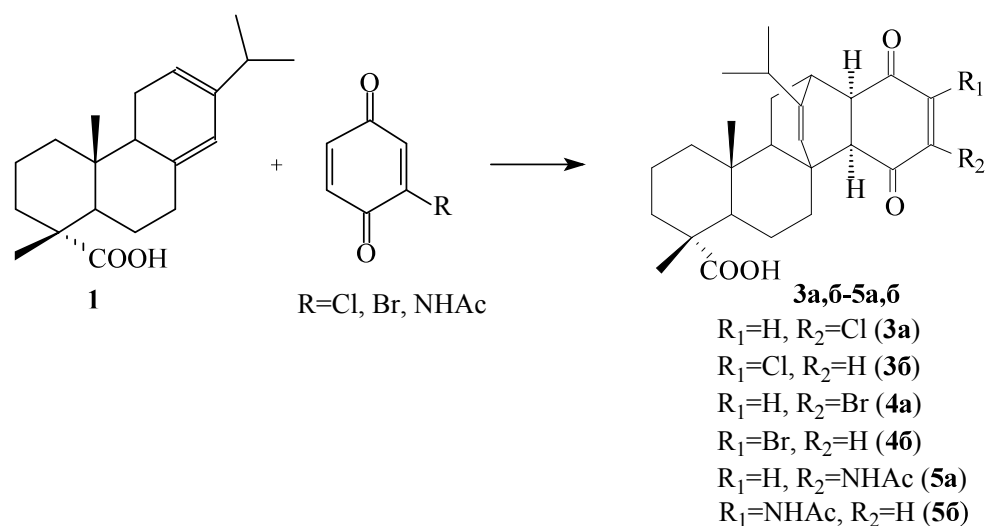


Таблица 2

Время реакции и выход продуктов реакции ЛПК **1** с 2-хлор-*n*-бензохиноном

Катализатор	Растворитель	Время реакции, ч	Выход, %
Bmim-PF <sub>6</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> +C <sub>6</sub> H <sub>14</sub>	43	5
Bmim-BF <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> +C <sub>6</sub> H <sub>14</sub>	48	10
Bmim-CF <sub>3</sub> COO	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> +C <sub>6</sub> H <sub>14</sub>	54	7
-	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> +C <sub>6</sub> H <sub>14</sub>	168	62
Bmim-PF <sub>6</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> +C <sub>6</sub> H <sub>14</sub>	3	Кол.
Bmim-BF <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> +C <sub>6</sub> H <sub>14</sub>	6	90
Bmim-CF <sub>3</sub> COO	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> +C <sub>6</sub> H <sub>14</sub>	20	75
-	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> +C <sub>6</sub> H <sub>14</sub>	216	Кол.

Согласно литературным данным реакцию ЛПК с 2-хлор-*n*-бензохиноном проводили в смеси хлороформ - ацетонитрил (25:1) и выделяли 3-хлор-ХПК в виде единственного изомера с выходом 50%. Применение смеси хлористый метилен - гексан и увеличение времени реакции до 9 суток позволяет получить продукты реакции с количественным выходом. Нами обнаружено, что проведение реакции Дильса - Альдера как в присутствии «ионных жидкостей», так и в их отсутствии приводит к образованию двух региоизомеров хлор-ХПК в соотношении 7:1 с преобладанием 3-хлор-ХПК **3a** (схема 2). Использование «ионных жидкостей» не влияет на региоселективность [4+2] циклоприсоединения. В отличие от реакции с бензохиноном применение смеси растворителей бензол – гексан при катализе «ионными жидкостями» показало худшие результаты, чем смесь хлористый метилен -

гексан. В случае 2-хлор-*n*-бензохинона лучший результат также достигается при использовании катализатора  $\text{Vmim-PF}_6$ . Следует отметить, что при катализе  $\text{Vmim-CF}_3\text{COO}$  выделение из реакционной смеси хлор-ХПК более трудоемко.

В литературе отсутствуют данные о получении бром-ХПК. Реакции, проведенные в отсутствие «ионных жидкостей» в описанных выше смесях растворителей, в течение 9 суток не привели к образованию бром-ХПК. Мы исследовали взаимодействие ЛПК **1** с 2-бром-*n*-бензохиноном в системе растворителей хлористый метилен - гексан в присутствии «ионных жидкостей» в условиях, аналогичных реакции с 2-хлор-*n*-бензохиноном (табл.3). Так же, как и в случае 2-хлор-*n*-бензохинона во всех случаях реакция протекает с образованием смеси региоизомеров по 2-му и 3-ему положениям в соотношении 7:1 с преобладанием 3-бром-ХПК **4a** (схема 2). К сожалению, нам не удалось разделить смесь региоизомеров и выделить в индивидуальном виде основной изомер **4a**.

Таблица 3

Время реакции и выход продуктов реакции ЛПК **1** с 2-бром-*n*-бензохиноном

Катализатор	Растворитель	Время реакции, ч	Выход, %
$\text{Vmim-PF}_6$	$\text{CH}_2\text{Cl}_2 + \text{C}_6\text{H}_{14}$	20	83
$\text{Vmim-BF}_4$	$\text{CH}_2\text{Cl}_2 + \text{C}_6\text{H}_{14}$	20	72
$\text{Vmim-CF}_3\text{COO}$	$\text{CH}_2\text{Cl}_2 + \text{C}_6\text{H}_{14}$	24	74
-	$\text{CH}_2\text{Cl}_2 + \text{C}_6\text{H}_{14}$	216	-

Как и в случае хлор-ХПК реакция протекает с лучшим выходом при катализе  $\text{Vmim-PF}_6$ .

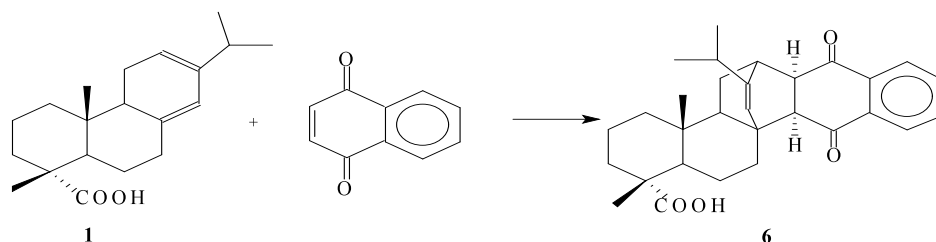
Ранее Шульц Э. с сотр. (Ж.орг. хим., 1997, Т.33, с.678) получали 3-ацетиламино-ХПК в системе ацетонитрил - хлороформ в течение 5 суток с выходом 92%. Мы исследовали реакцию ЛПК с 2-ацетиламино-*n*-бензохиноном (схема 2) в условиях, которые были оптимальными для 2-галогид замещенных *n*-бензохинонов. Реакция протекает с количественным выходом за 1 час (таблица 4). В некаталитическом варианте в системе растворителей хлористый метилен – гексан реакция протекает за 5 суток с количественным выходом. Кроме того, в реакционной массе установлено наличие незначительного количества (в соотношении ~93:7) изомера по 2-му положению **5b**, как при проведении реакции в присутствии солей имидазолия, так и в условиях реакции описанной ранее (схема 2). Так, в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  наблюдаются сигналы минорного изомера **5b**: синглетные сигналы  $\delta_{\text{C}}$  184.69 м.д. COO-группы и 145.06 м.д. ( $\text{C}^{13}$ ), дублетные сигналы  $\delta_{\text{C}}$  120.13 м.д. ( $\text{C}^3$ )



и 122.31 м.д. ( $C^{14}$ ). Соотношение изомеров определено по интегральной интенсивности протонов двойной связи при  $C^{14}$ .

Циклоприсоединение ЛПК с 1,4-нафтохиноном (схема 3) впервые описано в работах Арбузова и Ружички в 40-х гг прошлого столетия, других упоминаний о получении этого продукта нами не обнаружено. Аддукт **6** для краткости мы предлагаем назвать нафтохинопимаровой кислотой (нафто-ХПК) по аналогии с названием ХПК **2** и приводим полные спектральные характеристики.

Схема 3



Как видно из таблицы 4, наиболее оптимальными условиями в реакции диенового синтеза диена **1** с 1,4-нафтохиноном является проведение реакции в смеси хлористый метилен – гексан в присутствии каталитических количеств Vmim-PF<sub>6</sub>.

Таблица 4

Время реакции и выход продуктов реакции ЛПК **1** с 1,4-нафтохиноном

Катализатор	Растворитель	Время реакции, ч	Выход, %
Vmim-PF <sub>6</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> +C <sub>6</sub> H <sub>14</sub>	5	Кол.
Vmim-BF <sub>4</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> +C <sub>6</sub> H <sub>14</sub>	7	87
Vmim-CF <sub>3</sub> COO	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> +C <sub>6</sub> H <sub>14</sub>	17	55
-	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> +C <sub>6</sub> H <sub>14</sub>	216	Кол.
Vmim-PF <sub>6</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> +C <sub>6</sub> H <sub>14</sub>	5	50
Vmim-BF <sub>4</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> +C <sub>6</sub> H <sub>14</sub>	5	47
Vmim-CF <sub>3</sub> COO	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> +C <sub>6</sub> H <sub>14</sub>	8	30
-	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> +C <sub>6</sub> H <sub>14</sub>	216	93

Таким образом, использование «ионных жидкостей» в каталитических количествах позволяет значительно, в отдельных случаях на два порядка, сократить время реакции диенового синтеза левопимаровой кислоты с 1,4-бензо- и нафтохинонами и увеличить выход продуктов реакции. В некоторых случаях, при катализе «ионными жидкостями» происходит незначительное загрязнение продуктов реакции солями имидазола, повторная перекристаллизация продуктов реакции позволяет решить эту проблему. Согласно спектрам

ЯМР  $^1\text{H}$  чистота аддуктов ЛПК с 1,4-бензо- и нафтохинонами после однократной кристаллизации составляет ~95%. Физические и спектральные характеристики всех синтезированных соединений совпадают с литературными данными.

## 2. СИНТЕЗ ПЕНТАЦИКЛОУНДЕКАНОВ С ДИТЕРПЕНОВЫМ ФРАГМЕНТОМ НА ОСНОВЕ ХИНОПИМАРОВОЙ КИСЛОТЫ И ЕЕ ПРОИЗВОДНЫХ

Каркасные соединения типа «птичья клетка» обладают необычными, зачастую уникальными свойствами, что связано с жесткостью структуры их карбоциклической молекулы. Подобные соединения используются как в качестве интермедиатов в органических синтезах, так и в качестве синтонов в конструировании некаркасных полициклических соединений. В этой связи нам представлялось интересным осуществить синтез каркасных структур путем фотоциклизации хинопимаровой кислоты и ее аналогов. В реакцию фотолиза вводились: хинопимаровая кислота **2** (ХПК), метиловый эфир хинопимаровой кислоты **2a**, 3-хлор- **3a**, 2-хлор- **3b** хинопимаровые кислоты (хлор-ХПК) и метиловый эфир 3-хлорхинопимаровой кислоты **3в** (Me 3-хлор-ХПК), 3-ацетиламинохинопимаровая кислота **5a** и метиловый эфир 3-ацетиламинохинопимаровой кислоты **5в**, циклопентенонпимаровая кислота **8a** (ЦПК), 4-метиловый эфир ЦПК **8б** (4-метил ЦПК) и 4,13-диметиловый эфир ЦПК **8в** (4,13-диметил ЦПК). Метиловые эфиры **2a**, **3в**, **5в** получены метилированием диазометаном соответствующих кислот. 4-Метил ЦПК **8б** синтезирована в три стадии через окисление ХПК перекисью водорода до  $\alpha$ -эпокси-ХПК **7**, метилирование последней диазометаном и перегруппировку Фаворского 1-метил  $\alpha$ -эпокси-ХПК **7a**. 4,13-Диметил ЦПК **8в** синтезирована метилированием диазометаном ЦПК **8a**. Спектральные и физические характеристики метиловых эфиров **2a**, **3в**, **5в** и 4-метил ЦПК **8б** совпадают с литературными данными.

### 2.1. СИНТЕЗ ЦИКЛОПЕНТЕНОНПИМАРОВОЙ КИСЛОТЫ

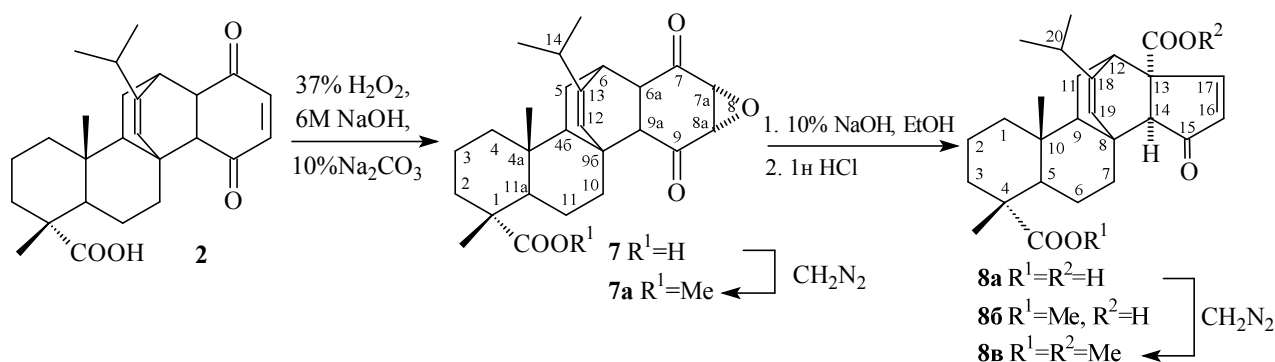
Весьма интересным синтоном для фотолиза является циклопентенонпимаровая кислота **8a** (18-изопропил-4,10-диметил-4,13-дикарбокси-15-оксо-8,12-этенциклопентенопергидрофенантрен или ЦПК).

Согласно литературным данным циклопентенонпимаровая кислота **8a** может быть получена в две стадии: сначала селективным окислением ХПК **2** 37% перекисью водорода до  $\alpha$ -эпокси-ХПК, с последующей перегруппировкой Фаворского (схема 4).

В литературе описано получение только метилового эфира  $\alpha$ -эпокси-ХПК. Использование этой методики применительно к ХПК не давало высоких выходов, поэтому нами оптимизировано получение  $\alpha$ -эпокси-ХПК **7**. При селективном окислении кольца *E* ХПК **2** 37% перекисью водорода в ацетоне в присутствии смеси растворов 10%  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  и 6М  $\text{NaOH}$  выход соединения **7** составил 95% (по лит. данным выход метилового эфира  $\alpha$ -эпокси-ХПК **7a** не превышал 70%).

В приведенных в литературе методиках проведения перегруппировки Фаворского применительно к метиловому эфиру  $\alpha$ -эпокси-ХПК, наряду с образованием метилового эфира ЦПК (46%), наблюдается и образование 4-метил-13-этил ЦПК с выходом до 10%. Изменение порядка и условий обработки реакционной массы позволило поднять выход ЦПК **8a** до количественного.

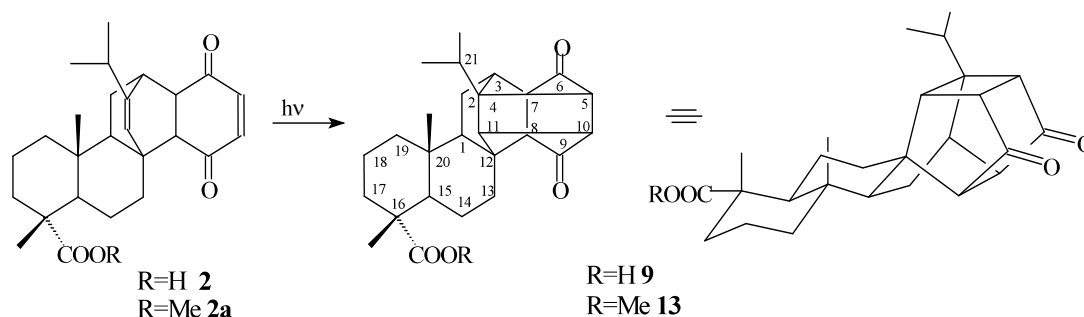
Схема 4



## 2.2. СИНТЕЗ ОКСА-КАРКАСНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ СОДЕРЖАЩИХ ДИТЕРПЕНОВЫЙ ФРАГМЕНТ

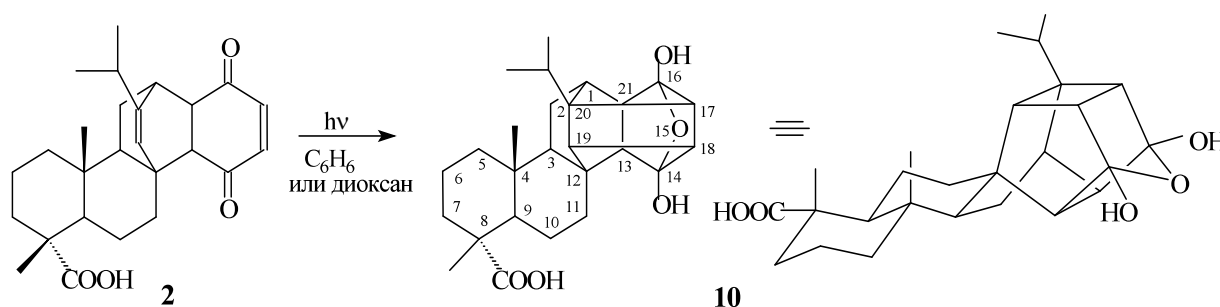
Фотолиз хинопимаровой кислоты и ее производных мы проводили в колбе из пирексного стекла при облучении солнечным светом или кварцевой лампой ПРК-2 в различных растворителях в атмосфере аргона. Установлено, что на реакцию фотолиза оказывает влияние растворитель.

Так, фотолиз кислоты **2** в этилацетате или петролейном эфире (фракции 40-70°C) приводит к каркаскому  $\gamma$ -дикетону **9** (схема 5).



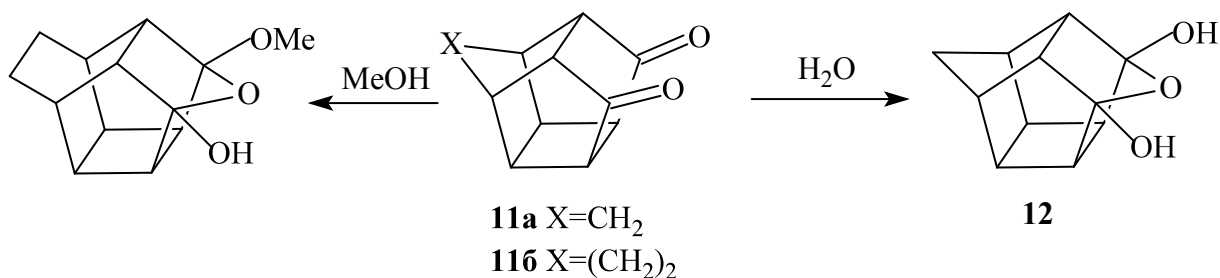
В то же время, проведение реакции фотолиза ХПК **2** в бензоле или 1,4-диоксане приводит к окса-«птичьей клетке» **10** (схема 6). Подтверждением строения соединения **10** является исчезновение в спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  синглетных сигналов кето-групп и появление синглетных сигналов атомов  $\text{C}^{14,16}$  в области  $\delta_{\text{C}}$  109.11 и 111.92 м.д.

Схема 6



Образование окса-«птичьей клетки» типа **12** описано ранее Куксоном на примере нуклеофильного присоединения влаги при длительном выдерживании раствора пентациклоундекан-3,6-диона **11a** на открытом воздухе.

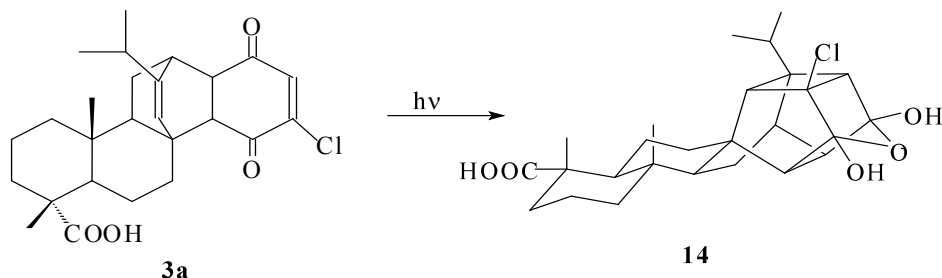
Схема 7



Фотолиз метил ХПК **2a** в ацетоне, этилацетате, бензоле и 1,4-диоксане с высокими выходами приводит только к  $\gamma$ -дикетону **13** (схема 5).

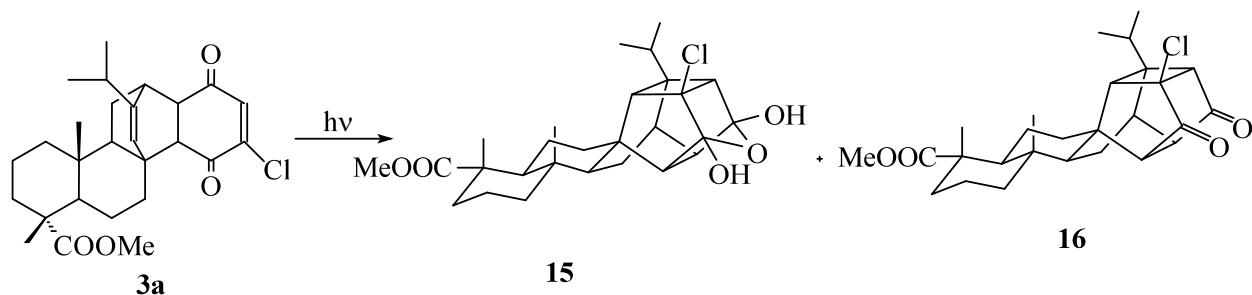
При фотолизе 3-хлор-ХПК **3a** в этилацетате, бензоле или петролейном эфире образуется окса-«птичья клетка» **14** (схема 8).

Схема 8

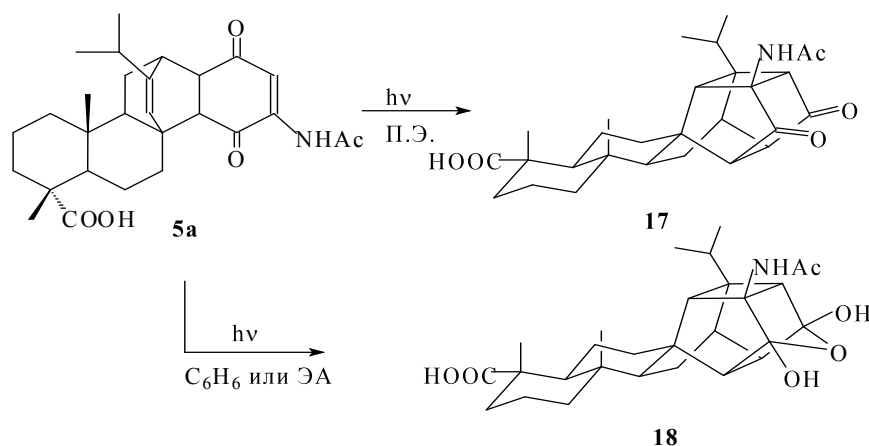


Облучение метилового эфира 3-хлор-ХПК **3b** в петролейном эфире (40-70°C), в этилацетате или бензоле с высокими выходами приводит к смеси окса-«птичьей клетки» **15** и каркасного  $\gamma$ -дикетона **16** в соотношении 14.3:1 при проведении реакции в петролейном эфире, 7:1 в этилацетате и 1:1.7 в бензоле соответственно (схема 9). Замена петролейного эфира на более высококипящую фракцию (70-100°C) изменяет соотношение смеси окса-«птичьей клетки» **15** и  $\gamma$ -дикетона **16** до 1:3 (общий выход 90.3%).

Схема 9

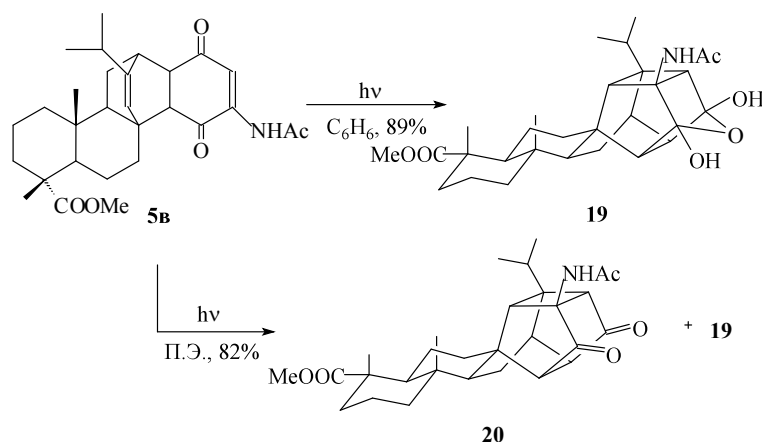


Фотолиз 3-ацетиламино-ХПК **5a** в петролейном эфире приводит к каркасному  $\gamma$ -дикетону **17** с количественным выходом. В то же время, облучение в этилацетате и бензоле с высокими выходами дает окса-«птичью клетку» **18** (схема 10). Следует отметить, что в случае бензола наряду с окса-«птичьей клеткой» **18** наблюдается образование еще 2-х продуктов, которые нам не удалось идентифицировать.

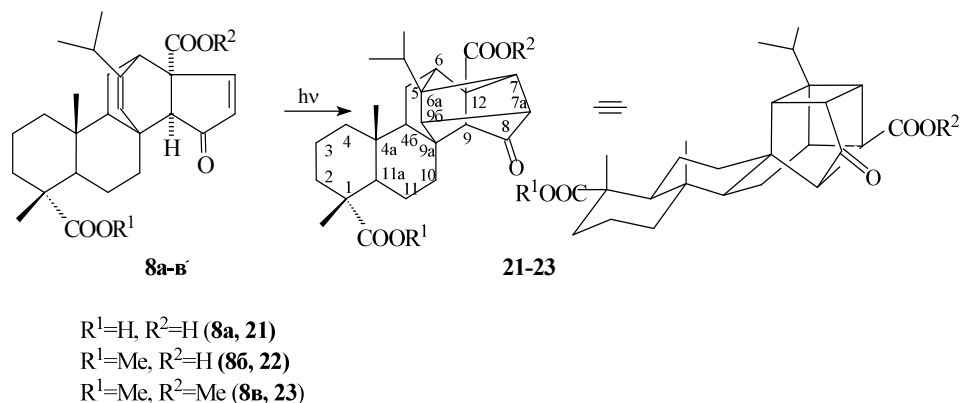


Фотолиз метил 3-ацетиламино-ХПК **5в** (схема 11) в бензоле приводит к окса-«птичьей клетке» **19** с выходом 89%. В тоже время, облучение в петролейном эфире дает смесь каркасного  $\gamma$ -дикетона **20** и окса-«птичьей клетки» **19** в соотношении 6:1 соответственно с общим выходом 82%. При фотолизе в этилацетате образуется смесь каркасного  $\gamma$ -дикетона **20** и неидентифицированного соединения в соотношении 2:1 соответственно с общим выходом 86%.

Схема 11



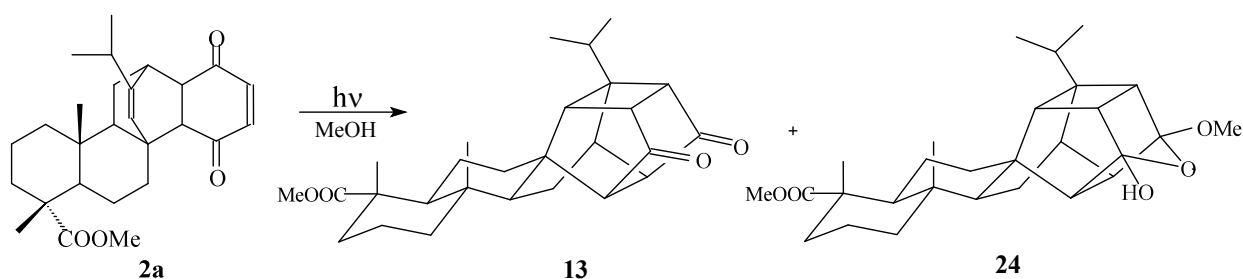
Фотолиз ЦПК **8a**, 4-метил ЦПК **8б** и 4,13-диметил ЦПК **8в** проводили в этилацетате при облучении кварцевой лампой ПРК-2. В результате получены кето-каркасы **21-23** с количественными выходами (схема 12). Получение кето-каркаса **22** описано в работе В. Херца с сотр. в 1969 г. Однако эта работа не содержит полных спектральных и физических характеристик этого соединения, что было сделано нами.



Стоит выделить отдельно фотолиз хинопимаровой кислоты и ее производных в метаноле. Так, в 1967 г. в работе В. Херца с сотр. (J. Org. Chem., 1967, V.32, P. 2992) описан единственный пример фотолиза солнечным светом в колбе из пирекса метилового эфира хинопимаровой кислоты **2a** в метаноле с образованием каркасного  $\gamma$ -дикетона **13** с выходом 58%.

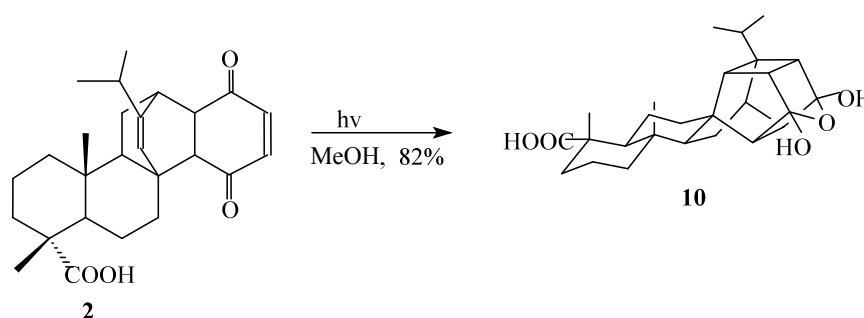
Однако, при облучении метилового эфира ХПК **2a** в метаноле как солнечным светом, так и лампой ПРК-2 нами обнаружено, что в отличие от работы В. Херца наряду с обычным каркасным  $\gamma$ -дикетоном **13** образуется и окса-«птичья клетка» **24** в соотношении  $\sim 1:1$  (схема 13). Согласно литературным данным образование соединения **24** должно протекать в две стадии: через образование каркасного  $\gamma$ -дикетона и последующее нуклеофильное присоединение метанола по механизму трансаннулярной циклизации. Образование подобного продукта показано в работе немецких авторов при кипячении в метаноле пентациклододекан-3,6-диона **116** (схема 7). Региоселективное присоединение метанола по положению  $C^{16}$  в продукте **24** доказано расчетами по аддитивным схемам значений дублетного сигнала углеродного атома  $C^{21}$ . Известно, что  $\beta$ -эффект  $MeO$ -группы на 4 м.д. больше, чем таковой у  $OH$ -группы. Поэтому единственный дублетный сигнал  $CH$ -группы находящийся в области  $\delta_C$  33.76 м.д. соответствует тому, что в  $\beta$ -положении к нему находится  $MeO$ -группа.

Схема 13



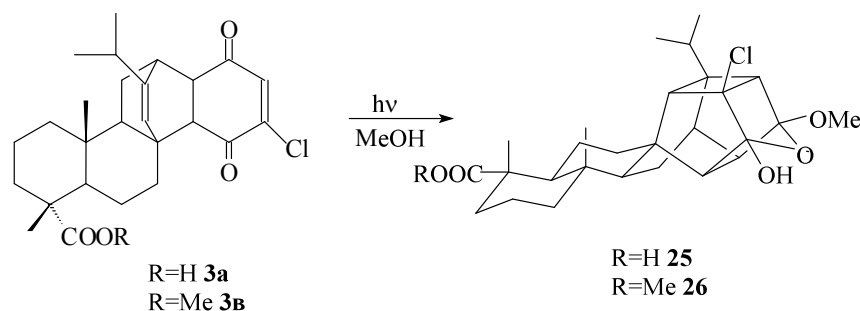
При фотолизе хинопимаровой кислоты **2**, в условиях описанных в работе W. Herz с сотр., обнаружено, что как фотооблучение солнечным светом, так и фотолиз кварцевой лампой в растворе метанола вместо ожидаемого каркасного  $\gamma$ -дикетона приводит к образованию окса-«птичьей клетки» **10** (схема 14). Следует отметить, что иногда при кристаллизации наблюдается образование устойчивого комплекса продукта реакции **10** с молекулой метанола (т.пл. комплекса 137-140°C), за счет образования водородной связи мостикового кислорода окса-клетки, который наблюдается в спектрах ЯМР, зарегистрированных в дейтероацетоне и дейтерохлороформе.

Схема 14



Облучение в метаноле 3-хлорхинопимаровой кислоты **3a** проводили в колбе из пирексного стекла двумя способами: солнечным светом и при облучении кварцевой лампой. В обоих случаях вместо ожидаемого каркасного  $\gamma$ -дикетона с высокими выходами образуется окса-«птичья клетка» **25** с т. пл. 130-133°C (схема 15).

Схема 15



Помимо соединения **25**, из метанола выращено малое количество кристаллов **25a** с т.пл. 300-303°C, для которых выполнен РСА. Рентгеноструктурный анализ подтвердил региоселективное образование окса-«птичьей клетки» **25** по механизму трансаннулярной циклизации с участием метанола и показал, что в кристаллах **25a** молекула метанола водородносвязана с мостиковым кислородом окса-«птичьей клетки» **25** (рис.1). На рис.1 изображена относительная конфигурация асимметричных центров C<sup>4</sup>, C<sup>8</sup>, C<sup>14</sup>, C<sup>16</sup>, C<sup>18</sup> и C<sup>20</sup>.



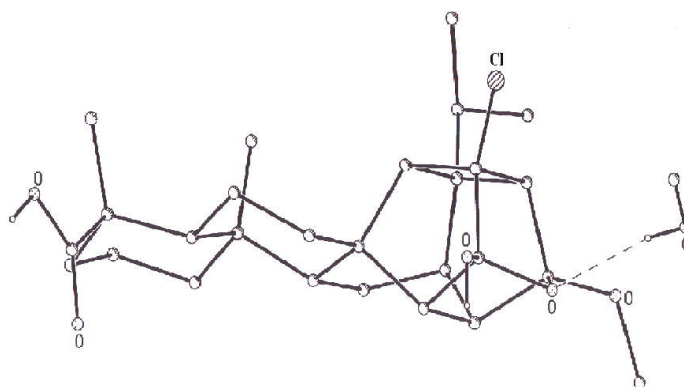


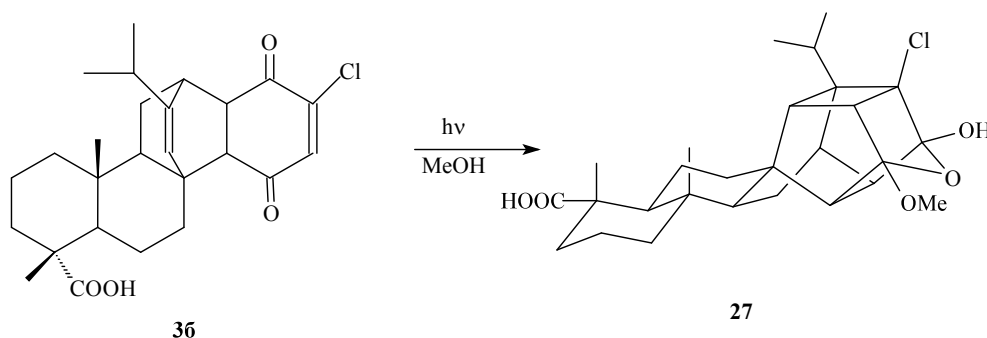
Рис. 1. Структура комплекса окса-«птичьей клетки» **25a** с метанолом по данным РСА

Спектральные характеристики (ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ ) кристаллов **25a**, записанные в различных растворителях –  $\text{CDCl}_3$ ,  $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$  и  $\text{DMCO-D}_6$ , практически совпадали с данными соединения **25**. Это говорит о том, что в растворах разрушается водородно-связанный комплекс метанола с кислородным мостиком молекулы. Для точного отнесения сигналов каркасных атомов соединения **25** зарегистрированы спектры в режимах  $\text{COSYHNH}45^\circ$  и  $\text{CHCORR}$ , из которых установлены все протоны по их принадлежности к соответствующим атомам углерода и по их взаимодействию между собой.

Фотолиз метилового эфира 3-хлорхинопимаровой кислоты **3в** в метаноле так же протекает региоселективно по положению  $\text{C}^{16}$  и как в случае 3-хлор-ХПК приводит к окса-«птичьей клетке» **26** с выходом 59% (схема 15).

Аналогично, облучение 2-хлор-ХПК **36** в метаноле приводит к продукту трансаннулярной циклизации **27** (схема 16). При этом молекула метанола атакует кетогруппу, находящуюся в  $\gamma$ -положении к атому хлора.

Схема 16

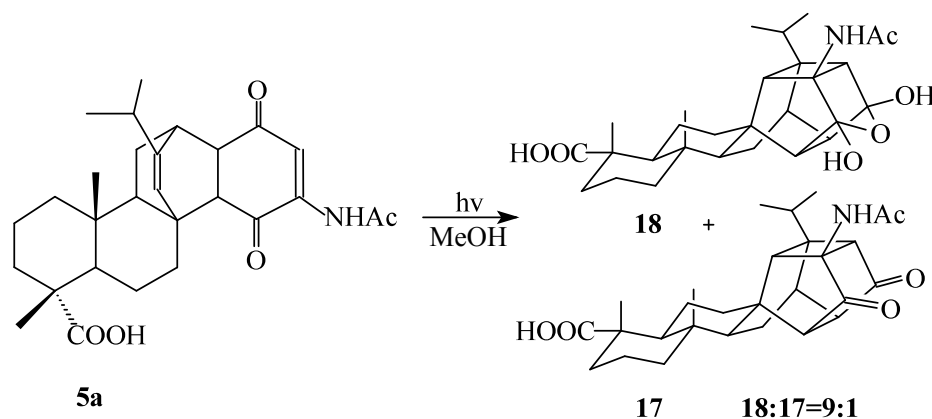


Месторасположение  $\text{MeO}$ -группы при  $\text{C}^{14}$  в молекуле **27** определяли из расчета по аддитивным схемам. Если атом хлора находится в  $\beta$ -положении к  $\text{MeO}$ -группе, то разница хим.сдвигов углеродных атомов, при которых находятся  $\text{MeO}$ - и  $\text{OH}$ -группы ( $\text{C}^{14}$  и  $\text{C}^{16}$ ), становится большой (порядка 18 м.д.). Если же атом хлора находится в  $\beta$ -положении к  $\text{OH}$ -группе и в  $\gamma$ -положении к  $\text{MeO}$ -группе, то разница хим.сдвигов должна быть мала ( $\sim 4$ -6 м.д.).

В спектре ЯМР  $^{13}\text{C}$  окса-«птичьей клетки» **27** сигналы атомов  $\text{C}^{14,16}$  находятся в области  $\delta_{\text{C}}$  108.20 и 109.43 м.д. Таким образом, присоединение метанола происходит в  $\gamma$ -положение к атому хлора.

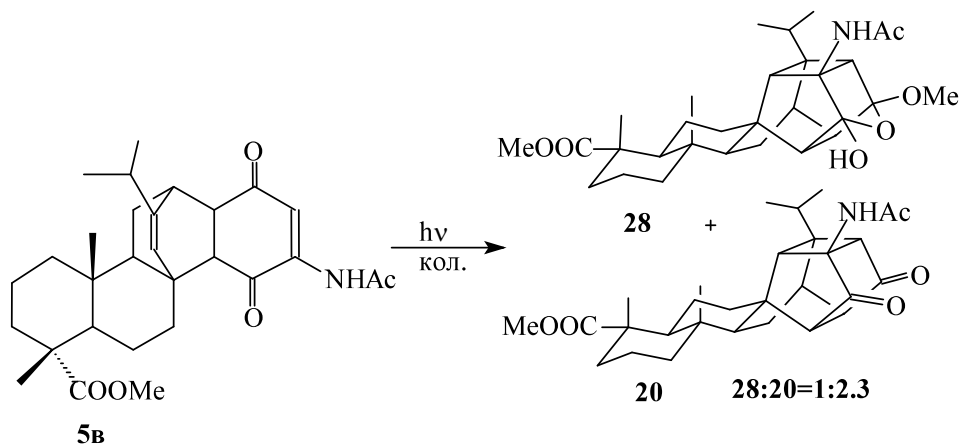
Облучение 3-ацетиламино-ХПК **5a** в метаноле приводит к смеси окса-«птичьей клетки» **18** и каркасному  $\gamma$ -дикетону **17** в соотношении 9:1 соответственно с общим выходом 82% (схема 17).

Схема 17



В то же время, фотолиз метил 3-ацетиламино-ХПК **5b** в метаноле дает смесь  $\gamma$ -дикетона **20** и окса-«птичьей клетки» **28** в соотношении 2.3:1 соответственно с количественным выходом (схема 18).

Схема 18



Строение всех синтезированных соединений установлено на основании спектральных методов анализа – ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , JMODCH, SNCORR, HNCOSY.

Таким образом, на реакцию фотоциклизации ХПК и ее производных оказывает влияние растворитель реакции. Проведение фотолиза ХПК в метаноле приводит к образованию окса-«птичьей клетки». В то же время, фотолиз в метаноле хлор-ХПК, метиловых эфиров ХПК и ее производных протекает региоселективно с участием метанола

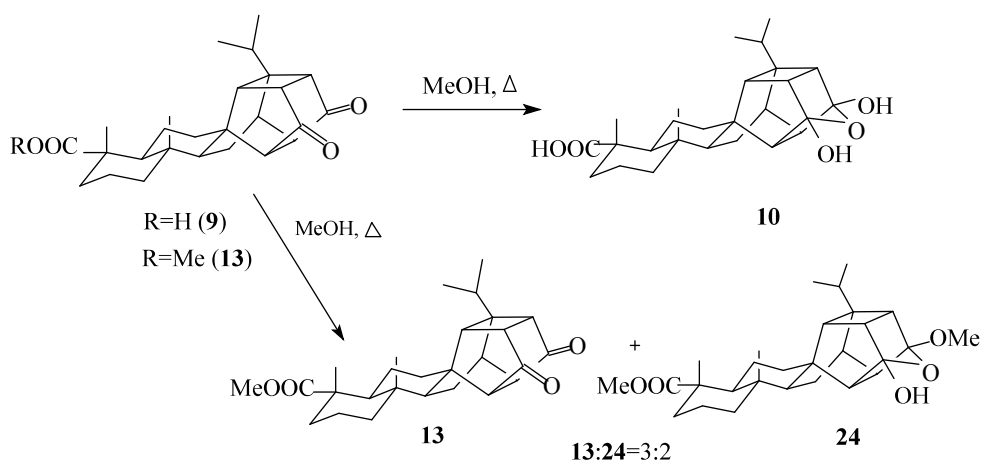
и образованием продуктов трансаннулярной циклизации. Кроме того, наличие хлора в хиноновой части молекулы (кольце *E*) не позволяет получить в индивидуальном виде каркасный  $\gamma$ -дикетон.

Как видно из приведенного материала образование продуктов трансаннулярной циклизации в огромной степени зависит от исходного фотосубстрата. Так, сравнивая продукты фотолиза хинопимаровых кислот и их метиловых эфиров, можно наблюдать предпочтительное образование продуктов трансаннулярной циклизации диоксо-каркасов в случае фотолиза хинопимаровых кислот. В то же время, при фотолизе в метаноле только ХПК **2** и 3-ацетиламино-ХПК **5a** приводят к диоксо-каркасам. Возможно, это происходит за счет того, что эти кислоты существуют в виде устойчивых гидратов, которые и участвуют в реакции трансаннулярной циклизации.

Для лучшего понимания механизма трансаннулярной циклизации применительно к нашим продуктам фотоциклизации нами проведено несколько опытов. Для определения влияния влаги воздуха на образование продуктов трансаннулярной циклизации мы кипятили каркасный  $\gamma$ -дикетон **9** в смеси диоксан:вода (9:1) в течение 24 ч. В реакционной массе обнаружено ~10% исходного каркасного  $\gamma$ -дикетона **9**, только ~10% продукта трансаннулярной циклизации **10** и два продукта, которые не удалось идентифицировать.

Кипячение каркасного  $\gamma$ -дикетона **9** в метаноле в течение 46 ч дает только окса-«птичью клетку» **10** с количественным выходом (схема 19). После кипячения каркасного  $\gamma$ -дикетона **13** в метаноле в течение 16 ч в реакционной массе найдены - исходный каркасный  $\gamma$ -дикетон **13** и окса-«птичья клетка» **24** в соотношении 3:2 соответственно (схема 19).

Схема 19



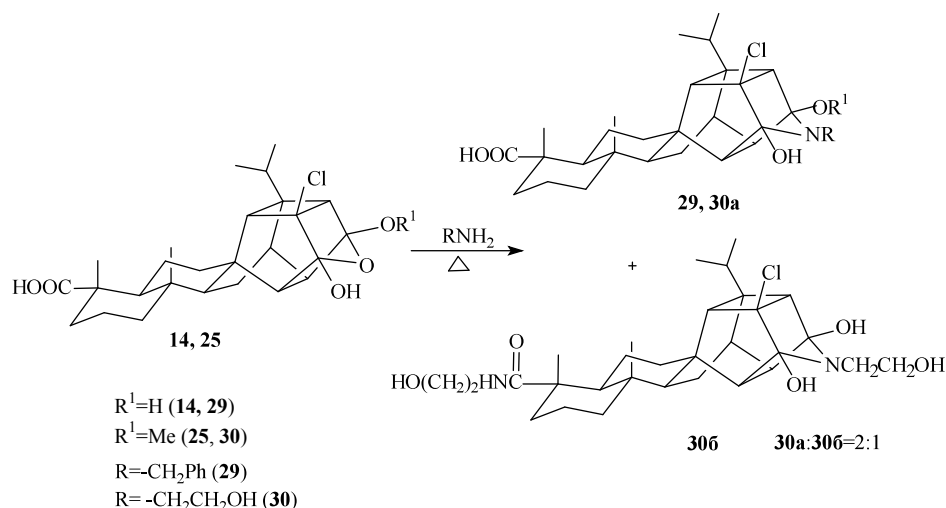
Таким образом, образование диоксо-каркасов при фотолизе хинопимаровых кислот возможно происходит не из-за влаги воздуха, как это было описано Куксоном, а за счет того,

что эти кислоты существуют в виде устойчивых гидратов, которые и участвуют в реакции трансаннулярной циклизации.

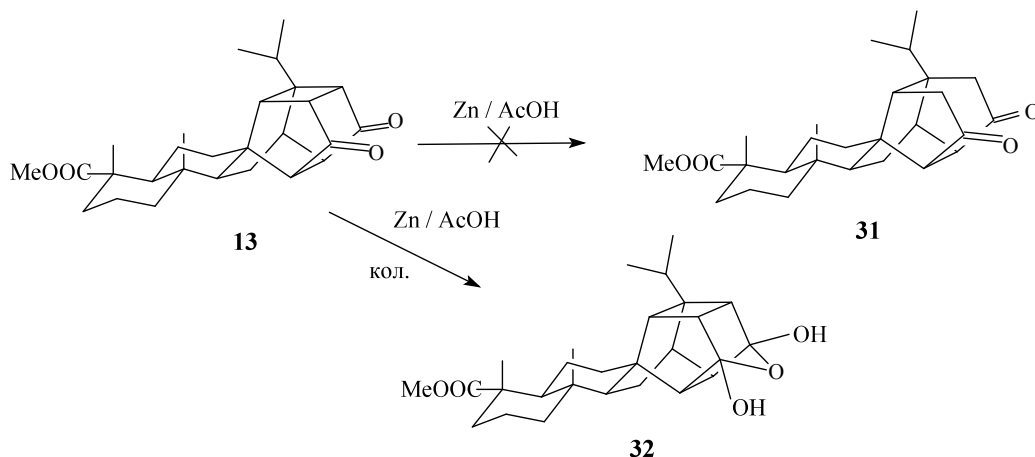
### 2.2.2. СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ АЗА-«ПТИЧЬЕЙ КЛЕТКИ»

С целью синтеза производных аза-«птичьей клетки» соединений нами изучена реакция окса-«птичьих клеток» **14** и **25** с первичными аминами (бензиламином, моноэтаноламином). В случае реакции окса-«птичьей клетки» **14** и бензиламина, получен единственный продукт реакции **29** с выходом 60%. Реакция окса-«птичьей клетки» **25** при кипячении в диоксане в присутствии молекулярных сит с 1.5 экв. моноэтаноламина приводит к смеси аза-«птичьей клетки» **30a** и продукта **30б** в соотношении 2:1 с общим выходом 90%.

Схема 20



В последние два десятилетия соединения типа «птичья клетка» привлекают внимание в качестве объектов для синтеза по реакции Френдлера или Фишера так называемых «клефт» молекул. Для проведения данной реакции было необходимо провести восстановительное расщепление связи  $\text{C}^5\text{-C}^{10}$  пентациклического каркасного фрагмента молекулы **13** в тетрациклический каркас **31** (схема 21). Однако, наши усилия не увенчались успехом, в результате реакции образовывалась только окса-«птичья клетка» **32**.



### 3. Некоторые возможности практического использования результатов работы

Расчеты биологической активности, проведенные с помощью системы «PASS» (НИИ Биомедицинской химии РАМН), показали, что соединения **10**, **14**, **17**, **18**, **21** и **22** с вероятностью более 70% могут обладать потенциальной антацидной, противовирусной (грипп), противоопухолевой (лимфоцитарная лейкемия) и нейрофизиологической активностью.

### ВЫВОДЫ

1. Показано, что использование ионных жидкостей в каталитических количествах позволяет значительно сократить время реакции диенового синтеза левопимаровой кислоты с хинонами и увеличить выход продуктов реакции до количественного.
2. Впервые осуществлен фотохимический синтез каркасных соединений с дитерпеновым фрагментом типа *окса*-«птичья клетка» и показано, что на процесс фотоциклизации оказывает влияние природа растворителя и терпеновой части молекулы. Для хинопимаровых кислот, за исключением 3-хлорхинопимаровой кислоты, в среде петролейного эфира происходит образование каркасных  $\gamma$ -дикетонов, в среде бензола образуется *окса*-«птичья клетка». Для 3-хлорхинопимаровой кислоты и ее метилового эфира предпочтительно образование *окса*-«птичьей клетки» во всех растворителях. Метилвые эфиры 3-ацетиламино- и хинопимаровой кислот склонны к образованию каркасных  $\gamma$ -дикетонов.

3. Методом рентгеноструктурного анализа впервые установлено, что в процессе фотолиза 3-хлорхинопимаровой кислоты в метаноле происходит региоселективное по положению C<sup>16</sup> образование продукта трансаннулярной циклизации с участием растворителя. 3-Ацетиламино- и хинопимаровая кислоты не вступают в реакцию трансаннулярной циклизации с метанолом.
4. Разработан метод получения производных *аза*-«птичьей клетки» с дитерпеновым фрагментом по реакции *окса*-«птичьей клетки» с первичными аминами.
5. Найдено, что окисление хинопимаровой кислоты H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> до эпоксида достигает 95% при использовании буфера NaOH-Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (лит. 70%) и выход циклопентенонпимаровой кислоты – продукта перегруппировки Фаворского эпоксида повышается с 46% до количественного при изменении порядка и условий обработки реакционной массы.
6. Проведена предварительная оценка биологической активности полученных новых каркасных соединений программой PASS. Показано, что производные *окса*- и *аза*-«птичьей клетки» с вероятностью более 70% могут обладать потенциальной антацидной, противовирусной (грипп), противоопухолевой (лимфоцитарная лейкемия) и нейрофизиологической активностью.

#### **Основные результаты диссертации изложены в следующих работах:**

1. Фазлыев Р.Р., Вафина Г.Ф., Галин Ф.З. Катализ ионными жидкостями реакции Дильса - Альдера левопимаровой кислоты с хинонами. // Вестник БГУ- 2008, т.13, с.38.
2. Фазлыев Р.Р., Вафина Г.Ф., Галин Ф.З. Молекулярная структура 8-карбоксо-18-хлор-14-гидрокси-20-изопропил-16-метокси-4,8-диметил-15-оксаоктацикло [1.7.1.0<sup>3,12</sup>.0<sup>4,9</sup>.0<sup>12,19</sup>.0<sup>14,18</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>17,20</sup>]хеникозана. // Журн. Структ. Химии - 2008, Т.49, №6, С.1181-1183.
3. Фазлыев Р.Р., Вафина Г.Ф., Кунакова Р.В. Ионные жидкости в диеновом синтезе левопимаровой кислоты с хинонами. // Тезисы докладов междунар. науч. конф. «Фундаментальные и прикладные проблемы современной химии в исследованиях молодых ученых», Астрахань, 2006, с.99-100.
4. Фазлыев Р.Р., Вафина Г.Ф., Кунакова Р.В. Синтез 3-бромхинопимаровой кислоты. // Тезисы докладов V-Всероссийская INTERNET-конференция «Интеграция науки и высшего образования в области био- и органической химии и биотехнологии», Уфа, 2006, с.16-17.

5. Фазлыев Р.Р., Вафина Г.Ф., Галин Ф.З. Синтез структур типа аза-«птичья клетка» на основе каркасного аддукта 2-хлор-1,4-бензохинона и левопимаровой кислоты. // Тезисы докладов всеросс. школа-конф. для студ., асп. и мол. уч. «Фундаментальная математика и ее приложения в естествознании», Уфа, 2007, с.31.
6. Фазлыев Р.Р., Вафина Г.Ф., Галин Ф.З. Синтез 8-карбоксии-метил-14-гидрокси-20-изопропил-16-метокси-4,8-диметил-15-оксаоктацикло [11.7.1.0<sup>3,12</sup>.0<sup>4,9</sup>.0<sup>12,19</sup>.0<sup>14,18</sup>.0<sup>16,21</sup>.0<sup>17,20</sup>]хеникозана. // Тезисы докладов X молодежной конференции по органической химии, Уфа, 2007, с.294.
7. Фазлыев Р.Р., Вафина Г.Ф. Фотолиз хинопимаровой и метилхинопимаровой кислот. // Тезисы докладов V Респуб. студ. научно-практ. конференции, Уфа, 2008, с.76.
8. Фазлыев Р.Р., Вафина Г.Ф. Смоляные кислоты в диеновом синтезе: новый методологический подход. // Тезисы докладов V Всеросс. конф.-школа "Химия и технология растит. веществ", Уфа, 2008, с.95.

Соискатель:

