

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ  
ИНСТИТУТ ЭЛЕМЕНТООРГАНИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ им. А.Н.НЕСМЕЯНОВА  
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

---

На правах рукописи

САНДУЛЕНКО  
Ирина Владимировна

**ФТОРИРОВАННЫЕ ТЕВИНОЛЫ И ОРВИНОЛЫ**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата химических наук

Москва – 2019

Работа выполнена в Лаборатории тонкого органического синтеза Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова Российской академии наук (ИНЭОС РАН).

**Научный руководитель:** **Моисеев Сергей Константинович,**  
доктор химических наук, доцент, ведущий научный сотрудник лаборатории тонкого органического синтеза ФГБУН Института элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова Российской академии наук

**Официальные оппоненты:** **Юровская Марина Абрамовна,**  
доктор химических наук, профессор, ведущий научный сотрудник кафедры органической химии химического факультета ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В.Ломоносова»

**Кузьмина Наталия Евгеньевна,**  
доктор химических наук, начальник сектора спектральных методов анализа лаборатории биотехнологических препаратов ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Ведущая организация:** ФГБУН Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского Российской академии наук

Защита диссертации состоится 30 мая 2019 года в 11 часов на заседании диссертационного совета Д 002.250.01 по присуждению ученой степени кандидата химических наук при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте элементоорганических соединений им. А.Н.Несмеянова Российской академии наук по адресу: 119991, ГСП-1, г. Москва, В-334, ул. Вавилова, д. 28.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИНЭОС РАН.

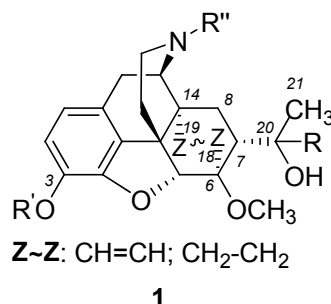
Автореферат диссертации разослан « » апреля 2019 года.

Ученый секретарь  
диссертационного совета Д 002.250.01  
кандидат химических наук

Ольшевская В.А.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность работы.** Производные 6,14-эндо-этен-6,7,8,14-тетрагидртебаина общей формулы **1** ( $Z\sim Z = \text{CH}=\text{CH}$ ), а именно тевинолы ( $R' = \text{CH}_3$ ) и орвинолы ( $R' = \text{H}$ ) получили широкую известность благодаря исследованиям английского химика К. Бентли, проведенным в 1960-х годах [Bentley, K. W. *et al.* // J. Amer. Chem. Soc. – 1967. – V. 89. – No. 13. – P. 3267–3321], поэтому за рубежом их нередко называют *соединениями Бентли*. Их получают взаимодействием природного алкалоида тебаина (**2**) с метилвинилкетонем с последующей модификацией образующегося [4+2]-циклоаддукта.



Проявляя свойства лигандов опиоидных рецепторов (как агонистов, так и антагонистов), орвинолы представляют большой фундаментальный и практический интерес как соединения, способные воздействовать на функции организма, опосредуемые опиоидными системами человека и животных. Некоторые орвинолы, обладающие рядом ценных и даже уникальных профилей фармакологической активности, используются в качестве лекарственных средств в медицине и ветеринарии. Действие этих соединений затрагивает нервную, сердечно-сосудистую, дыхательную системы и желудочно-кишечный тракт, оказывая анальгетический и ряд других терапевтически ценных эффектов. Вместе с тем, как и другие опиоидные лиганды, они могут вызывать ряд нежелательных побочных эффектов, связанных с угнетением дыхания, снижением тонуса гладкой мускулатуры кишечника, развитием толерантности и т. д. В настоящее время в качестве сильных анальгетиков в хирургии, онкологии и других областях медицины широко применяются орвинолы бупренорфин и дигидроэторфин; в ветеринарии эторфин используется в качестве средства для иммобилизации крупных животных, а антагонист опиатов дипренорфин – для выведения их из этого состояния. За рубежом препараты на основе бупренорфина также разрешены для применения в качестве средств заместительной терапии при лечении опиоидных наркоманий. Тевинолы представляют собой синтетические предшественники орвинолов.

Известно, что введение атомов фтора в молекулы физиологически активных соединений способно существенно влиять на их фармакологический профиль, в том числе за счет повышения липофильности молекул и, как следствие, улучшения их транспорта через клеточные мембраны, а также в результате конформационных изменений в молекуле и повышения ее устойчивости к метаболитическим процессам в организме человека [Gillis, E. P. *et al.* // J. Med. Chem. – 2015. – V. 58. – No. 21. – P. 8315–8359].

Поэтому для более глубокого изучения взаимосвязи «структура-активность» и лиганд-рецепторного взаимодействия в ряду соединений Бентли, а также с целью поиска среди них новых потенциальных лекарственных средств, обладающих ценными профилями фармакологической активности, большой интерес представляет получение производных соединений общей формулы **1**, имеющих в своей структуре фторсодержащие фрагменты, и изучение их свойств. До настоящего времени попытки получения таких соединений носили лишь эпизодический характер и успехом не увенчались.

**Цель работы.** Целью настоящей работы являлся поиск синтетических подходов к получению фторсодержащих производных соединений общей формулы **1**, причем эти подходы должны были иметь *общий* характер, то есть позволять синтезировать не отдельные фторсодержащие соединения с указанной структурой, а *серии* соответствующих производных. Это открывает возможность для исследования взаимосвязи «структура-активность» в ряду получаемых фторсодержащих соединений и сравнения их свойств с нефторированными аналогами, выявляя эффект введения атомов фтора на профиль фармакологической активности соединений **1**.

#### **Научная новизна и практическая ценность работы.**

Исследовано несколько подходов к синтезу возможных предшественников 21,21,21-трифторзамещенных тевинолов и орвинолов и показано, что наиболее перспективным предшественником является 21,21,21-трифтортевинон.

Показано, что взаимодействие тебаина с трифторацетилацетиленами происходит не как процесс [4+2]-циклоприсоединения, а как нуклеофильная атака атома азота тебаина на терминальный атом углерода ацетиленового фрагмента.

Показано, что для получения [4+2]-циклоаддуктов с трифторацетилацетиленами необходимо вводить в реакцию циклоприсоединения вместо самого тебаина его *N*-ацил-*N*-норпроизводные.

Показано, что [4+2]-циклоаддукты *N*-ацил-*N*-нортебаинов с трифторацетилацетиленами неустойчивы из-за наличия в их структуре 1,4-циклогексадиенового фрагмента и легко претерпевают внутримолекулярную

перегруппировку в производные бензофуразоцина. Экспериментально доказано, что такую перегруппировку можно предотвратить, «перехватывая» [4+2]-циклоаддукт подходящим нуклеофилом.

Разработан эффективный метод синтеза 21,21,21-трифтортевинона – ключевого промежуточного соединения в синтезе 21,21,21-трифторзамещенных тевинолов и орвинолов; метод позволяет получать этот продукт с высоким выходом и в мультиграммовых количествах.

Разработаны методы функционализации 21,21,21-трифтортевинона, приводящие к получению *серий* 21,21,21-трифторзамещенных тевинолов и орвинолов, в том числе *N*-замещенных производных.

Показано, что присоединение реагента Рупперта-Пракаша по карбонильной группе легкодоступных тевинона и некоторых его производных представляет собой альтернативный путь синтеза 21,21,21-трифторзамещенных тевинолов, включая 18,19-дигидропроизводные.

В исследованиях *in vivo* доказано, что 21,21,21-трифторорвинолы действительно проявляют свойства лигандов опиоидных рецепторов и могут обладать различными профилями фармакологической активности – от агонистической до антагонистической.

**Личный вклад автора** состоит в непосредственном участии во всех этапах диссертационного исследования: анализ литературных данных, постановка целей и задач исследования, проведение синтетических исследований, обработка и анализ полученных результатов, подготовка результатов работы к публикации.

**Апробация работы.** Основные результаты диссертационной работы были представлены на Всероссийской конференции по органической химии, посвященной 75-летию со дня основания Института органической химии им. Н. Д. Зелинского РАН (Москва, Россия, 2009), 1-ой Российской конференции по медицинской химии (MedChem Russia-2013) (Москва, Россия, 2013) и XI всероссийской конференции «Химия фтора», посвященной 110-летию со дня рождения академика И. Л. Кнунянца (Москва, Россия, 2016).

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 9 печатных работ, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК, 3 патента на изобретение и 3 тезиса докладов научных конференций.

**Объем и структура работы.** Диссертация состоит из списка сокращений, введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов, благодарностей и списка литературы. Работа изложена на 157 страницах и содержит 69 схем, 2 таблицы и 15 рисунков. Библиография включает 127 ссылок.

# ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

## 1. Обзор литературы

Представленный в диссертации обзор литературных данных состоит из трех глав. Первая глава содержит краткие сведения об опиоидных рецепторах, экзогенных опиоидных лигандах, а также некоторые биологические аспекты взаимодействия лигандов с опиоидными рецепторами. Во второй главе приведены основные пути модификации природного алкалоида тебаина, главным образом с помощью реакции Дильса-Альдера, позволяющей получать тевинон и его производные (соединения Бентли), а также подробно описаны реакции тебаина с ацетиленовыми диенофилами. В третьей главе приведены сведения о полученных ранее фторсодержащих производных 6,14-эндо-этен-6,7,8,14-тетрагидртебаина.

## 2. Получение 21,21,21-трифтортевинолов и 21,21,21-трифторорвинолов

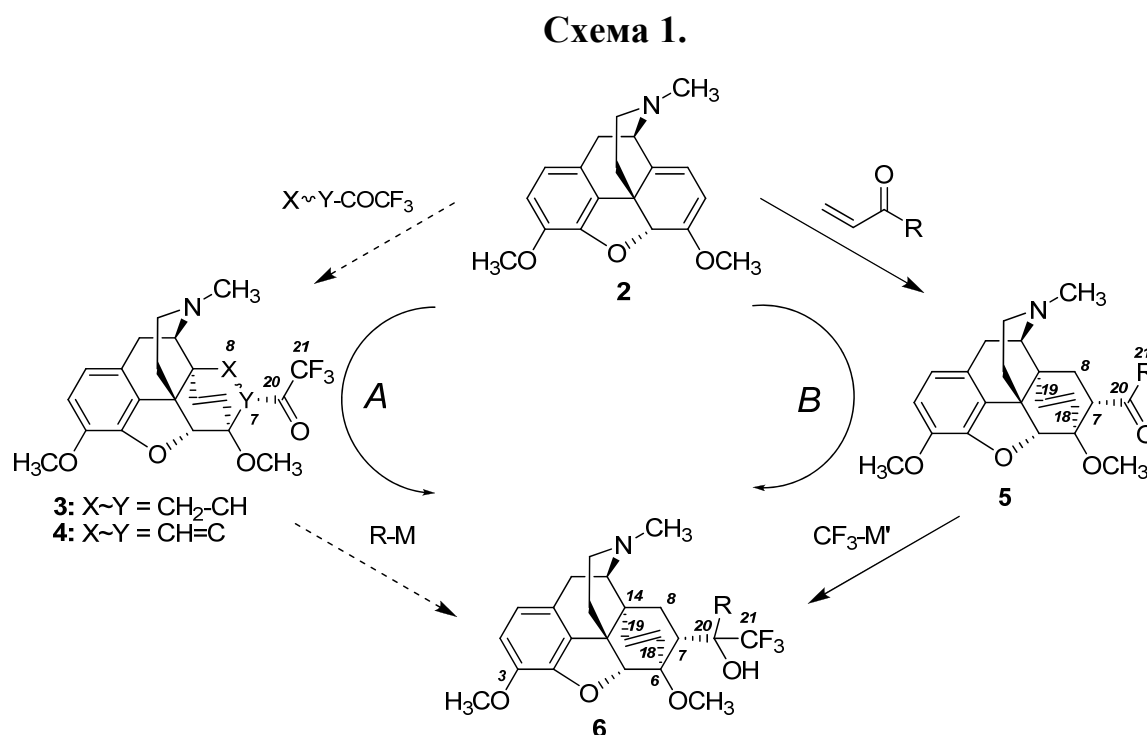
Анализ ранее опубликованных работ по химии производных 6,14-эндо-этен-6,7,8,14-тетрагидртебаина, показал, что попытки получения фторсодержащих соединений такого типа до сих пор не носили систематического характера. Было синтезировано лишь несколько подобных соединений, причем их строение не давало возможности последующего выхода на вещества со структурой тевинолов или орвинолов.

Основная идея данной работы заключалась в том, что единственно продуктивным подходом к получению *серий* фторированных тевинолов и орвинолов может быть только синтез общего фторсодержащего предшественника (или небольшого набора предшественников) таких соединений, из которого соответствующие тевинолы и орвинолы можно было бы получить путем химической модификации без потери фторсодержащего фрагмента молекулы. В таком случае все получаемые производные будут содержать фтор в той же позиции, что и предшественник. Поскольку нефторированные тевинолы и орвинолы получают модификацией тевинона (**5**, R = CH<sub>3</sub>), наиболее перспективными общими предшественниками фторированных соединений, на наш взгляд, должны быть фторзамещенные производные кетона **5**. При этом наиболее продуктивным, с точки зрения выраженности влияния замещения атомов водорода на фтор на физиологическую активность, на наш взгляд, представлялось замещение на фтор всех атомов водорода в метильной группе в положении С(21), поскольку именно строение  $\alpha$ -заместителя в положении С(7) молекул **1** (в частности, природа липофильных групп при С(20)),

очень важно для фармакологического профиля этих соединений [Bentley, K. W. *et al.* // *J. Amer. Chem. Soc.* – 1967. – V. 89. – No. 13. – P. 3273-3292].

Таким образом, основной задачей данной работы являлась разработка удобного метода синтеза 21,21,21-трифтортевинона (**3**, Схема 1) или структурно родственных ему соединений и последующий выход на C(21)-фторированные тевинолы **6** (Схема 1, путь А).

В качестве альтернативы этому подходу рассматривалось использование самого тевинона **5** (R = CH<sub>3</sub>) и его производных для нуклеофильного трифторметилирования (Схема 1, путь В).



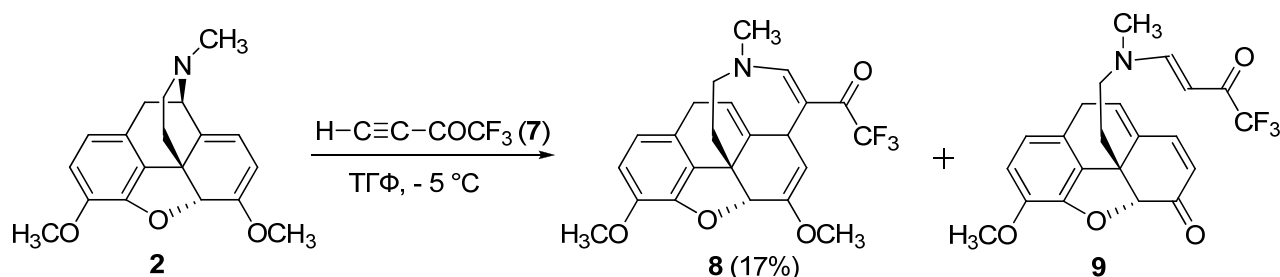
## 2.1. Взаимодействие трифторацетилацетиленов с тебаином.

Использовать CH<sub>2</sub>=CH-COCF<sub>3</sub> для получения кетона **3** (по аналогии с синтезом нефторированного кетона **5** (R = CH<sub>3</sub>) из **2** и CH<sub>2</sub>=CH-COCH<sub>3</sub>) не представляется возможным в виду нестабильности и труднодоступности соединения CH<sub>2</sub>=CH-COCF<sub>3</sub>. В отличие от него, трифторацетилацетилен (**7**) является доступным реагентом и проявляет высокую реакционную способность в реакциях Дильса-Альдера с нефункционализированными диенами [Цветков, Н. П. и др. // Докл. Акад. наук. – 2006. – Т. 408. – No. 4. – С. 481-482].

Следуя стратегии, обозначенной на схеме 1 как путь А, была предпринята попытка получить из диена **2** и ацетилена **7** [4+2]-циклоаддукт **4** – 7,8-ненасыщенное производное кетона **3**. Однако реакция привела к образованию

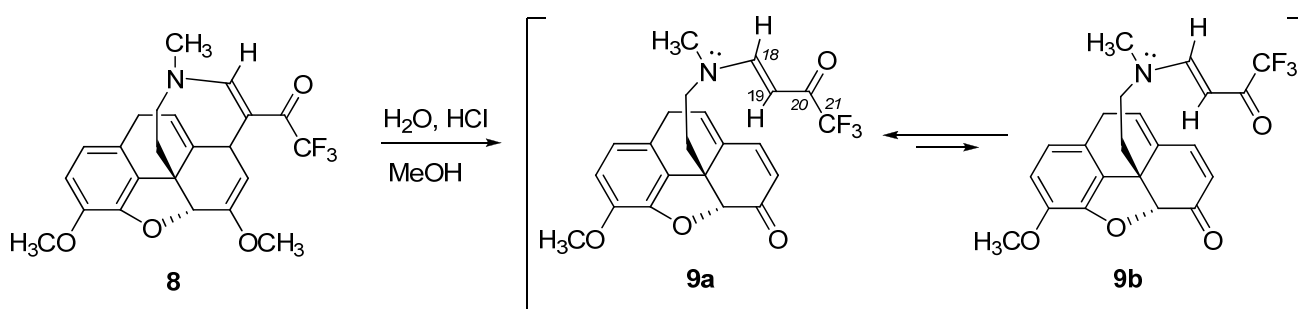
фторсодержащего кетона **8** (17%), продукту нуклеофильной атаки атома азота амина **2** на терминальный атом углерода ацетиленового фрагмента в высокоэлектронодефицитном соединении **7** (Схема 2). Строение **8** наряду с данными масс- и ЯМР-спектров было доказано методом РСА.

Схема 2.



Помимо кетона **8** в реакционной смеси методом LC-MS были обнаружены следы дикетона **9** – продукта кислотного гидролиза **8**. При нагревании **8** с соляной кислотой в метаноле соединение **9** было получено с выходом 30% (Схема 3). Строение **9** было доказано с помощью данных масс- и ЯМР-спектров ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$ ), в том числе корреляционных (COSY, HMQS, HMBC). Оказалось, что дикетон **9** присутствует в растворе в виде смеси двух конформеров **9a** и **9b** в соотношении 2:1.

Схема 3.

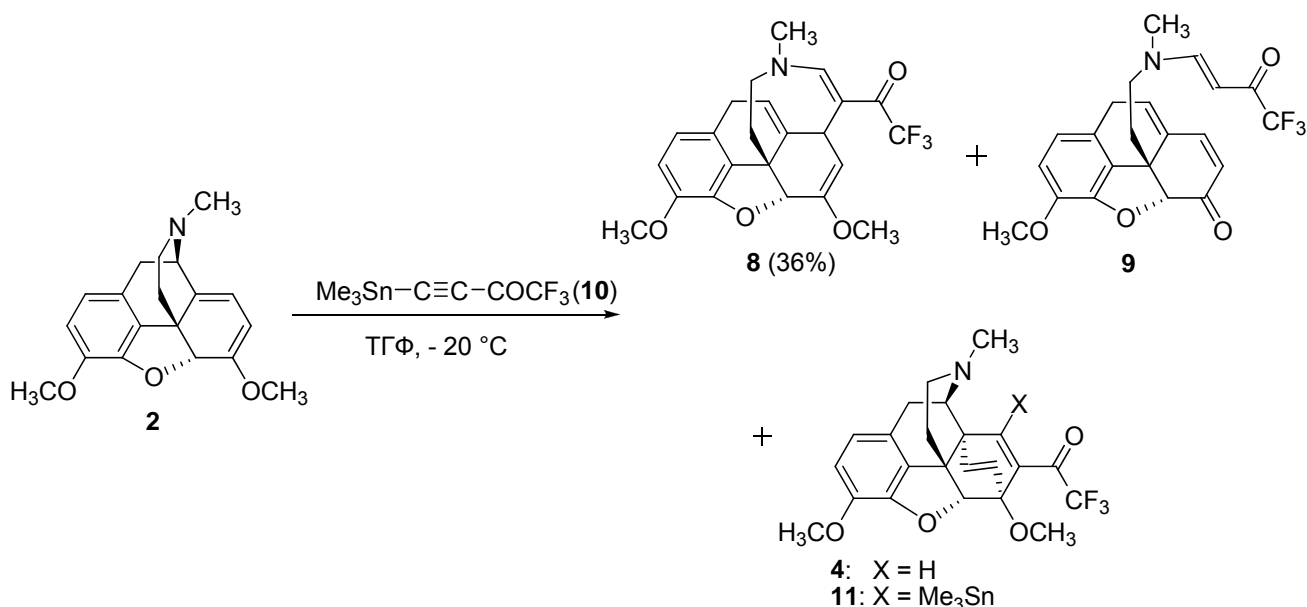


Чтобы избежать нежелательного процесса, приведенного на Схеме 2, мы попытались затруднить нуклеофильную атаку атома азота исходного алкалоида **2** на ацетилен, используя в качестве диенофила **10** - ацетилен, содержащий объемный донорный Me<sub>3</sub>Sn-заместитель (Схема 4). Однако эта реакция привела к получению уже известного кетона **8** в качестве основного продукта (выход 36%). Кроме него в реакционной смеси обнаружены дикетон **9**, целевой [4+2]-аддукт **11**, а также [4+2]-аддукт **4**, не содержащий Me<sub>3</sub>Sn-группы. Последние три соединения были



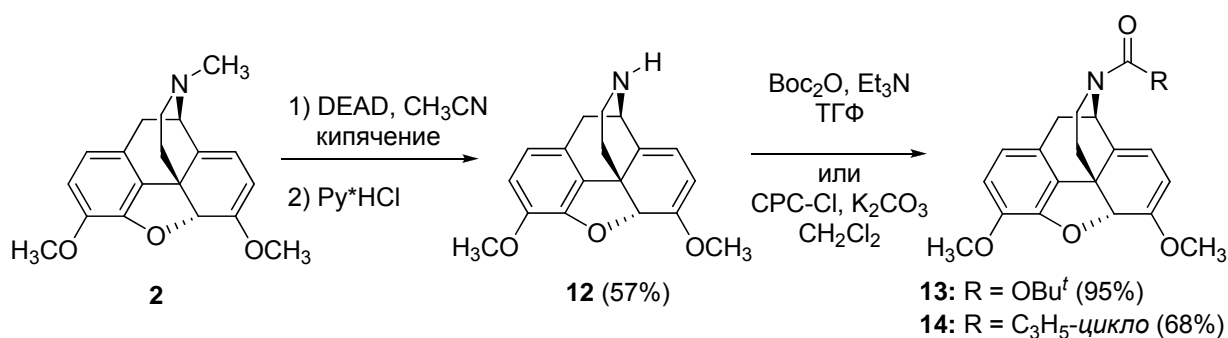
выделены методом препаративной ТСХ с выходом 1-2%. Структура продуктов **11** и **4** было установлено на основании данных ЯМР и масс-спектрометрии.

#### Схема 4.



С целью полного исключения нежелательной нуклеофильной атаки атома азота соединения **2** на электронодефицитный центр ацетиленового диенофила в дальнейшем вместо самого природного алкалоида **2** в реакциях использовались его *N*-ацилированные производные: *N*-*tert*-бутоксикарбонил-*N*-нортебаин (**13**) и *N*-циклопропилкарбонил-*N*-нортебаин (**14**) (Схема 5). *N*-Норпроизводное **12** получали действием на **2** диэтилазодикарбоксилата (DEAD) с последующим ацидолизом. Ацилирование **12** проводили реакцией с ди-*tert*-бутилдикарбонатом ( $\text{Coc}_2\text{O}$ ) или циклопропилкарбонилхлоридом (CPC-Cl).

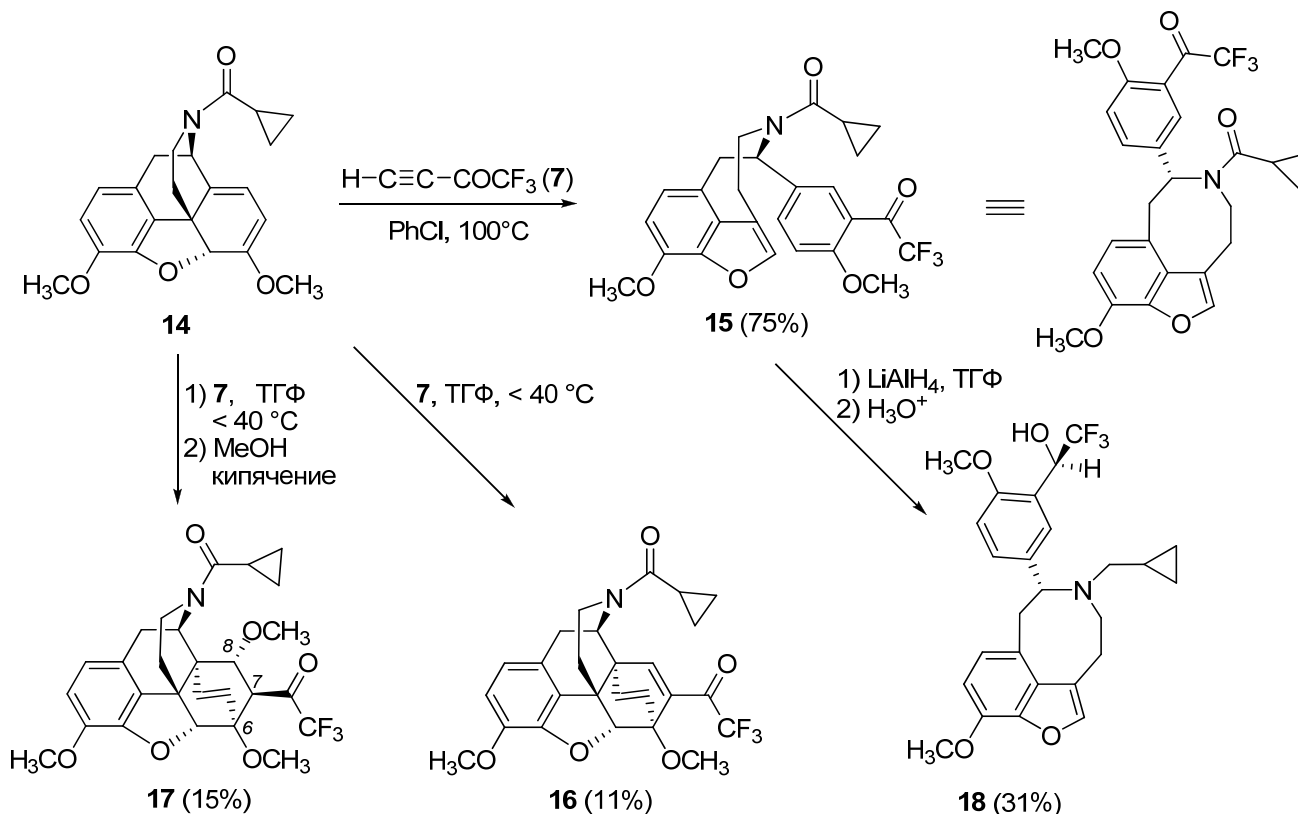
#### Схема 5.



Реакция диена **14** с ацетиленом **7** (Схема 6) в хлорбензоле при нагревании привела к получению кетона **15**. При проведении той же реакции в ТГФ из

реакционной смеси с низким выходом выделен целевой [4+2]-аддукт **16**. Если после проведения реакции в ТГФ растворитель удалить при низкой температуре и остаток подвергнуть кратковременному кипячению в метаноле, то с выходом 15% образуется C(8)-замещенный кетон **17**, продукт присоединения метанола по Михаэлю к сопряженному еноновому фрагменту [4+2]-аддукта **16**.

Схема 6.



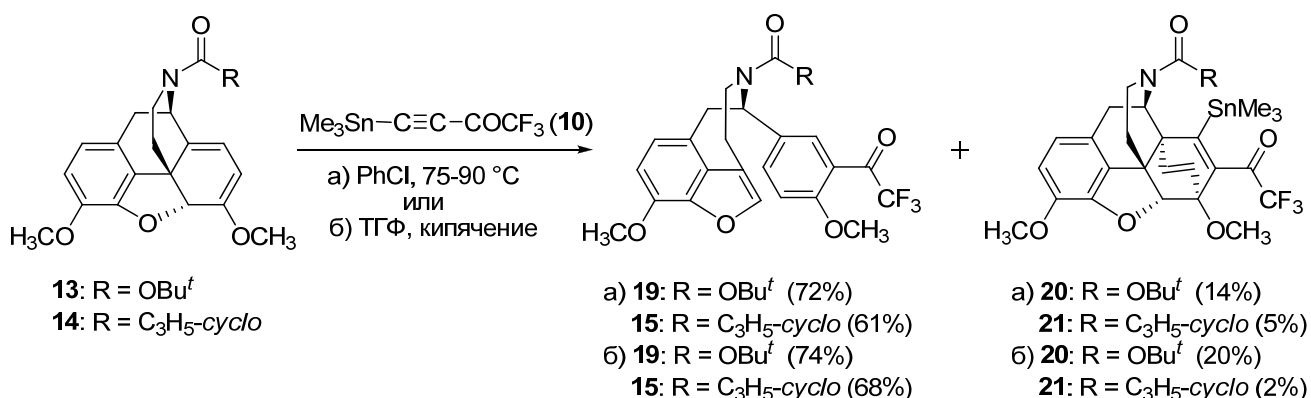
Строение кетона **17** установлено методом РСА. Оказалось, что трифторацетильная группа в нем имеет  $\beta$ -ориентацию. Этот факт не позволяет относить продукт **17** к целевым структурам Бентли, которые должны иметь  $\alpha$ -ориентацию заместителя при C(7).

Согласно данным ЯМР-спектроскопии, соединения **15-17** присутствуют в растворе в виде пары конформеров, что обусловлено присутствием в их молекулах амидных фрагментов. Амидная и кетонная функции в продукте **15** могут быть восстановлены в аминспирт **18** действием  $\text{LiAlH}_4$  в ТГФ. Восстановление карбонильной группы в этих условиях происходит с высокой диастереоселективностью: из реакционной смеси нам удалось выделить единственный продукт **18**, который, согласно данным РСА, имеет *R*-конфигурацию хирального центра при HO-замещенном атоме углерода.

Соединение **15** относится к классу бензофуразоцинов. Оно является продуктом внутримолекулярной термической перегруппировки [4+2]-циклоаддукта **16**, представляющей собой ретро-реакцию Дильса-Альдера. Движущей силой этой реакции является ароматизация 1,4-циклогексадиенового фрагмента, присутствующего в [4+2]-циклоаддуктах диенов **13**, **14** с ацетиленовыми диенофилами.

Так, в реакциях дизамещенного фторсодержащего ацетилена **10** с амидами **13**, **14** в качестве основных продуктов образуются именно бензофуразоциновые производные **15** и **19** (Схема 7). Кроме них из реакционных смесей были выделены также [4+2]-циклоаддукты **20** и **21**, однако с низкими выходами. Структура соединения **20** была подтверждена данными одномерных и двумерных спектров ЯМР, а также методом РСА.

Схема 7.

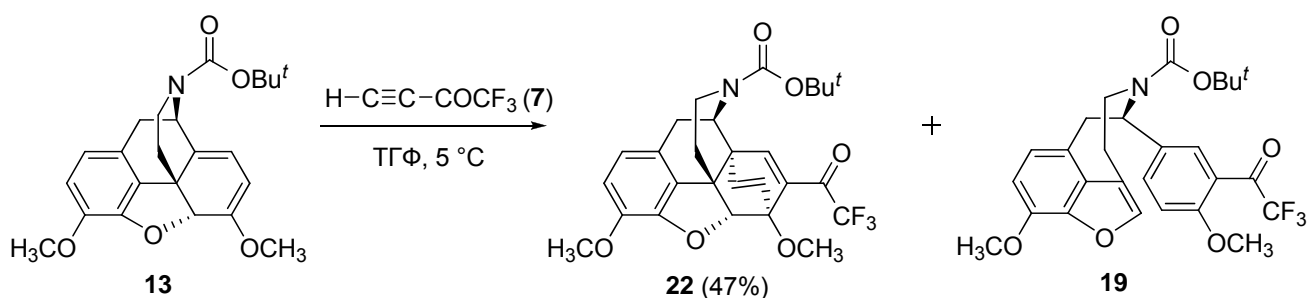


Очевидно, что бензофуразоцины **19** и **15** могут образоваться в реакционных смесях только в результате перегруппировки продуктов **20** и **21**. Однако нам не удалось однозначно установить, происходит ли потеря  $\text{Me}_3\text{Sn}$ -группы до перегруппировки или уже в перегруппированном продукте.

Интересно, что, согласно данным спектров  $^1\text{H}$  ЯМР, амиды **20** и **21**, содержащие  $\text{Me}_3\text{Sn}$ -группу, в отличие от соединений **15-17**, существуют в растворе в виде единственного конформера. Это значительно облегчает их идентификацию методом ЯМР.

Реакция *N*-трет-бутоксикарбонил-*N*-нортебаина (**13**) с монозамещенным ацетиленом **7** (Схема 8) приводит к [4+2]-циклоаддукту **22** в качестве основного продукта (соотношение **22** : **19** = 11:3, судя по  $^1\text{H}$  ЯМР-спектру реакционной смеси). [4+2]-Циклоаддукты **16** и **22** оказались термодинамически нестабильными: при хранении в течение нескольких недель при комнатной температуре они полностью перегруппировались в бензофуразоцины **15** и **19** соответственно.

## Схема 8.



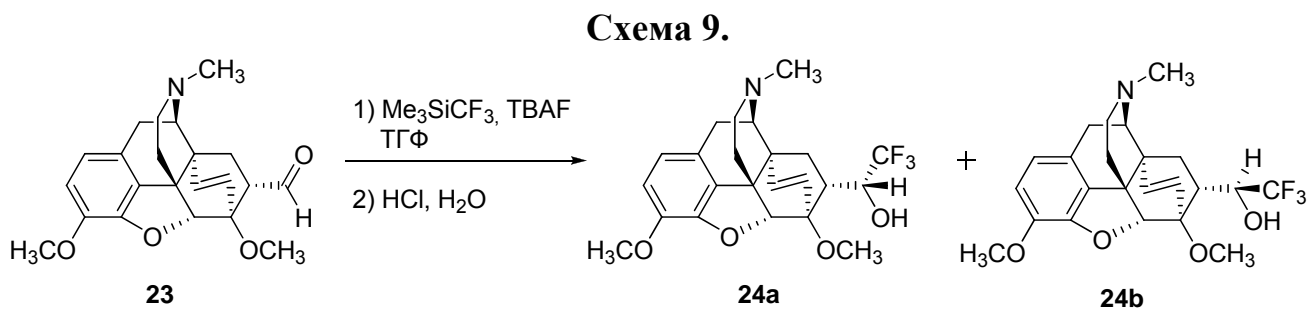
Таким образом, подход к фторсодержащим тевинолам и орвинолам, основанный на использовании реакций [4+2]-циклоприсоединения тебаина (**2**) или его *N*-ацилированных производных с трифторацетиленами оказался малоперспективным. Сам тебаин (**2**) с такими ацетиленовыми диенофилами образует не продукты [4+2]-циклоприсоединения, а аддукты иного типа. Напротив, его *N*-ацилированные производные **13**, **14** легко образуют аддукты Дильса-Альдера, но эти соединения оказались чрезвычайно склонными к внутримолекулярной перегруппировке с образованием производных бензофураозина вследствие ароматизации присутствующего в молекулах аддуктов 1,4-циклогексадиенового фрагмента.

## 2.2. Синтез фторированных орвинолов с использованием реагента Рупперта-Пракаша.

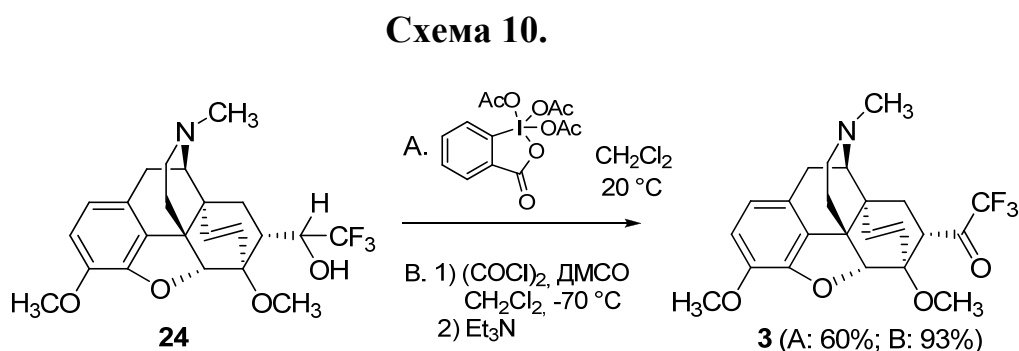
### 2.2.1. Получение 21,21,21-трифтортевинона

21,21,21-Трифтортевинон (**3**) нам удалось получить, используя двухстадийный путь, включающий присоединение реагента Рупперта-Пракаша, Me<sub>3</sub>SiCF<sub>3</sub>, к карбонильной группе тевинола (**23**) – аддукта тебаина (**2**) с акролеином – и последующее окисление образующегося вторичного спирта.

При взаимодействии альдегида **23** с Me<sub>3</sub>SiCF<sub>3</sub> в присутствии фторида тетрабутиламмония (ТВАФ) в ТГФ с последующим гидролизом триметилсилилового эфира образуется 21,21,21-трифтортевинол (**24**) с высоким выходом (92%) в виде смеси (20*R*)- и (20*S*)-эпимеров (**24a** и **24b**) в соотношении 17:1 (Схема 9).



Окисление образующейся смеси вторичных спиртов оказалось нетривиальной задачей. При использовании неорганических окислителей реакция не протекает вообще ( $\text{MnO}_2$ /ацетон,  $\text{KMnO}_4$ /ацетон,  $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7/\text{CH}_3\text{COOH}$ ,  $\text{RuHCrO}_3\text{Cl}$ ) или сопровождается раскрытием эпоксидного мостика 4,5-эпоксиморфинановой структуры ( $\text{CrO}_3/\text{H}_2\text{SO}_4$  или  $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7/\text{H}_2\text{SO}_4$ ). Использование реагента Десса-Мартина для окисления **24** (Схема 10, вариант А) позволяет получить целевой кетон **3** с выходом 60%, однако требует использования колоночной хроматографии для выделения продукта.



Более удобным и дешевым оказался синтез фторированного кетона **3** путем окисления смеси эпимерных спиртов **24** по методу Сверна действием оксалилхлорида и ДМСО (Схема 10, вариант В). Целевой кетон **3** при этом получался из тевинала **23** в две стадии (Схема 9 + Схема 10, вариант В) с общим выходом 85%. На обеих стадиях загрузки реагентов могут составлять десятки граммов.

Молекулярная структура кетона **3** была подтверждена с помощью ЯМР ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$ ) и масс-спектров, а также методом РСА. В частности, было однозначно доказано, что в соединении **3** трифторацетильная группа в положении С(7) имеет необходимую  $\alpha$ -ориентацию.

### 2.2.2. 21,21,21-Трифтортевинолы.

Для получения фторированных тевинолов общей формулы **6** (Схема 1) мы использовали кетон **3** в реакциях с металлоорганическими реагентами.

Оказалось, что многие алкильные литий- и магнийорганические реагенты (*t*-BuLi, *t*-BuMgCl, *n*-PrMgBr, *i*-PrMgBr, *i*-PrLi) не присоединяются по карбонильной группе кетона **3** (Схема 11), а восстанавливают ее с образованием смеси эпимерных 21,21,21-трифтортевинолов (**24a,b**) (Таблица 1).

Схема 11.

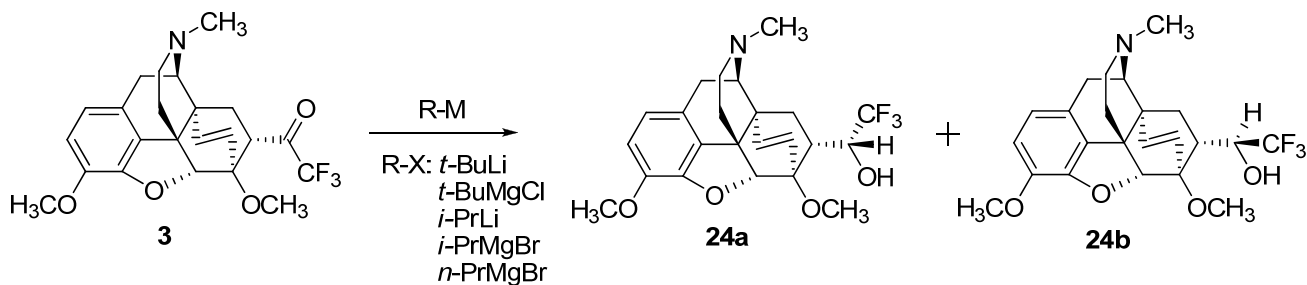


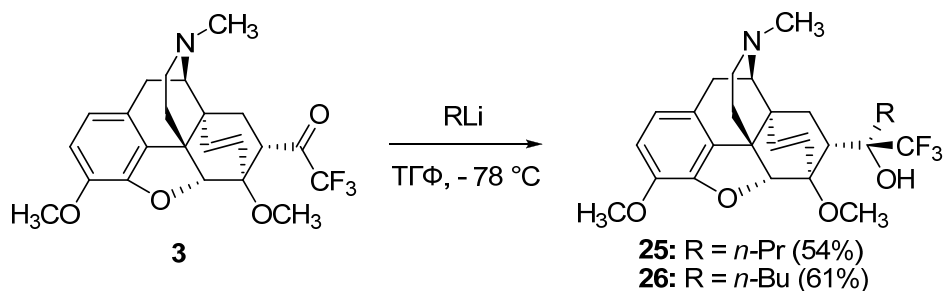
Таблица 1. Зависимость соотношения продуктов **24a** и **24b** от условий реакции кетона **3** с RM.

RM	Условия					Молярное соотношение <b>24a/24b</b> *
	Растворитель	Температура, °C	Добавки	Время реакции, ч	Конверсия кетона <b>3</b> , %	
<i>t</i> -BuLi	ТГФ	- 78 → 0	-	1	100	13/100
<i>t</i> -BuLi	Et <sub>2</sub> O	20	2 экв. <i>t</i> -BuOK	5	82	100/82
<i>t</i> -BuLi	ТГФ	20	10 мол. % ZnCl <sub>2</sub>	6	-	-
<i>t</i> -BuMgCl	Et <sub>2</sub> O	20	-	18	90	40/100
<i>t</i> -BuMgCl	Et <sub>2</sub> O	20	10 мол. % ZnCl <sub>2</sub>	18	86	56/100
<i>t</i> -BuMgCl	ТГФ	20	10 мол. % ZnCl <sub>2</sub>	18	32	30/100
<i>n</i> -PrMgBr	Et <sub>2</sub> O	20	-	0.7	90	40/100
<i>i</i> -PrMgBr	ТГФ	20	10 мол. % ZnCl <sub>2</sub>	18	87	25/100
<i>i</i> -PrLi	ТГФ	20	-	60	87	-/100

\* Состав реакционных смесей и молярное соотношение компонентов смесей устанавливались на основании данных их спектров <sup>19</sup>F ЯМР.

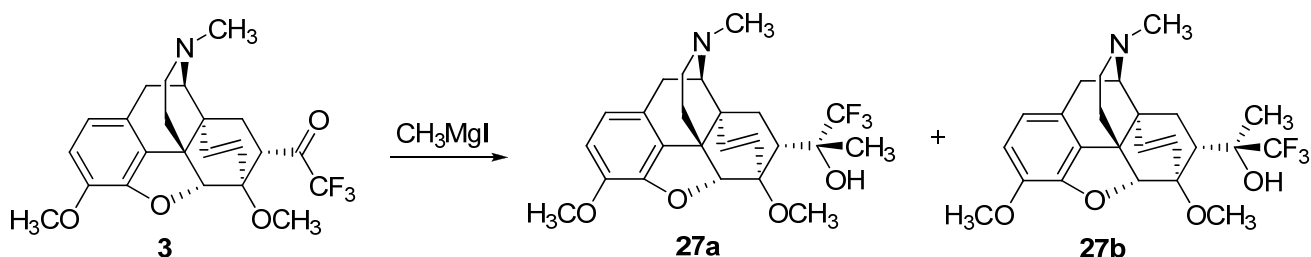
*n*-PrLi и *n*-BuLi способны присоединяться по карбонильной группе кетона **3** стереоселективно с образованием тевинолов **25** и **26**, обладающих (согласно данным PCA) *S*-конфигурацией хирального центра в положении C(20) (Схема 12). В реакции **3** с *n*-PrLi в качестве побочных продуктов образуются также вторичные спирты **24a,b**.

### Схема 12.



В реакции  $\text{CH}_3\text{MgI}$  с трифтортевиноном (**3**) образуется смесь эпимеров **27a** и **27b**, причем их соотношение зависит от присутствия в реакционной смеси галогенидов или алколюлятов металлов (Схема 13, Таблица 2).

### Схема 13.



**Таблица 2.** Зависимость соотношения продуктов **27a** и **27b** от условий реакции кетона **3** с  $\text{CH}_3\text{MgI}$ .

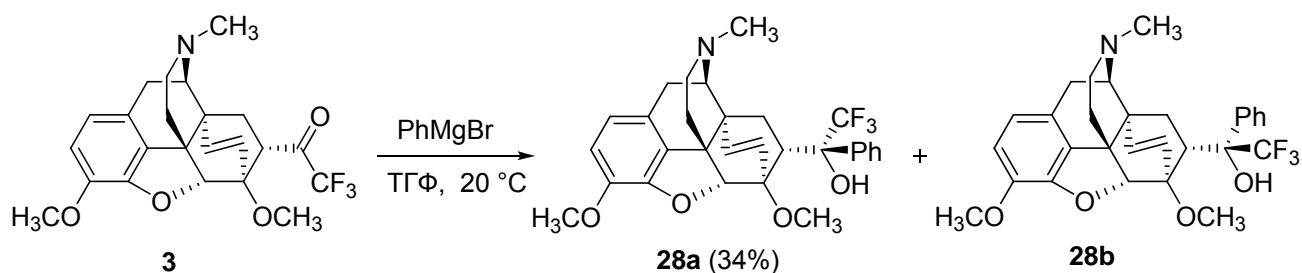
Добавка	Условия					Молярное соотношение <b>27a/27b</b> *
	Соотношение $\text{CH}_3\text{MgI}$ / добавка	Растворитель	Температура, $^\circ\text{C}$	Время реакции, ч	Конверсия кетона <b>3</b> , %	
-		$\text{Et}_2\text{O}$	20	0.25	100	100/67
$\text{MgCl}_2$	1:1	$\text{Et}_2\text{O}$	20	1	85	100/64
<i>t</i> -BuOK	1:1	$\text{Et}_2\text{O}$	20	1	22	100/75
<i>t</i> -BuOK	1:1	$\text{Et}_2\text{O}$ - $\text{C}_6\text{H}_6$ (1:1)	20	1	3	-/-
$\text{MgI}_2$	1:1	$\text{Et}_2\text{O}$	кипячение	5	100	100/100
$\text{MgI}_2$	1:2	$\text{Et}_2\text{O}$	кипячение	5	100	100/86
$\text{MeOMgI}$	1:1	$\text{Et}_2\text{O}$	кипячение	5	100	100/45
$\text{MgI}_2$	1:1	$\text{Et}_2\text{O}$	0	5	100	100/61
$\text{ZnCl}_2$	10:1	$\text{Et}_2\text{O}$	20	5	74	100/29

\* Состав реакционных смесей и молярное соотношение компонентов смесей устанавливались на основании данных их спектров  $^{19}\text{F}$  ЯМР.

Для эписмера **27b** абсолютная конфигурация хирального центра в положении С(20) была установлена методом РСА.

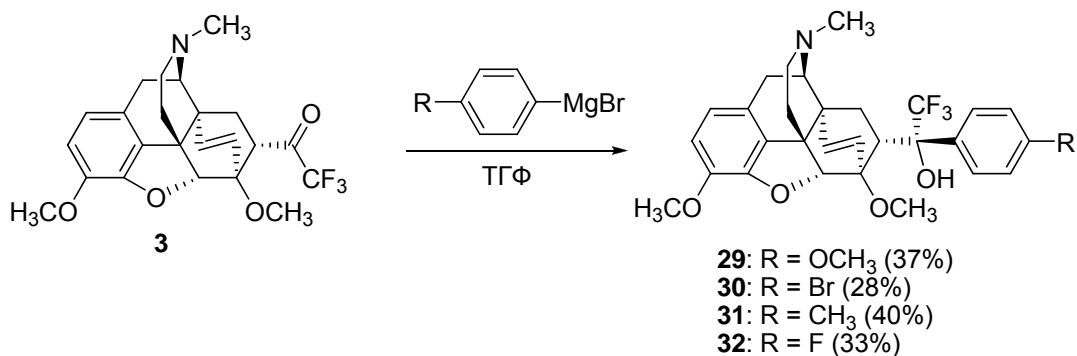
PhMgBr присоединяется к кетону **3** с образованием смеси эписмеров **28a** и **28b** в соотношении 4:3 соответственно (Схема 14). Абсолютная конфигурация хирального центра в положении С(20) эписмера **28a** была доказана методом РСА.

Схема 14.



С другими арильными магниорганическими соединениями 4-RC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>MgBr (R = OCH<sub>3</sub>, Br, CH<sub>3</sub>, F) кетон **3** реагирует более селективно с образованием соответствующих производных **29-32**. Согласно данным РСА все третичные спирты **29-32** представляют собой 20*S*-изомеры.

Схема 15.

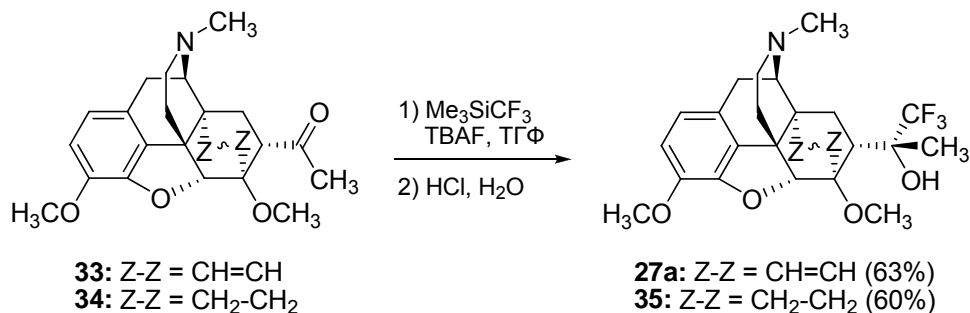


Тевинон (**33**) и 18,19-дигидротевинон (**34**) являются весьма доступными соединениями, т. к. они легко могут быть получены из природного алкалоида **2**, поэтому в некоторых случаях они могут являться удобными альтернативами кетону **3** в качестве исходных соединений для получения фторированных тевинолов и орвинолов. На Схеме 1 этот подход обозначен как путь В.

Кетоны **33** и **34** стереоселективно реагируют с Me<sub>3</sub>SiCF<sub>3</sub> с образованием (20*R*)-изомеров **27a** и **35** (Схема 16). Однако в случае кетонов **5**, содержащих другие С(20)-алкильные заместители (**5**: R = *n*-Bu, *i*-Bu, *i*-Pr), реакция с (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>SiCF<sub>3</sub> не происходит вообще.

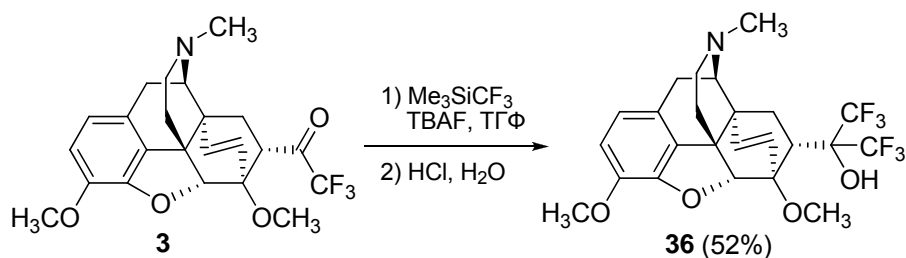


### Схема 16.



Однако к карбонильной группе самого 21,21,21-трифтортевинона (**3**) реагент Me<sub>3</sub>SiCF<sub>3</sub> присоединяется легко с образованием гексафторированного тевинола **36** после гидролиза промежуточно образующегося триметилсилилового эфира (Схема 17).

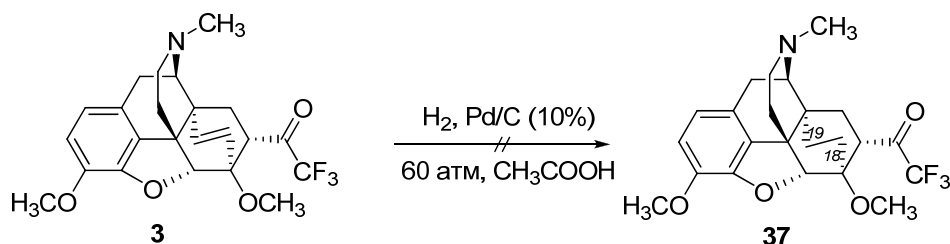
### Схема 17.



Производные тевинолов и орвинолов, содержащие в положении С(18)-С(19) насыщенный фрагмент вместо двойной углерод-углеродной связи, представляют большой интерес, поскольку гидрирование кратной связи в этом положении способно оказывать существенное влияние на фармакологическую активность соединений [Bentley, K. W. *et al.* // J. Amer. Chem. Soc. – 1967. – V. 89. – No. 13. – P. 3273–3280]. Использование кетона **34** в качестве исходного соединения представляет собой единственный на данный момент подход к получению 21,21,21-трифтортевинолов и 21,21,21-трифторорвинолов, содержащих гидрированный фрагмент в положении С(18)–С(19). Первым таким соединением стал фторсодержащий тевинол **35**, полученный нами в соответствии со схемой 16. Этот результат делает кетон **34** важным прекурсором для получения 18,19-дигидро-21,21,21-трифтортевинолов, хотя, естественно, круг таких производных ограничен структурами, содержащими в положении С(20) метильную группу, изначально присутствующую в исходном кетоне **34**.

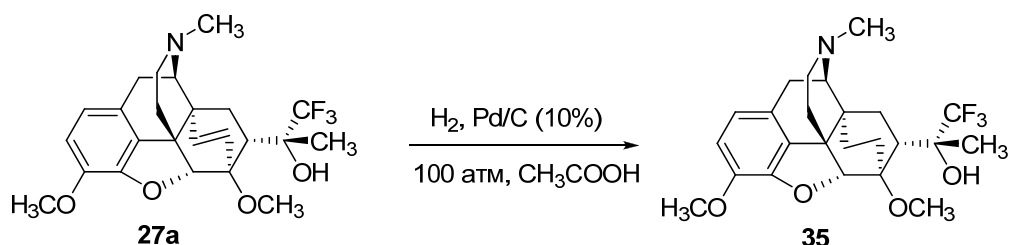
Чтобы преодолеть это ограничение была предпринята попытка прогидрировать кетон **3** с целью синтеза фторированного 18,19-дигидрокетона **37**, который мог бы стать общим предшественником 18,19-дигидро-21,21,21-трифтортевинолов. Однако гидрирование кетона **3** не происходило в условиях, типичных для гидрирования его нефторированного аналога **33** ( $H_2$ , 10%-ный Pd/C, 60 атм, 50 °С, 60 ч).

Схема 18.



В спирте **27a** двойная связь в положении C(18)–C(19) восстанавливается ( $H_2$ , 10%-ный Pd/C, 100 атм, 50 °С), однако конверсия субстрата в течение 100 ч составила лишь 25% (Схема 19).

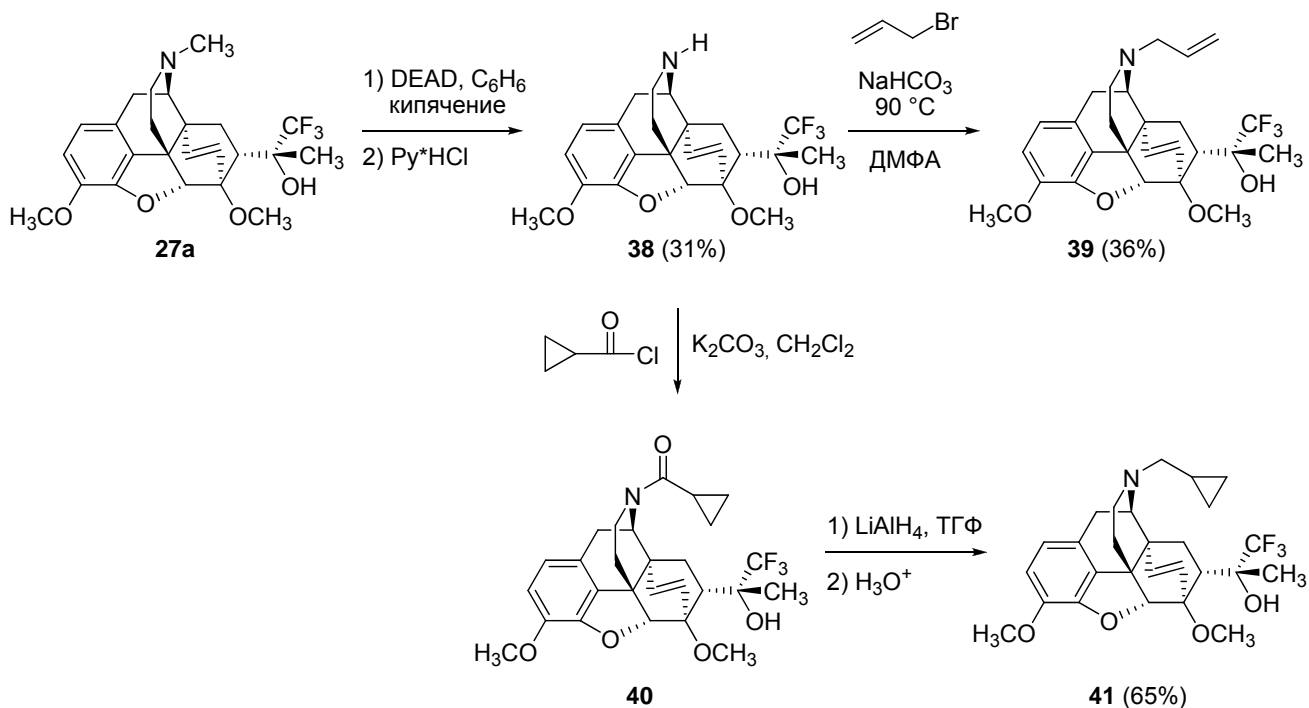
Схема 19.



### 2.2.3. N-Деметилирование 21,21,21-трифторзамещенных производных. Функционализация положения N(17).

Заместитель в положении N(17) в тевинолах и орвинолах является важнейшим фармакофорным фрагментом, зачастую обуславливающим профиль активности опиоидного лиганда. Поэтому в работе были исследованы возможности варьирования заместителя в положении N(17) фторированных тевинолов.

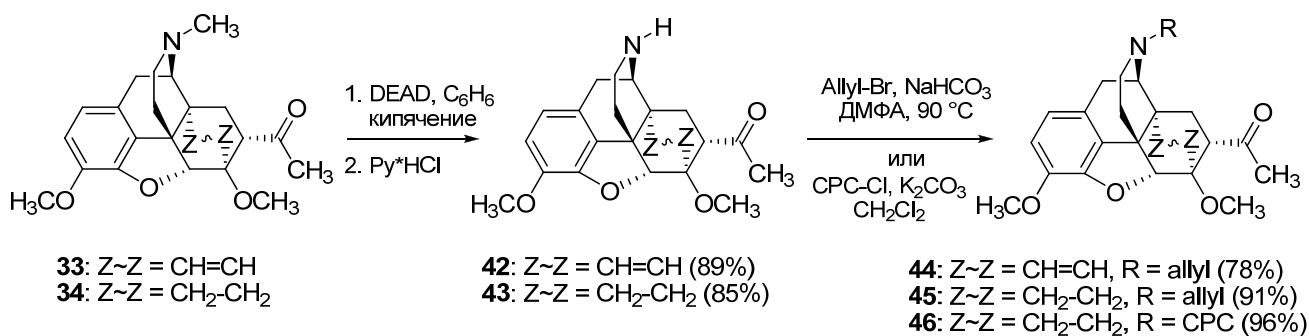
### Схема 20.



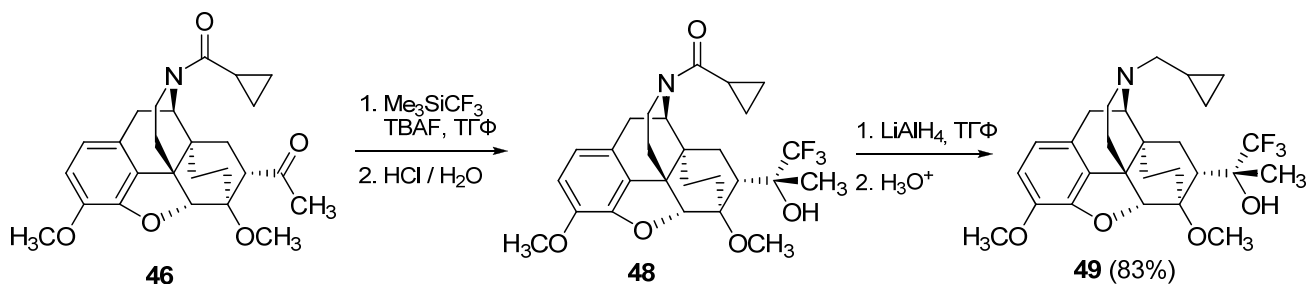
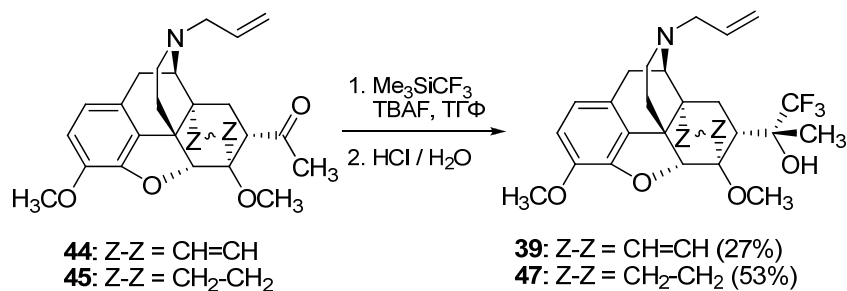
20-Метил-21,21,21-трифтортевинол (**27a**) *N*-деметируется действием диэтилазодикарбоксилата (DEAD) с последующей обработкой гидрохлоридом пиридина с образованием *N*-норпроизводного **38** (Схема 20). Последнее действием аллилбромидом и циклопропилкарбонилхлоридом было превращено в соединения **39** и **40**, содержащие при атоме азота важные с фармакологической точки зрения аллильный заместитель или циклопропилкарбонильную (CPC) группу, которая далее может быть восстановлена в циклопропилметильный (CPM) фрагмент (продукт **41**).

Альтернативным подходом к получению *N*-замещенных фторированных тевинолов является синтез *N*-замещенных производных тевинона (**44**) или 18,19-дигидротевинона (**45**, **46**) (Схема 21) и дальнейшее их трифторметилирование по положению C(20) с помощью реагента Рупперта-Пракаша, приводящее к **39**, **47**, **49** (Схема 22).

### Схема 21.



### Схема 22.

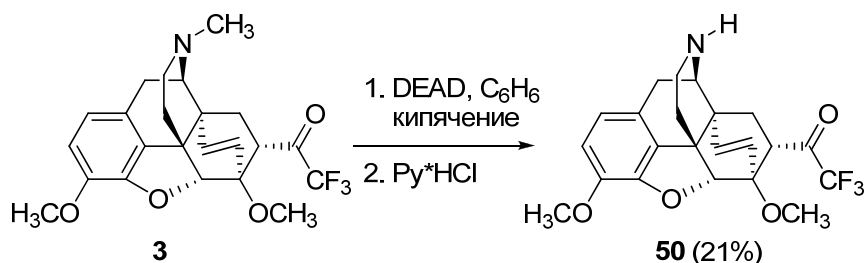


Важно отметить, что заместители в положении *N*(17) кетонов **44-46** не влияют на стереохимический результат реакции присоединения Me<sub>3</sub>SiCF<sub>3</sub> к карбонильной группе. Данные РСА структуры **47** подтверждают ее 20*R*-конфигурацию, а сравнение <sup>1</sup>H ЯМР спектров соединений **47** и **49** говорит о том, что оба они имеют одинаковую конфигурацию хирального центра при C(20).

На примере синтеза соединения **39** при сравнении выходов в двух синтетических последовательностях мы выяснили, что второй подход (Схема 22) является предпочтительным.

21,21,21-Трифтортевинон (**3**) также может быть *N*-деметилован описанным выше способом (Схема 23). Однако выход образующегося *N*-норпроизводного **50** низкий.

### Схема 23.

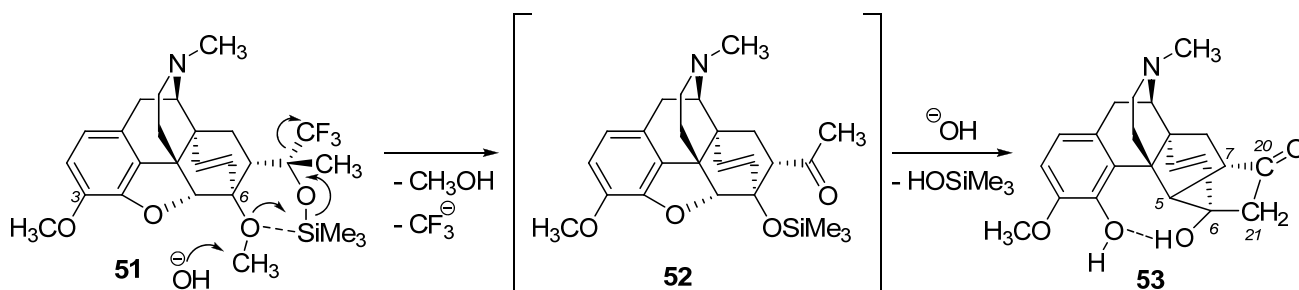


#### 2.2.4. *O*-Деметилирование 21,21,21-трифтортевинолов.

3-*O*-Деметилирование 21,21,21-трифтортевинолов является необходимым этапом на пути к 21,21,21-трифтортевинолам. В случае нефторированных аналогов такой переход, как правило, приводит к повышению анальгетической активности соединений.

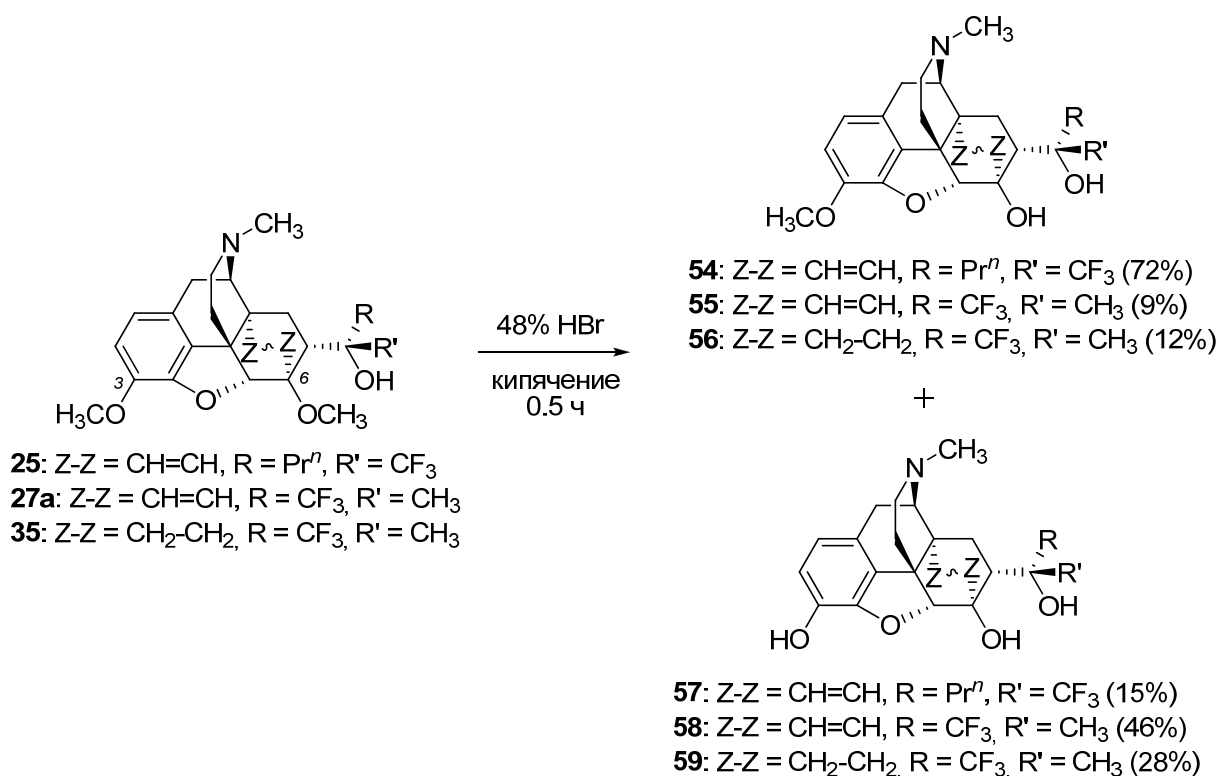
Попытки 3-*O*-деметилирования дигидротевинола **35** действием КОН в диэтиленгликоле при 180-200 °С к желаемому результату не привели. При введении в эту реакцию триметилсилилового эфира **51** был получен единственный продукт **53**, который не содержал атомов фтора. Строение его удалось установить методом РСА. Мы полагаем, что триметилсилильная группа в исходном тевиноле **51** облегчает нуклеофильную атаку  $\text{OH}^-$  на 6- $\text{MeO}$ -группу (например, за счет образования интермедиата с пентакоординированным атомом кремния), что приводит к 6-*O*-деметилированию и элиминированию  $\text{CF}_3$ -аниона (Схема 24). Дальнейшая перегруппировка промежуточно образовавшегося 6-триметилсилилового эфира тевинона **52** в щелочной среде протекает согласно [Bentley, K. W. *et al.* // J. Amer. Chem. Soc. – 1967. – V. 89. – No. 13. – P. 3312-3321] и приводит к продукту **53**.

Схема 24.



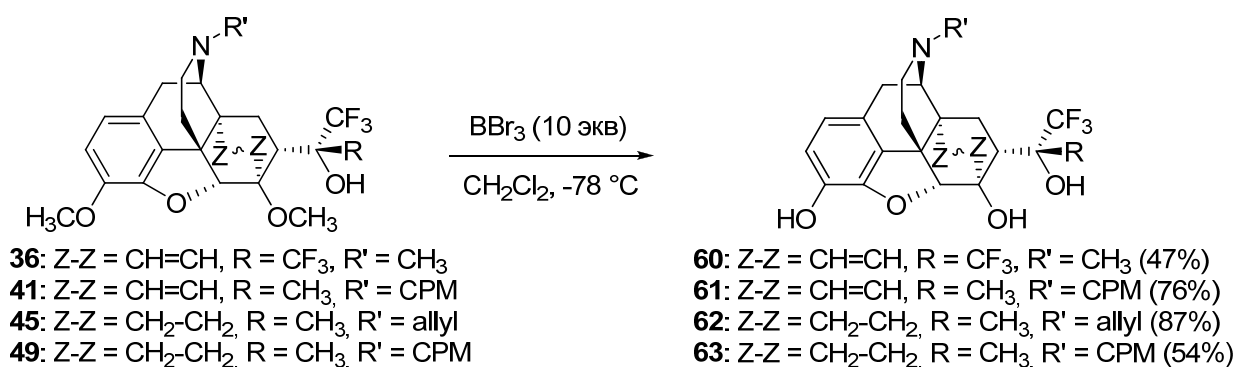
Используя другие известные методы расщепления простых эфиров, в частности, действием концентрированной  $\text{HBr}$ , были получены 6-*O*-нортевинолы **57-59** (Схема 25). *O*-Деметилирование протекает по положениям С(3) и С(6), причем сначала происходит 6-*O*-деметилирование исходных 21,21,21-трифтортевинолов, о чем свидетельствует присутствие в реакционных смесях 6-*O*-нортевинолов зачастую в качестве минорных продуктов реакций. Молекулярная структура одного из них (**56**) была доказана методом РСА.

### Схема 25.



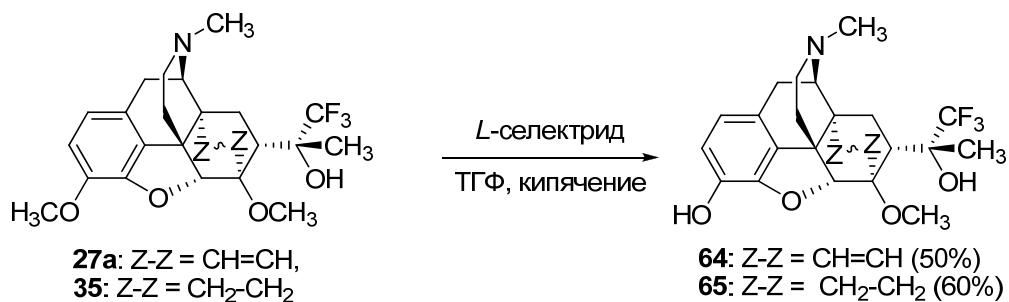
При использовании 10 экв. VBr<sub>3</sub> также можно провести полное *O*-деметилирование 21,21,21-трифтортевинолов с образованием 6-*O*-норортевинолов **60-63** (Схема 26). Соответствующие 6-*O*-нортевинолы присутствуют в реакционной смеси в следовых количествах

### Схема 26.



Задача селективного 3-*O*-деметилирования 21,21,21-трифтортевинолов решается с помощью *L*-селектрида [трис(*втор*-бутил)боргидрида лития]. В частности, тевинол **27a** и 18,19-дигидроттевинол **35** *O*-деметилируются селективно по положению С(3) с образованием целевых 21,21,21-трифторортевинолов **64** и **65** (Схема 27).

### Схема 27.



### 3. Фармакологическая активность 21,21,21-трифторорвинолов.

Исследование фармакологической активности 21,21,21-трифторорвинолов проводилось с целью доказательства их способности проявлять свойства лигандов опиоидных рецепторов и выявления диапазона возможных профилей активности. Изучению были подвергнуты гидрохлориды некоторых соединений, полученных в данной работе, большинство из которых проявило различные виды специфической фармакологической активности. Полученные результаты проиллюстрированы ниже на примере двух соединений (273Н и 326Н), которые наглядно демонстрируют диапазон профилей фармакологической активности, которые можно ожидать от производных 21,21,21-трифторорвинолов, и степень выраженности соответствующих эффектов (активность соединений).

Исследование было выполнено в отделе психофармакологии Института фармакологии им. А. В. Вальдмана ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П.Павлова к.б.н. И.В.Белозерцевой под руководством д.м.н., профессора Э.Э.Звартау. Используя тест Tail-flick, оценивающий нормальную болевую чувствительность к термическому воздействию пучка сфокусированного света, исследовалось влияние испытуемых соединений на латентный период отдергивания хоста у самцов мышей стока Swiss (питомник "Рапполово", Санкт-Петербург). Эффект оценивали через 30, 60, 120 и 180 минут после подкожного введения водных растворов испытуемого соединения в объеме 10 мл/кг в дозах 0.01, 0.1, 1 и 10 мг/кг. В качестве позитивного контроля использовали агонист опиоидных рецепторов морфин (в дозах 0.1, 1 и 10 мг/кг) и антагонист опиоидных рецепторов налоксон (в дозе 1 мг/кг).

Соединение 273Н показало выраженный анальгетический эффект, сопоставимый с морфином, и в дозе 10 мг/кг вызывало 100% анальгезию у всех животных. В дозе 1 мг/кг оно вызывало 100% анальгезию у 56% животных, в то время как морфин в этой же дозе вызывал полную анальгезию только у 22% животных. Продолжительность анальгетического эффекта 273Н составляла не менее 3 ч. У всех животных, получавших 273Н в дозе 10 мг/кг, наблюдался

«морфиноподобный» эффект Штрауба (эрекция хвоста), являющийся косвенным свидетельством опиоидергического механизма действия соединения. Налоксон, антагонист опиоидных рецепторов, введенный в дозе 1 мг/кг за 15 минут до 273Н, препятствовал проявлению его анальгетического действия соединения 273Н. Это является прямым доказательством того, что соединение 273Н является агонистом опиоидных рецепторов. В свою очередь, соединение 326Н, введенное в дозах 5 или 10 мг/кг за 30 минут до введения морфина, препятствовало проявлению анальгетического эффекта морфина; аналогичным образом действовал налоксон в дозе 1 мг/кг. Этот результат свидетельствует о том, что соединение 326Н также является лигандом опиоидных рецепторов, обладающим свойствами антагониста.

Таким образом, проведенные фармакологические исследования подтвердили выдвинутую нами изначально гипотезу о том, что фторсодержащие орвинолы являются потенциальными опиоидными лигандами. Показано также, что среди них могут быть обнаружены лиганды с разными профилями активности – от агонистической до антагонистической.

## ВЫВОДЫ

1. Взаимодействие природного алкалоида тебаина с 1-(трифторацетил)ацетиленами приводит не к образованию [4+2]-циклоаддуктов, а к продуктам нуклеофильной атаки атома азота алкалоида на терминальный углеродный атом электронодефицитного ацетиленового фрагмента диенофила. Для успешного образования [4+2]-циклоаддуктов необходимо понижать нуклеофильность атома азота алкалоида, превращая тебаин в его *N*-ацил-*N*-норпроизводные.
2. [4+2]-Циклоаддукты производных тебаина с 1-(трифторацетил)ацетиленами неустойчивы из-за наличия в их структуре 1,4-циклогексадиенового фрагмента и, вследствие склонности последнего к ароматизации, легко претерпевают внутримолекулярную перегруппировку в производные бензофураозина (ретро-реакция Дильса-Альдера). Фиксация [4+2]-циклоаддуктов возможна путем присоединения нуклеофила к сопряженному еноновому фрагменту в этих молекулах (реакция Михаэля).
3. Взаимодействие тевиналя ([4+2]-циклоаддукта тебаина с акролеином) с  $\text{CF}_3\text{SiMe}_3$  с последующим окислением образующейся смеси эпимерных спиртов представляет собой удобный метод получения 21,21,21-трифтортевинона – ключевого промежуточного соединения в синтезе 21,21,21-трифторзамещенных тевинолов и орвинолов.



4. Взаимодействие 21,21,21-трифтортевинона с магний- и литийорганическими соединениями приводит к образованию смеси С(20)-эпимерных спиртов (21,21,21-трифтортевинолов) с преобладанием одного из эпимеров. Реакция часто сопровождается восстановлением карбонильной группы исходного 21,21,21-трифтортевинона.
5. *O*-Деметилирование 21,21,21-трифтортевинолов приводит к получению 21,21,21-трифтортевинолов, причем под действием  $\text{NBr}$  и  $\text{VBr}_3$  оно протекает в первую очередь по положению С(6); 3-*O*-деметилирование происходит при действии *L*-селектрида; в щелочной среде происходит перегруппировка исходного соединения, сопровождающаяся потерей  $\text{CF}_3$ -группы.
6. Структурное разнообразие получаемых 21,21,21-трифтортевинолов может быть достигнуто путем использования в качестве исходного соединения не только 21,21,21-трифтортевинона, но и в некоторых случаях тевинона или 18,19-дигидротевинона, а также варьированием заместителей в морфинановом каркасе на различных стадиях синтеза (замена заместителя в положении *N*(17), *O*-деметилирование).
7. 21,21,21-Трифтортевинолы представляют собой новый класс соединений, способных проявлять свойства лигандов опиоидных рецепторов.

**Основное содержание диссертации изложено в следующих публикациях:**

1. **Sandulenko, I. V.** 21,21,21-Trifluorothevinone: the straightest way to fluorinated thevinols and orvinols / I.V. Sandulenko, E. S. Kovaleva, A. S. Peregudov, V. N. Kalinin, S. K. Moiseev // ChemistrySelect – 2016. – V. 1. – No. 5. – P. 1004-1005.
2. **Sandulenko, I. V.** Reactions of thebaine derivatives with trifluoroacetylenes: [4+2]-addition solely / I.V. Sandulenko, D. V. Semenova, M. V. Zelentsova, S. K. Moiseev, A. B. Koldobskii, A. S. Peregudov, I. S. Bushmarinov, V. N. Kalinin // J. Fluor. Chem. – 2016. – V. 189. – P. 7-12.
3. Eremin, D.B. Tandem high resolution electrospray ionization mass spectrometry of fluorinated thevinols and 18,19-dihydrothevinols / D. B. Eremin, V. I. Kadentsev, **I. V. Sandulenko**, S. K. Moiseev // J. Anal. Chem. – 2015. – V. 70. – No. 13. – P.1561-1568.
4. Патент № 2503677, РФ, МПК С07D489/12. 3,6-Диметокси-17-метил-7 $\alpha$ -(трифторацетил)-4,5 $\alpha$ -эпокси-6 $\alpha$ ,14 $\alpha$ -этноизоморфинан и способ его получения / С. К. Моисеев, В. Н. Калинин, **И. В. Сандуленко**; ИНЭОС РАН. – RU2503677 С1; заявл. 21.08.2012; опубл. 10.01.2014, бюл. № 1.
5. Патент № 2503678, РФ, МПК С07D489/12. 7 $\alpha$ -(1-Гидрокси-2,2,2-трифторэтил)-17-метил-3,6-диметокси-4,5 $\alpha$ -эпокси-6 $\alpha$ ,14 $\alpha$ -этноизо-

- морфинан и способ его получения / С. К. Моисеев, В. Н. Калинин, **И. В. Сандуленко**; ИНЭОС РАН. – RU2503678 С1; заявл. 21.08.2012; опубл. 10.01.2014, бюл. № 1.
6. Патент № 2506265, РФ, МПК C07D 489/12, A61K 31/485, A61P 25/04 Фторсодержащие производные тевинола и орвинола и способы их получения (варианты). / С. К. Моисеев, В. Н. Калинин, **И. В. Сандуленко**; ИНЭОС РАН. – RU2506265 С1; заявл. 21.08.2012; опубл. 10.01.2014, бюл. № 4.
  7. **Сандуленко, И. В.** Аддукты тебаина с трифторацетилацетиленами / И. В. Сандуленко, С. К. Моисеев, П. В. Петровский, А. Ф. Смольяков, В. Н. Калинин // Всероссийская конференция по органической химии (посвящается 75-летию со дня основания Института органической химии им. Н.Д.Зелинского), Москва, 25-30 октября 2009 г. Сборник тезисов докл. – 2009. – С. 371.
  8. **Сандуленко, И. В.** Стереоселективность образования C(20)-хирального центра в трифтортевинолах / И. В. Сандуленко, Е. С. Ковалева, И. С. Бушмаринов, С. К. Моисеев, В. Н. Калинин // 1-я Российская конференция по медицинской химии (MedChem Russia-2013), Россия, Москва, 8-12 сентября 2013 г. Сборник тезисов. – 2013. – С. 256.
  9. **Сандуленко, И. В.** C(21)-фторированные тевинолы и орвинолы / И. В. Сандуленко, С. К. Моисеев, В. Н. Калинин // XI всероссийская конференция «Химия фтора» (посвящается 110-летию со дня рождения академика И. Л. Кнунянца), Россия, Москва, 26-30 июня 2016 г. Тезисы докл. – 2016. – С. 96.