



БИКТАГИРОВ ИЛЬГИЗ МАРАТОВИЧ

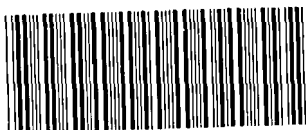
**ЛЕВОГЛЮКОЗЕНОН В СИНТЕЗЕ СОЕДИНЕНИЙ ИРИДОИДНОЙ
ТОПОЛОГИИ**

02.00.03 - Органическая химия

10 МАЯ 2017

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук



006656264

Уфа 2017

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Уфимском Институте химии Российской академии наук и Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный университет».

Научный руководитель:

Файзуллина Лилия Халитовна
кандидат химических наук, доцент, старший научный сотрудник лаборатории фармакофорных циклических систем Федерального государственного бюджетного учреждения науки Уфимского Института химии Российской академии наук

Официальные оппоненты:

Ахметова Випра Рахимовна
доктор химических наук, профессор, старший научный сотрудник лаборатории гетероатомных соединений Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института нефтехимии и катализа Российской академии наук

Сунагатуллина Алиса Шамильевна
кандидат химических наук, доцент кафедры биохимии и технологии микробиологических производств Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет»

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физиологически активных веществ Российской академии наук

Защита диссертации состоится 16 июня 2017 г. в 14.00 часов на заседании диссертационного совета Д 002.004.01 на базе Федерального государственного бюджетного учреждения науки Уфимского Института химии Российской академии наук по адресу: 450054, Башкортостан, г. Уфа, проспект Октября, 71, зал заседаний. Тел./факс: (347)2356066. E-mail: chemorg@anrb.ru.

С диссертацией и авторефератом диссертации можно ознакомиться в научной библиотеке Уфимского научного центра РАН и на сайте: <http://www.chem.anrb.ru>.

Автореферат разослан «28» апреля 2017 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета

доктор химических наук, профессор



Ф.А. Валеев

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Левоглюкозеноп [1,6-ангидро-3,4-дидезокси-β-D-пираноз-3-ен-2-он] – еноп углеводной природы, получаемый катализируемым кислотами пиролизом целлюлозы, находит все большее применение в органическом синтезе. Наряду с традиционными направлениями использования открываются новые возможности его применения в химии. В последнее время некоторые производные левоглюкозенона привлекают внимание в качестве растворителей для „зеленой“ химии. Это обстоятельство с учетом его доступности позволяет сделать предположение о перспективах промышленного производства и, как следствие, дальнейшего развития традиционных областей его применения для получения аминсахаров, хиральных карбо- и гетероциклических производных, а также в синтезе природных соединений, перспективных для создания лекарственных средств. С этой точки зрения доступные аддукты Дильса-Альдера левоглюкозенона и 1,3-диенов по своему строению близки к иридоидам – терпенам, обладающим высокой и разносторонней биологической активностью. Учитывая тот факт, что в литературе регулярно публикуются сведения о новых иридоидах с разнообразной структурой можно прогнозировать высокую вероятность проявления биологической активности у соединений, обладающих гликозилированным цис-2-оксацикло[4.3.0] нонановым остовом. Поэтому разработка методов синтеза биологически активных соединений на основе левоглюкозенона или модификация известных его производных в этом направлении является актуальной задачей, как для развития методологии органического синтеза, так и для практического приложения полученных результатов.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Уфимского Института химии Российской академии наук по теме: «Направленные синтезы биоактивных природных соединений и аналогов» (№ 01201152193), «Разработка методов получения хиральных циклических соединений на основе 1,6-ангидросахаридов» (№ 01201458027), при финансовой поддержке ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России на 2009-2013» (госконтракт №14.740.11.0367), РФФИ (гранты № 11-03-97024-р_поволжье_а, №14-03-97007-р_поволжье_а, №14-03-31367 мол_а), программы Президиума РАН «Разработка методов получения химических веществ и создание новых материалов».

Цель работы. Разработка подходов и синтез соединений иридоидной топологии на основе доступных хиральных аддуктов Дильса-Альдера левоглюкозенона и 1,3-диенов.

Научная новизна. На основе аддуктов Дильса-Альдера левоглюкозенона и 1,3-диенов разработаны способы сужения циклогексенового кольца в циклопентановый. В ходе работы впервые обнаружена способность диоксоланового производного аддукта Дильса-Альдера левоглюкозенона и пиперилена к аутоокислению. Предложен способ аллильного окисления аддуктов Дильса-Альдера левоглюкозенона с 1,3-бутадиеном, пипериленом и изопреном, а также некоторых их производных действием $\text{CrO}_3 \cdot 2\text{Ru}$. Установлено, что аллильное окисление реализуется только при отсутствии электроноакцепторной группы в γ-положении к двойной связи. Для выяснения влияния размера гетероциклической части иридоидов на биологическую активность получен

гликозид, обладающий γ -лактольным фрагментом. Из 4-бензилокси-2-тозилдоксипроизводного левоглюкозенона разработан «сульфонатный» способ получения изолевоглюкозенона, на основе которого в две стадии синтезирован 4,4-диметил-3-нитро-10,11-диоксатрицикло[6.2.1.0^{2,6}]ундец-5-ен-7-он, обладающий бициклическим придоидным каркасом.

Практическая значимость. На основе аддуктов Дильса-Альдера левоглюкозенона и 1,3-диенов получены аналоги придоидов и хиральные производные циклопентаноидов. Перспективные для использования в синтезе природных циклопентаноидов. С целью изучения взаимосвязи структура–активность осуществлен синтез соединений, обладающих гликозилированным γ -лактольным фрагментом.

На основе левоглюкозенона разработан новый способ получения изолевоглюкозенона; предложен 2-х стадийный путь синтеза соединения, обладающего бициклическим придоидным каркасом. Получен ряд соединений придоидной топологии, из которых путем расчетных методов отобраны лидерные представители, направленные для оценки противоопухолевой активности. Спектральные характеристики полученных соединений представляют справочный материал для использования в лабораторной практике.

Апробация работы. Материалы диссертационной работы доложены на IV Студенческой научно-практической конференции «Иностранный язык в профессиональной коммуникации» (г. Уфа, 2014 г.), XVII Молодежной школо-конференции по органической химии «Современные проблемы органической химии» (г. Екатеринбург, 2014 г.), IX Всероссийской научной интернет-конференции «Интеграция науки и высшего образования в области био- и органической химии и биотехнологии» (г. Уфа, 2015 г.), Всероссийской молодежной конференции «Проблемы и достижения химии кислорода- и азотсодержащих биологически активных соединений» (г. Уфа, 2016 г.).

Публикации. По материалам диссертации опубликованы 6 статей в российских научных журналах, рекомендованных ВАК, тезисы 4 докладов на конференциях.

Личный вклад автора состоит в планировании и проведении экспериментальных исследований, обсуждении и обработке полученных данных, подготовке научных статей и тезисов к публикации и апробации работы.

Объем и структура работы. Диссертационная работа состоит из введения, 3 глав, выводов и содержит 140 страниц машинописного текста, 2 таблицы, а также список цитированной литературы из 158 наименований.

Автор выражает глубокую благодарность доктору химических наук, профессору, заведующему лабораторией фармакофорных циклических систем УфИХ РАН Валееву Фариду Абдулловичу за постоянное внимание и помощь при выполнении и оформлении работы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

1. Модификация аддуктов Дильса-Альдера левоглюкозенона и 1,3-диенов в соединения иридоидной топологии

Использование левоглюкозенона в тонком органическом синтезе основано на его высокой реакционной активности, сочетающейся с надежной стереоконтролирующей способностью в различных превращениях. Хиральные синтетические блоки, полученные на основе левоглюкозенона, нашли применение в синтезе мощного нейротоксина - тетродотоксина (ТТХ), простаноидов, аналога саркодиктинина А по циклу А, резерпина и других биологически активных соединений. Получаемые в одну стадию аддукты Дильса-Альдера левоглюкозенона и 1,3-диенов, содержащие в своей структуре фрагменты циклогексена и углеводного остатка, являются привлекательными объектами для исследования возможности их использования в синтезе соединений иридоидной топологии.

Иридоиды — важный класс широко распространенных в природе терпеноидов, входящих в состав лекарственных растений, издавна используются для лечения различных болезней. Они обладают противовоспалительной, фунгицидной, альгицидной, противоопухолевой, антиоксидантной, антибиотической, нейропротекторной, иммуносупрессорной и многими другими видами активности. Подобная широта биологического действия в определенной степени объясняется структурным разнообразием этих циклопентановидов, которую обобщает формула на рис. 1.

Отмеченная особенность иридоидов позволяет сделать предположение о наличии биологической активности у соединений, обладающих гликозилированным цис-2-оксабицикло[4.3.0]нонановым остовом.

Систематическое изучение иридоидов началось в середине прошлого века; интерес к этим соединениям значительно возрос в 70-х годах в связи с обнаружением важной роли иридоидов в биосинтезе некоторых индольных алкалоидов.

Таким образом, разработка методов синтеза соединений иридоидной топологии на основе левоглюкозенона важна не только в плане поиска новых и эффективных аналогов нативных иридоидов, но и создания синтетических блоков для практически важных алкалоидов.

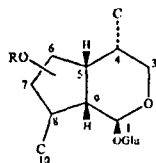


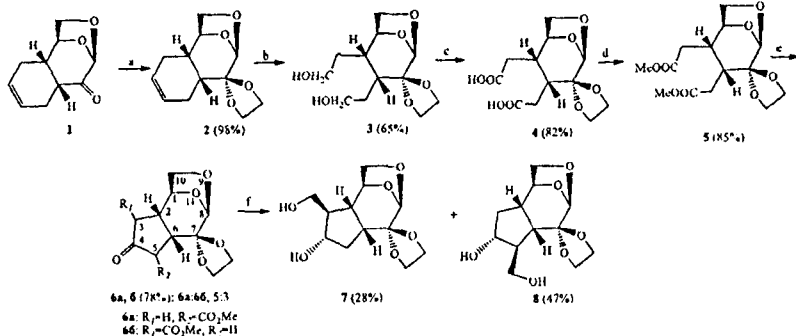
Рис.1. Иридоидный скелет

1.1. Сужение циклогексенового кольца

1.1.1. Озонолиз двойной связи или периодатное расщепление виц-диолов и последующая внутримолекулярная циклизация

Ранее нами было установлено региоконтролирующее влияние 1,6-ангидромостики на конденсацию по Дикману диэфира дикарбоновой кислоты 5, полученного в 4 стадии из аддукта Дильса-Альдера левоглюкозенона и 1,3-бутадиена 1 (схема 1). Соотношение образующихся региоизомеров составило 5:3 в пользу 5-метоксикарбонил производного 6а.

Схема 1

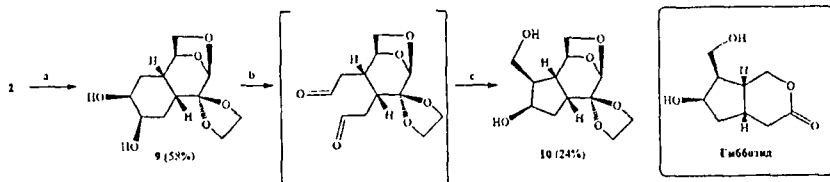


Реагенты и условия: а) $HO-CH_2-CH_2-OH$, $p-TsOH$, C_6H_6 ; б) 1. O_3 , $MeOH$, $-78^\circ C$, 2. $NaBH_4$, $-60^\circ C$; в) реагент Джонса, Me_2CO ; д) $p-TsOH$, $MeOH$; е) $MeONa$, толуол, кипячение; ф) $NaBH_4$, $EtOH$.

С целью оптимизации схемы мы изучили возможности получения диальдегида непосредственно путем разрыва двойной связи *виц*-гидроксиларованием – периодатным расщеплением и озонлизом соединения 2.

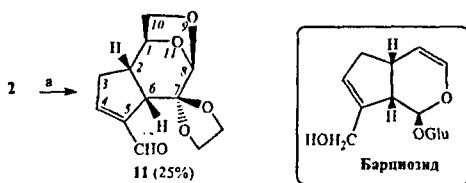
Следуя по первому направлению, окислением по Вагнеру двойной связи в аддукте 2 (схема 2) с помощью $KMnO_4$ в $EtOH$ при $0^\circ C$ с выходом 58% получили *виц*-диол 9. Периодатное расщепление гликоля 9 действием $NaIO_4$ привело к лабильному диальдегиду, который без выделения обработали $t-BuOK$ в THF . Внутримолекулярная альдольная конденсация сопровождается деструкцией основного количества диальдегида и приводит к циклопентадиолу 10 с выходом 24%. Полученный синтетический блок может быть использован в синтезе гиббозида.

Схема 2



Реагенты и условия: а) $KMnO_4$, $EtOH$, $0^\circ C$; б) $NaIO_4$; в) $t-BuOK$, THF .

Озонлиз двойной связи в соединении 2 и последующая обработка озонида Me_2S привели к трудноидентифицируемой смеси соединений. Только после использования 1,8-дiazобисцикло[5.4.0]-ундец-7-ена (DBU), вместо Me_2S , выделили стабильный, сопряженный альдегид 11 – продукт внутримолекулярной альдольно-кетоновой конденсации, который может быть использован в синтезе барбозида или его аналогов (схема 3).

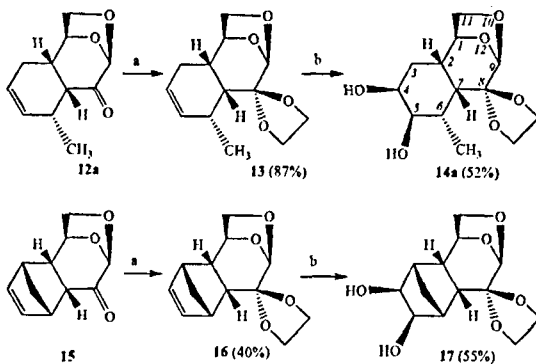


Реагенты и условия: а) O_3 , CH_2Cl_2 -MeOH, DBU, $-78^\circ C$.

Об образовании еносовой системы свидетельствуют сигналы карбонильной группы при 188.78 м.д. (δ_H 9.66), двойной связи C^4 при 155.38 м.д. (δ_H 6.99) и C^5 при 145.95 м.д. В спектрах Н-Н-COSY наблюдаются корреляционные пики H^4/H^{3A} , H^4/H^{3B} , H^{3B}/H^2 и H^2/H^6 . Наличие эффекта Оверхаузера между протонами H^{10} и H^2 и значение КССВ $^3J_{2-6}$ 8.4 Гц позволяют утверждать о 2*S*- и 6*S*-конфигурациях этих центров.

Перед проведением аналогичных превращений аддуктов левоглюкозенона с пипериленом **12a** и циклопентадиеном **15** (схема 4) их кетогруппы предварительно защитили этиленгликолем. После *виц*-гидроксирования соединений **13** и **16** выделили гликоли **14a** и **17** со средними выходами.

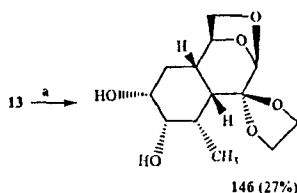
Схема 4



Реагенты и условия: а) $HO-CH_2-CH_2-OH$, *p*-TsOH, C_6H_6 ; б) $KMnO_4$, EtOH, $0^\circ C$.

Доказательством образования *виц*-диола **14a** с *син*-расположением гидроксильных групп служит появление в спектрах ЯМР сигналов протонов H^4 (δ_C 69.42) с $^3J_{4,5}$ 3.0 Гц и H^3 (δ_C 72.65) с $^3J_{3,4}$ 3.0 и $^3J_{3,6}$ 11.2 Гц. Последняя доказывает *R*-конфигурацию центра C^3 , а $^3J_{3,4}$ 3.0 Гц — *S*-конфигурацию центра C^4 .

Попытки оптимизации условий получения гликоля через 1,2-эпоксиды с последующим их раскрытием без выделения в кислой среде действием таких реагентов, как $HCOOH-H_2O_2$ и H_2O_2 -*p*-TsOH-*i*-PrOH, приводили к диолу **14b** (схема 5) с выходом 27%.

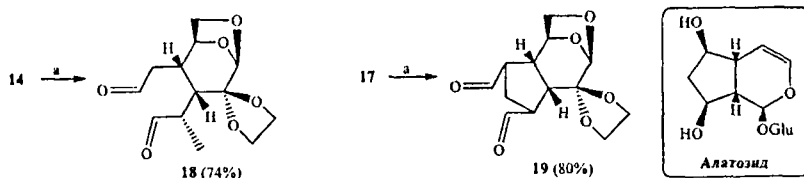


Реагенты и условия: а) H_2O_2 , HCOOH или H_2O_2 , $p\text{-TsOH}$, $i\text{-PrOH}$.

В спектрах *вин*-диола 146, в отличие от диола 14а, у дублет-дублетного сигнала протона H^3 при 3.34 м.д. (δ с 72.66) $^3J_{3,6}$ и $^3J_{5,4}$ составляют 3.1 Гц, что указывает на *R*- и *S*-конфигурацию C^4 - и C^5 -центров соответственно.

Расщепление гликолей 14 и 17 (схема 6) действием NaIO_4 с хорошими выходами приводит к образованию диальдегидов 18 и 19. Диальдегид 19 может быть использован в синтезе алатозиды.

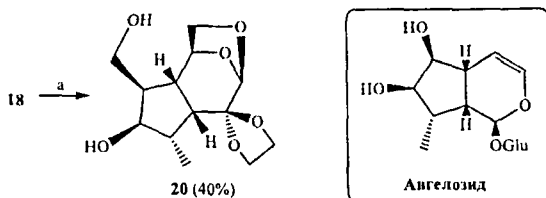
Схема 6



Реагенты и условия: а) NaIO_4 , $\text{THF-H}_2\text{O}$, 0°C .

В результате внутримолекулярной альдольной конденсации диальдегида 18 действием таких оснований, как MeONa , $t\text{-BuOK}$, из реакционной смеси удалось выделить диол 20 с выходом 40%, перспективный в синтезе ангелозиды (схема 7).

Схема 7

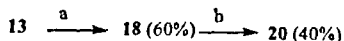


Реагенты и условия: а) MeONa , CH_2Cl_2 или $t\text{-BuOK}$, THF .

Корреляционные пики $\text{H}^{10\text{мдв}}/\text{H}^2$, H^4/H^3 в спектрах NOESY позволяют утверждать о *2S*-, *3R*-конфигурации этих центров. Кроме того, протон H^2 имеет дублет-дублетный сигнал при 2.06 м.д. с $^3J_{2,3}$ 9.2 и $^3J_{2,6}$ 7.0 Гц, при отсутствии взаимодействия между H^2 и H^1 . А протон H^6 при 2.46 м.д. проявляется в виде дублет-дублета с $^3J_{6,7}$ 7.0 и $^3J_{6,5}$ 7.0 Гц, что является доказательством супрасположения протонов H^2 , H^5 и H^6 . Значение $^3J_{4,5}$ 9.1 Гц протона H^4 и наличие эффекта Оверхаузера с протонами метила является следствием *R*-конфигурации центра C^4 .

Озонолизом диоксолана **13** (схема 8) при -78°C в метаноле с последующим восстановлением озонидов Me_2S также привел к получению диальдегида **18**. В отличие от аддукта **2**, озонолиз или периодатное расщепление которого дает лабильное соединение, альдегид **18** оказался стабильным, что позволило его идентифицировать.

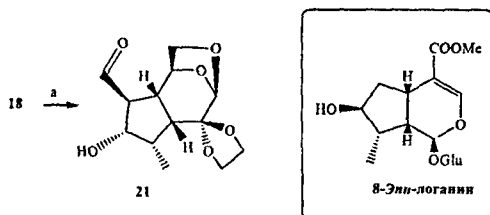
Схема 8



Реагенты и условия: а) 1. O_3 , MeOH , -78°C , 2. Me_2S , -78°C ; б) K , толуол.

Реакция диальдегида **18** с коллоидальным калием в толуоле с выходом 40% также привела к диолу **20**. Превращение осложняется побочными процессами, приводящими к трудно идентифицируемым полярным соединениям. При проведении альдольной конденсации в присутствии морфолина и камфорсульфокислоты (CSA) или L-пролина выделен стабильный альдегид **21** с выходом 50% и 75% соответственно. Декарбонилирование и соответствующие модификации углеводного остатка в соединении **21** могут привести к 8-эпи-логанину (схема 9).

Схема 9



Реагенты и условия: а) CSA, морфолин, НМРА, 50% или L-пролин, CH_3CN , 75%.

Об образовании альдегида свидетельствуют сигналы карбонильной группы при 203.17 м.д. (δ_{H} 9.84). Сигнал атома углерода C^4 , связанного с гидроксильной группой, проявляется при 79.23 м.д. (δ_{H} 4.59). Корреляционный пик H^3/CHO в спектре НМВС позволяет утверждать, что альдегидная группа связана с атомом углерода C^3 . В спектрах Н-Н-COSY наблюдаются корреляционные пики H^1/H^2 , H^2/H^3 , H^2/H^6 и H^3/H^4 . Так как конфигурация центра C^1 в ходе реакции не затрагивается, наличие эффекта Оверхаузера у протона $\text{H}^{1(\text{обл})}$ с протонами H^2 и H^6 , а так же значения $\text{KCCB } ^3J_{2,6}$ 6.8 Гц позволяют утверждать о 2S- и 6S-конфигурации этих центров. Кроме того, в спектрах NOESY наблюдаются корреляционные пики H^1/H^6 и H^1/H^3 , что является доказательством S-конфигурации центров C^3 и C^4 .

1.1.2. Перегруппировки α -кетоксипроизводных аддуктов Дильса-Альдера левоглюкозенона и 1,3-диенов

Известно, что α -кетоксираны, доступные из α,β -ненасыщенных кетонов, подвергаются перегруппировке Вагнера-Меервейна, которая в случае циклических соединений может сопровождаться сокращением цикла. С этой точки зрения, разработка методов аллильного окисления аддуктов Дильса-Альдера

левoglucoseнона и 1,3-диснов является первым этапом в направлении синтеза хиральных циклопентанонидов этим путем.

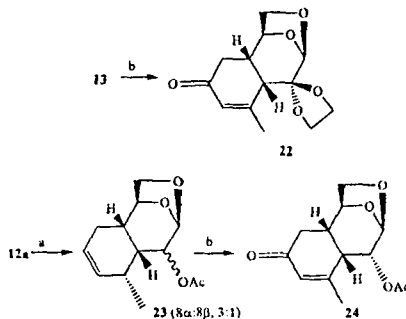
1.1.2.1. Получение α -кетокислородных производных

Сопоставляя строение аддуктов Дильса-Альдера левoglucoseнона и 1,3-бутадиена, пиперидена, изопрена, с одной стороны, и производных циклогексена, подверженных аллильному окислению с другой, можно предположить, что структура «пипериденового» аддукта **12a** наиболее оптимальна для его контролируемого окисления при действии $\text{CrO}_3 \cdot 2\text{Py}$. Несмотря на то, что оба аллильных положения, особенно C^3 , экранированы, третичный аллильный центр может способствовать окислению за счет 1,2-сдвига двойной связи в результате отрыва от него водорода.

Наши попытки аллильного окисления аддуктов **1**, **12a**, **38** с использованием $\text{CrO}_3 \cdot 2\text{Py}$ или SeO_2 оказались безуспешны. По всей вероятности, отрыв H^6 сопровождается отщеплением подвижного протона в α -положении к кетогруппе и делокализацией электронной плотности. Устранение влияния кетогруппы может способствовать реализации аллильного окисления.

С этой целью мы получили два производных аддукта **12a** - диоксолан **13** и элимерные ацетаты **23** (8α) и (8β) - путём восстановления-этерификации аддукта **12a**. И в том, и в другом случаях при действии $\text{CrO}_3 \cdot 2\text{Py}$ аллильное окисление реализуется с выходами 80% и 73% соответственно. Более того, при длительном выдерживании диоксолана **13** на свету и доступе воздуха наблюдается аутоокисление с образованием енона **22** (схема 10).

Схема 10



Реагенты и условия: а) 1. NaBH_4 , EtOH , 90%, 2. ИПА, *p*-TsOH, 88%; б) $\text{CrO}_3 \cdot 2\text{Py}$, CH_2Cl_2 (**22**, 80%; **24**, 73%) или аутоокисление 11 месяцев (**22**, 18%).

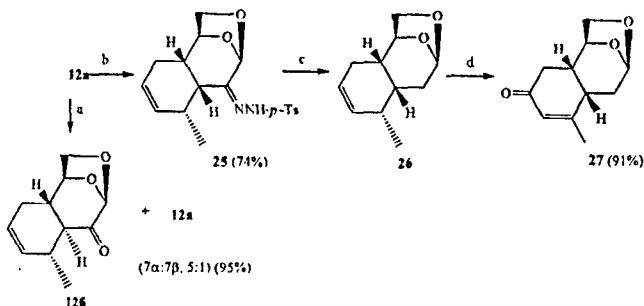
В спектрах ЯМР об образовании еноновой системы в соединении **22** свидетельствуют сигналы углерода C^3 при 129.81 м.д. ($\delta_{\text{H}} 6.01$), четвертичный атом углерода C^6 при 158.19 м.д. и карбонильный углерод при 199.35 м.д. По данным корреляционных спектров HMBC и COSY карбонильный атом углерода находится в положении C^4 . Протон H^7 регистрируется в виде дублета при 2.96 м.д. с $^3J_{7-2}$ 5.4 Гц, что указывает на *syn*-расположение протонов H^2 и H^7 , а наличие корреляционных пиков $\text{H}^{11a}/\text{H}^2$ $\text{H}^{11a}/\text{H}^7$ в спектрах NOESY является следствием S-конфигурации центров C^2 и C^7 .

О возможном участии ангулярного Н⁷ в блокировании аллильного окисления свидетельствует эпимеризация аддукта **12a** при перемешивании его в растворе CH₂Cl₂ в присутствии DBU (схема 11). После перемешивания в течение 14 часов и обработки реакционной смеси выделили смесь 7α- и 7β-эпимеров в соотношении 5:1 с общим выходом 95%.

Сигнал протона Н^α эпимера **12b** в спектрах ЯМР ¹H сдвигается в сильное поле и регистрируется при 2.21 м.д. с ³J₇₋₂ 11.2, ³J₇₋₆ 10.1 Гц, что указывает на *anti*-расположение протонов Н⁶ и Н² по отношению к Н⁷. А у исходного соединения **12a** протон Н^{7β} регистрируется при 3.19 м.д. в виде триплета с ³J₇₋₂ 5.6, ³J₇₋₆ 5.6 Гц, что указывает на *syn*-расположение протонов Н⁶ и Н² по отношению к Н⁷. Кроме того, в спектрах NOESY у соединения **12a** наблюдается эффект Оверхаузера между протонами Н^{11B}/Н² и Н^{11B}/Н⁷, а у эпимера **12b** этот эффект наблюдается только между Н^{11B}/Н².

Попытки аллильного окисления смеси 7α и 7β-эпимеров соединения **12a,б** при действии CrO₃·2Py, как и следовало ожидать, оказались безуспешными.

Схема 11

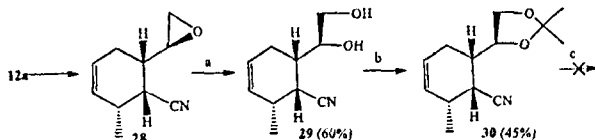


Реагенты и условия: а) DBU, CH₂Cl₂; б) NH₂NH-p-Ts, MeOH; в) 1. NaBH₃CN, THF-MeOH, 91%, 2. AcONa, EtOH, кипячение, 75%; д) CrO₃·2Py, CH₂Cl₂.

Влияние диоксоланового фрагмента на результат аллильного окисления проявляется при сравнении с окислением соединения **26**, не содержащего кетогруппы. Соединение **26** получили путем восстановления-дезаминирования тозилгидразона **25**. Выход продукта аллильного окисления – сина **27** – 91%.

Для получения более полной информации о влиянии электрооакцепторной группы в γ-положении к двойной связи в циклогексеновом фрагменте мы изучили возможности аллильного окисления в метилциклогексеновом фрагменте в зависимости от размеров соседнего цикла или его отсутствия на соединениях **30**, **32**, **34**.

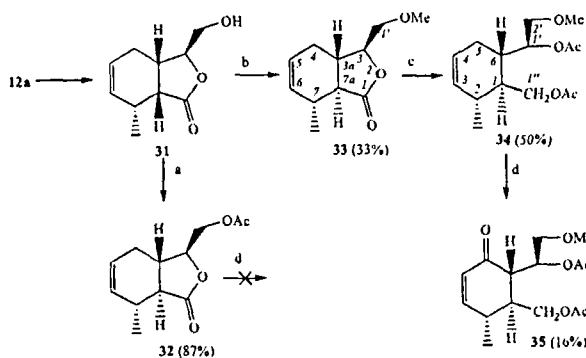
Схема 12



Реагенты и условия: а) ТИБА, THF; б) $(\text{CH}_3\text{O})_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$, *p*-TsOH, CH_2Cl_2 ; в) $\text{CrO}_3 \cdot 2\text{Py}$, CH_2Cl_2 .

Аллильное окисление нитрила **30** и лактона **32** действием $\text{CrO}_3 \cdot 2\text{Py}$ оказались безуспешны (схема 12 и 13). При устранении влияния 1,6-ангидромостика и действия электроноакцепторной группы в соединении **34** реализуется конкурентное направление прямого аллильного окисления в C^5 .

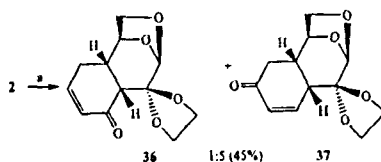
Схема 13



Реагенты и условия: а) ИПА, *p*-TsOH; б) NaH, MeI, THF; в) 1. ДИБАГ, CH_2Cl_2 , -78°C , 2. ИПА, *p*-TsOH; д) $\text{CrO}_3 \cdot 2\text{Py}$, CH_2Cl_2 .

При обработке диоксоланового производного аддукта Дильса-Альдера левоглюкозенона и 1,3-бутадиена **2** $\text{CrO}_3 \cdot 2\text{Py}$ в CH_2Cl_2 , как и следовало ожидать, со сдвигом двойной связи получается смесь сновов **36** и **37** в соотношении 1:5 (схема 14).

Схема 14



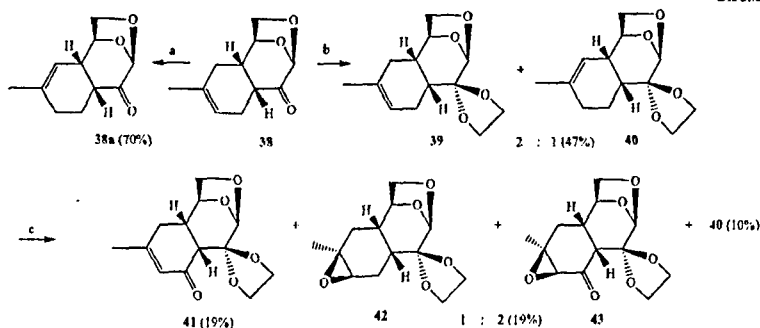
Реагенты и условия: а) $\text{CrO}_3 \cdot 2\text{Py}$, CH_2Cl_2 .

Защита кетогруппы превращением в диоксолан в «изопреповом» аддукте **38** в аналогичных для соединений **12a** и **2** условиях сопровождается миграцией двойной связи с образованием двух региоизомеров **39** и **40** в соотношении 2:1.

Оказалось, что достаточно легко и нацело происходит сдвиг двойной связи и в самом аддукте **38** при кипячении его раствора в бензоле в присутствии *p*-TsOH.

Аллильное окисление трудноразделяемой смеси соединений **39**, **40** $\text{CrO}_3 \cdot 2\text{Py}$ привело к редкому для данного реагента результату: наряду с продуктом прямого аллильного окисления **41** из реакционной смеси были выделены эпоксиды **42** и **43**, а также диоксолан **40**. Соединения **42** и **43** представляют собой продукты эпексидирования диоксолана **39** и его производного енона **41** (схема 15).

Схема 15

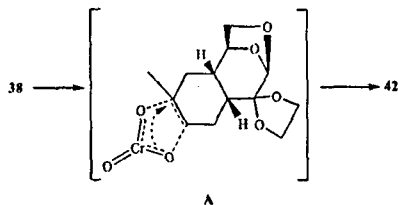


Реагенты и условия: а) *p*-TsOH, C_6H_6 ; б) $\text{HO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$, *p*-TsOH, C_6H_6 ; с) $\text{CrO}_3 \cdot 2\text{Py}$, CH_2Cl_2 .

Таким образом, если в случае «бутадиенового» аддукта реакция, помимо прямого окисления, идет в сторону образования продукта перегруппировки-окисления, то для «изопренового» аддукта этот путь блокирован метильной группой, и образование эпоксида становится конкурирующей реакцией для прямого окисления, аналогично окислению производных тетрафенилэтилена.

По аналогии с механизмом окисления терминальных алкенов хромилхлоридом можно предположить, что вероятный механизм образования эпоксидов протекает через интермедиат А (схема 16).

Схема 16



Образование еноновой системы в соединении **41** подтверждают сигналы атома C^3 при 126.88 м.д. ($\delta_{\text{H}} 5.96$), четвертичного атома углерода C^4 при 162.91 м.д. и карбонильного углерода при 196.56 м.д. По данным корреляционных спектров HMBС и COSY карбонильный атом углерода находится в положении C^6 . Протон H^7 регистрируется в виде дублета при 3.01 м.д. с $^1\text{J}_{\text{H}-\text{C}} 6.4$ Гц, что указывает на сул-

расположение протонов H^2 и H^7 , а наличие корреляционных пиков H^{11a}/H^2 H^{11a}/H^7 в спектрах NOESY является следствием S-конфигурации центров C^2 и C^7 .

У эпоксидов **42** и **43** в спектрах NOESY отсутствуют взаимодействия протонов H^2 и H^8 с протонами метильной группы и H^6 . Вероятно, это связано с β -ориентацией окисранового кольца.

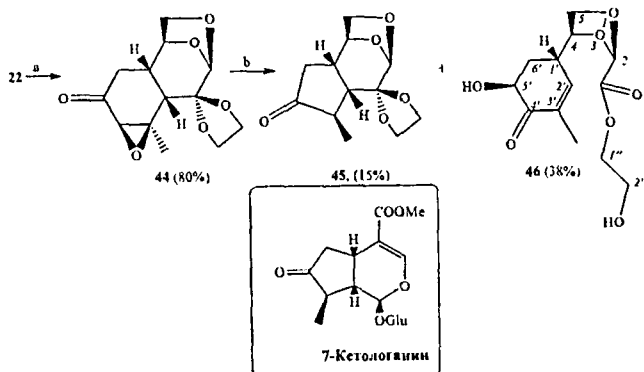
Таким образом, присутствие в γ -положении к двойной связи электроноакцепторной группы в производных циклогексена, полученных из аддуктов Дильса-Альдера левоглюкозенона и 1,3-диенов, блокирует реакцию аллильного окисления под действием $CrO_3 \cdot 2Py$; при устранении этого влияния окисление реализуется в соответствии с известными основными закономерностями.

1.1.2.2. Перегруппировки Вагнера-Меервейна и Фаворского

Сужение циклогексенового кольца по Вагнеру-Меервейну и Фаворскому мы изучили через эпоксипроизводные снопа **22**.

Необходимый α -кетооксидан **44** получен с выходом 80% окислением снопа **22** смесью 30%-ной H_2O_2 и NaOH в метаноле (схема 17).

Схема 17



Реагенты и условия: а) H_2O_2 -NaOH, MeOH; б) 1. $BF_3 \cdot Et_2O$, C_6H_6 , 2. NaOH.

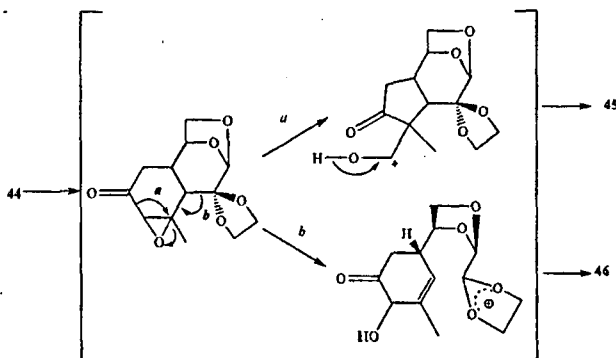
После обработки α -кетооксирана **44** $BF_3 \cdot Et_2O$ из реакционной смеси удалось выделить два соединения — циклопентанон **45** и продукт фрагментации по Гробу - сноп **46**. Циклопентанон **45**, после оптимизации превращения может быть использован в синтезе 7-кетологанина (схема 17).

В спектрах ЯМР ^{13}C кетона **45** наблюдаются одна метильная группа (δ с 9.57), четыре CH_2 атома углерода (δ с 37.12, 63.27, 65.54, 68.53), три из которых связаны с атомом кислорода, пять CH атомов углерода (δ с 38.61, 39.94, 73.27, 98.57), два из которых связаны с кислородом. Четвертичные атомы углерода карбонильной группы и C^7 проявляются при 217.01 и 106.28 м.д. соответственно. Ориентация 1,6-ангидромостики в ходе реакции не изменяется, наличие эффекта Оверхаузера у протона H^{10b} с H^2 и H^6 позволяют утверждать, что центры C^2 и C^6 имеют R-конфигурацию. Протон H^6 в спектре ЯМР 1H регистрируется в виде дублет-дублета при 2.92 м.д. с $^3J_{6,5}$ 6.7 и $^3J_{6,2}$ 6.7 Гц, наличие эффекта Оверхаузера протона H^6 с метилом при C^7 указывает на R-конфигурацию центра C^5 .

Доказательством образования епоновой системы в соединении **46** является наличие в спектрах ЯМР сигналов углерода $C^{2'}$ при 145.42 м.д. (δ_H 5.96), четвертичного атома углерода $C^{3'}$ при 134.15 м.д. и карбонильного углерода при 200.06 м.д. По данным корреляционных спектров COSY и HMBC карбоксильный атом углерода C^1 связан в виде сложного эфира с $C^{1'}$ и с ацетальным углеродом C^2 , карбонильный атом углерода C^4 находится в положении $C^{4'}$, а OH-группа расположена при C^5 , протон которого H^5 регистрируется при 4.11 м.д. в виде дублет-дублета с $^3J_{5,6A}$ 12.2 и $^3J_{5,6B}$ 6.4 Гц. Наличие корреляционных пиков $H^4/H^{4'}$ и $H^{2a}/H^{1'}$ в спектрах NOESY является доказательством S-конфигурации центров $C^{1'}$ и $C^{3'}$.

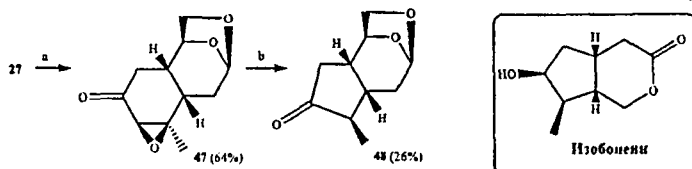
Продукт перегруппировки Вагнера-Меервейна – циклопентанон **45** образуется классическим путем; процесс завершается декарбонилированием (схема 17). Енол **46**, по всей вероятности, получается за счет конкурирующей фрагментации по Гробу через образование катиона 1,3-диоксолена (схема 18).

Схема 18



Можно предположить, что, как и при аллильном окислении, на ход превращения определенное влияние оказывает диоксолановый фрагмент. С целью устранения его возможного влияния кетон **12a** дезоксигенировали через стадии получения соответствующего тозилгидразона и его дезаминирования с образованием производного **27**, которое перевели в эпексид **47** действием H_2O_2 -NaOH в метаноле. Обработка соединения **47** $BF_3 \cdot Et_2O$ в бензоле привела к получению аннелированного метилциклопентанона **48** с выходом 26%, который может быть использован в синтезе изобонеина (схема 19).

Схема 19

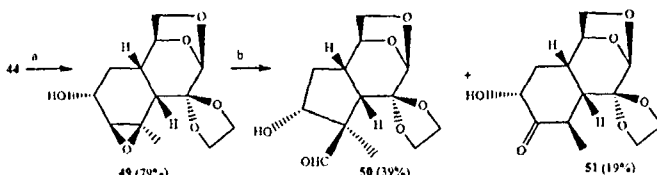


Реагенты и условия: а) H_2O_2 -NaOH, MeOH; б) $BF_3 \cdot Et_2O$, C_6H_6 .

В соединении **44** влияние кетогруппы, как известно для подобных соединений более значительно, чем диоксоланового фрагмента. Поэтому изменение функции или её удаление может отразиться на протекании реакции. К сожалению, примеров действия $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ на α -гидроксиоксираны непосредственно, несмотря на их известность, в литературе нам обнаружить не удалось. Можно лишь предположить, что подобное воздействие сильной кислоты Льюиса может привести к полной деструкции α -гидроксиоксирана.

Для выяснения этого вопроса боргидридным восстановлением α -кетоксирана **44** стереоспецифично получили необходимый α -гидроксиоксиран **49**. NOE эффект между протонами H^1 и H^2 в спирте **49** указывают на *R*-конфигурацию нового центра C^4 . Последующая обработка $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ с выходом 39% привела к альдегиду **50** и гидроксикетону **51** (схема 20).

Схема 20



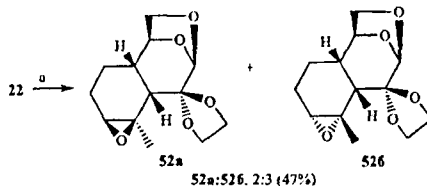
Реагенты и условия: а) NaBH_4 , EtOH ; б) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, C_6H_6 .

Доказательством образования соединения **50** является наличие в спектрах ЯМР характерных сигналов углерода C^4 при 72.61 м.д. (δ_{H} 4.31), четвертичного атома углерода C^5 при 60.58 м.д. и карбонильного углерода при 202.34 м.д. (δ_{H} 9.32). По данным корреляционных спектров COSY и HMBC метильная группа и карбонильный атом углерода находятся в положении C^5 , а OH-группа расположена при C^4 , протон которого H^4 регистрируется при 4.31 м.д. в виде дублет-дублета с $^3J_{4,3\text{B}}$ 7.8 и $^3J_{4,3\text{A}}$ 5.7 Гц. Корреляционные пики $\text{H}^{10\text{A}}/\text{H}^2$, $\text{H}^{10\text{A}}/\text{H}^6$, H^4/H^2 и $\text{H}^2/\text{C}^1\text{O}$ в спектрах NOESY указывают на *R*-конфигурацию центров C^4 и C^5 .

Попытка проведения аналогичных процедур с α -кетоксираном **47** при отсутствии диоксоланового фрагмента, как и предполагалось вначале, привела к образованию ряда трудновыделяемых соединений.

Эпоксиды циклоалкенов, не имеющие в α -положении заместителей под действием $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ или LiClO_4 также могут подвергаться перегруппировке с сокращением цикла.

Схема 21

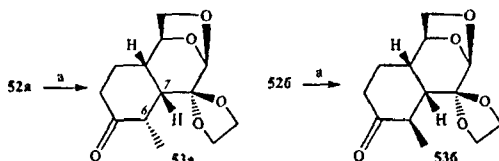


Реагенты и условия: а) 1. $\text{SH}(\text{CH}_2)_3\text{SH}$, 2. Ni/Ra , 3. *m*-CPBA.

Для установления влияния кетогруппы в положении С⁴ на перегруппировку дезоксигенированием снона **22** путем дитиокетализации – десульфуризации с последующим эпексидированием двойной связи *m*-CPBA получили оксираны **52a,б** (схема 21). Стереохимическое строение оксиранов **52a** и **52б** установили с применением экспериментов NOEDiff. При селективном возбуждении протона Н⁷ изомера **52a** интегральная интенсивность NOE с протонами метильной группы при С⁶ составляет 0.52%, а при возбуждении протона Н⁷ изомера **52б** эта величина равна 0.65%. Отсюда следует, что центр С⁶ изомера **52a** относится к R-конфигурации (β-эпоксид), а изомера **52б** – S-конфигурацию (α-эпоксид).

После кратковременной обработки оксирана **52a** BF₃·Et₂O из реакционной смеси выделили метилкетон **53a** с выходом 35%. С аналогичным результатом из оксирана **52б** получили диастереомерный ему кетон **53б** (схема 22).

Схема 22

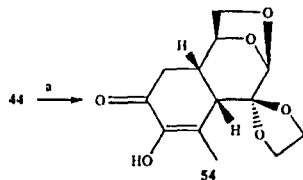


Реагенты и условия: а) BF₃·Et₂O, 35%, C₆H₆ или LiClO₄, **53b** 98%.

Оксиран **52a** по отношению к более мягкому LiClO₄ оказался совершенно инертен, тогда как его эпимер **52б** в этих условиях гладко превращается в метилкетон **53б**. Подобное различие реакционной способности оксиранов **52a,б**, по всей вероятности, можно объяснить экранированием тыльной стороны комплекса эпексидного атома кислорода с литием для громоздкого перхлорат-аниона (схема 22).

При действии на оксиран **44** водного раствора NaOH в этаноле или при кипячении в MeOH в присутствии KOH в попытке вызвать перегруппировку Фаворского произошло раскрытие эпокси кольца и образование стабильного кетоснола **54** (схема 23).

Схема 23



Реагенты и условия: а) 4N водный раствор NaOH, EtOH, 28%, или KOH, MeOH, **54** 42%.

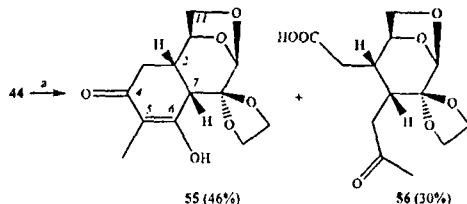
Таким образом, в изученном ряду оксиранов – производных аддукта Дильса-Альдера левoglукосенона и пиперилена, структура α-гидроксипроизводного **49** оказалось наиболее оптимальной для превращения по Вагнеру-Мервейну при действии BF₃·Et₂O в производное аннелированного циклопентана.

1.1.3. Фотохимические перегруппировки

Производные алдукта Дильса-Альдера левоглюкозенона и ниперилена – енон **22**, кетоплюксид **44** и эпоксид **47** – привлекательны для изучения возможности фотохимического способа сужения циклогексанового кольца.

Попытки фотолиза енона **22** и кетооксирана **44** в таких растворителях как C_6H_6 , CH_2Cl_2 , MeOH, в смесях растворителей ацетон-ТГФ, MeOH-THF приводили к трудноидентифицируемым полярным соединениям. Тем не менее, фотооблучение раствора кетооксирана **44** в 1,4-диоксане дало два продукта – кетоенол **55** и кетокислоту **56**, образование которых происходит классическим путем (схема 24).

Схема 24

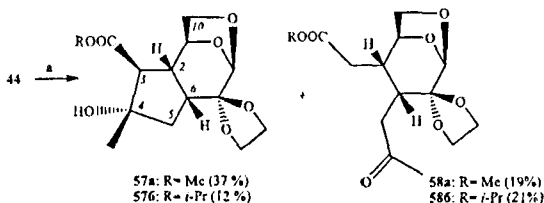


Реагенты и условия: а) 1,4-диоксан, УФ-облучение.

Еноновой системе в спектрах ЯМР соединения **55** соответствуют сигналы углерода C^5 при 145.98 м.д., четвертичного атома углерода C^6 при 125.93 м.д. и карбонильного углерода при 193.75 м.д. По данным корреляционных спектров НМВС и COSY карбонильный атом углерода находится в положении C^4 , а гидроксильная группа (δ_H 6.32 м.д.) расположена при C^6 . Протон H^7 регистрируется в виде дублета при 3.04 м.д. с $^3J_{7-2}$ 5.4 Гц, что указывает на суп-расположение протонов H^2 и H^7 , а наличие корреляционных пиков H^{1a}/H^2 H^{1a}/H^7 в спектрах NOESY является следствием S-конфигурации центров C^2 и C^7 .

Проведение реакции в бензоле, содержащем 1% метанола, привело к аннелированному пиклопентану **57a** вместе с продуктом раскрытия циклогексанового кольца – кетозфиром **58a** (схема 25).

Схема 25



Реагенты и условия: а) C_6H_6 , ROH, УФ-облучение.

Уменьшение содержания метанола в смеси до 0.5% сопровождалось замедлением процесса и появлением в растворе кетоенола **55**. Замена метанола на изопропанол в этих условиях привела к образованию циклопентана **57b** и метилкетона **58b**.

Эти факты, а также литературные данные позволили предположить, что кетоспол **55** является промежуточным продуктом, из которого образуются цикlopентановое производное **57** и продукты фрагментации **56** и **58**.

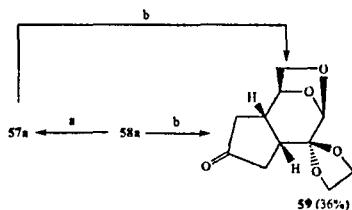
Действительно, облучение раствора кетоспола **55** в бензоле, содержащем 1% метанола, привело к получению предполагаемых продуктов **57а** и **58а**.

Об образовании спирта **57а** служит сигнал четвертичного углерода C^4 при 80.03 м.д., который в спектре НМВС имеет корреляционные пики с протонами C^3 , C^5 и метильной группы. Карбоксильный углерод регистрируется при 171.89 м.д., который в спектре НМВС имеет корреляционные пики с протонами C^3 , C^2 и метоксильной группой при 3.60 м.д. Наличие корреляционных пиков H^{10B}/H^2 , H^{10B}/H^6 , H^6/H^3 и H^2/CH_3 в спектрах NOESY является следствием *R*-конфигурации центра C^3 и *S*-конфигурации центров C^4 и C^6 .

Образование цикlopентанового производного, по всей вероятности, происходит из метилкетов **56** и **58** по внутримолекулярной конденсации альдольного типа.

Обработка кетозфира **58а** NaH привела к образованию сложной смеси, из которой с выходом 36% выделили аннелированный цикlopентанон **59**. С другой стороны, проведение реакции в более мягких условиях NaOMe-MeOH, действительно, привело к получению производного цикlopентана **57а** с выходом 28%. Кипячение раствора полученного соединения **57а** в растворе THF в присутствии NaH привело к цикlopентанону **59** (схема 27).

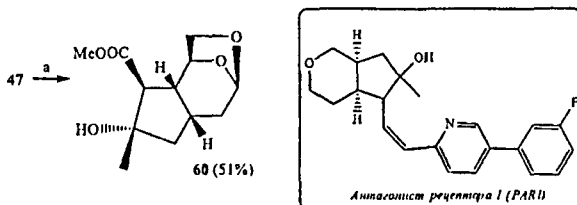
Схема 27



Реагенты и условия: а) MeONa, MeOH; б) NaH, THF, кипяч.

Более эффективно протекает фотолиз в C_6H_6 -MeOH (1%) кетооксирана **47**, не имеющего при C^8 атомов кислорода. Выход цикlopентанола **60** составил 51% (схема 28).

Схема 28



Реагенты и условия: а) C_6H_6 , MeOH, УФ-облучение.

Как и ожидалось, эпоксипроизводные **52 а,б** к фотолизу оказались совершенно инертны.

В результате фотолиза 5,6-эпоксикетонов **44** и **47** получены продукты сужения циклогексанового кольца — циклопентаны **57а**, **57б** и **60**. Завершающая стадия образования которых протекает с разрывом С-С-связи между кетогруппой и оксираном и с участием обычно инертного в подобных превращениях α -углеродного атома при карбонильной группе.

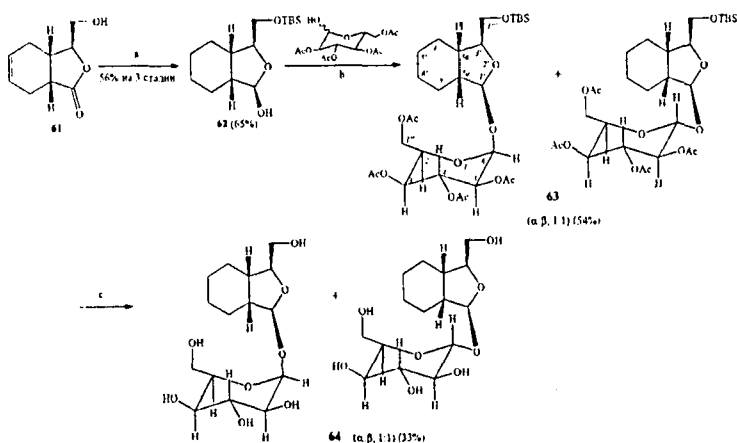
Таким образом, в результате превращений из аддуктов Дильса-Альдера левоглюкозенона с бутадиеном, пипериленом, цикlopентадиеном получены циклопентановые производные, перспективные для использования в синтезе иридоидов или, например, ряда соединений, стимулирующих образование рецепторов, предотвращающих агрегацию тромбоцитов.

1.2. Превращение углеродного остатка в гликозилированный фрагмент γ -лактола иридоидного типа

Учитывая то обстоятельство, что в литературе не известны факты влияния размера лактольного цикла на биологическую активность иридоидов мы разработали короткий путь модификации углеродного остатка аддукта левоглюкозенона и бутадисна в гликозилированный γ -лактольный фрагмент иридоидной топологии.

Известно, что производные лактола **62**, а именно нуклосиды, проявляют высокую анти-ВИЧ активность. Поэтому предварительно для целевых соединений **63** и **64**, с предсказательной вероятностью в 80% было проведено теоретическое прогнозирование с использованием программного продукта Prediction of activity spectra for substances. На основании проведенных расчетов установлено, что гликозиды **63** и **64** могут проявлять высокую противоопухолевую и противогрибковую активность (схема 29).

Схема 29



Реагенты и условия: а) 1. H_2 , Ni/Ra ; 2. $TBSCl$, CH_2Cl_2 , Im ; 3. $i-Bu_2AlH$, CH_2Cl_2 , $-78^\circ C$; б) $BF_3 \cdot Et_2O$, CH_2Cl_2 , $0^\circ C$; в) 1. $TBAF \cdot 3H_2O$, THF ; 2. $MeONa$, $MeOH$.

Ключевым превращением углеводного фрагмента в аддуктах Дильса-Альдера левоглюкозенона и 1,3-диенов в этом направлении может представлять использование реакции Байера-Виллигера.

Для исключения протекания побочных реакций двойную связь в лактоне **61** гидрировали Ni/Ra в этилацетате. Первичную гидроксильную группу в лактоне защитили в виде TBS-эфира, карбоксильную группу стереоспецифично восстановили действием (i-Bu)₂AlH (схема 29).

Сигнал протона H¹ лактола **62** в спектрах ЯМР ¹H регистрируется при 4.94 м.д. в виде дублета с ³J_{1,он} 7.3 Гц. Ацетальный углерод - C¹ регистрируется при 102.70 м.д., который в спектре HMBC имеет корреляционные пики с протонами гидроксильной группы и C³. Наличие корреляционных пиков H¹/H³, H¹/H⁷, OH/H^{3a} и H¹/C^{3a} в спектрах NOESY является следствием R-конфигурации центра C¹ и S-конфигурации центра C³.

Обработка раствора лактола **62** тетраацетатом глюкозы в присутствии BF₃·Et₂O привела к эпимерным гликозидам **63** с выходом 54% (схема 29). Последовательными стадиями снятия защитных групп в соединение **63** действием TBAF и MeONa получили эпимерные гликозиды **64**.

Соединения **63** и **64** переданы в Национальный институт рака США для изучения противоопухолевой активности на клетках 60 линий 9 различных опухолей человека.

Таким образом, из аддукта Дильса-Альдера левоглюкозенона и 1,3-бутадиена **1** синтезированы гликозиды **63** и **64** – перспективные биологически активные соединения.

2. Синтез соединений иридонидной топологии на основе изолевоглюкозенона

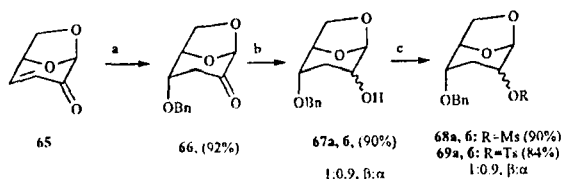
Наличие в левоглюкозеноне сопряженной еноновой системы позволяет осуществлять коротким путем синтеза замещенных или аннелированных производных по C²-, C³- и C⁴-положениям. При необходимости получения соединений региоизомерного строения или имеющих асимметрические центры противоположной конфигурации более подходящим субстратом представляется изолевоглюкозенон. В реакциях циклоприсоединения, например, с циклопентадиеном, как и в случае с левоглюкозеноном, наблюдается эффективный стереоконтроль со стороны его структуры. Вместе с тем следует отметить, что свойства изолевоглюкозенона изучены в несравненно меньшей степени, чем левоглюкозенона, что, по всей вероятности, объясняется его малой доступностью. В частности, нет сведений о синтезе и свойствах его α-галогенпроизводных. Как известно, подобные производные левоглюкозенона в реакциях с метиленактивными соединениями или бинуклеофилами проявляют склонность к тандемным превращениям.

Изолевоглюкозенон привлекателен для разработки короткого подхода к соединениям иридонидной топологии. Существуют достаточно надежные способы получения изолевоглюкозенона из углеводов, в том числе из левоглюкозенона. Обращает на себя внимание своей эффективностью оригинальный синтез, основанный на аллильной перегруппировке селенида, полученного из гидроксипроизводного левоглюкозенона. Тем не менее, остаются неизвестными возможности альтернативных путей этого превращения из более простых производных левоглюкозенона.

Мы исследовали синтез изолевoglукосенона из 2-сульфонилпроизводных левoglукосенона, превращение изолевoglукосенона в его α -бромпроизводное и циклопентаанилирование последнего по описанному нами ранее способу.

Введение 4-бензилоксигруппы осуществили известным эффективным способом путем 1,4-присоединения к левoglукосенону **65** BnOH; последующая стадия борогидридного восстановления привела к получению смеси эпимерных спиртов **67a,б** в соотношении 1:0,9. Превращение полученных спиртов **67a,б** в сульфаты **68a,б** и **69a,б** также протекает без осложнений и достаточно эффективно (схема 30).

Схема 30

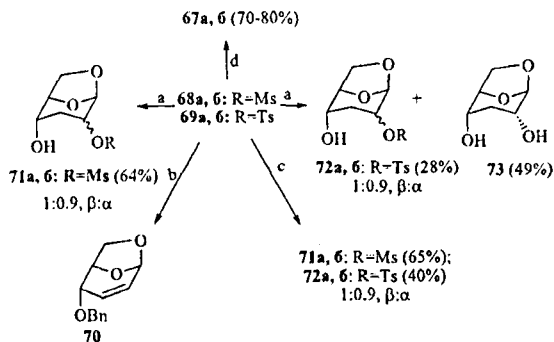


Реагенты и условия: а) BnOH, Et₃N; б) NaBH₄, EtOH; в) RCl.

В спектре NOESY соединений **68a,б** наблюдается корреляционный пик H^{6B}/H⁴, что указывает на β -ориентацию протонов H⁴. Большое значение винциальной константы ³J_{M,2} 10.5 Гц является следствием R-конфигурации C²-центра β -спирта **68a**. У α -эпимера **68б** значение KCCB ³J_{M,2} 4.8 Гц, следовательно C²-центр имеет S-конфигурацию.

Последующий этап предполагал 2 варианта превращений – β -элиминирование сульфогруппы, дебензилирование и аллильное окисление или дебензилирование, окисление и β -элиминирование сульфогруппы. К сожалению, действие на сульфаты **68a,б**, **69a,б** таких оснований как KOH-EtOH, NaOEt, Et₃N-DBU, Zn в изопропиловом спирте или кипячение в пиридине, коллидинг приводили к трудноразделяемым смесям соединений (схема 31).

Схема 31

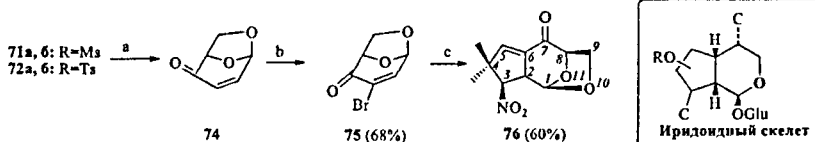


Реагенты и условия: а) Ni/Ra, H₂; б) TBA-OH, CH₃CN, 30% или KOH, DMSO, 75%; в) SnCl₄, CH₂Cl₂; д) LiC₁₀H₈, THF, 0°C.

Попытка использования эффективного метода дебензилирования действием нафталинида лития в различных условиях, привлекательного с точки зрения одновременного элиминирования *p*-TsOH, сопровождалась снятием сульфонатных защитных групп и получением предшествующих спиртов **67a,b**. Гидрогенолиз на Ni/Ra со средними выходами привел к дебензилированию в спирты **71a,b** и **72a,b**, однако в случае тозилата главным продуктом оказался диол **73** (схема 31). β -Элиминирование сульфонатов **68a,b** и **69a,b** удалось реализовать действием тетрабутиламмонийгидроксида или *трет*-бутилаткалия и более эффективно — KOH-DMSO с получением бензилата **70**. Попытка снятия бензильной защитной группы действием нафталинида лития или SnCl₄ завершилась деструкцией, по всей вероятности, вследствие лабильности образующегося аллилового спирта в этих условиях. Обработка бензилатов **68a,b** и **69a,b** SnCl₄ в дихлорметане приводит к спиртам **71a,b** и **72a,b** с выходами 65% и 40% соответственно (схема 31).

Заключительная стадия окисления сульфонатов **71a,b** и **72a,b** действием пиридинийхлорхромата (PCC) или по Колинзу, сопровождающаяся одновременным дегидроксиметилированием или дегидрокситозилированием, привела к изолевогликозенону **74** (схема 32).

Схема 32



Реагенты и условия: а) PCC, CH₂Cl₂, (Ms - 50% и Ts - 43%) или CrO₃, Py, CH₂Cl₂, (Ms - 50% и Ts - 27%); б) Br₂, Py; в) 2,2-диметил-1,3-динитропропан, K₂CO₃, толуол, 18-крупн-6, УЗО.

α -Бромпроизводное изолевогликозенона **75** получили без осложнений по методике, аналогичной для синтеза α -бромпроизводного левогликозенона. Обработка α -бромпроизводного изолевогликозенона **75** 2,2-диметил-1,3-динитропропаном при генерации дианиона в условиях межфазного катализа и ультразвукового облучения привела к циклопентааннелированному аддукту **76**, с выходом 60% (схема 32).

В спектрах NOESY аддукта **76** наблюдаются корреляционные пики H^{9B}/H^2 , что возможно при R-конфигурации центра C², кроме того это подтверждается паличием NOE между атомами H^3/H^1 . КССВ $^3J_{3,2}$ 10.2 Гц является следствием *anti*-расположения протонов H^1 и H^2 . Значение КССВ $^3J_{1,2}$ 0 Гц, по всей вероятности связано с величиной торсионного угла $^1H-^1C-^2C-^2H$ близким к 90°С.

Таким образом, разработан «сульфонатный» способ превращения левогликозенона в изолевогликозенон, на основе которого осуществлен 2-х стадийный синтез соединения **76**, обладающего бициклическим каркасом иридоидов.

ВЫВОДЫ

1. Разработаны способы трансформации циклогексенового кольца в циклопентановый в аддуктах Дильса-Альдера левоглюкозенона с 1,3-бутадиеном, пиперилсеном, циклопентадиеном путем расщепления двойной связи (периодатного, через вин-диолы и непосредственно озонлизом) и внутримолекулярной альдольной конденсации полученных диальдегидов.

2. Обнаружена способность диоксоланового производного аддукта Дильса-Альдера левоглюкозенона и пиперилена к аутоокислению. Предложен способ аллильного окисления аддуктов Дильса-Альдера левоглюкозенона с 1,3-бутадиеном, пипериленом и изопреном, а также некоторых их производных действием $\text{CrO}_3 \cdot 2\text{Py}$. Установлено, что аллильное окисление реализуется только при отсутствии электроакцепторной группы в γ -положении к двойной связи.

3. Разработаны методы сужения циклогексенового кольца в аддукте Дильса-Альдера левоглюкозенона и пиперилена перегруппировкой его эпоксипроизводных – 7-метил-4Н-спиро[1,3-диоксолан-2,9[6,11,13]триоксатетрацикло[8.2.1.0^{2,8}.0^{5,7}]тридекан]-4-она, 7-метил-6,11,13-триоксатетрацикло[8.2.1.0^{2,8}.0^{5,7}]тридекан-4-она и 7-метилспиро[1,3-диоксолан-2,9- 6,11,13]триоксатетрацикло[8.2.1.0^{2,8}.0^{5,7}]тридекан-4-ола:

- по Вагнеру-Мервейну, обработкой $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$;
- фотолизом.

Установлено, что в условиях реакции Фаворского сигматропная перегруппировка не протекает, а происходит раскрытие эпоксицикло[8.2.1.0^{2,8}.0^{5,7}]тридекан-4-ола с образованием α -гидроксициклогексеновой системы.

4. Из 4-бензилокси-2-тозилоксипроизводного левоглюкозенона разработан «сульфонатный» способ получения изолевоглюкозенона, на основе которого в две стадии синтезирован 4,4-диметил-3-нитро-10,11-диоксатрицикло[6.2.1.0^{2,6}]улеп-5-ен-7-он, обладающий бициклическим иридоидным каркасом.

5. В результате исследований получены хиральные циклопентановые производные перспективные для использования в синтезе иридоидов и их аналогов: гиббозида, барциозида, алатозида, ангелозида, 8-эпи-логанина, 7-кетологанина, изобопенина.

6. На основании расчетов с использованием программного продукта *Prediction of activity spectra for substances* установлено, что аннелированные гликозилированным γ -лактольным фрагментом циклогексаны иридоидного типа проявляют высокую противоопухолевую и противогрибковую активность. Из аддукта Дильса-Альдера левоглюкозенона и 1,3-бутадиена осуществлен синтез целевых гликозидов.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

- Искакова, М.М. Региоконтроль конденсации по Дикману 3,4-бис(метоксикарбонилметил)производного левоглюкозенона / М.М. Искакова, И.М. Биктагиров, Л.Х. Файзуллина, Ш.М. Салихов, М.Г. Сафаров, Ф.А. Валеев // Журн. орг. химии. – 2014. – Т.50. – Выпуск 1. – С.114–117.
- Биктагиров, И.М. Синтез α -бромпроизводного изолевоглюкозенона и его циклопентааннелирование / И.М. Биктагиров, Л.Х. Файзуллина, Ш.М. Салихов, М.Г. Сафаров, Ф.А. Валеев // Журн. орг. химии. – 2014. – Т.50. – Выпуск 9. – С.1333–1338.

3. **Биктагиров, И.М.** Некоторые превращения аддуктов левоглюкозенона и 1,3-диенов в подходах к иридоидам / **И.М. Биктагиров, Л.Х. Файзуллина, Ш.М. Салихов, Ф.А. Валеев** // Бутлеровские сообщения. – 2015. – Т.42. – №4. – С.41 – 47.
4. **Биктагиров, И.М.** Трансформация циклогексенового фрагмента в циклопентановый в аддуктах Дильса-Альдера левоглюкозенона и 1,3-диенов / **И.М. Биктагиров, Л.Х. Файзуллина, Ш.М. Салихов, М.Г. Сафаров, Ф.А. Валеев** // Журн. орг. химии. – 2015. – Т.51. – Выпуск 10. – С.1487 – 1493.
5. **Биктагиров, И.М.** Окисление аддуктов Дильса-Альдера левоглюкозенона и 1,3-диенов $\text{CrO}_3 \cdot 2\text{Py}$ / **И.М. Биктагиров, Л.Х. Файзуллина, Ш.М. Салихов, Ф.З. Галин, Ф.А. Валеев** // Журн. орг. химии. – 2016. – Т.52. – Выпуск 5. – С.723 – 731.
6. **Биктагиров, И.М.** Сужение циклогексенового кольца в аддукте Дильса-Альдера левоглюкозенона и пиперилена / **И.М. Биктагиров, Л.Х. Файзуллина, Ш.М. Салихов, Ф.А. Валеев** // Журн. орг. химии. – 2016. – Т.52. – Выпуск 10. – С. 1476–1482.
7. **Биктагиров, И.М.** Циклопентааннелирование α -бромизолевоглюкозенона / **И.М. Биктагиров, Л.Х. Файзуллина, Ш.М. Салихов, М.Г. Сафаров, Ф.А. Валеев** // Материалы Уральского научного форума «Современные проблемы органической химии» XVII молодежной школы-конференции по органической химии - Екатеринбург. – 2014. – С. 51.
8. Файзуллина, Д.М. Transformation of levoglucosenone into isolevoglucosenone (Получение изолевоглюкозенона из левоглюкозенона) / **Д.М. Файзуллина, И.М. Биктагиров, Л.Х. Файзуллина, Ф.А. Валеев** // Материалы IV студенческой научно-практической конференции «Иностранный язык в профессиональной коммуникации» – Уфа. – 2014. – С. 202 – 203.
9. **Биктагиров, И.М.** Аллильное окисление аддуктов Дильса-Альдера левоглюкозенона и 1,3-диенов / **И.М. Биктагиров, Л.Х. Файзуллина, Ш.М. Салихов, Ф.А. Валеев** // Тезисы докладов IX Всероссийской научной интернет-конференции «Интеграция науки и высшего образования в области био- и органической химии и биотехнологии» – Уфа. – 2015. – С. 23.
10. Каримова, Р.Д. Фотохимическая перегруппировка 5,6-эпоксипроизводных аддукта Дильса-Альдера левоглюкозенона и пиперилена / **Р.Д. Каримова, И.М. Биктагиров, М.М. Канчурина, Л.Х. Файзуллина, Ф.А. Валеев** // Тезисы докладов Всероссийская молодежная конференция «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений» – Уфа. – 2016. – С. 29.



Подписано в печать 18.04.2017 г.
Бумага офсетная. Формат 60х84 1/16. Усл.-печ. л. 1,7.
Отпечатано на ризографе с готовых файлов в ООО «Принт+»,
450054, г. Уфа, пр. Октября, 71.
Заказ № 459, тираж 100 экз.