

УДК 547.473.2+547.514.4

DOI: 10.31040/2222-8349-2020-0-1-14-17

АСПЕКТЫ ПРИЛОЖЕНИЯ (3aR,6R,6aS)-6-(ТРИМЕТИЛСИЛИЛ)-3,3a,6,6a-ТЕТРАГИДРО-1H-ЦИКЛОПЕНТА[c]ФУРАН-1-ОНА В ПОДХОДАХ К БИОАКТИВНЫМ ЦИКЛОПЕНТАНОИДАМ

© А.М. Гимазетдинов, А.З. Альмухаметов, М.С. Мифтахов

Представлены наиболее значимые и интересные результаты исследований по развитию синтетического потенциала оптически чистого энантиомерного бициклического γ -лактона, полученного ранее по оригинальной методологии оптического расщепления из триметилсилилциклопентадиена. Благодаря наличию в структуре аллилциклопентанового фрагмента, он является перспективным кандидатом для разработки на его основе синтезов многих практически значимых биоактивных циклопентаноидов.

Описываются различные варианты функционализации аллилсиланового фрагмента и лактонного цикла и приводится ряд подходов к синтезам циклопентеноновых антибиотиков, простагландинов, карбануклеозидов и других фармакологически важных соединений и их аналогов. Рассматриваемые случаи касаются изучения аспектов эпоксидирования и реакции Принса двойной связи, а также восстановительных и кислотных расщеплений лактонного цикла. Наличие в структуре триметилсилильной группы оказывает не только определяющее влияние на стерео- и региоселективность изученных превращений, касающихся кратной связи, но порой приводит к совершенно неожиданным результатам внутримолекулярных перегруппировок. Так, обнаружена реакция внутримолекулярного циклопропанирования, индуцируемая фторид-анионом, а также необычный продукт эпоксидирования аллилсиланового фрагмента *m*-хлорнадбензойной кислотой. Ключевой стадией в первой из них является стерео- и региоселективная внутримолекулярная циклизация аллилсиланов электроннодефицитным ненасыщенным γ -углеродным атомом, протекающая по согласованному «пуш-пулльному» («push-pull») механизму. Во втором случае проявляется стабилизирующий карбокатион (получающийся в ходе фрагментации продукта эпоксидирования) β -эффект силана, после чего также по «пуш-пулльному» механизму происходит захват свободной кислоты и миграция триметилсилильной группы. Что касается изучения вариантов раскрытия лактонного фрагмента, то полученные при этом результаты, если и не противоречат ожиданиям, то также заслуживают внимания. Так, восстановительное расщепление γ -лактонового участка алюмогидридом лития приводит к вицинальным *cis*-ориентированным гидроксиметильным группам (появление еще одной такой же группы происходит в ходе реакции Принса аллилсилана). Их пространственная сближенность в ряде вариантов дальнейшей функционализации оказывала нежелательное влияние на итог химических превращений, приводя к лактолам и фуранам или миграциям защитных групп.

Ключевые слова: бициклические γ -лактоны, аллилсиланы, асимметрический синтез, биоактивные циклопентаноиды, реакция Принса, эпоксидирование, циклопропанирование, «пуш-пулльный» механизм.

Введение. Энантиомерные аллилсилановые бициклические γ -лактоны **1** и **2** являются перспективными предшественниками различных биоактивных циклопентаноидов, например, антибиотика метиленомицина А, противоракового простагландина 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -J₂, противовирусного карбануклеозида энтекавира и др. Синтез этих соединений

впервые был описан нами ранее [1] и состоял из оригинальной семистадийной последовательности, включающей [2+2]-циклоприсоединение с дихлоркетеном и последующее нуклеофильное раскрытие *gem*-дихлорциклобутанонового кольца хиральным вспомогательным агентом (+)- α -метилбензиламином (рис. 1).

ГИМАЗЕТДИНОВ Айрат Маратович – к.х.н., Уфимский Институт химии УФИЦ РАН,
e-mail: gimazetdinov@anrb.ru

АЛЬМУХАМЕТОВ Айдар Зуфарович, Уфимский Институт химии УФИЦ РАН,
e-mail: aydar.almuhametov@gmail.com

МИФТАХОВ Мансур Сагарьярович – д.х.н., Уфимский Институт химии УФИЦ РАН,
e-mail: bioreg@anrb.ru

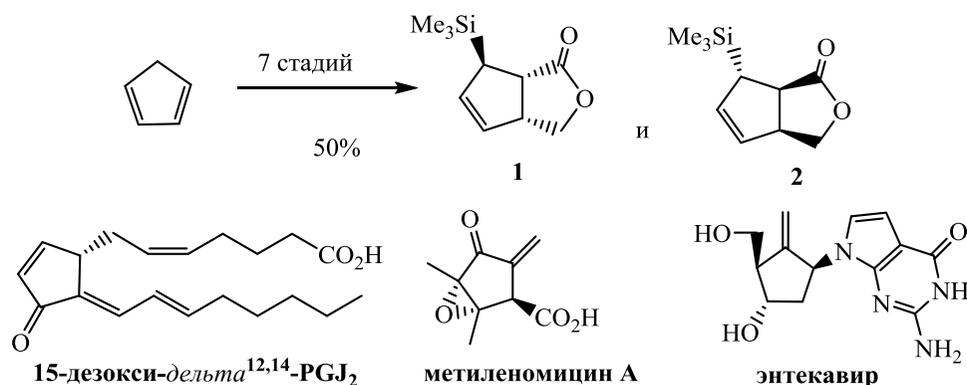


Рис. 1. Бициклические γ -лактоны **1** и **2** – перспективные предшественники биологически активных циклопентаноидов

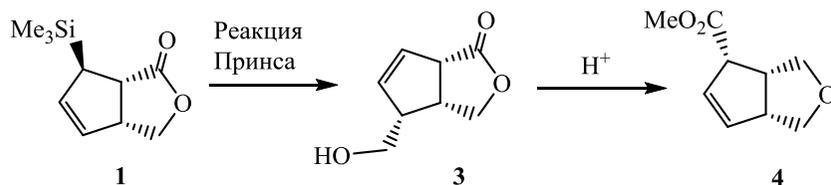


Рис. 2. Синтез продуктов **3** и **4**

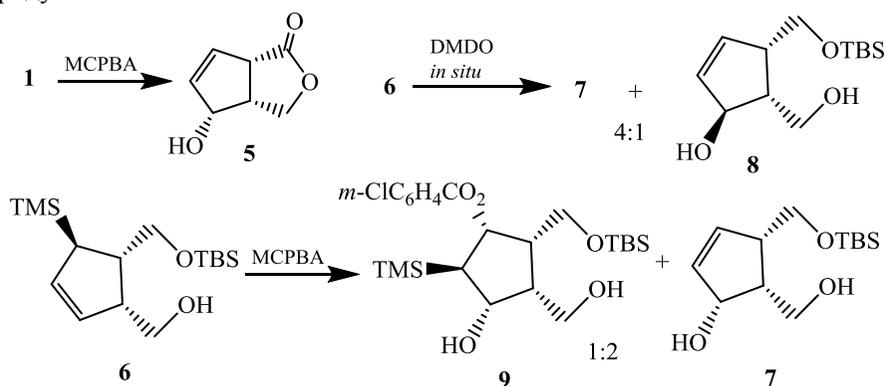


Рис. 3. Реакции эпексидирования аллилсиланов **5** и **6**

Степень функционализации циклопентанового остова и характер заместителей полученных соединений **1** и **2** позволяют рассматривать их в качестве универсальных предшественников различных биоактивных циклопентаноидов. Однако для раскрытия этого потенциала необходимы трансформации аллилсиланового фрагмента и лактонного цикла. Что касается двойной связи, то наши исследования заключались в изучении реакций Принса и эпексидирования, для раскрытия лактонного кольца мы использовали кислотное и восстановительное расщепления. Далее будут обсуждены наиболее важные и интересные результаты, полученные при осуществлении данных превращений с соединением **1**, включая их комбинации.

Результаты и их обсуждение. Реакция Принса. Эта трансформация под действием

формальдегида в муравьиной кислоте при катализе серной кислотой протекала как S_E2' -замещение со стерическим контролем со стороны силиановой группы, приводя к образованию *all-cis*-продукта **3** (рис. 2). В ходе дальнейших превращений, включающих кислотное расщепление цикла, был синтезирован ряд перспективных циклопентеновых блоков [2].

Реакция эпексидирования. Реакции эпексидирования аллилсиланов протекают с умеренной стереоселективностью и приводят к образованию нестабильных эпексидов, которые в ходе фрагментации по Петерсону трансформируются в аллильные спирты. Однако в случае взаимодействия бициклического аллилсилана **1** с *m*-хлорнадбензойной кислотой (MCPBA) реакция протекала стереоспецифично с образованием *all-cis*-производного **5** (рис. 3) [1]. При эпексидировании моноциклического производ-

ного **6**, продукта восстановительного расщепления, фрагментация протекала по «пушпульному» механизму с образованием карбокатиона, стабилизированного силильной группой (β -эффект), последующим захватом свободной кислоты, миграцией силана с итоговым получением побочного продукта **9**. Использование других реагентов для эпоксицирования (диметилдиоксидан (DMDO), гидроперекись *трет*-бутила) приводило к образованию смеси *эндо*/*экзо*-эпоксидов **7** и **8** с преимущественным содержанием *эндо*-изомеров [3, 4].

Реакция кислотного расщепления лактонного цикла. При осуществлении данного превращения действием метанольного раствора HCl реакция сопровождалась нуклеофильным замещением и приводила к ожидаемым хлорпроизводным, как **10**. Однако в случае *цис*-гидроксиметильного продукта по Принсу **3** сопровождалась спонтанной фуранизацией с образованием **4** (рис. 2) [2]. При сочетании данного расщепления с двумя последовательными реакциями эпоксицирования из **10** осуществлен синтез метилового эфира дидезметилметиленомицина А **11** (рис. 4) [5].

Реакция восстановительного расщепления. Восстановление лактонного цикла в **1** действи-

ем алюмогидрида лития ожидаемо приводило к диолу **12**, чьи гидроксиметильные группы в виде моно-*трет*-бутилдиметилсилиловых эфиров (TBS) **6** и **13** были успешно дифференцированы колоночной хроматографией на силикагеле [6]. Полученные результаты позволили осуществить выход к предшественнику циклопентеноновых простагландинов **14** (рис. 5). Кроме того, нами была обнаружена интересная реакция стерео- и региоселективного внутримолекулярного циклопропанирования аллилсиланов электронодефицитным ненасыщенным γ -углеродным атомом, протекающая по согласованному «пушпульному» механизму, продемонстрированная на примере получения **16** из **15**.

Заключение. Таким образом, в данной работе представлены результаты, демонстрирующие высокий потенциал соединения **1** для использования его в разработке синтезов различных биоактивных циклопентаноидов.

Работа выполнена по государственному заданию № АААА-А17-117011910032-4 и при частичной финансовой поддержке РФФИ (грант № 17-43-020326-Поволжье-Республика Башкортостан).

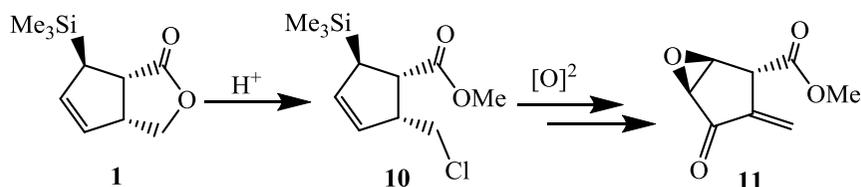


Рис. 4. Синтез метилового эфира дидезметилметиленомицина А **11**

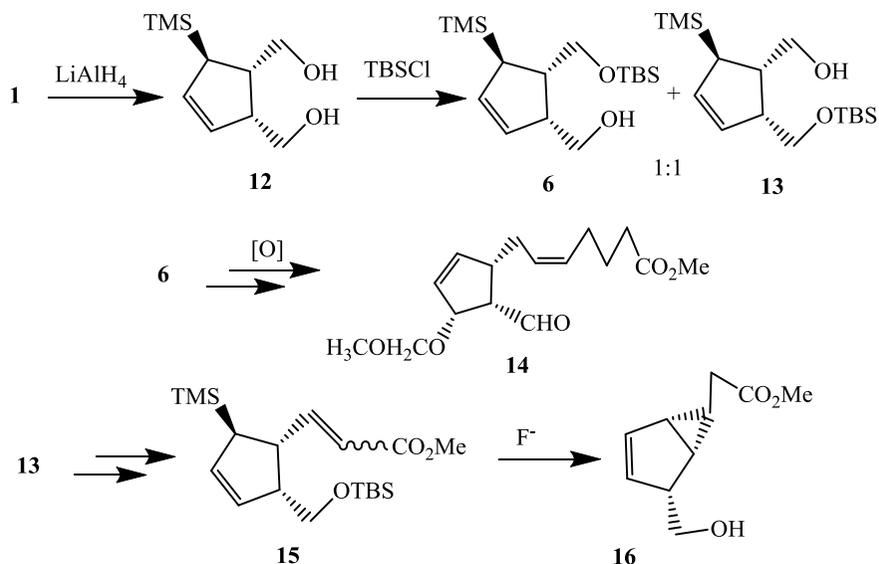


Рис. 5. Синтетический переход к предшественнику циклопентеноновых простагландинов **14**

Литература

1. Gimazetdinov A.M., Gataullin S.S., Bushmarinov I.S., Miftakhov M.S. A simple and efficient synthesis of enantiomeric (3aRS,4RS,6aSR)-4-hydroxy-3,3a,4,6a-1H-cyclopenta[c]furan-1-ones // *Tetrahedron*. 2012. V. 68. P. 5754–5758.
2. Gimazetdinov A.M., Almukhametov A.Z., Loza V.V., Miftakhov M.S. New chiral block for cyclopentanoids synthesis // *Russ. J. Org. Chem.* 2016. V. 52, № 5. P. 685–690.
3. Gimazetdinov A.M., Almukhametov A.Z., Loza V.V., Spirikhin L.V., Miftakhov M.S. Enantiopure vicinally trisubstituted all-cis-bis(hydroxymethyl)-cyclopentenols and their derivatives // *Mendeleev Commun.* 2018. V. 28. P. 546–547.
4. Almukhametov A.Z., Gimazetdinov A.M., Miftakhov M.S. Synthetically attractive chiral cyclopentenone building blocks conjugated with tetrahydro- and 2-oxotetrahydrofurans // *Mendeleev Commun.* 2018. V. 28. P. 362–363.
5. Gimazetdinov A.M., Gataullin S.S., Miftakhov M.S. Synthesis of (+)-didesmethylmethylenomycin A methyl ester // *Tetrahedron*. 2013. V. 69. P. 9540–9543.
6. Gimazetdinov A.M., Almukhametov A.Z., Spirikhin L.V., Miftakhov M.S. Fluoride anion-induced carbocyclization of methyl (2E)-3-[(1S,2R,5R)-2-(tert-butyl)dimethylsilyloxymethyl]-5-trimethylsilylcyclopent-3-en-1-yl]prop-2-enoate // *Tetrahedron Lett.* 2017. V. 58. P. 3242–3245.

References

1. Gimazetdinov A.M., Gataullin S.S., Bushmarinov I.S., Miftakhov M.S. A simple and efficient synthesis of enantiomeric (3aRS,4RS,6aSR)-4-hydroxy-3,3a,4,6a-1H-cyclopenta[c]furan-1-ones. *Tetrahedron*, 2012, vol. 68, pp. 5754–5758.
2. Gimazetdinov A.M., Almukhametov A.Z., Loza V.V., Miftakhov M.S. New chiral block for cyclopentanoids synthesis. *Russ. J. Org. Chem.*, 2016, vol. 52, no. 5, pp. 685–690.
3. Gimazetdinov A.M., Almukhametov A.Z., Loza V.V., Spirikhin L.V., Miftakhov M.S. Enantiopure vicinally trisubstituted all-cis-bis(hydroxymethyl)-cyclopentenols and their derivatives. *Mendeleev Commun.*, 2018, vol. 28, pp. 546–547.
4. Almukhametov A.Z., Gimazetdinov A.M., Miftakhov M.S. Synthetically attractive chiral cyclopentenone building blocks conjugated with tetrahydro- and 2-oxotetrahydrofurans. *Mendeleev Commun.*, 2018, vol. 28, pp. 362–363.
5. Gimazetdinov A.M., Gataullin S.S., Miftakhov M.S. Synthesis of (+)-didesmethylmethylenomycin A methyl ester. *Tetrahedron Lett.*, 2013, vol. 69, pp. 9540–9543.
6. Gimazetdinov A.M., Almukhametov A.Z., Spirikhin L.V., Miftakhov M.S. Fluoride anion-induced carbocyclization of methyl (2E)-3-[(1S,2R,5R)-2-(tert-butyl)dimethylsilyloxymethyl]-5-trimethylsilylcyclopent-3-en-1-yl]prop-2-enoate. *Tetrahedron Lett.*, 2017, vol. 58, pp. 3242–3245.

**ASPECTS OF THE USE OF (3aR, 6R, 6aS)-6-(TRIMETHYLSILYL)-3,3a,6,6a-TETRAHYDRO-1H-CYCLOPENT [c] FURAN-1-ONE
IN APPROACHES TO BIOACTIVE CYCLOPENTANOIDS**

© A.M. Gimazetdinov, A.Z. Almukhametov, M.S. Miftakhov

Ufa Institute of Chemistry – Subdivision of the Ufa Federal Research Centre
of the Russian Academy of Sciences,
69, prospect Oktyabrya, 450054, Ufa, Russian Federation

The paper presents the most significant and interesting results of research on the development of the synthetic potential of the optically pure enantiomeric bicyclic γ -lactone, obtained earlier using the original optical resolution methodology from trimethylsilylcyclopentadiene. Due to the presence in the structure of the allylcyclopentane fragment, it is a promising candidate for the development on the basis of the synthesis of many practically significant bioactive cyclopentanoids.

The article describes various options for the functionalization of the allylsilane fragment and the lactone cycle and provides a number of approaches to the synthesis of cyclopentenone antibiotics, prostaglandins, carbanucleosides and other pharmacologically important compounds and their analogues. The considered cases concern the study of aspects of the epoxidation and the Prins reaction of double bond, as well as the reduction and acid cleavage of the lactone cycle. The presence in the structure of the trimethylsilyl group not only has a decisive influence on the stereo and regioselectivity of the studied transformations concerning the multiple bond, but sometimes leads to completely unexpected results of intramolecular rearrangements. The latter can include the detected reaction of intramolecular cyclopropanation induced by fluoride anion, as well as an unusual by-product of epoxidation of the allyl silane fragment with *m*-chloroperbenzoic acid. These results are a consequence of the influence of the silyl group and proceed according to agreed «push-pull» mechanisms. With regard to the study of options for the disclosure of lactone fragment, the results obtained with this, if they do not contradict expectations, also deserve attention. Thus, the reductive cleavage of the γ -lactone region by lithium aluminum hydride leads to vicinal *cis*-oriented hydroxymethyl groups. The spatial proximity of the latter in a number of options for further functionalization had an undesirable effect on the outcome of chemical transformations, leading to lactols and furans, or migrations of protective groups.

Key words: bicyclic γ -lactones, allylsilanes, asymmetric synthesis, bioactive cyclopentanoids, Prince's reaction, epoxidation, cyclopropanation, "push-pull" mechanism.