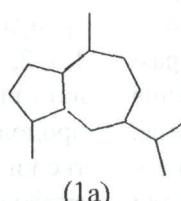


Б Т ЖҰЗБАЕВ

ПЕНТААННЕЛИРОВАНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ЦИКЛОГЕПТАН В СИНТЕЗЕ ГВАЙЯНОВЫХ СЕСКВИТЕРПЕНОИДОВ

Рассматривается один из подходов синтеза гвайновых сесквитерпеноидов, основанный на методе построения их гидроазуленового углеродного скелета замыканием в пятичленный цикл боковых цепей подходящим образом функционализированных циклогептановых предшественников.

Широко распространенные в природе [1–4] сесквитерпеноиды гвайянового ряда (1а) являются интересными объектами для химиков-синтетиков. Развитие исследований в области их синтеза стимулируется также обнаружением у многих представителей этого класса соединений разносторонней биологической активности [4–6].



Практически все известные методы синтеза гвайяновых сесквитерпеноидов (ГС) можно разбить на три группы: 1) скелетная изомеризацияmono-, би- и трициклических предшественников, 2) пентааннелирование производных циклогептана и 3) построение гидроазулевого скелета исходя из подходящим образом функционализированных циклопентанов.

Рассмотренная в данной работе стратегия синтеза ГС, базирующаяся на построении их гидроазуленового скелета пентааннелированием производных циклогептана, впервые была реализована лишь в 1982 г. [7]. Ее последующее развитие было обусловлено разработкой эффективных методов синтеза подходящим образом функционализированных циклогептановых предшественников.

Так, Хичкок и сотр. [7] для получения циклогептенона (3) использовали циклогексенон, который через стадию винилисилового эфира (1) переводили в бициклическое соединение (2). Последнее в результате скелетной изомеризации превращается в циклогептенон (3) (схема 1). Катализируемое CuI сочетание по Михаэлю енона (3) и реагента Гриньяра (4) протекает стереоселективно и приводит к смеси изомерных этиленгекталей (5) (*транс*: *чис* $\approx 4:1$). Последние в условиях мягкого гидролиза и в результате протекающей при этом внутримолекулярной кротоновой конденсации гладко превращаются в эпимерные гидроазулены (6) в том же соотношении.

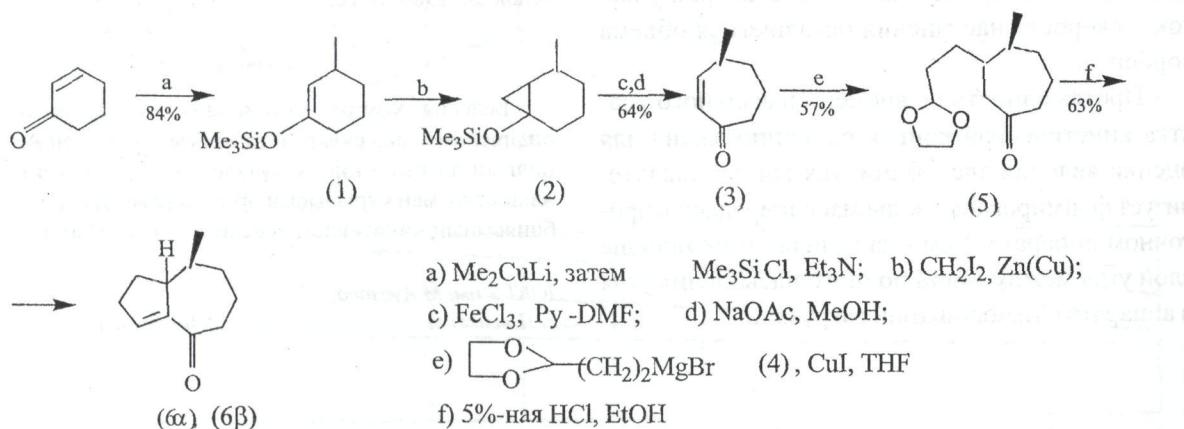
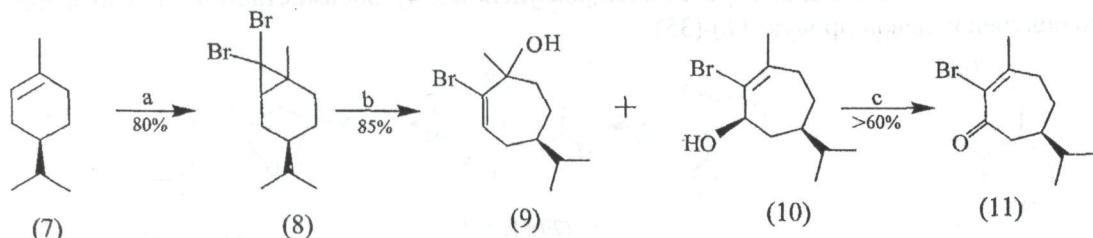


Схема 1

Особый интерес данная методология может приобрести в связи с ранее проведенными исследованиями Броксома и сотр. [8], использовавших промышленно доступный (+)-ментен (7) для приготовления бициклогептана (8). Образующиеся при катализируемой ионами Ag^+ скелетной перегруппировке последнего региоизомерные спирты (9) и (10) при окислении гладко дают хиальный циклогептенон (11) в качестве единственного продукта (схема 2).



a) $\text{CHBr}_3, \text{C}_{16}\text{H}_{34}\text{Me}_3\text{N}^+ \text{Br}^-$; b) $\text{AgNO}_3, \text{Me}_2\text{CO}-\text{H}_2\text{O}$ (9:1); c) $\text{C}_5\text{H}_5\text{N}^+ \text{HClCrO}_4^-$, CH_2Cl_2

Схема 2

В работе [9] родственные этиленкеталям (5) циклогептеноны (18) и (19) были получены изомеризацией в условиях сольволиза производных бицикло[3.2.0]гептана (16) и (17) соответственно (схема 3). Последние оказались доступными на основе термической реакции [2 + 2]-циклоприсоединения дихлоркетена к винилсилиловому эфиру (12) [10]. Дегалогенирование образующегося при этом бициклогептанона (13) под действием $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ в присутствии AIBN и сочетание полученного кетона (14) с соответствующими магнийорганическими реагентами (4) и (15) приводят к соединениям (16), (17). Гидрирование олефинов (18) и (19) над родиевым катализатором, сопровождающееся частичным восстановлением кетонов (5) и (22) в спирты (20) и (21), а затем циклизация последних привела в итоге к описанному выше гидроазуленону (6α) и азуленону (23) – ключевому соединению в синтезе (\pm)-claveукерина А (24).

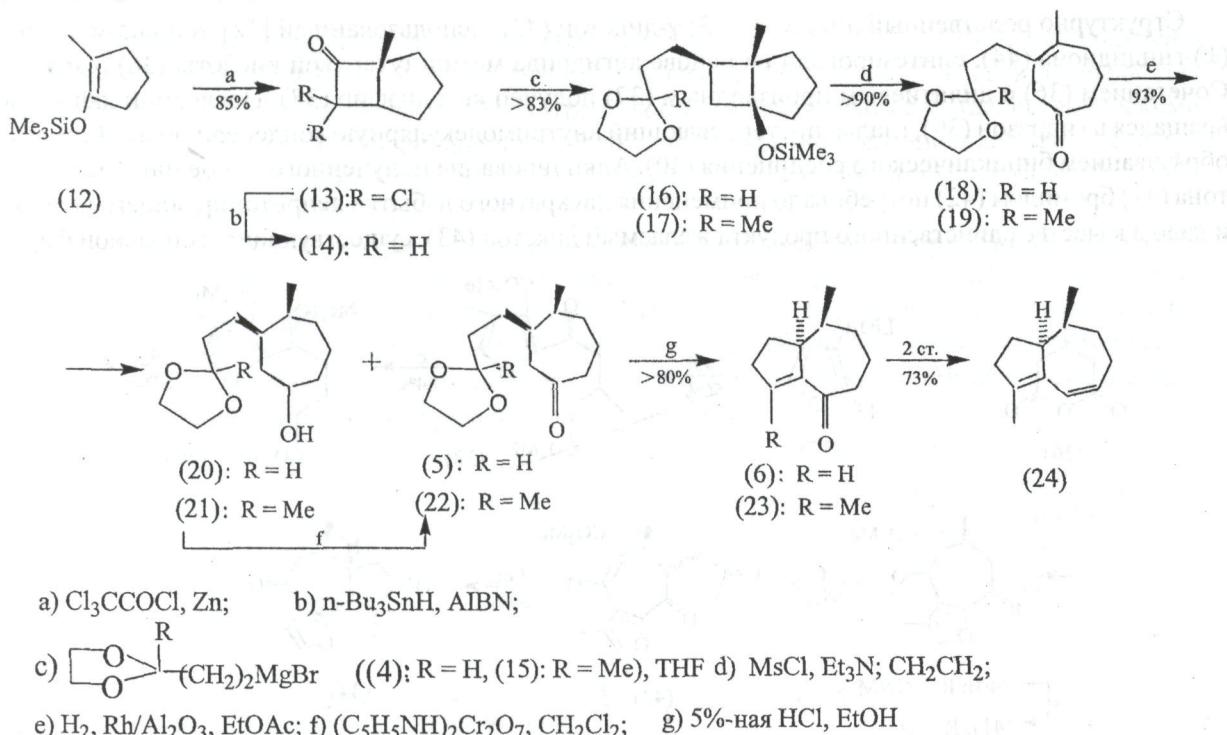


Схема 3

Мори и сотр. [11] разработали оригинальную схему полного синтеза гвайяна (35). Циклогептеновый предшественник – соединение (28) получали с выходом 14% исходя из алкилглутаровой кисло-

ты (25) через промежуточный бисдиазодикетон (27), циклизующийся в присутствии ацетилацетоната меди в ендлон (28) (схема 4). Продукт гидрирования (28) – циклогептандион (29) далее был переведен в монокеталь (30), регио- и стереоселективное алкилирование которого бромидом (31) и последующий озонолиз образующегося олефина (32) привели в итоге к дикетону (33). Последний под действием основания гладко циклизуется в гидроазуленон (34), восьмистадийной трансформацией которого получен целевой продукт (\pm) -(35).

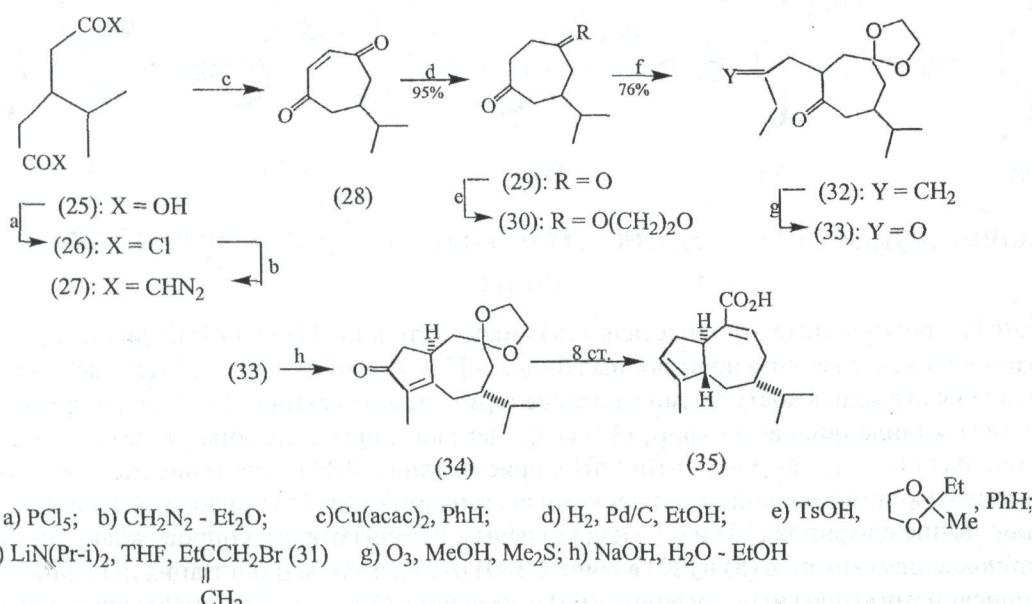
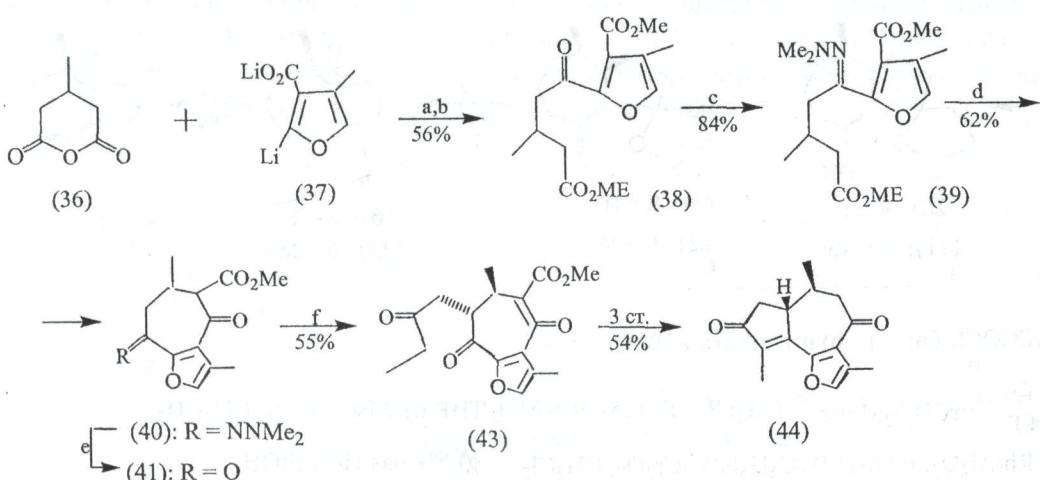


Схема 4

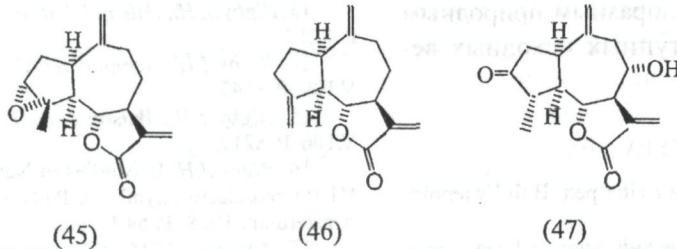
Структурно родственный дикетону (33) γ -дикетон (43), использованный [12] в полном синтезе (\pm) -гнидиона (44), синтезировали на основе ангидрида метилглутаровой кислоты (36) (схема 5). Сочетанием (36) с дилитиевым производным (37) получен кетодиэфир (38). Последний далее превращался в гидразон (39), гладко претерпевающий внутримолекулярную конденсацию по Дикману с образованием бициклического соединения (40). Алкилирование полученного из соединения (40) кетона (41) бромидом (42) потребовало применения двукратного избытка депротонирующего реагента и дало в качестве единственного продукта желаемый дикетон (43), существующий в енольной форме.



a) THF; b) AcCl, MeOH; c) Me₂NNH₂, AcOH - EtOH; d) NaN(SiMe₃)₂, Et₂O;
e) MeI, EtOH; f) LiN(Pr-i)₂, EtCOCH₂Br (42), THF

Схема 5

Еще одно направление в рамках рассматриваемого подхода, развитие которого представляется особенно привлекательным, состоит в использовании промышленно доступного 2,4,6-циклогептатриенона (тропона) в качестве стартового соединения для построения ГС.



Впервые данная методология была применена Ригби и сотр. [13–15] в полных синтезах (\pm) -эстафиатина (45), (\pm) -дегидрокостуслактона (46) и (\pm) -гроссгемина (47), которые подробно обсуждаются в обзорах [16, 17]. Основные стадии синтеза этих соединений приведены на схеме 6.

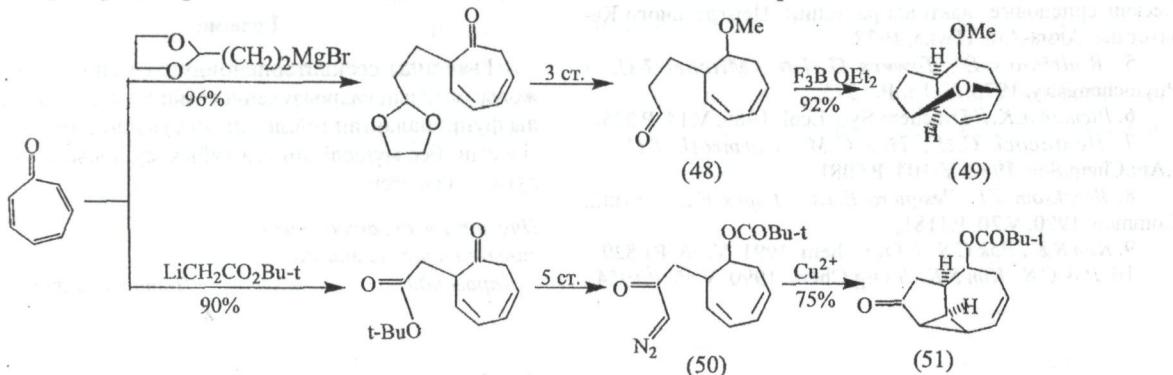


Схема 6

Так, гидроазуленовый предшественник гвайяниолов (45) и (46) – эпоксид (49) был получен в результате катализируемой F3B · OEt₂ циклизации альдегида (48) (см. [13]). В свою очередь, для синтеза альдегида (48) использовано свойство тропона взаимодействовать с металлорганическими реагентами по механизму 1,8-присоединения. Аналогичным образом получено ключевое в синтезе гроссгемина (47) трициклическое соединение (51), являющееся продуктом катализируемой Cu/CuSO₄ циклизации диазокетона (50) (см. [14]).

Еще одна схема синтеза, построенная на одиннадцатистадийной трансформации тропона в (\pm) -циклоколоренон (56) (см. [18]), включает конденсацию силилового эфира (52) с катионоидным комплексом (53). Образующиеся при этом диастереомерные аддукты (54) последовательным деметаллированием и гидратацией в присутствии Hg^{2+} переводились в смесь эпимерных γ -дикетонов (55) (*цис:транс* $\approx 8:1$). Преобладающий компонент – *цис*-(55) выделялся хроматографически и гладко циклизовался под действием основания в целевой продукт (56).

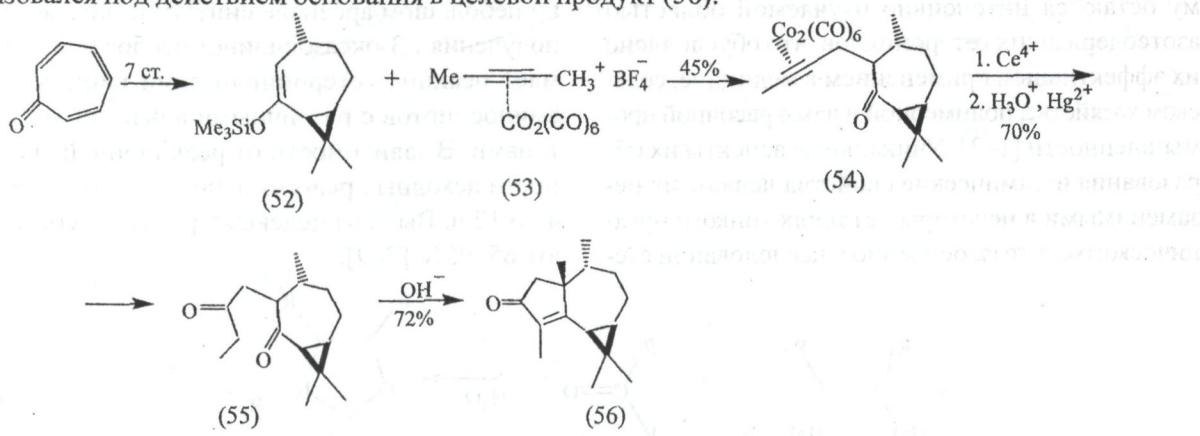


Схема 7

Таким образом, примеры реализации рассматриваемой стратегии построения ГС демонстрируют возможность ее успешного использования для выхода к разнообразным природным объектам на основе доступных исходных веществ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Майо П. Де. Терпеноиды / Под ред. В.Ф.Кучерова. М.: ИЛ, 1963.
2. Адекенов С.М. //Химический журнал Казахстана. 2005. №3. С.8-35.
3. Fischer N.H., Olivier E.T., Fischer H.D. Fortschr // Chem.Org. Naturst. 1979. V.38. P.47
4. Кагарлыккий А.Д., Адекенов С.М., Куприянов А. Н. Сесквитерпеновые лактоны растений Центрального Казахстана. Алма-Ата: Наука, 1978.
5. Rodrigues E., Towers G.H.N., Mitchel I.C. // Phytochemistry. 1976. V. 15. P. 1573.
6. Picman A.K. // Diochem.Syst.Ecol. 1986. V.14. P.225.
7. Heathcock C.H., Tice C.M., Germroth T.C. // I.Am.Chem.Soc. 1982. V. 104. P.6081.
8. Brocksom T.I., Pesquero E.T.C., Lopes F.T. // Synth, Commun. 1990. V.20. P.1181.
9. Kim S.K., Pak C.S. // Org.Chem. 1991. V. 56. P.6829.
10. Pak C.S., Kim S.K. // Org.Chem. 1990. V.55. P.1954.

11. Okada K., Koseki K., Katahara T., Mori K. // Agric.Biol.Chem. 1985. V.49. P.487.
12. Butterly C.D., Cameron A.G., Dell C.P., Knight D.W. // Chem.Soc., Perkin Trans. 1990. V. 1. P.1601.
13. Rigby J. H., Wilson I.Z. // Am.Chem. Soc. 1984. V. 106. P. 8217.
14. Rigby J.H., Senanayake C. // Am.Chem. Soc. 1987. V.109. P. 3147.
15. Rigby J.H., Wilson I. Z. // J.Am. Chem. Soc. 1984. V.106. P. 8217.
16. Rigby J.H. In Studies in Natural Products Chemistry. V.I. (Stereoselective Synthesis, Part A). (Ed. A Rahman). Elsevier, Amsterdam, 1988. P. 547
17. Адекенов С.М., Кагарлыккий А. Д. Химия сесквитерпеновых лактонов. Алма-Ата: Ғылым, 1990.
18. Saha M., Bagby B., Nicholas K.M. // Tetrahedron Lett. 1986. V. 27. P. 915.

Резюме

Гвайянды сесквитерпеноидтарды синтездеудін бір жолы, олардың гидроазуленді көміртек қанқасын ыңғайлы функциаланған циклогептан туындыларының бүйір тізбегін бес мүшелі циклға тұйықтау арқылы құрастыруға негізделген.

Институт органического
синтеза и углехимии РК,
г. Караганда

Поступила 09.04.2007 г.