

Стереоселективный синтез производных циклогептана с потенциальной биологической активностью

Хлевин Д.А., Сосонюк С.Е., Проскурнина М.В., Зефилов Н.С.

Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова, химический факультет, Москва 119991, ул. Ленинские горы, 1, стр. 3. Факс: 495 939 1620; тел: 89162788275; E-mail: hlevin@mail.ru

Предложен новый стереоселективный синтез полигидроксициклогептанов как аналогов производных инозита с потенциальной биологической активностью. В качестве ключевого метода построения семичленного цикла использована реакция Дильса-Альдера фурана с тетрахлорциклопропеном, приводящая после гидролиза аддукта к 3-хлор-8-оксабицикло[3.2.1]окта-6-ен-2,4-диону. Дальнейшая трансформация последнего включает восстановление карбонильных групп, окисление двойной связи и восстановительное раскрытие кислородного моста. Первая стадия приводит к получению смеси стереоизомеров, в остальных случаях наблюдается высокая стереоселективность протекания реакций. Конфигурация продуктов доказана методами РСА и ЯМР. Полученные соединения могут быть использованы для синтеза биологически-активных производных, например, ингибиторов гликозидаз и инозитфосфатаз.

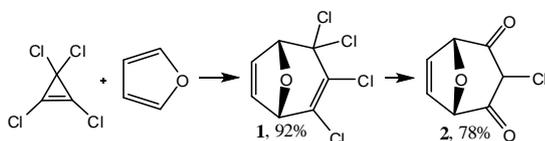
Введение

Известно, что соединения с семичленным циклом распространены в природе заметно меньше, чем с шестичленным, однако многие из них проявляют выраженную биологическую активность, например, многочисленные алкалоиды тропанового ряда, в частности А и В¹, выполняющие роль гликозидазных ингибиторов и медиаторов процессов метаболизма бактерий и растений. В последние годы выраженная активность в отношении гликозидаз была найдена у производных гомоинозита², особенно в присутствии аминогрупп³, кроме того, некоторые производные гидрокситрополонов являются конкурентными ингибиторами инозитмонофосфатазы⁴. В то же время низкая синтетическая доступность полигидроксициклогептанов затрудняет исследование их биологической активности.

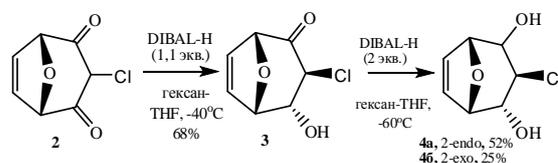
В связи с этим нами предложен новый стереоселективный подход к синтезу производных гомоинозита, позволяющий получать серию соединений этого класса с заданной стереохимией гидрокси-групп.

Результаты и обсуждение

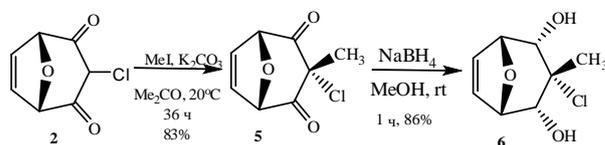
В нашей работе в качестве ключевого метода построения семичленного цикла используется реакция Дильса-Альдера фурана с тетрахлорциклопропеном, приводящая к 2,3,4,4-тетрахлор-8-оксабицикло[3.2.1]окта-2,6-диону (1), который может быть далее гидролизован до дикетона (2)⁵. Последний рассматривается нами в качестве ключевого соединения для последующего направленного синтеза производных полигидроксициклогептана.



Высокая кислотность исходного дикетона (2) затрудняет его восстановление обычными комплексными гидридами (NaBH₄, LiAlH₄), поэтому нами была предложена двустадийная методика восстановления диизобутилалюмогидридом (DIBAL-H). На первой стадии был получен кетоспирт (3), на второй выделено в индивидуальном виде два изомерных диола (4а) и (4б), структура которых доказана методами РСА и ЯМР⁶.

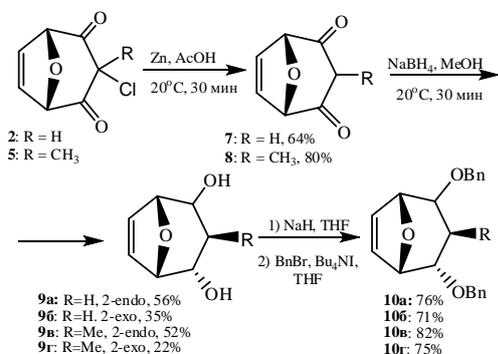


Были также найдены оптимальные условия для метилирования дикетона (2) по 3-ему положению в системе K₂CO₃-ацетон, что привело с высоким выходом к дикетону (5). Нами было показано, что восстановление дикетона (5), в котором кислый атом водорода заменен на метильную группу, может быть проведено в одну стадию при помощи боргидрида натрия. Реакция проходит стереоселективно, и выделяется единственный ди-эндо-диол (6).

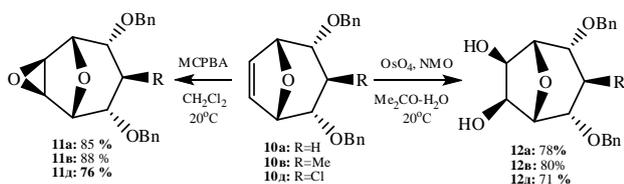


Также было исследовано дехлорирование дикетонов (2) и (5). Используя цинковую пыль в уксусной кислоте, нам удалось подобрать условия для удаления хлора с образованием дикетонов (7) и (8). Последние с высоким выходом восстанавливаются боргидридом натрия. Реакция приводит к смеси нескольких стереоизомеров, из которой методом колоночной хроматографии были выделены индивидуальные стереомеры диолов (9). Соединения (9а-г) были превращены в бензиловые эфиры (10) по реакции Вильямсона соответствующих

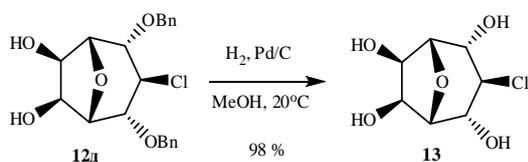
алкоголятов с бензилбромидом. Также были получены бензильные эфиры из 3-хлорзамещенных диолов (4). В последнем случае не наблюдалось образования продуктов внутримолекулярного нуклеофильного замещения, что свидетельствует о конформационной жесткости изучаемых бициклических структур.



Ди-эндо-изомеры полученных бензильных эфиров были введены в реакции эпоксицирования м-хлорпербензойной кислотой (MCPBA) и сингидроксилирования в системе тетраоксид осмия – N-оксид-N-метилморфолин (NMO). Функционализация двойной связи во всех случаях происходит стереоселективно с образованием экзо-продуктов (11) и (12).



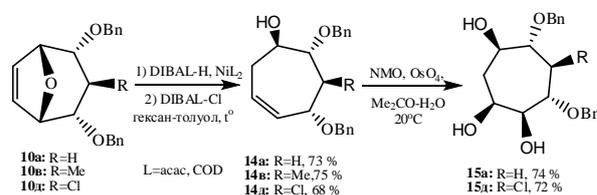
Показано, что бензильная защита во всех изученных соединениях может быть удалена на любой стадии каталитическим гидрированием на палладии, при этом не затрагивается атом хлора, что продемонстрировано при получении соединения (13)



Полученные полигидроксипроизводные 8-оксабицикло[3.2.1]октана являются структурными аналогами калестегинов, поэтому после введения в

молекулу атомов азота можно ожидать проявления ингибиторной активности в отношении гликозидаз. Кроме того, возможно получение из подобных каркасных структур олигосахаридов, которые могут обладать рядом интересных свойств⁷.

Однако наиболее перспективным направлением исследования является синтез производных циклогептана, не содержащих оксабициклического фрагмента, поэтому нами было исследовано восстановительное раскрытие кислородного моста бензильных эфиров (10). Найдено, что раскрытие гладко протекает при действии диизобутилаланогибрида (ДИБАЛ-Н) в присутствии комплексов никеля. Оптимизация методики позволила получить производные циклогептана (14) с высокими выходами с сохранением двойной связи. Также было показано, что гидросилирование полученных соединений проходит стереоселективно с образованием единственного изомера (15):



Описанный подход позволяет получать большое количество неописанных производных гомоинозита, труднодоступных другими методами. Данные соединения могут быть легко модифицированы в аминоклиптолы, являющиеся потенциальными ингибиторами гликозидаз, а также фосфорилированы с получением потенциальных ингибиторов инозитмонофосфатазы.

Библиографический список

- Asano N., Nash R., Molyneux R., Fleet G // *Tetrahedron: Asymmetry*. **2000**. V. 11. P.1645.
- Bleriot Y., Giroult A., Mallet J-M., Rodriguez E., Sinay P. // *Tetrahedron: Asymmetry*. **2002**. V. 13. P. 2553.
- Gravier-Pelletier C., Maton W., Dintinger T., Tellier C., Le Merrer Y // *Tetrahedron*. **2003**. V. 59. P. 8705.
- Piettre S., Andre C., Chana M., Ducep J., Lesur B., Piriou F., Raboisson P., Rondeau J., Schelcher J., Zimmermann, P., Ganzhorn A // *Journal of Medicinal Chemistry*. **1997**. V. 40. P. 4208.
- Law D.C., Tobey S.W // *Journal of American Chemical Society*. **1968**, V. 90. P. 2376.
- Tofeenko V.A., Aslanov L.A., Proskurnina M.V., Sosonyuk S.E., Khlevin D.A. // *Acta Crystallographica*. **2009**. V. E65. P. 1580.
- Gerber P. Vogel P // *Helvetica Chimica Acta*. **2001**. Vol. 84. P. 1363.