

РАЗРАБОТКА НОВОГО СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНОГО МЕТОДА СИНТЕЗА ТРАНС-2;6-ДИЗАМЕЩЕННЫХ ТЕТРАГИДРОПИРАНОВ КАСКАДНОЙ РЕАКЦИЕЙ ОЛЕФИНИРОВАНИЯ ЛАКТОЛОВ / ЦИКЛИЗАЦИЕЙ ПО ОКСА-МИХАЭЛЮ

Е. А. Некрасова

Белорусский государственный университет, пр. Независимости, 4,
220030, г. Минск, Беларусь *ekaterina.nek@gmail.com*
Научный руководитель – В.С. Масюк, кандидат химических наук,
заведующий НИЛ элементоорганического синтеза

2;6-Дизамещенные тетрагидропирановые циклы являются распространенными структурными элементами множества природных соединений с разнообразной биологической активностью. В данной статье предложен эффективный подход к стереоселективному синтезу *транс*-2;6-дизамещенных тетрагидропиранов через последовательность реакций олефинирования лактолов; легкодоступных на основе взаимодействия альдегидов с аллильными производными; и последующей циклизации по *окса*-Михаэлю.

Ключевые слова: *транс*-2;6-дизамещенные тетрагидропираны; стереоселективный синтез; олефинирование лактолов; реакция *окса*-Михаэля.

Большое число природных соединений; обладающих широким спектром биологической активности; содержат 2;6-дизамещенные тетрагидропирановые циклы в качестве основного структурного фрагмента углеродного скелета. Например; соединение сплайсеостатин В (**1**); выделенное из бактерий рода *Pseudomonas*; проявляет цитотоксичность в отношении раковых клеток НСТ-116; MDA-MB-235 и H232A [1]. Природные макролактоны морского происхождения; такие как неопелтолид (**2**) и форбоксазолы А (**3**) и В (**4**); обладают крайне высокой противоопухолевой активностью по отношению к раковым клеткам человека уже в наномолярных концентрациях [2;3]. Диоспонгины А (**5**) и В (**6**) – соединения; полученные из экстракта корневищ растения *Dioscorea spongiosa*; проявляют антиостеопоротический эффект из-за своей способности ингибировать резорбцию костей подавляя высвобождение кальция [4] (схема 1).

Низкое содержание в природных источниках подобных соединений значительно ограничивает изучение их свойств и применение в фармацевтической и лечебной практике; поэтому разработка новых подходов к синтезу природных соединений и их структурных фрагментов является важной и актуальной задачей органической химии.

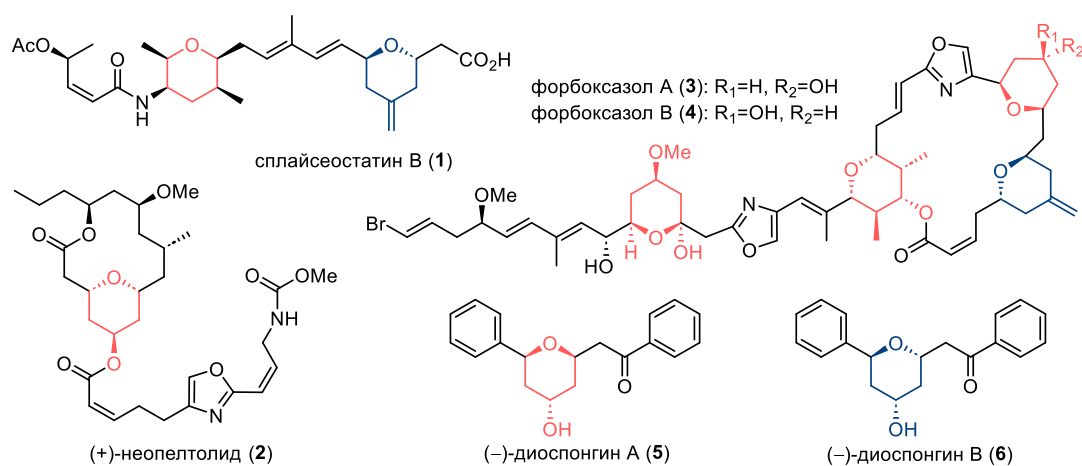


Схема 1

Реакция присоединения легкодоступных аллилметаллических производных **7-9** [5] к различным альдегидам (**10**) обеспечивает возможность эффективного синтеза циклических полуацеталей (**11**); последующее вовлечение которых в реакцию олефинирования в присутствии фосфоната **12** может приводить к образованию $\alpha;\beta$ -ненасыщенных эфиров **13**. При этом; образующиеся эфиры **13** могут вступать в условиях реакции в основно-катализируемую внутримолекулярную реакцию *окса*-Михаэля с получением 2;6-дизамещенных тетрагидропиранов **14** (схема 2). Стоит также отметить; что стереоселективность внутримолекулярной реакции Михаэля определяется строением субстрата и условиями проведения реакции; что делает возможным стереоселективный синтез как 2;6-*цис*- так и 2;6-*транс*-тетрагидропиранов [5].

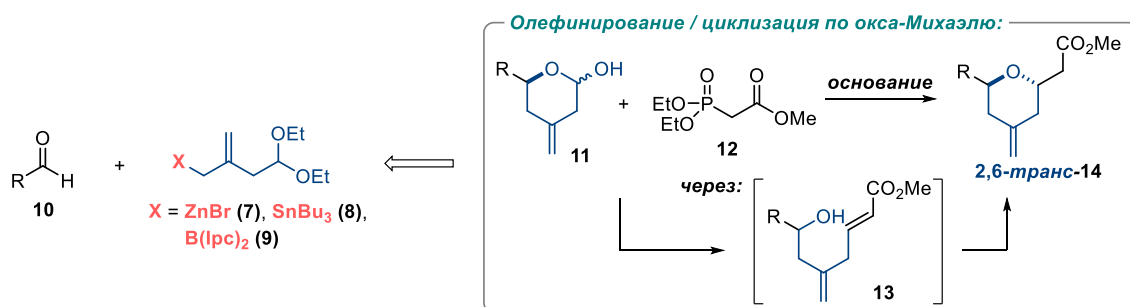


Схема 2

Лактолы **11** были эффективно синтезированы через последовательность реакций аллилирования альдегидов **10**; циклизации получаемых таким образом гомоаллиловых спиртов **15** и последующего гидролиза циклических ацеталей **16** под действием PPTS в среде ацетона и воды. При этом в случае циклического ацетала **16в** реакция происходила с частичным сня-

тием силильной защитной группы. Фенольное производное **11г** было отделено колоночной хроматографией и также использовано на дальнейших этапах исследования (схема 3).

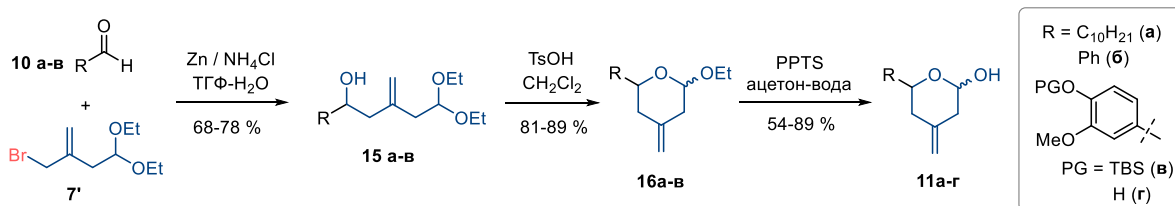


Схема 3

Оптимизация условий получения *транс*-2;6-тетрагидропирана **14a**¹

№	Основание	12 (экв.)	Растворитель	T, °C	14a:17a ²	14a ; <i>dr</i> (<i>транс</i> : <i>цис</i>) ²
1	NaHMDS (1;5 экв.)	1;5	ТГФ	-78→20	83:17	85:15
2	NaH (1;5 экв.)	1;5	ТГФ	-78→20	60:40	87:13
3	NaHMDS (2;75 экв.)	3	ТГФ	-78→20	76:24	87:13
4	NaHMDS (2;5 экв.)	3	ТГФ	-78→20	80:20	87:13
5	NaHMDS (2;5 экв.)	3;5	ТГФ	-78→20	80:20	85:15
6	<i>t</i> -BuOK (2;75 экв.)	3	ТГФ	-78→20	70:30	92:8
7	KHMDS (2;75 экв.)	3	ТГФ/толуол	-78→20	47:53	87:13
8	LiHMDS (2;75 экв.)	3	ТГФ	-78→20	80:20	69:31
9	NaHMDS (2;5 экв.)	3	ТГФ	0→20	81:19	86:14
10	NaHMDS (2;5 экв.)	3	толуол	0→20	85:15	93:7
11	NaHMDS (2;5 экв.) ³	3	толуол	0→20	82:18	92:8 (70 %) ⁴

Примечания: 1) реакции проводились на 0;15 ммоль лактола **11a**; в 0.05M растворе в течение 24 ч. 2) определялось из ¹H ЯМР анализа реакционных смесей. 3) реакция проводилась на 0.5 ммоль лактола **11a** в 0.075M растворе. 4) выход продукта после хроматографической очистки.

В качестве модельного соединения для поиска подходящих условий каскадной реакции олефинирования лактолов и последующей циклизации

по окса-Михаэлю был выбран алифатический субстрат **11a** (таблица). Первоначально; реакция не протекала в присутствии оснований умеренной силы (DBU; Cs₂CO₃) в толуоле или ацетонитриле. Использование эквивалентных количеств NaH и NaHMDS (1;5 экв.) в качестве оснований с постепенным отогреванием от –78 °С до 20 °С приводило к образованию целевого тетрагидропирана **14a** (эксперименты 1;2); однако конверсия исходного лактола **11a** была не полной; и в дальнейших экспериментах использовался избыток основания и фосфоната **12**. Так; в присутствии 2;75 экв. NaHMDS и 3 экв. **12** реакция протекала с полной конверсией **11** с образованием **14a** в виде *транс*-изомера (эксперимент 3); что было подтверждено на основании ЯМР экспериментов. Протекание реакции осложнялось процессом изомеризации кратной связи с образованием ненасыщенного эфира **17a**; поэтому была выполнена дальнейшая оптимизация условий с целью стереоселективного получения *транс*-**14a** с образованием минимального количества побочных продуктов.

Использование 2;5 экв. основания позволило уменьшить долю **17a** (эксперимент 4); в то время как увеличение количества фосфоната **12** оказалось неэффективным (эксперимент 5). Замена основания приводила либо к увеличению побочного продукта **17a** (эксперименты 6;7); либо к значительному понижению стереоселективности реакции (эксперимент 8). Повышение температуры реакции в присутствии NaHMDS не приводило к увеличению доли процессов изомеризации и понижению стереоселективности (эксперимент 9). Замена растворителя на толуол позволила получить *транс*-**14a** с высокой стереоселективностью и минимальным количеством побочного продукта (эксперимент 10). Выход продукта реакции после масштабирования составил 70 % (эксперимент 11).

Найденные оптимальные условия получения *транс*-2;6-тетрагидропиранов были далее опробованы на ряде субстратов (схема 4). Реакции проводились на 0.5 ммоль исходных лактолов **11** и позволили стереоселективным образом синтезировать тетрагидропираны; содержащие в своем составе алифатический (**14a**); ароматический (**14б**) фрагменты; а также функционализированные заместители (**14в;г**); с хорошими выходами 62–71 %.

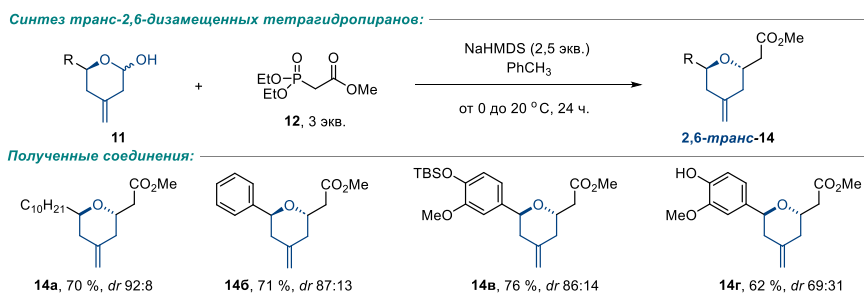


Схема 4

Структура и чистота всех полученных соединений были подтверждены методами ^1H ; ^{13}C ЯМР и ИК спектроскопии; а также ГХ-МС спектрометрии.

Библиографические ссылки

1. Isolation and characterization of spliceostatin B; a new analogue of FR901464; from *Pseudomonas* sp. / Liu; X. [et al.] // J Antibiot 2013. № 2663; P. 555-558.
2. Neopeltolide; a macrolide from a lithistid sponge of the family neopeltidae / Wright A. E. [et al.] // J. Nat. Prod. 2007. Vol. 70; № 3; P. 412–416.
3. Absolute Configuration of Phorboxazoles A and B from the Marine Sponge *Phorbas* sp. 1. Macrolide and Hemiketal Rings / Searle; P. A. [et al.] // J. Am. Chem. Soc. 1996. Vol.118; iss. 39. P. 9422–9423.
4. New diarylheptanoids from the rhizomes of *Dioscorea spongiosa* and their antiosteoporotic activity / Yin J. [et al.] // Planta Med. 2004. Vol. 70; № 1. P. 54–58.
5. Stereodivergent Assembly of 2;6-cis- and -trans-Tetrahydropyrans via Base-Mediated Oxa-Michael Cyclization: The Key Role of the TMEDA Additive / Masiuk U. S. [et al.] // J. Org. Chem. 2023. Vol. 88; № 1. P. 355–370.

Работа выполнена при финансовой поддержке Государственной программы научных исследований (Беларусь; задания 2.2.01.07 № 20211462 и 2.1.01.02 №20212310).