

ГОСУДАРСТВЕННОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ИНСТИТУТ БИООРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ НАЦИОНАЛЬНОЙ
АКАДЕМИИ НАУК БЕЛАРУСИ»

Объект авторского права

УДК 547.315:547.316:547.318:547.382.3:547.81:547.89

МАСЮК
ВЛАДИМИР СЕРГЕЕВИЧ

**ДИЭТИЛАЦЕТАЛЬ 3-БРОММЕТИЛ-3-БУТЕНАЛЯ В
СТЕРЕОСЕЛЕКТИВНОМ СИНТЕЗЕ РЕТИНОИДОВ И ПРИРОДНЫХ
СОЕДИНЕНИЙ ТЕТРАГИДРОПИРАНОВОГО РЯДА**

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени
кандидата химических наук

по специальности 02.00.03 – органическая химия

Минск, 2023

Научная работа выполнена на кафедре органической химии химического факультета Белорусского государственного университета (БГУ).

Научный руководитель:

Минеева Ирина Владимировна,
доктор химических наук, доцент, доцент
кафедры органической химии химического
факультета БГУ

Официальные оппоненты:

Сивец Григорий Гаврилович,
доктор химических наук, заведующий
лабораторией химии нуклеотидов и
полинуклеотидов Института
биоорганической химии НАН Беларуси

Дикусар Евгений Анатольевич,
кандидат химических наук, старший
научный сотрудник лаборатории
элементоорганических соединений
Института физико-органической химии
НАН Беларуси

Оппонирующая организация:

Учреждение образования «Белорусский
государственный технологический
университет»

Защита состоится «22» февраля 2024 г. в 13.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 01.21.01 в Государственном научном учреждении «Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси» по адресу: 220084, г. Минск, ул. Академика В.Ф. Купревича, 5/2, зал заседаний Ученого совета, e-mail: tbozhok@iboch.by, тел. +375(29)5697164.

С диссертацией можно ознакомиться в центральной научной библиотеке им. Я. Коласа НАН Беларуси.

Автореферат разослан «18» января 2024 г.

Ученый секретарь
совета по защите диссертаций Д 01.21.01
кандидат химических наук

Т.С. Божок

ВВЕДЕНИЕ

Природа – источник большого числа органических молекул с уникальными структурными особенностями и биологическими свойствами. Многие из них являются потенциальными лекарственными средствами, а некоторые уже широко используются в терапии рака, инфекционных заболеваний, поражений кожи и т.д. Низкое содержание в природных источниках и, как следствие, невозможность получения больших количеств, а также трудоемкость извлечения таких соединений значительно ограничивают изучение их свойств и применение в фармацевтической и лечебной практике. В результате направленный синтез природных биологически активных соединений, обеспечивающий возможность подтверждения структуры и стереохимии сложных молекул, а также создания их различных аналогов, является важной и актуальной задачей органической химии.

Огромное разнообразие и сложное строение природных соединений обуславливают необходимость разработки новых и усовершенствования уже существующих методов синтеза различных классов соединений. Существенный интерес представляет также создание и развитие методологий, дивергентным образом обеспечивающих доступ к самым разнообразным химическим структурам на основе легкодоступных исходных молекул по аналогии с природными биохимическими путями синтеза.

Реакции аллилирования карбонильных соединений зарекомендовали себя как надежный инструмент для построения углеродного скелета молекул и создания асимметрических центров у гидроксильного атома углерода. Использование данного подхода с участием полифункциональных аллилирующих агентов значительно расширяет возможности метода и повышает его эффективность. Несмотря на свои преимущества и широкие возможности синтетического применения, реакции аллилирования, как правило, применяются для решения лишь частных задач по созданию определенных фрагментов целевых молекул. Примеры же подходов к созданию разнообразных химических структур на основе реакций аллилирования и последующей модификации получаемых таким образом гомоаллиловых спиртов очень немногочисленны.

В данной работе на основе реакций аллилирования альдегидов диэтилацеталем 3-бромметил-3-бутенала и его производными предложены эффективные подходы к получению полиненасыщенных соединений ретиноидного типа, а также полифункционализированных природных соединений, содержащих в своей структуре тетрагидропиранильный фрагмент.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами (проектами) и темами. Тема диссертации соответствует приоритетным направлениям научных исследований Республики Беларусь на 2016-2020 гг. (пункт 2 «Химический синтез и продукты» (постановление Совета Министров № 190 от 12 марта 2015 г.)) и 2021-2025 гг. (пункт 2 «Биологические, медицинские, фармацевтические и химические технологии и производства», подпункты «тонкий химический синтез», «фармацевтические субстанции», «лекарственные средства и иммуномодуляторы» (Указ Президента Республики Беларусь № 156 от 7 мая 2020 г.)). Диссертационная работа выполнена в рамках тематики научных исследований, проводимых на кафедре органической химии БГУ и НИЛ элементоорганического синтеза: ГПНИ «Химические технологии и материалы» (2016-2020 гг.), подпрограмма «Биологически активные вещества», задание 2.43 «Регио- и стереоселективные реакции малых циклов в синтезе биологически активных полифункциональных и гетероциклических соединений» (2019-2020 гг., № гос. рег. 20190809); ГПНИ «Химические процессы, реагенты и технологии, биорегуляторы и биооргхимия» (2021-2025 гг.), подпрограмма «Синтез и направленное модифицирование регуляторов биопроцессов», задание 2.2.01 «Синтез биологически активных соединений и реагентов для модификации биомолекул», тема НИР 2.2.01.07 «Реакции малых циклов в методах создания новых С-С связей и синтезе природных и биологически активных карбо и гетероциклических соединений» (№ гос. рег. 20211462); грант Министерства Образования Республики Беларусь «Аллилирование альдегидов, кетонов, азометинов 2-замещенными функционализированными аллилбромидами и аллилстаннанами» (2020 г., № гос. рег. НИОКТР 20200568).

Цель и задачи исследования. Целями исследования являлись: а) разработка эффективных методов синтеза аллилстаннанов и аллилборанов на основе диэтилацетата 3-бромметил-3-бутенала с их последующим вовлечением в реакции асимметрического аллилирования альдегидов; б) разработка эффективного подхода к стереоселективному синтезу *цис*- и *транс*-2,6-дизамещенных тетрагидропиранов на основе реакций асимметрического аллилирования альдегидов диэтилацетатом 3-бромметил-3-бутенала и его производными; в) разработка новых подходов к синтезу некоторых природных и биологически активных соединений на основе реакций аллилирования альдегидов диэтилацетатом 3-бромметил-3-бутенала и его производными.

Поставленные цели достигались решением следующих задач:

1. Разработка эффективного подхода к синтезу полиненасыщенных соединений, содержащих *E*-три- и дизамещенную кратную связь, на основе реакций аллилирования альдегидов диэтилацетатом 3-бромметил-3-бутенала.

2. Поиск условий синтеза аллилоловянного и аллилборанового производных диэтилацетала 3-бромметил-3-бутенала и оптимальных условий реакций асимметрического аллилирования альдегидов с их участием.

3. Разработка стереодивергентного подхода к синтезу *цис*- и *транс*-2,6-дизамещенных тетрагидропиранов на основе реакции аллилирования альдегидов диэтилацеталем 3-бромметил-3-бутенала и его производными и внутримолекулярной реакции *окса*-Михаэля в δ -метилен- α,β -ненасыщенных сложных эфирах.

4. Разработка нового стереодивергентного подхода к синтезу природных противоостеопорозных соединений (–)-диоспонгинов А и В.

5. Разработка нового подхода к полному синтезу макроциклического ядра цитотоксического природного соединения (+)-неопелтолида.

Объекты исследования – диэтилацеталь 3-бромметил-3-бутенала, а также его аллилоловянные и аллилборановые производные.

Предмет исследования – модифицированный метод получения диэтилацетала 3-бромметил-3-бутенала и создание рациональной методологии синтеза важных структурных фрагментов природных и биоактивных соединений на основе реакций аллилирования альдегидов.

Научная новизна:

1. Разработан подход к построению полиненасыщенного фрагмента ретиноидов на основе двукратного последовательного аллилирования альдегидов диэтилацеталем 3-бромметил-3-бутенала в условиях реакции Барбье.

2. Предложен подход к синтезу функционализированных оптически активных гомоаллиловых спиртов на основе реакций асимметрического аллилирования альдегидов аллилоловянным и аллилборановым производными диэтилацетала 3-бромметил-3-бутенала, содержащими лабильную ацетальную группу.

3. Впервые на основе катализируемой основанием внутримолекулярной реакции *окса*-Михаэля в δ -метилен- α,β -ненасыщенных сложных эфирах был осуществлен стереодивергентный синтез *цис*- и *транс*-2,6-дизамещенных тетрагидропиранов.

4. Предложен новый стереодивергентный подход к синтезу (–)-диоспонгинов А и В с применением реакции асимметрического аллилирования бензальдегида и внутримолекулярной реакции *окса*-Михаэля в δ -метилен- α,β -ненасыщенных сложных эфирах для формирования тетрагидропиранильного фрагмента целевых молекул.

5. Впервые выполнено 1,3-*анти*-стереоселективное аллилирование, контролируемое хелатированием, MOM-защищенного β -гидроксиальдегида

функционализированным аллилстаннаном при действии октагидрата трифлата скандия(III).

6. Предложен новый эффективный подход к полному синтезу макроциклического ядра (+)-неопелтолида на основе двукратного последовательного аллилирования функционализированных альдегидов аллилоловянным и аллилборановым производными диэтилацетала 3-бромметил-3-бутенала.

Положения, выносимые на защиту:

1. Биомиметический синтез ретиноидов и фрагмента C₇-апокаротиноидов на основе реакций аллилирования с участием диэтилацетала 3-бромметил-3-бутенала.

2. Синтез трибутилоловянного и диизопинокамфенилборанового производных диэтилацетала 3-бромметил-3-бутенала реакциями нуклеофильного замещения аллильного атома брома трибутилстаннил литием и переметаллирования между метоксидиизопинокамфенилбораном и литиевым производным диэтилацетала 3-бромметил-3-бутенала.

3. Стереодивергентный синтез *цис*- и *транс*-2,6-дизамещенных тетрагидропиранов на основе внутримолекулярной реакции *окса*-Михаэля в δ-метилен-α,β-ненасыщенных сложных эфирах, доступных через реакции аллилирования альдегидов диэтилацеталем 3-бромметил-3-бутенала и его производными.

4. Полный синтез (–)-диоспонгина А и формальный синтез (–)-диоспонгина В на основе реакции каталитического энантиоселективного аллилирования бензальдегида аллилоловянным производным диэтилацетала 3-бромметил-3-бутенала.

5. Полный синтез макроциклического ядра (+)-неопелтолида на основе двукратного последовательного асимметрического аллилирования функционализированных альдегидов аллилоловянным и аллилборановым производными диэтилацетала 3-бромметил-3-бутенала.

Личный вклад соискателя заключается в выполнении экспериментальной части работы, разработке методик, установлении структуры синтезированных соединений, анализе литературных данных. Постановка задач, интерпретация полученных результатов и подготовка публикаций осуществлялась совместно с д.х.н., доц. И. В. Минеевой и к.х.н. Д. Г. Канановичем. Квантово-химические расчеты выполнены сотрудником НИИ ФХП БГУ к.х.н., доц. Я. В. Фалетровым. Рентгенофазовый анализ выполнен к.х.н., доц. Л. С. Ивашкевич.

Апробация диссертации и информация об использовании её результатов. Результаты диссертационной работы были представлены на 73-й научной конференции студентов и аспирантов БГУ (Минск, Беларусь, 16-25

мая 2016 г.), Всероссийской научной конференции с международным участием «Марковниковские чтения: Органическая химия от Марковникова до наших дней» (Красновидово, Россия, 13-18 января 2017 г. и 19-23 января 2018 г.; Сочи, Россия, 8-11 октября 2021 г.), VII молодежной конференции ИОХ РАН (Москва, Россия, 17-18 мая 2017 г.), международной научной конференции «Balticum Organicum Syntheticum» (Таллин, Эстония, 1-4 июля 2018 г.), XVII Международной научной конференции молодых ученых (Минск, Беларусь, 22-25 сентября 2020 г.).

Опубликование результатов диссертации. Результаты диссертационного исследования опубликованы в 11 научных работах, среди которых 4 статьи в международных рецензируемых научных изданиях общим объемом 5,6 авторских листа и тезисы 7 докладов.

Структура и объём диссертации. Диссертационная работа состоит из содержания, перечня сокращений и обозначений, введения, общей характеристики работы, трех глав, заключения, списка использованных источников и приложения. В главе 1 приводится обзор литературных данных по применению реакций аллилирования с участием β -замещенных функционализированных аллилирующих агентов в синтезе цитотоксических поли- и макроциклических соединений. Глава 2 посвящена обсуждению результатов собственных исследований. В главе 3 приводится общая информация об использованном оборудовании и методах анализа, а также препаративные методики синтеза и характеристики полученных соединений. Информация об определении абсолютной и относительной конфигурации оптически активных соединений, а также спектральные характеристики новых синтезированных соединений вынесены в приложения. Диссертация изложена на 172 стр., содержит 98 рисунков на 24 стр., 4 таблицы на 3 стр., 4 приложения на 23 стр. Список использованных источников состоит из библиографического списка, который включает 290 наименований, и 11 публикаций соискателя.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Глава 1. Реакции аллилирования альдегидов β -замещенными функционализированными аллилгалогенидами, аллилстаннанами и аллилборановыми реагентами. Применение в синтезе цитотоксических поли- и макроциклических соединений (обзор литературы)

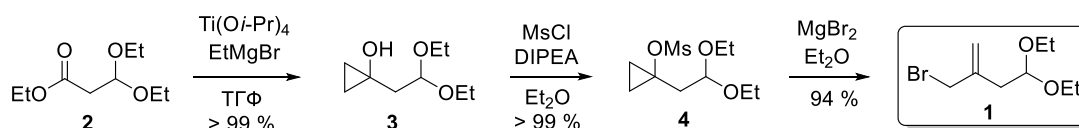
Обобщены и проанализированы литературные данные по использованию реакций аллилирования альдегидов β -замещенными функционализированными аллилметаллическими реагентами в синтезе природных и биологически активных соединений. Рассмотренные примеры систематизированы в соответствии с типом аллилирующих агентов и стереохимической индукции при создании асимметрических центров. Отдельное внимание уделено

рассмотрению реакций диастереоселективного аллилирования β -замещенных альдегидов функционализированными аллилстанными.

Глава 2. Диэтилацеталь 3-бромметил-3-бутенала в стереоселективном синтезе ретиноидов и природных соединений тетрагидропиранового ряда (результаты и их обсуждение)

2.1 Синтез диэтилацетала 3-бромметил-3-бутенала

Диэтилацеталь 3-бромметил-3-бутенала (**1**) легко доступен в граммовых количествах из этил 3,3-диэтоксипропаноата (**2**) через последовательные реакции циклопропанирования по Кулинковичу и открытой ранее на кафедре органической химии БГУ циклопропил-аллильной изомеризации сульфонов циклопропанолов под действием бромида магния.

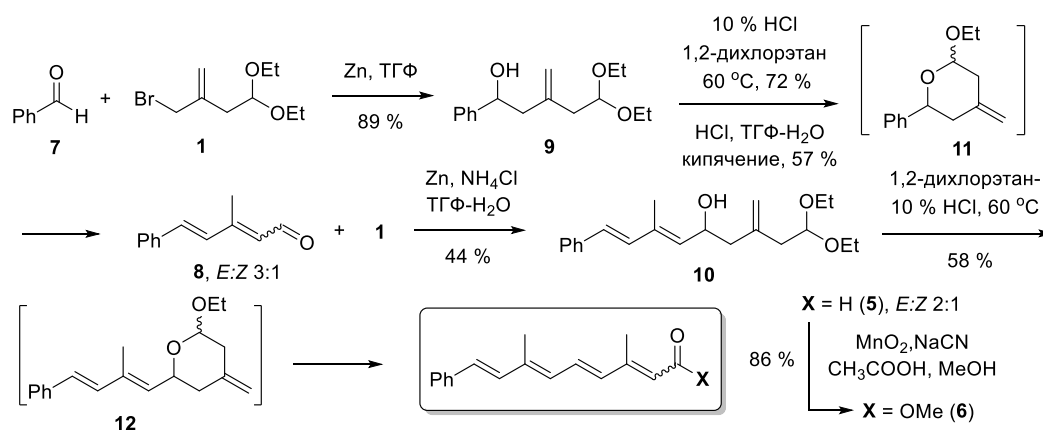


Потенциальное синтетическое применение аллилбромида **1** обуславливаются его структурным и функциональным строением. Наличие аллилбромидного фрагмента создает возможность применения соединения **1** в реакциях аллилирования альдегидов посредством получения на его основе аллилметаллических и аллилборановых реагентов, что наряду с наличием скрытой альдегидной группы позволяет использовать аллилбромид **1** для эффективного построения углеродного скелета, в том числе и создания циклических молекул. Изопентановая структура, а также наличие двойной связи, способной к изомеризации, создают возможность применения аллилбромида **1** в качестве пренилирующего строительного блока в синтезе ретиноидов. На основе реакций восстановления кратной связи возможно создание асимметрического центра у метильного атома углерода. Окисление двойной связи и реакции замещения аллильного атома брома обеспечивают возможность дополнительной функционализации. Отмеченные особенности создают условия для использования аллилбромида **1** в качестве универсального строительного блока при направленном синтезе разнообразных по структуре соединений.

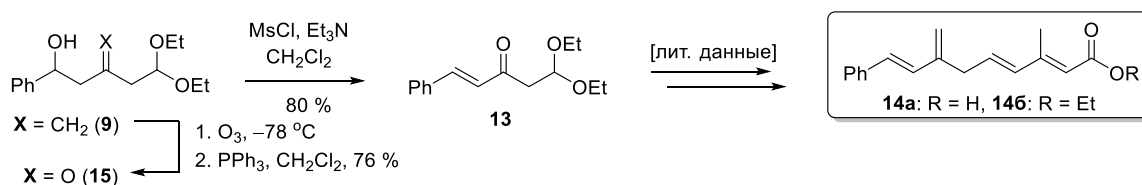
2.2 Диэтилацеталь 3-бромметил-3-бутенала в синтезе ретиноидов и фрагмента C₇-апокаротиноидов

Ретиноиды – класс природных и синтетических соединений, структурно схожих с ретинолом и играющих важную роль в осуществлении многих биологических функций, включая зрение, развитие, репродукцию и дифференциацию клеток, иммунный ответ, а также широко применяющиеся при лечении некоторых кожных заболеваний. На основе последовательного двукратного применения диэтилацетала 3-бромметил-3-бутенала (**1**), представляющего собой синтетический эквивалент изопентанового

биполярного синтона, нами выполнен синтез фенильных аналогов ретиналя **5** и метилового эфира ретиноидной кислоты **6**, обладающего умеренной цитотоксичностью ($IC_{50} > 50$ мкмоль/л) по отношению к линиям раковых клеток Bj, MCF7, CEM и HeLa. Формирование углеродной цепи полиненасыщенного линкера ретиноидов осуществлялось путем аллилирования альдегидов **7** и **8** аллилбромидом **1** в условиях реакции Барбье при действии цинка. Дальнейшая дегидратация, гидролиз ацетального фрагмента и изомеризация кратной связи в сопряженное к карбонильной группе положение в гомоаллиловых спиртах **9** и **10** обеспечивали образование α,β -ненасыщенных альдегидов **5** и **8**. Целевые *E*-изомеры этих соединений без осложнений были выделены колоночной хроматографией. Метилловый эфир фенильного аналога ретиноидной кислоты **6** получался реакцией окисления полиненасыщенного альдегида **5** при действии оксида марганца(IV) в присутствии цианида натрия и уксусной кислоты в метаноле.

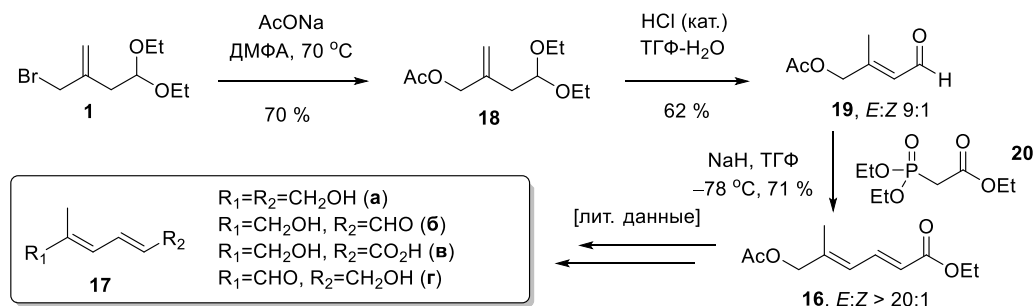


Далее на основе гомоаллилового спирта **9** нами также выполнен синтез α,β -ненасыщенного кетона **13** — ключевого соединения для получения метилиденовых производных ретиноидов **14**. Строительный блок **13** был получен восстановительным озонлизом спирта **9** с последующей дегидратацией в гидроксикетоне **15** при действии мезилхлорида в присутствии триэтиламина.



Изопентановая структура диэтилацетата 3-бромметил-3-бутенала (**1**) также способствовала его успешному применению в синтезе ключевого строительного блока **16** некоторых апокаротиноидов **17**. Обработка соединения **1** ацетатом натрия в ДМФА и дальнейшая реакция гидролиза ацетальной группы и одновременной изомеризации кратной связи в сопряженное положение в эфире **18** привела к образованию альдегида **19**. Целевой *E*-изомер

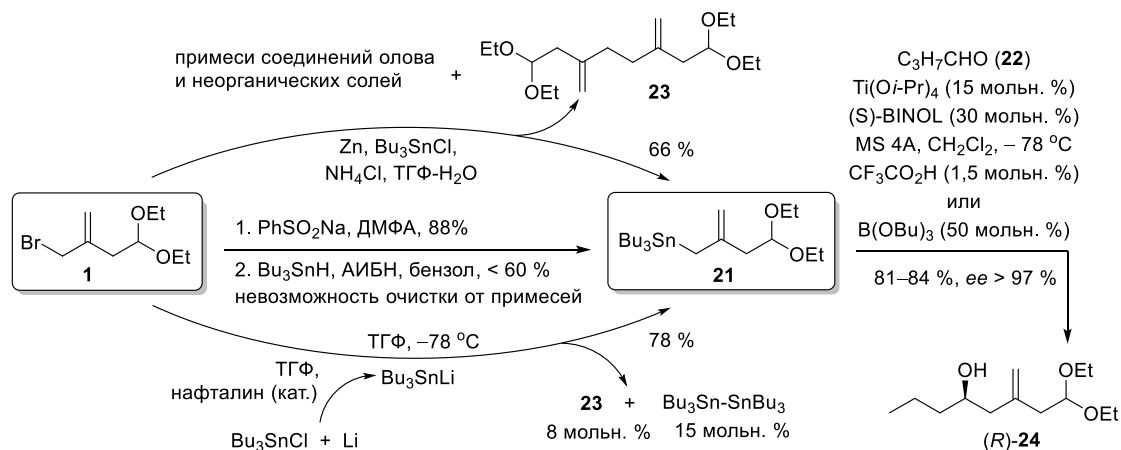
соединения **19** после хроматографического выделения вводился в реакцию олефинирования с фосфонатом **20**, что позволило получить целевой строительный блок **16** – соединение, на основе которого могут быть синтезированы все идентифицированные C₇-апокаротиноиды известными методами трансформации функциональных групп.



2.3 Синтез аллилоловянного и аллилборанового производных диэтилацетата 3-бромметил-3-бутенала и их применение в реакциях асимметрического аллилирования альдегидов

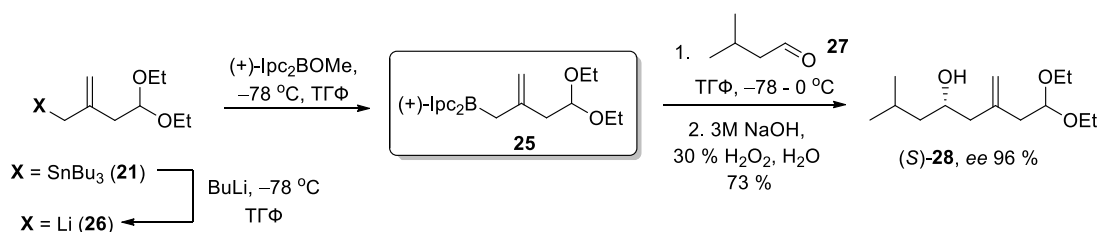
Аллилирование альдегидов в условиях реакции Барбье в общем случае не подходит для создания новых асимметрических центров, что особенно важно в направленном синтезе биоактивных соединений. Поэтому дальнейшие усилия были направлены на синтез аллилоловянных и аллилборановых производных функционализированного аллилбромида **1**, что позволило бы применить их в реакциях стереоселективного аллилирования и обеспечило, тем самым, возможность получения хиральных гомоаллиловых спиртов – ценных строительных блоков в синтезе полифункционализированных молекул.

Среди ряда опробованных подходов к получению аллилстаннана **21** наилучшим образом показал себя метод, основанный на реакции замещения аллильного атома брома соединения **1** оловоцентрированным нуклеофилом, легкодоступным из Bu₃SnCl и лития в присутствии каталитических количеств нафталина. Целевое производное **21** синтезировано с хорошим выходом и неплохой чистотой, что оказалось особенно важным ввиду невозможности хроматографической очистки лабильного аллилстаннана **21** на силикагеле.



После нахождения эффективного метода синтеза аллилстаннана **21** мы оценили возможность его применения в реакциях энантиоселективного аллилирования альдегидов. После оптимизации условий реакции было выяснено, что аллилирование бутанала (**22**) аллилстаннаном **21** может быть эффективно осуществлено с использованием 15 мольн. % катализатора на основе $\text{Ti}(\text{Oi-Pr})_4$ и (*S*)-бинафтола в соотношении 1:2. Критически важным оказалось использование активирующих добавок, таких как $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ или $\text{B}(\text{O}i\text{Bu})_3$. Так, при проведении аллилирования в присутствии 1,5 мольн. % $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ выход реакции составил 84 % (*ee* > 98 %), а в случае использования 50 мольн. % трибутоксидборана – 81 % (*ee* 97 %).

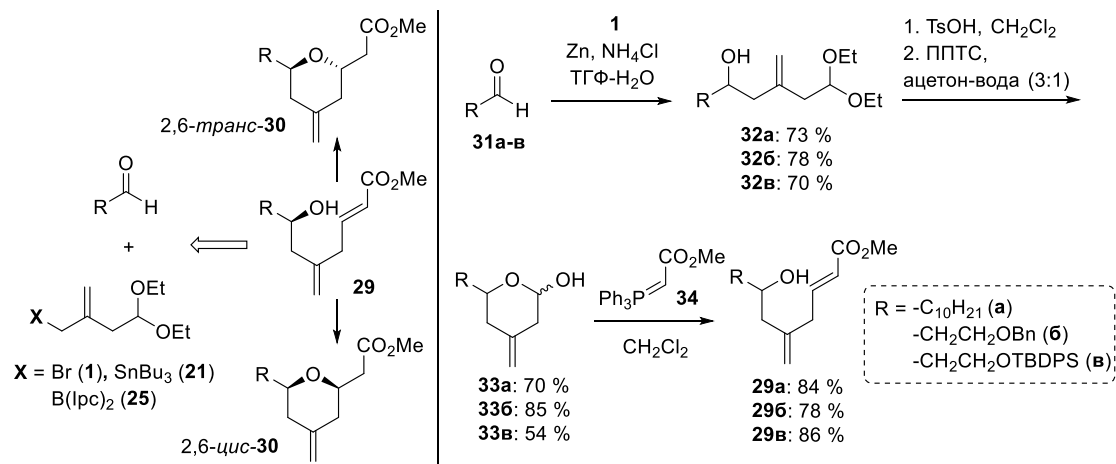
Один из распространенных подходов к синтезу аллилборанов основан на реакциях переметаллирования между металлоорганическими и метоксиборановыми соединениями. Попытки получения магнийорганического производного на основе аллилбромида **1** оказались безрезультатными, поэтому целевой аллилборан **25** было решено получать из соответствующего литиевого производного **26**, легкодоступного из аллилстаннана **21**. Используя *one pot* процесс, включавший генерацию аллилборана **25** через соответствующее аллиллитиевое производное **26**, доступное по реакции переметаллирования между станнаном **21** и *n*-бутиллитием, с последующим аллилированием модельного субстрата **27** мы получили гомоаллиловый спирт (*S*)-**28** с высоким значением энантиомерного избытка (*ee* 96 %) и выходом 73 % в пересчете на изовалериановый альдегид.



2.4 Стереодивергентный синтез *цис*- и *транс*-2,6-дизамещенных тетрагидропиранов на основе реакций аллилирования альдегидов и циклизации по *окса*-Михаэлю

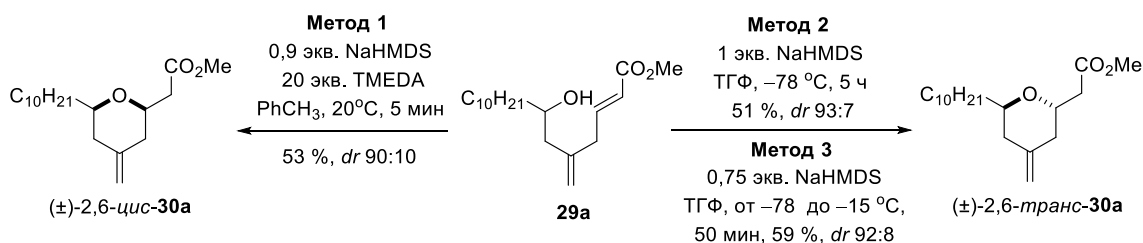
2,6-Дизамещенные тетрагидропираны – ключевые структурные фрагменты большого числа природных и биологически активных соединений. Благодаря своей структуре диэтилацеталь 3-бромметил-3-бутенала (**1**) и его производные **21** и **25** обеспечивают доступ к α,β -ненасыщенным сложным эфирам **29**, вовлечение которых во внутримолекулярную реакцию Михаэля позволяет получать 4-метилен-2,6-дизамещенные тетрагидропираны **30**. Существенным ограничением при получении данного класса соединений с использованием внутримолекулярной реакции *окса*-Михаэля является сложность контроля стереоселективности её протекания, что сильно

ограничивает применение метода. В настоящем исследовании нам удалось найти мягкие условия внутримолекулярной реакции *окса*-Михаэля, позволяющие на основе α,β -ненасыщенных сложных эфиров стереодивергентным образом получать как *цис*- так и *транс*-2,6-дизамещенные тетрагидропираны.

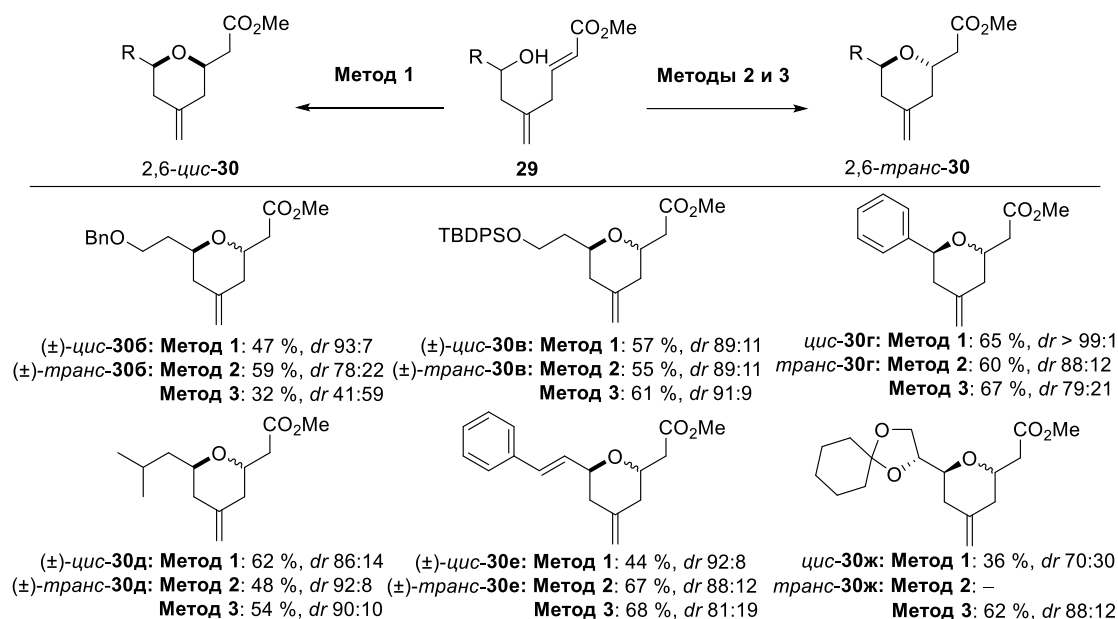


Синтез исходных α,β -ненасыщенных эфиров **29a-в** осуществлялся на основе реакций аллилирования альдегидов **31a-в** диэтилацеталем 3-бромметил-3-бутеналем (**1**) в условиях реакции Барбье с последующими реакциями циклизации спиртов **32a-в**, гидролиза и олефинирования полученных лактолов **33a-в**.

После проведенных исследований внутримолекулярной реакции Михаэля на модельном субстрате **29a** было обнаружено, что *транс*-тетрагидропиран **30a** может быть получен в условиях кинетического контроля с использованием такого сильного основания как NaHMDS при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (метод 2). Понижение количества основания и проведение реакции с отогреванием до $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ значительно ускорило циклизацию спирта **29a** без понижения селективности (метод 3). Проведение же реакции в условиях термодинамического контроля в присутствии избытка TMEDA позволило обратить селективность реакции в сторону образования *цис*-тетрагидропирана **30a** (метод 1).



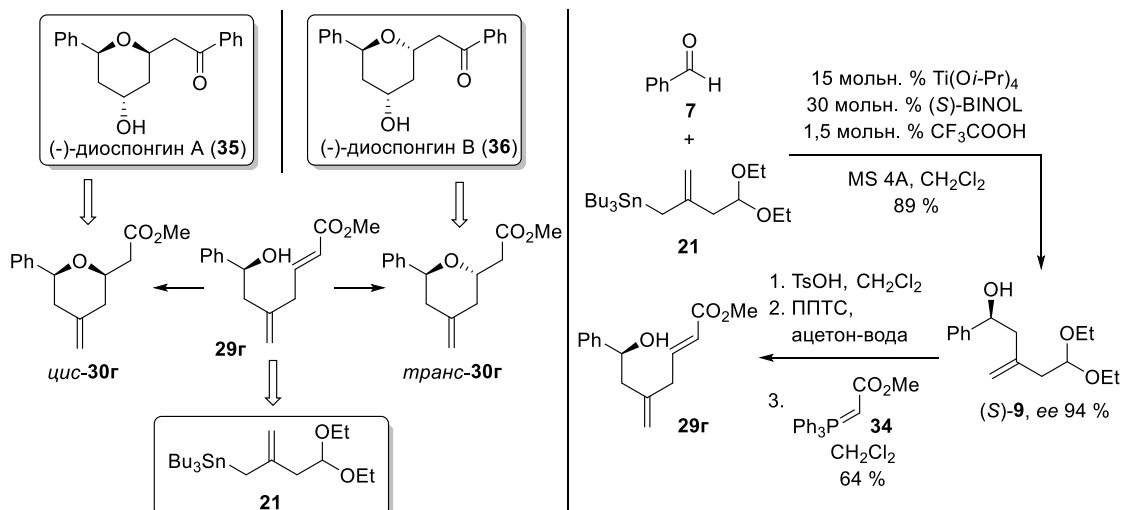
Оптимизированные условия реакции далее хорошо показали себя при получении и других *цис*- и *транс*-2,6-дизамещенных тетрагидропиранов в том числе и содержащих функциональные группы. Стереоселективный синтез α,β -ненасыщенного эфира **29г** рассмотрен далее. Соединения **29д-ж** были предоставлены Минеевой И.В. и получены в рамках другой работы.



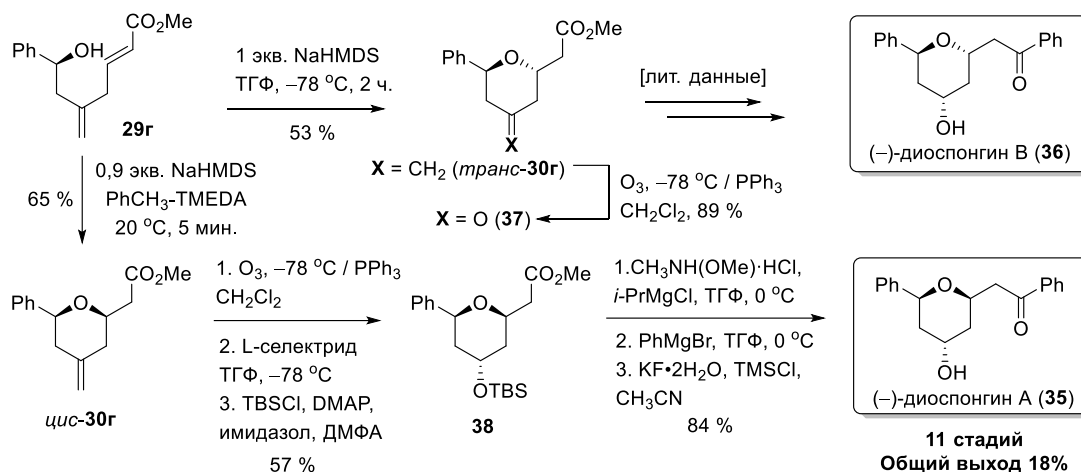
Среди исследованных α,β -ненасыщенных эфиров **29б-ж** в условиях метода 1 только в случае субстрата **29ж** внутримолекулярная реакция Михаэля протекала с низким значением выхода и стереоселективности. В случае получения *транс*-тетрагидропиранов **30б-ж** метод 2 показал большую селективность, однако, проведение реакции в условиях метода 3 в большинстве случаев приводило к повышению общего выхода продуктов циклизации. Внутримолекулярная реакция окса-Михаэля, приводящая к получению стерически загруженного *транс*-тетрагидропирана **30ж**, протекала только в условиях метода 3.

2.5 Полный синтез (–)-диоспонгина А и формальный синтез (–)-диоспонгина В

Разработанный в ходе данного исследования подход к получению 2,6-дизамещенных тетрагидропиранов обеспечил возможность эффективного синтеза молекул диоспонгинов А (**35**) и В (**36**) – природных соединений, обладающих сильным антиостеопоротическим эффектом.



Первой стадией синтеза, влияющей в дальнейшем на формирование всех стереоцентров целевых молекул, являлось асимметрическое аллилирование бензальдегида (**7**) аллилстаннаном **21**, в результате чего гомоаллиловый спирт (*S*)-**9** был получен с высокими значениями выхода и энантиомерного избытка. Последующие стадии образования циклического ацетала, гидролиза и олефинирования стабилизированным илидом фосфора **34** обеспечили получение α,β -ненасыщенного эфира **29г** – исходного соединения для формирования тетрагидропиранильных фрагментов целевых молекул.

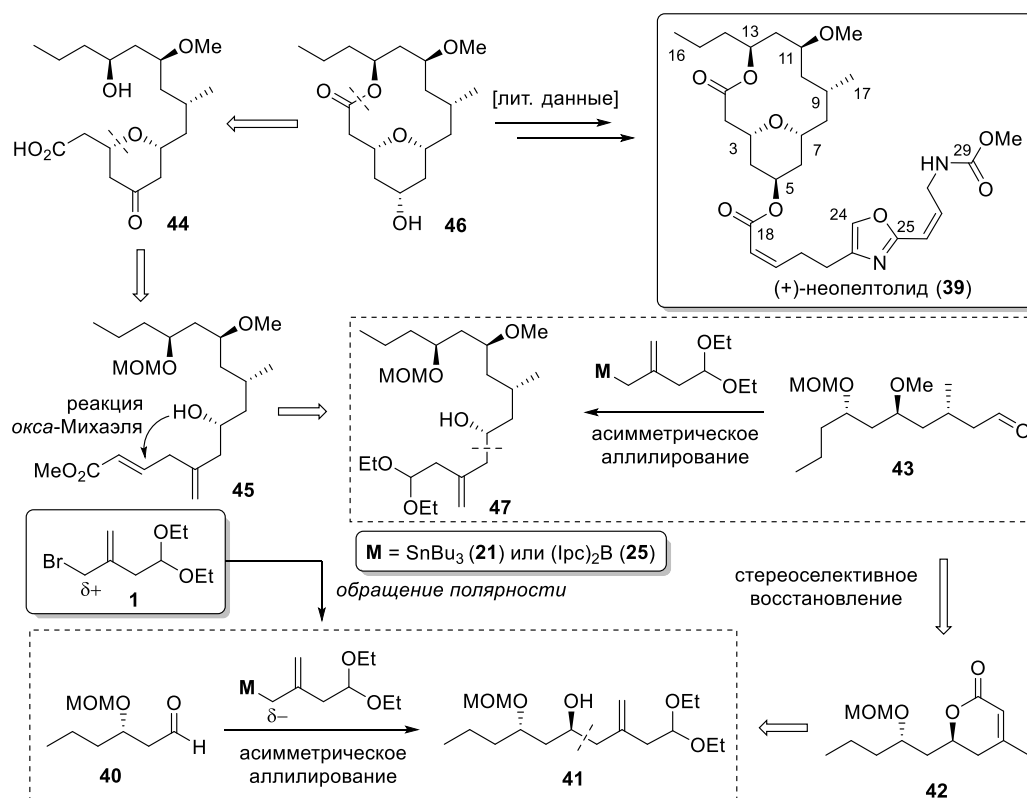


Внутримолекулярная реакция окса-Михаэля в эфире **29г** в разработанных ранее условиях позволила получить как *транс*-, так и *цис*-пираны **30г**, и привела к созданию нового асимметрического центра. Формальный синтез (-)-диоспонгина В (**36**) был завершён с использованием озонлиза *транс*-пирана **30г**, приведшего к образованию пиранона **37** – ключевого промежуточного соединения в полном синтезе **36**. Функционализация пиранового цикла в соединении *цис*-**30г** также выполнена посредством озонлиза экзоциклической кратной связи. Реакции восстановления и защиты гидроксильной группы обеспечили получение тетрагидропирана **38**. Завершение полного синтеза **35** осуществлялось через последовательность реакций получения амида Вайнраба с его последующей обработкой избытком фенилмагниброма и снятия защитной группы.

2.6 Полный синтез макроциклического ядра (+)-неопелтолида

В 2007 году из морской губки семейства *Neopeltidae* был выделен (+)-неопелтолид (**39**) – макролактон, обладающий противогрибковыми свойствами по отношению к *Candida albicans*, а также чрезвычайно высокой цитотоксичностью против линий раковых клеток мышинового лейкоза P388, аденокарциномы легких человека A549, саркомы яичников NCI/ADR-RES, клеток рака поджелудочной железы PANC-1 и колоректальной аденокарциномы DLD-1. Химическая структура молекулы (+)-неопелтолида (**39**) представлена 14-членным макролактоновым фрагментом, содержащим 6

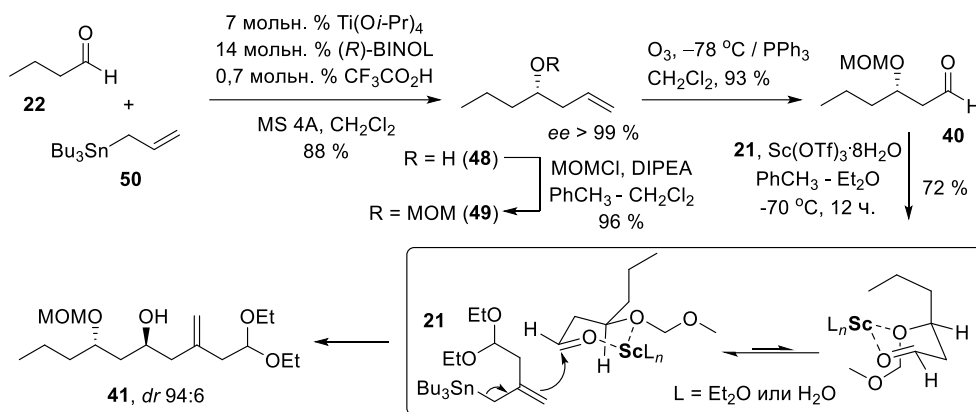
асимметрических центров и *цис*-2,6-дизамещенное тетрагидропиранильное кольцо, а также функционализированную цепь у C₅-углеродного атома.



Было замечено, что макролактонный фрагмент и стереоцентры (+)-неопелтолида (39) можно создать путем двукратного последовательного применения реакции асимметрического аллилирования с участием производных диэтилацетала 3-бромметил-3-бутенала (1). Ключевой C₁₁–C₁₃-*анти*-диольный фрагмент планировалось получить путем асимметрического аллилирования легкодоступного альдегида 40. После превращения гомоаллилового спирта 41 в ненасыщенный лактон 42 и дальнейшего синтеза β-метилзамещенного альдегида 43 с использованием стереоселективного восстановления кратной связи, аллилирование с участием производного 3-бромметил-3-бутенала можно применить во второй раз. *цис*-2,6-Дизамещенный тетрагидропиранон 44 планировалось получить с применением внутримолекулярной циклизации по *окса*-Михаэлю в α,β-ненасыщенном сложном эфире 45 в найденных ранее условиях. Последующая макролактонизация и диастереоселективное восстановление кетогруппы в пирановом кольце завершили бы полный синтез макроциклического ядра (+)-неопелтолида 46.

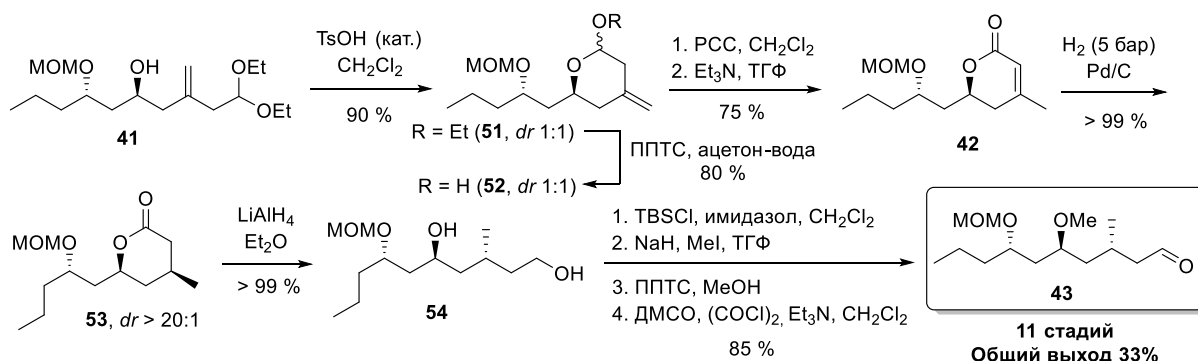
Одним из ключевых этапов синтеза макроциклического ядра (+)-неопелтолида являлось создание C₁₁–C₁₃-*анти*-диольного фрагмента путем диастереоселективного аллилирования альдегида 40, легко доступного в асимметрической форме через последовательные стадии аллилирования

бутанала (**22**), постановки защитной группы в спирте **48** и последующего озонлиза соединения **49**.



Целевое соединение **41** получено с хорошим выходом и диастереоселективностью реакцией аллилирования, катализируемой октагидратом трифлата скандия(III), с участием альдегида **40** и функционализированного аллилстаннана **21**. При этом была показана решающая роль добавления воды в регулировании каталитической активности трифлата скандия(III) в данной реакции.

После получения 1,3-анти-**41** в виде единственного диастереомера мы осуществили синтез C₇–C₁₆-строительного блока (+)-неопелтолида **43**. Так, циклизацией спирта **41** был получен ацеталь **51**, последующий гидролиз которого приводил к образованию лактола **52** в виде неразделимой смеси аномеров. Окисление соединения **52** пиридиный хлорхроматом и последующая изомеризация кратной связи обеспечили получение ненасыщенного лактона **42**. Диастереоселективное гетерофазное гидрирование кратной связи с количественным выходом привело к образованию лактона **53**, восстановление которого при действии алюмогидрида лития позволило синтезировать спирт **54**.



Последующие стадии постановки силильной защиты на первичную гидроксильную группу в диоле **54**, метилирования вторичной гидроксильной группы, обработки каталитическим количеством ППТС в метаноле и окисления полученного спирта завершили синтез C₇–C₁₆-строительного блока (+)-неопелтолида **43**.

C₇-апокаратиноидов модификацией диэтилацетата 3-бромметил-3-бутенала реакциями аллильного нуклеофильного замещения, изомеризации кратной связи и гидролиза ацетального фрагмента с последующим олефинированием для удлинения углеродного скелета [2-А; 6-А; 9-А].

2. Осуществлен синтез аллилоловянного и аллилборанового производных диэтилацетата 3-бромметил-3-бутенала на основе реакций замещения аллильного атома брома оловоцентрированным нуклеофилом и переметаллирования между метоксидиизопинокамфенилбораном и литиевым производным диэтилацетата 3-бромметил-3-бутенала. Полученные соединения успешно вовлечены в реакции асимметрического аллилирования модельных альдегидов, характеризующиеся высокими значениями выходов и энантиомерного избытка [1-А; 3-А; 4-А; 7-А; 8-А; 9-А; 10-А; 11-А].

3. Разработан эффективный стереодивергентный метод получения функционализированных *цис*- и *транс*-2,6-дизамещенных тетрагидропиранов на основе аллилирования альдегидов диэтилацетатом 3-бромметил-3-бутенала и его производными и последующей внутримолекулярной реакцией *окса*-Михаэля в δ -метилена- α,β -ненасыщенных сложных эфирах при действии сильных оснований [4-А; 5-А; 6-А; 7-А; 8-А; 9-А; 10-А; 11-А].

4. Осуществлен новый полный синтез (–)-диоспонгина А и формальный синтез (–)-диоспонгина В на основе каталитического асимметрического аллилирования бензальдегида аллилоловянным производным диэтилацетата 3-бромметил-3-бутенала и последующей внутримолекулярной реакцией *окса*-Михаэля в соответствующем δ -метилена- α,β -ненасыщенном сложном эфире [4-А; 11-А].

5. Разработана новая схема синтеза макроциклического ядра (+)-неопелтолида на основе двукратного последовательного асимметрического аллилирования функционализированных альдегидов аллилоловянным и аллилборановым производными диэтилацетата 3-бромметил-3-бутенала и последующими превращениями полученных таким образом оптически активных гомоаллиловых спиртов [3-А; 4-А; 7-А; 8-А; 9-А; 10-А; 11-А].

Рекомендации к практическому применению результатов

Предложенный подход к синтезу полиненасыщенного линкера ретиноидов может быть использован для получения других ретиноидных соединений из соответствующих стартовых альдегидов.

Разработанный подход к получению *цис*- и *транс*-2,6-дизамещенных тетрагидропиранов может быть применен в полном синтезе природных и биологически активных соединений, содержащих в своей структуре тетрагидропиранильный фрагмент.

(–)-Диоспонгины А и В представляют существенный интерес в качестве противоостеопорозных соединений. Синтезированный в данном исследовании (–)-диоспонгин А может быть использован для исследования его метаболизма и механизма биологического действия.

(+)-Неопелтолид проявляет высокую цитотоксичность по отношению к некоторым линиям раковых клеток. На основе синтезированного ядра (+)-неопелтолида могут быть получены другие производные, представляющие существенный интерес с точки зрения исследования их биологической активности и потенциального применения в качестве противоопухолевых препаратов.

Результаты диссертационной работы внедрены в практикумы учебных курсов химического факультета БГУ «Спектроскопия органических соединений», «Квантовая химия и строение молекул», «Тонкий органический синтез» (3 акта внедрения).

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ УЧЕНОЙ СТЕПЕНИ

Статьи в рецензируемых научных журналах:

1-А. **Масюк В. С.**, Минеева И. В. Синтез β -(2,2-диэтоксиэтил)-замещенного (аллил)трибутилстаннана и его применение в реакции асимметрического аллилирования // Журн. Орг. Хим. – 2016. – Т. 52, № 2. – С. 197–204.

2-А. **Масюк В. С.**, Минеева И. В. Синтез фенильного аналога метилового эфира ретиноидной кислоты на основе диэтилацетала 3-(бромметил)бут-3-енала // Журн. Орг. Хим. – 2017. – Т. 53, № 11. – С. 1609–1616.

3-А. **Masiuk U. S.**, Mineyeva I. V., Kananovich D. G. Highly Diastereoselective Chelation-Controlled 1,3-*anti*-Allylation of (S)-3-(Methoxymethyl)hexanal Enabled by Hydrate of Scandium Triflate // Symmetry. – 2021. – Vol. 13, № 3. – P. 470–487.

4-А. **Masiuk U. S.**, Faletrov Y. V., Kananovich D. G., Mineyeva I. V. Stereodivergent Assembly of 2,6-*cis*- and -*trans*-Tetrahydropyrans via Base-Mediated Oxa-Michael Cyclization: The Key Role of the TMEDA Additive // J. Org. Chem. – 2023. – Vol. 88, № 1. – P. 355–370.

Статьи в сборниках материалов научных конференций:

5-А. **Масюк В. С.** Разработка подхода к синтезу 2,6-дизамещенных тетрагидропиранов с экзоциклической двойной связью на основе диэтилацетала 3-бромметил-3-бутенала // Сборник работ 73 науч. конф. студентов и аспирантов БГУ, Минск, 16-25 мая 2016 г.: в 3 ч. / Белорус. гос. ун-т. – Минск, 2016. – Ч. 1. – С. 185–188.

Тезисы докладов:

6-А. **Масюк В. С.**, Минеева И. В. Диэтилацеталь 3-бромметил-3-бутенала в синтезе изопреноидов, лактонов и 2,6-дизамещенных тетрагидропиранов // Науч. конф. марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней. Школа-конференция молодых ученых «Органическая химия: традиции и современность», Москва, 13-18 января 2017 г.: тез. докл. / МГУ им. М. В. Ломоносова. – Москва, 2017. – С. 170.

7-А. **Масюк В. С.**, Минеева И. В. Разработка нового синтетического подхода к построению макроциклического ядра неопелтолида // VII Молодежная конф. ИОХ РАН, Москва, 17-18 мая 2017 г.: тез. докл. / М.: МАКС Пресс. – Москва, 2017. – С. 29.

8-А. **Масюк В. С.**, Минеева И. В. Разработка нового синтетического подхода к построению макроциклического ядра неопелтолида // Науч. конф. марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней. Школа-конференция молодых ученых «Органическая химия: традиции и современность», Москва, 19-23 января 2018 г.: тез. докл. / МГУ им. М. В. Ломоносова. – Москва, 2018. – С. 150.

9-А. **Masiuk U. S.**, Mineyeva I. V. 3-Bromomethyl-3-butenal diethylacetal in the synthesis of polyunsaturated compounds and macrocyclic antitumor drugs // Balticum Organicum Syntheticum 2018, Tallin, Estonia, July 1-4, 2018: abstracts. / Tallin. 2018. – P. 101.

10-А. **Масюк В. С.**, Кананович Д. Г., Минеева И. В. Формальный синтез (+)-неопелтолида // XVII Междунар. науч. конф. молодых ученых «Молодежь в науке – 2020», Минск, 22-25 сентября 2020 г.: тез. докл. / Нац. акад. наук Беларуси, Совет молодых ученых; редкол.: В. Г. Гусаков (гл. ред.) [и др.]. – Минск: Беларуская навука, 2020. – С. 527–529.

11-А. **Masiuk U. S.**, Kananovich D. G., Mineyeva I. V. Stereodivergent synthesis of *cis*- and *trans*-2,6-disubstituted tetrahydropyrans via intramolecular oxa-Michael reaction: application to the synthesis of (+)-neopeltolide and (–)-diospongins A and B // Науч. конф. марковниковские чтения: органическая химия от Марковникова до наших дней. Школа-конференция молодых ученых «Органическая химия: традиции и современность», Сочи, 8-11 октября 2021 г.: тез. докл. / МГУ им. М. В. Ломоносова. – Москва, 2021. – С. 163.



РЕЗЮМЕ

Масюк Владимир Сергеевич

Диэтилацеталь 3-бромметил-3-бутенала в стереоселективном синтезе ретиноидов и природных соединений тетрагидропиранового ряда

Ключевые слова: стереоселективный синтез, полный синтез, аллилирование, реакция Кека, реакция Михаэля, асимметрическая индукция, 2-замещенные аллилбромиды и аллилстаннаны, тетрагидропираны, макролактоны, природные соединения, биологически активные соединения.

Цель работы: разработать эффективный подход к синтезу полиненасыщенных соединений и природных соединений, содержащих 2,6-дизамещенный тетрагидропиранильный фрагмент, на основе реакций аллилирования альдегидов диэтилацеталем 3-бромметил-3-бутенала и его производными.

Методы исследования: органический синтез, ЯМР-спектроскопия, ИК-спектроскопия, масс-спектрометрия, тонкослойная хроматография.

Полученные результаты и их новизна: разработан подход к построению полиненасыщенного фрагмента ретиноидов. Предложен подход к синтезу функционализированных оптически активных гомоаллиловых спиртов на основе реакций асимметрического аллилирования альдегидов диэтилацеталем 3-бромметил-3-бутенала. На основе внутримолекулярной реакции *окса*-Михаэля разработан стереодивергентный метод синтеза *цис*- и *транс*-2,6-дизамещенных тетрагидропиранов. Предложены новые методы асимметрического синтеза (–)-диоспонгинов А и В, а также макроциклического ядра (+)-неопелтолида на основе реакций аллилирования функционализированных альдегидов аллилоловянным и аллилборановым производными диэтилацетала 3-бромметил-3-бутенала.

Рекомендации по использованию: разработанные методики могут быть использованы в направленном синтезе природных и биологически активных соединений. Синтезированные в данном исследовании соединения представляют интерес с точки зрения изучения их метаболизма и механизма биологического действия.

Область применения: органическая, биоорганическая и медицинская химия, фармакология.

РЭЗІЮМЭ

Масюк Уладзімір Сяргеевіч

Дыэтылацэталь 3-бромметыл-3-бутэналю у стэрэаселектыўным сінтэзе рэтыноідаў і прыродных злучэнняў тэтрагідрапіранавага шэрагу

Ключавыя словы: стэрэаселектыўны сінтэз, поўны сінтэз, аліляванне, рэакцыя Кека, рэакцыя Міхаэля, асіметрычная індукцыя, 2-замешчаныя алілбраміды і алілстаннаны, тэтрагідрапіраны, макралактоны, прыродныя злучэнні, біялагічна актыўныя злучэнні.

Мэта работы: распрацаваць эфектыўны падыход да сінтэзу поліненасычаных злучэнняў і прыродных злучэнняў, якія змяшчаюць 2,6-дызамешчаны тэтрагідрапіранільны фрагмент, на аснове рэакцый алілявання альдэгідаў дыэтылацэталам 3-бромметыл-3-бутэналю і яго вытворнымі.

Метады даследавання: арганічны сінтэз, ЯМР-спектраскапія, ВК-спектраскапія, мас-спектраметрыя, тонкапластавая хроматаграфія.

Атрыманыя вынікі і іх навізна: распрацаваны падыход да пабудовы поліненасычанага фрагмента рэтыноідаў. Прапанаваны падыход да сінтэзу функцыяналізаваных аптычна актыўных гомаалілавых спіртоў на аснове рэакцый асіметрычнага алілявання альдэгідаў дыэтылацэталам 3-бромметыл-3-бутэналю. На аснове ўнутрымалекулярнай рэакцыі *окса*-Міхаэля распрацаваны стэрэадывергентны метады сінтэзу *цыс*- і *транс*-2,6-дызамешчаных тэтрагідрапіранаў. Прапанаваны новыя метады асіметрычнага сінтэзу (–)-дыяспангінаў А і В, а таксама макрацыклічнага ядра (+)-неапелталіда на аснове рэакцый алілявання функцыяналізаваных альдэгідаў алілалавяным і алілбаранавым вытворнымі дыэтылацэталам 3-бромметыл-3-бутэналю.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: распрацаваныя метадыкі могуць быць скарыстаны ў накіраваным сінтэзе прыродных і біялагічна актыўных злучэнняў. Сінтэзаваныя ў дадзеным даследаванні злучэнні ўяўляюць цікавасць з пункту гледжання вывучэння іх метабалізму і механізма біялагічнага дзеяння.

Галіна прымянення: арганічная, біяарганічная і медыцынская хімія, фармакалогія.

SUMMARY

Masiuk Uladzimir S.

3-Bromomethyl-3-butenal diethylacetal in the stereoselective synthesis of retinoids and tetrahydropyran-containing natural products

Keywords: stereoselective synthesis, total synthesis, allylation, Keck reaction, Michael reaction, asymmetric induction, 2-substituted allylbromides and allylstannanes, tetrahydropyrans, macrolactones, natural compounds, biologically active compounds.

Aim of the work: to develop an effective methodology for the synthesis of polyunsaturated compounds and 2,6-disubstituted tetrahydropyran containing natural products via allylation of aldehydes with 3-bromomethyl-3-butenal diethyl acetal and its derivatives.

Methods: organic synthesis, NMR spectroscopy, IR spectroscopy, mass spectrometry, thin-layer chromatography.

Obtained results and their novelty: a new approach for the assembly of a polyunsaturated moiety of retinoids has been developed. Synthesis of functionalized optically active homoallylic alcohols via the asymmetric allylation of aldehydes with 3-bromomethyl-3-butenal diethylacetal has been proposed. Stereodivergent method for the synthesis of *cis*- and *trans*-2,6-disubstituted tetrahydropyrans based on intramolecular oxa-Michael reaction has been developed. New methods for the asymmetric synthesis of (–)-diospongins A and B, and the macrocyclic core of (+)-neopeltolide via allylation of functionalized aldehydes with allyltin and allylborane derivatives of 3-bromomethyl-3-butenal diethylacetal have been implemented.

Recommendations for application: The developed methods may be used in the synthesis of natural and biologically active compounds. The synthesized compounds are of interest from the point of view of studying their metabolism and the mechanism of biological action.

Scope: organic, bioorganic and medical chemistry, pharmacology.