

На правах рукописи



Ардашов Олег Васильевич

**СИНТЕЗ СТЕРЕОИЗОМЕРОВ *para*-МЕНТА-1,8-ДИЕН-5,6-ДИОЛА И ИХ
ПРОИЗВОДНЫХ -
ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ**

(02.00.03 - органическая химия)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

НОВОСИБИРСК – 2012

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук

Научный руководитель: доктор химических наук, в.н.с.
Волчо Константин Петрович

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор,
Василевский Сергей Францевич
ФГБУН Институт химической кинетики и горения СО РАН, руководитель группы

кандидат химических наук,
Савельев Виктор Александрович,
ФГБУН Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, с.н.с.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физиологически активных веществ Российской академии наук

Защита состоится «02» ноября 2012 г. В 9¹⁵ часов на заседании диссертационного совета Д 003.049.01 при ФГБУН Новосибирском институте органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН по адресу 630090, г. Новосибирск, проспект акад. Лаврентьева, 9.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Новосибирского института органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН.

Автореферат разослан « » сентября 2012 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор химических наук



Петрова Тамара Давыдовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Спирты с *para*-мента-1,8-диеновым остовом проявляют широкий спектр биологической активности, включая противораковую, противопаразитическую, антимикробную, фунгицидную и другие активности. Наличие у этих соединений двух С=C двойных связей с различной реакционной способностью и гидроксильной группы, а также возможности получения спиртов с *para*-мента-1,8-диеновым остовом в виде обоих энантиомеров с высокой оптической чистотой позволяют использовать эти соединения в качестве исходных в асимметрическом синтезе, проводить различные модификации и получать новые ценные фармакологические агенты.

Методы синтеза спиртов с *para*-мента-1,8-диеновым остовом исключительно разнообразны и направлены, в первую очередь, на решение проблем регио-, стерео- и энантиоселективности процессов. Особенно явно и наглядно эти проблемы проявятся в процессе разработки способов синтеза *диолов* и *полигидроксисоединений* с *para*-мента-1,8-диеновым остовом, в настоящее время областью химии практически неисследованной, но, без всякого сомнения, весьма перспективной, как с химической точки зрения, так и в связи с исследованиями их биологической активности.

Недавно было обнаружено [1], что (4*S*,5*R*,6*R*)-*para*-мента-1,8-диен-5,6-диол с энантиомерным избытком 70% проявляет высокую противопаркинсоническую активность в опытах *in vivo* на мышах, а также имеет низкую токсичность. Совокупность этих свойств делает перспективными исследования противопаркинсонической активности изомеров и производных *para*-мента-1,8-диен-5,6-диола.

Цель работы. Целью настоящей работы является синтез соединений, необходимых для проведения фармакологических исследований по противопаркинсонической и другим видам биологической активности *para*-мента-1,8-диен-5,6-диола и его производных. Для достижения этой цели нами в настоящей работе поставлены следующие задачи:

1) Синтез всех восьми возможных стереоизомеров *para*-мента-1,8-диен-5,6-диола с высокой (не менее 90%) оптической чистотой для установления влияния абсолютной конфигурации на противопаркинсоническую активность и выявления наиболее активного стереоизомера.

1. Толстикова, Т.Г., Павлова, А.В., Морозова, Е.А., Ардашов, О.В., Ильина, И.В., Волчо, К.П., Салахутдинов, Н.Ф., академик Толстиков, Г.А. Высокоэффективное противопаркинсоническое средство нового структурного типа. // Доклады Академии Наук. *Физиология*. – 2010. – Т. 435. - № 5. – С. 708–710.

2) Синтез четырех соединений, в каждом из которых отсутствует одна из четырех функциональных групп, имеющих в наиболее активном из стереоизомеров *para*-мента-1,8-диен-5,6-диола (две двойные связи и две гидроксильные группы), для установления важности наличия каждой из функциональных групп для проявления противопаркинсонической активности.

3) Синтез набора вероятных метаболитов наиболее активного стереоизомера *para*-мента-1,8-диен-5,6-диола, необходимых для последующих фармакокинетических испытаний при изучении метаболизма этого соединения.

4) Синтез набора производных *para*-мента-1,8-диен-5,6-диола для изучения влияния химических модификаций на биологическую активность.

Научная новизна. В результате проделанной работы нами разработаны методы, позволяющие получить целевые диолы, их производные и триолы с *para*-мента-1,8-диеновым остовом с энантиомерными избытками, соответствующими энантиомерным избыткам коммерчески доступных исходных соединений - (+)- и (-)- α -пиненов и (+)- и (-)-карвонов с высокой оптической чистотой, либо (-)-вербенона (коммерчески доступный с *ee* 70%, либо получаемый нами из (-)- α -пинена с *ee* 93%). Решение проблемы стереоселективности достигалось путем асимметрической индукции, благодаря последовательности различных методов эпоксидирования, окисления и восстановления. Ключевыми стадиями наиболее важных синтезов стали процессы изомеризации на различных гетерогенных катализаторах соединений с пинановым остовом, содержащих, помимо эпоксидной функции, до двух гидроксильных групп. Так, использование монтмориллонитовых глин позволяет провести перегруппировку соединений с пинановым остовом в соответствующие соединения с *para*-мента-1,8-диеновым остовом с хорошими или умеренными выходами. При этом конфигурация асимметрических центров в продукте изомеризации напрямую соотносится с конфигурацией соответствующих центров в исходном соединении. Использование NH_4NO_3 в нитроэтаноле также позволило провести одно из подобных превращений, а использование TiO_2 открывает возможность проведения изомеризации эпоксида с сохранением пинанового остова, что позволяет далее решить некоторые проблемы региоселективного введения функциональных групп. Предметами исследований также стали проведение региоселективных трансформаций, таких как восстановление двойной связи, окисление гидроксильных групп, введение брома и хлора. Особую сложность составлял поиск подходящих методик и оптимальных условий

превращений, поскольку часто исследуемые соединения не вступали в реакцию при использовании мягких методов, в то же время многие более жесткие методы и условия приводили к ароматизации или к образованию смесей продуктов. В случае использования в качестве исходных соединений (+)- и (-)-карвона и (-)-изопулегола в качестве основных подходов нами использованы получение и окисление Si-енолятов. Благодаря совокупности всех перечисленных методов, нами синтезирован набор сложных полифункциональных соединений с *para*-мента-1,8-диеновым остовом, содержащих три и более асимметрических центров, по две или три гидроксильные группы или другие функциональные группы, в том числе атомы галогенов и аминогруппы, альдегидные и кетогруппы, что открывает большие возможности дальнейшей селективной модификации полученных соединений.

Среди наиболее важных результатов работы можно отметить следующие:

1) Синтезированы все восемь возможных стереоизомеров *para*-мента-1,8-диен-5,6-диола с энантиомерным избытком не менее 93 %.

2) Получены четыре соединения, в каждом из которых отсутствует одна из четырех функциональных групп, имеющих в наиболее активном (4*S*,5*R*,6*R*)-стереоизомере *para*-мента-1,8-диен-5,6-диола. Синтез проводился с учетом абсолютной конфигурации остающихся в целевых молекулах стереоцентров, в соответствии с их конфигурацией в структуре (4*S*,5*R*,6*R*)-*para*-мента-1,8-диен-5,6-диола.

3) Синтезированы следующие возможные метаболиты (4*S*,5*R*,6*R*)-*para*-мента-1,8-диен-5,6-диола: *цис*- и *транс*-эпоксиды по 1,2-двойной связи, гидроксипроизводные по обеим метильным группам и лактон (3*aS*,7*R*,7*aR*)-7-гидрокси-6-метил-3-метилен-3*a*,4,7,7*a*-тетрагидробензофуран-2(3*H*)-он, а также разработан подход к синтезу (4*S*,5*R*,6*R*)-*para*-мента-1,8-диен-5,6-диол-7-карбоновой кислоты.

4) Получен набор производных *para*-мента-1,8-диен-5,6-диолов, включающий в себя сложные эфиры: диацетат, моно- и диникотинаты, моно- и диизоникотинаты и дипролинаты, а также *N*- и *C*-производные (4*S*,5*R*,6*R*)-*para*-мента-1,8-диен-5,6-диола по положению 10.

Практическую значимость проведенной работы можно подтвердить данными, полученными в результате фармакологических испытаний синтезированных соединений в ЛФИ НИОХ и в Санкт-Петербургском Научно-исследовательском институте гриппа. Так, показано, что абсолютная конфигурация *para*-мента-1,8-диен-5,6-диола оказывает

решающее влияние на его противопаркинсоническую активность. Наиболее активным является (4*S*,5*R*,6*R*)-стереоизомер. Выяснилось, что для достижения полного противопаркинсонического эффекта (4*S*,5*R*,6*R*)-*para*-мента-1,8-диен-5,6-диола необходимыми являются все четыре имеющиеся в нем функциональные группы. Введение в положение 10 (4*S*,5*R*,6*R*)-*para*-мента-1,8-диен-5,6-диола заместителей, содержащих атомы азота, ведет к потере противопаркинсонической активности. В то же время, при введении бутильного заместителя в это же положение высокая противопаркинсоническая активность этого соединения сохраняется. Эта информация чрезвычайно важна для выбора пути иммобилизации соединения (4*S*,5*R*,6*R*)-*para*-мента-1,8-диен-5,6-диола с целью поиска возможных мишеней. 6-Мононикотинат (4*S*,5*R*,6*R*)-*para*-мента-1,8-диен-5,6-диола проявил существенную активность против вируса гриппа A/California (H1N1)v.

Апробация работы. Основные результаты обсуждены на семинарах Отдела природных и биологически активных веществ, молодежных конкурсах научных работ НИОХ СО РАН; отдельные части работы были доложены на Международной конференции «Актуальные проблемы химии природных соединений» (Ташкент 2009), на IV Всероссийской конференции «Новые достижения в химии и химической технологии растительного сырья» (Барнаул 2009), на II Российско-Корейской конференции “Current issues of natural products chemistry and biotechnology” (Новосибирск 2010 г), на XIII Молодежной научной школе-конференции «Актуальные проблемы органической химии». (Новосибирск, 2010), на Международной научной конференции «Современные проблемы органической химии» (Новосибирск 2011), на Международной конференции “Renewable Wood and Plant Resources: Chemistry, Technology, Pharmacology, Medicine” (Санкт-Петербург, 2011) и на международной конференции «The 3rd Korea-Russia bio joint forum on the natural products industrialization and application» (Gangneung, 2011).

Публикации. По материалам диссертации в рецензируемых журналах опубликовано 7 работ, получено 4 патента.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 136 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы (171 наименование). Работа содержит 110 схем и 17 рисунков.

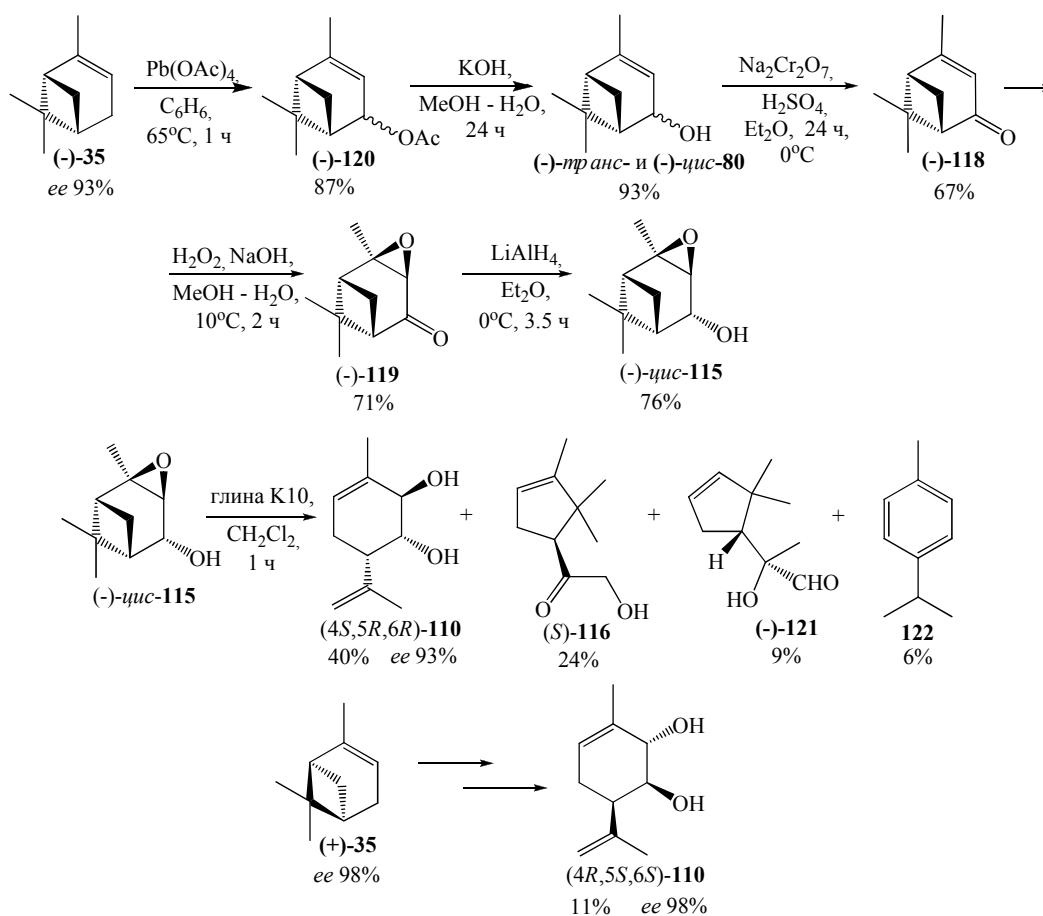
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Литературный обзор включает в себя сведения о синтезе спиртов и диолов с *para*-мента-1,8-диеновым остовом, а также содержит информацию о выделении из природных источников, биологической активности и применении в асимметрическом синтезе этих соединений.

Синтез всех восьми стереоизомеров *para*-мента-1,8-диен-5,6-диола (110).

Синтез первой пары энантиомеров – соединений (4*S*,5*R*,6*R*)-110 и (4*R*,5*S*,6*S*)-110 осуществлен исходя из коммерчески доступных (-) и (+)- α -пиненов ((-)-35 и (+)-35) с высокой оптической чистотой (схема 1). Сначала нами проведен синтез соответствующих (-) и (+)- вербенонов ((-)-118 и (+)-118) в соответствии с методикой [2]. Взаимодействием (-)- α -пинена ((-)-35, *ee* 93%) с $Pb(OAc)_4$, омылением и последующим окислением дихроматом натрия мы получили (-)-вербенон ((-)-118) с выходом 54% в пересчете на ((-)-35).

Схема 1.



2. Sivik, M.R., Stanton, K.J., Paquette, L.A. (1*R*,5*R*)-(+)-Verbenone of high optical purity. // Organic synthesis. – 1996. – V. 73. – P. 57 - 61.

Далее, в соответствии с методикой [3], взаимодействием (-)-вербенона ((-)-**118**) с H_2O_2 и последующим восстановлением $LiAlH_4$ получили эпоксид (-)-*цис*-вербенола ((-)-*цис*-**115**, 48% в пересчете на (-)-**118**).

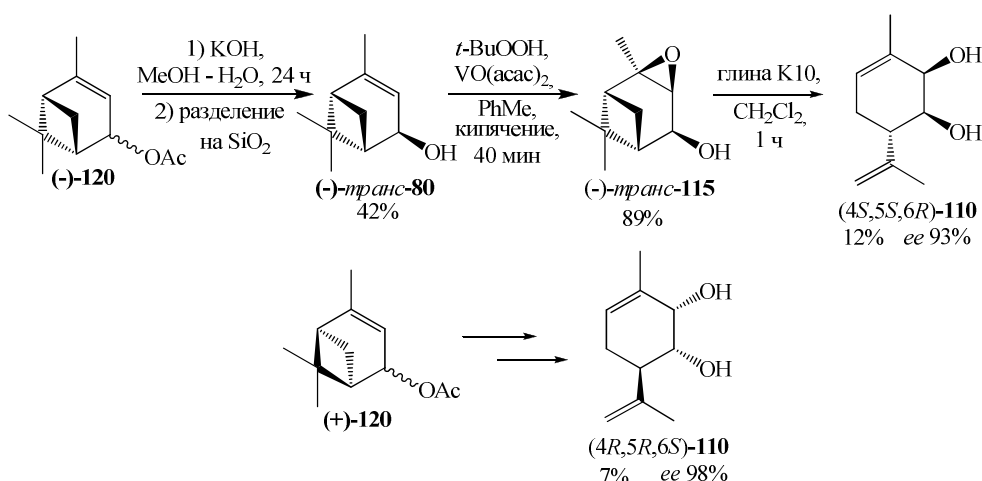
Изомеризация соединения (-)-*цис*-**115** в присутствии монтмориллонитовой глины K10 позволила получить диол (4*S*,5*R*,6*R*)-**110** с выходом 40%, а также гидроксикетон (*S*)-**116**, α -гидроксиальдегид (-)-**121** и *пара*-цимол **122** с выходами 24%, 9% и 6%, соответственно (схема 64).

Аналогично, исходя из (+)- α -пинена ((+)-**35**, *ee* 98%) получили соединение (4*R*,5*S*,6*S*)-**110** с общим выходом 11%.

Энантиомерный избыток (*ee*) в продуктах **110** здесь и далее определялся с помощью ГЖХ-МС на хиральной колонке, он диктовался оптической чистотой исходных α -пиненов и составил 93% для (1*R*,2*R*,6*S*)-**110** и 98% для (1*S*,2*S*,6*R*)-**110**.

Синтез второй пары энантиомеров, (4*S*,5*S*,6*R*)-**110** и (4*R*,5*R*,6*S*)-**110** приведен на схеме 2. *транс*-Вербенолы ((-)-*транс*-**80** и (+)-*транс*-**80**) синтезировали в соответствии с методикой [4]. Омыление полученной ранее (схема 2) смеси ацетатов (-)-**120** с последующим разделением колоночной хроматографией на силикагеле выделили (-)-*транс*-вербенол ((-)-*транс*-**80**) с выходом 42%. Для эпоксицирования *транс*-вербенола ((-)-*транс*-**80**) мы использовали систему $VO(acac)_2/t-BuOOH$. Выход продукта (-)-*транс*-**115** составил 89%.

Схема 2.

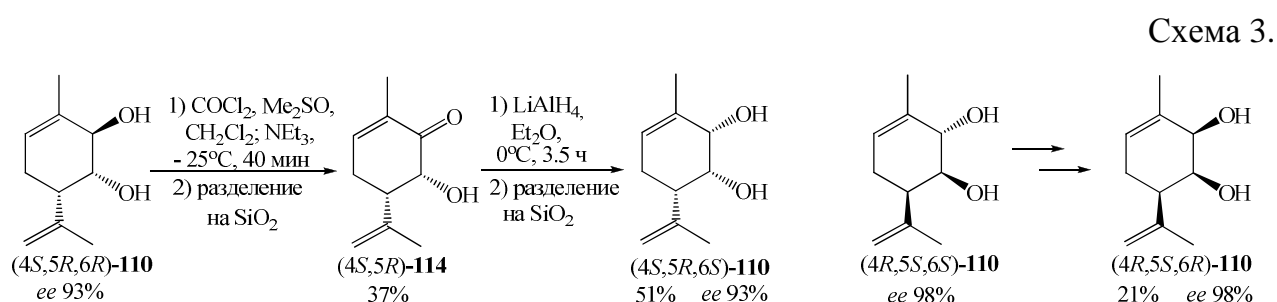


В отличие от эпоксида *цис*-вербенола (-)-*цис*-**115**, при изомеризации соединения (-)-*транс*-**115** на глине K10 в качестве основного продукта (21%) образовывался

гидроксикетон (*S*)-**116**, тогда как *цис*-диол (4*S*,5*S*,6*R*)-**110** (*ee* 93%) был выделен с выходом 12%.

Аналогичным способом, исходя из смеси ацетатов (+)-**120** получили с общим выходом 7% энантиомерный (4*R*,5*R*,6*S*)-**110** (*ee* 98%).

Окислением стереоизомера (4*S*,5*R*,6*R*)-**110** по Сверну системой (COCl)₂ – ДМСО – NEt₃ нами получен гидроксикетона (4*S*,5*R*)-**114** с выходом 37%. Восстановлением соединения (4*S*,5*R*)-**114** с помощью LiAlH₄ и последующей колоночной хроматографией мы получили искомый полностью *цис*-изомер (4*S*,5*R*,6*S*)-**110** с выходом 51%. Аналогично, исходя из (4*R*,5*S*,6*S*)-**110**, синтезировали (4*R*,5*S*,6*R*)-**110** с общим выходом 21% по двум стадиям (схема 3).



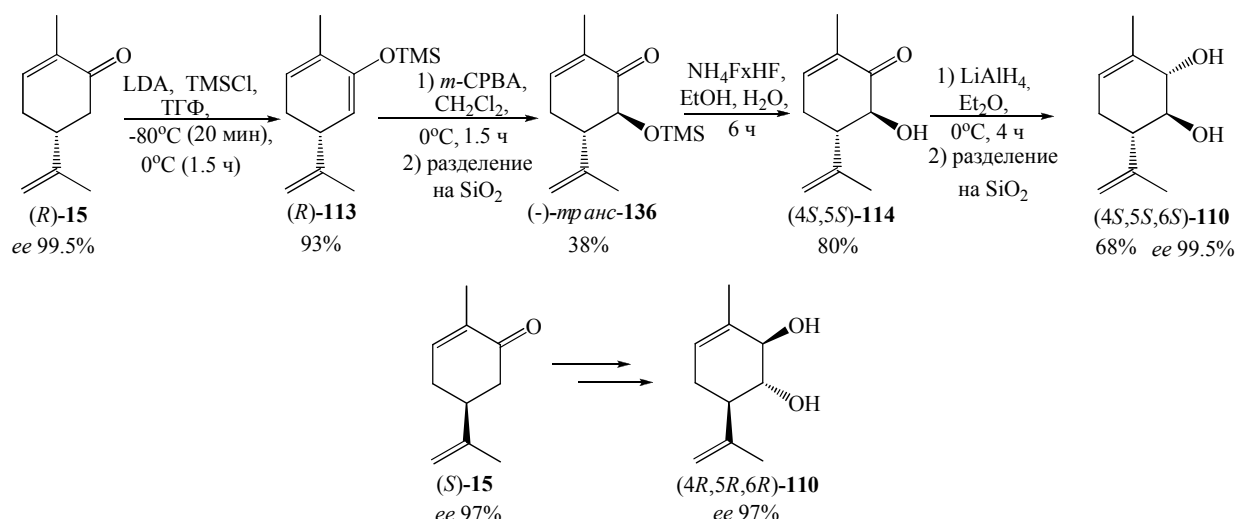
Синтез еще двух стереоизомеров (4*S*,5*S*,6*S*)- и (4*R*,5*R*,6*R*)-**110** осуществляли из (+)-(*S*)- и (-)-(*R*)-карвонов ((*S*)- и (*R*)-**15**) в соответствии со схемой 4. Синтез соединения (-)-*транс*-**136** мы проводили в соответствии с работой [5]. Взаимодействием (-)-(*R*)-карвона ((*R*)-**15**) (*ee* 99.5%) с диизопропиламидом лития и триметилхлорсиланом, окислением *мета*-хлорнадбензойной кислотой, разделением колоночной хроматографией и удалением триметилсилильной группы в соединении (-)-*транс*-**136** с помощью NH₄F·HF нами получен гидроксикетона (4*S*,5*S*)-**114** с выходом 28% (в пересчете на (*R*)-**15**). Также с выходом 32% был выделен эпимерный продукт (4*S*,5*S*,6*R*)-**110**. Восстановление кетонной группы в соединении (4*S*,5*S*)-**114** в спиртовую с помощью LiAlH₄ и последующее разделение диастреомеров позволило получить соединение (4*S*,5*S*,6*S*)-**110** с выходом 68% и *ee* 99.5% (схема 4).

Аналогично, исходя из (+)-(*S*)-карвона ((*S*)-**15**, *ee* 97%), синтезировали (4*R*,5*R*,6*R*)-**110** (*ee* 97%) с общим выходом 17% по всем стадиям (схема 4).

4. Whitham, G.H. The Reaction of by α -Pinene with Lead Tetraacetate. // JCS – 1961. – N. 5. – P. 2232 - 2236.

5. Hong, S., Lindsay, H.A., Yaramasu, T., Zhang, X., McIntosh, M.C. Intramolecularly competitive Ireland-Claisen rearrangements: scope and potential applications to natural product synthesis. // J. Org. Chem. – 2002. – V. 67. – N. 7. – P. 2042 - 2055.

Схема 4.

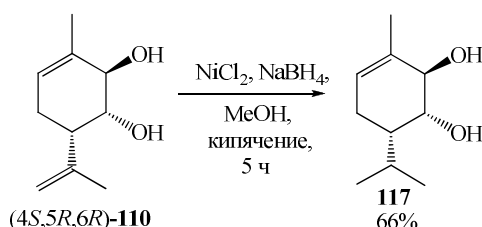


Для всех восьми полученных стереоизомеров диола **110** в ЛФИ НИОХ проведены испытания на наличие противопаркинсонической активности. Наибольшую активность проявляет $(4S,5R,6R)$ -стереоизомер. Интересно отметить, что изменение конфигурации всего одного атома углерода в положении 6 привело к тому, что образующийся при этом $(4S,5R,6S)$ -стереоизомер проявил выраженный противоположный эффект. Оставшиеся стереоизомеры или не проявили активности, или значительно уступали $(4S,5R,6R)$ -стереоизомеру. Дальнейшие исследования мы проводили с учетом этих данных.

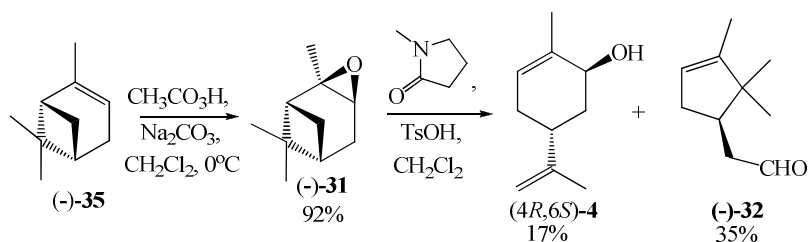
Уменьшение количества функциональных групп в диоле $(4S,5R,6R)$ -110

Нами обнаружено, что в качестве эффективной системы селективного восстановления изопропенильной двойной связи в диоле $(4S,5R,6R)$ -**110** может использоваться смесь реагентов NiCl_2 и NaBH_4 . Реакция проводилась при кипячении в метаноле в течение 5 ч, выход соединения **117** после обработки и очистки методом колоночной хроматографии составил 66% (схема 5).

Схема 5.



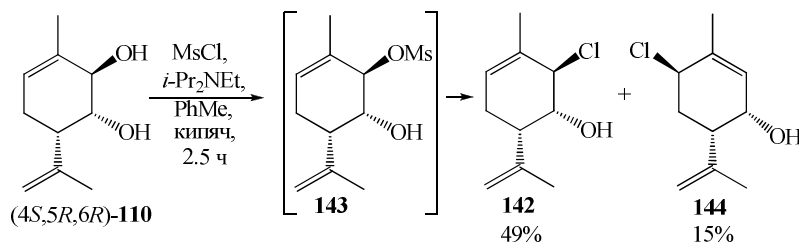
Одним из наиболее удобных и простых методов стереоселективного синтеза $(-)$ -*транс*-карвеолов ($(4S,6R)$ - и $(4R,6S)$ -**4**) является изомеризация соответствующих эпоксидов α -пинена ($(+)$ - и $(-)$ -**31**) в присутствии различных катализаторов.



Мы синтезировали эпоксид α -пинена **(-)-31** окислением **(-)- α -пинена (-)-35** надуксусной кислотой с выходом 92%. Изомеризацию соединения **(-)-35** проводили в присутствии смеси *N*-метилпирролидона и *p*-TsOH. После разделения колоночной хроматографией получили искомый **(-)-транс-карвеол (4R,6S)-4** и камфоленовый альдегид **(-)-32** с выходами 17 и 35%, соответственно (схема 6).

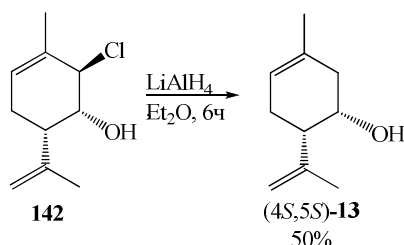
При кипячении диола **(4S,5R,6R)-110** с MsCl в толуоле в присутствии *i*-Pr₂NEt происходило и образование мезилата **143**, и замещение вновь образовавшей группы на атом хлора, приведшее к получению смеси соединений **142** и **144**, выход которых после колоночной хроматографии составил 49% и 15%, соответственно (схема 7).

Схема 7.



Восстановление хлоргидрина **142** с помощью LiAlH₄ позволило, после очистки колоночной хроматографией, получить целевое соединение **(4S,5S)-13** с выходом 50% (схема 8).

Схема 8.

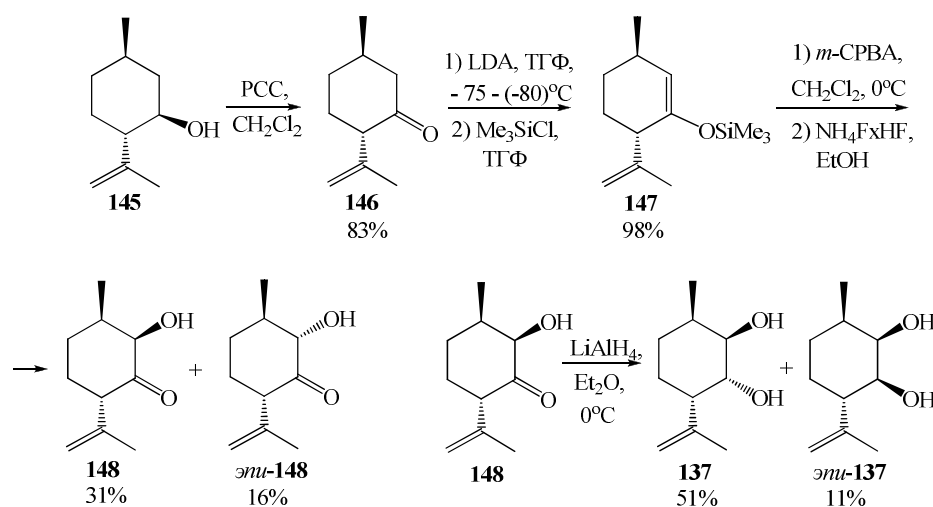


Для синтеза соединения **137** мы в качестве исходного соединения использовали коммерчески доступный **(-)-изопулегол 145**, который изначально содержит изопропенильную двойную связь, но не имеет двойной связи в цикле (схема 9). Изопулегон **146** получили с выходом 83% окислением соединения **145** с помощью хлорхромата

пиридиния PCC, далее взаимодействием соединения **146** с LDA и TMSCl синтезировали енолят **147**, выход которого составил 98%.

Окисление соединения **147** *мета*-хлорнадбензойной кислотой и последующее удаление Me₃Si-группы бифторидом аммония позволили получить эпимерные гидроксикетоны **148** и *эпи*-**148** с выходами после разделения колоночной хроматографией 31 и 16%, соответственно. Наконец, восстановление соединения **148** с помощью LiAlH₄ привело к целевому продукту **137** с выходом после разделения колоночной хроматографией 51%, кроме того, с выходом 11% был выделен изомерный диол *эпи*-**137** (схема 9).

Схема 9.

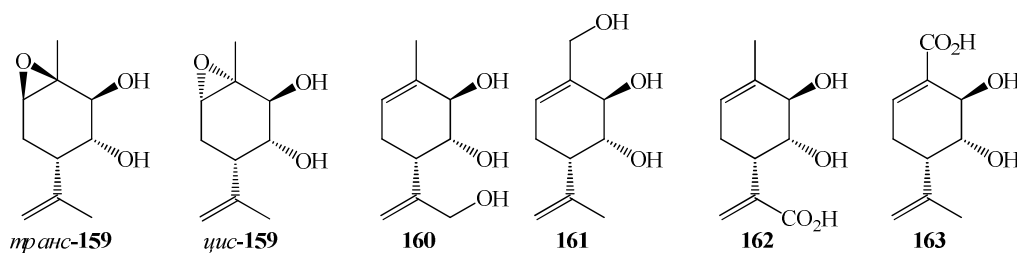


В ЛФИ НИОХ показано, что для достижения полного противопаркинсонического эффекта диола **110** необходимыми являются все четыре имеющиеся в нем функциональные группы.

Синтез предполагаемых метаболитов диола (4*S*,5*R*,6*R*)-**110**

В данном разделе мы поставили перед собой задачу синтеза эпоксидов *транс*- и *цис*-**159**, триолов **160** и **161**, а также разработку подходов к синтезу кислот **162** и **163** (рисунок 1).

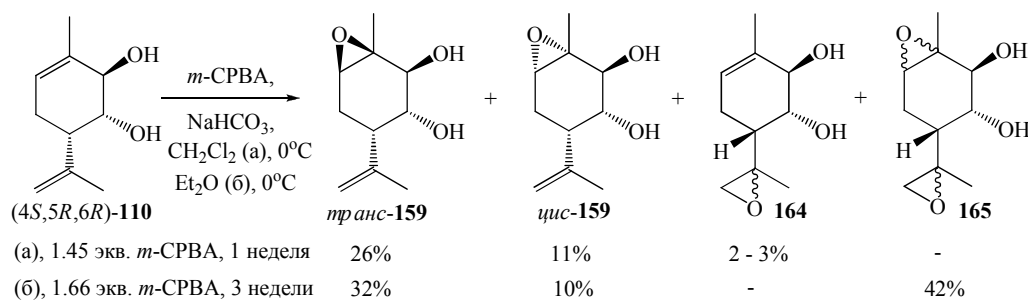
Рисунок 1.



Наилучшие результаты по эпексидированию диола (4*S*,5*R*,6*R*)-**110** достигнуты при использовании *m*-ClC₆H₄CO₃H (*m*-CPBA). Так, при проведении реакции с 1.45 экв. *m*-CPBA при 0°C в течение недели конверсия диола (4*S*,5*R*,6*R*)-**110** составила 91%, при этом выход эпексидов *транс*- и *цис*-**159** в пересчете на прореагировавший диол (4*S*,5*R*,6*R*)-**110** составил 26% и 11%, соответственно. Отметим также, что по данным ЯМР ¹H в количестве 2 – 3% в результате реакции образуется смесь диастереомерных эпексидов **164**, выделить которые в индивидуальном виде не удалось (схема 10).

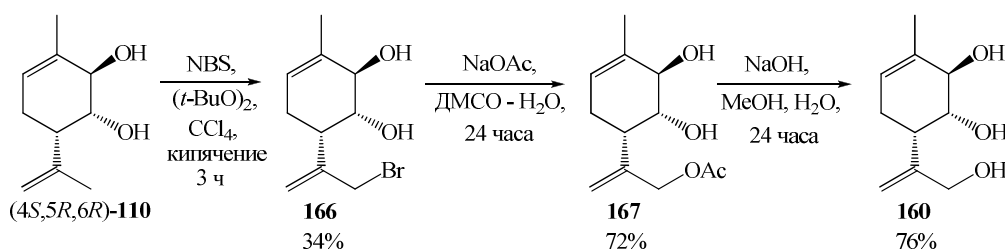
При использовании 1.66 экв. *m*-CPBA при замене растворителя с CH₂Cl₂ на Et₂O и проведении реакции в течение трех недель получены эпексиды *транс*- и *цис*-**159**, выделенные в количестве 32% и 10%, соответственно. Также, с суммарным выходом 42%, получена смесь четырех диастереомерных диэпексидов **165**, разделить которую на индивидуальные соединения не удалось (схема 10).

Схема 10.



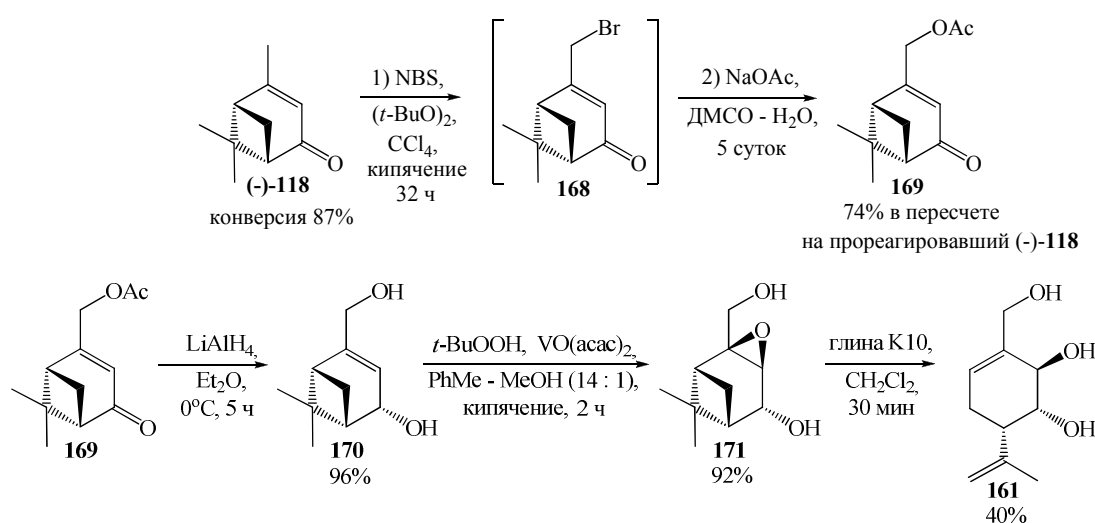
Взаимодействием соединения (4*S*,5*R*,6*R*)-**110** с NBS в CCl₄ в присутствии (t-BuO)₂ при кипячении в течение 3 ч, с последующим нанесением реакционной смеси, без водной обработки, на колонку с SiO₂ и хроматографированием, мы получили бромид **166** с выходом 34%. Взаимодействием бромида **166** с NaOAc в водном ДМСО получили ацетат **167** с выходом 72%. Наконец, омыление ацетата **167** водно-метанольным раствором NaOH привело нас к искомому триолу **160** с выходом 76%. Общий выход триола **160** в пересчете на исходный диол (4*S*,5*R*,6*R*)-**110** составил 19% по трем стадиям (схема 11).

Схема 11.



Аллильным бромированием (-)-вербенона ((-)-**118**) с помощью NBS в присутствии (*t*-BuO)₂ при кипячении в течение 32 ч синтезировали бромид **168**. Далее бромид **168** без выделения и очистки превращали далее в ацетат **169** взаимодействием с ацетатом натрия в водном ДМСО в течение 5 суток. Выход продукта **169** составил 74% в пересчете на прореагировавший (-)-вербенон ((-)-**118**), конверсия соединения ((-)-**118**) составляла 87% (схема 12). Затем мы осуществили восстановление ацетата **169** с помощью LiAlH₄ в Et₂O при 0°C в течение 5 ч. В результате получили диол **170** с выходом 96%. Далее, взаимодействием соединения **170** с *t*-BuOOH в присутствии VO(асac)₂ при кипячении в смеси PhMe – MeOH (14 : 1) в течение 2 ч мы получили эпоксид **171** с выходом 92%. Наконец, изомеризацией продукта **171** в присутствии глины K10 в CH₂Cl₂ в течение 30 мин нами получен искомый триол **161**, выход которого после разделения колоночной хроматографией на силикагеле составил 40%. Общий выход триола **161** в пересчете на (-)-вербенон ((-)-**118**) составил 26% по 5 стадиям (схема 12).

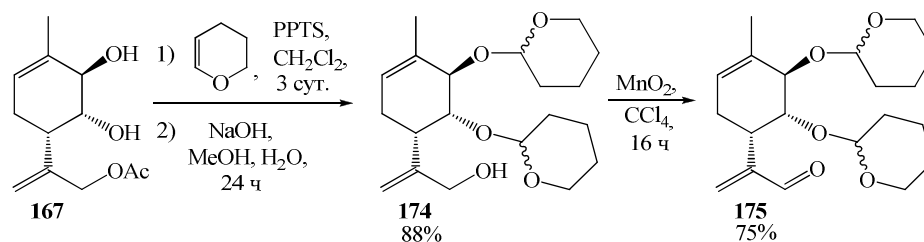
Схема 12.



Тетрагидропиранилирование ацетата **167** проводили в CH₂Cl₂ при взаимодействии с дигидропираном в присутствии *para*-толуолсульфоната пиридиния (PPTS) в течение 3 сут. Избыток дигидропирана отделялся колоночной хроматографией, далее проводилось омыление NaOH в водном метаноле в течение суток. В результате получили *бис*-ТГП-производное триола **160** – соединение **174**. Поскольку в соединении **174** содержится дополнительно два асимметрических центра в тетрагидропиранильном фрагменте, оно получено в виде набора четырех стереоизомеров в равном соотношении с суммарным выходом после очистки колоночной хроматографией на силикагеле 88% в пересчете на ацетат **167**. Окисление MnO₂ стереоизомеров **174** позволило получить набор четырех

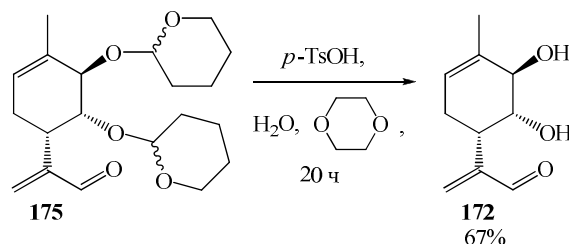
диастереомерных альдегидов **175** в равном соотношении с суммарным выходом 75% (схема 13).

Схема 13.



Нами найден простой эффективный способ депиранирования стереоизомеров **175**, заключающийся в использовании *p*-TsOH в водном диоксане. Реакцию проводили в течение 20 ч в разбавленном растворе при общей концентрации реагентов менее 1%. В результате получили искомый альдегид **172** с выходом после очистки колоночной хроматографией на силикагеле 67% (схема 14). Отметим, что увеличение общей концентрации реагентов за счет уменьшения количества растворителей приводит к значительному уменьшению выхода продукта **172**.

Схема 14.

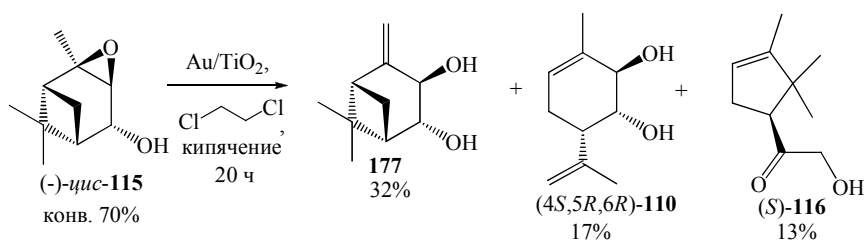


Таким образом, нами разработан способ получения защищенного триола **160**, а именно – бис-ТГП-производного **174**, проведено его окисления до соответствующего альдегида и найдена методика удаления защитных групп с образованием альдегида **172** с общим выходом 44% по четырем стадиям в пересчете на ацетат **167**.

Синтез защищенного по вторичным гидроксильным группам региоизомерного триола **161** разработан нами на основе эпоксида (-)-*цис*-вербенола ((-)-*цис*-**115**).

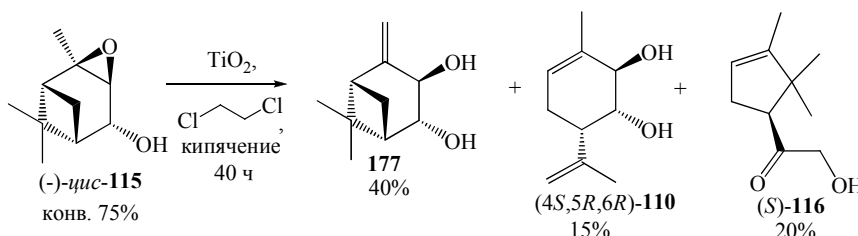
Нами, совместно с сотрудниками Института катализа им Г. К. Борескова СО РАН Демидовой Ю. С. и к.х.н. Симаковой И. Л. изучена изомеризация эпоксида (-)-*цис*-**115** на 5% Au/TiO₂ при кипячении в течение 20 ч в дихлорэтаноле. В результате нами получены продукты **177**, (4*S*,5*R*,6*R*)-**110** и (*S*)-**116** с выходами после разделения колоночной хроматографией на SiO₂ 32%, 17% и 13%, соответственно, в пересчете на прореагировавший эпоксид (-)-*цис*-**115** (конв 70%) (схема 15).

Схема 15.



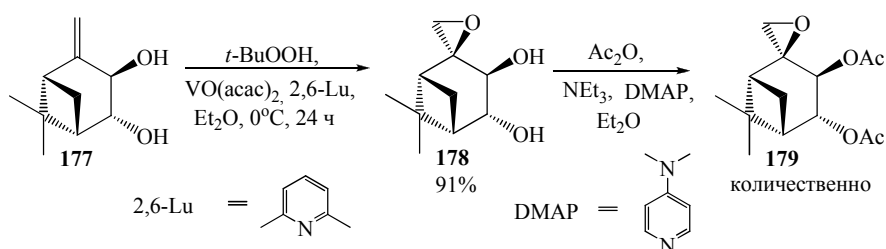
При дальнейшем изучении изомеризации эпоксида $(-)\text{-цис-115}$ неожиданно выяснилось, что реакция протекает на TiO_2 и в отсутствие Au. В данном случае реакция идет медленнее, и конверсия 75% достигается при кипячении в дихлорэтане в течение 40 ч. Однако препаративный выход соединения **177** в пересчете на прореагировавший эпоксид $(-)\text{-цис-115}$ был выше и составил 40%. Продукты $(4S,5R,6R)\text{-110}$ и $(S)\text{-116}$ выделены в количестве 15% и 20%, соответственно (схема 16).

Схема 16.



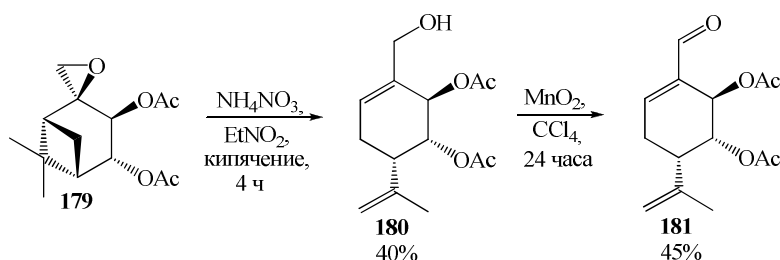
Взаимодействие соединения **177** с $t\text{-BuOOH}$ в присутствии $\text{VO}(\text{acac})_2$ при кипячении в PhMe в течение 40 минут привело к образованию смеси альдегидов, по видимому, вследствие вторичных реакций раскрытия эпоксида и изомеризации. Усовершенствованная методика заключается в проведении реакции эпоксирирования в эфире при 0°C $t\text{-BuOOH}$ в присутствии $\text{VO}(\text{acac})_2$ и 2,6-лутидина (2,6-Lu). Применив эту методику к соединению **177**, мы получили искомый эпоксид **178** с выходом после очистки колоночной хроматографией на SiO_2 91%. Ацилирование полученного эпоксида **178** Ac_2O в присутствии NEt_3 и DMAP в эфире протекало с количественным выходом, и давало в качестве продукта диацетат **179** (схема 17).

Схема 17.



Изомеризацию соединения **179** в присутствии NH_4NO_3 при кипячении в EtNO_2 в течение 4 ч. Выход соединения **180** после разделения колоночной хроматографией в этом случае достигал 40% (схема 18).

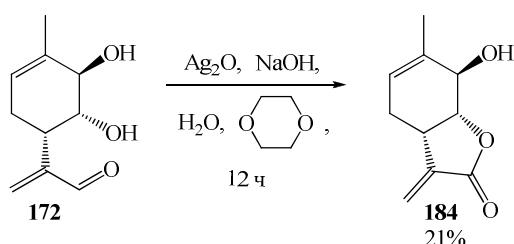
Схема 18.



Окисление соединения **180** проводили MnO_2 в CCl_4 , в результате получили альдегид **181** с выходом 45% после очистки колоночной хроматографией на SiO_2 (схема 18). К сожалению, омыление соединения **181** провести не удалось, поскольку даже в присутствии 20 мол. % NaOH как в водном диоксане, так и в водном MeOH происходила ароматизация, предположительно протекающая через образование в качестве интермедиата соответствующего енолята.

Окисление соединения **172** проводили Ag_2O при использовании NaOH в качестве основания при проведении реакции в водном диоксане в течение 12 ч при комнатной температуре. В результате получили соответствующий кислоте **162** лактон **184** с выходом 21% после очистки колоночной хроматографией на SiO_2 (схема 19).

Схема 19.

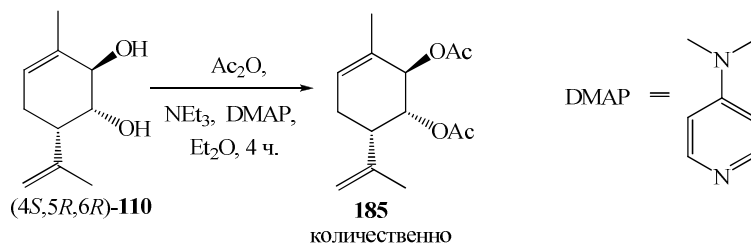


Хотя получить кислоту **162** в индивидуальном виде не удалось, для небольшого количества смеси кислоты **162** с лактоном **184** записан ХМС с соответствующим видом МС, а также определена точная масса молекулярного иона. При окислении альдегида **181** в аналогичных условиях получена сложная смесь продуктов, содержание кислоты **163** в которой по данным ГЖХ – МС достигает 10%. В результате нами получены необходимые нам для фармакокинетики виды МС и хроматографические данные о времени выхода кислот **162** и **163**.

Синтез производных диола (4*S*,5*R*,6*R*)-110

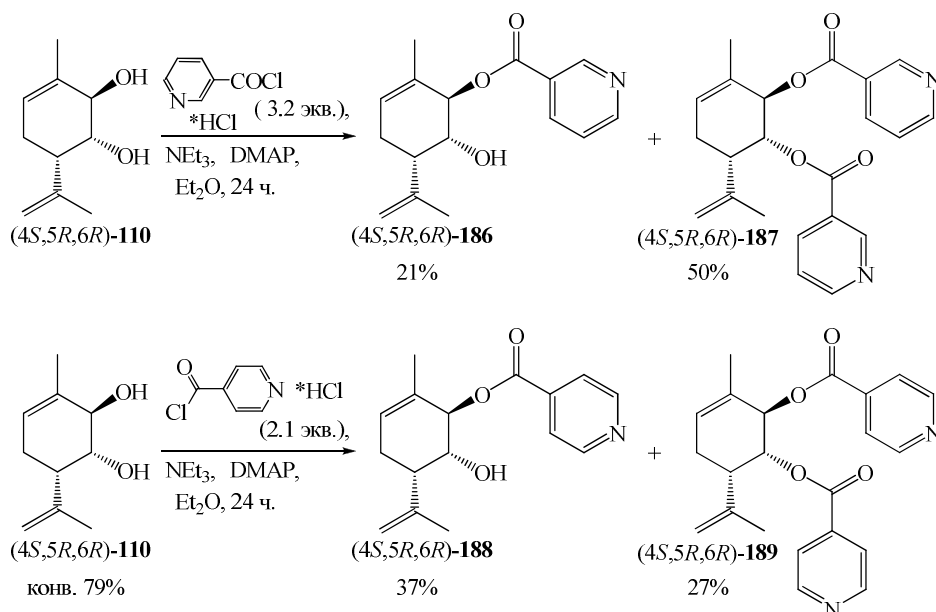
Взаимодействием диола (4*S*,5*R*,6*R*)-110 с 5 экв. Ac₂O в присутствии NEt₃ и каталитических количеств *N,N*-диметилпиридин-4-амина (DMAP) в Et₂O течение 4 ч нами получен диацетат **185** с количественным выходом (схема 20).

Схема 20.



Синтез никотинатов и изоникотинатов мы осуществляли взаимодействием диолов **110** с гидрохлоридами хлорангидридов соответствующих никотиновой и изоникотиновой кислот в присутствии NEt₃ и каталитических количеств DMAP в Et₂O течение суток. Разделение и очистку продуктов производили методом колоночной хроматографии. Так, исходя из диола (4*S*,5*R*,6*R*)-110 при использовании 3.2 экв. 3-РyCOCl x HCl нами получены моно- и диникотинаты (4*S*,5*R*,6*R*)-**186** и (4*S*,5*R*,6*R*)-**187** с выходами 21% и 50%, соответственно. Подобным образом, взаимодействием диола (4*S*,5*R*,6*R*)-110 с 2.1 экв. 4-РyCOCl x HCl синтезированы моно- и диизоникотинаты (4*S*,5*R*,6*R*)-**188** и (4*S*,5*R*,6*R*)-**189** с выходами 37% и 27%, соответственно, в пересчете на прореагировавший диол (4*S*,5*R*,6*R*)-**110**. В данном случае конверсия диола (4*S*,5*R*,6*R*)-**110** была неполной и составляла 79% (схема 21).

Схема 21.

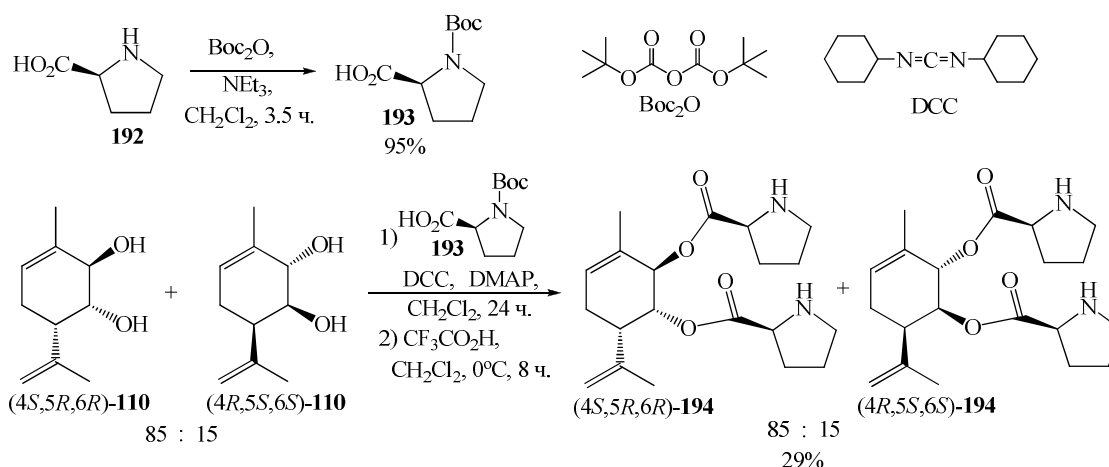


Аналогично нами синтезированы моно- и диникотинаты из других изомеров диола **110** ((*4R,5S,6S*)-**110** и (*4R,5R,6S*)-**110**), а также из эпоксипроизводного *транс*-**159**.

Проведенные в Санкт-Петербургском институте гриппа исследования показали, что б-мононикотинат (*4S,5R,6R*)-*пара*-мента-1,8-диен-5,6-диола проявляет существенную активность против вируса гриппа A/California (H1N1)v.

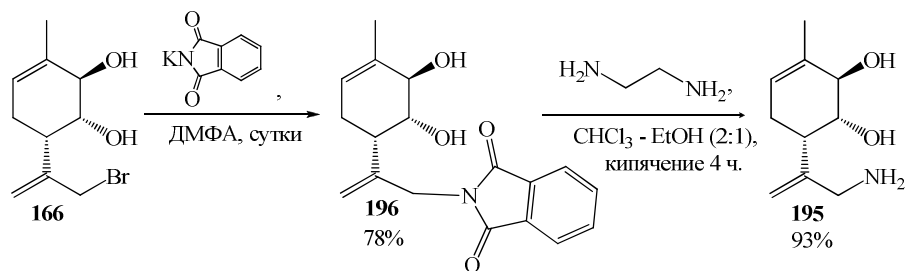
Далее мы осуществили синтез дипролинатов диола (*4S,5R,6R*)-**110**. В качестве исходного использовался диол (*4S,5R,6R*)-**110** с энантиомерным избытком 70% (содержание (*4S,5R,6R*)-**110** – 85%, (*4R,5S,6S*)-**110** – 15%). Сначала, взаимодействием *L*-пролина (**192**) с Boc_2O в CH_2Cl_2 в присутствии NEt_3 в течение 3.5 ч по методике получили Boc -производное **193** с выходом 95%. Далее проводили конденсацию с помощью DCC в присутствии DMAP в CH_2Cl_2 в течение суток, затем удаляли Boc -защитные группы взаимодействием с $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ в CH_2Cl_2 . Оптимальными условиями реакции удаления защитной группы оказались перемешивание реакционной смеси в течение 8 ч при 0°C. В результате получили смесь дипролинатов (*4S,5R,6R*)-**194** и (*4R,5S,6S*)-**194** (85 : 15) с суммарным выходом 29% в пересчете на диол (*4S,5R,6R*)-**110** (схема 22).

Схема 22.



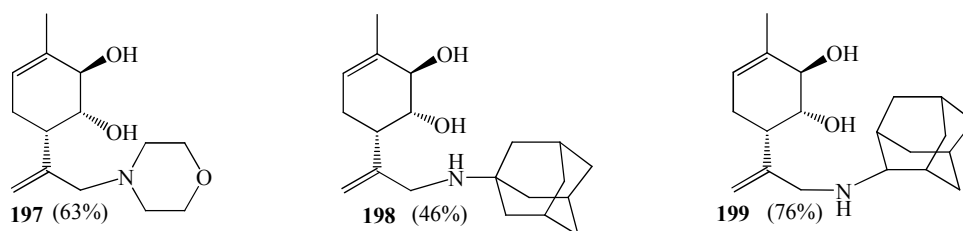
Исходя из бромида **166** нами был синтезирован набор 10-производных диола (*4S,5R,6R*)-**110**.

Аминопроизводное **195** синтезировано по методу Габреэля через соответствующий фталимид **196**. Взаимодействием бромида **166** с фталимидом калия в ДМФА в течение суток получили соединение **196** с выходом после очистки колоночной хроматографией 78%. Соединение **196** кипятили с этилендиамином в смеси CHCl_3 – EtOH (2 : 1) в течение 4 ч. В результате получили искомый продукт **195** с выходом после очистки колоночной хроматографией 93% (схема 23).



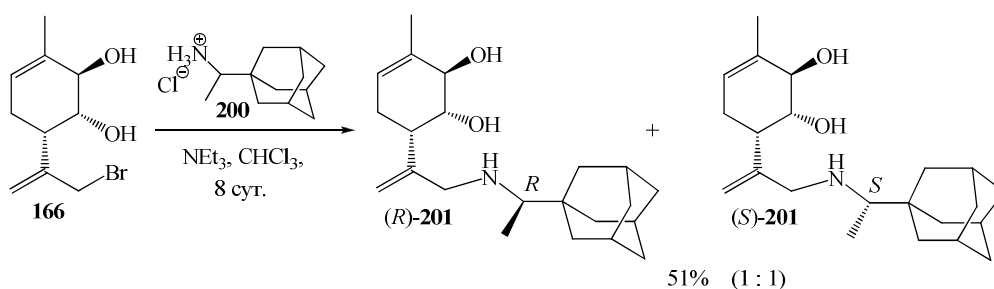
Взаимодействием бромида **166** с морфолином в CHCl_3 в течение 2 сут получено производное **197** с выходом после очистки колоночной хроматографией 63% (рисунок 2).

Рисунок 2.



Подобным образом получили соответствующие производные 1- и 2-аминоадамантанов **198** и **199** взаимодействием бромида **166** с гидрохлоридами 1- и 2-аминоадамантанов в CHCl_3 в присутствии в качестве основания NEt_3 с хорошими выходами (рисунок 2). Аналогично, взаимодействием бромида **166** с гидрохлоридом римантадина (**200**) в течение 8 сут. получили с суммарным выходом 51% смесь эпимерных по метильной группе продуктов (*R*)- и (*S*)-**201** (1 : 1). Далее, проведя серию последовательных хроматографий, нам удалось выделить продукт (*R*)-**201** в количестве 5%, а также с выходом 8% получить эпимерным (*S*)-**201** с *de* 82% (схема 24).

Схема 24.

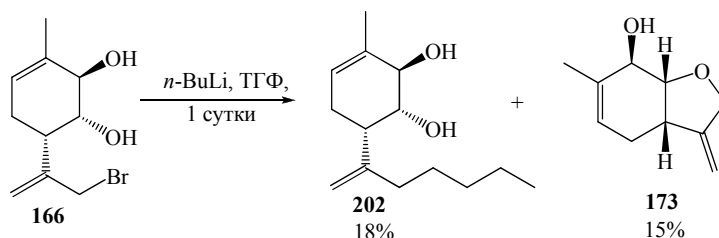


Наконец, используя в качестве реагента *n*-BuLi при проведении реакции в ТГФ в течение суток, мы получили соответствующее бутилпроизводное **202** с выходом 18%, а также продукт гетероциклизации **173** с выходом 15% (схема 25).

Проведенное в ЛФИ НИОХ изучение противопаркинсонической активности 10-производных диола (4*S*,5*R*,6*R*)-**110** на мышях *in vivo* показало, что введение заместителей,

содержащих атом азота, ведет к потере противопаркинсонической активности. В то же время, при введении алифатического заместителя (бутил в соединении **202**) в положение 10 диола (*4S,5R,6R*)-**110** сохраняется высокая противопаркинсоническая активность этого соединения. Эта информация чрезвычайно важна для выбора пути иммобилизации соединения (*4S,5R,6R*)-**110** с целью поиска возможных мишеней.

Схема 25.



ВЫВОДЫ

1) Впервые успешно осуществлен синтез всех восьми стереоизомеров *para*-мента-1,8-диен-5,6-диола с энантиомерным избытком не менее 93%, исходя из коммерчески доступных (+)- и (-)- α -пиненов и (+)- и (-)-карвонов с высокой оптической чистотой. Наибольшую противопаркинсоническую активность проявляет (*4S,5R,6R*)-стереоизомер.

2) Проведен направленный синтез четырех соединений, в каждом из которых отсутствует одна из четырех функциональных групп, имеющихся в (*4S,5R,6R*)-*para*-мента-1,8-диен-5,6-диоле (две гидроксильные группы и две двойные связи): (*1R,2R,6S*)-6-изопропил-3-метилциклогекс-3-ен-1,2-диол, (-)-*транс*-карвеол, (*4S,5S*)-*para*-мента-1,8-диен-5-ол и (*1R,2R,3R,6S*)-3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогексан-1,2-диол. Для достижения полного противопаркинсонического эффекта (*4S,5R,6R*)-*para*-мента-1,8-диен-5,6-диола необходимыми являются все четыре имеющиеся в нем функциональные группы.

3) Впервые синтезированы возможные метаболиты (*4S,5R,6R*)-*para*-мента-1,8-диен-5,6-диола: *транс*- и *цис*-эпоксиды по 1,2-двойной связи; триолы *para*-мента-1,8-диен-5,6,7-триол и *para*-мента-1,8-диен-5,6,10-триол; лактон (3*aS,7R,7aR*)-7-гидрокси-6-метил-3-метилтен-3*a,4,7,7a*-тетрагидробензофуран-2(3H)-он.

4) Разработан подход к синтезу одного из возможных метаболитов (*4S,5R,6R*)-*para*-мента-1,8-диен-5,6-диола - (*4S,5R,6R*)-*para*-мента-1,8-диен-5,6-диол-7-карбоновой кислоте, включающий в себя на ключевых стадиях изомеризацию эпоксида (-)-*цис*-вербенола на

TiO₂, протекающую с сохранением пинанового остова, и изомеризацию (1*R*,2*S*,3*S*,4*R*,5*S*)-6,6-диметилспиро[бицикло[3.1.1]гептан-2,2'-оксиран]-3,4-диилдиацетата с пинановым остовом в (1*R*,2*R*,6*S*)-3-(гидроксиметил)-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-ен-1,2-диилдиацетат с *para*-ментановым остовом на NH₄NO₃ в EtNO₂.

5) Синтезирован набор производных *para*-мента-1,8-диен-5,6-диолов по гидроксильным группам, включающий в себя диацетат, моно- и диникотинаты, моно- и диизоникотинаты и дипролинаты. Получен набор *N*- и *C*-производных (4*S*,5*R*,6*R*)-*para*-мента-1,8-диен-5,6-диола по положению 10. 6-Мононикотинат (4*S*,5*R*,6*R*)-*para*-мента-1,8-диен-5,6-диола проявил существенную активность против вируса гриппа A/California (H1N1)v.

Основные результаты диссертации опубликованы в следующих сообщениях:

1. Ardashov, O.V., Il'ina, I.V., Korchagina, D.V., Volcho, K.P., Salakhutdinov, N.F. Unusual α -hydroxyaldehyde with a cyclopentane framework from verbenol epoxide. // *Mendeleev Commun.* – 2007. – V. 17. – P. 303 – 305.
2. Ардашов, О.В., Ильина, И.В., Корчагина, Д.В., Волчо, К.П., Салахутдинов, Н.Ф. Необычные продукты взаимодействия вербенона и вербенола с *N*-бромсукцинимидом в присутствии воды. // *Журн. Орган. Химии.* – 2009. - Т. 45. - № 10. - С. 1469 – 1472.
3. Толстикова, Т.Г., Павлова, А.В., Долгих, М.П., Ильина, И.В., Ардашов, О.В., Волчо, К.П., Салахутдинов, Н.Ф., Толстиков, Г.А. "Новый высокоэффективный противосудорожный агент – (4*S*,5*R*,6*R*)-*para*-мента-1,8-диен-5,6-диол". Доклады Академии Наук. *Физиология.* – 2009. – Т. 429. - № 1. – С. 139–141.
4. Ардашов, О.В., Генаев, А.М., Ильина, И.В., Корчагина, Д.В., Волчо, К.П., Салахутдинов, Н.Ф. Гидрирование и конформационный анализ (1*R*, 2*R*, 6*S*)-3-метил-6-(1-метилэтенил)циклогекс-3-ен-1,2-диола // *Журн. Орган. Химии.* - 2010. - Т. 46. - № 12. - С. 1775 - 1778.
5. Толстикова, Т.Г., Павлова, А.В., Морозова, Е.А., Ардашов, О.В., Ильина, И.В., Волчо, К.П., Салахутдинов, Н.Ф., академик Толстиков, Г.А. Высокоэффективное противопаркинсоническое средство нового структурного типа. // Доклады Академии Наук. *Физиология.* – 2010. – Т. 435. - № 5. – С. 708–710.
6. Ardashov, O.V., Pavlova, A.V., Il'ina, I.V., Morozova, E.A., Korchagina, D.V., Karpova, E.V., Volcho, K.P., Tolstikova, T.G., Salakhutdinov, N.F. Highly potent activity of (1*R*,2*R*,6*S*)-3-methyl-6-(prop-1-en-2-yl)cyclohex-3-ene-1,2-diol in animal models of Parkinson's disease. // *J. Med. Chem.* – 2011. – V. 54. – N. 11. – P. 3866 – 3874.
7. Ardashov, O.V., Zarubaev, V.V., Shtro, A.A., Korchagina, D.V., Volcho, K.P., Salakhutdinov, N.F., Kiselev, O.I. Antiviral activity of 3-methyl-6-(prop-1-en-2-yl)cyclohex-3-ene-1,2-diol and its derivatives against influenza A(H1N1)2009 virus. // *Letters in Drug Design & Discovery.* – 2011. - V. 8. – N. 4. - P. 375 - 380.
8. Толстикова, Т.Г., Павлова, А.В., Морозова, Е.А., Ильина, И.В., Ардашов, О.В., Волчо, К.П., Салахутдинов, Н.Ф. Средство для лечения болезни Паркинсона. Заявка. № 2009148376 от 24.12.2009. Патент № RU 2 418 577. Опубликовано: 20.05.2011 Бюл. № 14. Патентообладатели: НИОХ СО РАН, ООО «Томская фармацевтическая

фабрика». WO2011093742 (A2) — 2011-08-04 (Medication for treating Parkinson's disease).

9. Толстикова, Т.Г., Павлова, А.В., Долгих, М.П., Ильина, И.В., Ардашов, О.В., Волчо, К.П., Салахутдинов, Н.Ф. 3-Метил-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-ен-1,2-диол – в качестве анальгезирующего средства. Рег. № 2009126492. Патент № RU 2 409 351 от 20.01.2011, Бюл. № 2. Патентообладатель: НИОХ СО РАН.
10. Толстикова, Т.Г., Павлова, А.В., Морозова, Е.А., Ильина, И.В., Ардашов, О.В., Волчо, К.П., Салахутдинов, Н.Ф. Применение 2-гидрокси-3-метил-6-(1-метилэтенил)циклогекс-3-енона в качестве анальгезирующего средства. Заявка № 2010106573 от 24.02.2010. Патент № RU 2 421 213. Опубликовано: 20.06.2011 Бюл. № 17. Патентообладатель: НИОХ СО РАН.
11. Толстикова, Т.Г., Павлова, А.В., Морозова, Е.А., Ильина, И.В., Ардашов, О.В., Корчагина, Д.В., Волчо, К.П., Салахутдинов, Н.Ф. 2-(4-Гидрокси-3-метоксифенил)-4,7-диметил-3,4,4а,5,8,8а-гексагидро-2*H*-хромен-4,8-диол – новое анальгезирующее средство. Заявка на патент. Рег. № 2010106866 от 24.02.2010. Патент № RU 2430100. Опубликовано: 27.09.2011 Бюл. № 27. Патентообладатель: НИОХ СО РАН.

Основные результаты диссертации доложены на отечественных и международных конференциях:

1. Ардашов, О.В., Ильина, И.В., Карпова, Е.В., Волчо, К.П., Салахутдинов, Н.Ф. Синтез четырех стереоизомеров 3-метил-6-изопропенилциклогекс-3-ен-1,2-диола. Конференция «Актуальные проблемы химии природных соединений». Сборник тезисов. Ташкент, Узбекистан. 18-19 марта 2009 г. С. 223.
2. Ардашов, О.В., Ильина, И.В., Карпова, Е.В., Волчо, К.П., Салахутдинов, Н.Ф. Синтез 3-метил-6-изопропенилциклогекс-3-ен-1,2-диолов и их производных, потенциальных биологически активных соединений. Материалы IV Всероссийской конференции «Новые достижения в химии и химической технологии растительного сырья». Барнаул, 21-23 апреля 2009 г. Книга 2. С. 103.
3. Ardashov, O.V., Il'ina, I.V., Volcho, K.P., Salakhutdinov, N.F. Synthesis of Six 3-Methyl-6-(1-methylethenyl)cyclohex-3-en-1,2-diol Stereoisomers with High Optical Purity. 2nd Annual Russian-Korean Conference "Current issues of natural products chemistry and biotechnology". Book of Abstracts. 2010 Novosibirsk, Russia, March 15-18, p. 50.
4. Ардашов, О.В., Ильина, И.В., Корчагина, Д.В., Волчо, К.П., Салахутдинов, Н.Ф. Синтез всех восьми стереоизомеров 3-метил-6-(1-метилэтенил)циклогекс-3-ен-1,2-диола с высокой оптической чистотой. XIII Молодежная научная школа-конференция «Актуальные проблемы органической химии». Новосибирск, 12-19 сентября 2010, с. 33.
5. Ardashov, O.V., Il'ina, I.V., Korchagina, D.V., Volcho, K.P. and Salakhutdinov, N.F. Synthesis of the Reduced Analogs of (1*R*,2*R*,6*S*)-3-Methyl-6-(prop-1-en-2-yl)cyclohex-3-en-1,2-diol. "Current Topics in Organic Chemistry", Book of Abstract, Novosibirsk, Russia. June 6-10, 2011 P. 80.
6. Volcho, K.P., Il'ina, I.V., Ardashov, O.V., Pavlova, A.V., Tolstikova, T.G., Salakhutdinov, N.F. New CNS-active compounds synthesized from monoterpenoids. International Conference "Renewable Wood and Plant Resources: Chemistry, Technology, Pharmacology, Medicine". Saint Petersburg, June 21-24, 2011, p. 242-243.
7. Volcho, K.P., Il'ina, I.V., Ardashov, O.V., Pavlova, A.V., Tolstikova, T.G., Salakhutdinov, N.F. Synthesis of new CNS-active compounds from monoterpenes. The 3rd Korea-Russia bio joint forum on the natural products industrialization and application. Gangneung, Republic of Korea, October 05-07, 2011. Book of abstracts. P. 115-129.

Формат бумаги 60x84 1/16. Объем 1 печ. л.
Заказ № Тираж 120 экз.

Отпечатано на ротапринтере ФГБУН Новосибирского института
органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН.
630090, Новосибирск, 90, пр. акад. Лаврентьева, 9