

УДК. 547.466.1/547.965.

СИНТЕЗЫ ВЕЩЕСТВ С ПОТЕНЦИАЛЬНОЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ АКТИВНОСТЬЮ. III*. РЕАКЦИЯ БАЙЕРА–ВИЛЛИГЕРА ДЛЯ 4-ГИДРОКСИАДАМАНТАН-2-ОНА

Н.В. Аверина, О.Н. Зефирова, Г.С. Борисова, Н.С. Зефирова

(кафедра органической химии, кафедра физической химии)

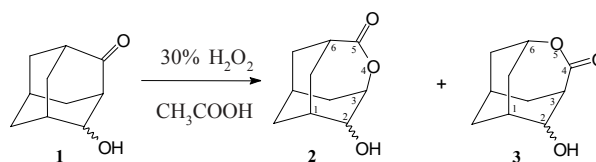
Изучена реакция Байера–Виллигера для 4-гидроксиадамantan-2-она. Показано, что реакция протекает по двум направлениям с образованием смеси изомерных лактонов, строение которых доказано спектрально.

В последние годы в лаборатории органического синтеза химического факультета МГУ развиваются исследования, направленные на создание структурно «упрощенных» аналогов противоопухолевого препарата таксола [1–4]. Создание таких аналогов базируется на идее о возможности замены дитерпенового фрагмента в молекуле таксола на другие полициклические структуры, в частности на бицикло[3.3.1]нонан. С помощью метода компьютерного моделирования было показано, что при такой замене необходимо введение в определенные положения бицикло[3.3.1]нонана функциональных групп, обеспечивающих связывание с клеточной мишенью. Так, весьма высокой аффинностью должны обладать 2,3,7-тризамещенные бицикло[3.3.1]нонаны, содержащие в положении 3 заместитель, аналогичный N-бензоилфенилизосериновой цепи молекулы таксола.

Удобными исходными соединениями для синтеза полизамещенных производных бицикло[3.3.1]нонанов являются соответствующие замещенные оксагомоадамantanоны, расщепление которых приводит к получению спиртов, содержащих необходимую для присоединения таксолевой боковой цепи гидроксильную группу при C³. В связи с этим целью настоящей работы являлся синтез 2-гидроксипроизводных оксагомоадамantanона как промежуточных соединений в синтезе потенциальных физиологически активных веществ на основе 2,3,7-тризамещенных бицикло[3.3.1]нонанов.

Классическим способом получения оксагомоадамantanонов является реакция Байера–Виллигера, которая была проведена нами для 4-гидроксиадамantan-

тан-2-она [1]. Последний был получен по методике [5] в виде смеси аксиального и экваториального изомеров в соотношении 5:1 (в соответствии с интегральной интенсивностью сигналов протона при C⁴ для изомеров кетоола **1** в области $\delta = 4,28$ и $3,96$ м. д.). При проведении реакции Байера–Виллигера для соединения **1** в присутствии 30% перекиси водорода в уксусной кислоте, нами был выделен гидрокси-оксагомоадамantanон в виде смеси нескольких изомеров. Наличие смеси продуктов является, во-первых, следствием протекания данной реакции по двум направлениям (из-за несимметричности исходной молекулы) с образованием двух изомерных лактонов **2** и **3**. Во-вторых, каждый из полученных лактонов в свою очередь может существовать в виде смеси двух геометрических изомеров по гидроксильной группе.



В ИК-спектре продукта рассматриваемой реакции наблюдаются полосы поглощения лактонного карбонилла (1720 см^{-1}) и гидроксильной группы ($3300\text{--}3500\text{ см}^{-1}$). В масс-спектре наблюдаются пик молекулярного иона: $m/z\ 182\ (M^+)$ и пики $164\ (M^+ - H_2O)$, $154\ (M^+ - CO)$, $138\ (M^+ - CO_2)$, $120\ (M^+ - H_2O - CO_2)$. Эти данные, а также результаты элементного анализа подтверждают образование гидрокси-оксагомоадамantanона.

*Сообщения I и II см. [1, 2].

Определение соотношения изомеров проводилось на основании данных спектров ЯМР ^1H и ^{13}C . Так как исходный кетоол **1** содержал в большем количестве аксиальный изомер, нами ожидалось преобладание в полученных продуктах реакции аксиальных изомеров **2** и **3**. Учитывая же, что в реакции Байера–Виллигера у несимметричных кетонов атом кислорода преимущественно вступает между карбонильной группой и более разветвленным радикалом, в преобладающем количестве должен быть изомер $2^{\text{акс}}$. В спектре ЯМР ^1H наблюдались два мультиплета с $\delta = 4,45$ и $4,48$ м. д. и широкий синглет $\delta = 4,12$ м. д. (суммарно 1H, рисунок). Указанные сигналы относятся к протонам при углероде, связанном с гидроксильной группой (C^2), для трех изомерных оксагомоадамантанов – $2^{\text{акс}}$, $3^{\text{акс}}$, $2^{\text{эkv}}$ соответственно (14:7:3). Четвертый изомер $3^{\text{эkv}}$ присутствует в следовых количествах (очень слабый сигнал при $\delta = 4,26$ м. д.).

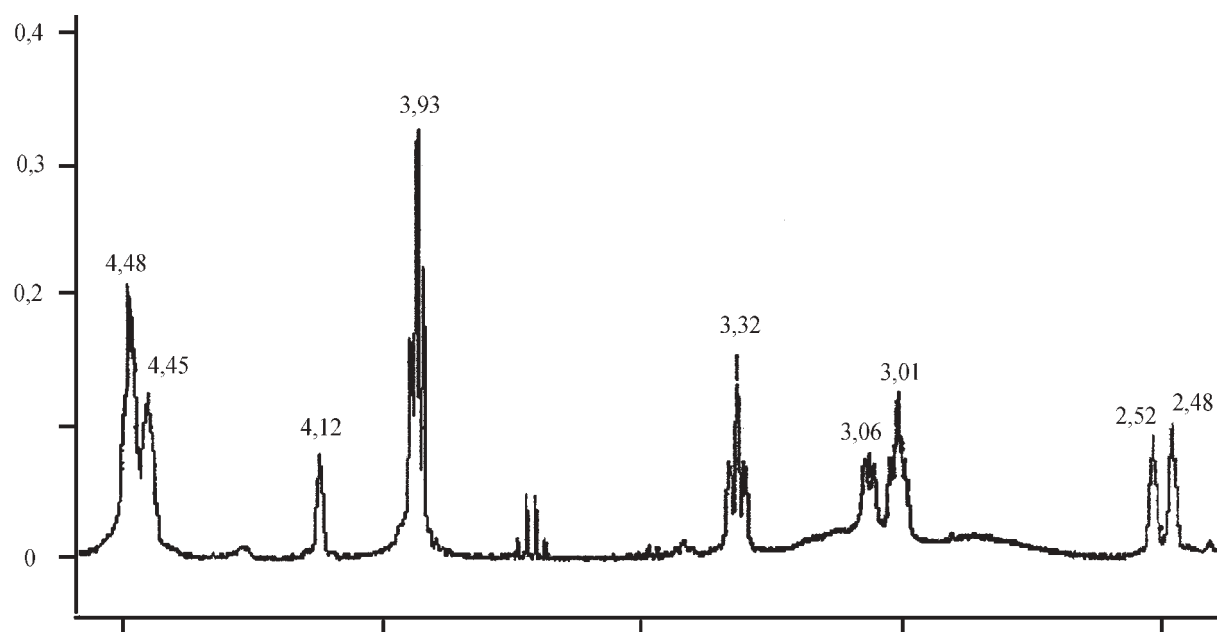
Сделанное нами соотнесение сигналов протонов при C^2 для различных изомеров находится в согласии с результатами спектра ЯМР ^1H , снятого со спиновой развязкой. Облучение сигнала при $\delta = 4,48$ м. д. вызывает отклик на сигналах при $\delta = 3,93$ м. д. и $\delta = 2,50$ м. д. Сложный сигнал при $\delta = 3,93$ м. д. относится к протону в положении **3** изомера $2^{\text{акс}}$ (этот протон находится по соседству с облучаемым протоном при C^2). Судя по интегральной интенсивности, на него накладывается сигнал протона

при C^3 изомера $2^{\text{эkv}}$. Похожий по форме мультиплет при $\delta = 3,32$ м. д. может быть отнесен к протону в положении **6** изомера $3^{\text{акс}}$. Поскольку облучение сигнала при $\delta = 4,48$ м. д. затрагивает и таковой при $\delta = 4,45$ м. д. (из-за крайне малого различия в химических сдвигах), то сигнал при $\delta = 2,50$ м. д., на котором в спектре ЯМР ^1H , снятого со спиновой развязкой, также наблюдается отклик, мы относим к протону при C^3 изомера $3^{\text{акс}}$.

Мультиплеты в области $\delta = 2,97$ – $3,12$ м. д., наблюдаемые в спектре ЯМР ^1H , могут быть отнесены к протону при C^6 изомеров $2^{\text{акс}}$ и $2^{\text{эkv}}$. Сигналы при $\delta = 3,06$; $3,01$ и $2,50$ м. д. по интегральной интенсивности соответствуют одному протону относительно остальных протонов молекулы в области $1,50$ – $2,35$ м. д.

Данные спектра ЯМР ^{13}C подтверждают образование двух преобладающих изомеров ($2^{\text{акс}}$ и $3^{\text{акс}}$) и одного изомера в меньшем количестве ($2^{\text{эkv}}$). В этом спектре наблюдаются сигналы с химическими сдвигами $178,3$ и $177,0$ м. д. и сигнал с меньшей интенсивностью $166,1$ м. д., соответствующие атомам углерода лактонной карбонильной группы. Сигналы при $76,3$; $73,0$; $71,0$; $69,3$ м. д. относятся к атомам C^2 и C^3 изомера $2^{\text{акс}}$ и атомам C^2 и C^6 изомера $3^{\text{акс}}$. Сигналы при $73,3$ и $67,9$ м. д. с меньшей интенсивностью мы относим к атомам C^2 и C^3 изомера $2^{\text{эkv}}$.

Таким образом, проведенное в настоящей работе изучение реакции Байера–Виллигера для 4-гидроксиа-



Фрагмент спектра ЯМР ^1H продукта окисления 4-гидроксиадамантан-2-она (CDCl_3)

дамантан-2-она показало, что эта реакция протекает по двум направлениям с образованием смеси лактонов **2** и **3**, причем преобладающим является образование лактона **2** как для аксиального, так и для экваториального изомеров кетоола **1**. В перспективе полученные лактоны могут быть расщеплены до соответствующих замещенных бицикло[3.3.1]нонанов с целью последующего присоединения N-бензоилфенилизосерина и других заместителей.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C регистрировали на приборе "VXR-400" с рабочей частотой 400 МГц с использованием тетраметилсилана в качестве внутреннего стандарта. ИК-спектры регистрировали на приборе UR-20 (в вазелиновом масле). Контроль протекания реакций проводили с помощью тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинах *Silufol UV-254*. Хроматографическое разделение проводили на колонках с силикагелем *Merck 60* (220–440 mesh ASTM). Масс-спектры снимались на приборе "Finnigan SSQ 7000".

Реакция Байера–Виллигера для 4-гидроксиадамантан-2-она (**1**). 1,82 г (11 ммоль) соединения **1** [5]

растворяли в 25 мл CH_3COOH . При перемешивании по каплям прибавляли 20 мл 30% H_2O_2 . Реакционную смесь осторожно нагревали до 95°C и перемешивали в течение 4 ч. Избыток кислоты упарили на роторном испарителе, к остатку добавили насыщенный раствор NaHCO_3 , продукты реакции экстрагировали хлороформом, экстракт высушили Na_2SO_4 и упарили. После хроматографической очистки выделили 1,2 г изомерной смеси 2-гидрокси-оксагомаадамантанов в виде белых кристаллов, выход 60%, $T_{\text{пл}}$ $153\text{--}155^\circ\text{C}$ (зап. кап.).

Найдено, %: С 65,78; Н 7,83. $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_3$. Вычислено, %: С 65,91; Н 7,74.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д. (соотнесение сигналов см. выше): 4,48 м, 4,45 м, 4,12 ш. с; 3,93 м, 3,32 м; 3,06 м, 3,01 м; 2,50 сл. д (1H, OH); 1,50–2,35 м (11H, ост. каркасн. + OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 178,3; 177,00; 176,10 (C=O); 77,20; 77,00; 76,30; 73,28; 73,02; 70,99; 69,34 (C–O); 49,83; 40,45; 35,94; 35,69; 34,79; 33,84; 33,21; 33,09; 32,48; 32,41; 30,53; 30,03; 28,78; 25,08; 24,06 (ост. каркасн.).

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 04-03-32937).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Селюнина Е.В., Зефирова О.Н., Зык Н.В., Зефиров Н.С. // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. 2002. **43**. № 4. С. 237.
2. Аверина Н.В., Лапина Т.В., Зефирова О.Н., Зефиров Н.С. // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. 2002. **43**. № 4. С. 244.
3. Зефирова О.Н., Селюнина Е.В., Аверина Н.В., Зык Н.В., Зефиров Н.С. // ЖОрХ. 2002. **38**. № 8. С. 1176.
4. Зефирова О.Н., Селюнина Е.В., Нуриев В.Н., Зык Н.В., Зефиров Н.С. // ЖОрХ. 2003. **39**. № 6. С. 880.
5. Vodicka L., Hlavaty J., Landa S. // Collect. Czech. Chem. Commun. 1973. **38**. N 11. P. 3302.

Поступила в редакцию 07.09.04

SYNTHESIS OF COMPOUNDS WITH PUTATIVE ANTITUMOUR ACTIVITY. III. BAEYER-VILLIGER REACTION FOR 4-HYDROXYADAMANTAN-2-ONE

N.V. Averina, O.N. Zefirova, G.S. Borisova, N.S. Zefirov

(Division of Organic Chemistry)

Baeyer–Villiger oxidation of 4-hydroxyadamantan-2-one was studied. The reaction was shown to proceed in two directions with the formation of isomeric lactones. Their structure was determined by spectral methods.