

УДК 547.512.734

ПОДХОД К СИНТЕЗУ ГОМОИНОЗИТОВ – НОВОГО КЛАССА ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ ИНГИБИТОРОВ *мио*-ИНОЗИТМОНОФОСФАТАЗЫ

М.К. Карапетян*, Ю.В. Скорняков, М.В. Проскурнина, Н.С. Зефиоров

(кафедра органической химии; e-mail: skorn506@mail.ru)

Предложен новый класс структурных аналогов инозита – полигидрокси-циклогептаны (гомоинозиты), являющихся потенциальными ингибиторами *мио*-инозитмонофосфатазы. В синтезе гомоинозита предложен в качестве ключевого соединения аддукт реакции Дильса-Альдера тетрахлорциклопропена с фураном – 2,3,4,4-тетрахлор-8-оксабицикло[3.2.1]октадиен-2,6. Модификация последнего приводит к селективному получению стереоизомеров гомоинозита и его производных.

Значительная часть известных ингибиторов *мио*-инозитмонофосфатазы, являющихся потенциальными средствами для лечения маниакально-депрессивных психозов и других психических расстройств, относится к производным полигидроксициклогексана (схема 1).

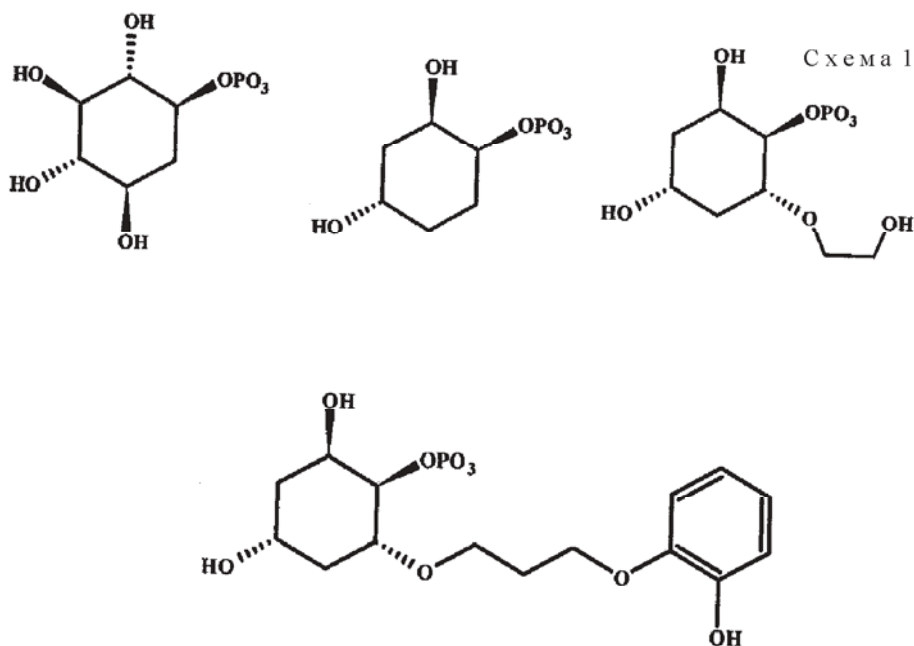
Среди других структурных типов ингибиторов следует особо отметить производные тригидроксициклогептатриенона (схема 2).

Нами предложен новый класс потенциальных ингибиторов *мио*-инозитмонофосфатазы – полигидроксициклогептаны (гомоинозиты), объединяющие структурные элементы двух указанных выше типов (производные полигидроксициклогексана и тригидроксицик-

логептатриенона). В настоящей работе исследована возможность синтеза предложенных соединений.

Широко известно, что [2+4]циклоприсоединение (реакция Дильса-Альдера) приводит к образованию ненасыщенных шестичленных циклов [1]. Тетрахлорциклопропен, как диенофил, вступает в данную реакцию с раскрытием трехчленного цикла в промежуточном аддукте, что приводит к образованию семичленного цикла [2] (схема 3).

2,3,4,4-Тетрахлор-8-оксабицикло[3.2.1]октадиен-2,6 (I) является удобным исходным веществом для синтеза семичленных аналогов инозита – гомоинозитов. Гидролиз I под действием концентрированной серной кислоты приводит к образованию 3-хлор-8-оксабицик-



*Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева.

Схема 2

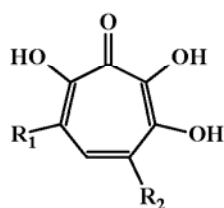


Схема 3

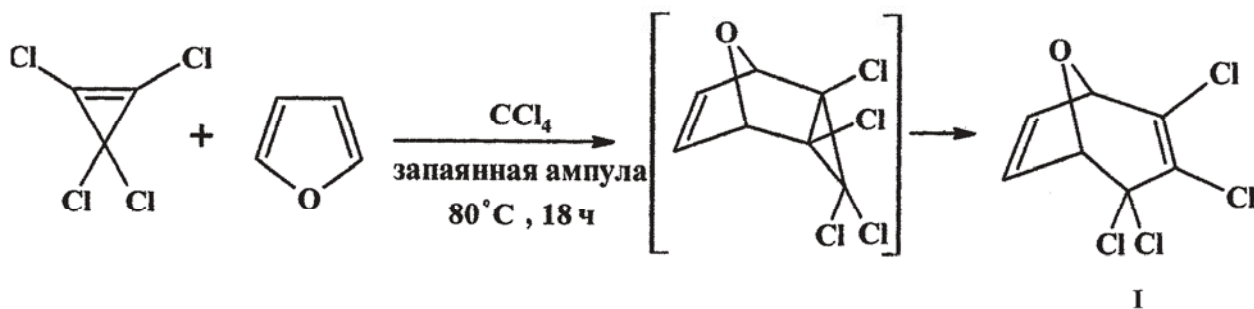
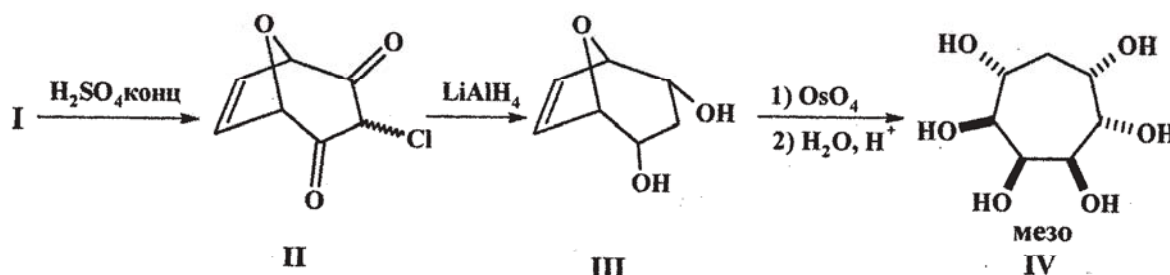


Схема 4



ло[3.2.1]окт-6-ен-2,4-диона (II). Частичный гидролиз I серной кислотой (менее пяти минут) приводит к образованию 2,3-дихлор-8-оксабицикло[3.2.1]октадиен-2,6-она-4 (II) с выходом 60%.

Впервые показано, что восстановление дикетона II LiAlH₄ в ТГФ при комнатной температуре приводит к образованию 8-оксабицикло[3.2.1]октен-6-диола-1,3 (III) с одновременным гидродеchlorированием (схема 4).

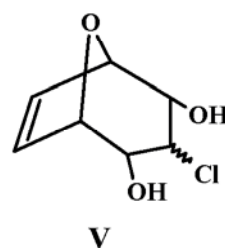
Диол III содержит скрытые окси-функции и может быть легко переведен в дезоксигомоинозит IV путем окислительного дигидроксилирования кратной связи под действием OsO₄ и раскрытия кислородного мостика кислым гидролизом или действием трибромида бора.

Восстановление дикетона II боргидридом натрия в спиртовой среде при комнатной температуре протекает очень медленно (по нашему мнению, сказываются стерические препятствия). Однако при кипячении ре-

акционной смеси восстановление протекает полностью и образуется диол V с сохранением атома галогена в молекуле (схема 5).

Таким образом, найден и частично реализован новый синтетический подход к построению семичленных структурных аналогов инозита – гомоинозитов. Показана возможность диастереоселективного восстановления бициклических кетонов типа II в соответствующие диолы III и V.

Схема 5



Экспериментальная часть

2,3,4,4-Тетрахлор-8-оксабицикло[3.2.1]октадиен-2,6 (I). Смесь 8,2 мл (67 ммоль) тетрахлорциклопропена, 8,8 мл (120 ммоль) фурана и 16 мл CCl_4 нагревали в запаянной ампуле при температуре 80°C в течение 18 ч. Растворитель упаривали на роторном испарителе. Полученный остаток представлял собой масло, которое быстро закристаллизовывалось. Перекристаллизовывали из петролейного эфира 40/70, выход 14,7 г (89%). Вещество обладает приятным запахом, $T_{\text{пл}} = 68,0\text{--}68,5^\circ\text{C}$, $T_{\text{пл}}^{\text{лит}} = 59\text{--}60^\circ\text{C}$, R_f (силикагель/ CHCl_3) = 0,75.

ЯМР ^1H (CDCl_3) д м.д.: 6,89 (дд, 1H, HC=CH), 6,44 (дд, 1H, HC=CH), 5,40 (д, 1H, HCO), 4,91 (д, 1H, HCO). ^{13}C (CDCl_3) д м.д.: 139,17 (HC=CH), 129,79 (HC=CH), 89,95 (HCO), 82,18 (HCO). Для $\text{C}_7\text{H}_4\text{OCl}_4$ вычислено, %: 34,19 C и 1,64 H; найдено, %: 34,21 C и 1,61 H.

3-Хлор-8-оксабицикло[3.2.1]окт-6-ен-2,4-дион (II). К 9,2 г (37 ммоль) соединения I прибавляли H_2SO_4 (конц.) (130 мл) и перемешивали на водяной бане при 60°C в течение 35 мин. Реакционную смесь выливали на лед, экстрагировали хлороформом (5×20 мл), сушили Na_2SO_4 . Растворитель упарили на роторном испарителе. Получили 4,4 г (65%)

дикетона II, R_f (дикетона II, $\text{CHCl}_3:\text{MeOH}=10:1=0,5$), $T_{\text{пл}} = 135\text{--}137^\circ\text{C}$, $T_{\text{пл}}^{\text{лит}} = 130\text{--}135^\circ\text{C}$.

ЯМР ^1H (CDCl_3) д м.д.: 6,38 (с, 2H, HC=CH), 5,88 (с, 1H, HCCl), 5,46 (с, 2H, HCO); ^{13}C (CDCl_3) д м.д.: 192,03 (C=O), 132,33 (C=C), 86,62 (HCO), 72,64 (HCCl). ИК: 1720 cm^{-1} (C=O).

8-Оксабицикло[3.2.1]октен-6-диол-1,3 (III). К раствору 0,1 г (0,6 ммоль) дикетона II в 2 мл абсолютного эфира при перемешивании и кипячении прибавляли порционно 50 мг LiAlH_4 в течение 15 мин. Смесь перемешивали при кипячении 1 ч. Реакционную массу охлаждали при перемешивании и в холодной водяной бане добавляли 50 мкл воды, 50 мкл 15%-го раствора гидроксида натрия и 150 мкл воды. Осадок отфильтровывали и промывали эфиром. Органический слой отделяли, водный экстрагировали эфиром (3×3 мл), сушили Na_2SO_4 . Растворитель упарили на роторном испарителе. Получили 55 мг (64%) диола III, R_f ($\text{CHCl}_3:\text{MeOH}=10:1$) = 0,3.

ЯМР ^1H (DMSO-d_6) д м.д.: 6,90 (с, 2H, HC=CH), 4,45 (с, 2H, HCO), 3,98 (с, 2H, HCOH), 1,81 (с, 2H, CH₂). ^{13}C (DMSO-d_6) д м.д.: 134,11 (C=C), 85,65 (HCO), 71,28 (HCOH), 33,74 (CH₂). ИК: 3380 cm^{-1} (OH). Вычислено для $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_3$, %: 59,14 C; 7,09 H найдено, %: 58,97 C; 7,18 H.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Nakamura I., Yamamoto Y. // Chem. Rev. 2004. **104**. P. 2127.
2. Law D., Tobey S. // J. Am. Chem. Soc. 1968. **90**. P. 2376.

Поступила в редакцию 09.04.07

SYNTHESIS OF HOMOINOSITOLS – A NEW CLASS OF *mio*-INOZITOLMONOPHOSPHATASE INHIBITORS

M.K. Karapetyan, U.V. Skornyakov, M.V. Proskurnina, N.S. Zefirov

(Division of Organic Chemistry, the Russian Chemistry-Technological University by D.I. Mendeleev)

The new class of structural analogues of inositol - homoinositols, being potential inhibitors *mio*-inozitolmonophosphatase is offered. Key compound is adduct of Diels-Alder reaction of tetrachlorocyclopropene with furane – 2,3,4,4-tetrachloro-8-oxabicyclo [3.2.1] octadien-2,6. Next modification leads to diastereomers of homoinositols and its derivatives.