

УДК. 547.518

СИНТЕЗ ПРОИЗВОДНЫХ АДАМАНТАНА И БИЦИКЛО[3.3.1]НОНАНА С ОКСЕТАНОВЫМ ФРАГМЕНТОМ

М.В. Кириухин, Е.В. Нуриева, Д.В. Шишов, В.Н. Нуриев, Н.В. Зык, Н.С. Зефиоров,
О.Н. Зефиорова

(кафедра органической химии, кафедра физической химии; e-mail:
olgaz@org.chem.msu.ru)

В работе представлен метод синтеза сложных эфиров 3-гидроксиксетана с адамантан- и бицикло[3.3.1]нонансодержащими карбоновыми кислотами.

В рамках работ по созданию упрощенных аналогов природного противоопухолевого препарата *таксола* (**1**) нами синтезирован ряд производных адамантана и бицикло[3.3.1]нонана, содержащих (2R, 3S)-N-бензоил-β-фенилизосерин – заместитель при C¹³ в таксоле. Эта группировка очень важна для связывания с тубулином – белком-мишенью природной молекулы в организме [1–5]. В некоторые полученные нами каркасные соединения указанный аминокислотный фрагмент был введен в комбинации с другими группами: –ОН, –OBz и –OAc, моделирующими заместители при атомах соответственно C¹, C² и C⁴ молекулы таксола, которые также вносят существенный вклад в его взаимодействие с белком [6]. Вызывает интерес введение в N-бензоилфенилизосерилокси-адамантан (или бицикло[3.3.1]нонан) в качестве второго заместителя оксетанового кольца, соединенного с кар-

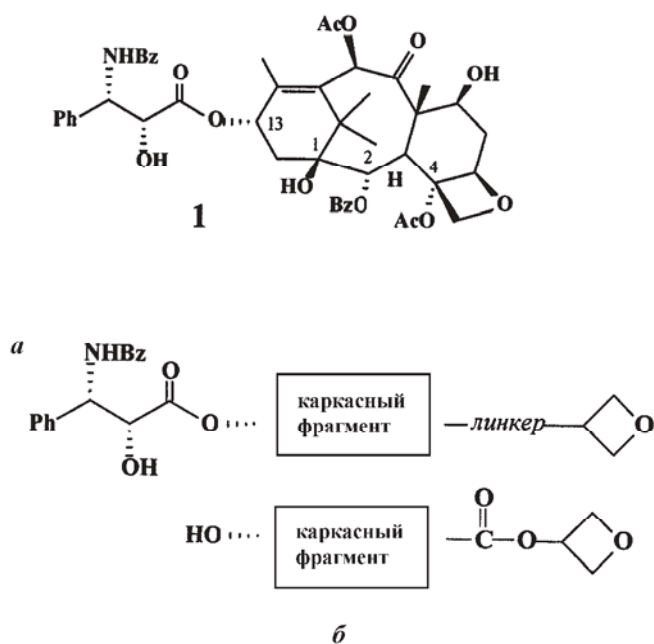
касом через небольшую перемишку (линкер) (рис. 1а), поскольку атом кислорода оксетанового фрагмента природной молекулы также участвует в связывании с тубулином за счет образования водородной связи с остатком Thr 276.

Решение задачи синтеза структур, изображенных на рис. 1а, складывается из нескольких этапов. В настоящей работе предложены подходы к получению фрагмента НО-каркас-линкер-оксетан, предназначенного для последующего присоединения аминокислотного заместителя по спиртовой группе, причем в качестве линкера в указанном фрагменте была выбрана сложноэфирная группировка (рис. 1б).

Нами разработана схема для синтеза 3-гидроксиксетана, сочетающая несколько описанных методик [7–10] (схема 1). На первой стадии глицерин ввели в реакцию с бензальдегидом в классических условиях образования ацеталей. Бензилированием полученного соединения **2** по ОН-группе получен 2-фенил-5-бензилокси-1,3-диоксан **3**, обработка которого 80%-м водным раствором уксусной кислоты привела к образованию диола **4**.

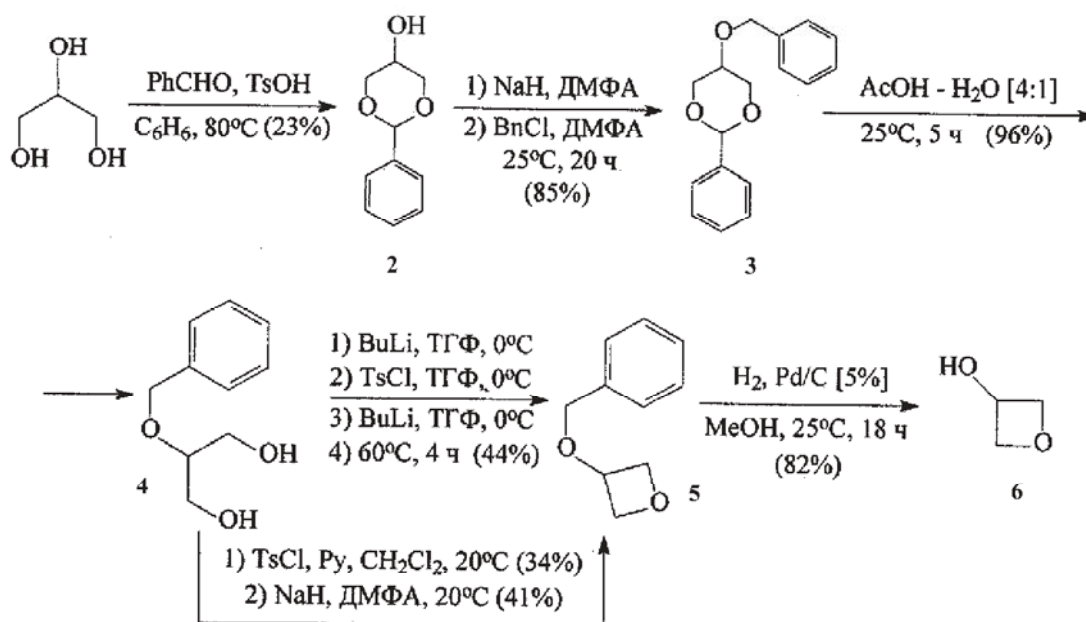
Замыкание оксетанового цикла в соединении **4** провели двумя способами [7, 9]. В первом варианте из диола **4** получили его монотозилат, который затем ввели в реакцию с гидридом натрия. Отметим, что в препаративном отношении данный метод оказался неудачным из-за побочного образования на первой стадии продукта тозилирования по обеим гидроксильным группам, а также из-за необходимости выделения и очистки промежуточного монотозилата, что существенно снижает выход продукта **5** (14% из **4**).

В качестве второго способа формирования оксетанового кольца был выбран метод синтеза «в одной колбе», который для диола **4** был изучен нами впервые и позволил получить 3-бензилоксиоксетан **5** с выходом 44% (из **4**). Следует отметить, что полу-



Схематическое изображение «упрощенного» аналога таксола (а) и синтезированных в работе оксетановых спиртов (б)

Схема 1



ченный таким методом продукт был загрязнен примесями (около 10% по данным ЯМР ^1H), которые, однако, в процессе последующего гидрогенолиза соединения **5** в токе водорода превратились в отдельные компоненты. После хроматографической очистки 3-гидроксиоксетан **6** был выделен из **5** с выходом 82%. В спектре ЯМР ^1H спирта **6** присутствует дублет при 2,88 м. д. (1 H, $J = 6.06$ Hz, OH) и группа сигналов в интервале 4,55–4,95 м.д., которые соответствуют протонам оксетановой системы.

На следующем этапе для полученного оксетанового спирта **6** мы провели реакцию этерификации с двумя бицикло[3.3.1]нонановыми кислотами **7** и **8** (при этом предполагалась последующая регенерация спиртовой группы) (схема 2). Полученные в результате эфиры **9** и **10** являются новыми, а их строение доказано данными спектроскопии ЯМР ^1H , ^{13}C и данными элементного анализа.

В спектре ЯМР ^1H соединений **9** и **10** присутствуют характерные сигналы оксетанового кольца в области 4,60–5,43 м. д., причем мультиплет протона в положении 3 смещен по сравнению с таковым для 3-гидроксиоксетана в более слабое поле и оказывается отделенным от сигналов метиленовых протонов оксетановой системы. Этот факт однозначно доказывает, что оксетановое кольцо связано по положению 3 с электроноакцепторной сложноэфирной группой.

Далее в соединениях **9** и **10** мы попытались провести «регенерацию» гидроксильной группы. Однако

попытки селективного восстановления кетогруппы эфира **9** боргидридом натрия или с помощью дегидрогеназы пекарских дрожжей не привели к ожидаемому результату (в первом случае были выделены только продукты гидролиза эфира **9**).

Получить эфир **11** удалось с помощью гидролитического удаления триметилсилильной защиты соединения **10**, хотя возможность проведения данной реакции вызывала сомнения в связи с невысокой устойчивостью оксетанового цикла к действию кислотных агентов. Однако благодаря использованию минимального количества уксусной кислоты в сильно разбавленном растворе деструкции оксетанового фрагмента удалось избежать.

Разработанная схема была применена нами также для синтеза адамантанового аналога соединения **11** (схема 3). Реакция гидроксикислоты **12** [11] с триметилхлорсиланом в классических условиях привела к образованию соединения **13**, которое затем проэтерифицировали 3-гидроксиоксетаном (**6**) с образованием эфира **14** и удалили триметилсилильную защиту (соединение **15**). Структура не описанных ранее эфиров **14** и **15** была доказана с помощью данных ЯМР ^1H и ИК-спектроскопии и элементного анализа.

Таким образом, в данной работе нами впервые получены сложные эфиры 3-гидроксиоксетана с адамантан- и бицикло[3.3.1]нонансодержащими карбоновыми кислотами. Синтезированные эфиры являются базовыми структурами для дальнейшего присоедине-

Схема 2

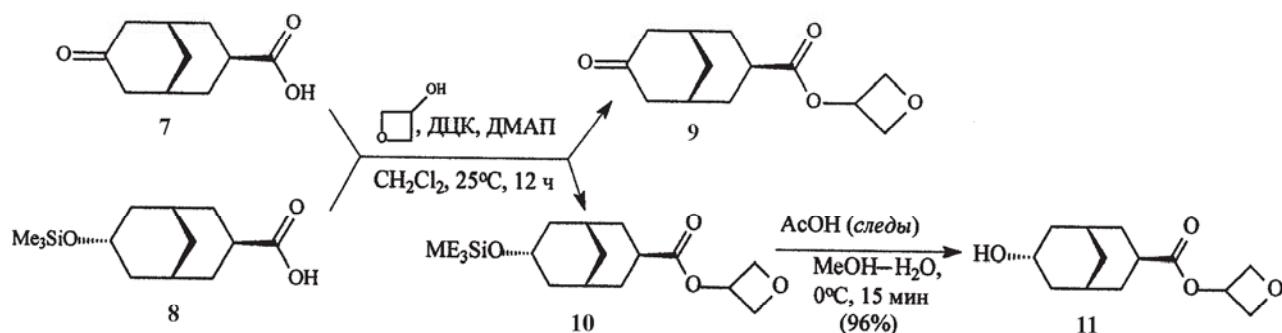
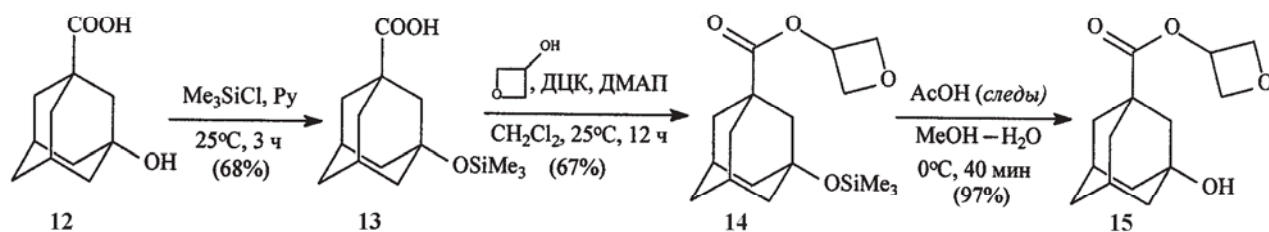


Схема 3



ния аминокислотного фрагмента с целью получения соединений с потенциальной противоопухолевой активностью.

Экспериментальная часть

2-Фенил-5-гидрокси-1,3-диоксан (2) получен по методике [10] с использованием *n*-толуолсульфокислоты. $T_{пл} = 80-82^{\circ}\text{C}$ (лит. [10] $83-84^{\circ}\text{C}$).

Спектр ЯМР ^1H (δ , м. д., $\text{CDCl}_3/\text{ГМДС}$): 3,08 (1 H, с., OH); 3,65 (1 H, м., CHOH); 4,12–4,24 (4 H, д. д., 2 $-\text{OCH}_2-$); 5,58 (1 H, с., CHPh); 7,30–7,60 (5 H, м., аром.).

2-Фенил-5-бензилокси-1,3-диоксан (3) получен по стандартной методике безилирования спиртов с использованием 9,0 г (0,23 моль) NaH (60% в вазелиновом масле) в ДМФА и 20,0 г (0,11 моль) соединения **2** и 14,0 мл (0,12 моль) бензилхлорида. Получено 25,2 г соединения **3** (выход 85%). $T_{пл} = 86-88^{\circ}\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H (δ , м. д., $\text{CDCl}_3/\text{ГМДС}$): 3,38 (1 H, м., CHOC_6H_5); 4,07 и 4,39 (4 H, два м., 2 $-\text{OCH}_2-$); 4,74 (2 H, с., OCH_2Ph); 5,59 (1 H, с., CHPh); 7,30–7,60 (10 H, м., аром.).

2-Бензилоксипропан-1,3-диол (4). Раствор 20,5 г (75,9 ммоль) соединения **3** в 300 мл 80%-й уксусной кислоты перемешивали при комнатной температуре 5 ч. Реакционную смесь упарили в ваку-

уме, остаток обработали насыщенным раствором NaHCO_3 , проэкстрагировали тремя порциями (по 70 мл) дихлорметана. Объединенный экстракт высушили над безводным Na_2SO_4 , растворитель упарили в вакууме. Полученный остаток очищали на силикагеле методом флэш-хроматографии. Подвижные компоненты смеси (в том числе бензальдегид) вымыли системой этилацетат-петролейный эфир (1:7), продукт элюировали этилацетатом. Собранный элюат осушили над безводным Na_2SO_4 и упарили в вакууме. Продукт в виде густой желтоватой жидкости был получен в количестве 13,2 г с выходом 96%.

Спектр ЯМР ^1H (δ , м. д., $\text{CDCl}_3/\text{ГМДС}$): 1,90–2,60 (2 H, ушир. с., OH); 3,63 (1 H, м., CHOC_6H_5); 3,70–3,85 (4 H, м., CH_2OH); 4,68 (2 H, с., PhCH_2); 7,38 (5 H, м., аром.).

3-Бензилоксиоксетан (5). *Вариант 1*. Моно-тозилат бензилоксипропан-1,3-диола (**4**) получали стандартным образом из 0,56 г (3,1 ммоль) диола **4**, 0,75 мл пиридина в дихлорметане и 0,64 г (3,4 ммоль) *n*-толуол-сульфонилхлорида. Получено 0,37 г монотозилата (выход 34%) и 0,58 г дитозилата (выход 39%).

Спектр ЯМР ^1H монотозилата (δ , м. д., $\text{CDCl}_3/\text{ГМДС}$): 0,88 (1 H, м., OH); 2,45 (3 H, с., CH_3); 3,58–3,60 (1 H, м., CHO); 3,68–3,74 (2 H, CH_2OH); 4,11–

4,18 (2 Н, м., CH_2OTs); 4,02–4,28 (4 Н, м., 2CH_2 оксет.), 4,52 (2 Н, с., PhCH_2O), 7,28–7,81 (9 Н, м., аром.). Спектр ЯМР ^1H дитозилата (δ , м. д., $\text{CDCl}_3/\text{ГМДС}$): 2,49 (6 Н, с., CH_3); 3,75 (1 Н, м., CHO); 4,02–4,28 (4 Н, м., 2CH_2 оксет.), 4,51 (2 Н, с., PhCH_2O), 7,18–7,82 (13 Н, м., аром.).

В двугорлую колбу, соединенную с аппаратом подачи аргона, внесли 0,13 г (3,25 ммоль) NaNH и 5 мл ДМФА, после чего небольшими порциями при перемешивании добавили 0,37 г (1,1 ммоль) полученного монотозилата и перемешивали 12 ч. Реакционную смесь разбавили двойным объемом воды и проэкстрагировали 4 порциями дихлорметана по 20 мл. Высушили над безводным Na_2SO_4 , объединенный экстракт упарили в вакууме, а остаток разделили хроматографически. В качестве элюента использовали систему этилацетат–петролейный эфир (1:7). Получено 70 мг продукта **5** в виде желтоватой жидкости (выход 41%). Суммарный выход из **4** составил 14%.

Вариант 2. К перемешиваемому в токе сухого аргона при 0°C раствору 10,0 г (54,9 ммоль) диола **4** в 150 мл ТГФ по каплям добавили 35 мл (56 ммоль) 1,6 М раствора *n*-бутиллития в гексане. Через 30 мин прибавили по каплям раствор 10,53 г (55,3 ммоль) *n*-толуолсульфонилхлорида в 50 мл ТГФ. Через 1 ч внесли по каплям еще 35 мл (56 ммоль) 1,6 М раствора *n*-бутиллития в гексане, смесь довели до кипения и кипятили ($68\text{--}70^\circ\text{C}$) с обратным холодильником 4 ч. Растворитель упарили, остаток разбавили 100 мл воды и проэкстрагировали этилацетатом (5 раз по 50–60 мл). Экстракт промыли 100 мл насыщенного раствора хлорида натрия, высушили над безводным Na_2SO_4 и упарили в вакууме, получив желтовато-бурюю жидкость. Этот остаток подвергли перегонке (2–4 мм. рт. ст.), собрав фракции, кипевшие в интервале $120\text{--}135^\circ\text{C}$. Выход продукта **5** составил 3,9 г (44%), чистота продукта по данным ЯМР ^1H около 90%.

Спектр ЯМР ^1H (δ , м. д., $\text{CDCl}_3/\text{ГМДС}$): 4,48 (1 Н, с., OCH_2Ph); 4,65–4,80 (5 Н, м., оксетан.); 7,37 (5 Н, м., аром.).

3-Гидроксиоксетан (6) получен гидрированием водородом 3,5 г (21,3 ммоль) соединения **5** в метаноле в присутствии 4,5 г (5%) Pd/C при комнатной температуре в течение 18 ч. Выделено 1,29 г 3-гидроксиоксетана в виде бесцветной прозрачной жидкости. Выход 82%, $T_{\text{кип}} = 55\text{--}60^\circ\text{C}$ (1–2 мм. рт. ст.).

Спектр ЯМР ^1H (δ , м. д., $\text{CDCl}_3/\text{ГМДС}$): 2,88 (1 Н, д., $J = 6.06$ Hz, OH); 4,57 (2 Н, м., CH_2 оксет.); 4,80–4,92 (3 Н, м., $\text{CHON} + 2\text{CH}_2$ оксет.).

7-экто-[(Оксетан-3-ил)оксикарбонил]бицикло[3.3.1]нонан-3-он (9) синтезирован по методике [1] из 0,155 г (2,1 ммоль) 3-гидроксиоксетана (**6**) и 0,30 г (1,65 ммоль) кетокислоты **7** в присутствии 0,42 г (2 ммоль) ДЦК и 0,012 г (0,1 ммоль) ДМАП. Получено 0,33 г (выход 83%) соединения **9** в виде белого твердого вещества с $T_{\text{пл}} = 106\text{--}108^\circ\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H (δ , м. д., $\text{CDCl}_3/\text{ГМДС}$): 1,54–2,58 (13 Н, скел.), 4,59 и 4,86 (4 Н, два м., 2CH_2 оксет.), 5,39 (1 Н, м., COOCH). Элементный анализ. $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_4$. Вычислено (%): С (65,55); Н (7,56). Найдено (%): С (65,67); Н (7,59).

7-эндо-Триметилсилилоксибицикло[3.3.1]нонан-3-экто-карбоновая кислота (8) получена реакцией 0,30 г (1,63 ммоль) соответствующей гидроксикислоты с 0,211 г (1,94 ммоль) триметилхлорсилана и 0,277 г (4,07 ммоль) имидазола в ДМФА по стандартной методике. Выделено 0,22 г (выход 53%). $T_{\text{пл}} = 86\text{--}88^\circ\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H (д, м. д., $\text{CDCl}_3/\text{ГМДС}$): 0,13 (9 Н, с., Me_3Si), 1,2–2,2 (14 Н, скел.); 3,55 (1 Н, м., C^3H); 3,94 (1 Н, м., C^7HOSi). Элементный анализ. $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{Si}$. Вычислено (%): С (60,94); Н (9,38). Найдено (%): С (61,09); Н (9,39). ИК-спектр (вазелиновое масло, cm^{-1}) 2700–2800 (OH); 1700 (C=O).

7-эндо-Триметилсилилокси-3-экто-[(оксетан-3-ил)оксикарбонил]бицикло[3.3.1]нонан (10) синтезирован по методике [1] из 67 мг (0,91 ммоль) 3-гидроксиоксетана (**6**) и 180 мг (0,7 ммоль) кислоты **8** в присутствии 0,194 г (0,93 ммоль) ДЦК и 4 мг (0,03 ммоль) ДМАП. Получено 0,17 г соединения **10** (выход 80%).

Спектр ЯМР ^1H (δ , м. д., $\text{CDCl}_3/\text{ГМДС}$): 0,13 (9 Н, с., Me_3Si); 1,25–2,13 (12 Н, м., скел.); 3,94 (1 Н, м., CHOSi); 4,63 и 4,90 (4 Н, два м., 2CH_2 оксет.); 5,43 (1 Н, м., CH оксет.). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м. д., $\text{CDCl}_3/\text{ГМДС}$): 0,15 (Me_3Si), 26,31; 30,20; 34,05; 34,39; 37,16; 64,44 (CHOSi); 67,38 (CH оксет.); 77,81 (CH_2 оксет.); 175,24 (C=O). Элементный анализ. $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{Si}$. Вычислено (%): С (61,54); Н (8,97). Найдено (%): С (61,42); Н (8,96).

7-эндо-Гидрокси-3-экто-[(оксетан-3-ил)оксикарбонил]бицикло[3.3.1]нонан (11). К перемешиваемому раствору 0,07 г (0,2 ммоль) соединения **10** в смеси 5 мл метанола и 0,8 мл воды добавили при охлаждении льдом 0,03 мл уксусной кислоты. Через 15 мин метанол упарили в вакууме, остаток нейтрализовали гидрокарбонатом натрия, проэкстрагировали тремя порциями дихлорметана по 10 мл и промыли экстракт водой. После этого органический раствор

высушили над безводным Na_2SO_4 и удалили растворитель в вакууме, получив 55 мг продукта в виде бесцветной кристаллической массы. Выход 96%.

Спектр ЯМР ^1H (δ , м. д., $\text{CDCl}_3/\text{ГМДС}$): 1,2–2,2 (12 H, скел.); 2,41 (1 H, уш. с., OH); 3,46 (1 H, м., C^3H); 4,01 (1 H, м., C^7H); 4,62 и 4,89 (4 H, два м., $2\text{CH}_2\text{O}$ оксет.); 5,41 (2 H, м., CH_2O оксет.). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м. д., $\text{CDCl}_3/\text{ГМДС}$): 26,10; 30,16; 34,05; 34,40; 36,74; 64,01 (C^7); 67,56 (CHO оксет.); 77,73 (CH_2O оксет.); 176,54 ($\text{C}=\text{O}$). Элементный анализ. $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_4$. Вычислено (%): C (64,98); H (8,39). Найдено (%): C (65,41); H (8,46).

3-(Триметилсилилокси)адамантан-1-карбоновая кислота (13) синтезирована по стандартной методике из 0,50 г (2,55 ммоль) гидроксикислоты **12** в пиридине и 0,39 мл (3,05 ммоль) триметилхлорсилана. Получено 0,46 г продукта **13** в виде белых кристаллов (выход 68%). $T_{\text{пл}} = 76\text{--}78^\circ\text{C}$.

Спектр ЯМР ^1H (δ , м. д., $\text{CDCl}_3/\text{ГМДС}$): 0,11 (9 H, с., Me_3Si); 1,56 (2 H); 1,73–1,78 (8 H); 1,89 (2 H); 2,22 (2 H). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м. д., $\text{CDCl}_3/\text{ГМДС}$): 0,12 (Me_3Si); 26,33; 30,22; 33,97; 34,29; 37,14; 64,49 (CHOSi); 180,12 ($\text{C}=\text{O}$). ИК-спектр (вазелиновое масло, cm^{-1}) 2700 – 2900 (O–H); 1700 ($\text{C}=\text{O}$). Элементный анализ. $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{Si}$. Вычислено (%): C (62,64); H (9,01). Найдено (%): C (62,93); H (8,84).

1-[(Оксетан-3-ил)оксикарбонил]-3-триметилсилилоксиадамантан (14) получен по методике [1] из 0,058 г (0,78 ммоль) 3-гидроксиоксетана **6** и 0,138 г (0,51 ммоль) кислоты **13** в присутствии 0,140 г (0,67 ммоль) ДЦК и 1,3 мг (0,01 ммоль) ДМАП. Получено 0,11 г эфира **14** (выход 67%).

Спектр ЯМР ^1H (δ , м. д., $\text{CDCl}_3/\text{ГМДС}$): 0,14 (9 H, с., Me_3Si); 1,59 (2 H); 1,75 – 1,82 (8 H); 1,90 (2 H); 2,25 (2 H); 4,61 и 4,90 (4 H, два м., 2CH_2 оксет.); 5,41 (1 H, м., CHO оксет.). Спектр ЯМР ^{13}C (δ , м. д., $\text{CDCl}_3/\text{ГМДС}$): 2,90 (Me_3Si); 30,28; 35,05; 37,57; 44,93; 46,70; 67,74 (CHO оксет.); 71,19 (C^3); 77,67 (CH_2O оксет.); 175,87 ($\text{C}=\text{O}$). Элементный анализ. $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{Si}$. Вычислено, %: C, 62,92; H, 8,70. Найдено, %: C, 62,89; H, 8,72.

1-[(Оксетан-3-ил)оксикарбонил]-3-гидроксиадамантан (15) синтезирован из 0,07 г (0,2 ммоль) соединения **14** в смеси 5 мл метанола и 0,8 мл воды и 0,03 мл уксусной кислоты при 0°C . Получено 48 мг соединения **15** в виде бесцветного масла. Выход 97%. Спектр ЯМР ^1H (δ , м. д., $\text{CDCl}_3/\text{ГМДС}$): 1,30 (1 H, ушир. с., OH); 1,7–1,9 (12 H, скел.); 2,33 (2 H); 4,64 и 4,94 (4 H, два м., 2CH_2 оксет.); 5,45 (1 H, м., CHO оксет.). Элементный анализ. $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_4$. Вычислено (%): C (66,65); H (7,99). Найдено, %: C (66,73); H (7,91).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Селюнина Е.В., Зефирова О.Н., Зык Н.В., Зефиров Н.С. // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. 2002. **43**. С. 37.
2. Зефирова О.Н., Селюнина Е.В., Аверина Н.В., Зык Н.В., Зефиров Н.С. // ЖОрХ. 2005. **39**. С. 1176.
3. Зефирова О.Н., Селюнина Е.В., Нуриев В.Н., Зык Н.В., Зефиров Н.С. // ЖОрХ. 2003. **37**. С. 880.
4. Зефирова О.Н., Нуриева Е.В., Чехлов А.Н., Алдошин С.М., Нестеренко П.Н., Зык Н.В., Зефиров Н.С. // ЖОрХ. 2004. **40**. С. 533.
5. Зефирова О.Н., Нуриева Е.В., Зык Н.В. // ЖОрХ. 2005. **41**. С. 1313.
6. Zefirova O.N., Nurieva E.V., Nuriev V.N., Zyk N.V., Zefirov N.S. // Book of Abstracts of International Symposium "Advances in Science for Drug Discovery". 2005. P. 21.
7. Fuji K., Watanabe Y., Ohtsubo T., Nuruzzaman M., Hamajima Y., Kohno M. // Chem. Pharm. Bull. 1999. **47**. P. 1334.
8. Wang X.-Q., Xu R.-Q., Zhang P. // Acta Chim. Sin. 1984. **42**. P. 1168.
9. Picard P., Leclercq D., Bats J.-P., Moulines J. // Synthesis. 1981. P. 550.
10. Piantadosi C., Anderson C. E., Brecht E. A., Yarbro C. L. // J. Am. Chem. Soc. 1958. **80**. P. 6613.
11. Баклан В. Ф., Хильчевский А. Н., Сологуб Л. С., Кухарь В. П. // ЖОрХ. 1992. **28**. С. 2098.

Поступила в редакцию 09.04.07

SYNTHESIS OF ADAMANTANE AND BICYCLO[3.3.1]NONANE DERIVATIVES CONTAINING OXETANE SUBSTITUENT

M.V. Kiryukhin, Ye.V. Nuriyeva, D.V. Shishov, V.N. Nuriyev, N.V. Zyk, N.S. Zefirov, O.N. Zefirova

(Division of Organic Chemistry, Division of Physical Chemistry)

The synthesis of 3-hydroxy-oxetan esters with adamantane- and bicyclo[3.3.1]nonane-containing carboxylic acids is presented in the paper.