

ДЗЯРЖАЎНАЯ НАВУКОВАЯ ЎСТАНОВА
«ІНСТЫТУТ БІЯАРГАНІЧНАЙ ХІМІІ НАЦЫЯНАЛЬнай
АКАДЭМІІ НАВУК БЕЛАРУСІ»

Аб'ект аўтарскага права
УДК 54.057:547-31/-39:547.512:547.92

КАЗЛОВА
ВОЛЬГА ВІКТАРАЎНА

**РАСПРАЦОЎКА МЕТАДАЎ ПАБУДОВЫ СТРУКТУРНЫХ
ЭЛЕМЕНТАЎ СВІНГАЭЙСТЭРОЛУ А**

АЎТАРЭФЕРАТ

дысертацыі на атрыманне вучонай ступені
кандыдата хімічных навук

па спецыяльнасці 02.00.03 – арганічная хімія

Мінск, 2024

Навуковая работа выканана ў Дзяржаўнай навуковай установе «Інстытут біяарганічнай хіміі Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі».

Навуковы кіраўнік:

Гурскі Аляксей Леанідавіч,

кандыдат хімічных навук, дацэнт, вядучы хімік НДЦ ТАА «Кампілаб»

Афіцыйныя апаненты:

Безбародаў Уладзімір Сцяпанавіч,

доктар хімічных навук, прафесар, прафесар кафедры арганічнай хіміі факультэта тэхналогіі арганічных рэчываў БДТУ

Півень Юрый Андрэевіч,

кандыдат хімічных навук, дацэнт, загадчык лабараторыі хіміі прастагландынаў Інстытута біяарганічнай хіміі НАН Беларусі

Апаніруючая арганізацыя:

Дзяржаўная навуковая ўстанова «Інстытут фізіка-арганічнай хіміі Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі»

Абарона адбудзецца «20» чэрвеня 2024 г. у 13.00 на пасяджэнні савета па абароне дысертацый Д 01.21.01 у Дзяржаўнай навуковай установе «Інстытут біяарганічнай хіміі Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі» па адрасе: 220084, г. Мінск, вул. Акадэміка В.Ф. Купрэвіча, 5/2, e-mail: tbozhok@iboch.by; тэл: +375(29)5697164.

З дысертацыяй магчыма азнаёміцца ў Цэнтральнай навуковай бібліятэцы імя Я. Коласа Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі.

Аўтарэферат разасланы «18» траўня 2024 г.

Вучоны сакратар

савета па абароне дысертацый Д 01.21.01

кандыдат хімічных навук



Т.С. Бажок

УВОДЗІНЫ

У 2014 г. з марской губкі *Theonella swinhoei* быў выдзелены свінгаэйстэрол А – злучэнне класа абеа-стэроідаў, структурнай асаблівасцю якіх з’яўляецца перагрупаваны ў выніку міграцыі адной ці болей сувязей вугляродны шкілет. Аналіз актыўнасці свінгаэйстэролу А *in vitro* паказаў ягоную таксічнасць у дачыненні да дзвюх ліній ракавых клетак: А549 (адэнакарцынома лёгкіх чалавека, $IC_{50} = 8,6 \mu M$) і MG-63 (астэасаркома клетак чалавека, $IC_{50} = 10,3 \mu M$). З дапамогай даследаванняў *in silico* была вызначана мішэнь аналізуемага рэчыва – фермент гістонацэтылтрансфераза (h)р300, што пазней было пацверджана эксперыментамі *in vitro*.

Галоўнай адметнасцю хімічнай структуры свінгаэйстэролу А з’яўляецца яго ўнікальны 6/6/5/7-тэтрацыклічны шкілет. Калі казаць пра «класічныя» стэроіды з 6/6/6/5-сістэмай калец, то галіна іх сінтэзу, у тым ліку поўнага, развівалася дзесяцігоддзямі (першы поўны сінтэз эквіленіну быў здзейснены ў 1939 г.). І хоць, дзякуючы распрацоўцы новых каталітычных метадаў, у гэтай сферы былі дасягнуты значныя поспехі, дагэтуль не існуе адзінага ідэальнага падыходу да атрымання стэроідаў больш ці менш стандартнай структуры. Напрамак жа сінтэзу абеа-стэроідаў увогуле актыўна пачаў развівацца толькі ў апошнія гады. На сённяшні дзень у літаратуры адсутнічаюць прыклады *de novo* зборкі малекул з 6/6/5/7-тэтрацыклічным каркасам як у свінгаэйстэролу А. Іншымі структурнымі элементамі, што ўскладняюць сінтэз указанага стэроіду, з’яўляюцца тэтразамешчаная падвойная сувязь, экса-метыленавы фрагмент у цыкле А, а таксама 8 стэрэацэнтраў, сярод якіх 2 чацвярцічныя.

Цікавая структура і шматбагатаючая біялагічная актыўнасць свінгаэйстэролу А падштурхнулі некалькі даследчых груп заняцца яго сінтэзам. Як вынік, групай Kigoshi у 2019 г. быў апублікаваны падыход да фарміравання BCD-трыцыклічнага фрагмента злучэння. Цалкам жа свінгаэйстэрол А быў сінтэзаваны ў 2020 г. групай Heretsch за 21 стадыю з прыроднага стэроіду эргастэролу. У той жа час нявырашанай застаецца задача па поўнаму сінтэзу малекулы – яе зборцы з нескладаных зыходных рэчываў. Рэалізацыя дадзенай задачы адкрывае доступ як да самой мэтавай малекулы, так і да яе структурных аналагаў, якія могуць праяўляць большую актыўнасць ці быць прасцейшымі ў плане сінтэзу злучэннямі. Наша даследчая група таксама зацікавілася поўным сінтэзам свінгаэйстэролу А. Мэтаю гэтай працы стала правядзенне сінтэтычных даследаванняў, накіраваных на пошук шляхоў фарміравання асноўных структурных элементаў указанага стэроіду. У выніку намі былі распрацаваны два новыя метады пабудовы бакавога ланцуга кампестанавых стэроідаў, прадстаўніком якіх з’яўляецца і свінгаэйстэрол А, а таксама на мадэльных злучэннях была вынайздзена стратэгія фарміравання яго 6/6/5/7-тэтрацыклічнага вугляроднага шкілета. З выкарыстаннем распрацаваных метадаў былі дадаткова атрыманы 2 важныя прыродныя стэроіды: 6-дэоэксакатастэрон і (Z)-22-дэгідракампестэрол.

АГУЛЬНАЯ ХАРАКТАРЫСТЫКА РАБОТЫ

Сувязь з буйнымі навуковымі праграмамі (праектамі) і тэмамі. Дадзеная дысертацыйная праца з'яўлялася часткай планавых даследаванняў лабараторыі хіміі стэроідаў Інстытута біяарганічнай хіміі НАН Беларусі, якія выконваліся ў межах ДПНД «Хімічныя тэхналогіі і матэрыялы» на 2016-2020 гг.: п/п 2.2 «Біялагічна актыўныя рэчывы», заданне 2.19 «Новыя біярэгулятары стэроіднай прыроды: сінтэз, структура, функцыя» (№ дзярж. рэг. 20162297), ДПНД «Хімічныя працэсы, рэагенты і тэхналогіі, біярэгулятары і біяаргхія» на 2021-2025 гг., п/п 2 «Хімічныя асновы працэсаў жыццядзейнасці» (Біяаргхія), заданне 2.3.3 «Стэроідныя гармоны і іх аналагі з высокім патэнцыялам аграхімічных і біямедыцынскіх прыкладанняў» (№ дзярж. рэг. 20210654); па праектах БРФФД № Х20М-036 «Стэрэаселектыўны сінтэз замешчаных дэкалінаў – ключавых інтэрмедыятаў у сінтэзе злучэнняў з супрацьпыхліннымі ўласцівасцямі» (№ дзярж. рэг. 20201356), БРФФД № Х17РМ-039 «Новыя полігидраксіляваныя стэроіды і іх гарманальныя эфекты ў рэгуляцыі метамарфозы насякомых і развіцця раслін» (№ дзярж. рэг. 20171413); па гранце НАН Беларусі № 2021-27-171 «Поўны сінтэз свінгаэйтэролаў» (№ дзярж. рэг. 20212502). Тэма дысертацыі адпавядае прыярытэтным накірункам навуковых даследаванняў Рэспублікі Беларусь на 2016-2020 гг. (раздзел 2 «Хімічны сінтэз і прадукты»), а таксама прыярытэтным накірункам навуковай, навукова-тэхнічнай і інавацыйнай дзейнасці на 2021-2025 гг. (раздзел 2 «Біялагічныя, медыцынскія, фармацэўтычныя і хімічныя тэхналогіі і вытворчасці», пункт 13 «Тонкі хімічны сінтэз»).

Мэта і задачы даследавання. Мэтаю працы была распрацоўка метадаў фарміравання ключавых структурных элементаў цытатаксічнага стэроіду свінгаэйтэролу А, а менавіта яго кампестанавага бакавога ланцуга і ўнікальнага перагрупаванага 6/6/5/7-тэтрацыклічнага вугляроднага шкілета. Для дасягнення пастаўленай мэты трэба было рэалізаваць наступныя задачы:

- Распрацаваць метады пабудовы кампестанавага бакавога ланцуга, характэрнага для свінгаэйтэролу А.
- Распрацаваць метады сінтэзу 6/6-біцыклічных фрагментаў (цыклы АВ свінгаэйтэролу А) і ацыклічных блокаў, якія змяшчаюць атамы будучых калец CD малекулы.
- Распрацаваць метады спалучэння біцыклічнай і ацыклічнай (будучыя кольцы CD) частак малекулы свінгаэйтэролу А.
- Распрацаваць метады фарміравання 5-скадовага цыкла С малекулы свінгаэйтэролу А, пачынаючы з АВ-біцыклічнага фрагмента.
- Распрацаваць метады фарміравання 6/6/5/7-тэтрацыклічнай структуры свінгаэйтэролу А.

Аб'ектам даследавання з'яўляўся свінгаэйтэрол А.

Прадметам даследавання з'яўляліся стратэгіі пабудовы бакавога ланцуга кампестанавых стэроідаў і 6/6/5/7-тэтрацыклічнага шкілета свінгаэйтэролу А.

Навуковая навізна:

1. Выяўлена, што стэроідныя Δ^{20} -алкены дыястэрэаселектыўна ўзаемадзейнічаюць са складанымі эфірамі па рэакцыі Кулінковіча з лігандным абменам, даючы прадукты з новым хіральным цэнтрам у C_{20} -станавішчы, што дазволіла распрацаваць новы сінтэз фітастэроіду 6-дэоксакатастэрону, пачынаючы з камерцыйна даступнага прэгненалон ацэтату.

2. З выкарыстаннем ізавалер'янавага альдэгіду і нітраэтылену ў якасці зыходных злучэнняў распрацаваны метады энантыселектыўнага сінтэзу (*S*)-1-((2,3-дыметылбутыл)сульфаніл)-5-феніл-1*H*-тэтразолу, узаемадзейне якога са стэроідным C_{22} -альдэгідам па рэакцыі Джулія-Качынскага з наступнай кіслотнай ізамерызацыяй дазволіла ўпершыню атрымаць прыроднае злучэнне (*Z*)-22-дэгідракампестэрол сінтэтычным шляхам.

3. Распрацавана новая метадыка правядзення ўнутрымалекулярнай альдольнай кандэнсацыі 1,6- і 1,7-дыкетонаў пры дзеянні $Mg(OMe)_2$, якая прадугледжвае выкарыстанне загадзя атрыманага рэагенту пры награванні ў талуоле.

4. Упершыню здзейснены сінтэз 6/6/5/7-тэтрацыклічнай структуры свінгаэйтэролу А, пачынаючы з простага зыходнага злучэння (дыкетону Віланда-Мішэра), з выкарыстаннем паслядоўнасці рэакцый метатэзіса, альдольнай кандэнсацыі, перагрупіроўкі Кляйзена, дэкарбанілявання і енавай як ключавых стадый сінтэзу.

5. З выкарыстаннем C_4 -замешчанага дыкетону Хаяша-Пэрыша ў якасці зыходнага злучэння распрацаваны метады энантыселектыўнага сінтэзу 6/6/5-трыцыкла, які змяшчае АВС-фрагмент структуры свінгаэйтэролу А і характарызуецца наяўнасцю C_2 -ланцуга, прыдатнага для фарміравання экза-метыленавай групы.

Палажэнні, якія выносяцца на абарону:

1. Падыход да дыястэрэаселектыўнага фарміравання стэроіднага C_{20} -стэраэцэнтра па рэакцыі Кулінковіча з лігандным абменам паміж складаным эфірам і стэроідным Δ^{20} -алкенам з наступным яе прымяненнем у сінтэзе фітастэроіду 6-дэоксакатастэрону.

2. Метады энантыселектыўнага сінтэзу (*S*)-1-((2,3-дыметылбутыл)сульфаніл)-5-феніл-1*H*-тэтразолу з нітраэтылену і ізавалер'янавага альдэгіду і наступнае выкарыстанне атрыманага сульфону для сінтэзу прыроднага злучэння (*Z*)-22-дэгідракампестэролу праз паслядоўнасць рэакцый Джулія-Качынскага / кіслотнай ізамерызацыі.

3. Метады сінтэзу 6/6/5- і 6/6/6-трыцыклічных злучэнняў па рэакцыі ўнутрымалекулярнай альдольнай кандэнсацыі 1,6- і 1,7-біцыклічных дыкетонаў пад дзеяннем загадзя зробленага $Mg(OMe)_2$.

4. Метады пабудовы 6/6/5/7-тэтрацыклічнага шкілета свінгаэйтэролу А, пачынаючы з дыкетону Віланда-Мішэра, ключавымі стадыямі якога з'яўляюцца рэакцыя метатэзіса (канвергентны збор малекулы), перагрупіроўка Кляйзена / дэкарбаніляванне (пабудова C_{13} -чацвярцічнага стэраэцэнтра), альдольная і енавая рэакцыі (фарміраванне калец С і D адпаведна).

5. Метады энантыселектыўнага сінтэзу транс-АВ-дэкалінавага блока з

замышчальнікам у С₄-становішчы, які можа быць пераўтвораны ў экза-метыленавы фрагмент праз паслядоўнасць рэакцый фотахімічнай дэкарбаксілятыўнай функцыяналізацыі / акіслення, і наступнае яго выкарыстанне ў сінтэзе 6/6/5-трыцыкла, што адпавядае АВС-фрагменту структуры свінгаэйтэролу А.

Асабісты ўклад суіскальніка зводзіўся да выканання эксперыментальнай часткі даследавання, пошуку і аптымізацыі метадык сінтэзу мэтавых злучэнняў, вызначэння іх структуры, аналізу літаратурных дадзеных. Пастаноўка задач, абмеркаванне атрыманых вынікаў і падрыхтоўка публікацый здзяйснялася сумесна з к.х.н., дац. А.Л. Гурскім. Сінтэз этылавага эфіру (*R*)-3,4-дыметылпентанавай кіслаты і метылавага эфіру 3-(*трэт*-бутылдыметылсіліл)-літахолевой кіслаты (раздзел 1.1) быў выкананы А.Л. Гурскім і А.І. Любінай адпаведна. Спектры ІЧ і ЯМР былі запісаны ў лабараторыі фізіка-хімічных метадаў даследавання (заг. лаб. д.х.н. А.В. Бараноўскі). Запіс мас-спектраў здзяйсняўся к.х.н., дац. А.В. Янцэвічам, А.Б. Сачанка (лабараторыя бялковай інжынерыі, ІБАХ НАН Беларусі), М. Траўкінай (лабараторыя малекулярнай дыягностыкі і біятэхналогіі, ІБАХ НАН Беларусі), В.Э. Сяховічам, Е.Н. Пахаднёй (Нацыянальная антыдопінгавая лабараторыя), Ю.А. Конік, І.В. Новікавым (Беларускі дзяржаўны ўніверсітэт, хімічны факультэт). Запіс вуглоў аптычнага вярчэння быў выкананы І.В. Новікавым і Д.Р. Шкляруком (Беларускі дзяржаўны ўніверсітэт, хімічны факультэт).

Апрабацыя вынікаў дысертацыі. Вынікі даследаванняў былі прадстаўлены на міжнародных канферэнцыях: VI International conference «Chemistry, structure and function of biomolecules» (Мінск, Беларусь, 22-25 мая 2018 г.), International Conference on Organic Synthesis «Balticum Organicum Syntheticum» (Талін, Эстонія, 1-4 ліпеня 2018 г.), «24th Conference on Isoprenoids» (Беласток, Польшча, 9-12 верасня 2018 г.), XV міжнародная навуковая канферэнцыя маладых вучоных «Моладзь у навуцы – 2018» (Мінск, Беларусь, 29 кастрычніка – 1 лістапада 2018 г.), International Symposium on Synthesis and Catalysis «ISySyCat-2019» (Эвара, Партугалія, 3-6 верасня 2019 г.), міжнародная навукова-практычная канферэнцыя «Беларускія лекі» (Мінск, Беларусь, 10-11 кастрычніка 2019 г.), XVI міжнародная навуковая канферэнцыя маладых вучоных «Моладзь у навуцы – 2019» (Мінск, Беларусь, 14-17 кастрычніка 2019 г.), XVII міжнародная навуковая канферэнцыя маладых вучоных «Моладзь у навуцы – 2020» (Мінск, Беларусь, 22-25 верасня 2020 г.).

Апублікаванасць вынікаў дысертацыі. Па матэрыялам дысертацыі было апублікавана 16 друкаваных работ, у тым ліку: 4 артыкулы ў навуковых часопісах, якія адпавядаюць пункту 19 Палажэння аб прысуджэнні вучоных ступеняў і прысваення вучоных званняў у Рэспубліке Беларусь (2 аўт. арк.); 1 артыкул у зборніку матэрыялаў навуковай канферэнцыі; тэзісы 11 дакладаў.

Структура і аб'ём дысертацыі. Дысертацыйная работа складаецца са зместу, спіса ўмоўных скарачэнняў, уводзін, агульнай характарыстыкі работы, трох глаў, заключэння і спіса выкарыстаных крыніц. У главе 1 разглядаюцца сучасныя падыходы да поўных сінтэзаў стэроідных малекул, а таксама сінтэтычныя даследаванні па фарміраванню структуры менавіта

свінгайстэролу А. Глава 2 прысвечана абмеркаванню вынікаў, атрыманых пры правядзенні дысертацыйнага даследавання. Глава 3 змяшчае эксперыментальныя дадзеныя. Работа выкладзена на 135 старонках, змяшчае 20 малюнкаў, 55 схем і 1 табліцу. Спіс выкарыстаных крыніц змяшчае 133 спасылкі на цытуемую літаратуру і 16 публікацый суіскальніка.

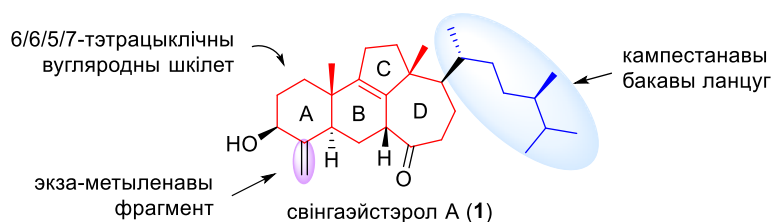
АСНОЎНАЯ ЧАСТКА

Глава 1. Сучасныя стратэгіі поўных сінтэзаў стэроідаў

У першай главе прыведзены поўныя сінтэзы стэроідаў, выкананыя за 2021-2023 гады. Сярод разгледжаных прыкладаў не толькі малекулы з «класічным» 6/6/6/5-тэтрацыклічным вугляродным шкілетам, але і абеа-стэроіды з іх незвычайнай перагрупаванай сістэмай калец. Асобная частка главы прысвечана апісаным у літаратуры вынікам па сінтэзу 6/6/5/7-тэтрацыклічнага стэроіду свінгайстэролу А: разгледжана стратэгія фарміравання яго BCD-фрагмента, а таксама першы і дагэтуль адзіны поўны сінтэз, пачынаючы з камерцыйнага эргастэролу.

Глава 2. Распрацоўка метадаў пабудовы структурных элементаў свінгайстэролу А

Свінгайстэрол А (1) – кампестанавы стэроід з унікальным перагрупаваным 6/6/5/7-тэтрацыклічным вугляродным шкілетам (малюнак 1). Дадзенае рэчыва мае ў сваёй структуры 2 падвойныя сувязі – адну тэтразамешчаную і адну дызамешчаную (экса-метыленавы фрагмент у цыкле А), а таксама характарызуецца наяўнасцю 8 стэрэацэнтраў, сярод якіх 2 з'яўляюцца чацвярцічнымі. Усё гэта робіць поўны сінтэз свінгайстэролу А няпростай задачай, якая для свайго рашэння патрабуе правядзення папярэдніх сінтэтычных даследаванняў па фарміраванню розных структурных частак мэтавай малекулы, чаму і была прысвечана дадзеная дысертацыйная праца.



Малюнак 1 – Структурныя асаблівасці свінгайстэролу А (1)

Нашы сінтэтычныя даследаванні пачаліся з пошуку метаду пабудовы бакавога ланцуга. У выніку былі распрацаваны два канвергентныя падыходы, якія былі ўжыты ў сінтэзе некалькіх кампестанавых стэроідаў. Далей наша ўвага была накіравана на тое, каб вынайсці стратэгіі фарміравання 6/6/5/7-сістэмы калец свінгайстэролу А, а таксама экза-метылену ў яго цыкле А.

2.1 Пабудова бакавога ланцуга кампестанавых стэроідаў

Пабудову кампестановага бакавога ланцуга свінгайстэролу А мы меркавалі здзейсніць па адной з дзвюх магчымых стратэгіяў (схема 1). У аснову першага падыходу легла дыстэрэаселектыўная рэакцыя Кулінковіча з лігандным абменам паміж стэроідным алкенам 2 і складаным эфірам 3. Другі ж падыход базіраваўся на рэакцыі алефінавання паміж стэроідным альдэгідам 4 і

сульфонам **5**. Абедзве стратэгіі прадугледжвалі выкарыстанне нестэроіднага блока з гатовым C₂₄-стэраэаэнтрам, які планавалася фарміраваць энантыяселектыўна.

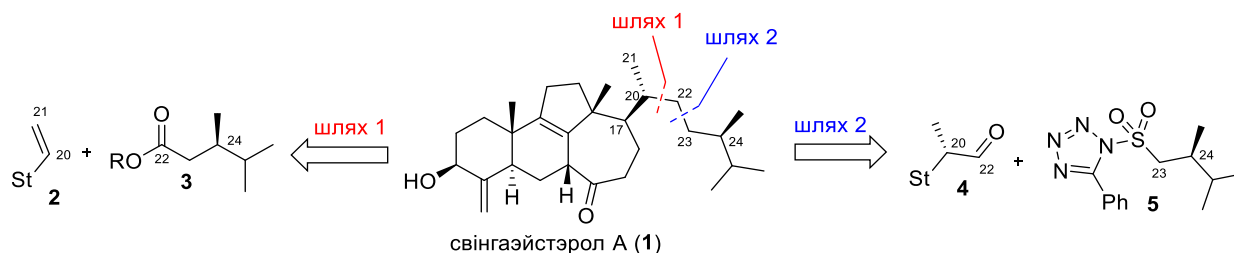


Схема 1

2.1.1 Выкарыстанне дыястэраселектыўнай рэакцыі Кулінковіча ў фарміраванні бакавога ланцуга стэроідаў

У аснову першай прапанаванай намі стратэгіі фарміравання кампестанавага бакавога ланцуга свінгаэістэролу А легла рэакцыя Кулінковіча з лігандным абменам паміж стэроідным алкенам **2** і складаным эфірам **3** (схема 1, шлях 1). Хоць на момант правядзення даследавання было незразумела, ці будзе дадзеная рэакцыя працякаць стэраселектыўна пад уплывам C₁₇-стэраэаэнтра ў алільным становішчы алкену, дадзеныя па дыястэраселектыўнаму гідрабараванню стэроідных C₂₀-C₂₂ алефінаў указвалі на такую магчымасць. Каб гэта правесці, мы сінтэзавалі з камерцыйна даступнага прэгнаеналон ацэату **6** за 4 стадыі з агульным выхадам 49% алкен **7**, які далей увялі ў рэакцыю гідросіцыклапрапанавання з рэчывам **8** (схема 2).

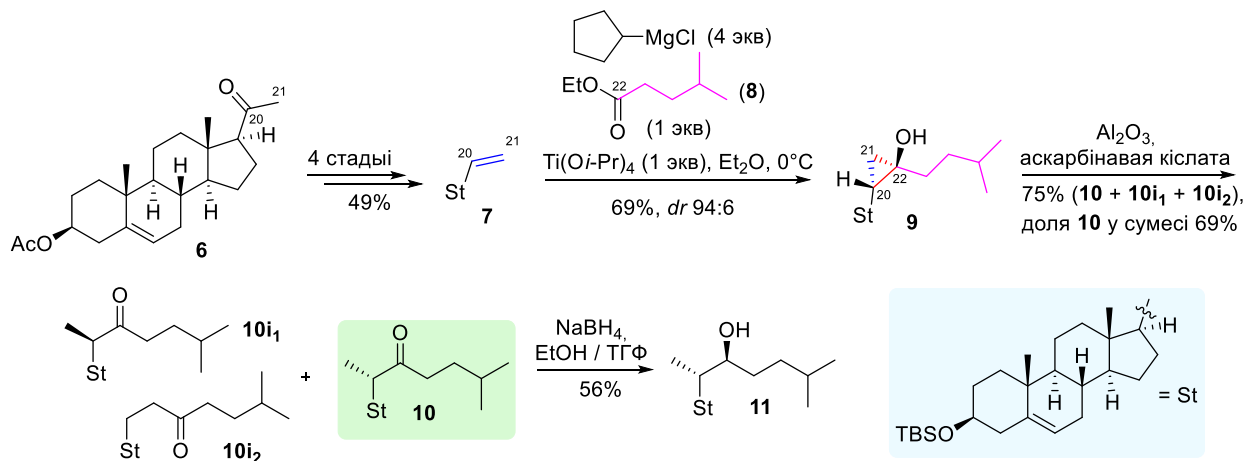


Схема 2

Як вынік, намі ўпершыню было заўважана, што рэакцыя Кулінковіча з лігандным абменам паміж складанымі эфірамі і алкенамі з хіральным алільным становішчам насамрэч працякае дыястэраселектыўна. Адпаведны прадукт рэакцыі, цыклапрапанол **9**, быў выдзелены з выхадам 69% (*dr* 94:6).

Далей для пацвярджэння канфігурацыі новага C₂₀-стэраэаэнтра мы перавялі атрыманы гідросіцыклапрапан **9** у вядомы стэроід **11**. На першым этапе сінтэзу трэба было здзейсніць рэгіяселектыўнае раскрыццё яго C₂₁-C₂₂-сувязі. Паколькі пры выкарыстанні апісанага групы Кулінковіча пратакола (Al₂O₃ / вінная кіслата) назіралася частковае зняццё TBS-абарончай групы, а

таксама іншыя пабочныя працэсы (раскрыццё C₂₀-C₂₂-сувязі і эпімерызацыя прадукту рэакцыі), то мы здзейснілі перабор кіслот і ў выніку атрымалі лепшыя значэнні выхаду і рэгіяселектыўнасці рэакцыі з камбінацыяй Al₂O₃ / аскарбінавая кіслата. У гэтых умовах раскрыццё цыклапрапанолу **9** працякала з выхадам 75%, даючы сумесь ізамерных кетонаў **10**, **10i₁** і **10i₂** з доляй мэтавага прадукту **10**, роўнай 69%. Далейшае аднаўленне карбанільнай групы завяршыла сінтэз мэтавага стэроіду **11**. ЯМР спектры сінтэзаванага спірту супалі з літаратурнымі дадзенымі, што пацвердзіла канфігурацыю сфарміраванага C₂₀-стэраэцэнтра.

У рамках працы па распрацоўцы метаду былі дадаткова сінтэзаваны 3 стэроідныя цыклапрапанолы **13 а-в** (схема 3). Наступнае ж вывучэнне межаў дастасавальнасці рэакцыі было выканана Барысевіч Марыяй.

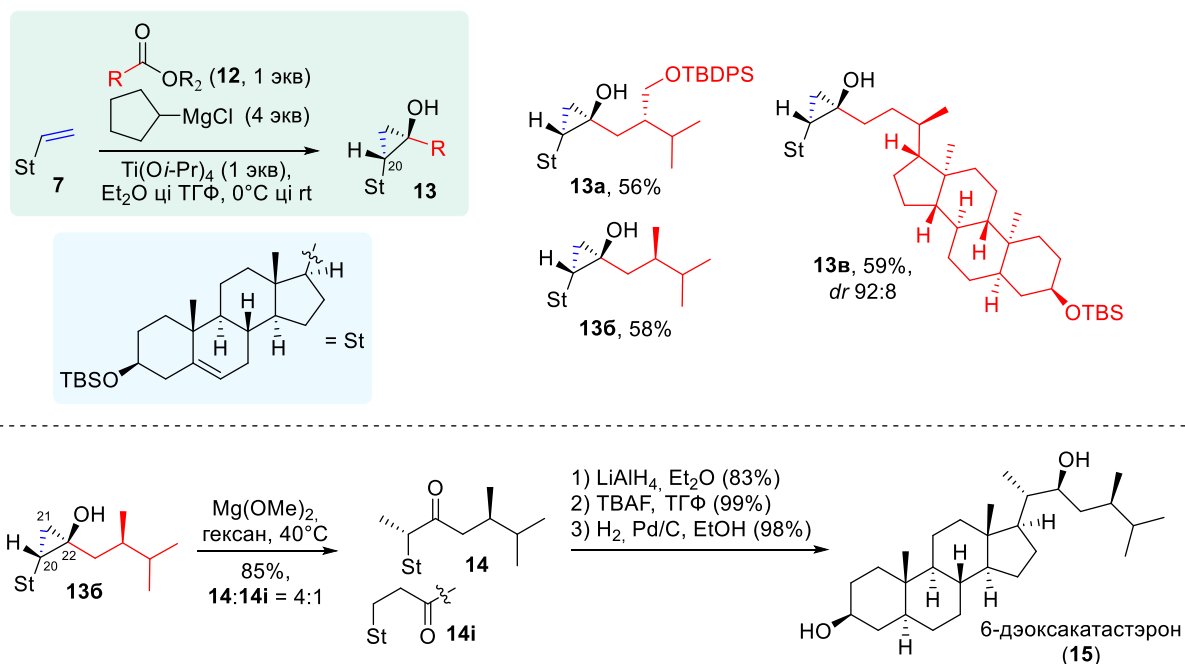


Схема 3

У далейшым мы працягнулі нашы даследаванні з цыклапрапанолам **136** і атрымалі з яго 6-дэоксакатастэрон (**15**) – раслінны стэроід, які выступае інтэрмедыятам у біясінтэзе фітагармону брасіналіду. Сінтэз быў здзейснены за 4 стадыі, першай з якой было раскрыццё C₂₁-C₂₂-сувязі гідроксицыклапрапану **136** з дапамогай метаду, распрацаванага ў нашай даследчай групе (Mg(OMe)₂, гексан, 40°C). Ізамерызацыя ў дадзеных умовах прыводзіла да сумесі мэтавага α-метылкетону **14** і яго лінейнага ізамеру **14i** у суадносінах 4:1, што, магчыма, было звязана з парушанай каардынацыяй Mg(OMe)₂ з цыклапрапанольным гідракіслам з-за стэрычных перашкод, ствараемых метыльнай групай у C₂₄-станавішчы. У выніку перакрышталізацыі з метанолу быў выдзелены чысты α-метылкетон **14**, які затым за 3 стадыі (аднаўленне C₂₂-кета-групы, зняццё сілільнай абароны і гідрыраванне Δ⁵-падвойнай сувязі) быў пераведзены ў 6-дэоксакатастэрон (**15**). Параўнанне спектраў сінтэзаванага ўзору з літаратурнымі дадзенымі пацвердзіла канфігурацыю C₂₀-стэраэцэнтра малекулы.

Здзейснены сінтэз 6-дэоксакатастэрону (**15**) пацвердзіў магчымасць выкарыстання цыклапрапанольнай стратэгіі ў фарміраванні кампестанавага

бакавога ланцуга, аднак выяўленыя цяжасці па рэгіяселектыўнай ізамерызацыі цыклапрапанолу **13б**, а таксама неабходнасць выкарыстання вялікіх колькасцей арганакаталізатара (30 моль%) для сінтэзу складанага эфіру з хіральным C₂₄-становішчам пабудзілі нас заняцца распрацоўкай альтэрнатыўнага шляху пабудовы бакавога ланцуга кампестанавых стэроідаў.

2.1.2 Выкарыстанне рэакцыі Джулія-Качынскага ў пабудове бакавога ланцуга кампестанавых стэроідаў

Другая стратэгія фарміравання бакавога ланцуга свінгаэістэролу А прадугледжвала выкарыстанне рэакцыі Джулія-Качынскага паміж стэроідным альдэгідам **4** і сульфнам **5** (схема 1, шлях 2). Каб пратэсціраваць дадзены падыход, патрэбны для рэакцыі сульфон **5** быў сінтэзаваны за 8 стадый з агульным выхадам 25% з нітраэтылену **16** і ізавалер'янавага альдэгіду **17** (схема 4).

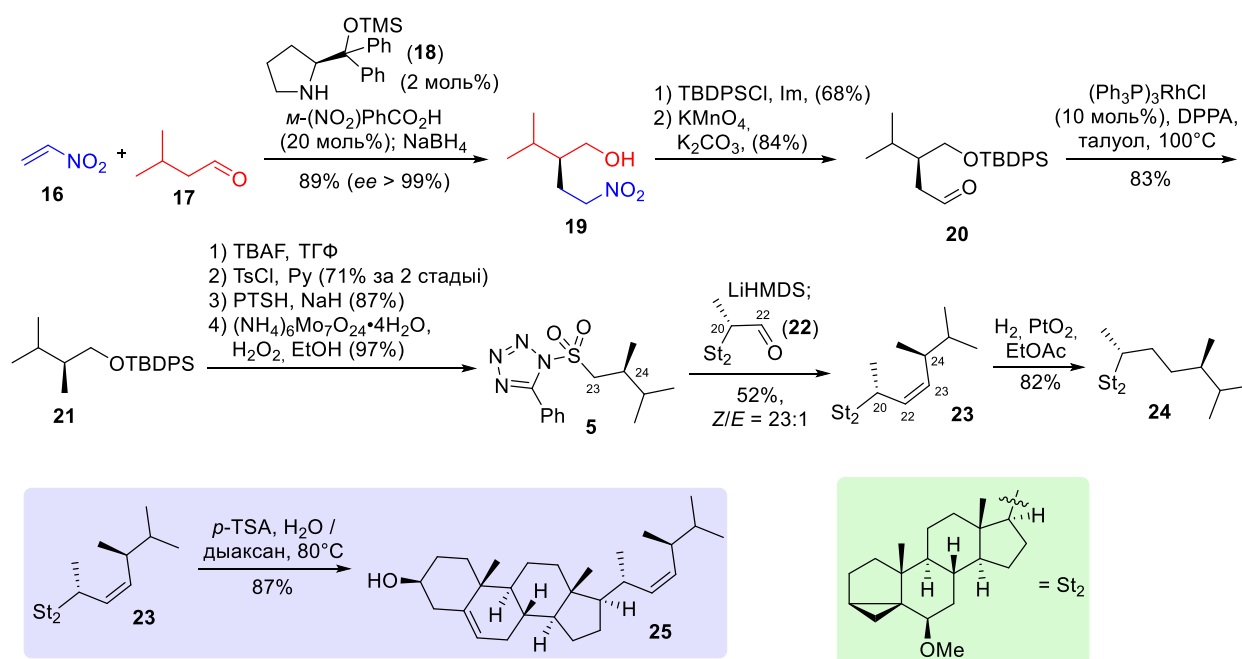


Схема 4

Стэраэцэнтр хіральнага сульфону **5** быў сфарміраваны энантыяселектыўна ў выніку 1,4-далучэння альдэгіду **17** да рэчыва **16** у прысутнасці пралінавага каталізатара **18**. Атрымліваемы падчас рэакцыі γ -нітраальдэгід (не паказаны) з прычыны нестабільнасці падвяргалі one-pot аднаўленню NaBH₄, вынікам чаго было ўтварэнне γ -нітраспірту **19** з выхадам 89% і ee > 99% (быў сінтэзаваны ў грамовых колькасцях). Пасля пастаноўкі TBDPS-групы на гідраксіл абаронены нітраспірт быў уведзены ў рэакцыю Нефа, што дало альдэгід **20** з выхадам 57% за 2 стадыі. Наступная рэакцыя дэкарбанілявання ў прысутнасці субстэхіяметрычных колькасцей каталізатара Вілкінсана мела вынікам утварэнне злучэння **21** з выхадам 83%. Каб зрабіць працэс каталітычным, у сістэму быў дададзены рэагент дыфенілфасфарылазід, роля якога зводзілася да звязвання малекулы чаднага газу і вяртання [Rh]-комплексу ў каталітычны працэс. Перавод злучэння **21** у мэтавы сульфон **5** быў здзейснены за 4 стадыі з агульным выхадам 60%: спачатку пры апрацоўцы TBAF з гідраксілу была знята

TBDPS-група, пасля чаго атрыманы спірт быў уведзены ў рэакцыю з TsCl з утварэннем адпаведнага тазілату. Нуклеафільнае замяшчэнне тазілату на 1-феніл-1*H*-тэтразол-5-тыялят дало сульфід, акісленне якога да сульфону завяршыла фарміраванне патрэбнага блока **5**. Сінтэзаваны сульфен **5** далей быў уведзены ў рэакцыю са стэроідным альдэгідам **22**. Аптымізацыя ўмоў рэакцыі Джулія-Качынскага дазволіла правесці жадаемае далучэнне з выходам 52%. У выніку алефінавання быў атрыманы *Z*-алкен **23** (*Z:E* = 23:1). Гідрыраванне падвойнай C₂₂-C₂₃ сувязі вадародам у прысутнасці каталізатара Адамса працякала з добрым выходам 82%, даючы прадукт **24** без эпімерызацыі C₂₀- і C₂₄-стэраэцэнтраў. Таксама ў кіслых умовах з выходам 87% было здзейснена раскрыццё *i*-стэроіду **23** у (*Z*)-22-дэгідракампестэрол (**25**) – рэдкі і мала даследаваны кампанент клетачных мембран.

Сінтэз мадэльнага кампестанавага стэроіду **24** з насычаным бакавым ланцугом пацвердзіў магчымасць выкарыстання рэакцыі Джулія-Качынскага для фарміравання бакавога ланцуга свінгаэйстэролу А. Плюсам распрацаванай стратэгіі было і тое, што C₂₄-стэраэцэнтр сульфону **5** быў сфарміраваны з дапамогай арганакаталітычнай рэакцыі, якая патрабавала выкарыстання ўсяго 2 моль% арганакаталізатара і давала хіральны прадукт з высокім узроўнем *ee*.

2.2 Метад фарміравання 6/6/5/7-тэтрацыклічнага шкілета свінгаэйстэролу А

Пры распрацоўцы плану зборкі тэтрацыклічнай структуры свінгаэйстэролу А трэба было наперад улічваць падыход, адпаведна якому можна было сфарміраваць патрэбны экза-метыленавы фрагмент у калыцы А. З аднаго боку, для стварэння C₄-C₂₉-падвойнай сувязі можна было скарыстацца апісаным у літаратуры метадам, заснаваным на рэакцыі радыкальнага алкілявання Нісіяма-Сторка (схема 5, шлях 1).

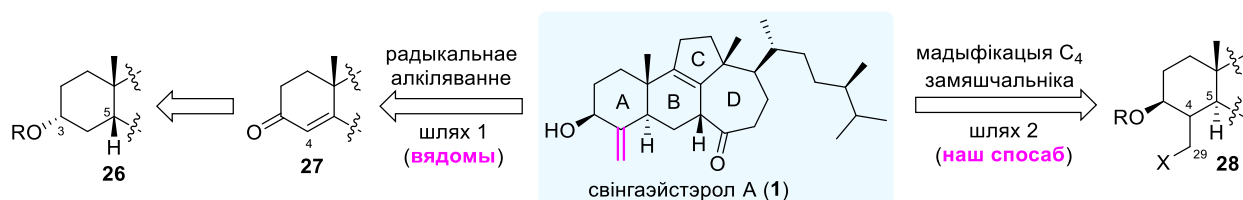


Схема 5

Патрэбны для гэтага енонавы фрагмент з прычыны высокай рэакцыйнай здольнасці мусіў быць створаны на апошніх стадыях сінтэзу праз акісленне спірту **26** да адпаведнага C₃-кетону і наступную рэакцыю яго дэгідрыравання. Паколькі запланаваная рэакцыя акіслення павінна была працякаць з удзелам енольнай формы C₃-карбанілу, а накірунак таўтамерызацыі C₃-кетастэроідаў вызначаецца канфігурацыяй іх C₅-стэраэцэнтра (злучэнні з транс- і цыс-спалучанымі цыкламі АВ еналізуюцца па C₂- і C₄-становішчам адпаведна), то для ўтварэння патрэбнага Δ⁴-енону **27** крытычна важнай была 5β-арыентацыя атама вадароду ў зыходным рэчыве **26**.

Альтэрнатыўна C₄-C₂₉-падвойная сувязь магла быць сфарміравана шляхам элімінавання малекулы HX са злучэння **28** (шлях 2). Паколькі для самога свінгаэйстэролу А характэрна транс-спалучэнне калец АВ, то аналагічная

(5 α)-канфігурацыя стэрэацэнтра прадугледжвалася і ў субстраце **28**.

Спачатку намі быў распрацаваны падыход да сінтэзу 6/6/5/7-тэтрацыклаў з цыс-спалучанымі кольцамі А і В. Далей мы перайшлі да распрацоўкі метаду пабудовы цыклічнага каркаса свінгайтэролу А, пачынаючы з транс-спалучанага рэчыва **28**. Намі быў сінтэзаваны 6/6-біцыклічны інтэрмедыят, які надалей можа быць скарыстаны для канвергентнай зборкі мэтавай малекулы. Паралельна з тым быў вынайздзены падыход да фарміравання патрэбнага экза-метыленавага фрагмента ў С₄-становішчы кальца А.

2.2.1 Пабудова 6/6/5/7-сістэмы калец свінгайтэролу А, пачынаючы з цыс-спалучанага 6/6-біцыкла

На аснове першай стратэгіі пабудовы тэтрацыклічнай структуры свінгайтэролу А і стварэння экза-метылену ў яго С₄-становішчы (схема 5, шлях 1) быў распрацаваны рэтрасінтэтычны план, прадстаўлены на схеме 6.

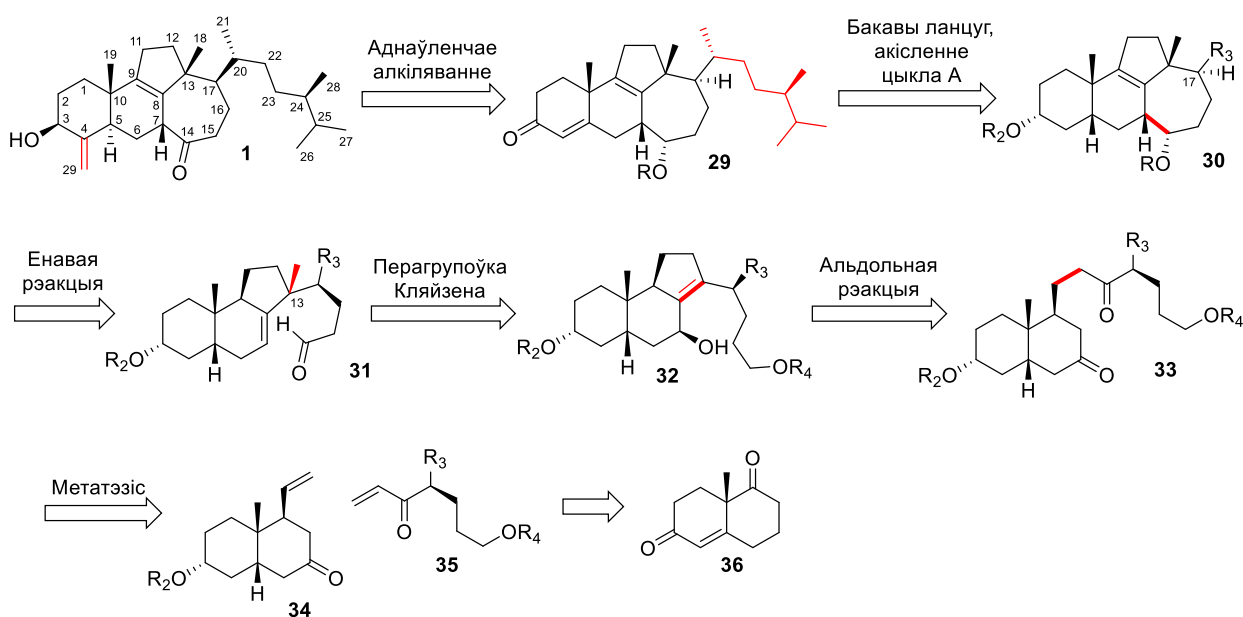


Схема 6

Згодна з гэтым планам на апошніх стадыях сінтэзу меркавалася сфарміраваць С₅-стэрэацэнтр малекулы і ўсталяваць С₄-С₂₉-падвойную сувязь у адпаведнасці з вядомым пратаколам. Патрэбны для гэтых пераўтварэнняў енон **29** можна было атрымаць са злучэння **30** праз акісленне кальца А і фарміраванне кампестанавага бакавага ланцуга. Цыклізацыю кальца D малекулы **30** мы думалі здзейсніць з дапамогай енавай рэакцыі, зыходным злучэннем для якой мусіў выступаць альдэгід **31**. Для фарміравання чацвярцічнага С₁₃-стэрэацэнтра мы планавалі скарыстаць унутрымалекулярную перагрупоўку Кляйзена. Неабходны для гэтай рэакцыі алілвінілавы эфір мог быць сінтэзаваны з алілавага спірту **32**. Гэта рэчыва, ў сваю чаргу, бачылася даступным з дыкетону **33** праз рэакцыю альдольнай кандэнсацыі і наступнае аднаўленне атрыманага енону. Саму малекулу **33** мы разлічвалі сабраць канвергентным шляхам з алкену **34** і енону **35** па рэакцыі метатэзіса. Нарэшце злучэнне **34** магло быць сінтэзавана з камерцыйна даступнага дыкетону Віланда-Мішэра **36**.

Каб праверыць працаздольнасць прапанаванага метаду пабудовы 6/6/5/7-

тэтрацыкла, мы сінтэзавалі аналаг злучэння **30** без замяшчальніка ў C_{17} -становішчы ($R_3 = H$). У адпаведнасці з распрацаваным планам, дадзеная малекула была атрымана з блокаў **34** і **41**, чый сінтэз прадстаўлены на схеме 7.

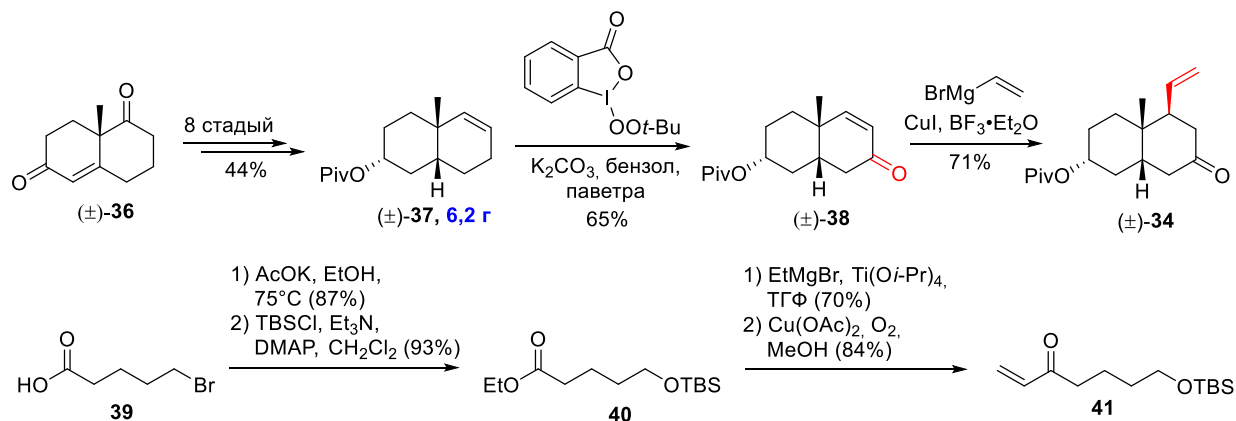


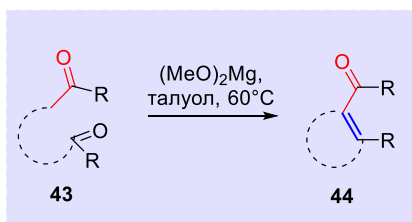
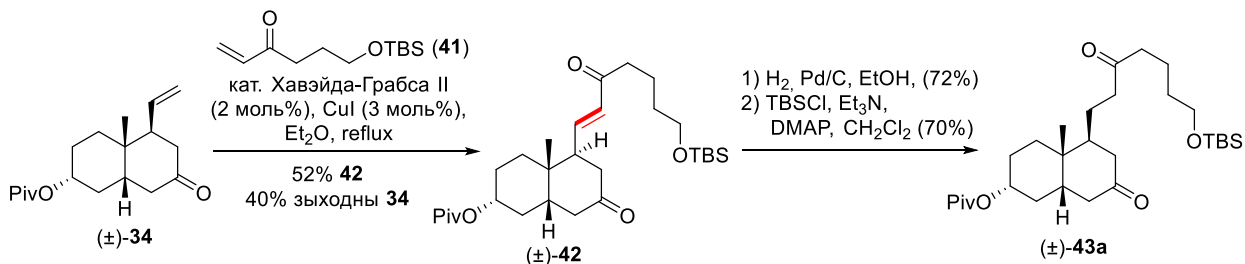
Схема 7

Сінтэз рацэмічнага алкену **34** пачаўся з таго, што камерцыйна даступны дыкетон Віланда-Мішэра **36** з дапамогай вядомых метадаў быў пераведзены ў алкен **37** з агульным выхадам 44% (было атрымана 6,2 г рэчыва). Алільнае акісленне дадзенага алкену працякала з выхадам 65%, даючы енон **38**. Наступнае 1,4-далучэнне вінілмагнійбраміду адбывалася з больш стэрычна даступнага выпуклага боку цыс-дэкалінавай сістэмы і прыводзіла да ўтварэння алкену **34** з выхадам 71%.

У сваю чаргу, енон **41** быў сінтэзаваны з камерцыйна даступнай 5-бромвалер'янавай кіслаты **39**. Спачатку пад дзеяннем ацэтату калію ў этаноле злучэнне **39** было пераведзена ў этылавы эфір 5-гідроксівалер'янавай кіслаты (выхад 87%). Наступная пастаноўка TBS-групы на гідракіл з выхадам 93% дала абаронены складаны эфір **40**, які затым быў уведзены ў рэакцыю Кулінковіча. Акісляльнае раскрыццё ўтворанага цыклапрапанолу завяршыла сінтэз енону **41** з агульным выхадам 59% за 2 стадыі.

Маючы на руках неабходныя для канвергентнага сінтэзу блокі **34** і **41**, мы паспяхова правялі іх крос-спалучэнне ва ўмовах рэакцыі метатэзіса, што дало алкен **42** з выхадам 52% (схема 8). Наступнае гідрыраванне падвойнай сувязі нечакана суправаджалася зняццём TBS-абарончай групы (верагодна, з-за наяўнасці рэшткаў кіслаты ў каталізатары Pd/C), таму выдзелены пасля гідрыравання спірт быў уведзены ў рэакцыю з TBSCl з утварэннем прадукту **43a** з агульным выхадам 50% за 2 стадыі. Для фарміравання пяціскадовага кальца C_5 далей мы задзейнічалі ўнутрымалекулярную альдольную рэакцыю. Сярод розных апісаных у літаратуры пратаколаў лепшыя вынікі даў метада дэцыклізацыя адбываецца пад дзеяннем свежапрыгатаванага $Mg(OMe)_2$ у метаноле (мэтавы трыцыкл **44a** быў выдзелены з выхадам 48% разам з 30% непрарэагаваўшага зыходнага дыкетону **43a**). Далейшая аптымізацыя ўмоў рэакцыі дазволіла вынайсні новы больш просты і эфектыўны пратакол дадзенага пераўтварэння (загадзя зроблены $Mg(OMe)_2$, талуол, 60 °C), з дапамогай якога неабходны прадукт **44a** быў атрыман з выхадам 89%. Цыклізацыя іншых 1,6-дыкетонаў (**43б**, **43д**) таксама працякала з добрымі выхадамі, аднак горшы вынік

быў атрыманы ў выпадку альдольнай кандэнсацыі 1,7-дыкетону **43в** (выхад 6/6/6-трыцыкла **44в** склаў 37%). Цыклізацыю 1,8-дыкетону **43г** у дадзеных умовах правесці не атрымалася.



[а] Умовы рэакцыі: $(\text{MeO})_2\text{Mg}$, бензол, 80°C;
[б] Зыходнае злучэнне – біс-цыклапрапанол

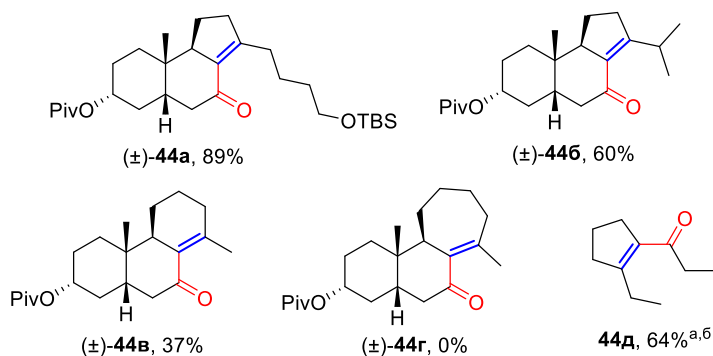


Схема 8

Далей для фарміравання чацвярцічнага C_{13} -стэрэацэнтра ў мэтавым тэтрацыкле мы выкарысталі ўнутрымалекулярную перагрупоўку Кляйзена. Спачатку ва ўмовах рэакцыі Лушэ енон **44а** быў адноўлены з выхадам 86% у алілавы спірт **45** (схема 9).

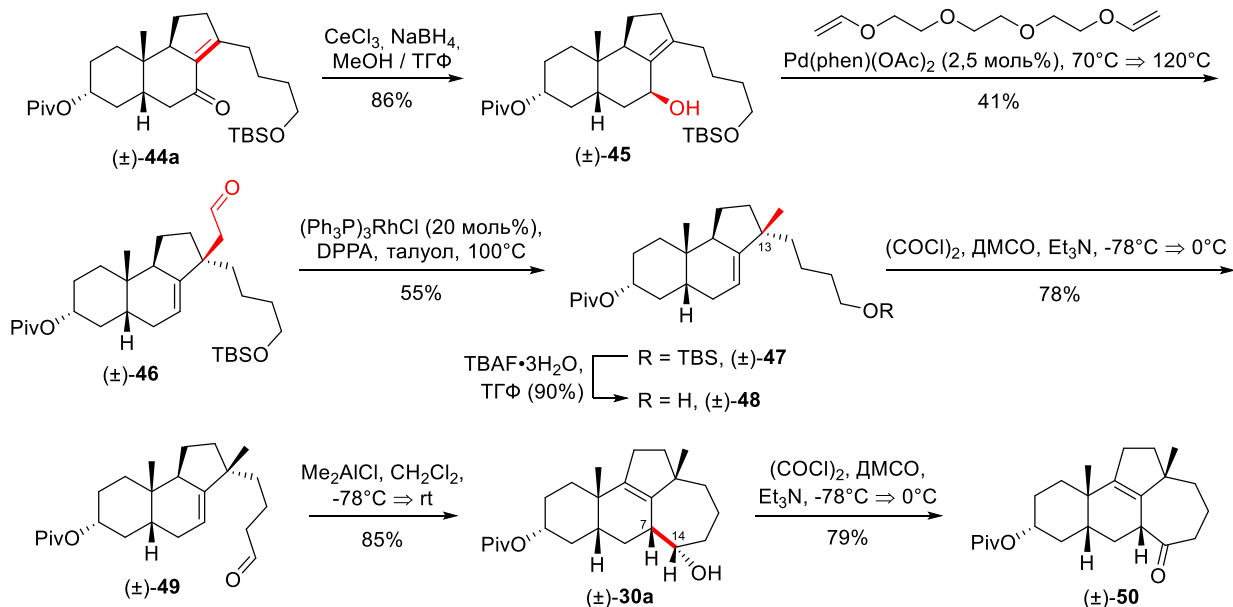


Схема 9

Дадзены спірт далей быў уведзены ў рэакцыю пераэтэрэфікацыі з дывінілавым эфірам трыэтыленгліколю ў прысутнасці [Pd]-каталізатара. Атрымліваемы пры гэтым алілвінілавы эфір (не паказаны) пры павышэнні тэмпературы рэакцыі да 120 °C падвяргаўся [3,3]-сігмаатропнай перагрупоўцы,

даючы альдэгід **46** з выходам 41%. Наступная рэакцыя дэкарбанілявання ў прысутнасці каталізатара Вілкінсана/DPPA прыводзіла да злучэння **47** з выходам 55%. Далейшае зняццё TBS-абарончай групы мела вынікам утварэнне спірту **48**, NOESY-спектр якога пацвердзіў стэрэахімію C₁₃-хіральнага цэнтра. Далейшае акісленне па Сверну спірту **48** дало альдэгід **49** з выходам 78%. Унутрымалекулярная енавая рэакцыя ў прысутнасці Me₂AlCl завяршыла фарміраванне неабходнага тэтрацыкла **30a** (выхад 85%). Стэрэахімія новых C₇- і C₁₄-стэрэацэнтраў была пацверджана NOESY-спектрам. Нарэшце акісленне па Сверну спірту **30a** працякала з добрым выходам 79% і вяло да β,γ-енону **50**, стабільнага да ізамерызацыі.

Такім чынам, з камерцыйна даступнага дыкетону Віланда-Мішэра **36** было сінтэзавана ў рацэмічным выглядзе мадэльнае рэчыва **50**. Распрацаваўшы метады фарміравання 6/6/5/7-тэтрацыклічнай структуры свінгаэйстэролу А з цыс-спалучанымі кольцамі АВ, мы вырашылі заняцца даследаваннем альтэрнатыўнага шляху пабудовы сістэмы калец мэтавага стэроіду. Гэты падыход прадугледжваў працу з рэчывамі, якія мелі транс-спалучэнне калец АВ і ўтрымлівалі замяшчальнік у C₄-становішчы.

2.2.2 Пабудова 6/6/5-сістэмы калец свінгаэйстэролу А з транс-спалучанымі цыкламі АВ

Згодна падыходу 2 у сінтэзе свінгаэйстэролу А (схема 5, шлях 2), экза-метыленавы фрагмент у калыцы А мог быць сфарміраваны шляхам мадыфікацыі ўжо існуючага замяшчальніка ў C₄-становішчы. На наш погляд, для гэтага магла быць скарыстана рэакцыя дэкарбанілятыўнага ці дэкарбаксілятыўнага дэгідрыравання, зыходным злучэннем для якой мусіў выступаць альдэгід **51** ці кіслата **52** (схема 10).

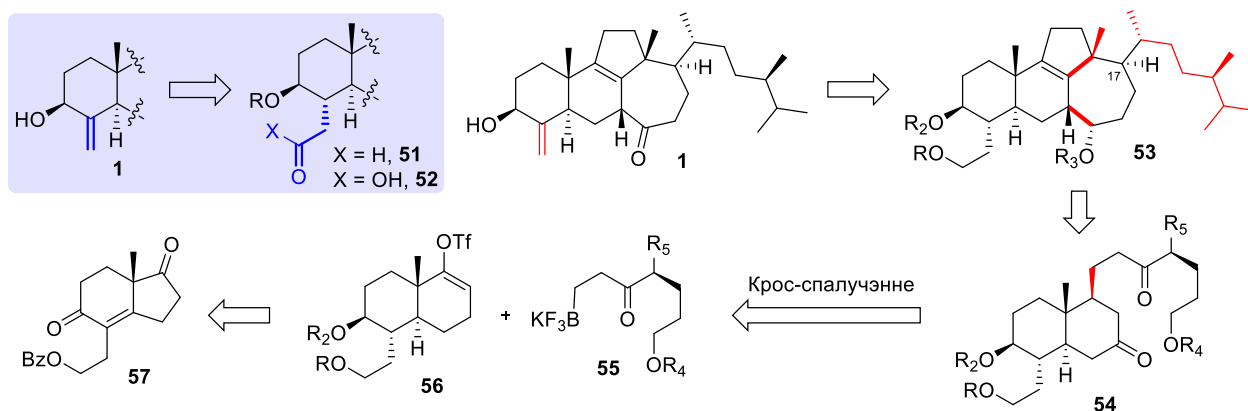


Схема 10

Абодва рэчывы **51** і **52** былі даступны з абароненага спірту **53**, які, у сваю чаргу, можна было сінтэзаваць з дыкетону **54** з дапамогай распрацаваных раней падыходаў. Сам дыкетон **54** мы разлічвалі атрымаць канвергентным шляхам па рэакцыі Сузукі паміж β-боркетонам **55** і вінілтрыфлатам **56**. Нарэшце біцыклічны блок **56** планавалася сінтэзаваць з вядомага эндэюну **57**.

Каб праверыць працаздольнасць новага рэтрасінтэтычнага плана, мы вырашылі атрымаць аналаг злучэння **53** без замяшчальніка ў C₁₇-становішчы. Па нашай задумцы, дадзены тэтрацыкл мог быць сабраны з трыфторалкілбаранату

55a ($R_5 = H$) і вінілтрифлату **56** (схема 11).

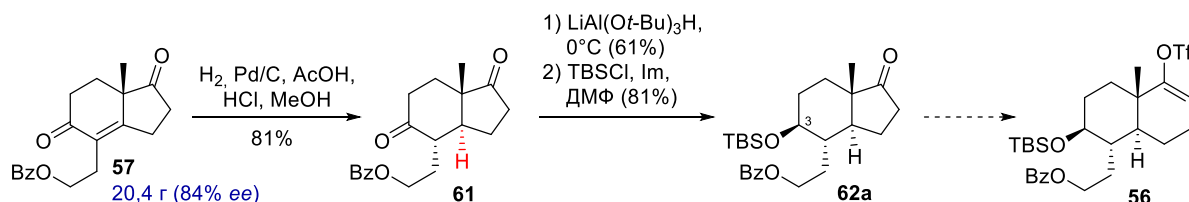
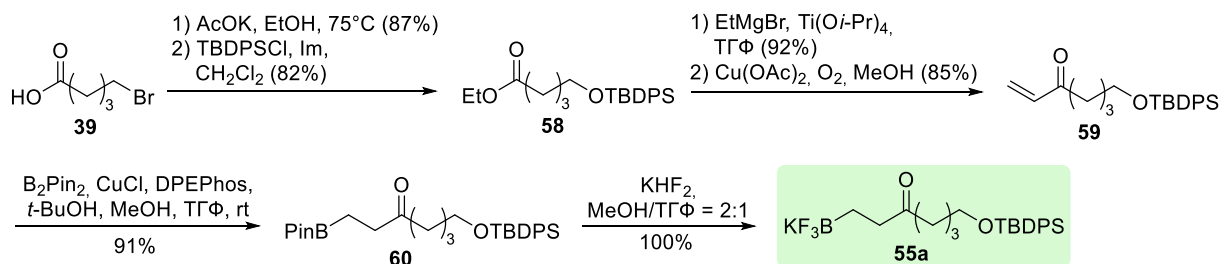


Схема 11

Патрэбны для рэакцыі Сузукі β -боркетон **55a** быў сінтэзаваны з камерцыйна даступнай 5-бромвалер'янавай кіслаты **39** за 6 стадый з агульным выхадам 51%. Спачатку рэчыва **39** за 4 стадыі з агульным выхадам 56% было пераведзена ў енон **59**. 1,4-Далучэнне B_2Pin_2 да гэтага енону мела вынікам утварэнне пінакалату **60** з выхадам 91%. Апрацоўка злучэння **60** KHF_2 працякала з колькасным выхадам і дала неабходны β -боркетон **55a**.

Патрэбны для сінтэзу другога фрагмента эндьён **57** быў атрыманы па вядомай метадыцы ў колькасці 20,4 г з 84% *ee*. Гідрыраванне дадзенага субстрату вадародам у прысутнасці Pd/C працякала пераважна з α -боку, даючы дыкетон **61** з выхадам 81%. Наступнае ўзаемадзеянне гэтага дыкетону з $LiAl(Ot-Bu)_3H$ прыводзіла да пераважнага аднаўлення кета-групы ў кальцы A і мела вынікам утварэнне (3 β)-гідроксікетону з выхадам 61% разам з 10% дыюлу (прадукт аднаўлення абодвух карбанілаў). Пасля пастаноўкі TBS-абарончай групы на C_3 -гідраксіл з выхадам 81% быў атрыманы 6/5-біцыклічны кетон **62a**.

Для пашырэння 6/5-біцыкла **62a** у 6/6-біцыклічную структуру была абрана цыклапрапанольная стратэгія, адпаведна якой кетон у кальцы B мусіў быць спачатку пераведзены ў сілілавы эфір енолу і затым у TMS-абаронены цыклапрапанол **63** (схема 12).

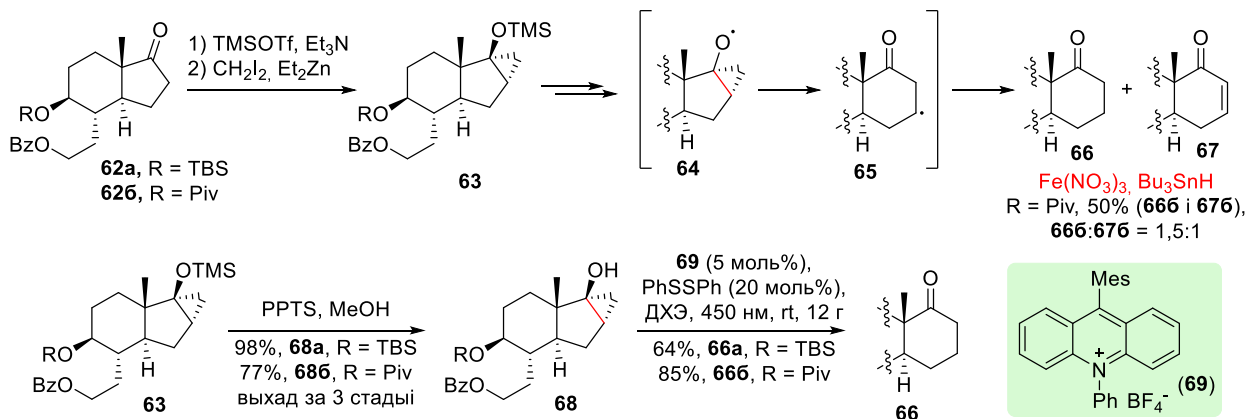


Схема 12

Дадзены гідроксіцыклапрапан пад дзеяннем акісляльніку павінен быў даць алкоксірадыкал **64**, фрагментацыя якога б прыводзіла да β -кетарадыкала **65**. У прысутнасці аднаўляльнага часціца **65** магла падхопіваць атам вадароду, што спыняла б радыкальны працэс і давала мэтавы кетон **66**.

На момант правядзення даследавання ў літаратуры быў апісаны толькі адзін прыклад радыкальнай ізамерызацыі цыклапрапанолаў у насычаныя кетоны. Мы апрабавалі дадзены пратакол ($\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 / \text{Vc}_3\text{SnH}$) на злучэнні **63b** з *Piv*-абарончай групай. У выніку намі была атрымана непадзяляльная сумесь насычанага кетону **66b** і енону **67b** у суадносінах 1,5:1. Аднак метады, распрацаваныя следам у нашай даследчай групе (каталізатар **69**, PhSSPh, ДХЭ, блакітныя святлодыёды), добра працаваў у выпадку субстратаў **68a** і **68b** і даваў патрэбныя нам прадукты (кетоны **66a** і **66b**) з добрымі выходамі і выключнай рэгіяселектыўнасцю (утварэнне енонаў пры гэтым не назіралася).

Сінтэзаваны кетон **66a** далей за адну стадыю пад дзеяннем Tf_2O быў пераведзены ў вінілтрыфлат **56** (выхад 83%) (схема 13).

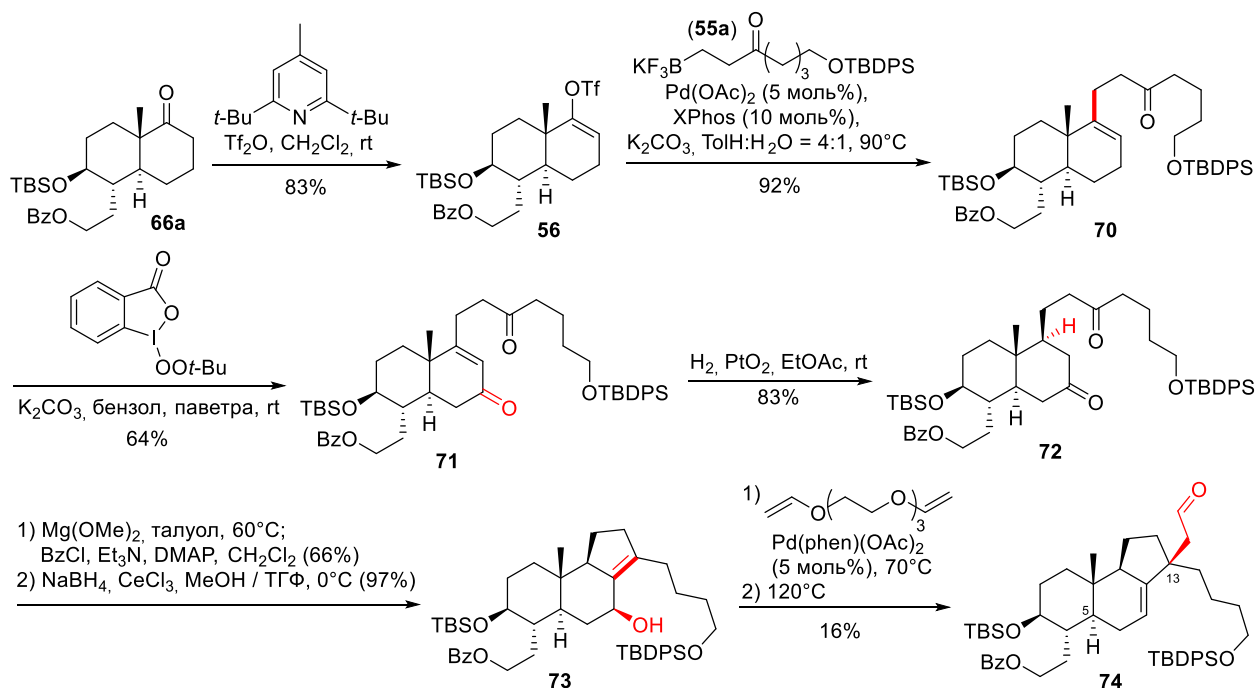


Схема 13

Маючы на руках абодва патрэбныя для крос-спалучэння фрагменты (рэчывы **55a** і **56**), мы ўвялі іх у рэакцыю Сузукі і з выдатным выходам 92% атрымалі прадукт **70**. Алільнае акісленне алкену **70** працякала з выходам 64% і давала енон **71**, аднаўленне якога вадародам на каталізатары Адамса прыводзіла да дыкетону **72** (выхад рэакцыі 83%). Альдольная кандэнсацыя дыкетону **72** у прысутнасці $\text{Mg}(\text{OMe})_2$ суправаджалася зняццём бензаатнай абарончай групы, таму выдзелены пасля цыклізацыі трыцыклічны спірт быў уведзены ў рэакцыю з BzCl , Et_3N і DMAP, што дало адпаведны складаны эфір з выходам 66% за 2 стадыі. Атрыманы прадукт далей быў адноўлены ва ўмовах рэакцыі Лушэ да алілавага спірту **73** (выхад 97%). Наступная перагрупоўка Кляйзена працякала, на жаль, з незадавальняючым выходам 16%, які не ўдалося палепшыць у працэсе аптымізацыі ўмоў рэакцыі. Нізкі выхад гэтай one-pot паслядоўнасці мог быць

патлумачаны асаблівай няўстойлівасцю зыходнага алілавага спірту **73** пры павышаных тэмпературах, для якога нават пры хатняй тэмпературы назіралася павольная дэградацыя. Гэта сведчыла аб уплыве канфігурацыі C₅-стэрэацэнтра (злучэнні **45** і **73** з цыс- і транс-спалучанымі кольцамі АВ адпаведна) на паспяховасць правядзення паслядоўнасці вінілявання / [3,3]-сігмаатропнай перагрупойцы і фарміравання такім чынам C₁₃-стэрэацэнтра.

2.3 Фарміраванне экза-метыленавага фрагмента ў кальцы А

Як было сказана вышэй, мы бачылі магчымым фарміраванне экза-метыленавага фрагмента свінгайтэролу А (**1**) праз рэакцыю дэкарбаксілятыўнага ці дэкарбанілятыўнага дэгідрыравання субстрату **51** ці **52** (схемы 10 і 14). Каб праверыць магчымасць прымянення такога падыходу, мы вырашылі сфарміраваць C₄-C₂₉-падвойную сувязь у мадэльным 6/5-біцыкле з транс-спалучанымі кольцамі А і В. У якасці зыходнага злучэння быў абраны дыол **75**, атрыманы ў выніку аднаўлення абодвух карбанілаў дыкетону **61** (схема 11). Сінтэз пачаўся з пастаноўкі TBS-абароны на абодва гідракіслы рэчыва **75** з наступным гідролізам VZ-групы пры дзеянні K₂CO₃ у метаноле (схема 14).

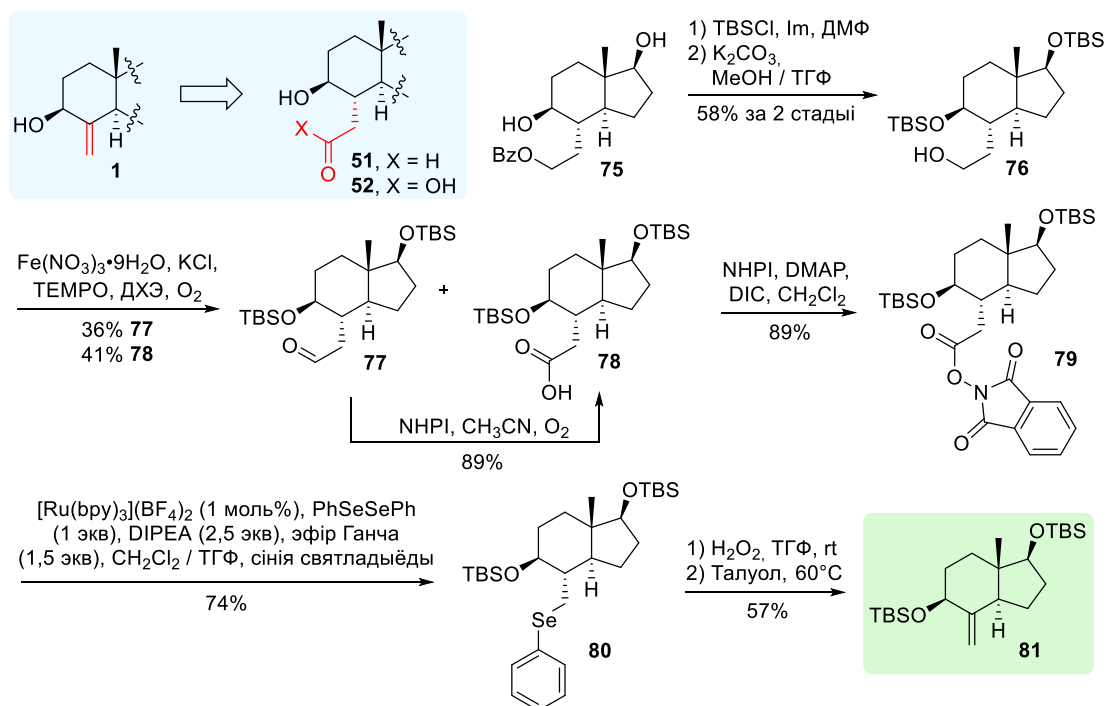


Схема 14

Прадукт рэакцыі, спірт **76**, быў выдзелены з агульным выхадам 58% за 2 стадыі. Акісленне гэтага спірту ў сістэме Fe(NO₃)₃·9H₂O / TEMPO / O₂ прывяло да сумесі альдэгіду **77** і кіслаты **78** з выхадамі 36% і 41% адпаведна. Усе спробы правядзення дэкарбанілятыўнага дэгідрыравання альдэгіду **77** ці дэкарбаксілятыўнага дэгідрыравання свабоднай кіслаты **78** не былі паспяховымі, таму мы вырашылі паспрабаваць правесці дэгамалагізацыю, выкарыстоўваючы рэдокс-актыўны складаны эфір **79**. Для гэтага спачатку ўвесь альдэгід **77** быў пераведзены ў кіслату **78** пад дзеяннем NHPI / O₂ (выхад 89%). Наступная рэакцыя этэрыфікацыі з NHPI працякала з выхадам 89%, даючы патрэбны прадукт **79**. У прысутнасці [Ru]-каталізатара субстрат **79** уступаў у

дэкарбаксілятыўную фотахімічную рэакцыю з Ph_2Se_2 з утварэннем аддукту **80** з выхадам 74%. Фінальнае акісленне селеніду **80** H_2O_2 давала селенаквід, які пры нагрэве падвяргаўся элімінаванню, вынікам чаго было фарміраванне мэтавага экза-алкену **81** з выхадам 57% за 2 стадыі. Сінтэз дадзенага рэчыва пацвердзіў магчымасць выкарыстання дэкарбаксілятыўнай стратэгіі для стварэння $\text{C}_4\text{-C}_{29}$ -падвойнай сувязі свінгайтэролу А.

ЗАКЛЮЧЭННЕ

Асноўныя навуковыя вынікі дысертацыі

1. Выяўлена, што стэроідныя Δ^{20} -алкены дэястэраселектыўна ўзаемадзейнічаюць са складанымі эфірамі па рэакцыі Кулінковіча з лігандным абменам, даючы цыклапрапанолы з «прыроднай» канфігурацыяй C_{20} -стэраэцэнтра. З выкарыстаннем паслядоўнасці рэакцый Кулінковіча / раскрыцця атрыманага гідроксицыклапрапану як ключавых стадыі сінтэзу з этылавага эфіру (*R*)-3,4-дыметылпентанавай кіслаты і стэроіднага Δ^{20} -алкену было атрымана прыроднае злучэнне 6-дэоксакатастэрон [1-А, 6-А, 8-А, 10-А, 12-А].

2. З прымяненнем энантыселектыўнай арганакаталітычнай рэакцыі паміж ізавалер'янавым альдэгідам і нітраэтыленам выкананы энантыселектыўны сінтэз (*S*)-1-((2,3-дыметылбутыл)сульфаніл)-5-феніл-1*H*-тэтразолу. Сінтэзаваны сульфен далей ва ўмовах рэакцыі Джулія-Качынскага быў спалучаны са стэроідным C_{22} -альдэгідам з утварэннем (2*Z*)-22-ена, аднаўленне якога дало кампестанавы стэроід з насычаным бакавым ланцугом, як у свінгайтэролу А. Раскрыццё 3 α ,5-цыклапрапанавага кальца ў стэроідным (2*Z*)-22-ене дазволіла атрымаць прыродны стэроід (*Z*)-22-дэгідракампестэрол [2-А, 7-А, 13-А].

3. Распрацавана новая методыка правядзення ўнутрымалекулярнай альдольнай кандэнсацыі 1,6- і 1,7-дыкетонаў пры дзеянні $\text{Mg}(\text{OMe})_2$, якая прадугледжвае выкарыстанне загадзя атрыманага рэагенту пры награванні ў талуоле. З дапамогай дадзенай рэакцыі з 6/6-біцыклічных злучэнняў былі сінтэзаваны 6/6/5- і 6/6/6-трыцыклы [4-А, 11-А].

4. Распрацаваны падыход да сінтэзу 6/6/5/7-тэтрацыклічнага вугляроднага шкілета свінгайтэролу А з цыс-спалучэннем калец АВ. Мадэльны тэтрацыкл быў атрыманы ў рацэмічным выглядзе з камерцыйна даступнага дыкетону Віланда-Мішэра (цыклы АВ). Ключавымі стадыямі сінтэзу з'яўляліся рэакцыя метатэзіса (канвергентны збор малекулы), перагрупоўка Кляйзена / дэкарбаніляванне (пабудова C_{13} -чацвярцічнага стэраэцэнтра), альдольная і енаваная рэакцыі (фарміраванне калец С і D адпаведна) [4-А, 5-А, 9-А, 11-А, 13-А, 14-А, 15-А].

5. Распрацаваны метады энантыселектыўнага сінтэзу транс-дэкаліну з замяшчальнікам у C_4 -становішчы, які можа быць пераўтвораны ў экза-метыленавы фрагмент праз паслядоўнасць рэакцый фотахімічнай дэкарбаксілятыўнай функцыяналізацыі / акіслення. Зыходным злучэннем у сінтэзе выступаў замешчаны дыкетон Хаяша-Пэрыша, 6/5-біцыклічная структура якога была пашырана ў 6/6-біцыкл з дапамогай рэакцыі Сіманса-Сміта і наступнага фотахімічнага раскрыцця атрыманага цыклапрапанолу. Указаны

транс-дэкалін быў выкарыстаны для атрымання 6/6/5-трыцыкла, які адпавядае ABC-фрагменту структуры свінгайтэролу А [3-А, 4-А, 5-А, 14-А, 15-А, 16-А].

Рэкамендацыі па практычным выкарыстанні вынікаў

Распрацаваны намі метады фарміравання стэроіднага C₂₀-стэраэцэнтра па рэакцыі Кулінковіча з лігандным абменам выкарыстоўвае ў якасці зыходных злучэнняў Δ^{20} -алкены, якія могуць быць лёгка атрыманы з камерцыйна даступных стэроідаў прэгнанавага шэрага. Як вынік, цыклапрапанольная стратэгія можа быць ужыта пры распрацоўцы частковага сінтэзу мэтавай малекулы, пачынаючы са стэроіду з C₂-бакавым ланцугом. У той жа час гэты падыход можа быць імплементаваны і ў рэтрасінтэтычны план поўнага сінтэзу патрэбнага тэрпену.

Другі метады пабудовы бакавога ланцуга дазваляе атрымліваць менавіта кампестанавыя стэроіды, структурнай асаблівасцю якіх з'яўляецца прысутнасць 24 α -метыльнай групы. Дадзены метады задзейнічае рэакцыю Джулія-Качынскага паміж лёгка даступным стэроідным C₂₂-альдэгідам і хіральным сульфонам, які змяшчае C₂₃-C₂₈ атамы будучай малекулы. Указаны сульфен быў сінтэзаваны намі ў энантыямерна чыстым выглядзе ў суб-грамовых колькасцях з дапамогай метаду, у аснове якога ляжыць арганакаталітычная рэакцыя паміж нітраэтыленам і ізавалер'янавым альдэгідам. Распрацаваная стратэгія фарміравання кампестанавага бакавога ланцуга можа быць ужыта ў поўных і частковых сінтэзах стэроідаў дадзенага шэрага, у тым ліку свінгайтэролу А.

Распрацаваны падчас працы падыход да фарміравання 6/6/5/7-сістэмы калец свінгайтэролу А можа быць выкарыстаны для сінтэзу розных аналагаў указанага стэроіду з мэтай даследавання іх біялагічнай актыўнасці, што ў будучыні можа прывесці да вынаходніцтва больш простых у плане сінтэзу і больш перспектыўных па фармакалагічным параметрам злучэнняў.

Таксама практычную значнасць мае распрацаваны метады энантыяселектыўнага сінтэзу транс-спалучанага 6/6-біцыклічнага вінілтрыфлату, прыгоднага для наступнай функцыяналізацыі. Указаны метады можа быць скарыстаны для атрымання транс-дэкалінаў, якія могуць прадстаўляць інтарэс як самі па сабе (прыродныя біялагічна актыўныя злучэнні хлорлісаклімід і дыхлорлісаклімід, лабданавыя дытэрпеноіды і г.д.), так і выступаць у ролі інтэрмедыятаў у поўных сінтэзах іншых малекул.

СПІС ПУБЛІКАЦЫЙ СУІСКАЛЬНІКА ВУЧОНАЙ СТУПЕНІ

Артыкулы ў рэцэнзаваных навуковых часопісах:

1-А. Barysevich M.V., **Kazlova V.V.**, Kukel A.G., Liubina A.I., Hurski A.L., Zhabinskii V.N., Khripach V.A. Stereoselective synthesis of α -methyl and α -alkyl ketones from esters and alkenes via cyclopropanol intermediates // *Chemical Communications*. – 2018. – Vol. 54, № 22. – P. 2800-2803.

2-А. Yakimchyk V.S., **Kazlova V.V.**, Hurski A.L., Savchenko R.G., Kostyleva S.A., Zhabinskii V.N., Khripach V.A. Enantioselective catalytic approach to the C₂₃–C₂₈ subunit of 24 α -methyl steroids // *Steroids*. – 2019. – Vol. 148. – P. 82-90.

3-A. Laktsevich-Iskryk M.V., Varabyeva N.A., **Kazlova V.V.**, Zhabinskii V.N., Khripach V.A., Hurski A.L. Visible-Light-Promoted Catalytic Ring-Opening Isomerization of 1,2-Disubstituted Cyclopropanols to Linear Ketones // *European Journal of Organic Chemistry*. – 2020. – Vol. 2020, № 16. – P. 2431-2434.

4-A. **Kazlova V.V.**, Hurski A.L. Synthetic studies toward Swinhoeisterol A: synthesis of the 6/6/5/7 tetracyclic core // *Tetrahedron Letters*. – 2024. – Vol. 134, 154840.

Артыкулы ў зборніках матэрыялаў навуковых канферэнцый:

5-A. Гурскі А.Л., Барысевіч М.В., **Казлова В.В.**, Лакцевіч-Іскрык М.В., Якімчык В.С., Крэч А.В., Рудовіч А.С., Вараб'ёва Н.А., Жабінскі У.М., Хрыпач У.А. Новыя сінтэтычныя метады – інструмент для атрымання новых біялагічна актыўных злучэнняў // *матэрыялы Міжнароднай навучна-практычнай канферэнцыі «Белорусские лекарства»: Минск, 10 – 11 октября 2019.* – Минск, 2019. – С. 50.

Тэзісы дакладаў канферэнцый:

6-A. Barysevich M.V., **Kazlova V.V.**, Kukel A.G., Liubina A.I., Hurski A.L., Zhabinskii V.N., Khripach V.A. Stereoselective synthesis of α -alkyl ketones from esters and alkenes via cyclopropanol intermediates // *Chemistry, structure and function of biomolecules: Book of Abstracts of the VI International conference, Minsk, 22-25 May 2018.* – Minsk, 2018. – P. 111-112.

7-A. **Kazlova V.V.**, Yakimchik V.S., Hurski A.L., Zhabinskii V.N., Khripach V.A. Enantioselective synthesis of (S)-2,3-dimethylbutan-1-ol // *Chemistry, structure and function of biomolecules: Book of Abstracts of the VI International conference, Minsk, 22-25 May 2018.* – Minsk, 2018. – P. 112-113.

8-A. Barysevich M.V., **Kazlova V.V.**, Kukel A.G., Liubina A.I., Hurski A.L., Zhabinskii V.N., Khripach V.A. Stereoselective synthesis of α -methylketones from esters and alkenes via cyclopropanol intermediates // *Balticum Organicum Syntheticum: Book of Abstracts of the International Conference on Organic Synthesis, Tallinn, Estonia, 1-4 July 2018.* – Tallinn, 2018. – P. 84.

9-A. **Kazlova V.V.**, Yakimchik V.S., Hurski A.L., Zhabinskii V.N., Khripach V.A. Synthetic studies toward Swinhoeisterol A // *Balticum Organicum Syntheticum: Book of Abstracts of the International Conference on Organic Synthesis, Tallinn, Estonia, 1-4 July 2018.* – Tallinn, 2018. – P. 85.

10-A. Barysevich M.V., **Kazlova V.V.**, Kukel A.G., Liubina A.I., Hurski A.L., Zhabinskii V.N., Khripach V.A. Stereoselective synthesis of α -methylketones from esters and alkenes via cyclopropanol intermediates // *Isoprenoids: Book of Abstracts of the 24th International Conference, Bialystok, Poland, 9-12 September 2018.* – Bialystok, 2018. – P. 86.

11-A. **Kazlova V.V.**, Yakimchik V.S., Kukel A.G., Liubina A.I., Hurski A.L., Zhabinskii V.N., Khripach V.A. Synthetic studies toward Swinhoeisterol A // *Isoprenoids: Book of Abstracts of the 24th International Conference, Bialystok, Poland, 9-12 September 2018.* – Bialystok, 2018. – P. 87.

12-А. **Казлова В.В.**, Барысевіч М.В., Гурскі А.Л. Выкарыстанне цыклапрапанольнай стратэгіі ў фармаванні бакавых ланцугоў стэроідаў // Молодежь в науке – 2018: Тезисы докладов XV Международной научной конференции молодых ученых, Минск, Беларусь, 29 октября – 1 ноября 2018 г. – Минск, 2018. – С. 198.

13-А. Якімчык В.С., **Казлова В.В.**, Гурскі А.Л. Сінтэз АВС-трыцыклічнага інтэрмедыята і С23-С26 фрагмента Свінгаэйтэролу А // Молодежь в науке – 2018: Тезисы докладов XV Международной научной конференции молодых ученых, Минск, Беларусь, 29 октября – 1 ноября 2018 г. – Минск, 2018. – С. 209.

14-А. **Kazlova, V.V.**, Yakimchik V.S., Rudovich A.S., Varabyeva N.A., Krech A.V., Zhabinskii V.N., Khripach V.A., Hurski A.L. Synthesis of the tetracyclic core of Swinhoeisterol A // ISySyCat-2019: Book of abstracts of the International Symposium on Synthesis and Catalysis ISySyCat-2019, Evora, Portugal, 3-6 September 2019. – Evora, 2019. – P. 202.

15-А. **Kazlova, V.V.**, Yakimchik V.S., Rudovich A.S., Varabyeva N.A., Krech A.V., Zhabinskii V.N., Khripach V.A., Hurski A.L. Method for the construction of the tetracyclic core of the cytotoxic steroid Swinhoeisterol A // Молодежь в науке – 2019: Тезисы докладов XVI Международной научной конференции молодых ученых, Минск, Беларусь, 14 – 17 октября 2019. – С. 515.

16-А. **Kazlova, V.V.**, Rudovich A.S., Varabyeva N.A., Krech A.V., Zhabinskii V.N., Khripach V.A., Hurski A.L. Recent advances in the development of the convergent strategy for the total synthesis of Swinhoeisterol A // Молодежь в науке – 2020: Тезисы докладов XVII Международной научной конференции молодых ученых, Минск, Беларусь, 22 – 25 сентября 2020 г. – Минск, 2020. – С. 477.

Шовец

РЭЗІЮМЭ

Казлова Вольга Віктараўна

Распрацоўка метадаў пабудовы структурных элементаў свінгаэйтэролу А

Ключавыя словы: свінгаэйтэрол А, поўны сінтэз, кампестанавы стэроід, рэакцыя Кулінковіча, цыклапрапанолы, стэрэаселектыўны сінтэз, рэакцыя Джулія-Качынскага, дыкетон Віланда-Мішэра, дыкетон Хаяша-Пэрыша, дэкарбаксіляванне.

Мэта працы: распрацоўка стратэгіі фарміравання структурных элементаў цытатаксічнага стэроіду свінгаэйтэролу А.

Метады даследавання: сучасныя метады прэпаратыўнага арганічнага сінтэзу, ЯМР-спектраскапія, ІЧ-спектраскапія, ВЭВХ, газавая хромаціграфія / мас-спектраметрыя, вымярэнне аптычнага вярчэння.

Атрыманыя вынікі і іх навізна: быў распрацаваны метады пабудовы бакавога ланцуга стэроідаў па рэакцыі Кулінковіча з лігандным абменам з выкарыстаннем складаных эфіраў і стэроідных Δ^{20} -алкенаў у якасці зыходных злучэнняў. Дадзены падыход дазваляе сфарміраваць стэроідны C_{20} -стэрэацэнтр з канфігурацыяй як у прыродных прадуктаў. Гэта стратэгія была ўжыта ў сінтэзе кампестанавы стэроіду б-дэоксакатастэролу. Паралельна быў распрацаваны альтэрнатыўны шлях пабудовы кампестанавы бакавога ланцуга на аснове рэакцыі Джулія-Качынскага. Неабходны для рэакцыі хіральны сульфен (C_{23} - C_{28} фрагмент) быў сінтэзаваны з дапамогай энантыяселектыўнай арганакаталітычнай рэакцыі паміж нітраэтыленам і ізавалер'янавым альдэгідам. Дадзеным метадам быў атрыманы прыродны стэроід (*Z*)-22-дэгідракампестэрол.

Пачынаючы з дыкетону Віланда-Мішэра, быў здзейснены сінтэз мадэльнага злучэння з 6/6/5/7-сістэмай калец як у свінгаэйтэролу А. Таксама з C_4 -функцыяналізаванага дыкетону Хаяша-Пэрыша быў атрыманы транс-дэкалін, C_4 -замышчальнік якога можа быць пераўтвораны ў экза-метыленавы фрагмент праз паслядоўнасць рэакцый фотахімічнай дэкарбаксіляцыі функцыяналізацыі / акіслення. Дадзены транс-дэкалін быў выкарыстаны для атрымання 6/6/5-трыцыкла, які адпавядае АВС-фрагменту структуры свінгаэйтэролу А.

Рэкамендацыі па выкарыстанню: сінтэз аналагаў свінгаэйтэролу А з мэтай даследавання іх біялагічнай актыўнасці. Сінтэз замешчаных транс-дэкалінаў як інтэрмедыятаў у сінтэзе больш складаных структур, а таксама злучэнняў з патэнцыйнай актыўнасцю. Сінтэз кампестанавы стэроідаў.

Галіна выкарыстання: арганічная хімія, хімія прыродных злучэнняў.

SUMMARY

Kazlova Volha Viktaravna

Development of methods for the construction of structural elements of swinhoeisterol A

Keywords: swinhoeisterol A, total synthesis, campestane steroid, Kulinkovich reaction, cyclopropanols, stereoselective synthesis, Julia-Kocienski reaction, Wieland-Miescher diketone, Hajos-Parrish diketone, decarboxylation.

The aim of the work: development of strategies for the formation of key structural elements of a cytotoxic steroid swinhoeisterol A.

Methods of investigation: modern methods of preparative organic synthesis, NMR-spectroscopy, IR-spectroscopy, HPLC, GC-MS, optical rotation measurements.

Results and their novelty: method for steroidal side-chain construction by a Kulinkovich reaction with ligand exchange starting from esters and steroidal Δ^{20} -alkenes was developed. This reaction proceeds diastereoselectively and yields products with C₂₀-natural configuration. The strategy was applied for the synthesis of a campestane steroid 6-deoxocathasterone. At the same time alternative method for the campestane side-chain construction by Julia-Kocienski reaction was developed. Chiral sulfone (C₂₃-C₂₈ fragment) used in this reaction was obtained enantioselectively in the organocatalytic reaction between nitroethylene and isovaleric aldehyde. By this method a natural steroid (*Z*)-22-dehydrocampesterol was prepared.

Starting from Wieland-Miescher diketone a model substance possessing 6/6/5/7-ring system of swinhoeisterol A was synthesized. In addition, a C₄-functionalized Hajos-Parrish diketone was converted to a trans-decalin with a substituent at C₄-position that can be transformed to an exo-methylene moiety through decarboxylative functionalization / oxidation sequence. This trans-decalin was employed for the synthesis of 6/6/5-tricycle bearing ABC-fragment of swinhoeisterol A.

Recommendations for use: synthesis of analogues of swinhoeisterol A with the aim of evaluation of their biological activity. Synthesis of substituted trans-decalines as intermediates in the synthesis of more complex structures and also as compounds with potential activity. Synthesis of campestane steroids.

Fields of application: organic chemistry, chemistry of natural substances.

РЕЗЮМЕ

Козлова Ольга Викторовна

Разработка методов построения структурных элементов свингоэстера А

Ключевые слова: свингоэстерол А, полный синтез, кампестановый стероид, реакция Кулинковича, циклопропанола, стереоселективный синтез, реакция Джулия-Кочинского, дикетон Виланда-Мишера, дикетон Хаяша-Перриша, декарбоксилирование.

Цель работы: разработка стратегий формирования структурных элементов цитотоксичного стероида свингоэстера А.

Методы исследования: современные методы препаративного органического синтеза, ЯМР-спектроскопия, ИК-спектроскопия, ВЭЖХ, газовая хроматография / масс-спектрометрия, измерение оптического вращения.

Полученные результаты и их новизна: был разработан метод построения боковой цепи стероидов по реакции Кулинковича с лигандным обменом с использованием сложных эфиров и Δ^{20} -алкенов в качестве исходных соединений. Этот подход позволяет сформировать стероидный C_{20} -стереоцентр с конфигурацией как у природных продуктов. Данная стратегия была применена в синтезе кампестанового стероида 6-деоксокатастерона. Параллельно был разработан альтернативный путь построения кампестановой боковой цепи, в основе которого лежит реакция Джулия-Кочинского. Необходимый для реакции хиральный сульфон (C_{23} - C_{28} фрагмент) был синтезирован с помощью энантиселективной органокаталитической реакции между нитроэтиленом и изовалерьяновым альдегидом. Данным методом был получен природный стероид (Z)-22-дегидрокампестерол.

С использованием дикетона Виланда-Мишера в качестве исходного соединения был выполнен синтез модельного соединения с 6/6/5/7-системой колец как у свингоэстера А. Также из C_4 -функционализированного дикетона Хаяша-Перриша был получен транс-декалин, C_4 -заместитель которого может быть преобразован в экзо-метиленовый фрагмент с помощью последовательности реакций фотохимической декарбоксилирующей функционализации / окисления. Данный транс-декалин был использован в синтезе 6/6/5-трицикла, соответствующего ABC-фрагменту структуры свингоэстера А.

Рекомендации по использованию: синтез аналогов свингоэстера А с целью исследования их биологической активности. Синтез замещённых транс-декалинов как интермедиатов в синтезе более сложных структур, а также соединений с потенциальной активностью. Синтез кампестановых стероидов.

Область применения: органическая химия, химия природных соединений.