УДК 547.917 + 547.728

ХИРАЛЬНЫЕ БЛОКИ ДЛЯ ПРОСТАНОИДОВ ТОПОЛОГИИ 7-ОКСАБИЦИКЛО[2.2.1]ГЕПТАНА

© 2019 г. З. Р. Валиуллина[a], Н. А. Иванова[a], О. В. Шитикова[b, **], М. С. Мифтахов[a, *]

[a] *ФГБУН «Уфимский Институт химии УФИЦ РАН», 450054, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, пр. Октября 69*
**e-mail: regi_79@mail.ru; bioreg@anrb.ru*

[b] *ФГБОУ ВО «Уфимский государственный нефтяной технический университет», 450062, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Космонавтов 1*
***e-mail: ovs11@mail.ru*

Поступила в редакцию 15 марта 2019 г.
После доработки 31 мая 2019 г.
Принята к публикации 31 мая 2019 г.

Осуществлен синтез метил-(*Z*)-3-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-(2-метокси-2-оксоэтил)-3,4-изопропилидендиокситетрагидрофурил]-2-пропеноата и изучена его реакция внутримолекулярной карбоциклизации. Показано, что данная реакция гладко и быстро протекает при действии *t*-BuOK в ТГФ с образованием трициклов с *транс*-ориентированными боковыми метокси- и метоксикарбонилметильными заместителями. Предложена постадийная схема образования метил-(1*R*,2*R*,6*S*,7*R*,8*R*,9*R*)-9-(2-метокси-2-оксоэтил)-4,4-диметил-3,5,10-триоксатрицикло[5,2,1,$0^{2,6}$]декан-8-карбоксилата и метил-(1*R*,2*R*,6*S*,7*R*,8*S*,9*S*)-9-(2-метокси-2-оксоэтил)-4,4-диметил-3,5,10-триоксатрицикло[5,2,1,$0^{2,6}$]декан-8-карбоксилата с *транс*-расположением боковых заместителей. Наблюдаемый стереохимический результат реакции интерпретирован как следствие эпимеризации в C^1- и C^4-центрах метил-(*Z*)-3-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-(2-метокси-2-оксоэтил)-3,4-изопропилидендиокситетрагидрофурил]-2-пропеноата, что в итоге приводит к циклизуемым β,β'-*цис*-диастереомеру метил-(*Z*)-3-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-(2-метокси-2-оксоэтил)-3,4-изопропилидендиокситетрагидрофурил]-2-пропеноата и соответствующему α,α′-*цис*-диастереомеру, ведущему к метил-(1*R*,2*R*,6*S*,7*R*,8*S*,9*S*)-9-(2-метокси-2-оксоэтил)-4,4-диметил-3,5,10-триоксатрицикло[5,2,1,$0^{2,6}$]декан-8-карбоксилату.

Ключевые слова: D-рибоза, метоксикарбонилметилентрифенилфосфоран, реакция Виттига, внутримолекулярная карбоциклизация, функционализированные 7-оксабицикло[2.2.1]гептаны.

DOI: 10.1134/S0514749219080111

Хиральные функционализированные аддукты Дильса-Альдера фурана с активированными диенофилами использованы в синтезе простаноидов топологии 7-оксабицикло[2.2.1]гептана [1], кантаридина [2], замещенных циклогексанов [3] и др. [4]. Нами синтезирован новый ключевой блок **1** для SQ-27986 – агониста простагландиновых DP-рецепторов, эффективно снижающего внутриглазное давление и ингибирующего агрегацию тромбоцитов (схема 1) [5].

Разработанный подход к бициклу **1** из С-гликозида **2** поясняет схема 2. Ключевой стадией подхода является внутримолекулярная анионотропная циклизация по Михаэлю диэфира **3**, полученного олефинированием альдегида **4** [6] из ацетонида **2** [7–10], метоксикарбонилметилентрифенилфосфораном (**5**). Вначале реакцией Виттига альдегида **4** с фосфораном **5** в CH_2Cl_2 при комнатной температуре с умеренным выходом была получена *Z,E*-изомерная смесь **3** в соотношении 1:1.

С учетом литературных данных и полученных нами предварительных результатов о предпочти-

Схема 1.

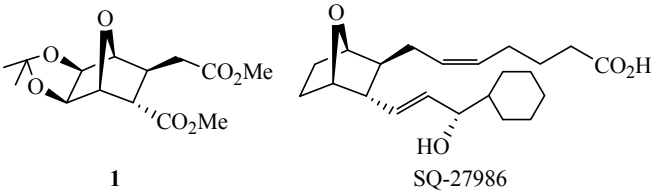
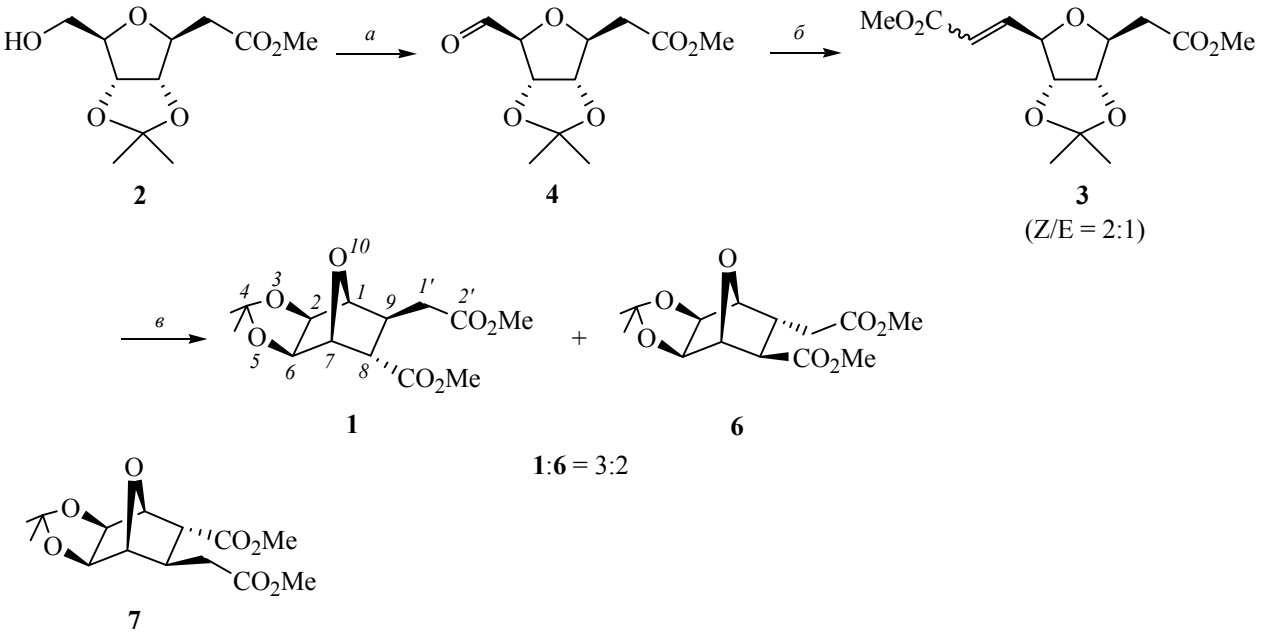


Схема 2.

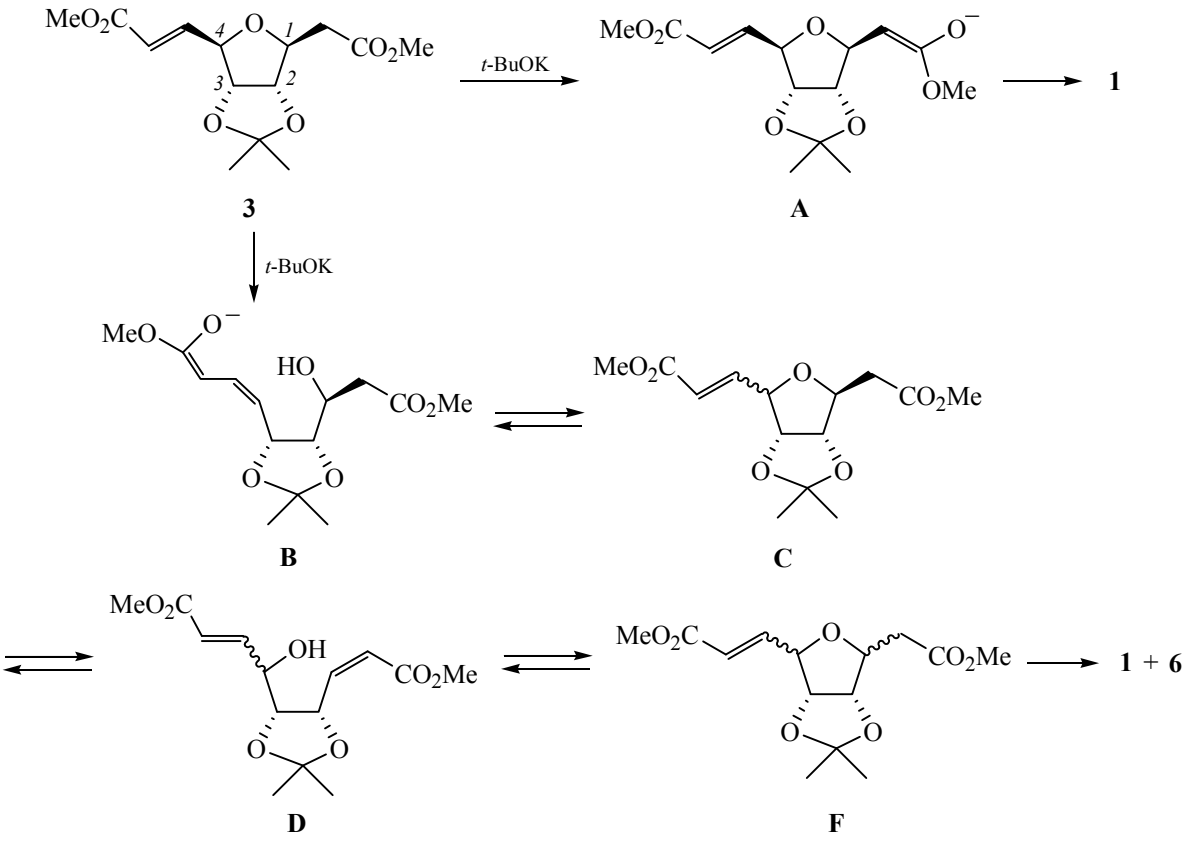


а, CrO_3, Py, CH_2Cl_2, 20°C, 15 мин; *б*, $Ph_3P{=}CHCO_2Me$ (**5**), MeOH, –78°C, 1 ч (40% из 2); *в*, *t*-BuOK, ТГФ, 0°C, 15 мин.

тельности использования в реакциях внутримолекулярной циклизации *Z*-изомера **3** дальнейшие исследования были направлены на повышение селективности олефинирования в сторону образования *Z*-изомера **3**. При проведении реакции Виттига альдегида **4** с фосфораном **5** в MeOH при –78°C [11] нам удалось достигнуть *Z/E* соотношения, равного 2:1. После хроматографического разделения на колонке с SiO_2 каждый изомер соединения **3** был введен в реакцию циклизации. При этом *E*-изомер **3** не вступал в реакцию циклизации, а продукт циклизации *Z*-изомера **3**, полученный с выходом 52 %, представлял собой смесь 2 бициклических соединений **1** и **6** (3:2, ЯМР ^{1}H). Критерием установления стереохимии молекул служили величины константы спин-спинового взаимодействия (КССВ) протонов H^2, H^6 и H^8, H^9. Величины $J_{2,6}$ 10.9 Гц и $J_{2,6}$ 10.0 Гц соединений **1** и **6** соответственно свидетельствуют об *экзо*-ориентации 2,6-ацетонидной группы. О *транс*- (или *эндо*-*экзо*)-расположении боковых заместителей свидетельствуют $J_{8,9}$ 4.5 Гц и $J_{8,9}$ 5.4 Гц (лит. данные [12]: $J_{экзо,эндо}$ 2.5–5.0 Гц, $J_{диэндо}$ 9–9.5 Гц, $J_{диэкзо}$ 12.5 Гц). Основной изомер **1** имеет *эндо*-CO_2Me-, *экзо*-CH_2CO_2Me-ориентацию заместителей, что соответствует стереохимии в целевом соединении SQ-27986; минорный изомер **6** – *экзо*-CO_2Me-, *эндо*-CH_2CO_2Me-ориентацию. Данное отнесение изомеров сделано на основании сопоставления химических сдвигов рассматриваемых протонов в спектрах ЯМР ^{1}H и химических сдвигов атомов $C^{1'}$, C^2 и <u>C</u>OOMe, C^6 в спектрах ЯМР ^{13}C. Изомер **1** с 8-*эндо*,9-*экзо*-расположением заместителей имеет сильнопольный сдвиг сигнала H^9 и более слабопольные сдвиги сигналов $C^{1'}$, C^2 и H^8 по сравнению с 8-*экзо*,9-*эндо*-изомером **6** благодаря разным 1,3-*цис*-взаимодействиям в молекуле. Дополнительным доказательством стереохимического отнесения изомеров служит КССВ протонов H^9 и H^8 с узловыми протонами H^1 и H^7соответственно. В случае *эндо*-ориентации заместителя при C^8 протон *экзо*-H^8 резонирует в виде дублета дублетов с $J_{7,8}$ 5.8 Гц, в то время как протон *эндо*-H^9 не имеет КССВ с узловым протоном H^1, что согласуется с литературными данными [12].

Объяснение образования бициклов **1** и **6** с *транс*-расположением заместителей при C^8 и C^9 заключается в следующем. На пути к соединению **1** генерируемый из эфира **3** карбанион **A** инициирует внутримолекулярную циклизацию с сохранением конфигурации при C^4. В образовании **6** необходима инверсия в C^4- и C^1-центрах соединения **3**. Постадийный маршрут к **6** поясняет схема 3. Здесь генерируется диенолят B, следующие за этим стадии циклизации и дециклизации **A→B→C→D→F** приводят к изомерной смеси **F**, в которой циклизуются лишь 1,4-*цис*-изомеры с образованием **1** и

Схема 3.



6. При этом кажущаяся возможной в этой «ситуации» структура **7** исключается из рассмотрения, поскольку она энантиомерна соединению **1** (схема 2).

Таким образом, нами продемонстрирована возможность внутримолекулярной карбоциклизации полученного из D-рибозы блока **3** с выходом к ожидаемым оптически активным трициклам, представляющим интерес в качестве ключевых синтонов в синтезе аналогов простаноидов с 7-оксабицикло[2.2.1]гептановым остовом, полигидроксициклогексенов и др.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ИК спектры сняты на спектрофотометре «Shimadzu IRPrestige-21» (Япония) в пленке или вазелиновом масле. Спектры ЯМР записаны на спектрометре Bruker AM-300 (Германия) [рабочие частоты 300.13 (^{1}H) и 75.47 (^{13}C) МГц] в $CDCl_3$, в спектре ЯМР ^{13}C за внутренний стандарт принято значение сигналов $CDCl_3$ (δ_C 77.00 м.д.), в спектре ЯМР ^{1}H за внутренний стандарт принято значение сигналов остаточных протонов в $CDCl_3$ (δ_H 7.27 м.д.). Углы вращения измерены на поляриметре «Perkin-Elmer 341 M» (США). Элементный анализ выполнен на CHNS-анализаторе «Evro-EA 3000» (Италия). Протекание реакций контролировали методом ТСХ на пластинах «Sorbfil» (Россия) с обнаружением веществ с помощью 10% раствора анисового альдегида в этаноле с добавкой серной кислоты. Очистка растворителей осуществлена по стандартным методикам [13]. Исходное соединение было синтезировано из коммерчески доступной D-рибозы фирмы «Lancaster» согласно [7–10]. Продукты синтеза выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле фирмы Macherey–Nayel (Германия) (30–60 г адсорбента на 1 г вещества).

Превращение C-гликозида 2 в олефины *Z*-3 и *E*-3. К раствору 25 мл безводного CH_2Cl_2 и 1.64 мл безводного пиридина добавляли 1.01 г (10.1 ммоль) растертого CrO_3 в течение 10 мин в атмосфере аргона и перемешивали смесь 40 мин, добавляли по каплям раствор 0.20 г (0.80 ммоль) спирта **2** в 2 мл безводного CH_2Cl_2. Реакционную смесь перемешивали 20 мин и выливали в холодный насыщенный

раствор $NaHCO_3$. Органический слой отделяли, из водного слоя продукт экстрагировали CH_2Cl_2. В объединенные органические экстракты добавляли 1.00 г SiO_2, активированного угля и перемешивали 15 мин, затем добавляли Na_2SO_4, перемешивали 10 мин, фильтровали, упаривали.

а. К раствору сырого альдегида **4** в 10 мл CH_2Cl_2 порциями добавляли 0.40 г (1.20 ммоль) метоксикарбонилметилентрифенилфосфорана (**5**) при комнатной температуре и перемешивали 15 мин. После концентрирования раствора остаток хроматографировали на SiO_2 (петролейный эфир – этилацетат, 95:5). Получали 0.048 г (20%) смеси олефинов ***Z*-3** и ***E*-3** в соотношении 1:1 (ЯМР H^1).

б. К раствору сырого альдегида **4** в 10 мл MeOH порциями добавляли 0.40 г (1.20 ммоль) метоксикарбонилметилентрифенилфосфорана (**5**) при –78°C и перемешивали 1 ч. После концентрирования раствора остаток хроматографировали на SiO_2 (петролейный эфир-этилацетат, 95:5). Получали 0.064 г (26.6%) *Z*-олефина ***Z*-3** и 0.032 г (13.3%) *E*-олефина ***E*-3**.

Метил-(*Z*)-3-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-(2-метокси-2-оксоэтил)-3,4-изопропилидендиокси-тетрагидрофурил]-2-пропеноат (*Z*-3). R_f 0.48 (петролейный эфир–этилацетат, 7:3, 3 прогона), $[\alpha]_D^{20}$ –34.4° (*c* 0.45, $CHCl_3$). ИК спектр, ν, $см^{-1}$: 832 (*цис* HC=CH), 1730, 1740 (C=O). Спектр ЯМР ^1H ($CDCl_3$), δ, м.д. (*J*, Гц): 1.34 с (3H, Me), 1.61 с (3H, Me), 2.61 д.д (1H, $H^{1''A}$, $^3J_{1''A,5'}$ 7.2, $^2J_{1''A,1''B}$ 15.6), 2.70 д.д (1H, $H^{1''B}$, $^3J_{1''B,5'}$ 5.7, $^2J_{1''A,1''B}$ 15.6), 3.72 с (3H, OMe), 3.75 с (3H, OMe), 4.38 д.д.д (1H, $H^{5'}$, $^3J_{5',4'}$ 3.4, $^3J_{5'1''B}$ 5.7, $^3J_{5',1''A}$ 7.2), 4.54 м (2H, $H^{3'}$, $H^{4'}$), 5.48 д.д.д (1H, $H^{2'}$, $^4J_{2',2}$ 1.6, $^3J_{2',3'}$ 3.3, $^3J_{2',3}$ 7.7), 5.91 д.д (1H, H^2, $^4J_{2,2'}$ 1.6, $^3J_{2,3}$ 11.7), 6.18 д.д.д (1H, H^3, $^3J_{3,2'}$ 7.7, $^3J_{3,2}$ 11.7). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.д.: 25.69 (Me), 27.39 (Me), 38.31 ($C^{1''}$), 51.69 (OMe), 51.96 (OMe), 81.00 ($C^{5'}$), 81.14 ($C^{2'}$), 84.58 ($C^{4'}$), 86.57 ($C^{3'}$), 114.53 ($C^{i\text{-}Pr}$), 121.62 (C^2), 146.97 (C^3), 165.84 (C=O), 170.77 (C=O). Найдено, %: C 55.94; H 6.75. $C_{14}H_{20}O_7$. Вычислено, %: C 55.99; H 6.71.

Метил-(*E*)-3-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-(2-метокси-2-оксоэтил)-3,4-изопропилидендиокси-тетрагидрофурил]-2-пропеноат (*E*-3). R_f 0.54 (петролейный эфир–этилацетат, 7:3, 3 прогона), $[\alpha]_D^{20}$ +3.4° (*c* 1.0, $CHCl_3$). ИК спектр, ν, $см^{-1}$: 935 (*транс* HC=CH), 1714, 1735 (C=O). Спектр ЯМР ^1H ($CDCl_3$), δ, м.д. (*J*, Гц): 1.33 с (3H, Me), 1.55 с (3H, Me), 2.63 д.д (1H, $H^{1''A}$, $^3J_{1''A,5'}$ 6.7, $^2J_{1''A,1''B}$ 15.8), 2.70 д.д (1H, $H^{1''B}$, $^3J_{1''B,5'}$ 5.7, $^2J_{1''B,1''A}$ 15.8), 3.72 с (3H, OMe), 3.74 с (3H, OMe), 4.36 д.д.д (1H, $H^{5'}$, $^3J_{5',4'}$ 3.9, $^3J_{5',1''B}$ 5.7, $^3J_{5',1''A}$ 6.7), 4.49 м (2H, $H^{3'}$, $H^{4'}$), 4.75 м (1H, $H^{2'}$), 6.08 д.д (1H, H^2, $^4J_{2,2'}$ 1.5, $^3J_{2,3}$ 15.7), 6.96 д.д.д (1H, H^3, $^3J_{3,2'}$ 4.6, $^3J_{3,2}$ 15.7). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.д.: 25.51 (Me), 27.39 (Me), 38.07 ($C^{1''}$), 51.72 (OMe), 51.92 (OMe), 80.82 ($C^{5'}$), 83.27 ($C^{2'}$), 84.20 ($C^{4'}$), 84.55 ($C^{3'}$), 115.11 ($C^{i\text{-}Pr}$), 121.56 (C^2), 144.62 (C^3), 166.43 (C=O), 170.65 (C=O). Найдено, %: C 55.94; H 6.75. $C_{14}H_{20}O_7$. Вычислено, %: C 55.99; H 6.71.

Взаимодействие олефинов *Z*-3 и *E*-3 с *t*-BuOK. *а*. К раствору 0.19 г (0.62 ммоль) олефинов ***Z*-3** и ***E*-3** в 10 мл безводного ТГФ добавляли 0.1 г (0.92 ммоль) *t*-BuOK при 0°C. Реакционную смесь перемешивали 20 мин и отфильтровывали. После концентрирования раствора на роторном испарителе остаток разбавляли этилацетатом, промывали H_2O, насыщенным раствором NaCl, сушили Na_2SO_4. После упаривания раствора и очистки остатка колоночной хроматографией на SiO_2 (петролейный эфир–этилацетат, 95:5) получали 0.047 г (25%) смеси бициклов **1**, **6** в соотношении 3:2 (ЯМР H^1) и 0.019 г (10%) исходного олефина ***E*-3**.

б. В аналогичных условиях из 0.12 г (0.39 ммоль) *Z*-изомера ***Z*-3** получали 0.062 г (52%) смеси бициклов **1**, **6** в соотношении 3:2 (ЯМР ^1H).

Метил-(1*R*,2*R*,6*S*,7*R*,8*R*,9*R*)-9-(2-метокси-2-оксоэтил)-4,4-диметил-3,5,10-триокса-трицикло-[5,2,1,0^{2,6}]декан-8-карбоксилат (1). R_f 0.51 (петролейный эфир–этилацетат, 7:3, 2 прогона), $[\alpha]_D^{20}$ +28.3° (*c* 0.82, $CHCl_3$). ИК спектр, ν, $см^{-1}$: 1150 (C–O–C), 1714, 1740 (C=O). Спектр ЯМР ^1H ($CDCl_3$), δ, м.д. (*J*, Гц): 1.28 с (3H, Me), 1.65 с (3H, Me), 2.35 д.д (1H, $H^{1'A}$, $^3J_{1'A,9}$ 10.0, $^2J_{1'A,1'B}$ 17.6), 2.57 д.д (1H, $H^{1'B}$, $^3J_{1'B,9}$ 10.0, $^2J_{1'B,1'A}$ 17.6), 2.45 м (1H, H^9), 2.63 д.д (1H, H^8, $^3J_{8,9}$ 4.5, $^3J_{8,7}$ 5.8), 3.67 с (3H, OMe), 3.73 с (3H, OMe), 4.20 с (1H, H^1), 4.33 д (1H, H^6, $^3J_{6,2}$ 10.9), 4.36 д (1H, H^2, $^3J_{2,6}$ 10.9), 4.55 д (1H, H^7, $^3J_{7,8}$ 5.8). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.д.: 25.00 (Me), 25.79 (Me), 37.34 ($C^{1'}$), 37.98 (C^9), 50.09 (C^8), 51.75 (OMe), 52.24 (OMe), 79.30 (C^2), 79.97 (C^6), 81.50 (C^1), 84.18 (C^7), 111.48 ($C^{i\text{-}Pr}$), 171.24 (C=O), 172.03 (C=O). Найдено, %: C 55.95; H 6.77. $C_{14}H_{20}O_7$. Вычислено, %: C 55.99; H 6.71.

Метил-(1*R*,2*R*,6*S*,7*R*,8*S*,9S)-9-(2-метокси-2-оксоэтил)-4,4-диметил-3,5,10-триокса-трицикло-[5,2,1,0^{2,6}]декан-8-карбоксилат (6). R_f 0.36 (петролейный эфир–этилацетат, 7:3, 2 прогона), $[\alpha]_D^{20}$ –18.1° (*c* 1, $CHCl_3$). ИК спектр, ν, $см^{-1}$: 1185 (C–O–C),

1715, 1749 (C=O). Спектр ЯМР ^{1}H ($CDCl_3$), δ, м.д. (*J*, Гц): 1.29 с (3H, Me), 1.47 с (3H, Me), 2.03 д (1H, H^8, $^3J_{8,9}$ 5.4), 2.38 д.д (1H, $H^{1'A}$, $^3J_{1'A,9}$ 8.6, $^2J_{1'A,1'B}$ 15.7), 2.52 д.д (1H, $H^{1'B}$, $^3J_{1'B,9}$ 8.6, $^2J_{1'B,1'A}$ 15.7), 2.80 т.т (1H, H^9, $^3J_{9,8}$ 5.4, $^3J_{9,4}$ 5.4, $^3J_{9,1'A}$ 8.6, $^3J_{9,1'B}$ 8.6), 3.70 с (3H, OMe), 3.72 с (3H, OMe), 4.30 д (1H, H^6, $^3J_{6,2}$ 10.0), 4.50 д (1H, H^2, $^3J_{2,6}$ 10.0), 4.62 с (1H, H^7), 4.99 д (1H, H^1, $^3J_{1,9}$ 5.4). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ, м.д.: 25.20 (Me), 25.82 (Me), 34.31 ($C^{1'}$), 38.75 (C^9), 48.56 (OMe), 51.75 (OMe), 53.37 (C^8), 78.41 (C^2), 80.98 (C^6), 81.79 (C^7), 81.96 (C^1), 111.86 ($C^{i\text{-}Pr}$), 171.44 (C=O), 172.31 (C=O).

БЛАГОДАРНОСТИ

Анализы выполнены на оборудовании ЦКП «Химия» УфИХ РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена по теме АААА-А17-117011910032-4 госзадания.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Vogel P., Cossy J., Plument J., Arjona O. *Tetrahedron*. **1999**, *55*, 13521. doi 10.1016/S0040-4020(99)00845-5
2. Baba Y., Hirukawa N., Tanohira N., Sodeoka M .*J. Am. Chem. Soc*. **2003**, *125*, 9740. doi 10.1021/ja034694y
3. Mueller R.H., Wang S., Pansegrau P.D., Jannotti J.Q., Poss M.A., Thottathil J.K., Singh J., Humora M.J., Kissick T.P., Boyhan B. *Org. Proc. Res. Dev*. **1997**, *1*, 14. doi 10.1021/op960034k
4. Misra R.N., Brown B.R., Han W.Ch., Harris D.N., Hedberg A., Webb M.L., Hall S.E. *J. Med. Chem*. **1991**, *34*, 2882. doi 10.1021/jm00113a030
5. Seiler S., Brassard C.L., Federichi M.E. *Prostaglandins*. **1990**, *40*, 119. doi 10.1016/0090-6980(90)90078-A
6. Chir J., Wub P., Zou W., BhasinM., Juang W.-Fu, Guo Ch.-Qi, Wu A.-T. *Carbohydr. Res*. **2009**, *344*, 1639. doi 10.1016/j.carres.2009.05.029
7. Ohrui H., Jones G.H., Moffatt J.G., Maddox M.L., Christensen A.T., Byram S.K. *J. Am. Chem. Soc*. **1975**, *97*. 4602. doi 10.1021/ja00849a023
8. Carstensen E.V., Duyustee H.I., Van der Marel G.A., Van Boom J.H., Nielsen J., Overkleeft H.S., Overhand M. *J. Carbohydr. Chem*. **2003**, *22*, 241. doi 10.1081/CAR-120021703
9. Иванова Н.А., Валиуллина З.Р., Шитикова О.В., Мифтахов М.С.*Изв. АН. Сер. хим*. **2005**, *54*, 2610. [Ivanova, N.A., Valiullina, Z.R., Shitikova, O.V., Miftakhov M.S. *Russ. Chem. Bull*. **2005**, *54*, 2698.] doi 10.1007/s11172-006-0179-1
10. Иванова Н.А., Валиуллина З.Р., Шитикова О.В., Мифтахов М.С. *ЖОрХ*. **2006**, *42*, 1713. [Ivanova, N.A., Valiullina, Z.R., Shitikova, O.V., Miftakhov M.S. *Russ. J. Org. Chem*. **2006**, *42*, 1701.] doi 10.1134/S1070428006110169
11. Krief A., Dumont W. *Tetrahedron Lett*. **1988**, *29*, 1083. doi 10.1016/0040-4039(88)85341-3
12. Pretsch E., Clerc T., Seibl J., Simon W. *Spectral Data for Structure Determination of Organic Compounds*. Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo: Springer-Verlag, **1983**. 265.
13. Гордон А., Форд Р. *Спутник химика*. М.: Мир, **1976**. 542.

Chiral Blocks for Prostanoids of 7-Oxabicyclo[2.2.1]heptane Topology

Z. R. Valiullina[a], N. A. Ivanova[a], O. V. Shitikova[b, **], M. S. Miftakhov[a, *]

[a] *Ufa Institute of Chemistry UFRS RAS, 450054, Russia, Republic of Bashkortostan, Ufa, pr. Oktyabrya 69*
**e-mail: bioreg@anrb.ru*

[б] *Ufa State Petroleum Technological University, 450062, Russia, Republic of Bashkortostan, Ufa, St. Kosmonavtov 1*
***e-mail:ovs11@mail.ru*

Received March 15, 2019; revised May 31, 2019; accepted May 31, 2019

Methyl-(*Z*)-3-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-(2-methoxy-2-oxoethyl)-3,4-isopropylidenedioxytetrahydro-furyl]-2-propenoate was synthesized and its intramolecular carbacyclization reaction was studied. This reaction proceeds smoothly and quickly under the action of *t*-BuOK in THF, leading to three cycles with *trans*-oriented methoxy and methoxycarbonylmethyl side substituents. A stepwise route for the formation of methyl-(1*R*,2*R*,6*S*,7*R*,8*R*,9*R*)-9-(2-methoxy-2-oxoethyl)-4,4-dimethyl-3,5,10-trioxatricyclo [5,2,1,$0^{2,6}$]decane-8-carboxylate and methyl-(1*R*,2*R*,6*S*,7*R*,8*S*,9*S*)-9-(2-methoxy-2-oxoethyl)-4,4-dimethyl-3.5,10-trioxatricyclo[5,2,1,$0^{2,6}$]decane-8-carboxylate with *trans* position of side substitutes is proposed. The observed stereochemical result of the reaction is interpreted as a consequence of epimerization in the C^1 and C^4 centers of methyl-(*Z*)-3-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-(2-methoxy-2-oxoethyl)-3,4-isopropylidenedioxytetrahydrofuryl]-2-propenoate which ultimately leads to the cyclizable β,β′-cis-diastereomer of methyl-(*Z*)-3-[(2*R*,3*R*,4*S*,5*S*)-5-(2-methoxy-2-oxoethyl)-3,4-isopropylidene-dioxytetrahydrofuryl]-2-propenoate and the corresponding α,α′-cis diastereomer leading to methyl-(1*R*,2*R*,6*S*,7*R*,8*S*,9*S*)-9-(2-methoxy-2-oxoethyl)-4,4-dimethyl-3,5,10-trioxatricyclo[5,2,1,$0^{2,6}$]decane-8-carboxylate.

Keywords: D-ribose, methoxycarbonylmethylenetriphenylphosphorane, Wittig reaction, intramolecular carba-cyclization, functionalized 7-oxabicyclo [2.2.1] heptanes