

УДК 547.917

DOI: 10.31040/2222-8349-2020-0-1-41-44

АДДУКТ ДИЛЬСА-АЛЬДЕРА ЛЕВОГЛЮКОЗЕНОНА С ИЗОПРЕНОМ И ПРОДУКТ ПЕРЕГРУППИРОВКИ ЕГО ДВОЙНОЙ СВЯЗИ В ПОДХОДАХ К ИРИДОИДАМ

© Ю.А. Халилова, Л.Х. Файзуллина, Ф.А. Валеев

Использование левоглюкозенона в тонком органическом синтезе основано на его высокой реакционной активности, сочетающейся с надежной стереоконтролирующей способностью в различных превращениях. Получаемые в одну стадию аддукты Дильса-Альдера левоглюкозенона и 1,3-диенов, содержащие в своей структуре фрагменты циклогексена и углеводного остатка, являются привлекательными объектами для исследования возможности их использования в синтезе циклопентаноидов, в частности соединений иридоидной топологии. Ранее в нашей лаборатории были разработаны способы сокращения циклогексенового кольца в циклопентановый в аддуктах Дильса-Альдера левоглюкозенона с 1,3-бутадиеном, пипериленом, циклопентадиеном. В продолжение исследований по синтезу иридоидов нами изучена возможность использования в качестве исходных субстратов аддукта Дильса-Альдера левоглюкозенона с изопреном и продукта перегруппировки его двойной связи. В отличие от предыдущих подходов, в которых кетогруппу аддуктов Дильса-Альдера левоглюкозенона и 1,3-диенов использовали в виде диоксоланов, в этой работе описаны возможности прямого озонолитического расщепления двойной связи с целью сокращения синтетической последовательности схемы и непосредственного использования кетогруппы в реакции альдольной конденсации. Так, из термического аддукта в результате последовательных стадий: озонлиза, окисления по Джонсу, этерификации и внутримолекулярной альдольной конденсации синтезирован циклопентанон, *цис*-сочлененный с пираном. В этих условиях каталитический аддукт Дильса-Альдера левоглюкозенона и изопрена приводил к трудноидентифицируемым продуктам реакции. В продолжение исследований нами изучена перегруппировка двойной связи в каталитическом аддукте, из которого озонлизом двойной связи с последующими стадиями окисления и этерификации получили дикетозэфир, имеющий родственное иридоидам строение. Попытка получения циклопентанового производного из дикетозэфира по реакции Мак-Мурри действием $TiCl_3$ -Zn/Cu оказалось безуспешной. Тогда как внутримолекулярная альдольная конденсация в присутствии DBU (1,8-дiazобикарбодиазепин-7-ена) привела к циклогексанону, аннелированному пирановым циклом. Таким образом, на основе аддуктов Дильса-Альдера левоглюкозенона и изопрена получены трициклические соединения, ключевые соединения в синтезе иридоидов и их аналогов.

Ключевые слова: левоглюкозенон, аддукты Дильса-Альдера, альдольная конденсация, аналоги иридоидов.

Введение. Использование левоглюкозенона в тонком органическом синтезе основано на его высокой реакционной активности, сочетающейся с надежной стереоконтролирующей способностью в различных превращениях [1–2]. Получаемые в одну стадию аддукты Дильса-Альдера левоглюкозенона и 1,3-диенов [3–5], содержащие в своей структуре фрагменты циклогексена и углеводного остатка, являются привлекательными объектами для исследования возможности их использования в синтезе циклопентаноидов, в частности соединений иридоидной топологии [6].

Результаты и обсуждение. Ранее в нашей лаборатории были разработаны способы сокращения циклогексенового кольца в циклопентановый в аддуктах Дильса-Альдера левоглюкозенона с 1,3-бутадиеном, пипериленом, циклопентадиеном путем разрыва двойной связи и последующей внутримолекулярной альдольной конденсации полученных диальдегидов, а также перегруппировки эпоксипроизводных аддуктов по Вагнеру-Меервейну обработкой $BF_3 \cdot Et_2O$ и фотолизом [7–12].

В продолжение исследований по синтезу иридоидов на основе аддуктов Дильса-Альдера

ХАЛИЛОВА Юлия Александровна – к.х.н., Уфимский Институт химии УФИЦ РАН,

e-mail: sinvmet@anrb.ru

ФАЙЗУЛЛИНА Лилия Халитовна – к.х.н., Уфимский Институт химии УФИЦ РАН,

e-mail: sinvmet@anrb.ru

ВАЛЕЕВ Фарид Абдуллович – д.х.н., Уфимский Институт химии УФИЦ РАН, e-mail: valfar@anrb.ru

мы изучили возможность использования в качестве исходного субстрата малоизученных в этом направлении «изопреновых» аддуктов **1a** и **1b** [4,5] (рис. 1).

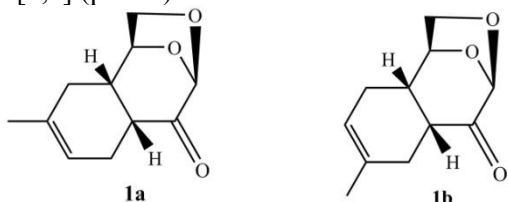


Рис. 1 «Изопреновые» аддукты **1a** и **1b**

В отличие от предыдущих подходов [7-12], в которых кетогруппу аддуктов Дильса-Альдера левоглокозенона и 1,3-диенов использовали в виде диоксоланов, мы изучили возможности прямого озонолитического расщепления двойной связи в кетонах **1a,b** с целью сокращения синтетической последовательности схемы и непосредственного использования кетогруппы в реакции альдольной конденсации.

Озонолиз каталитического аддукта **1a** и последующая обработка озонидов Me_2S привели к нестабильному соединению, предполагаемому альдегиду, попытка окисления которого по Джонсу привела к образованию трудноидентифицируемых полярных продуктов. С другой стороны, из термического аддукта **1b** по аналогичным превращениям удалось осуществить синтез эфира **3**. Дикетоальдегид **2** в чистом виде выделить не удалось – при хроматографировании на SiO_2 происходила деструкция соединения с образованием нескольких продуктов (ТСХ). Поэтому до стадии получения стабильного дикетоэфира **3** промежуточные продукты

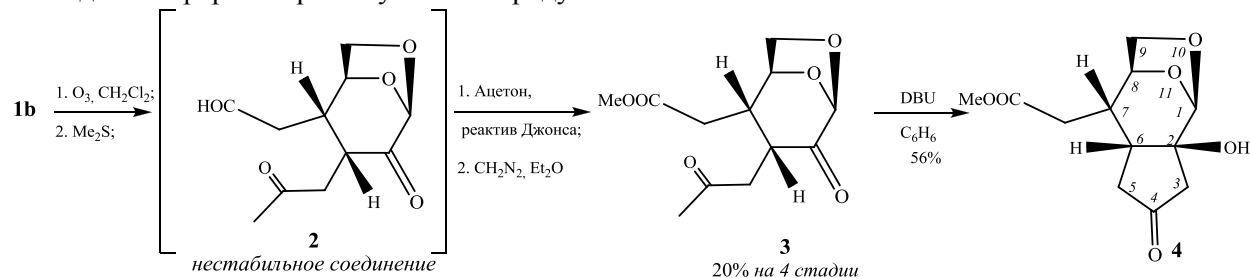


Рис. 2. Синтез циклопентанона **4**

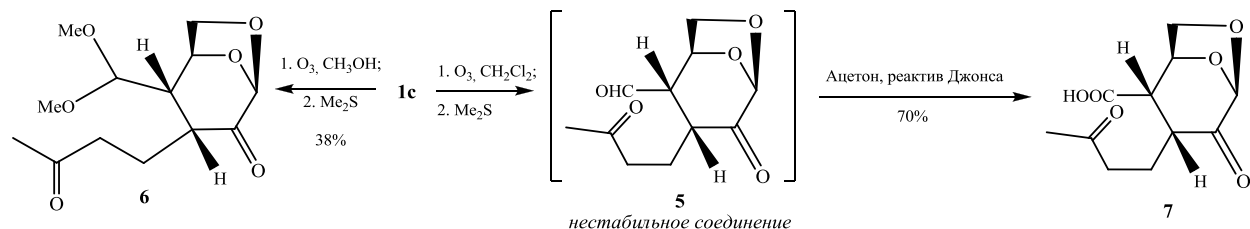


Рис. 4. Продукты озонлиза **1c**

не выделяли. Реакцию внутримолекулярной альдольной конденсации соединения **3** провели в бензоле в присутствии каталитического количества 1,8-дiazобисцикло[5.4.0]-ундец-7-ена (DBU); желаемый продукт – циклопентанон **4** выделили с выходом 56% (рис. 2).

В продолжение исследований в этой области мы решили изучить возможность изомеризации двойной связи в аддукте **1a**, при положительном исходе которой открывается возможность выхода к соединению, имеющему родственное иридоидам строение. Кроме того, озонлиз двойной связи с последующими стадиями окисления и этерификации являются коротким путем создания этого фрагмента иридоида. Изомеризацию двойной связи в соединении **1a** осуществили путем ультразвукового облучения в бензоле в присутствии *p*-TsOH и выделили аддукт **1c** с выходом 87% (рис. 3).

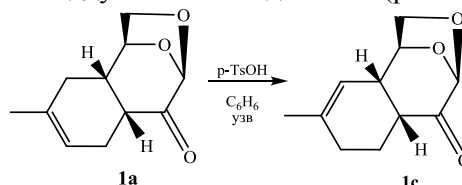


Рис. 3. Изомеризация двойной связи в соединении **1a**

Так, пропускание озono-кислородной смеси через раствор изомеризованного аддукта **1c** в CH_2Cl_2 при -60°C и последующая обработка продуктов озонлиза Me_2S привели к предполагаемому нестабильному дикетоальдегиду **5**. В отличие от этого реакция в MeOH в этих же условиях дала стабильный дикетоацеталь **6**, который был идентифицирован (рис. 4).

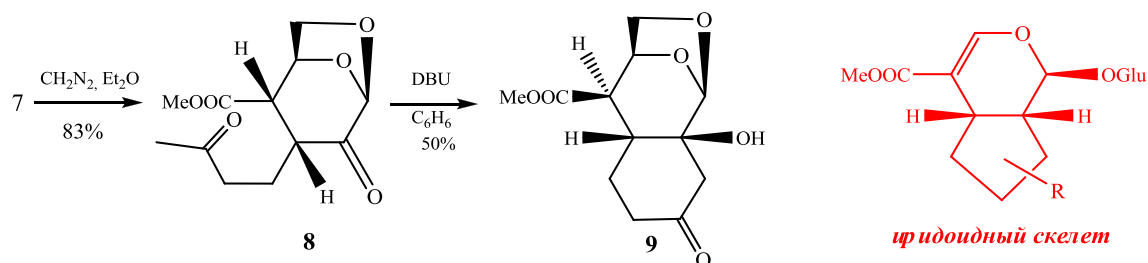


Рис. 5. Синтез дикетона **8** и его внутримолекулярная циклизация

Окисление полученного дикарбонильного соединения **5** KMnO_4 или пиридинийдихроматом (PDC) сопровождалось значительным осмолением, а окисление по Джонсу гладко приводило к кислоте **7**, этерификацией которой диазометаном получили желаемый дикетозфир **8**. Дикетон **8** является перспективным соединением, из которого в одну стадию по реакции Мак-Мурри можно было бы получить циклопентановое производное, что позволяло завершить построение иридоидного скелета. К сожалению, кипячение раствора дикетозфира **8** в диметоксиэтаноле под действием Zn/Cu в присутствии TiCl_3 приводило к трудно идентифицируемым продуктам реакции. Попытка осуществления внутримолекулярной альдольной конденсации в дикетоне **8** действием *t*-BuOK в *t*-BuOH, $\text{LiClO}_4\text{-Et}_3\text{N}$ в толуоле, приводила к осмолению реакционной смеси, а при обработке CF_3COOH или тетраметилгуанидином (TMG) в CH_2Cl_2 дикетозфир **7** оставался инертным. Циклогексанон, аннелированный пирановым циклом **9**, получили в бензоле в присутствии каталитического количества DBU (1,8-дiazобисцикло[5.4.0]-ундец-7-ена) (рис. 5).

Таким образом, на основе аддуктов Дильса-Альдера левоглюкозенона и изопрена получены трициклические соединения, ключевые соединения в синтезе аналогов иридоидов.

Работа выполнена по теме № АААА-А17-117011910022-5 Госзадания.

Литература

1. Мифтахов М.С., Валеев Ф.А., Гайсина И.Н. Левоглюкозенон: свойства, реакции и использование в тонком органическом синтезе // Успехи химии. 1993. № 62. С. 92–936.
2. Sarotti A.M., Zanardi M.M., Spanevello R.A., Suárez A.G. Recent applications of levoglucosenone as chiral synthon // Curr. Org. Synthesis. 2012. V. 9. P. 439–459.

3. Валеев Ф.А., Гайсина И.Н., Мифтахов М.С. Реакции [4+2]-циклоприсоединения левоглюкозенона с пипериленом // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1996. № 10. С. 2584.
4. Isobe M., Fukami N., Nishikava N. Synthesis of chiral cyclohexanes from levoglucosenone and its application to an indole alkaloid reserpine // Heterocycles. 1987. № 25. P. 521.
5. Валеев Ф.А., Гайсина И.Н., Мифтахов М.С. Необычайная региоселективность в реакции Дильса-Альдера изопрена с левоглюкозеноном // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1996. № 8. С. 2047.
6. Мнацаканян В.А. Иридоидные гликозиды // Ереван, 1986. 187 с.
7. Биктагиров И.М., Файзуллина Л.Х., Салихов Ш.М., Валеев Ф.А. Некоторые превращения аддуктов левоглюкозенона и 1,3-диенов в подходах к иридоидам // Бутлеровские сообщения. 2015. Т. 42, № 4. С. 41–47.
8. Исакова М.М., Биктагиров И.М., Файзуллина Л.Х., Сафаров М.Г., Салихов Ш.М., Валеев Ф.А. Региоконтроль конденсации по Дикману 3,4-бис(метоксикарбонилметил) производного левоглюкозенона. 2014. Т. 50. С. 114–117.
9. Salikhov Sh.M., Safarov M.G., Valeev F.A. Regiocontrol of Dieckmann condensation of 3,4-bismethoxycarbonylmethyl derivative of levoglucosenone // Russ. J. Org. Chem. 2014. V. 50. P. 105–109.
10. Биктагиров И.М., Файзуллина Л.Х., Салихов Ш.М., Сафаров М.Г., Валеев Ф.А. Трансформация циклогексенового фрагмента в циклопентановый в аддуктах Дильса-Альдера левоглюкозенона и 1,3-диенов // Ж. Оп. Х. 2015. Т. 51. С. 1457–1463.
11. Биктагиров И.М., Файзуллина Л.Х., Салихов Ш.М., Валеев Ф.А. Сужение циклогексенового кольца в аддукте Дильса-Альдера левоглюкозенона и пиперилена // Ж. Оп. Х. 2016. Т. 52. С. 1476–1482.
12. Biktairov I.M., Faizullina L.Kh., Salikhov Sh.M., Galin F.Z., Valeev F.A. Photochemical rearrangement of 5,6-epoxy derivatives of the Diels–Alder adduct of levoglucosenone and piperylene // Mendeleev Comm. 2017. V. 27. P. 237–239.
13. Биктагиров И.М., Каримова Р.Д., Файзуллина Л.Х., Валеев Ф.А. Направленный синтез гликозидов иридоидного типа на основе левоглюкозенона // Бутлеровские сообщения. 2017. Т. 50, № 6. С. 18–21.

References

1. Miftakhov M.S., Valeev F.A., Gaisina I.N. Levoglucosenone: Properties, reactions and application in fine organic synthesis. *Adv. Chem.*, 1993, no. 62, pp. 92–936.
2. Sarotti A.M., Zanardi M.M., Spanevello R.A., Suárez A.G. Recent applications of levoglucosenone as chiral synthon. *Curr. Org. Synthesis*, 2012, vol. 9, pp. 439–459.
3. Valeev F.A., Gaisina I.N., Miftakhov M.S. Reaction of [4+2]-cycloaddition of levoglucosenone to piperylene. *Russ. Chem. Bull.*, 1996, no. 10, p. 2584.
4. Isobe M., Fukami N., Nishikava N. Synthesis of chiral cyclohexanes from levoglucosenone and its application to an indole alkaloid reserpine. *Heterocycles*, 1987, no. 25, p. 521.
5. Miftakhov M.S., Gaisina I.N., Valeev F.A. Unusual regioselectivity in a Diels-Alder reaction of isoprene with levoglucosenone. *Russ. Chem. Bull.*, 1996, vol. 45, pp. 1942–1944.
6. Mnatsakanyan V.A. Iridoid glycosides. Erevan, 1986. 187 p.
7. Biktagirov I.M., Faizullina L.Kh., Salihov Sh.M., Valeev F.A. Some transformation of adducts of levoglucosenone and 1,3-dienin approaches to iridoides. *Butlerov Comm.*, 2015, vol. 42, no. 4, pp. 41–47.
8. Iskhakova M.M., Biktagirov I.M., Faizullina L.Kh., Valeev F.A. Regiocontrol of Dieckmann condensation of 3,4-bismethoxycarbonylmethyl derivative of levoglucosenone. *Russ. J. Org. Chem.*, 2014, vol. 50, pp. 105–109.
9. Salikhov Sh.M., Safarov M.G., Valeev F.A. Regiocontrol of Dieckmann condensation of 3,4-bismethoxycarbonylmethyl derivative of levoglucosenone // *Russ. J. Org. Chem.* 2014. V. 50. P. 105–109.
10. Biktagirov I.M., Faizullina L.Kh., Salikhov Sh.M., Valeev F.A. Transformation of the cyclohexene fragment in the Diels–Alder adducts of levoglucosenone with 1,3-dienes into cyclopentane. *Russ. J. Org. Chem.*, 2015, vol. 51, no. 10, pp. 1457–1463.
11. Biktagirov I.M., Faizullina L.Kh., Salikhov Sh.M., Valeev F.A. Contraction of the cyclohexene ring in the Diels–Alder adduct of levoglucosenone with piperylene. *Russ. J. Org. Chem.*, 2016, vol. 52, pp. 1468–1474.
12. Biktagirov I.M., Faizullina L.Kh., Salikhov Sh.M., Galin F.Z., Valeev F.A. Photochemical rearrangement of 5,6-epoxy derivatives of the Diels–Alder adduct of levoglucosenone and piperylene. *Mendeleeev Comm.*, 2017, vol. 27, pp. 237–239.
13. Biktagirov I.M., Faizullina L.Kh., Salikhov Sh.M., Valeev F.A. Directed synthesis of glycosides of iridoid type on the basis of levoglucosenone. *Butlerov Comm.*, 2017, vol. 50, no. 6, pp. 18–21.

DIELS-ALDER ADDUCT OF LEVOGLUCOSENONE WITH ISOPRENE AND THE PRODUCT OF REARRANGEMENT OF ITS DOUBLE BOND IN APPROACHES TO IRIDOIDS

© Yu.A. Khalilova, L.Kh. Faizullina, F.A. Valeev

Ufa Institute of Chemistry – Subdivision of the Ufa Federal Research Centre
of the Russian Academy of Sciences,
69, prospect Oktyabrya, 450054, Ufa, Russian Federation

The use of levoglucosenone in fine organic synthesis is based on its high reactive activity, combined with reliable stereo-monitoring ability in various transformations. The Diels-Alder adducts of levoglucosenone and 1,3-dienes obtained in one stage, containing fragments of cyclohexene and carbohydrate residue in their structure, are attractive objects for studying the possibility of their use in the synthesis of cyclopentanoids, in particular, compounds of iridoid topology. Earlier in our laboratory, methods were developed in ways of reducing of the cyclohexene ring to cyclopentane in Diels-Alder adducts of levoglucosenone with 1,3-butadiene, piperylene, cyclopentadiene. In continuation of studies on the synthesis of iridoids, we studied the possibility of using as the initial substrates of the Diels-Alder adduct of levoglucosenone with isoprene and the product of rearrangement of its double bond. Unlike previous approaches, in which the ketogroup of Diels-Alder adducts of levoglucosenone and 1,3-dienes was used as dioxolans, this paper describes the possibilities of direct ozonolytic cleavage of the double bond in order to reduce the synthetic sequence of the scheme and directly use the ketogroup in the aldol condensation reaction. So, from a thermal adduct as a result of successive stages: ozonolysis, Jones oxidation, esterification, and intramolecular aldol condensation, cyclopentanone *cis*-articulated with pyran was synthesized. Under these conditions, the catalytic Diels-Alder adduct of levoglucosenone and isoprene led to hardly identifiable reaction products. In continuation of the studies, we studied the rearrangement of the double bond in the catalytic adduct from which the double-bond ozonolysis followed by the subsequent stages of oxidation and esterification produced a diketooester having an iridoid-related structure. An attempt to obtain a cyclopentane derivative from a diketooester by the McMurry reaction, by the action of $\text{TiCl}_3\text{-Zn/Cu}$, was unsuccessful. Whereas intramolecular aldol condensation in the presence of DBU (1,8-diazobicyclo [5.4.0]-undec-7-ene) led to cyclohexanone annelated with a pyran cycle. Thus, on the basis of Diels-Alder adducts of levoglucosenone and isoprene, tricyclic compounds, key compounds in the synthesis of iridoids and their analogues, were obtained.

Key words: levoglucosenone, Diels-Alder adducts, aldol condensation, iridoid analogues.