

УДК 547.917

DOI: 10.31040/2222-8349-2019-0-4-74-77

СИНТЕЗ ХИРАЛЬНЫХ ЛАКТОНОВ ИЗ АДДУКТОВ МИХАЭЛЯ ЛЕВОГЛЮКОЗЕНОНА С ЦИКЛОГЕКСАНОНОМ

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

Лактоны среднего и большого размеров цикла представляют собой класс органических соединений, обладающих широким спектром биологической активности. Они проявляют противомикробную, противовоспалительную, фунгицидную, противоопухолевую, антибиотическую и другие виды активности. Учитывая их значимость, но при этом труднодоступность из природных источников, разработка методов синтеза нативных лактонов на основе левоглюкозенона важна в плане поиска новых и эффективных аналогов. Ранее нами разработана двухстадийная схема синтеза лактонов среднего и большого размеров из аддуктов Михаэля левоглюкозенона и циклоалканонов, включающая раскрытие 1,6-ангидромостика действием HCl-MeOH и последующее расщепление C-C-связи в промежуточных кеталах. Для расширения методологии синтеза лактонов из левоглюкозенона изучен альтернативный способ получения нонано-9-лактонов из диастереомерных аддуктов Михаэля левоглюкозенона с циклогексаноном **1a,b** и его бидиоксоланового производного. Ключевую стадию раскрытия 1,6-ангидромостика осуществили действием As₂O в присутствии ZnCl₂. Так, реакция аддукта **1a,b** сопровождалась одновременной енолизацией и внутримолекулярной циклизацией в дигидропиран. Последующим озонолитическим расщеплением двойной связи и обработкой продуктов озонлиза Me₂S синтезирован замещенный в ω-положении нонано-9-лактон. Учитывая тот факт, что γ- и δ-лактоны, конденсированные с центральным карбо- или гетероциклическим фрагментом, вносят существенный вклад в биологическую активность соответствующего природного соединения, мы изучили возможности превращения углеводного остатка в бидиоксолановых производных аддукта Михаэля левоглюкозенона и циклогексанона в δ-лактон. 1,6-Ангидромостик раскрыли действием ZnCl₂ в As₂O. Полученные ацетаты **5a,b** перевели в ключевые кетали **6a,b** в MeOH в присутствии MeONa. Синтез целевого лактона реализовали в результате последовательных стадий защиты ацетального центра в лактолах **6a,b** действием TBSCl, расщепления мостиковой C-C-связи в силанах **9a,b** действием PCC, снятия TBS-защиты в лактоне **10a,b** и окисления ацетального центра в соединениях **11a,b**. Таким образом, в результате исследования осуществлены синтезы нонано-9-лактонов, перспективных для изучения взаимосвязи структура–активность в ряду полученных лактонов из левоглюкозенона.

Ключевые слова: левоглюкозенон, аддукты Михаэля, ацетали, кетали, лактоны, дилактоны, окислительный разрыв C-C-связи.

Ранее нами была разработана двухстадийная схема синтеза лактонов среднего и большого размеров из аддуктов Михаэля левоглюкозенона и циклоалканонов, включающая раскрытие 1,6-ангидромостика действием HCl-MeOH и последующее расщепление C-C-связи в промежуточных кеталах [1–3].

Для расширения методологии синтеза лактонов из левоглюкозенона, мы изучили озонолитический способ получения нонано-

9-лактона из аддуктов **1a,b**. Так, в отличие от [1–3], 1,6-ангидромостик в аддуктах Михаэля **1a,b** раскрыли действием As₂O в присутствии ZnCl₂: реакция сопровождалась одновременной енолизацией и внутримолекулярной циклизацией в дигидропиран **2**. Озонолитическим расщеплением двойной связи в соединении **2** и обработкой озонидов Me₂S синтезировали лактон **3** с выходом 74% (рис. 1).

ТАГИРОВ Артур Ринатович, 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

ХАЛИЛОВА Юлия Александровна – 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

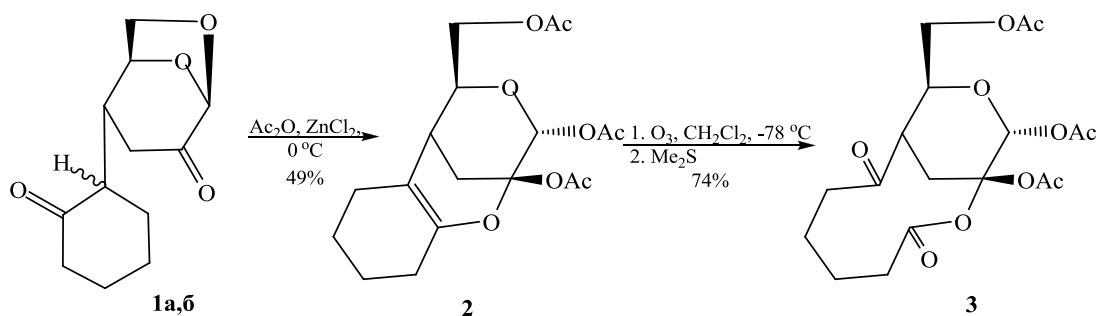


Рис. 1. Синтез лактона **3** из аддукта **1a,b**

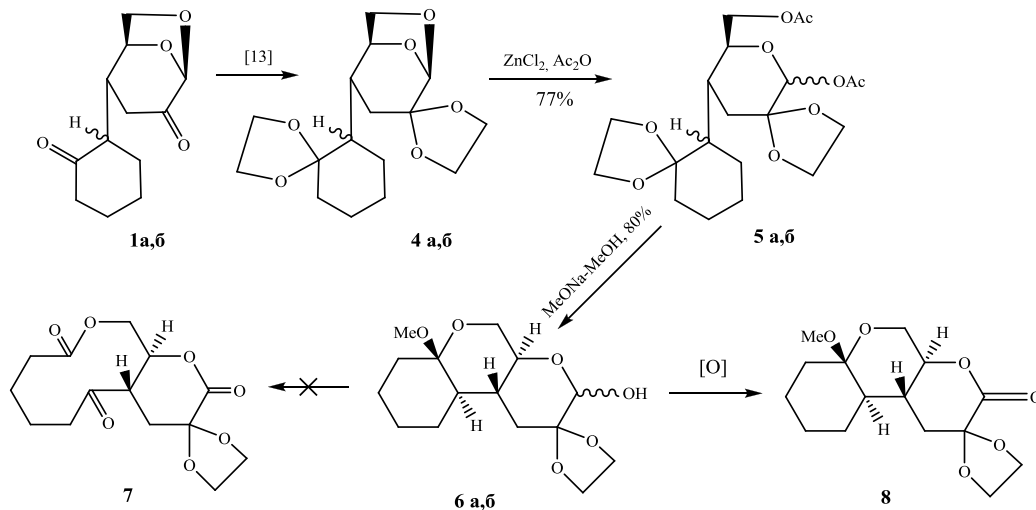


Рис. 2. Синтез кеталей **6a,b**; возможные пути их дальнейших трансформаций

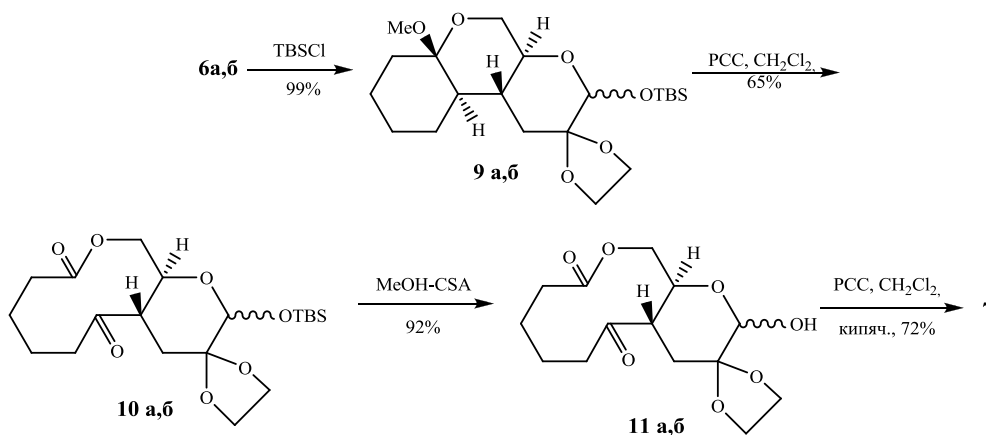


Рис. 3. Синтез целевого лактона **7**

Учитывая тот факт, что γ - и δ -лактоны, конденсированные с центральным карбо- или гетероциклическим фрагментом, вносят существенный вклад в биологическую активность соответствующего природного соединения [4–12], мы изучили возможности превращения углеводного остатка в аддуктах Михаэля лево-глюкозенона и циклогексанона в δ -лактон.

Для этого в дикетонах **1a,b** кетогруппы защитили в виде диоксоланов **4a,b** [13] и после

раскрытия 1,6-ангидромостика действием ZnCl_2 в Ac_2O получили ацетаты **5a,b** (рис. 2). Полученные ацетаты без выделения перевели в MeOH в присутствии MeONa в кетали **6a,b**. Соединения **6a,b** являются ключевыми для синтеза дилактона **7**.

Так, на первый взгляд, одновременно протекающие стадии расщепления мостиковой C-C-связи в хромановом фрагменте действием реагентов на основе CrO_3 [1–3] и окисления

гидроксильной группы при ацетальном центре могли привести к целевому дилактону **7**. К сожалению, обработкой диастереомерных ацеталей **6a,б** РСС или по Коллинзу не удалось осуществить одновременное окисление, но с хорошими выходами выделили δ -лактон **8**. Попытка окисления ацеталей **4a,б** действием Br_2 в растворе диоксан–вода завершилась образованием сложной смеси продуктов реакции. Повторная обработка индивидуального δ -лактона **8** в кипящем CH_2Cl_2 избытком РСС также не привела к желаемому результату – дилактону **7**, соединение **8** оставалось инертным (рис. 2).

Синтез целевого лактона **7** удалось осуществить в результате последовательных стадий защиты ацетального центра в лактолах **6a,б** действием TBSCl , расщепления мостиковой С–С-связи в силанах **9a,б** действием РСС, снятия TBS-защиты в лактоне **10a,б** и окисления ацетального центра в соединениях **11a,б** (рис. 3).

Таким образом, в результате исследования осуществлены синтезы нонано-9-лактонов, перспективных для изучения взаимосвязи структура–активность в ряду полученных лактонов из левоглюкозенона.

Анализы выполнены на оборудовании ЦКП «Химия» УфИХ УФИЦ РАН г.Уфа. Работа выполнена по теме № АААА-А17-117011910022-5 госзадания.

Литература

1. Халилова Ю.А., Спирихин Л.В., Салихов Ш.М., Валеев Ф.А. Элеутезиды и их аналоги. V. Лактоны среднего и большого размера циклов на основе левоглюкозенона // Ж. Оп. X. 2014. Т. 50, № 1. С. 117–127.
2. Тагиров А.Р., Файзуллина Л.Х., Салихов Ш.М., Валеев Ф.А. Левоглюкозенон в синтезе хирального бензодеканолида // Бултеровские сообщения. 2014. Т. 39, № 10. С. 48–50.
3. Faizullina L.Kh., Khalilova Y.A., Salikhov Sh.M., Valeev F.A. Stereocontrolled synthesis of (9S)-ketodecanolide on the basis of Michael adducts obtained from levoglucosenone and cyclohexanone // Chem. Heterocycl. Compd. 2018. V. 54. P. 598–603.
4. Fraga B.M. Natural sesquiterpenoids // Natural Product Reports. 1994. V. 11. P. 533–554.
5. Collins I. Saturated and unsaturated lactones // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1999. V. 1. P. 1377–1396.
6. Blay G., Cardona M.L., Garcia B., Pedro J.R. Functionality transfer from c6 to C8 in sesquiterpenes. Synthesis of 8-epi-Ivangustin and 8-epi-Isoivangustin

from santonin // J. Org. Chem. 1991. V. 56, № 21. P. 6172–6175.

7. Blay G., Cardona M.L., Garcia B., Pedro J.R. Synthesis of various natural 8,12-elenanolides from artemisin // Tetrahedron. 1989. V. 45, № 1. P. 5925–5934.

8. Patel R.M., Puranik V.G., Argade N.P. Regio- and stereoselective selenium dioxide allylic oxidation of (E)-dialkylalkylidene succinates to (Z)-allylic alcohols: Synthesis of natural and unnatural butenolides // Org. Biomol. Chem. 2011. V. 9. P. 6312–6322.

9. Girard A., Greck Ch., Genet J.P. Rapid syntheses of 3-amino-5-hydroxymethyl- γ -lactones from L-allylglycine // Tetrahedron Letters. 1998. V. 39, № 24. P. 4259–4260.

10. Mehl F., Bombarda I., Vanthuyn N., Faure R., Gaydou E.M. Hemisynthesis and odour properties of d-hydroxy-c-lactones and precursors derived from linalool // Food Chemistry. 2010. V. 121, № 1. P. 98–104.

11. Negishi E., Kotora M. Regio- and stereoselective synthesis of γ -alkylidene butenolides and related compounds // Tetrahedron. 1997. V. 53. P. 6707–6738.

12. Grieco P.A., Nishizawa M., Burke S.D., Marinovic N. Total synthesis of (\pm)-vernolepin and (\pm)-vernomenin // J. Am. Chem. Soc. 1976. V. 98, № 6. P. 1612–1613.

13. Галимова Ю.С., Тагиров А.Р., Файзуллина Л.Х., Салихов Ш.М., Валеев Ф.А. Дифференциация кетогрупп в аддуктах Михаэля левоглюкозенона и циклогексанона // Ж. Оп. X. 2017. V. 53, № 3. P. 377–383.

References

1. Khalilova Yu.A., Spirikhin L.V., Salikhov Sh.M., Valeev F.A. Eleutezides and their analogs. V. Lactones of medium- and large-sized cycles on the basis on levoglucosenone. Russ. J. Org. Chem., 2014, vol. 50, no. 1, pp. 125–135.
2. Tagirov A.R., Faizullina L.Kh., Salikhov Sh.M., Valeev F.A. Levoglucosenone in the synthesis of chiral benzodecanolide. Butlerov Comm, 2014, vol. 39, no. 10, pp. 48–50.
3. Faizullina L.Kh., Khalilova Y.A., Salikhov Sh.M., Valeev F.A. Stereocontrolled synthesis of (9S)-ketodecanolide on the basis of Michael adducts obtained from levoglucosenone and cyclohexanone. Chem. Heterocycl. Compd., 2018, vol. 54, pp. 598–603.
4. Fraga B.M. Natural sesquiterpenoids. Natural Product Reports, 1994, vol. 11, pp. 533–554.
5. Collins I. Saturated and unsaturated lactones. J. Chem. Soc., Perkin Trans., 1999, vol. 1, pp. 1377–1396.
6. Blay G., Cardona M.L., Garcia B., Pedro J.R. Functionality transfer from c6 to C8 in sesquiterpenes. Synthesis of 8-epi-Ivangustin and 8-epi-Isoivangustin from santonin. J. Org. Chem., 1991, vol 56, no. 21, pp. 6172–6175.

7. Blay G., Cardona M. L., Garcia B., Pedro J.R. Synthesis of various natural 8,12-elemanolides from artemisin. *Tetrahedron*, 1989, vol. 45, no. 18, pp. 5925–5934.

8. Patel R.M, Puranik V.G., Argade N.P. Regio- and stereoselective selenium dioxide allylic oxidation of (E)-dialkylallylidene succinates to (Z)-allylic alcohols: Synthesis of natural and unnatural butenolides. *Org. Biomol. Chem.*, 2011, vol. 9, pp. 6312–6322.

9. Girard A., Greck Ch., Genet J.P. Rapid syntheses of 3-amino-5-hydroxymethyl- γ -lactones from *L*-allylglycine. *Tetrahedron Letters*, 1998, vol. 39, no. 24, pp. 4259–4260.

10. Mehl F., Bombarda I., Vanthuyn N., Faure R., Gaydou E.M. Hemisynthesis and odour properties of

d-hydroxy-c-lactones and precursors derived from linalool. *Food Chemistry*, 2010, vol. 121, no. 1, pp. 98–104.

11. Negishi E., Kotora M. Regio- and stereoselective synthesis of γ -alkylidene butenolides and related compounds. *Tetrahedron*, 1997, vol. 53, pp. 6707–6738.

12. Grieco P.A., Nishizawa M., Burke S.D., Marinovic N. Total synthesis of (\pm)-vernolepin and (\pm)-vernomenin. *J. Am. Chem. Soc.*, 1976, vol. 98, no. 6, pp. 1612–1613.

13. Galimova Yu.S., Tagirov A.R., Faizullina L.Kh., Salikhov Sh.M., Valeev F.A. Differentiation of ketogroups in Michael adducts of levoglucosenone and cyclohexanone. *Russ. J. Org. Chem.*, 2017, vol. 53, pp. 374–380.

SYNTHESIS OF CHIRAL LACTONES FROM MICHAEL ADDUCTS OF LEVOGLUCOSENONE WITH CYCLOHEXANONE

© A.R. Tagirov, L.Kh. Faizullina, Yu.A. Khalilova, 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

Medium and large cycle lactones are a class of organic compounds with a wide spectrum of biological activity. They show antimicrobial, anti-inflammatory, fungicidal, antitumor, antibiotic and other types of activity. Considering their importance, but at the same time, inaccessibility from natural sources, the development of methods for synthesizing native lactones based on levoglucosenone is important. Earlier, we developed a two-stage scheme for the synthesis of medium and large-sized lactones from Michael adducts of levoglucosenone and cycloalkanones, including the opening of 1,6-anhydrobridge by the action of HCl-MeOH and the subsequent cleavage of the C-C-bond in intermediate ketals. To extend the methodology of the synthesis of lactones from levoglucosenone, an alternative method was studied for preparing nonano-9-lactones from diastereomeric Michael adducts of levoglucosenone with cyclohexanone **1a,b** and its bidioxolane derivative **4a,b**. The key stage of the opening of the 1,6-anhydrobridge is carried out by the action of Ac₂O in the presence of ZnCl₂. Thus, the reaction of adduct **1a,b** was accompanied by synchronous enolization and intramolecular cyclization to dihydropyran. The subsequent ozonolytic cleavage of the double bond and the treatment of Me₂S ozonolysis products synthesized the nonano-9-lactone substituted in the ω -position. Considering the fact that γ - and δ -lactones condensed with a central carbo or heterocyclic fragment make a significant contribution to the biological activity of the corresponding natural compound, we studied the possibility of converting the carbohydrate residue in bidioxolan derivatives of the Michael adducts of levoglucosenone and cyclohexanone into δ -lactone. 1,6-Anhydrobridge was opened by the action of ZnCl₂ in Ac₂O. The obtained acetates **5a,b** were transferred to key ketals **6a,b** in MeOH in the presence of MeONa. The synthesis of the target lactone was realized as a result of successive stages of protection of the acetal center in lactols **6a,b** by TBSCl, cleavage of the bridging C-C-bond in silanes **9a,b** by PCC, removal of TBS-protection in lactone **10a,b** and oxidation of the acetal center in compounds **11a,b**. Thus, as a result of the study, the synthesis of nonano-9-lactones promising for the study of the structure-activity relationship in the series of the obtained lactones from levoglucosenone was carried out.

Key words: levoglucosenone, Michael adducts, acetals, ketals, lactones, dialactones, C-C bond oxidative breakdown.