

УДК 547.913.6

DOI: 10.31040/2222-8349-2024-0-2-26-37

Обзор

**НЕОБЫЧНЫЕ ПРЕВРАЩЕНИЯ АДДУКТА МИХАЭЛЯ
ЛЕВОГЛЮКОЗЕНОНА И ЦИКЛОГЕКСАНОНА**

© Л.Х. Файзуллина

*Посвящается 90-летию со дня рождения
академика Г.А. Толстикова*

Академик Генрих Александрович Толстиков является уникальной личностью, ученым с мировым уровнем. В годы его работы в качестве директора Института органической химии УНЦ РАН (ныне Уфимский Институт химии УФИЦ РАН) были открыты новые научные направления, которые актуальны и продолжают по сей день. Исследования с применением сахаров и ангидросахаров, в частности, левоглюкозана в синтезе простагландинов и других биоактивных структур берут свое начало в лаборатории синтеза низкомолекулярных биорегуляторов под руководством д.х.н., проф. М.С. Мифтахова. После создания лаборатории синтеза вторичных метаболитов (ныне лаборатория фармакофорных циклических систем) под руководством д.х.н., проф. Ф.А. Валеева с 1995 г. по настоящее время успешно ведутся научные исследования, касающиеся использования левоглюкозенона и его производных в синтезе природных биологически активных соединений и их аналогов. Левоглюкозенон привлек внимание исследователей доступностью и своей реакционноспособной, хиральной структурой. Растворимость его во всех органических растворителях, и даже в воде, делает его уникальным исходным соединением для органического синтеза. При описании химического поведения левоглюкозенона важно отметить, что многие его превращения протекают нетривиальным образом и приводят к неожиданным продуктам, что делает левоглюкозенон интересным объектом для изучения. Оказалось, что еще более непредсказуемы химические превращения его производных, в частности аддуктов Михаэля левоглюкозенона и циклоалканонов. Рассмотрению аспектов этих превращений посвящена данная статья. Так, обнаружено, что две кетогруппы аддукта Михаэля левоглюкозенона и циклогексанона не равнозначны, более реакционноспособной является кетогруппа углеводного фрагмента. В то же время при поиске возможности реализации внутримолекулярной альдольной конденсации неожиданно было найдено, что кетогруппа углеводного фрагмента остается инертной. Внутримолекулярную карбоциклизацию удалось провести только в аддукте Михаэля левоглюкозенона и циклододеканона. На основе аддукта Михаэля левоглюкозенона и циклогексанона синтезирован десятичленный лактон, аннелированный углеводным фрагментом. Решена проблема введения заместителей в лактонный цикл и модификации углеводной части полученного лактона. На основе этого аддукта синтезирован аналог природного лактона – форакантонида. Все результаты, приведенные в статье, включают исследования, проведенные в нашей лаборатории с 2014 г. по сей день.

Ключевые слова: левоглюкозенон, циклогексанон, циклододеканон, аддукты Михаэля, карбоциклы, лактоны, внутримолекулярная альдольная конденсация.

1,5-Дикарбонильные соединения, относящиеся к производным циклоалканонов, способны к внутримолекулярным альдольным превращениям с образованием бициклических продуктов с кетонным мостиком. Разрыв С-С-связи приводит к расширению цикла на 3 углеродные единицы. Построение подобных бициклических систем, обладающих кетонным мостиком, является важным направлением при создании коры циклических природных биологически активных соединений [1–2]. Учитывая особенности

химического поведения, доступность и оптическую активность левоглюкозенона [3–6], использование его в синтезе 1,5-дикарбонильных соединений является перспективной задачей (схема 1).

Один из первых аддуктов Михаэля левоглюкозенона и циклоалканонов **3** был получен Фредом Шафизаде вначале 80-х гг. прошлого столетия взаимодействием левоглюкозенона **1** с α -метилциклогексаном **2** в *трет*-бутаноле (*t*-BuOH) и в присутствии *трет*-бутилатакалия

(*t*-BuOK) [7]. Незначительные выходы получаемой смеси диастереомеров **3** заставили отказаться от первоначальной идеи использования аддуктов в синтезе карбоциклических соединений (схема 2).

В последующем, уже в нашей лаборатории по руководством Ф.А. Валеева реакция была оптимизирована путем использования енаминов циклоалканонов [8–10] и взаимодействием левогликозенона с литий-енолятами циклоалканонов в присутствии ZnCl₂ при –78°C [11] (схема 3).

В продолжение исследований мы изучили внутримолекулярную реакцию карбоциклизации в аддукте Михаэля левогликозенона и циклогексанола.

К сожалению, неоднократные попытки реализации внутримолекулярной альдольной конденсации в аддукте **5** в различных условиях оказались безуспешными, исходное соединение оставалось инертным или происходила его деструкция [12].

Схема 1

Стратегия синтеза карбоциклов на основе аддуктов Михаэля левогликозенона и циклоалканонов

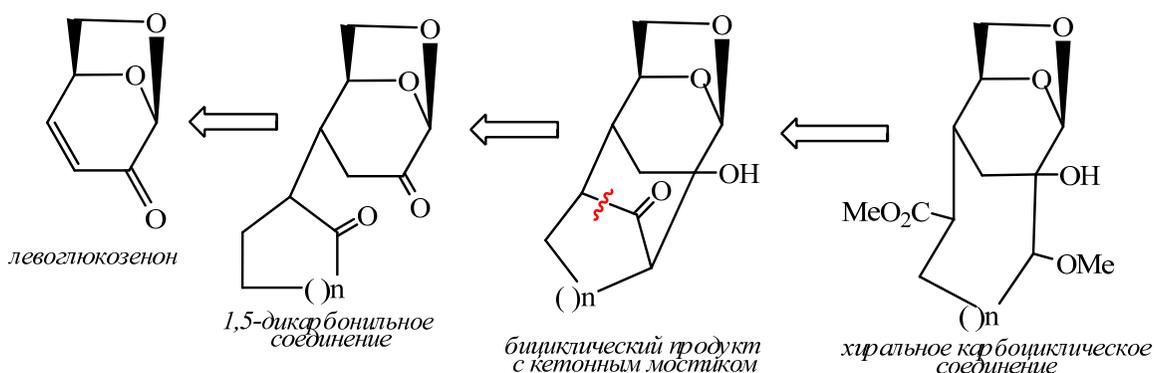


Схема 2

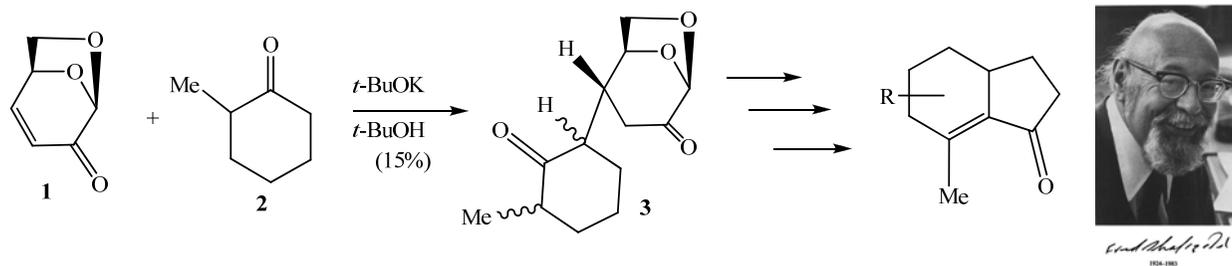
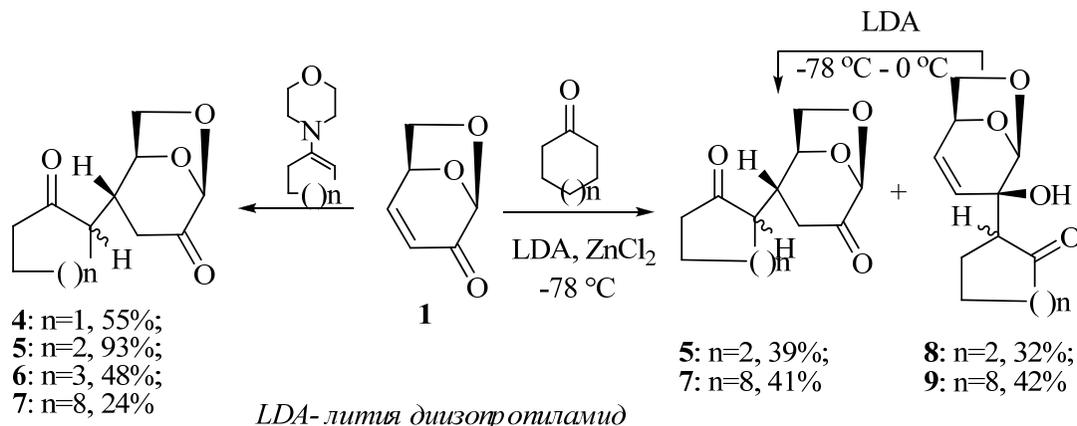


Схема 3



Тогда как внутримолекулярная реакция Мукаямы в аддукте **5**, предполагающая протекание реакции с участием α -углеродного атома циклогексанонного фрагмента и ацетального центра, привела к продукту миграции циклогексанонного фрагмента к ацетальному центру с раскрытием 1,6-ангидростирика и регенерацией еноновой системы **10** [13] (схема 4).

С целью синтеза производного левоглюкозена, в котором реакционные центры «приближены» друг к другу, что увеличивает вероятность их взаимодействия, аддукт **5** обработали $\text{Ac}_2\text{O-ZnCl}_2$ и получили енолэфир **11**, обработка которого SnCl_4 привела к образованию двух спиранов **12** и **13** (схема 5).

А в условиях высокого статического давления произошла межмолекулярная альдольная

конденсация с участием α -углеродного атома циклогексанонного фрагмента и кетогруппы левоглюкозеновой части с образованием **14** [14] (схема 6).

По всей вероятности, для осуществления внутримолекулярной альдольной конденсации в аддукте препятствуют стерические факторы и взаимное отталкивание атомов кислорода кетогруппы и пиранового цикла в закрепленной 1,6-ангидростириком конформации. Эти препятствия устраняются для больших циклов, обладающих большей конформационной подвижностью. Так, внутримолекулярную альдольную конденсацию удалось осуществить на аддукте Михаэля левоглюкозена и циклододеканона **7** [15] (схема 7).

Схема 4

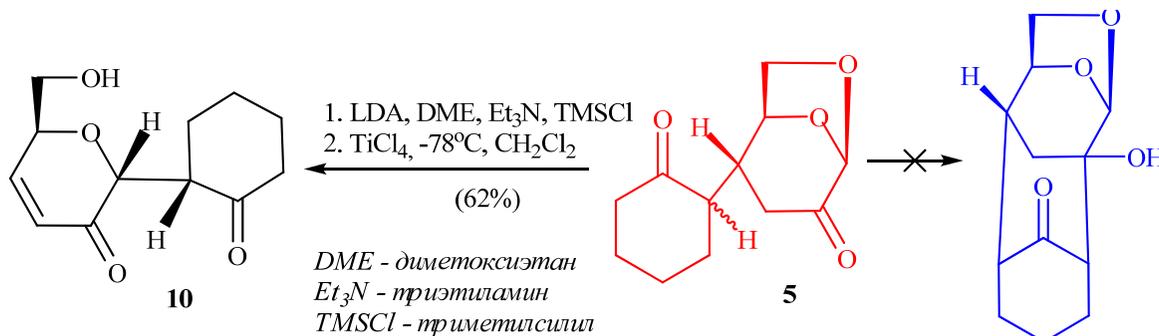


Схема 5

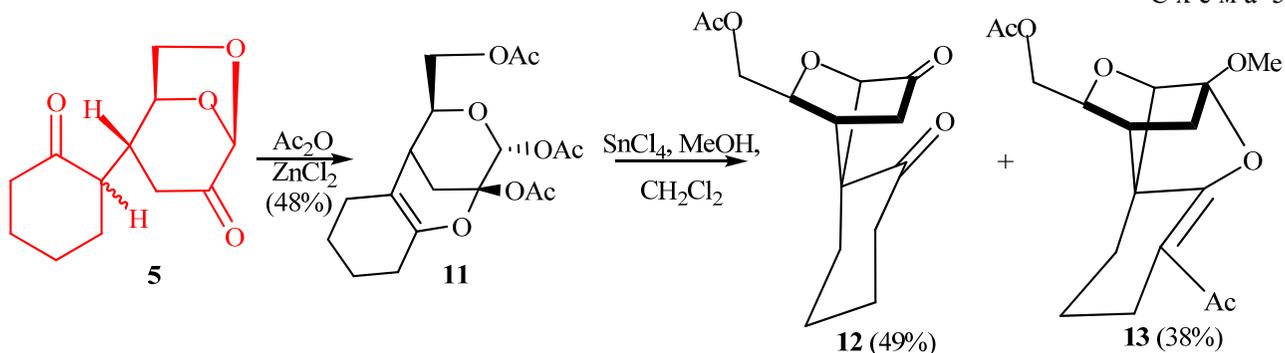
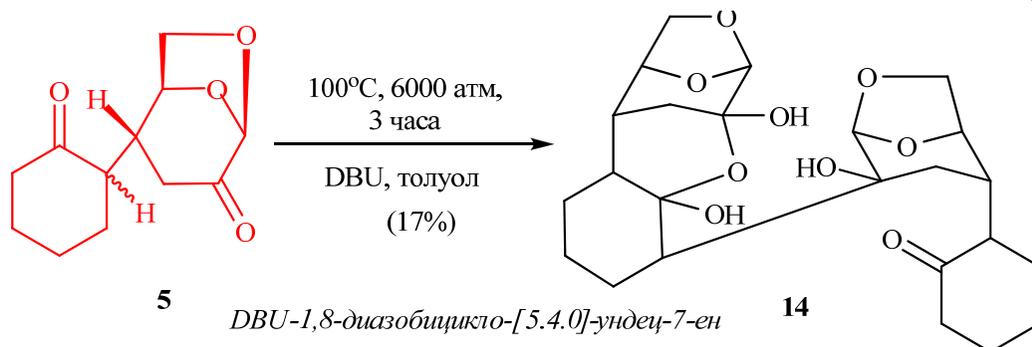
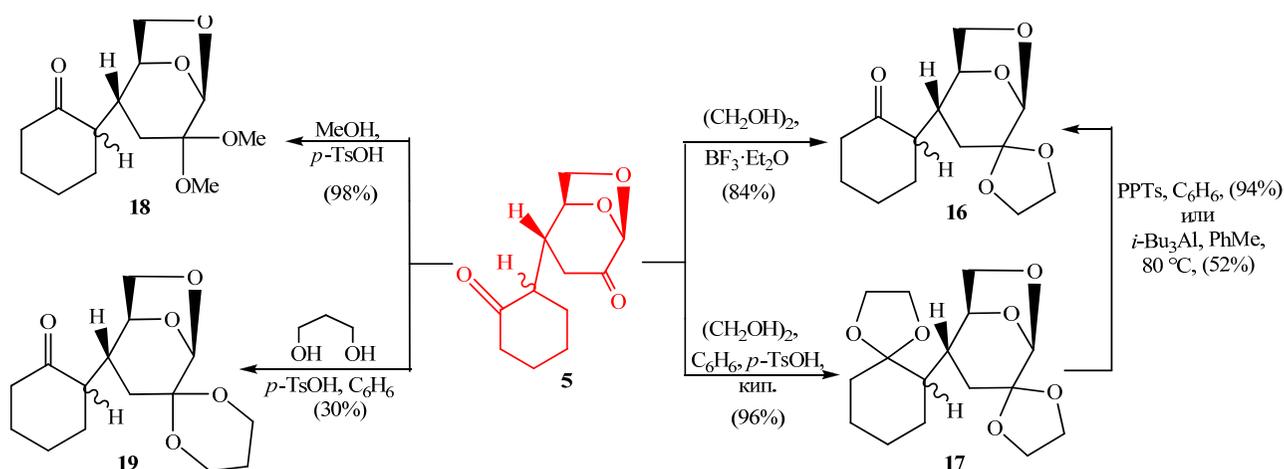
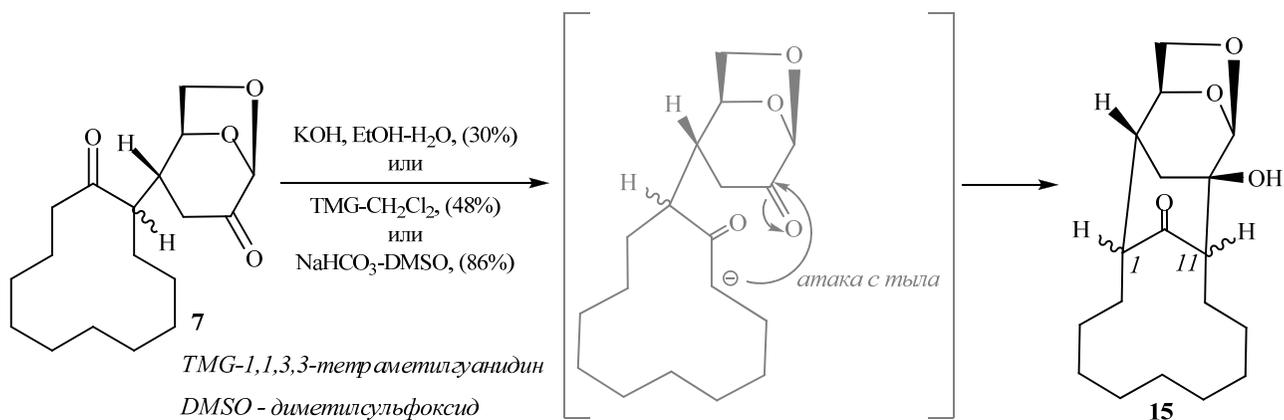


Схема 6





Параллельно мы изучили реакционную способность двух кетогрупп в аддукте Михаэля левоглюкозенона и циклогексанона **5**. Оказалось возможно дифференцировано защитить 2 кетогруппы, так, реакция аддукта **5** со стехиометрическим количеством этиленгликоля при 0°C в присутствии BF₃·Et₂O сопровождается блокированием только C²-кетогруппы и за короткое время (порядка 3 минут) приводит к получению монодиоксолана **16**. Кипячение раствора дикетон**5** в этиленгликоле-бензоле в присутствии каталитических количеств *para*-толуолсульфокислота (*p*-TsOH) неконтролируемо приводит к образованию бидиоксолана **17**. Замена этиленгликоля на 1,3-пропандиол в этих условиях сопровождается значительным осмолением и образованием смеси, из которой выделен монодиоксан **19**. Гидролиз бидиоксолана **17** путем перемешивания при комнатной температуре их растворов в бензоле в присутствии каталитических количеств пиридиния *para*-толуолсульфоната (PPTS) также удалось полу-

чить монодиоксолан **16** с выходом 94%. Достаточно простым дифференцирующим кетогруппы превращением оказалась реакция получения диметилкетала **18**, протекающая эффективно и региоспецифично [16] (схема 8).

Взаимодействие дикетона **5** с *p*-толуолсульфокислым гидразином (*p*-TsNHNH₂) в метаноле привело к гидразону **22**, а реакция Виттига-Кори – к дихлорпроизводному **21**. С высокой региоселективностью протекает образование эпоксида **20** из дикетона **5** с использованием диметилсульфонийметилида (Me₃SOI) [16] (схема 9).

Таким образом, в аддуктах Михаэля левоглюкозенона и циклогексанона **5** более реакционноспособной является кетогруппа углеводного остатка из-за *-I*-эффекта ацетального центра.

Разработаны условия высокорегииоселективного восстановления кетогрупп в аддукте Михаэля левоглюкозенона и циклогексанона **5**. Под действием LiNH₂ удалось восстановить только кетогруппу циклогексанового фраг-

мента, что, по всей вероятности, связано с более высокой енолизируемой способностью циклогексанона. Восстановление кетогруппы углеводного остатка возможно микробиологическим способом или под действием $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ в бензоле при кипячении [17] (схема 10).

Ранее в нашей лаборатории была разработана 2-стадийная схема синтеза хиральных лактонов на основе диастереомерных аддуктов Михаэля левоглюкозенона и циклоалканонов. Ключевая стадия, в которой заключалась раскрытие 1,6-ангидромостика действием HCl-MeOH [8–9]. Мы изучили альтернативные возможности раскрытия 1,6-ангидромостика в дикетоне **5** и в его монодиоксолановом производном **16**.

С этой целью аддукт Михаэля **5** обработали Me_3SiI в толуоле и обнаружили, что раскрытие 1,6-ангидромостика сопровождается внутримолекулярным блокированием кетогруппы циклогексанового фрагмента в полукеталь и восстановлением ацетального центра с образованием пиран-3-она **26**, с большим выходом протекает реакция при действии $\text{Me}_3\text{SiCl-NaI}$. Аналогичный результат был получен при обработке монодиоксоланового производного **16**. Достаточно гладко протекало раскрытие 1,6-ангидромостика в самом левоглюкозеноне **1** и сопровождалось с образованием гидроксипирана **27** [18] (схема 11).

Схема 9

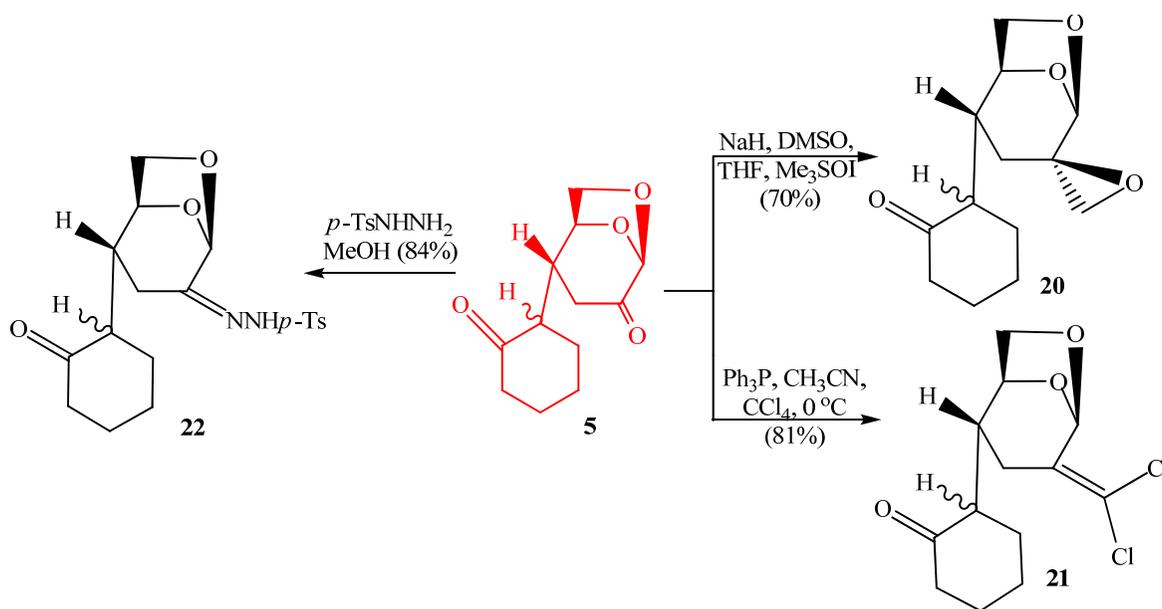


Схема 10

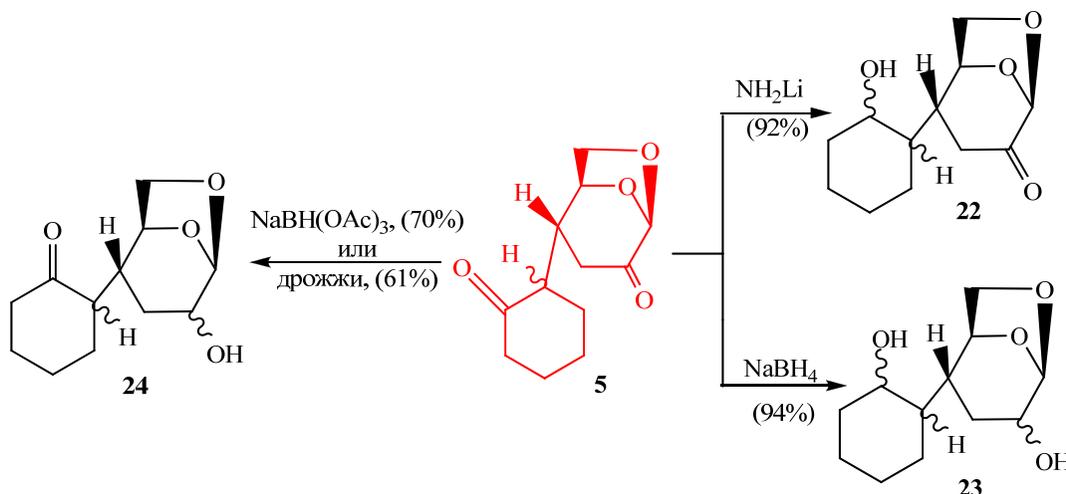


Схема 11

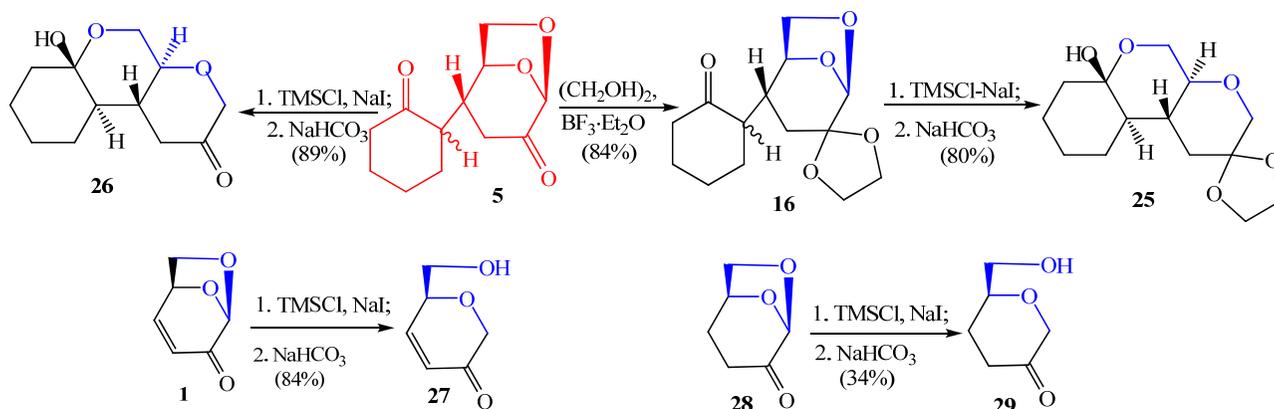
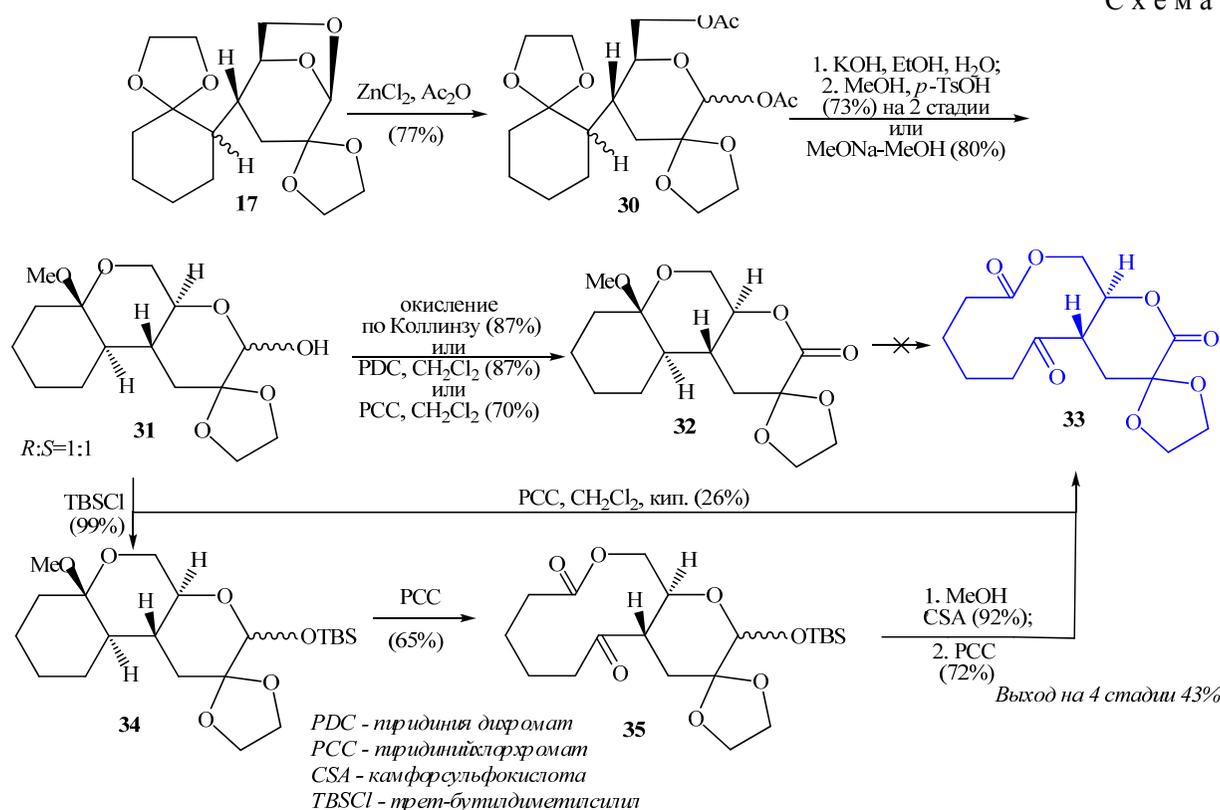


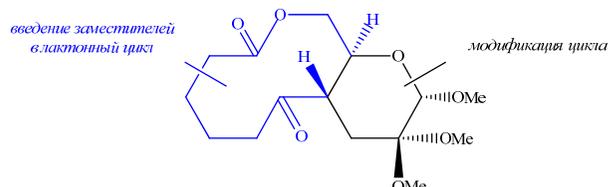
Схема 12



Таким образом, при поиске альтернативных способов раскрытия 1,6-ангидромостики в аддукте Михаэля левоглюкозенона и циклогексанона **5** обнаружен новый способ раскрытия 1,6-ангидромостики в аддукте **5** действием TMSCl-NaI.

Аддукт Михаэля левоглюкозенона и циклогексанона **5** уже был использован в синтезе десятичленного лактона, конденсированного с пирановым кольцом, содержащим метоксикаетальные центры [8–9]. В продолжение исследований мы изучили возможности модификации углеводного фрагмента и возможности

введения алкильных заместителей в лактонный цикл.



Модификации углеводного фрагмента в нонано-9-лактонах

Для получения δ-лактона аддукт **5** перевели в бидиоксолан **17**, раскрытие 1,6-ангидро-

мостика, гидролиз диацетата **30** и кетализация привели к аномерным ацеталам **31**, окисление которых в расчете на одновременное расщепление смежной С-С-связи привело лишь к δ-лактону **32**. Целевой дилактон **33** с общим выходом 43% на 4 стадии был получен в результате следующих последовательных стадий [19] (схема 12).

Для синтеза γ-лактонного фрагмента удобной является реакция Байера–Виллигера. Как известно, окисление по Байеру–Виллигеру как самого левоглюкозенона **1**, так и его производных протекает достаточно гладко с превращением углеводного остатка в γ-лактонный фрагмент. В случае аддуктов Михаэля левоглюкозенона и циклоалканонов эта реакция вследствие наличия двух кетогрупп труднопредсказуема. Как оказалось, при обработке раствора дикетона **5** в изопропанол (*i*-PrOH) 5 эквивалентами 30% H₂O₂ происходило региоспецифичное окисление углеводного остатка с образованием изомерных γ-лактона **36**, а при обработке дикетона **5** 50-кратным избытком 30% H₂O₂ в аналогичных условиях произошло образование дилактона **37** [20] (схема 13).

Введение заместителей в лактонный цикл А

Далее мы изучили возможности приложения разработанной ранее методологии синтеза лактонов для получения α- и ω-алкилированных нонанолидов.

Для введения в α-положение лактона удобными исходными соединениями оказались аддукты Михаэля левоглюкозенона и метилциклогексана **3**. Проблема введения ароматического цикла в молекулу нонано-9-лактона была решена аналогично исходя из соответствующего аддукта **40**. Таким образом, нами найдены условия введения ароматического кольца и метильного заместителя в α-положении лактона [21–22] (схема 14).

Введение в ω-положение лактона алкильных заместителей

Для введения в ω-положение алкильных заместителей предполагалось осуществить следующие стадии: раскрытие 1,6-ангидромостика в аддукте левоглюкозенона и циклоалканона **D**, окисление гидроксильной группы в альдегид **C** и алкилирование.

Схема 13

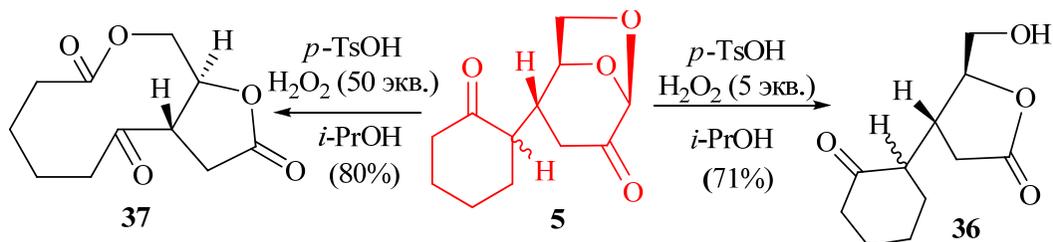
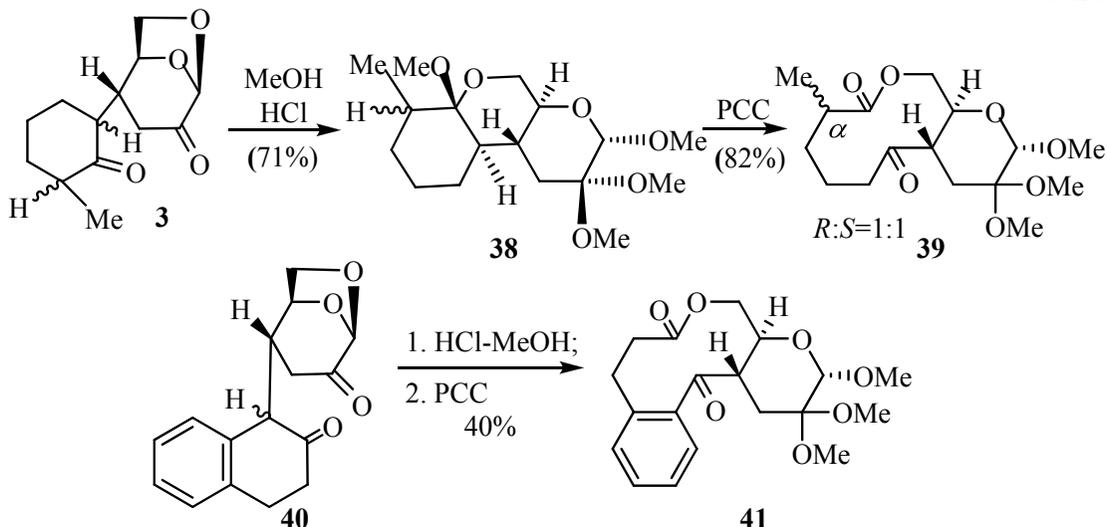


Схема 14



Ретросхема синтеза лактона нативной топологии на основе аддуктов Михаэля левоглюкозенона и циклоалканолов

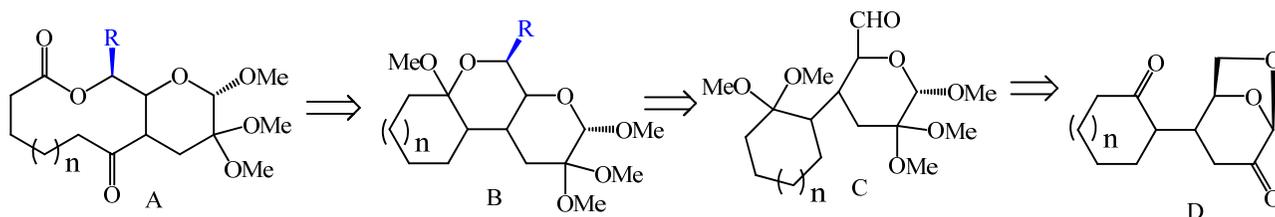
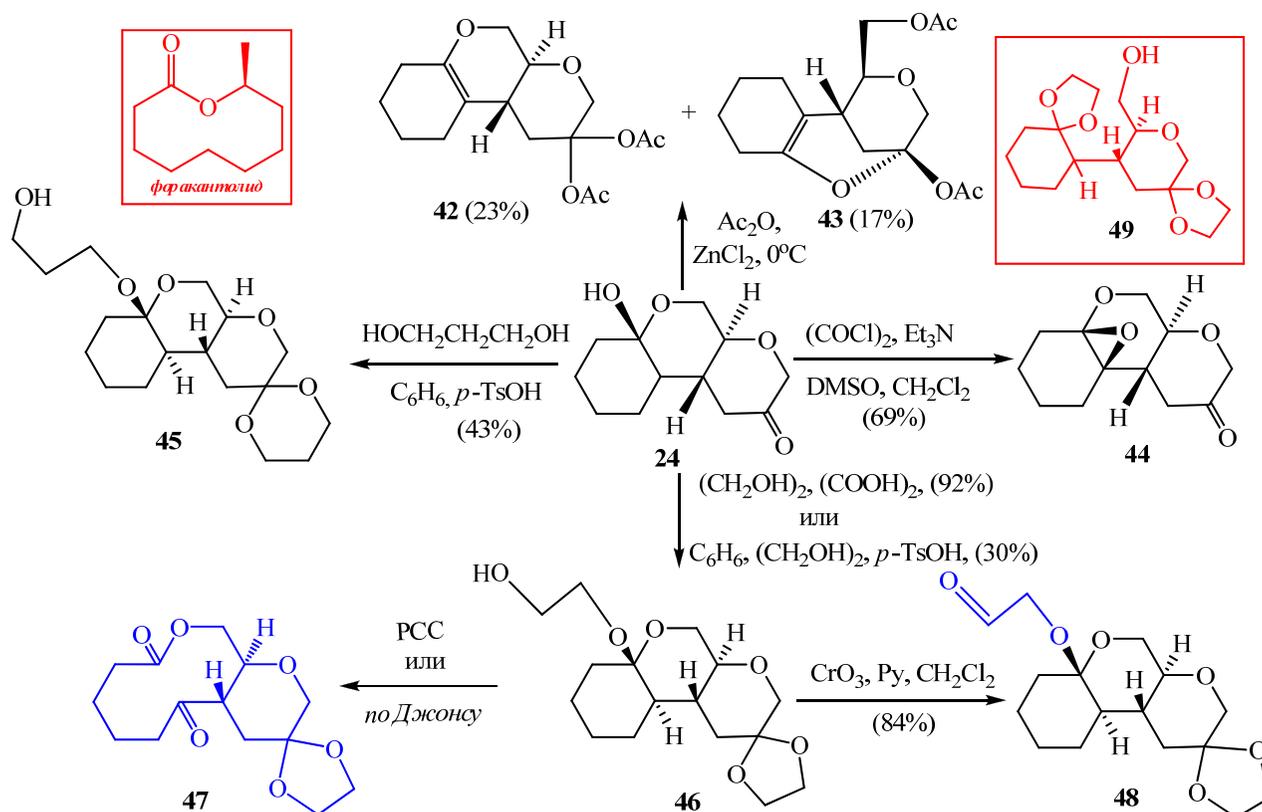


Схема 16



К сожалению, все наши усилия по раскрытию 1,6-ангидромостики различными способами неизбежно приводили к ее блокированию кетогруппой циклоалканового фрагмента. При попытке окисления непосредственно полукетала **24** по Сверну произошло образование оксирана **44** [23] (схема 16).

Предполагалось изучить обходной путь – для трансформации полукетала **24** в бисдиоксолан **49** путем кипячения его раствора с этиленгликолем в бензоле в присутствии *p*-TsOH или обработкой $(\text{CH}_2\text{OH})_2\text{-CH}_3\text{CN}$ в присутствии щавелевой кислоты. К сожалению, превращение реализовать не удалось, и вместо этого в обоих случаях из реакционной смеси выделили сме-

шанный кеталь **46** с выходами 30 и 92% соответственно. Реакция с 1,3-пропандиолом, протекающая при кипячении полукетала **24** в бензоле в присутствии *p*-TsOH, привела к кеталю **45** аналогичного строения [23] (схема 16).

Окисление по Коллинзу кетала **46** привело к образованию альдегида **48**. В отличие от этого, попытки окисления кетала **46** PSS или по Джонсу приводили к нонано-9-лактону **47**. Кстати, полученный альдегида **48** был использован нами в качестве хирального вспомогательного соединения для оптического разделения диолов через стадии алкилирования децилмагнибромидом, разделения диастереомеров на SiO_2 и гидролиза [24] (схема 16).

Альтернативным вариантом решения указанных проблем является возможность получения енол-эфиров **A** с использованием *i*-Bu₃Al. Но обработка раствора соединения *i*-Bu₃Al привела к восстановлению полукетала **25** в диол **50**. При кипячении раствора полукетала **25** в ТГФ в присутствии NaN или в диглиме в присутствии металлического натрия, наряду с восстановлением полукетальной группы в спиртовую, произошло окисление его спиртовой компоненты в полуацетали **51** и **52**, т.е. произошла кеталь-ацетальная перегруппировка [25] (схема 17).

При обработке лактола **51** Ni/Ra произошла обратная ацеталь-кетальная перегруппировка аномерной смеси (схема 17). С меньшей эффек-

тивностью, но похожим результатом превращение протекает в MeOH в присутствии *p*-TsOH (схема 18).

К сожалению, попытки осуществления реакции 1,2-присоединения MeMgI, нитрометан-аниона к лактолу **51** оказались безуспешными – они проявили полную инертность. Взаимодействие BuLi с полуацеталем **51** привело к смеси спиртов **55** и **56** (схема 19).

Только через лактон **57** действием MeMgI удалось реализовать алкилирование в 1,6-ангидромостик с получением метилкетала **58**, но его обработка PCC завершилась разрывом латентной α-окискетальной связи и получением δ-лактона **59** [25] (схема 19).

Схема 17

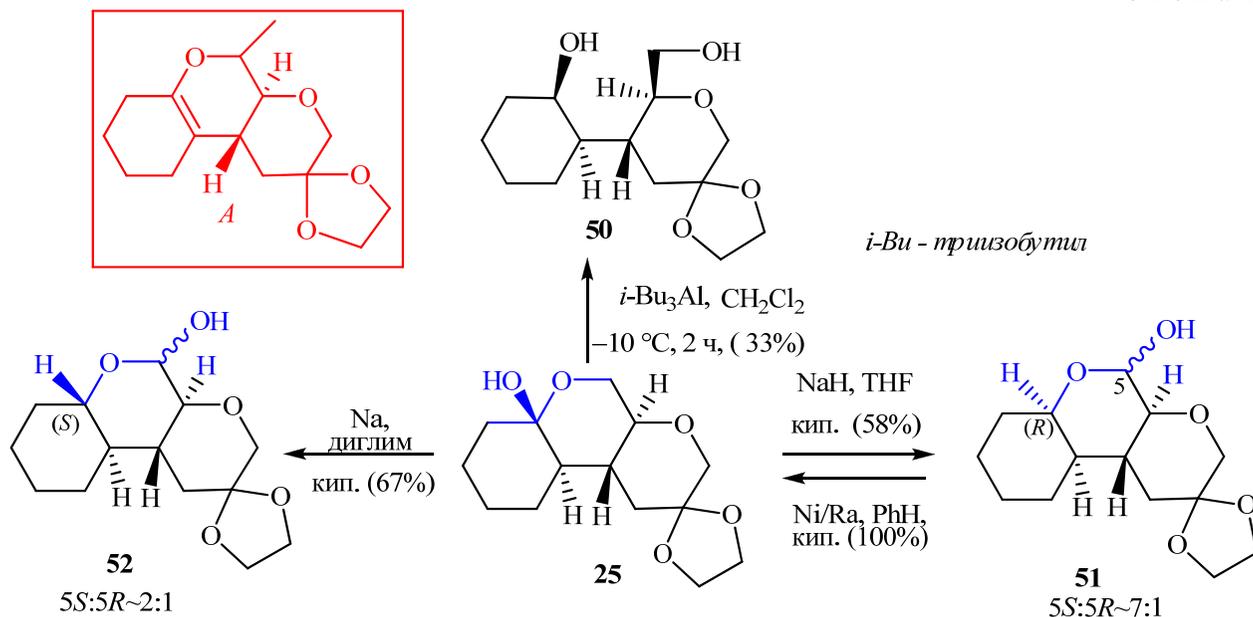


Схема 18

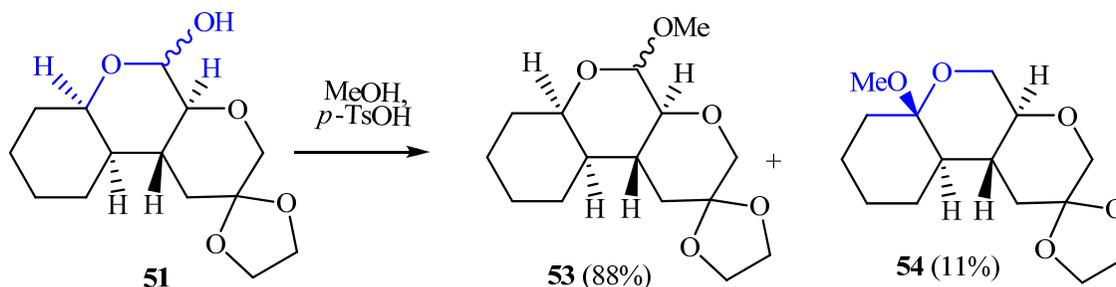


Схема 19

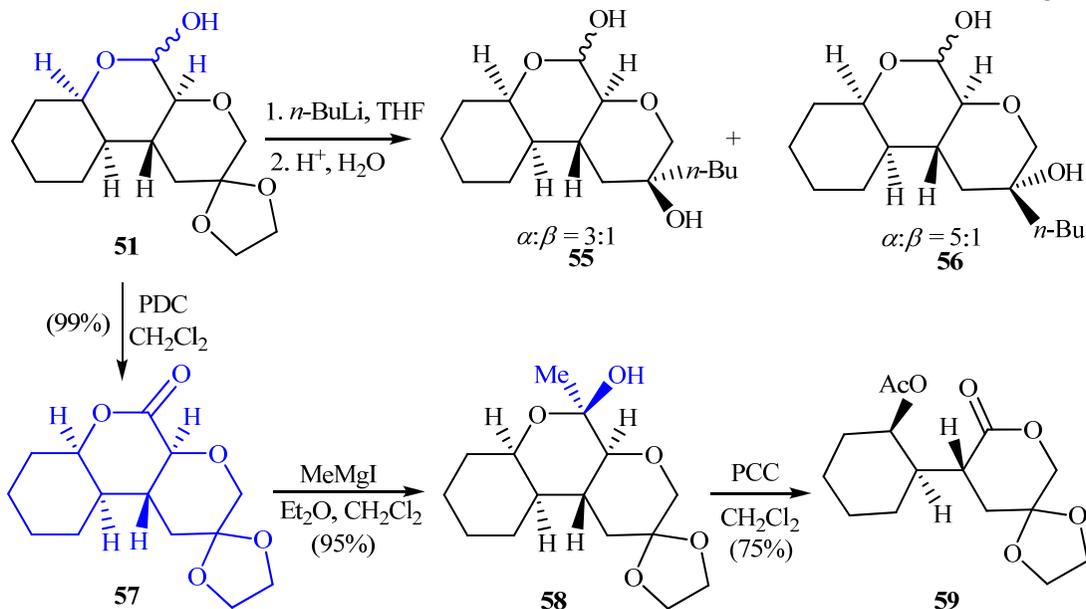
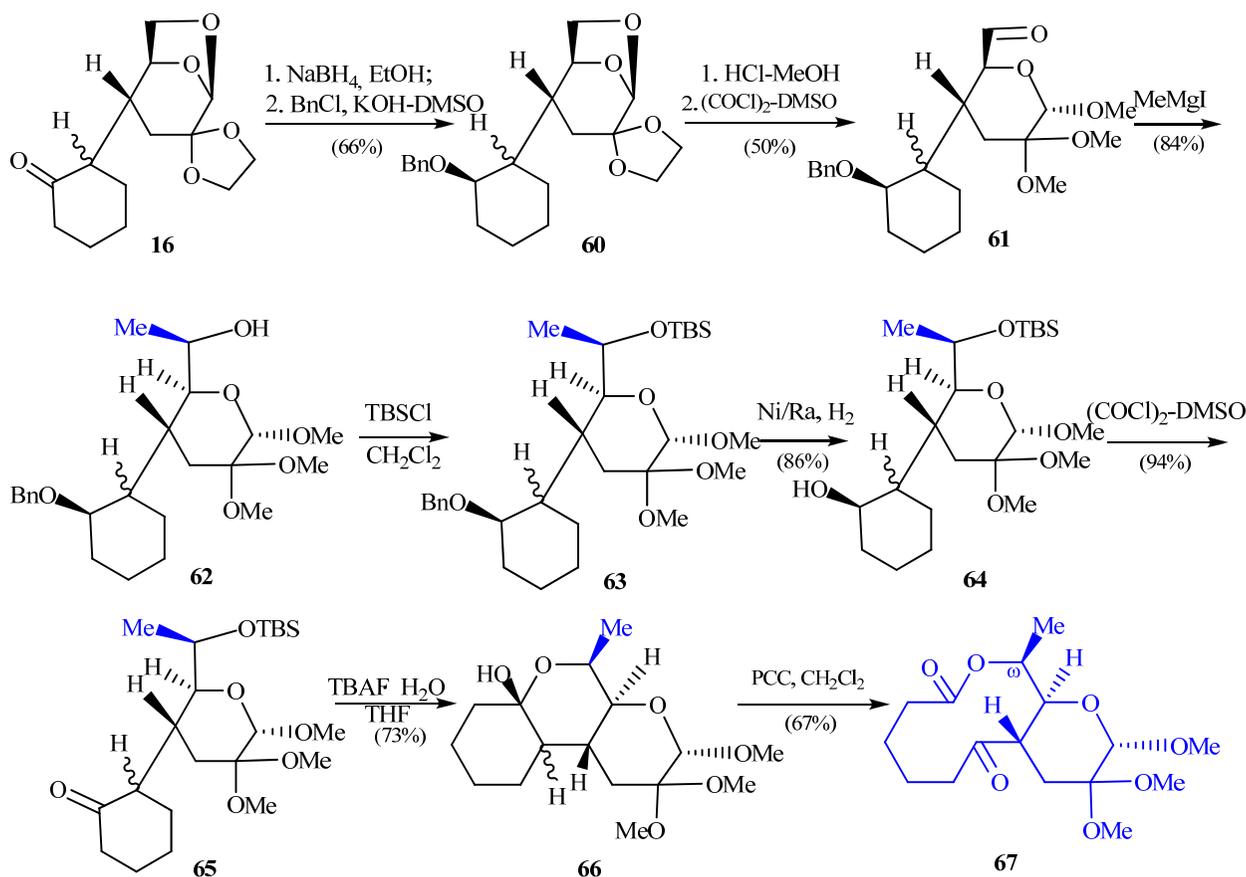


Схема 20



Учитывая то, что все наши усилия по раскрытию 1,6-ангидромостика различными способами неизбежно приводили к ее блокированию кетогруппой циклоалканового фрагмен-

та в циклический эфир мы решили ввести дополнительные стадии, позволяющие изменить природу кетогруппы в монодиоксолане 16. Так, в монодиоксолане 16 кетогруппу восстановили

до спиртов, которые защитили в виде бензилата **60**. Раскрытие 1,6-ангидромостики, окисление по Сверну, 1,2-присоединение MeMgI к альдегиду **61** привели к продукту алкилирования 1,6-ангидромостики **62**. Гидроксильную группу защитили в виде силана **63** снятием бензильной защиты действием, окисление, кислый гидролиз и заключительная стадия расщепления C-C-связи завершили синтез аналога форакантонида **67** [26–28] (схема 20).

Таким образом, полученные впервые диастереомерные аддукты Михаэля левоглюкозенона и циклогексанона **5** использованы в синтезе хиральных лактонов, карбоциклов. Их необычные превращения могут значительно сократить возможности в синтезе этих практически важных соединений.

Работа выполнена в рамках Государственного задания по теме 122031400259-1.

Литература

1. Wadood A., Kim H., Park Ch.M., Song J-H., Lee S. Octahydrocyclopenta[*c*]pyridine and octahydrocyclopenta[*c*]pyran analogues as a protease activated receptor 1 (PAR1) antagonist // Arch. Pharm. Res. 2015. V. 38. P. 2029.
2. Stork G., Landesman H.K. A new ring enlargement sequence and // J. Am. Chem. Soc. 1956. V. 78. P. 5129.
3. Мифтахов М.С., Валеев Ф.А., Гайсина И.Н. Левоглюкозенон: свойства, реакции и использование в тонком органическом синтезе // Успехи химии. 1994. № 62. С. 922–936.
4. Levoglucosenone and Levoglucosans: Chemistry and Applications; Witzczak Z.J., Ed.; ATL Press, Science Publishers: Mount Prospect, 1994.
5. Sarotti A.M., Zanardi M., Spanevello R.A. Recent applications of levoglucosenone as chiral synthon // Curr. Org. Synth. 2012. V. 9. P. 439–459.
6. Comba M.B., Tsai Y., Sarotti A.M., Mangione M.I., Suarez A.G., Spanevello R.A. Levoglucosenone and its new applications: valorization of cellulose residues // Eur. J. Org. Chem. 2018. P. 590–604.
7. Shafizadeh F., Ward D.D., Pang D. Michael-addition reactions of levoglucosenone // Carbohydr. Res. 1982. V. 102. P. 217–230.
8. Халилова Ю.А., Тагиров А.Р., Дороница О.Ю., Спирихин Л.В., Салихов Ш.М., Валеев Ф.А. Реакции 1,2- и 1,4-присоединения циклоалканонов к левоглюкозенону // Журн. орг. химии. 2014. Т. 50. С. 118–124.
9. Халилова Ю.А., Спирихин Л.В., Салихов Ш.М., Валеев Ф.А. Элеутезиды и их оксааналог V. Лактоны среднего и большого размера циклов на основе левоглюкозенона // Журн. орг. химии. 2014. Т. 50. № 1. С. 125–135.
10. Файзуллина Л.Х., Халилова Ю.А., Галимова Ю.С., Салихов Ш.М., Валеев Ф.А. Реакция Михаэля левоглюкозенона с енаминами α -алкилциклоалканонов СН-кислотами и линейными нитроэфирми // Бутлеровские сообщения. 2018. Т. 56. № 12. С. 146–152.
11. Файзуллина Л.Х., Халилова Ю.А., Валеев Ф.А. Присоединение енолятов и енолсилиловых эфиров циклоалканонов к левоглюкозенону в присутствии кислот Льюиса // Журн. орг. химии. 2019. V. 55. № 8. С. 1176–1181.
12. Тагиров А.Р. Аддукты Михаэля левоглюкозенона с циклогексаноном и тетралоном: свойства, использование в синтезе нонано-9-лактонов: дис. канд. хим. наук.: 02.00.03. Уфа, 2020. 143 с.
13. Тагиров А.Р., Галимова Ю.С., Файзуллина Л.Х., Салихов Ш.М., Валеев Ф.А. Кросс-альдольные реакции левоглюкозенона и его производных с эфирами циклогекс-1-ен-1-ола // Журн. орг. химии. 2017. Т. 53. № 7. С. 1040–1046.
14. Халилова Ю.А., Файзуллина Л.Х., Галимова Ю.С., Спирихин Л.В., Шамукаев В.А., Сафиуллин Р.Л., Валеев Ф.А. Взаимодействие левоглюкозенона с енаминами циклогексанона при высоком давлении // Бутлеровские сообщения. 2016. Т. 45. № 3. С. 11–14.
15. Faizullina L.Kh., Khalilova Yu.A., Valeev F.A. Intramolecular aldol condensation of Michael adduct levoglucosenone and cyclododecanone // Mendeleev Commun. 2021. 31. P. 493–494.
16. Галимова Ю.С., Тагиров А.Р., Файзуллина Л.Х., Салихов Ш.М., Валеев Ф.А. Дифференциация кетогрупп в аддуктах Михаэля левоглюкозенона и циклогексанона // Журн. орг. химии. 2017. Т. 53. № 3. С. 377–383.
17. Faizullina L.Kh., Galimova Yu.S., Khalilova Yu.A., Tagirov A.R., Salikhov Sh.M., Valeev F.A. Regioselective reduction of keto groups in Michael adducts of levoglucosenone and cyclohexanone // Mendeleev Communications. 2022. V. 32. P. 632–633.
18. Тагиров А.Р., Биктагиров И.М., Галимова Ю.С., Файзуллина Л.Х., Салихов Ш.М., Валеев Ф.А. Раскрытие 1,6-ангидромостики с избирательным восстановлением ацетальной функции в левоглюкозеноне и его производных // Журн. орг. химии. 2015. Т. 51. № 4. С. 587–592.
19. Файзуллина Л.Х., Тагиров А.Р., Салихов Ш.М., Валеев Ф.А. Синтез нонано-9-лактона, аннелированного с δ -лактонным циклом // Журн. орг. химии. 2019. Т. 55. № 12. С. 1834–1842.
20. Файзуллина Л.Х., Галимова Ю.С., Валеев Ф.А. Окисление диастереомерных аддуктов Михаэля левоглюкозенона и циклогексанона по Байеру-Виллигеру в дилактон // Журн. орг. химии. 2020. Т. 56. № 2. С. 187–191.
21. Файзуллина Л.Х., Салихов Ш.М., Загреева И.А., Валеев Ф.А. α -Метилнонанолид аннелированный с углеводным остатком // Бутлеровские сообщения. 2018. Т. 56. № 10. С. 64–69.

22. Тагиров А.Р., Файзуллина Л.Х., Салихов Ш.М., Валеев Ф. А. Левоглюкозенон в синтезе хирального бензодеканолида // Бутлеровские сообщения. 2014. Т. 39. № 10. С. 48–50.

23. Тагиров А.Р., Файзуллина Л.Х., Еникеева Д.Р., Галимова Ю.С., Салихов Ш.М., Валеев Ф.А. Аддукт Михаэля левоглюкозенона и циклогексанона. Диастереоселективность превращений монозащищенного гликолевого альдегида // Журн. орг. химии. 2018. Т. 54. № 5. С. 723–730.

24. Файзуллина Л.Х., Тагиров А.Р., Салихов Ш.М., Петрова С.Ф., Валеев Ф.А. 2-{(4a'S,6a'S,10a'R,10b'R)-Октагидроспиро-(1,3-диоксолан-2,2'-пирано[2,3-с]хромен)-6a'(1*H*)-илокси}этанол в синтезе дека-1,2(*S*)- и -2(*R*)-диолюв // Жур. орг. химии. 2020. Т. 56. № 10. С. 1611–1615.

25. Faizullina L.Kh., Khalilova Yu.A., Salikhov Sh.M., Valeev F.A. Reverse ketal-acetal rearrangement of levoglucosenone and cyclohexanone Michael adducts and the possibilities of its use in the syn-

thesis of native topology lactones // Chemistry of Heterocyclic Compounds. 2019. V. 55. № 7. P. 612–618.

26. Faizullina L.Kh., Khalilova Yu.A., Salikhov Sh.M., Valeev F.A. Stereocontrolled synthesis of (9*S*)-ketodecanolide on the basis of Michael adducts obtained from levoglucosenone and cyclohexanone // Chemistry of Heterocyclic Compounds. 2018. V. 54. P. 598–603.

27. Файзуллина Л.Х., Халилова Ю.А., Тагиров А.Р., Галимова Ю.С., Рябова А.С., Галимзянова Н.Ф., Валеев Ф.А. Оценка фунгицидной, бактерицидной и цитотоксической активностей лактонов среднего и большого размеров, полученных из левоглюкозенона // Бутлеровские сообщения. 2019. Т. 59. № 9. С. 100–105.

28. Файзуллина, Л.Х. Левоглюкозенон – биовозобновляемая платформа в стереоконтролируемых синтезах и превращениях аминопроизводных и Δ^3 -аддуктов: дис. д-ра хим. наук: 1.4.3. Уфа. 2022. 353 с.

UNUSUAL TRANSFORMATIONS OF THE MICHAEL ADDUCT OF LEVOGLUCOSENONE AND CYCLOHEXANONE

© L.Kh. Faizullina

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

Academician Genrikh Alexandrovich Tolstikov is a unique personality, a world-class scientist. During the years of his work as director of Institute of Organic Chemistry of the USC RAS (now the Ufa Institute of Chemistry of the Ufa Federal Research Center, Russian Academy of Sciences), new scientific directions were opened that are relevant and continue to this day. Research using sugars and anhydrous sugars, in particular, levoglucosane in the synthesis of prostaglandins and other bioactive structures, originates in the laboratory for the synthesis of low molecular weight bioregulators under the direction of prof. M.S. Miftakhov. After the creation of the laboratory for the synthesis of secondary metabolites (now the laboratory of pharmacophore cyclic systems) under the guidance of prof. Valeev F.A. Since the 90 s to the present, scientific research has been successfully conducted on the use of levoglucosenone and its derivatives in the synthesis of natural biologically active compounds and their analogues. Levoglucosenone attracted the attention of researches due to its availability and reactive, chiral structure. Its solubility in all organic solvents, and even in water, makes it a unique starting compound for organic synthesis. When describing the chemical behavior of levoglucosenone, it is important to note that many of its transformations proceed in a nontrivial manner and lead to unexpected products, which makes levoglucosenone an even more interesting object for study. Moreover, it turned out that the chemical transformations of its derivatives, in particular the Michael adducts of levoglucosenone and cycloalkanones, turned out to be even more unpredictable. This article is devoted to consideration of aspects of these transformations. Thus, it was found that two keto groups in the Michael adduct of levoglucosenone and cyclohexanone are not equivalent, the keto group of the carbohydrate fragment is more reactive. At the same time, when searching for the possibility of implementing intramolecular aldol condensation, it was unexpectedly found that the keto group of the carbohydrate fragment remains inert. Intramolecular carbocyclization could only be carried out in the Michael adduct of levoglucosenone and cyclododecanone. Based on the Michael adduct of levoglucosenone and cyclohexanone, a ten-membered lactone annelated with a carbohydrate fragment was synthesized. The problem of introducing substituents into the lactone cycle and modifying the carbohydrate part of the resulting lactone has been solved. On the basis of this adduct, an analog of the natural lactone, foracantholide, was synthesized. All results presented in the article include research conducted in our laboratory from 2014 to the present day.

Keywords: levoglucosenone, cyclohexanone, cyclododecanone, Michael adducts, carbocycles, lactones, intramolecular aldol condensation.