

УДК 547.913.6

Обзор

DOI: 10.31040/2222-8349-2024-0-4-11-32

ЦИКЛИЧЕСКИЕ АЦЕТАЛИ И КЕТАЛИ – ЦЕННЫЕ ПРЕКУРСОРЫ В ОРГАНИЧЕСКОМ СИНТЕЗЕ

© Л.Х. Файзуллина, Н.П. Ахметдинова

Ацетали и кетали являются скрытой формой карбонильных соединений и важными промежуточными продуктами в синтетической и углеводной химии. Пожалуй, нет ни одной схемы синтеза биологически активных соединений, в которых хоть раз не использовался прием с диольной защитой карбонильной функции. Это связано с удобствами как постановки защитной группы, так и ее снятием. Классический синтез заключается в присоединении спиртов к альдегидам и кетонам в слабокислых или основных растворах. До стадии образования полуацеталей реакция катализируется кислотами, и основаниями. Однако превращение полуацетала в ацеталь происходит только в условиях кислотного катализа и протекает по S_N1 -механизму через стадию образования карбокатиона из промежуточного полуацетала.

Циклические ацетали и кетали можно классифицировать по строению кетального центра: внешние (1,3-диоксоланы и 1,3-диоксаны) и внутренние. Внутренние кетали и ацетали – циклические соединения, образуются из 1,4- и 1,5-оксикальдегидов и оксикетонов в присутствии безводных кислот. Яркими представителями внутренних кеталей и ацеталей являются углеводы и бициклические кетали, содержащие смежную С-С-связь, в узле которой находится кетальный центр, например, хроманы – бициклические кетали или полукетали.

Оптически активные циклические ацетали и кетали получают по реакции альдегидов или кетонов с хиральными диолами тремя способами. Классический способ заключается в кипячении соответствующего альдегида или кетона со спиртом с азеотропным удалением воды в насадке Дина-Старка. В α,β -енонах для защиты кетогруппы и исключения побочной реакции – миграции двойной связи, применяют альтернативный подход, метод Нойори, который заключается в использовании дисилиловых эфиров хиральных спиртов. В случае, когда исходные карбонильные соединения нестабильны или же находятся в виде диметоксикеталей или ацеталей, применяется способ перекетализации или ацетализации. В качестве спиртовой компоненты используются хиральные диолы, например, 2,3-бутандиолы, 2,4-пентандиолы, гидробензоины.

Они способны присоединять нуклеофилы и склонны к разнообразным перегруппировкам по ацетальному и кетальному центрам. Ценность бициклических полукеталей заключается в использовании их в синтезе лактонов различного размера циклов. Этим и некоторым другим химическим превращениям циклических ацеталей и кеталей посвящен данный обзор.

Ключевые слова: хиральность, ацетали, кетали, фрагментация, лактоны.

Ацетали и кетали относятся к классу простых эфиров с двумя алкоксильными группами у одного атома углерода и проявляют все свойства, характерные для них [1]. Они легко гидролизуются в кислой среде, что позволяет не только защищать реакционноактивный карбонильный центр, но и использовать их в качестве биотопливных компонентов [2, 3], ценных прекурсоров в органическом синтезе [4–7].

Многие лекарственные средства выпускаются в виде оптически чистых соединений [8, 9]. Их получают тремя методами: разделением

рацемических смесей, модификацией природных оптически активных соединений и асимметрическим синтезом. Асимметрический синтез подразумевает образование в ходе реакции двух энантиомеров хирального продукта с преобладанием одного энантиомера. Для проведения ключевой стадии, превращении прохирального исходного соединения в хиральный продукт, используют: а) хиральные растворители; б) хиральные катализаторы; в) хиральные реагенты или индукторы; г) оптически активные субстраты.

ФАЙЗУЛЛИНА Лилия Халитовна – д.х.н., Уфимский Институт химии УФИЦ РАН,
e-mail: sinvmet@anrb.ru

АХМЕТДИНОВА Наталья Павловна – к.х.н., Уфимский Институт химии УФИЦ РАН,
e-mail: sinvmet@anrb.ru

Стереоселективность (энантиомерный избыток) асимметрического синтеза колеблется в широких пределах и может достигать даже 98–100%.

Циклические ацетали и кетали – хиральные лиганды или катализаторы

Хиральные растворители содержат в своей структуре асимметрический атом углерода и при растворении в них рацематов отдельные энантиомеры *S*- и *R*-конфигурации по-разному с ним взаимодействуют. Учитывая низкую селективность и дороговизну хиральных растворителей, не так много примеров их использования в органическом синтезе. В качестве примера можно привести ахиральные циклические ацетали и кетали глицерина [10–13], хиральный циклический ацеталь – цирен [14–18].

Гораздо чаще используются в энантиоселективном асимметрическом синтезе хиральные добавки, в качестве которых выступают фотосенсибилизаторы, осуществляющие перенос фотохимической энергии от хирального сенсибилизатора, катализаторы, в качестве которых применяют хиральные комплексы переходных металлов; пекарские дрожжи – стереоселективность ферментивного процесса достигает до 100% [19].

Известно, что ионы металлов способны катализировать многие органические реакции. Путем варьирования природы металла, органических лигандов и хиральных добавок можно контролировать течение реакции практически по любому нужному пути [13, 20–23].

Синтез хирального индуктора – комплекса золота с бисдитиолоеновой группой **3**, содержащего оптически активный диоксолановый

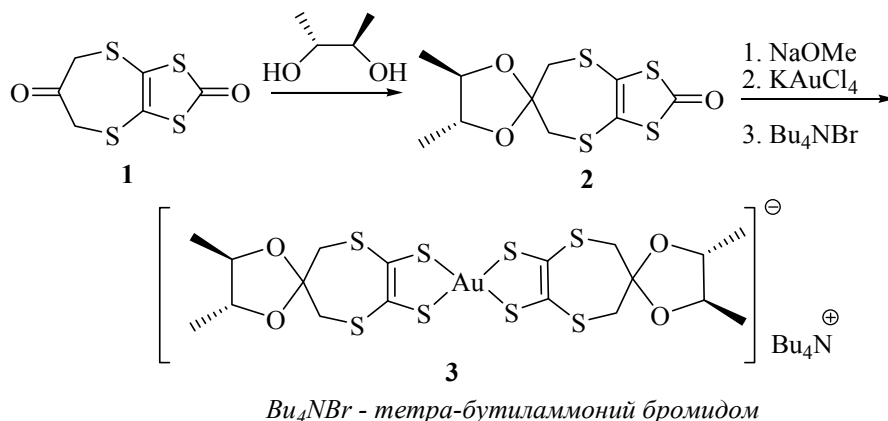
фрагмент (схема 1) является примером использования циклических кеталей в этом направлении [24].

Введение хиральности в молекулу дитиокарбоната **1** осуществили действием (2*R*,3*R*)-бутан-2,3-диола с получением кетала **2** с выходом 81%. Последовательные стадии обработки соединения **2** MeONa, KAuC_l₄ и тетрабутиламмоний бромидом (Bu₄NBr) приводили к кристаллам комплекса **3** зеленого цвета. Использование комплекса **3** в качестве молекулярного индуктора представляет интерес и в молекулярной биологии. Молекулярные индукторы регулируют экспрессию генов (совокупность этапов реализации генетической информации от молекулы ДНК (гена) до синтеза белка (транскрипция, трансляция). Другими словами, попадая в организм человека, молекулярные индукторы способны повышать продукцию белков или блокировать экспрессию генов, кодирующих аномальные белки.

Использование хиральных лигандов или катализаторов, таких как соединение **3**, несмотря на их высокую цену, иногда является единственным способом наведения оптической активности в ахиральную молекулу субстрата в органическом синтезе.

Циклические ацетали и кетали – хиральные вспомогательные соединения

Хиральные вспомогательные соединения или хиральные реагенты или индукторы – это такие соединения или стереогенные группы, временно включаемые или вводимые в ахиральное органическое соединение, чтобы контролировать получение стереохимического результата синтеза. Присутствие этих единиц



С х е м а 1. Синтез хирального индуктора – комплекса золота с бисдитиолоеновой группой **3**, содержащего оптически активный диоксолановый фрагмент

в нехиральной молекуле может смещать стереоселективность одной или нескольких последующих реакций. Идеальное хиральное вспомогательное вещество должно отвечать следующим критериям:

- регенерируемость;
- создавать высокую асимметрию переходного состояния на стадии, определяющей селективность;
- доступность.

Преимущество использования циклических хиральных кеталей и ацеталей заключается не только в наведении оптической активности, но и в защите карбонильной группы. Применение их в асимметрическом синтезе можно систематизировать следующим образом:

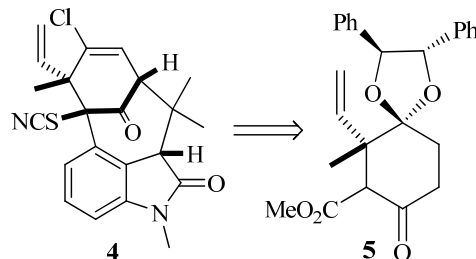
- синтеза без непосредственного участия кеталь-ацетального центра в реакциях;
- синтеза с участием кеталь-ацетального центра в реакциях.

Превращения циклических ацеталей и кеталей с сохранением хирального кеталь-ацетального центра.

Оригинальный способ использования кеталей как хиральных вспомогательных соединений в синтезе алкалоида – изотиоцианата *N*-метилвеллвитиндолинона **4** из 1,4-циклогександиола описан в работе [25–26] (схема 2).

Для синтеза циклогексанового фрагмента хирального тетрациклического соединения **4**, содержащего центральный гемдиметильный

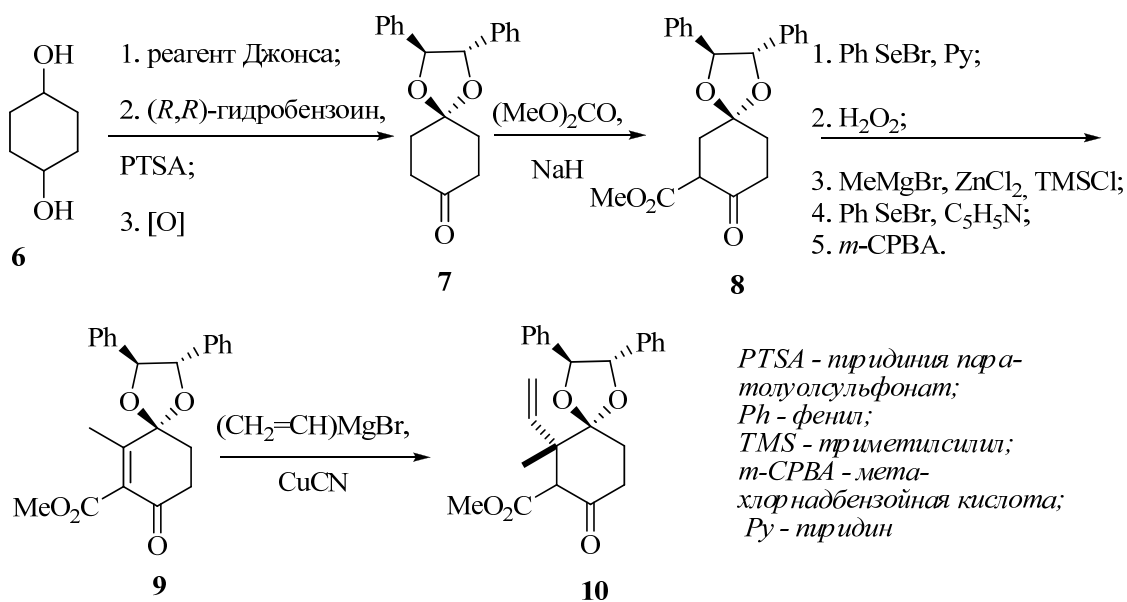
циклогептановый фрагмент, удобным прекурсором является оптический активный кеталь **5** (схема 2).



С х е м а 2. Ретросинтетическая схема синтеза циклогексанового фрагмента хирального тетрациклического соединения **4** из оптический активный кеталь **5**

В качестве исходного соединения для получения кетала **5** был использован 1,4-циклогександиол **6**.

Селективное моноокисление реактивом Джонса, защита кетогруппы (*R,R*)-гидробензоином привели к хиральному кеталю **7** с выходом 70%. Карбометоксигруппу в α -положение к кетогруппе в кетоне **7** ввели действием диметилкарбоната в присутствии NaH. Последующие превращения соединения **8** в енон **9** включали стадии селенирования-деселенирования, 1,4-присоединения метилмагнийбромида (MeMgBr) в присутствии ZnCl₂ и триметилхлорсилана (TMSCl) и еще раз селенирования – деселенирования (схема 3).



С х е м а 3. Синтез оптически активного кетала **5** из 1,4-циклогександиола **6**

Известно, что в реакциях 1,4-присоединения для регио- и стереоселективности применяются кислоты Льюиса, выступающие как комплексообразующие или переметаллирующие еноляты реагенты [27]. Поэтому ключевую стадию диастереоселективного конъюгированного присоединения винилмагнийбромида к α -карбометокси- β -метил- α,β -ненасыщенному циклогексанону **9** изучили в присутствии ZnCl_2 и TMSCl (рис. 1). Но оказалось, что они неэффективны в этой реакции. Замена их на CuCN и наличие хиральной диоксолановой группы в C^4 одновременно с функцией защиты кетогруппы позволила осуществить стереоконтролируемое присоединение винилмагнийбромида на заключительной стадии.

Регио- и стереоселективность реакции объясняется атакой винилмагнийбромида атома C^3 с тыла за счет β -фенильного радикала, экранирующего подход винилмагнийбромида к реакционному центру с фронта.

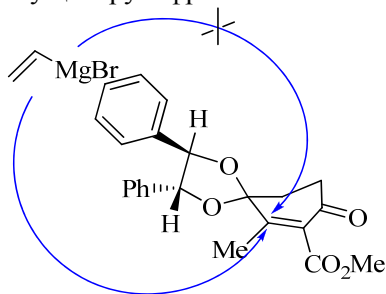
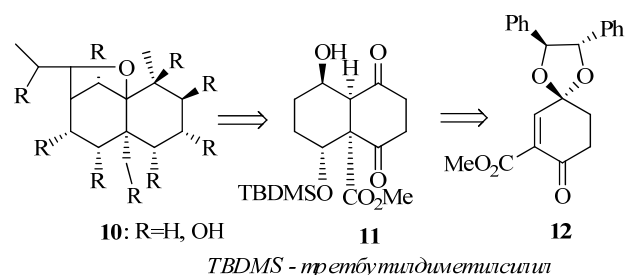


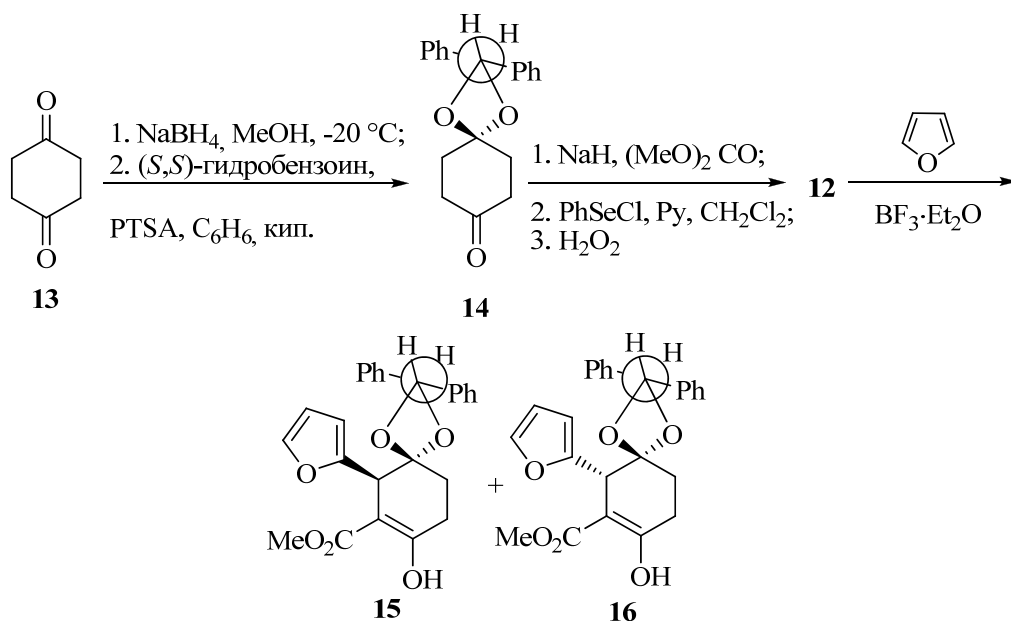
Рис. 1. Диастереоселективное присоединение винилмагнийбромида к соединению **9**

Похожий асимметрический синтез хирального декалина – прекурсора в синтезе полигидроксилированных сесквитерпенов агарофуранов **10**, описан в работе [28]. Выделенные из высших растений (эмбриофиты – мохообразные и сосудистые растения (папоротниковидные, плауновидные, голосеменные) агарофураны **10** проявляют антифидантную активность [29–31] (схема 4).



С х е м а 4. Ретросинтетическая схема синтеза хирального декалина **10** из оптически активного кетала **12**

В отличие от предыдущих авторов, энантиоспецифичный синтез прекурсора **12** начали с селективного восстановления 1,4-циклогександиона **13** действием 0.25 эквивалентов NaBH_4 при -20°C . Свободную карбонильную группу защитили (*S,S*)- или (*R,R*)-гидробензоином. Из кетона **14** в 3 стадии, аналогично схеме 2 получили ключевое соединение **12** [28] (схема 5).



С х е м а 5. Синтез прекурсора **12** и введение фуранового фрагмента

Стереселективное 1,4-присоединение фурана к енону **12** осуществили при -78°C в присутствии $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. Оказалось, что стереоселективность реакции чувствительна ко времени и температуре обработки реакционной смеси. Так, оптимальными условиями для получения диастереомеров **15** и **16** с диастереомерным избытком 84% в пользу эпимера **16** оказались выдерживание реакции при -78°C (4 ч), затем -60°C (1 ч) и обработка при этой же температуре насыщенным водным раствором NaHCO_3 . При -78°C (1 ч), несмотря на полную конверсию исходного соединения, после обработки при комнатной температуре диастереомерный избыток продуктов составил лишь 40% (схема 5).

Преобладание диастереомера **16** объясняется псевдоаксиальным присоединением фурана с противоположной стороны аксиального кислорода кетальной группы, приводящим к конформеру, в котором стерические взаимодействия между фураном и кеталем сведены к минимуму.

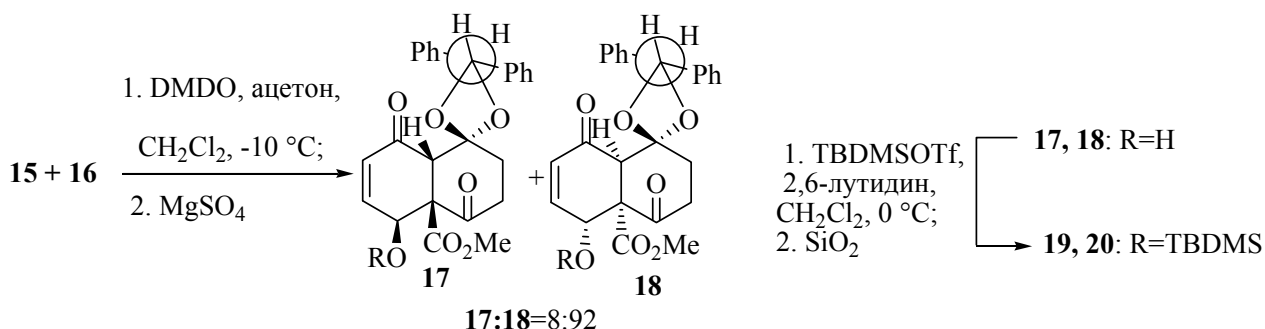
Пространственное расположение фуранового и диоксоланового заместителей при C–C–

связи способствует последующему стереселективному образованию в результате альдольной циклизации *цис*-декалинов **17** и **18** [32] (схема 6).

Так, окислительное раскрытие фуранового кольца действием диметилдиоксирана (DMDO) давало только *цис*-декалины **17** и **18** с преобладанием диастереомера **18**. Использование DMDO вместо мета-хлорнадбензойной кислоты (*m*-CPBA) позволило полностью контролировать конфигурацию промежуточного альдоля (схема 6).

Цис-декалины **17** и **18** удалось хроматографически разделить превращением в TBDMS-эфиры **19** и **20** (схема 6).

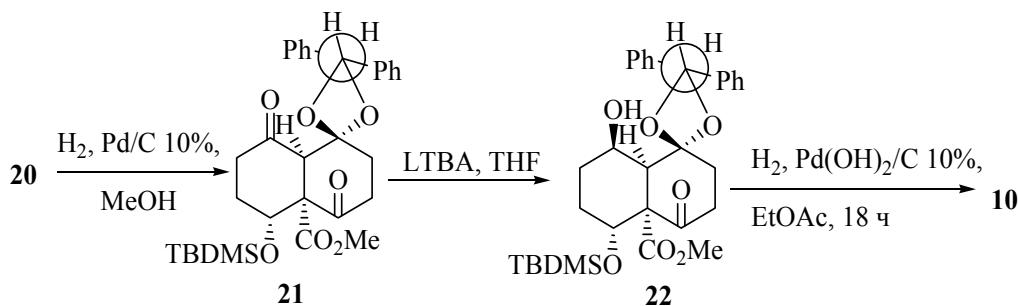
Последующие стадии гидрирования двойной связи диастереомера **20** H_2 над Pd/C в MeOH, регио- и стереселективное восстановление карбонильной группы литий три-*трет*-бутоксисилиловым гидридом (LTBA), снятие диоксолановой защитной группы действием H_2 Pd(OH)₂/C в этилацетате завершили синтез прекурсора **10** (схема 7).



DMDO - диметилдиоксيران;

TBDMSOTf - третбутилдиметилсилиловый эфир трифторметансульфокислоты

С х е м а 6. Альдольная циклизация и разделение диастереомерной смеси *цис*-декалинов **17** и **18** в виде индивидуальных TBDMS-эфиров **19** и **20**



LTBA - литий три-трет-бутоксисилиловый гидрид;

EtOAc - этиловый эфир уксусной кислоты;

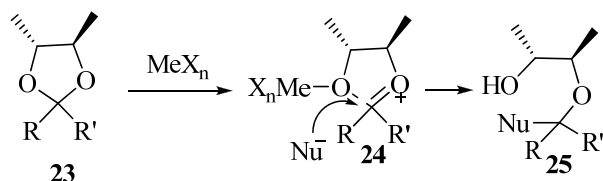
THF - тетрагидрофуран

С х е м а 7. Заключительные стадии синтеза прекурсора **10** из оптически чистого TBDMS-эфира **20**

Превращения циклических ацеталей и кеталей с участием хирального кеталь-ацетального центра.

Один из наиболее распространенных путей асимметрического синтеза заключается в образовании хиральных спиртов путем восстановления карбонильной группы комплексными гидридами алюминия или бора, присоединением металлоорганических соединений к карбонильной группе.

В хиральных ацеталях и кеталах, в которых в качестве спиртовой компоненты выступают 2,3-бутандиолы и 2,4-пентандиолы, в присутствии кислот Льюиса протекает диастереселективное нуклеофильное или электрофильное присоединение. Диастероселективность реакции, по всей вероятности, связано с тем, что при низких температурах кислота Льюиса координируется с кислородом ацетали или кетали **23** с образованием промежуточного иона псевдо-оксокарбония **24**, приводящее к «удлинению» второй С–О-связи; далее нуклеофил атакует карбонил, т.е. механизм схож с S_N2 . Предполагаемый механизм был подтвержден продуктами реакций. Более того, использование шестичленного диоксанового кольца (кетали и ацетали с 2,4-пентандиолами) за счет жесткой конформации цикла значительно увеличило стереоселективность реакции (схема 8).



С х е м а 8. Вероятный механизм нуклеофильного присоединения к кеталам

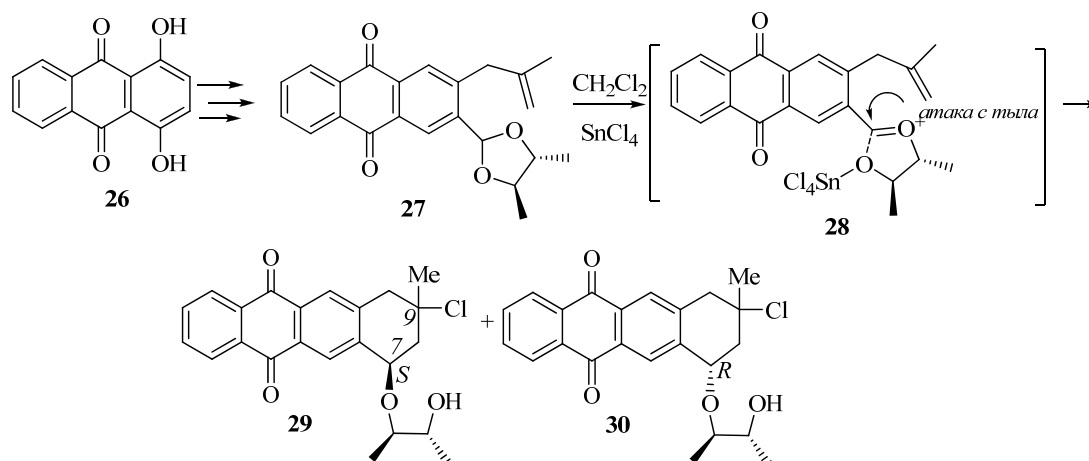
Так, внутримолекулярную ацеталь-алкеновую циклизацию применили в синтезе ($\pm$)-9-хлорантрациклина [33, 34].

Гомохиральный ацеталь **27** с общим выходом 69% был получен из хинизарина **26** в результате 6 последовательных стадий.

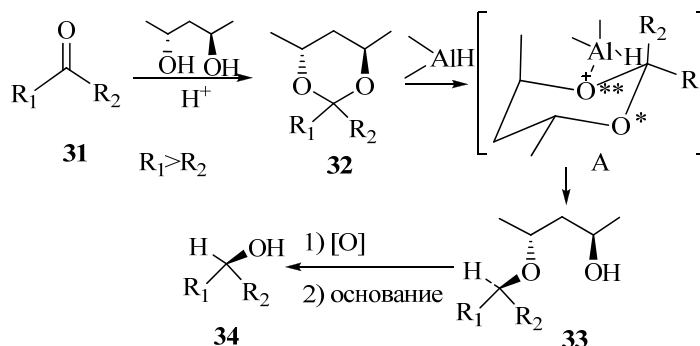
Обработка ацетали **27** в CH_2Cl_2 смесью SnCl_4 -диметилформамид (DMFA) при -78°C сопровождалась внутримолекулярной циклизацией с образованием смеси диастереомеров **29** и **30**, с преобладанием 7*R*-диастереомера **30** (схема 9).

Нуклеофильное присоединение металлоорганических соединений к ацеталам и кеталам **32**, полученных присоединением оптически активных 2,4-алкандиолов к карбонильным группам, является альтернативным способом синтеза хиральных спиртов (схема 10).

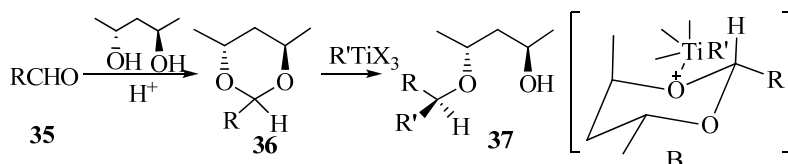
Реакция протекала через промежуточный комплекс **A** по типу S_N2 . Так, под действием гидридного реагента на первой стадии алюминий координировался с менее экранированным ацетальным кислородом, за счет 2,4-диаксиального взаимодействия заместителей С–О-связь ослабевала, и происходил разрыв 1,3-диоксоланового кольца. Последующее окисление первичного спирта **33** действием хромовых окислителей или по Сверну сопровождалась β -элиминированием и приводила к спирту с *S*-конфигурацией **34** (схема 10). Оптимальными условиями регио- и стереоселективного восстановительного раскрытия 1,3-диоксанового кольца в хиральных кеталах и ацеталах являлись -78°C , Br_2AlH , растворитель диэтиловый эфир (Et_2O).



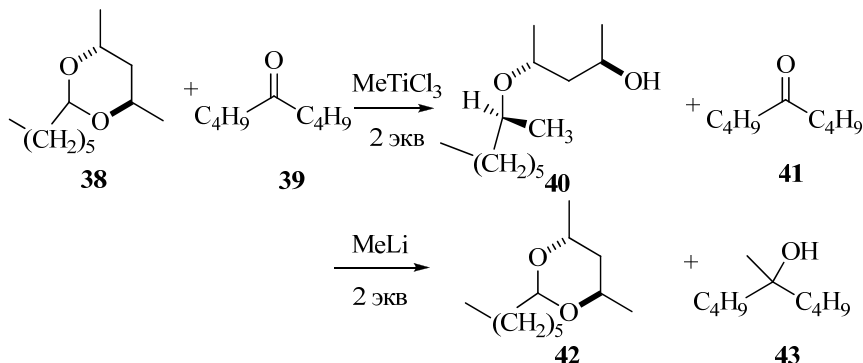
С х е м а 9. Внутримолекулярная ацеталь-алкеновая циклизация в ацетале **27**



С х е м а 10. Синтез хиральных спиртов нуклеофильным присоединением металлоорганических соединений к ацеталам и кеталам



С х е м а 11. Получение хиральных ацеталей и их раскрытие в присутствии AlkTiX_3



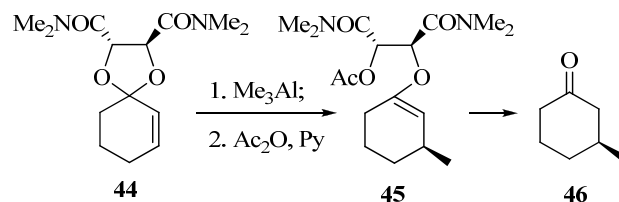
С х е м а 12. Пример хемоселективности титаналкильного реагента

Обработка хиральных ацеталей Me_3Al приводила к смеси диастереомеров в одинаковых соотношениях. Использование титанового реагента, полученного из диалкилцинка, с TiCl_3 при -78°C в дихлорметане позволило значительно увеличить выход продукта реакции, соотношение диастереомеров составило до 32:1 в пользу *S*-эпимера (схема 11).

Следует отметить, что AlkTiCl_3 оказался исключительно селективным по отношению к кеталам и ацеталам. Хемоселективность титаналкильного реагента была доказана проведением реакции в присутствии 5-нонанона. Механизм реакции схож с предыдущим и протекает через промежуточный комплекс **B** (схема 11). Вместе с тем реакция с MeLi протекала с восстановлением кетона **39** без участия ацетала **38** (схема 12).

Стереоселективное сопряженное присоединение алюминийорганических реагентов к хиральным α,β -ненасыщенным кеталам **44** описан в работе [35].

Исходный α,β -ненасыщенный кеталь **44** получили транс-кетализацией 2-циклогексанона диметилкеталем в присутствии (*S,S*)-(-)-*N,N,N',N'*-диамида тетраметилвинной кислоты с выходом 85–90%. Обработка кетала **44** в толуоле пятью эквивалентами Me_3Al при комнатной температуре за 3 часа привела к ацелированному продукту **45** с выходом 94%, оптическая чистота которого составила 77% (схема 13).



С х е м а 13. Стереоселективное сопряженное присоединение алюминийорганических реагентов к хиральным α,β -ненасыщенным кеталам

Гидролизом енолэфира **45** в н. раствором HCl в диоксане получили *S*-3-метилциклогексанон **46** с выходом 85% (схема 13).

Реакции циклизации. Интересные превращения по дикарбонильным группам в карбоциклических каркасных соединениях описаны в работе авторов [36]. Благодаря необычной структуре, а именно сближенности кетогрупп, соединения подобной структуры склонны к трансаннулярным циклизациям.

Коммерчески доступный дикетон Куксона **47** [37] был использован в синтезе потенциального противотуберкулезного агента [38].

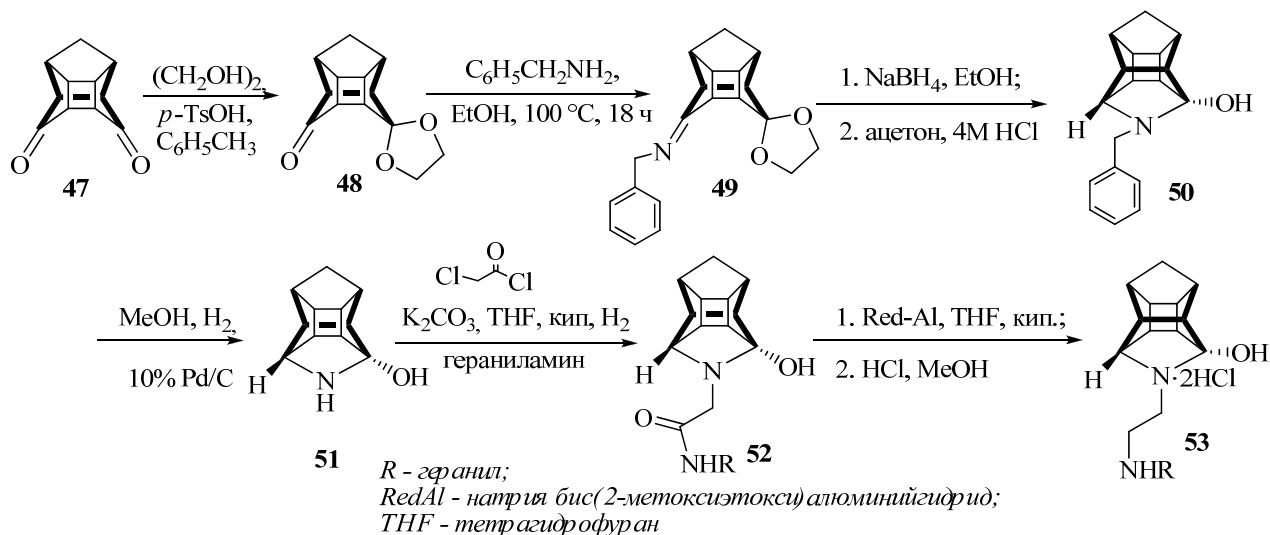
Кипячением дикетона **47** с этиленгликолем в толуоле в присутствии *p*-TsOH с азеотропным удалением воды в насадке Дина-Старка получили монозащищенный целевой кеталь **48** [39]. Кипячением кетокетала **48** с бензиламином в этаноле в течение 18 ч получили основание Шиффа **49**. Восстановление имина **49** с помощью NaBH₄ до амина и последующий кислотный гидролиз в ацетоне действием 4 М раствора HCl сопровождались, наряду со снятием диоксолановой защитной группы, трансаннулярной циклизацией с образованием аза-мостикового соединения **50** (схема 14).

Дебензилирование, кипячение амина **51** с (*E*)-2-хлор-*N*-(3,7-диметилокта-2,6-диенил)ацетамидом, полученным по реакции геранилами-на с хлорацетилхлоридом, в тетрагидрофуране (THF) в присутствии K₂CO₃ приводило к амиду **52**. Восстановление и гидрохлорирование завершили синтез целевого соединения **53**.

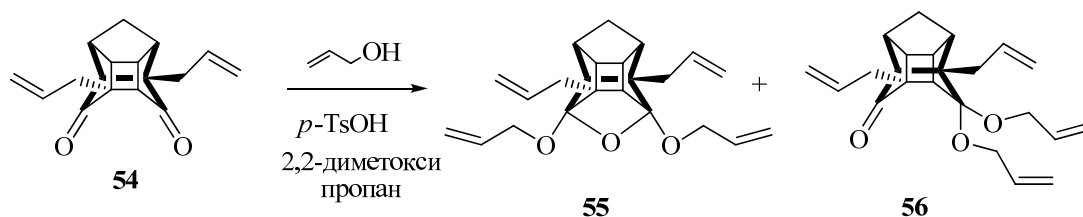
Другой пример трансаннулярной циклизации в кеталах описан в [40]. Так, при кипячении производного диона Куксона **54** в 2,2-диметоксипропане с аллиловым спиртом в присутствии *p*-TsOH были получены 2 соединения: циклический кеталь **55** и оксокеталь **56** (схема 15).

Вероятный механизм образования циклического кетала **55** заключается в постадийном синтезе промежуточных интермедиатов **A-C** (схема 16).

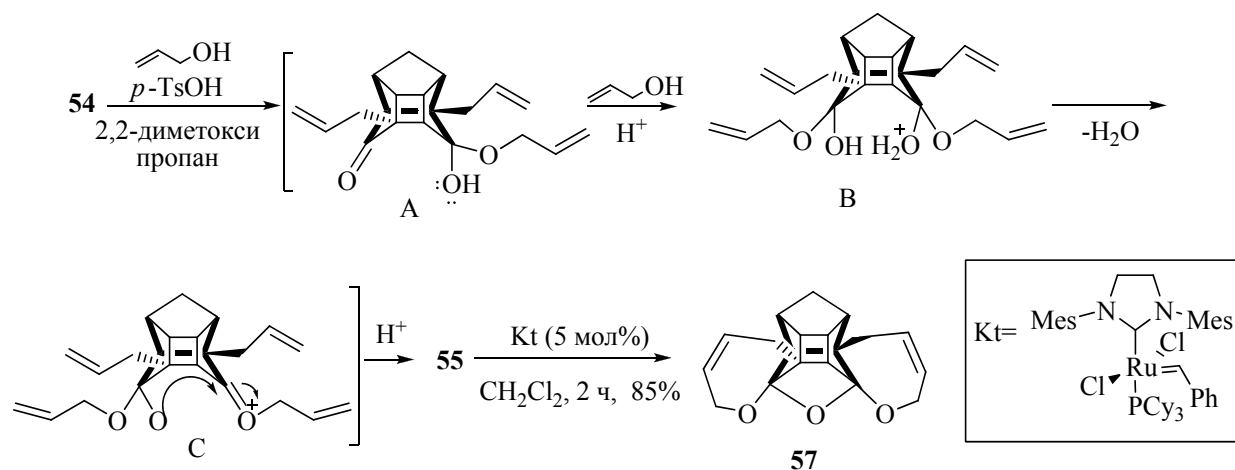
Известно, что реакция метатезиса в молекуле, содержащей две или более двойных связей, возможна при использовании катализаторов на основе молибдена, рутения, вольфрама. В продолжение исследований авторы изучили внутримолекулярную карбоциклизацию в циклическом кетале **55**. Так, при перемешивании кетала **55** в CH₂Cl₂ в присутствии катализатора Граббса Ru-II с хорошим выходом получили продукт внутримолекулярного метатезиса – полициклическое соединение **57** (схема 16).



С х е м а 14. Синтез потенциального противотуберкулезного агента



С х е м а 15. Трансаннулярная циклизация в кеталах дикетона Куксона



С х е м а 16. Вероятный механизм трансаннулярной циклизации в кеталах дикетона Куксона

Бициклические полукетали – синтетические мишени для лактонов среднего и большого размеров цикла.

Превращения кеталей в бициклические полукетали и последующие фрагментации последних является удобным способом синтеза лактонов среднего и большого размеров цикла.

Обработка кеталей **58** действием избытка $i\text{-Bu}_3\text{Al}$ при -78°C привела к раскрытию диоксанового цикла с образованием енолэфиров **59**. Бициклические полукетали **60** получили действием трифторметансульфонового ангидрида (Tf_2O) на соединения **59** в присутствии диизопропилэтиламина ($i\text{-Pr}_2\text{EtN}$) при -78°C и обработке реакционной массы водной уксусной кислотой [41–42] (схема 17). Данный метод имеет общий характер и в зависимости от размера цикла исходного кетала приводит к бициклическим полукеталам различного размера.

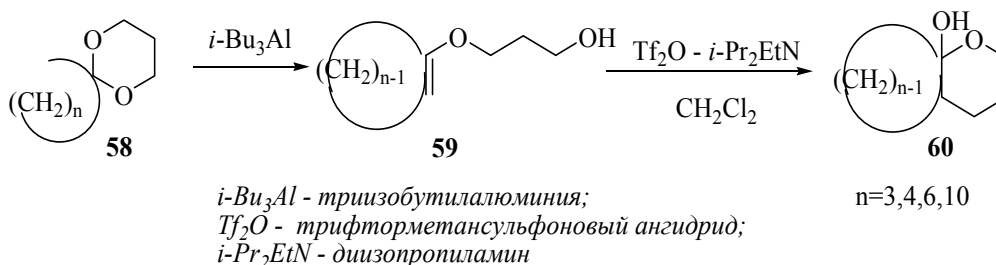
Похожее превращение легло в основу синтеза десятичленного лактона **92**. Так, на примере хирального кетала **89** продемонстрирована схема синтеза десятичленного лактона **92**. Расщепление C–C-связи в полученном полукетале **91** осуществили УФ-облучением раствора в циклогексане в присутствии системы йодобензолдиацетат ($\text{PhI}(\text{OAc})_2\text{-I}_2$) **92** (схема 18).

Другой способ синтеза бициклических полукеталей и их фрагментация описаны в работе [43, 44] (схема 19).

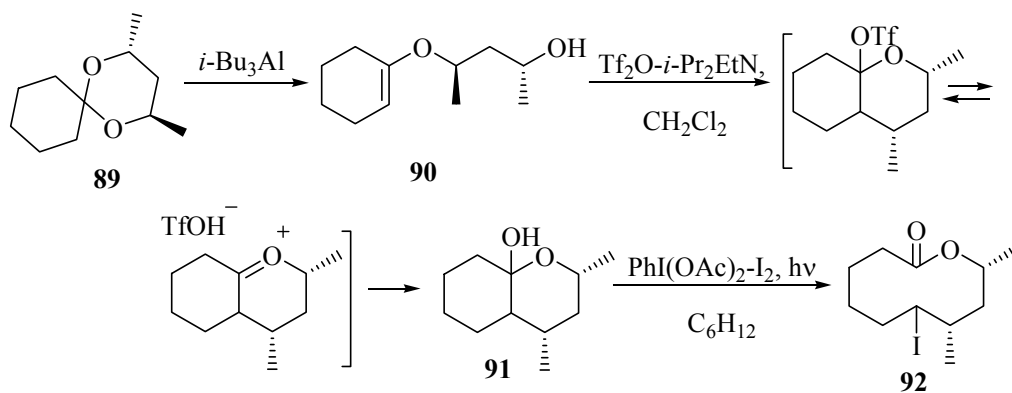
Так, по реакции присоединения 3-бромопропилацетата к енаминам **93a,b** получили кетоны **94a,b**, щелочной гидролиз ацетатной группы приводил к 2-(3'-гидроксипропил) циклогексанонам **95a** и **95b**. α -Гидроксипропилциклогексаноны претерпевали спонтанную, внутримолекулярную кетализацию с образованием бициклического полукетала **96a,b**. Расщепление аннелированной C–C-связи осуществляли в две стадии: дегидратацией действием $p\text{-TsOH}$ и последующей фрагментацией действием $m\text{-CPBA}$ (схема 19).

Аналогичным методом были получены 11- и 12-членные лактоны **107** и **108** на основе енаминов **99** и **100**. Так, енаминциклоалкены **99** и **100** перевели в ацетаты **101** и **102** и гидролизировали до спиртов **103** и **104**, обработка которых в кислой среде привела к соответствующим енолэфирам **105** и **106**. Расщепление C=C-связи в бициклах **105** и **106**, аналогично **97a,b** привело к образованию лактонов **107** и **108** (схема 20).

Иногда вместо $m\text{-CPBA}$ в качестве реагентов для расщепления C=C-связи в бициклических кеталах применяются смесь $m\text{-CPBA}/\text{Pb}(\text{OAc})_4$, хромовая кислота или озон.

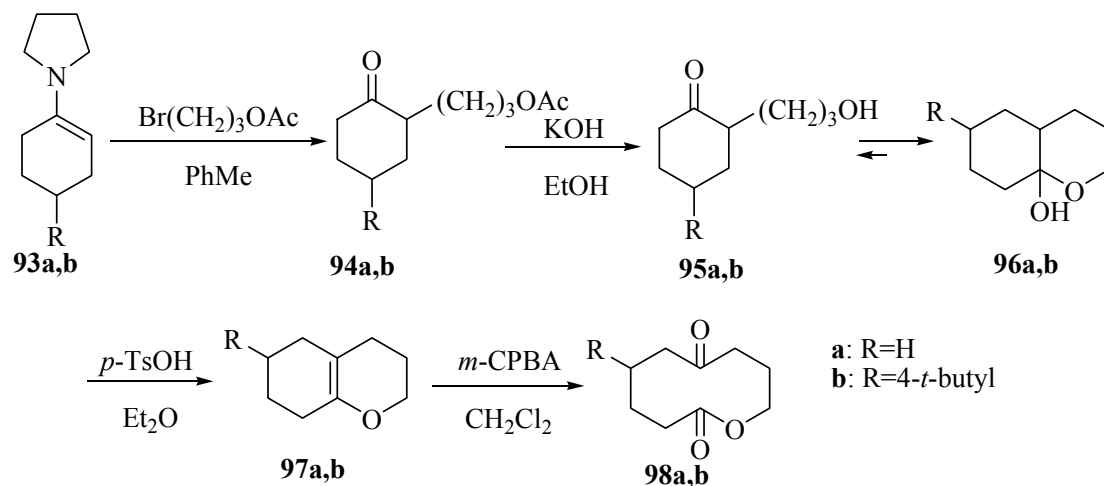


С х е м а 17. Превращения кеталей в бициклические полукетали



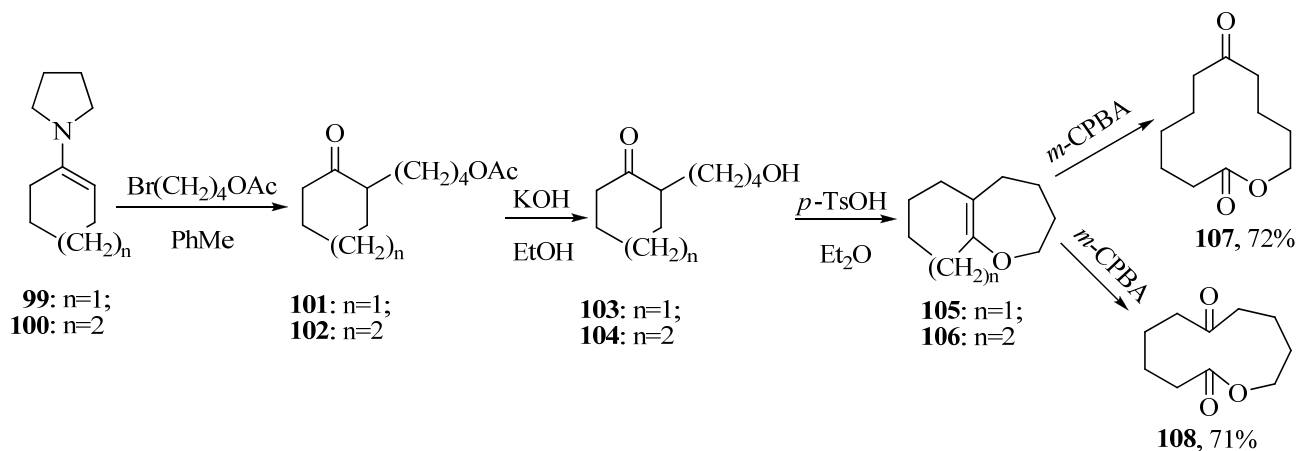
PhI(OAc)₂ - йодобензолдиацетат

С х е м а 18. Трансформация кеталей в бициклические полукетали и расщепление С–С-связи в последних действием УФ-облучения в присутствии системы PhI(OAc)₂-I₂

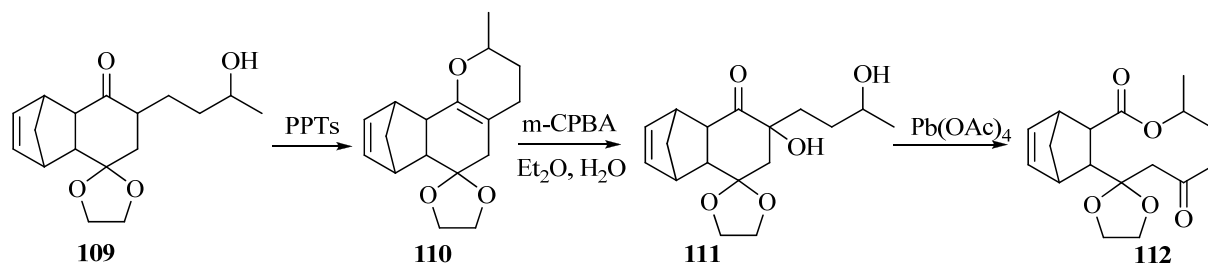


m-CPBA - мета-хлорнадбензойная кислота

С х е м а 19. Трансформация кеталей в бициклические полукетали и расщепление С–С-связи в последних действием *m*-CPBA



С х е м а 20. Получение бициклических енолэфиров, расщепление С=С-связи действием *m*-CPBA



С х е м а 21. Получение бициклических енолэфиров и их превращения в лактоны действием *m*-CPBA/Pb(OAc)₄

Внутримолекулярная кетализация кетоспирта **109** в присутствии PPTs приводила к енолэфору **110**. Обработка *m*-CPBA соединения **110** в кислой среде протекала с раскрытием цикла. При действии тетраацетата свинца (Pb(OAc)₄) на кетоспирт **111** одновременно произошла внутримолекулярная рециклизация и окисление, реакция завершилась с образованием лактона **112** (схема 21).

Тандемное [2+2+2]-присоединение – MIMI-ARC (Michael-Michael-aldol-ring closure) является удобным способом получения бициклической системы. Одностадийная процедура (One-Put), приводящая одновременно к образованию новых связей и аннелированию шестичленного кольца, инициировалась с добавления 1.1 эквивалента LiSnBu₃ к раствору 2-циклогексенона **113** в THF при –78°C. Затем, через 25 минут к реакционной массе прикапывали винилкетон, а через 1.5 часа внесли соответствующий альдегид, растворенный в системе THF-DMF. Расщепление C–C-связи в образовавшихся полукеталах **114** осуществили кипячением в C₆H₆ в присутствии Pb(OAc)₄ (схема 22) [43].

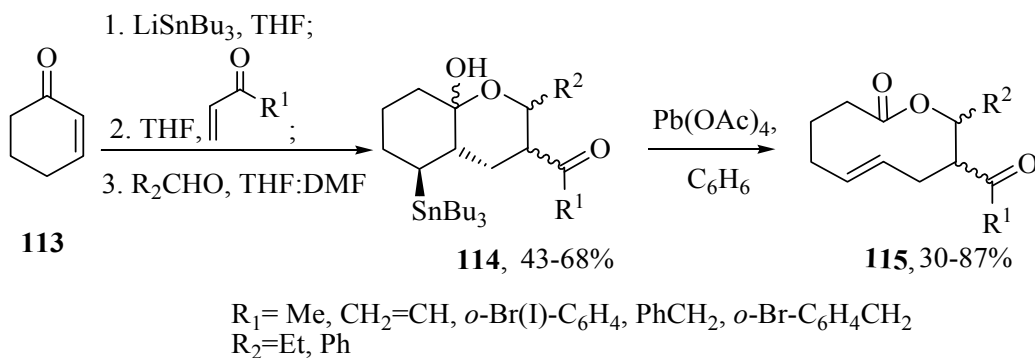
Оказалось, что выход полукеталей **114** и лактонов **115** зависит от природы заместителей. Так, при использовании в качестве нуклеофила винилкетонов с метильным и *орто*-бром- и

иодфенильными радикалами были получены соответствующие полукетали с хорошими выходами. Это наблюдение можно объяснить донорными свойствами перечисленных заместителей по сравнению с винильным, бензильным радикалами. Для получения лактонов закономерность влияния заместителей на выход продуктов обратная, наличие акцепторных заместителей способствует разрыву C–C-связи.

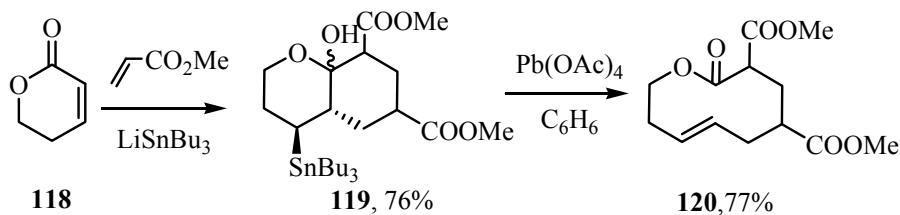
Так, наличие донорных заместителей увеличивает выход полукеталей **114**, тогда как акцепторные заместители – лактонов **115**.

Этот метод является удобным для получения лактонов с различными заместителями в цикле. Введение заместителя в фармакофорное ω-положение осуществляется соответствующим нуклеофилом на стадии получения полукетала. На этой же стадии образуется «зачаток» будущей двойной связи, благодаря трибутилстанату лития (LiSnBu₃). Кульминацией этих двух стадий является синтез фармакологически перспективных лактонов.

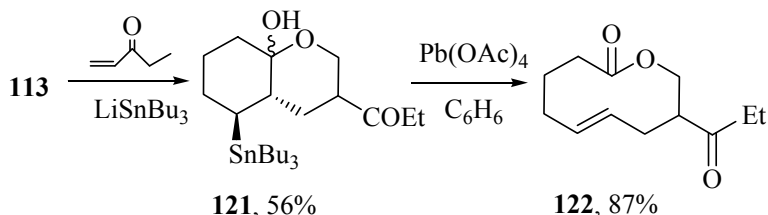
Тандемные превращения – MIMI-MIRC (Michael-Michael-Michael-ring closure) и MIMI-ARC были применены для синтеза диастереомерных полукеталей, из которых аналогично предыдущим схемам получен десятичленный лактон с двойной связью [45].



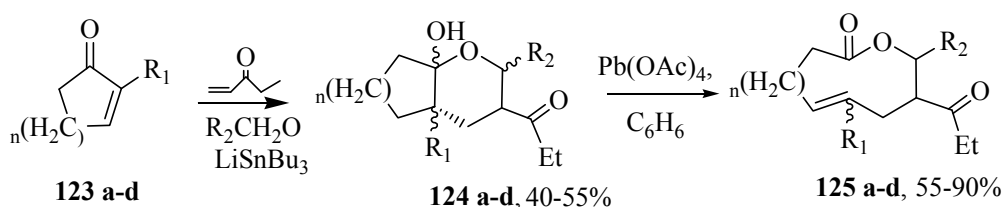
С х е м а 22. Получение бициклических енолэфиров и их превращения в лактоны кипячением в C₆H₆ в присутствии Pb(OAc)₄



С х е м а 23. Тандемное MIMI-MIRC превращение в синтезе лактонов

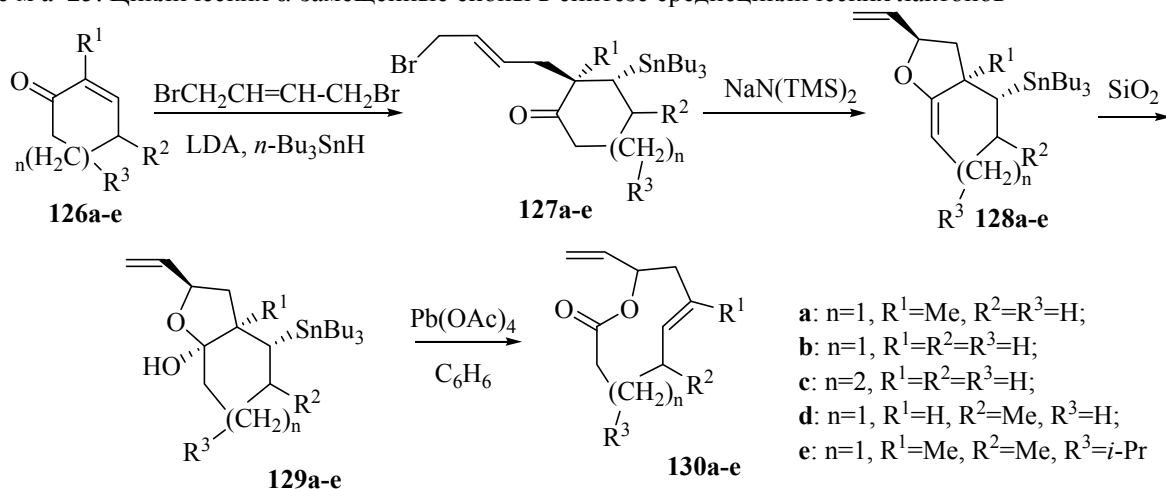


С х е м а 24. Синтез функционально насыщенного лактона из циклогексанона



a: n=2, R₁=Me, R₂=H; b: n=1, R₁=H, R₂=Me; c: n=3, R₁=H, R₂=H; d: n=3, R₁=H, R₂=Me

С х е м а 25. Циклических α-замещенные еноны в синтезе среднециклических лактонов



a: n=1, R¹=Me, R²=R³=H;
b: n=1, R¹=R²=R³=H;
c: n=2, R¹=R²=R³=H;
d: n=1, R¹=H, R²=Me, R³=H;
e: n=1, R¹=Me, R²=Me, R³=i-Pr

Bu₃SnH - трибутилоловогидрид;
LDA - лития диизопропиламид

С х е м а 26. Хиральные кетали в синтезе лактонов, содержащих в ω-положении этиленовую группу

Так, реакция δ-лактона **118** с метилакрилатом в присутствии LiSnBu₃ в одну стадию привела к диастереомерным полукеталам **119**, расщеплением C–C-связи в которых действием Pb(OAc)₄ получили целевой лактон **120** (схема 23).

Похожее превращение циклогексенона **113** с этилвинилкетон, формальдегидом и обра-

ботка промежуточного бицикла **121** Pb(OAc)₄ дало лактон **122** (схема 24).

Использование в качестве исходного соединения циклических енонов разного размера позволяет варьировать с размерами цикла будущего лактона, наличие заместителей в α-положении в енонах дополнительно позволяет функционализировать целевой лактон [46, 47].

Так, исходя из циклических α -замещенных енонов **123a-d** через стадию образования полукеталей **124a-d** были синтезированы среднециклические лактоны **125a-d** (схема 25).

Если в предыдущих работах полукетали образуются в результате спонтанной кетализации за счет стерической сближенности гидроксильной группы заместителя в α -положении и кетогруппы циклогексанона, то в следующей работе образование ценного промежуточного прекурсора – эфиров **129a-e** осуществляется постадийно. Так, первоначально кетогруппу в циклоалкенонах **126a-e** енолизировали действием трибутиловогогидрида (Bu_3SnH) в присутствии лития диизопропиламида (LDA). Полученные еноляты обработали 1,4-дибромо-2-бутеном (схема 26).

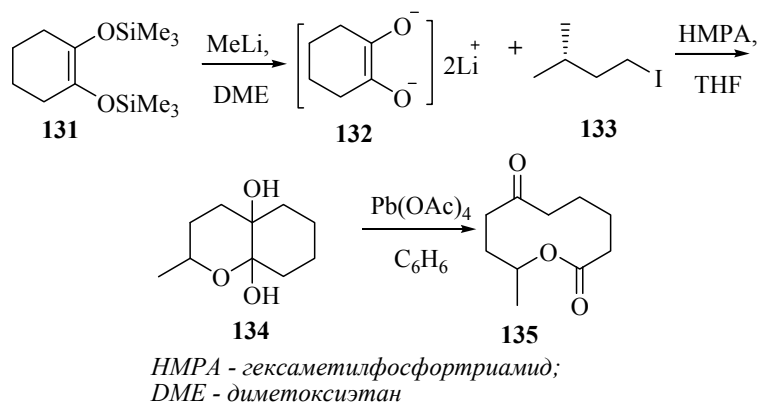
Внутримолекулярную циклизацию в бромкетонах **127a-e** осуществили действием $\text{NaN}(\text{TMS})_2$. При очистке енолэфиров **128a-e** колоночной хроматографией выделили полукетали **129a-e**, фрагментация которых действием $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ приводила к лактонам **130a-e**, содер-

жащим в ω -положении этиленовую группу (схема 26) [48].

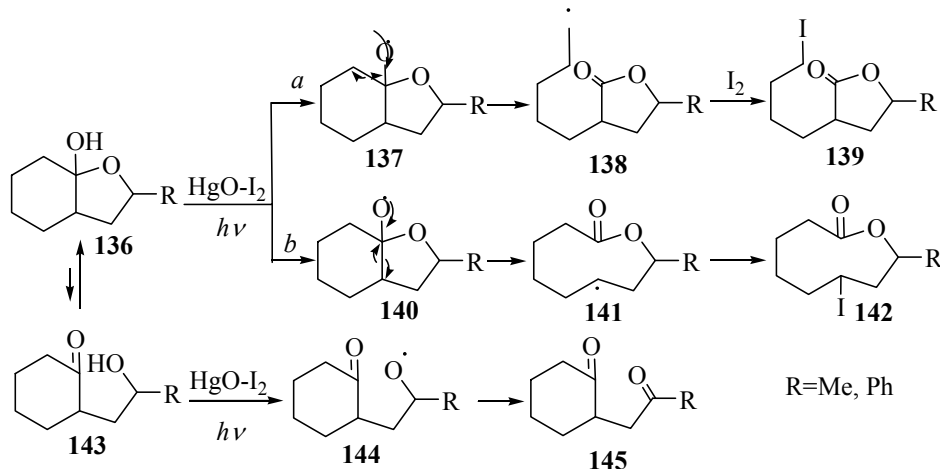
В работе [47–48] полукеталь **134** синтезировали из бистриметилсилилового эфира **131**, полученного ацилоиновой конденсацией диэтиладипата в присутствии триметилхлорсилана.

На первой стадии силан **131** обработали двумя эквивалентами MeLi в диметоксиэтано, полученный 1,2-ендиолат **132** сразу ввели в реакцию алкилирования с 3-гидрокси-1-иодбутаном **133** в растворе THF-гексаметилфосфортриамида (HMPA). Обработка полученной диастереомерной смеси полукеталей **134** тетраацетатом свинца приводила к ω -алкилированному лактону **135** (схема 27).

Существует много различных вариантов проведения реакции фрагментации в бициклических полукеталах. Нельзя не упомянуть работы японского ученого Сугиноме, заключающиеся во фрагментации смежной C–C-связи в циклических кеталах в результате УФ-облучения в присутствии HgO-I_2 [49, 50] (схема 28).



С х е м а 27. Полукеталь в синтезе ω -алкилированного лактона



С х е м а 28. Фрагментация смежной C–C-связи в циклических кеталах действием HgO-I_2 и УФ-облучения

УФ-облучение полукетала **136** в C_6H_6 в присутствии $HgO-I_2$ приводила к образованию трех продуктов: γ -лактону **139** (5–7%), диастереомерным нанолактонам **142** (52%) и diketону **145** (11%). Образование первых двух лактонов **139** и **142** можно объяснить двумя возможными радикалами, которые образуются в результате разрыва C–C-связи полукетального центра. Преимущественное образование нанолактона **142**, по всей вероятности, связано со стабильностью промежуточного вторичного радикала **141**. Дикетон **145** является продуктом диспропорционирования алкоксирадикала **144** (схема 28).

УФ-облучение полукетала **146** в C_6H_6 в течение 4 часов в присутствии трех эквивалентов $HgO-I_2$ и каталитических количеств пиридина приводила к иодлактону **147** и diketону **148** (схема 29).

К аналогичному результату приводило УФ-облучение в присутствии $HgO-I_2$ полукетала **150** (схема 30).

Метод Сугинома был использован для получения лактона **155**, содержащего нитрогруппу. Литий енолят циклогексанона в апротонных растворителях при $-78^\circ C$ обрабатывали нитростиролом, затем добавили формальдегид. Реакция сопровождалась спонтанной циклизацией в полукеталь **154**. Расщепление C–C-связи в бицикле **154** действием $HgO-I_2$ завершило синтез лактона **155** (схема 31).

Обработка полученных лактонов действием Bu_3SnH в C_6H_6 позволяет осуществлять элиминирование атома йода [51].

Бициклические полукетали **157a-c** получили по реакции электрофильного присоединения к циклическим кетонам эпоксидов или ω -гидроксиалкилгалогенидов (схема 32).

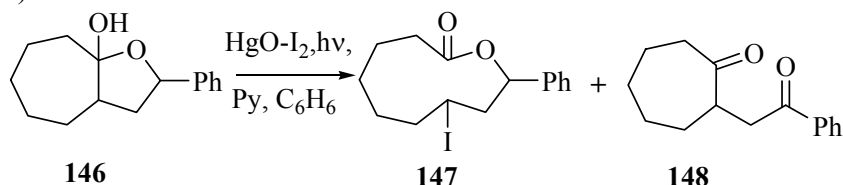
В первом случае использовали енамины **156**, а во втором – енолсилиловые эфиры **159**.

Фрагментация C–C-связи в соединениях **157a-c** действием $HgO-I_2$ приводила к йодидам **160a-c**, дегалогенирование в которых осуществляли в C_6H_6 в присутствии Bn_3SnH (схема 32).

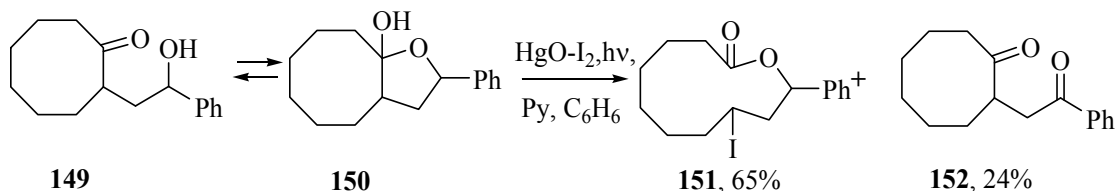
Описанный выше метод был использован в синтезе форакантолида – ω -метилнанолида **164** (схема 33).

Альтернативный способ расщепления C–C-связи с использованием реагента на основе системы $PhI(OAc)_2-I_2$ предложили Суарес и соавторы [52] (схема 33).

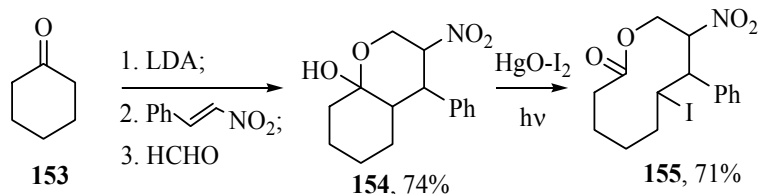
Так, УФ-облучение стероидных полукеталей, со смежной C–C-связью в циклах А и В, в присутствии $PhI(OAc)_2-I_2$ в течение 1 часа приводило к образованию смеси лактонов с экзо- и эндо-циклическими двойными связями **166a,b** в соотношении 1:1 с выходом 85%. Кеталь **169**, содержащий кетальный центр при D и E стероидного остова привел к лактону **170** с выходом 81% (схема 34) [52].



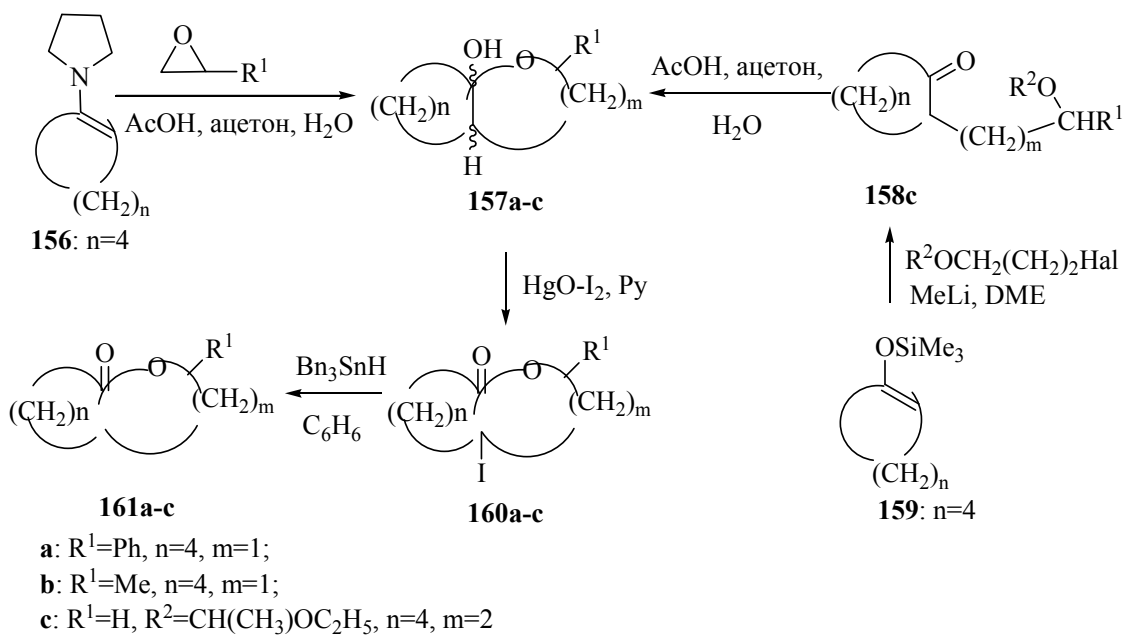
С х е м а 29. Расщепление C–C-связи в циклических кеталях действием $HgO-I_2$ и УФ-облучения



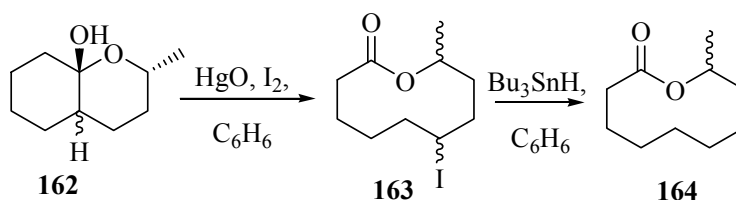
С х е м а 30. Фрагментация C–C-связи в бициклических кеталях действием $HgO-I_2$ и УФ-облучения



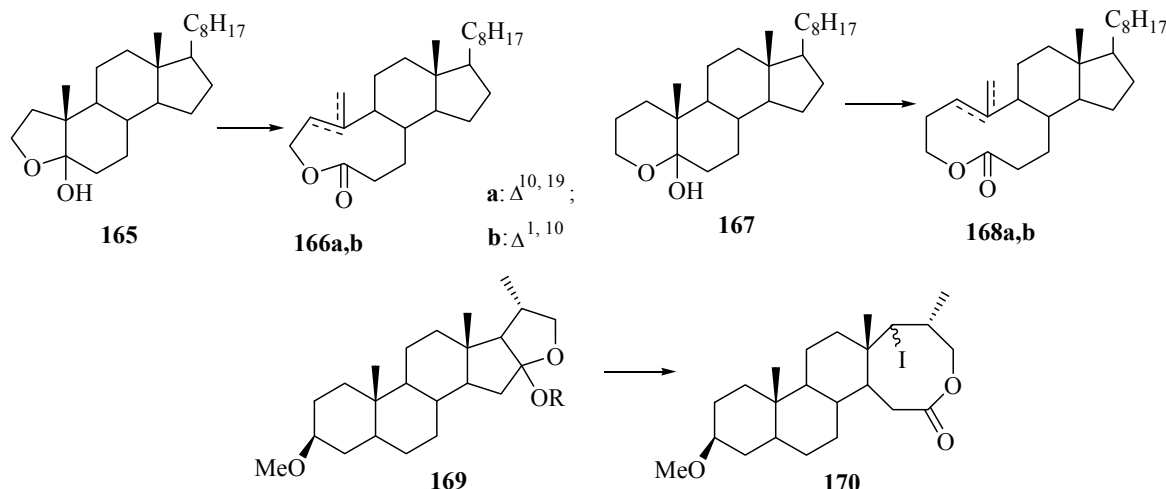
С х е м а 31. Метод Сугинома в синтезе лактона **155**, содержащего нитрогруппу



С х е м а 32. Фрагментация С–С-связи в бициклических полукеталах действием $HgO-I_2$ и дегалогенирование в C_6H_6 в присутствии Bn_3SnH



С х е м а 33. Синтез природного фораكانтолида **164** на основе (2*R*,8*aS*)-2-метилкостагидро-2*H*-хромен-8*a*-ола **162**

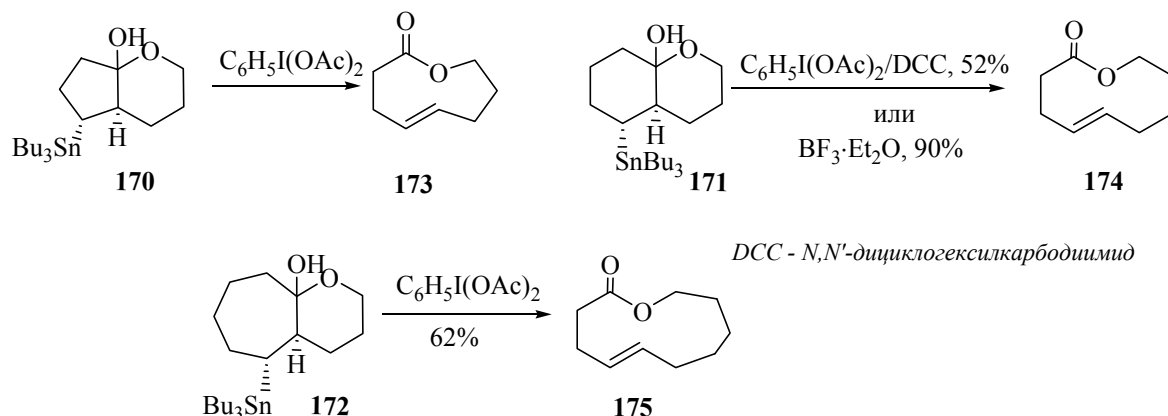


С х е м а 34. Расщепление С–С-связи в стероидных полукеталах действием $PhI(OAc)_2-I_2$

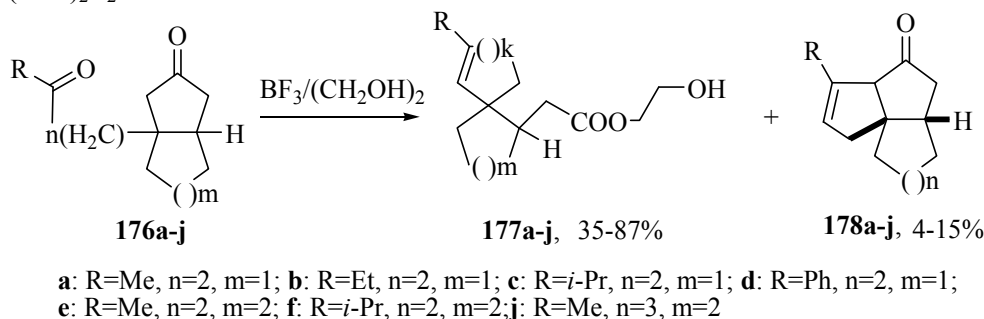
Фрагментация С–С-связи в полукеталах, содержащих Bu_3Sn -группу, как уже отмечалось ранее, позволяет ввести двойную связь в лактон. Так, обработка полукеталей **170a-c** диацетатом йодбензола в присутствии DCC (N,N' -дициклогексилкарбодиимид) приводила к лак-

тонам разного размера цикла **173a-c** (схема 35).

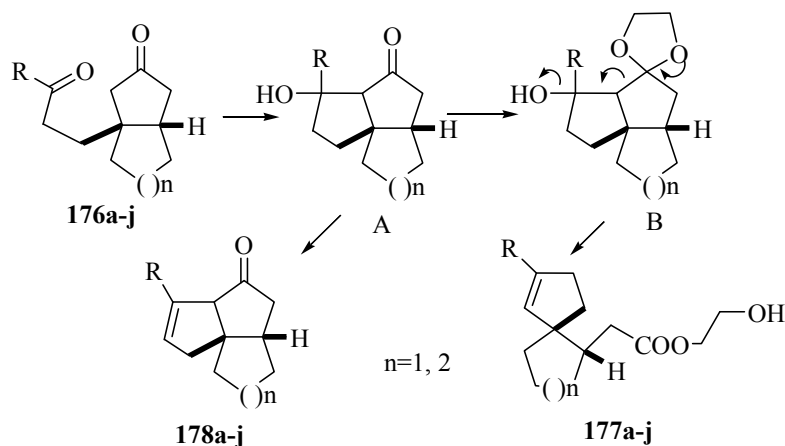
Превращения хиральных циклических кеталей и ацеталей в бициклические и последующие их фрагментации – удобный способ синтеза лактонов различного размера циклов.



С х е м а 35. Фрагментация C—C-связи в полукеталах, содержащих Bu_3Sn -группу УФ-облучением в присутствии $\text{PhI}(\text{OAc})_2\text{-I}_2$



С х е м а 36. Ацетализация бицикло[m.n.0]алканонов ($m=1$ или 2 , $n=2$ или 3) **176a-j** в CH_2Cl_2 в присутствии $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}/(\text{CH}_2\text{OH})_2$



С х е м а 37. Механизм ацетализации бицикло[m.n.0]алканонов

Перегруппировки в циклических ацеталах и кеталах

Оригинальное тандемное превращение в альдегидах и кетонах, протекающее через промежуточные кетали, содержащие в β -положении заместитель с кетогруппой при C^3 или C^4 , претерпевают фрагментацию по Гробу [52].

Так, в условиях ацетализации бицикло[m.n.0]алканонов ($m=1$ или 2 , $n=2$ или 3) **176a-j** в CH_2Cl_2 в присутствии $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}/(\text{CH}_2\text{OH})_2$, вместо диоксоланов обнаружено образование

спироциклических соединений **177a-j** и минорных трициклов **178a-j** (схема 36).

Механизм реакции имеет ступенчатый характер. На первой стадии в кислой среде протекает альдольная конденсация с участием α -водородного атома циклоалканона и кетогруппы линейного кетона. После защиты кетогруппы, альдоль **B** претерпевает необычную фрагментацию по Гробу [52, 53] с образованием спироциклических соединений **177a-j** (схема 37).

В отличие от предыдущей схемы 37, циклопентаноны и циклогексанон, содержащие в α -положении линейную цепочку с кетогруппой при C^4 или C^5 , в аналогичных условиях приводят преимущественно к бициклоенонам с хорошим выходом. Причем размер нового цикла можно регулировать длиной боковой цепи, например, бутилкетонный заместитель приводит к аннелированному циклогексенону, тогда как кетопентильный к циклопентенону.

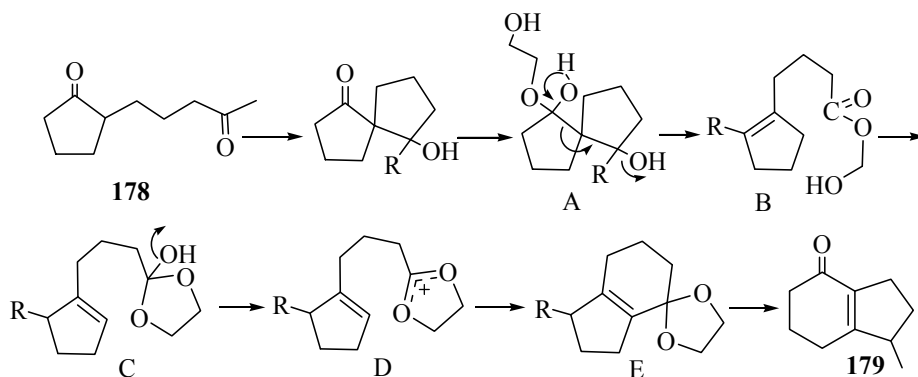
Вероятный механизм реакции на примере циклопентанона **178**, включающий альдольную конденсацию, ацетализацию, фрагментацию по Гробу, миграцию двойной связи, приводящие к образованию иона 1,3-диоксоления **D**, и завершающуюся внутримолекулярную реакцию по Фриделю–Крафтсу, представлен на схеме 38.

Внутримолекулярная фрагментация по Гробу в циклических кеталах легла в основу синтеза десятичленного лактонного кольца форакантонида.

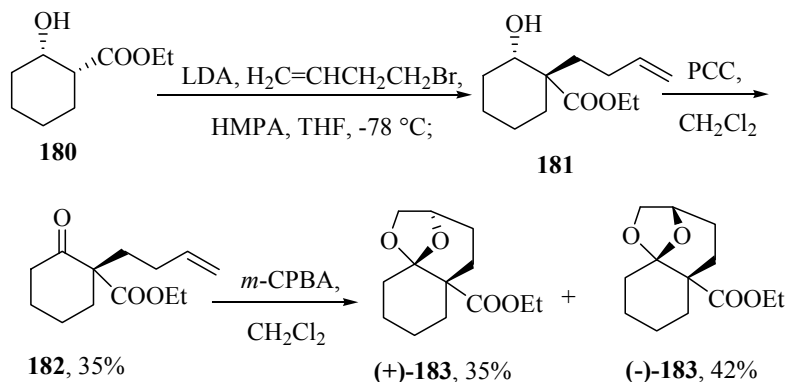
Так, хиральные трициклические кетали **183** из гидроксиэфира **180** получили последовательными стадиями алкилирования $H_2C=CH-CH_2-CH_2Br$ действием LDA, окисления по Кори и эпоксицирования концевой двойной связи в кетоне **182** в присутствии *m*-CPBA. Синтезиро-

ванные диастереомерные кетали (+)-**183** и (-)-**183** успешно разделили методом колоночной хроматографии (схема 39).

В продолжение исследований для синтеза лактона использовали основной кеталь (-)-**183**. Нуклеофильное присоединение MeLi к электронодефицитному углероду карбонильной группы эфира (-)-**183** протекала с последующим элиминированием этоксигруппы с образованием кетона **184**. Стереоселективное восстановление кетогруппы в соединении **227** действием $LiAlH_4$ привели к смеси спиртов **185a,b** в соотношении 1:1.7 с общим выходом 96%, которые были разделены колоночной хроматографией на SiO_2 . Удивительно, что мезилирование индивидуальных спиртов **185a,b** в классических условиях, протекало не только с разной скоростью, но приводила к сульфатам различной стабильности. Так, сульфат **186a**, полученный из *S*-диастереомера **185a**, оказался стабильным соединением и его удалось выделить в индивидуальном виде. Тогда как мезилирование *R*-спирта **185b** протекало за короткое время, последующая очистка мезилата **186b** на SiO_2 приводила к смеси лактонов **187** и **188**, которые выделили в индивидуальном виде после повторной хроматографической очистки на SiO_2 .

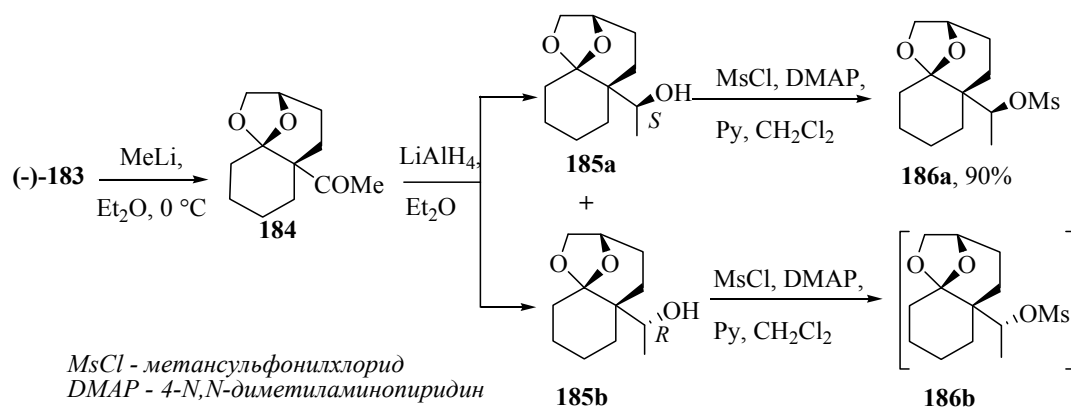


С х е м а 38. Механизм получения 1-метил-2,3,6,7-тетрагидро-1H-инден-4(5H)-она **178** на основе 2-(4-оксопентил)циклопентанона **179**

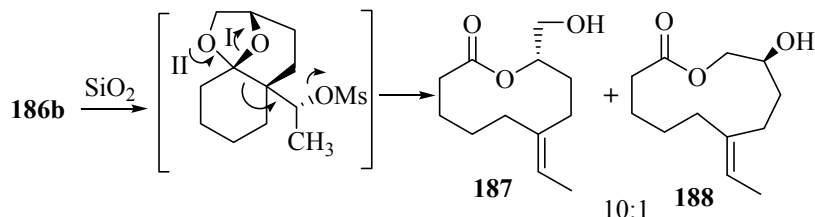


PCC - пиридиний хлорхромат

С х е м а 39. Получение диастереомерных трициклических кеталей **183** из (1*R*,2*S*)-этил-2-гидроксициклогексилкарбоксилата **180**



С х е м а 40. Получение мезитатов из хиральных трициклических кеталей



С х е м а 41. Вероятный механизм фрагментации по Гробу в мезилпроизводном трициклического кетала **186b**

Различие в химическом поведении сульфонов **186** связано с отсутствием или наличием водородных связей в промежуточных спиртах **185a,b**. Так, по всей вероятности, наличие водородных связей в спирте **185a** препятствуют антиперипланарной ориентации уходящей группы и протеканию фрагментации по Гробу, тогда как в *R*-спирта **185b** это превращение реализуется на стадии очистки сульфоната **186b**.

Олефинирование кеталей и ацеталей

Олефинирование кеталей и ацеталей в присутствии солей переходных металлов применяется для построения C–C-связи в реакциях кросс-сочетания [54–58].

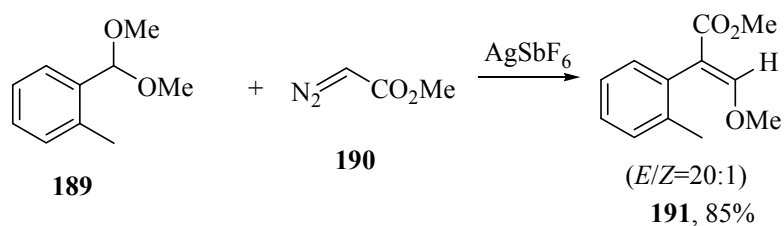
Известно, что реакция этилдиазоацетата (EDA) **190** [59–61] с ароматическими альдегидами под действием кислот Льюиса приводит к соответствующим β-кетоэфирам или 3-гидроксиакрилатам, образование последних происходит в результате миграции 1,2-арила или алкила. Оказалось, что замена альдегида на более стерически затрудненный и электрофильный ацеталь и использование в качестве катализатора солей серебра увеличивает эффективность реакции и приводит к единственному продукту – β-алкоксиакрилату [55].

Так, реакция присоединения EDA **190** к альдегидам в присутствии различных кислотных катализаторов была апробирована на примере

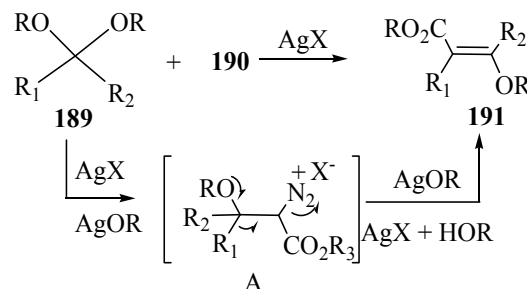
ацеталей *орто*-метилбензальдегида **189**. Оказалось, что использование «обычных» кислот Льюиса (TsOH, HOTf, ZnCl₂, AlCl₃, SnCl₄) и солей серебра и натрия AgBF₄, AgClO₄, NaSbF₆ неэффективно, при этом исходные соединения оставались инертными. Присоединение удалось осуществить в присутствии AgPF₆, AgSbF₆, Yb(OTf)₃·xH₂O, Bi(OTf)₃·xH₂O, Eu(OTf)₃·xH₂O, Sc(OTf)₃. Желаемый β-алкоксиакрилат **191** был получен с хорошим выходом при кипячении в CHCl₃ в течение 2 ч в присутствии гексафторантимоната серебра AgSbF₆ (схема 42).

По всей вероятности, реакция протекает по следующему механизму: на первой стадии под действием AgSbF₆ протекает отрыв метоксигруппы в кетале **189** с образованием карбкатиона, который в дальнейшем атакуется EDA **190** с образованием промежуточного комплекса **A**. Завершается реакция 1,2-метильным сдвигом, отщеплением азота и получением енолэфира **234** (схема 43).

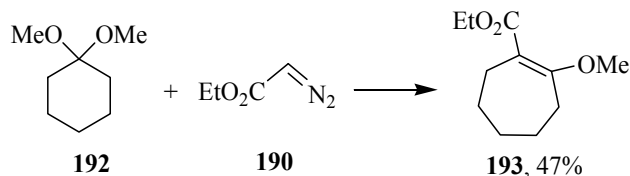
Примечательно то, что реакция имеет общий характер как для ацеталей бензальдегида с различными заместителями в бензольном кольце, так и ацеталей тиофен-2-карбальдегида и фурфурола. Интересный результат был получен при присоединении EDA **190** к диметилкеталю циклогексанона **192**. С выходом 47% в описанных выше условиях был получен продукт реакции расширения цикла – 2-метоксициклогепт-1-ен-1-карбоксилат **193** (схема 44).



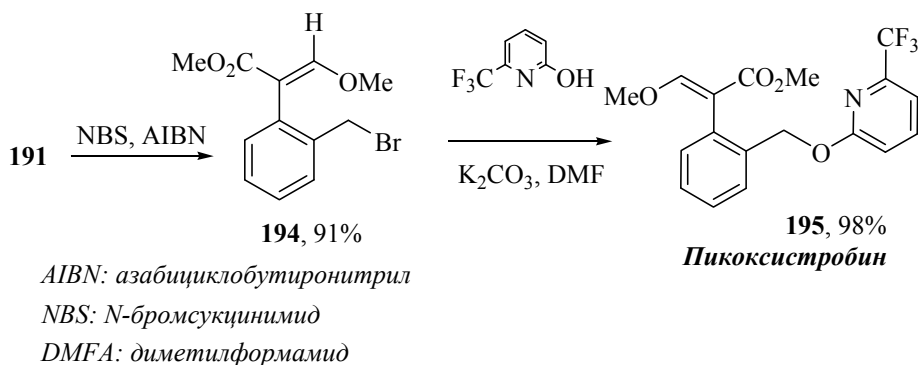
С х е м а 42. Синтез β -алкоксиакрилата из *орто*-метилбензальдегида и этилдиазоацетата



С х е м а 43. Механизм присоединения этилдиазоацетата **190** к *орто*-метилбензальдегиду **189**



С х е м а 44. Присоединение этилдиазоацетата к диметилкеталю циклогексанона



С х е м а 45. Олефинирование β -алкоксиакрилата в присутствии гексафторантимоната серебра

Олефинирование кеталей и ацеталей этилдиазоацетатом в присутствии гексафторантимоната серебра является ключевой реакцией в синтезе пикоксистробина **195** [61, 62] – одного из самых популярных сельскохозяйственных фунгицидов (схема 45).

Таким образом, ацетали и кетали – «обратимо защищенные» карбонильные производные – являются ценными соединениями в органической химии. Помимо важной защитной роли карбонильной группы в сложных синтезах, кетали и ацетали используются в асимметрическом синтезе. В этом смысле их циклические производные нашли широкое применение

как хиральные катализаторы, индукторы и вспомогательные соединения. Иногда циклические кетали и ацетали сами являются синтетическими мишенями в различных реакциях (превращения циклических кеталей в бициклические и их фрагментации, внутримолекулярные перегруппировки). Самую важную роль циклические кетали и ацетали играют в химии углеводов, выступая как доступные, природные, самозащищенные, реакционноспособные субстраты.

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

Литература

1. Джафарова Н.А., Садыхова М.Ю., Авазова Г.И., Гурбанова А.Г. Общие методы синтеза и области применения ацеталей и кеталей // Вестник Башкирского государственного педагогического университета им. М. Акмуллы. 2023. Т. 70. № 2. С. 12–19 [Jafarova N.A., Sadykhova M.Y., Avazova G.I., Gurbanova A.G. General methods of synthesis and applications of acetals and ketals // Vestnik Bashkirskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta imeni M. Akmulli, 2023, vol. 70, no 2, pp. 12–19].
2. Trifoi B., Ancuța R., Agachi P. Glycerol acetals and ketals as possible diesel additives. A review of their synthesis protocols // Renewable and Sustainable Energy Reviews. Elsevier. 2016. V. 62. P. 804–814.
3. Neamtu C., Plesu V., Stepan E. Synthesis of new acetals and ketals of glycerol as diesel additives // U.P.B. Sci. Bull., Series B. 2019. V. 81. № 2. P. 83–94.
4. Aube J., Heppert J.A., Milligan M.L. Asymmetric deprotonation and complexation reactions mediated by chiral ketals as a route to ortho-disubstituted (.eta.6-arene) Cr(CO)₃ complexes // J. Org. Chem. 1992. V. 57. P. 3563–3570.
5. Konopelski J.P. Acylketene acetals in organic synthesis // Tetrahedron. 1991. V. 47. P. 975–992.
6. Alexakis A., Mangeney P. Chiral acetals in asymmetric synthesis // Tetrahedron: Asymmetry. 1990. V. 1. P. 477–511.
7. Le Pennec R., Jeannin O., Auban-Senzierb P., Fourmigue M. Chiral, radical, gold bis(dithiolene) complexes // New J. Chem. 2016. V. 40. P. 1–8.
8. Леенсон И.А. Левое или правое. М.: Химия и жизнь, 2009. № 5. С. 20–23 [Leenson I.A. Left or right. Moscow: Khimiya i gizn', 2009, no 5, pp. 20–23].
9. Алексеев В.В. Оптическая изомерия и фармакологическая активность лекарственных препаратов // Соросовский образовательный журнал. 1998. № 1. С. 49–55 [Alekseyev V.V. Optical isomerism and drugs pharmacological activity // Sorosovskiy obrazovatel'ni zhurnal, 1998, no 1, pp. 49–55].
10. Gautam S. A call to (green) arms: Synthesis of acetals and cyclic acetals with and without solvents – A comparison // International Journal of Scientific Development and Research. 2020. V. 5. № 2. P. 416–423.
11. Moity L., Benazzouz A., Molinier V. Glycerol acetals and ketals as bio-based solvents: positioning in Hansen and COSMO-RS spaces, Volatility and Stability towards Hydrolysis and Autoxidation // Green Chemistry. 2015. V. 17. № 3. P. 1779–1792.
12. Baldauf S., Bode J. Synthesis and evaluation of cyclic acetals of serine hydroxylamine for amide-forming KAHA ligations // Synthesis. 2019. V. 51. P. 1273–1283.
13. Zong Y., Yang L., Tang Sh., Longjia L. Highly Efficient Acetalization and ketalization catalyzed by cobaloxime under solvent-free condition // Catalysts. 2018. V. 8. № 48. P. 1–10.
14. Marino T., Galiano F., Molino A., Figoli A. New frontiers in sustainable membrane preparation: Cyrene™ as green bioderived solvent // Journal of Membrane Science. 2019. V. 580. P. 224–234.
15. Guajardo N., de Mariab P.D. Assessing biocatalysis using dihydrolevoglucosenone (Cyrene™) as versatile bio-based (co)solvent // Molecular Catalysis. 2020. V. 485. P. 110813.
16. De bruyn M., Budarin V.L., Misefari A., Shimizu S., Fish H., Cockett M., Hunt A.J., Hofstetter H., Weckhuysen B.M., Clark J.H., Macquarrie D.J. Geminal Diol of dihydrolevoglucosenone as a switchable hydrotrope: a continuum of green nanostructured solvents ACS Sustainable // Chem. Eng. 2019. V. 7. P. 7878–7883.
17. Stini N.A., Gkizis P.L., Kokotos Ch.G. Cyrene: a bio-based novel and sustainable solvent for organic synthesis // Green Chem. 2022. V. 24. P. 6435–6449.
18. Stini N.A., Gkizis P.L., Kokotos Ch.G. Cyrene: a bio-based solvent for the Mizoroki–Heck reaction of aryl iodide // Org. Biomol. Chem. 2023. V. 21. P. 351–358.
19. Sharipov B.T., Davydova A.N., Faizullina L.Kh., Valeev F.A. Preparation of the diastereomerically pure 2S-hydroxy derivative of dihydrolevoglucosenone (cyrene) // Mendeleev Commun. 2019. V. 29. P. 200–202.
20. Peng F., Xu Y-L., Xiang S., Yang S-J. Catalytic Application of H4SiW12O40/TiO2-SiO2 in Synthesis of Acetals and Ketals // Applied Mechanics and Materials. 2014. V. 692. P. 320–325.
21. Yang S., Xin D., Lan H., Sun J-T. Synthesis of acetals and ketals catalyzed by tungstosilicic acid supported on active carbon // J. Zhejiang Univ. Sci. B. 2005. V. 6. № 5. P. 373377.
22. Perez-Mayoral E., Martin-Aranda R.M., Loez-Peinado A.J., Ballesteros P. Green Synthesis of Acetals/Ketals: Efficient Solvent-Free Process for the Carbonyl/Hydroxyl Group Protection Catalyzed by SBA-15 Materials // Topics in Catalysis. 2009. V. 52. P. 148–152.
23. Liang X., Yu X., Peng H., Gao S. Synthesis of acetals or ketals over zeolite H_p catalyst // Topics in Catalysis. 2005. V. 48. P. 34–39.
24. Griffiths J.-P., Nie H., Brown R. J. Synthetic strategies to chiral organosulfur donors related to bis (ethylenedithio) tetrathiafulvalene // Org. Biomol. Chem. 2005. V. 3. P. 2155–2166.
25. Konopelski J.P., Deng H., Schiemann K. Stereoselective conjugate addition directed by an enantiomerically pure ketal. Preparation of the cyclohexanone fragment of N-methylwelwitindolinone C isothiocyanate // Synlett. 1998. P. 1105–1107.
26. Bhat V., Rawal V.H. Stereocontrolled synthesis of 20,21-dihydro N-methylwelwitindolinone B isothiocyanate // Chem. Commun. 2011. V. 47. P. 9705–9707.
27. Файзуллина Л.Х., Халилова Ю.А., Валева Ф.А. Присоединение енолятов и енолсилиловых эфиров циклоалканонов к левоглюкозенону в при-

- сутствии кислот Льюиса // Журн. орг. химии. 2019. V. 55. № 8. С. 1176–1181 [Faizullina L.Kh., Khalilova Yu.A., Salikhov Sh.M., Valeev F.A. Addition of enolates and silyl enol ethers of cycloalkanones to levoglucosenone in the presence of Lewis acids // Zhurnal organicheskoy himii, 2019, vol. 55, pp. 1176–1181 [Russian. Journal Organic Chemistry, 2019. vol. 55, no. 8. pp. 1088–1092].
28. Allan K. M., Kobayashi K., Rawal V.H. A Unified Route to the Welwitindolinone Alkaloids: Total Syntheses of (–)-N-Methylwelwitindolinone C Isothiocyanate, (–)-N-Methylwelwitindolinone C Isonitrile, and (–)-3-Hydroxy-N-methylwelwitindolinone C Isothiocyanate // J. Am. Chem. Soc. 2012. V. 134. № 3. P. 1392–1395.
29. Zhao X., Xu Sh., Yin M., Wang X., Wang Q., Shan Yu., Chen Yu., Liu F., Guo Sh., Feng X. Six new dihydro-β-agarofuran sesquiterpenes from the stems and leaves of *Monimopetalum chinense* and their antimicrobial activities // Phytochem. Lett. 2018. V. 27. P. 160–166.
30. García M.E., Motrich R.D., Caputto B.L., Sánchez M., Palermo J.A., Estévez-Braun A., Ravelo A.G., Nicotra V.E. Agarofuran sesquiterpenes from *Schaefferia argentinensis* // Phytochemistry. 2013. V. 94. № 10. P. 260–267.
31. Tajuddeen N., Bindawa Isah M., Mohammed A., Babando Aliyu A., Auwal Ibrahim M. Chapter 11. Recent developments on the chemical and biological activity studies of dihydro-β-agarofuran sesquiterpenoids // Studies in Natural Products Chemistry. 2023. V. 76. P. 409–486.
32. Boyer F.D., Descoins C.L., Vo Thanh G. [et al.] Allylic oxidation and first transformations of a key intermediate in the total synthesis of agarofuran sesquiterpenes // Eur. J. Org. Chem. 2003. P. 1172–1183.
33. Brown E.G., Cambie R.C., Holroyd S.E., Johnson M., Rutledge P.S., Woodgate P.D. Novel chloroanthracyclines from acetal-alkene cyclization // Tetrahedron Letters. 1989. V. 30. P. 4735–4736.
34. Basak Sh., Mal D. Intramolecular carbonyl-ene reactions in the synthesis of *peri*-oxygenated hydroaromatics // Tetrahedron. 2016. V. 72. № 14. P. 1758–1772.
35. Kotha S., Ansari S., Cheekatla S. R., Dipak M.K. Synthesis of oxa-cage compounds by ketalization and ring-closing metathesis // Tetrahedron. 2020. V. 76. P. 130856–130868.
36. Banister S.D., Moussa I.A., Jordan M.J.T., Coster M.J., Kassiou M. Oxo-bridged isomers of azatrishomocubane sigma (r) receptor ligands: Synthesis, in vitro binding, and molecular modeling // Bioorg. Med. Chem. 2010. V. 20. P. 145–148.
37. Onajole O.K., Coovadia Y., Kruger H.G., Maguire G.E. M., Pillay M., Govender Th. Novel polycyclic ‘cage’-1,2-diamines as potential anti-tuberculosis agents // Eur. J. Med. Chem. 2012. V. 54. P. 1–9.
38. Sharma R., Joubert J., Malan S.F. Synthesis and biological evaluations of NO-donating oxa- and azapentacycloundecane derivatives as potential neuroprotective candidates // Molecules. 2018. V. 23. P. 308–335.
39. Marx F.T.I., Jordaan J.H.L., Nel M., Vosloo H.C.M. Synthesis of alkyne and alkene ketal derivatives of pentacyclo[5.4.0.02,6.03,10.05,9]undecane-8-11-dione and 1-phenylpentacyclo[5.4.0.02,6.03,10.05,9]undecane-8-11-dione // S. Afr. J. Chem. 2013. V. 66. P. 285–289.
40. Kaino M., Naruse Y., Ishihara K., Yamamoto H. Stereospecific cyclization of vinyl ether alcohols. Facile synthesis of (–)-lardolure // J. Org. Chem. 1990. V. 55. P. 6437–6443.
41. Gagnier S.V., Larock R.C. Palladium-Catalyzed Carbonylative Cyclization of Unsaturated Aryl Iodides and Dienyl Triflates, Iodides, and Bromides to Indanones and 2-Cyclopentenones // Journal of the American Chemical Society. 2003. V. 125. № 16. P. 4804–4807.
42. Webb K.S., Asirvatham E., Posner G.H. A General method for the preparation of 9-, 10-, and 11-membered unsaturated macrolides: Synthesis of 8-propionyl-(E)-5-nonenolide // Organic Syntheses. 2003. P. 188–188.
43. Drager G., Kirschning A., Thiericke R., Zerlin M. Decanolides, 10-membered lactones of natural origin // Natural Product Reports. 1996. P. 365–375.
44. Götz K., Liermann J.C., Thines E., Anke H., Opatz T. Structure elucidation of hypocreolide A by enantioselective total synthesis // Org. Biomol. Chem. 2010. V. 8. P. 2123–2130.
45. Wang T., Chen J., Landrey D.W., Zhao K. Concise method for stereocontrolled preparation of medium-sized lactones // SynLett. 1995. P. 543–544.
46. Sun P., Lu S., Ree T. V., Krohn K., Li L., Zhang W. Nonanolides of Natural Origin: Structure, Synthesis, and Biological Activity // Current Medicinal Chemistry. 2012. V. 19. P. 3417–3455.
47. Dubovik V., Dalinova A., Berestetskiy A. Natural ten-membered lactones: sources, structural diversity, biological activity, and intriguing future // Nat. Prod. Rep. 2024. V. 41. P. 85–112.
48. Sun Z. F., Zhang T., Liu J., Du Z. T., Zheng H. Asymmetric total synthesis of four stereoisomers of the sex pheromone of the western corn rootworm // Molecules. 2018. V. 23. № 3. P. 667–671.
49. Kawasumi M., Iwabuchi Y. Concise entry to chiral 5-(4-hydroxybutyl)-2(5H)-furanone via HTIB-mediated novel oxidative fragmentation: formal total synthesis of (+)-Dubiusamine A // Organic Letters. 2013. V. 15. P. 1788–1790.
50. Suginome H., Yamada S. New general synthesis of medium ring- lactones via a regioselective β-scission of alkoxyl radicals generated from catacondensed lactols // Tetrahedron. 1987. V. 43. № 15. P. 3371–3386.
51. Yan M., Lo Ju.C., Edwards J.T., Baran Ph.S. Radicals: reactive intermediates with translational potential // J. Am. Chem. Soc. 2016. V. 138. № 39. P. 12692–12714.

52. Yu X.-Y., Chen J.-R., Xiao W.-J. Visible light-driven radical-mediated C–C bond cleavage/functionalization in organic synthesis // *Chem. Rev.* 2021. V. 121. № 1. P. 506–561.
53. Ilangoan A., Sakthivel P., Zipse H. An unusual Grob-type C–C/C–O bond cleavage of 5-acyl-2,3-dihydro-4H-pyran-4-one derivatives // *Chem. Select.* 2016. V. 1. P. 1109–1116.
54. Li J., Qian B., Huang H. Silver-catalyzed olefination of acetals and ketals with diazoesters to β -alkoxyacrylates // *Org. Lett.* 2018. V. 20. P. 7090–7094.
55. Cornella J., Zarate C., Martin R., Cornella J. Metal-catalyzed activation of ethers via C–O bond cleavage: a new strategy for molecular diversity // *Chem. Soc. Rev.* 2014. V. 43. P. 8081–8097.
56. Ouyang L., Li J., Zheng J., Huang J., Qi Ch., Wu W., Jiang H. Access to α -amino acid esters through palladium-catalyzed oxidative amination of vinyl ethers with hydrogen peroxide as the oxidant and oxygen source // *Angew. Chem., Int. Ed.* 2017. V. 56. P. 15926–15930.
57. Murai M., Hosokawa N., Roy D., Takai K. Bismuth-catalyzed synthesis of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) with a phenanthrene backbone via cyclization and aromatization of 2-(2-arylphenyl)vinyl ethers // *Org. Lett.* 2014. V. 16. P. 4134–4137.
58. Nishimoto Y., Ueda H., Yasuda M., Baba A. Gallium tribromide catalyzed coupling reaction of alkenyl ethers with ketene silyl acetals // *Angew. Chem., Int. Ed.* 2012. V. 51. P. 8073.
59. Alves L.G., Dazinger G., Veiros L.F., Kirchner K. Unusual anion effects in the iron-catalyzed formation of 3-hydroxyacrylates from aromatic aldehydes and ethyl diazoacetate // *Eur. J. Inorg. Chem.* 2010. P. 3160–3166.
60. Frutos M.R., Díaz-Requejo M.M., Pérez P.J. Highly active gold-based catalyst for the reaction of benzaldehyde with ethyl diazoacetate // *Chem. Commun.* 2009. V. 45. P. 5153–5155.
61. Liu Y., Majhi P. K., Song R., Mou Ch., Hao L., Chai H., Jin Z., Chi Y.R. Carbene-catalyzed dynamic kinetic resolution and asymmetric acylation of hydroxyphthalides and related natural products // *Angew. Chem., Int. Ed.* 2020. V. 59. P. 3859–3863.
62. Кивачицкая М.М., Раловец В.Л., Поддубная А.О. Остаточные количества пестицидов в урожае кукурузы // *Защита растений.* 2016. V. 40. P. 331–338 [Kivachitskaya M.M., Ralovets V.L., Poddubnaya A.O. Pesticides residues in corn crop // *Plant Protection*, 2016, vol. 40, pp. 331–338].

CYCLIC ACETALS AND KETALS – VALUABLE PRECURSORS IN ORGANIC SYNTHESIS

© L.Kh. Faizullina, N.P. Akhmetdinova

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

Acetals and ketals are a latent form of carbonyl compounds and important intermediates in synthetic and carbohydrate chemistry. There is probably not a single scheme for the synthesis of biologically active compounds in which the technique with diol protection of the carbonyl function has not been used at least once. This is due to the convenience of both setting up the protective group and removing it. Classical synthesis involves the addition of alcohols to aldehydes and ketones in slightly acidic or basic solutions. Before the stage of formation of hemiacetals, the reaction is catalyzed by both acids and bases. However, the conversion of a hemiacetal to an acetal occurs only under conditions of acid catalysis and proceeds via the S_N1 mechanism through the stage of formation of a carbocation from the intermediate hemiacetal.

Cyclic acetals and ketals can be classified according to the structure of the ketal center: external (1,3-dioxolane and 1,3-dioxane) and internal. Internal ketals and acetals are cyclic compounds formed from 1,4- and 1,5-oxaldehydes and oxyketones in the presence of anhydrous acids. Prominent representatives of internal ketals and acetals are carbohydrates and bicyclic ketals containing an adjacent C–C bond at the site of which there is a ketal center, for example, chromanes – bicyclic ketals or hemiketals.

Optically active cyclic acetals and ketals are prepared by reacting aldehydes or ketones with chiral diols in three ways. The classic method is to boil the corresponding aldehyde or ketone with alcohol, azeotropically removing water in a Dean-Stark apparatus. In α,β -enones, to protect the keto group and eliminate the side reaction – migration of the double bond, an alternative approach is used, the Noyori method, which involves the use of disilyl ethers of chiral alcohols. In the case when the initial carbonyl compounds are unstable or are in the form of dimethoxyketals or acetals, the method of transketalization or acetalization is used. Chiral diols are used as alcohol components, for example, 2,3-butanediols, 2,4-pentanediols, hydrobenzoin.

They are capable of attaching nucleophiles and are prone to various rearrangements at acetal and ketal centers. The value of bicyclic hemiketals lies in their use in the synthesis of lactones of various ring sizes. This review is devoted to these and some other chemical transformations of cyclic acetals and ketals.

Keywords: chirality, acetals, ketals, fragmentation, lactones.