

# МОЛЕКУЛЯРНЫЙ ИОД КАК ОПТИМАЛЬНЫЙ КАТАЛИЗАТОР МИГРАЦИИ АЛКЕНА В СЕСКВИТЕРПЕНОВЫХ ЛАКТОНАХ В ЗАТРУДНЕННОЕ *эндо*-ПОЛОЖЕНИЕ

© 2022 г. А. В. Семаков<sup>a,\*</sup>, В. К. Брель<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Институт физиологически активных веществ Российской академии наук,  
Северный проезд 1, Черноголовка, 142432 Россия

<sup>b</sup> Институт элементоорганических соединений имени А. Н. Несмеянова Российской академии наук,  
Москва, 119991 Россия  
\*e-mail: L\_vok@list.ru

Поступило в редакцию 22 апреля 2022 г.

После доработки 30 мая 2022 г.

Принято к печати 2 июня 2022 г.

При действии трифторуксусной кислоты происходит миграция двойной связи у изоалантолактона из *экзо*- ( $\Delta^{4,14}$ ) в *эндо*-положение ( $\Delta^4$ ) с образованием аллоалантолактона. Протестированы различные условия (серная кислота, хлорная кислота, муравьиная кислота, микроволновое облучение сорбированного на различных носителях лактона), теоретически ведущие к конверсии изоалантолактона в синтетически менее доступный его изомер с двойной связью в положении  $\Delta^3$ . При кипячении изоалантолактона с иодом происходит быстрая конверсия с образованием изомеров с двойными связями в положениях  $\Delta^3$  и  $\Delta^4$  примерно в равных соотношениях. Оптимальный агент изомеризации дегидрокостуслактона – молекулярный иод.

**Ключевые слова:** алкены, сесквитерпеновые лактоны, изомеризация

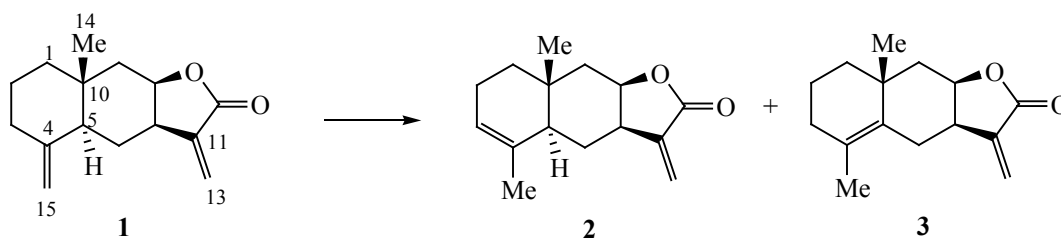
**DOI:** 10.31857/S0044460X22080054, **EDN:** IOFECU

Сесквитерпеновые лактоны – соединения преимущественно растительного происхождения, выделенные из представителей семейств *Asteraceae* и *Umbelliferae*. Для многих сесквитерпеновых лактонов с экзациклической метиленовой группой в  $\alpha$ -положении лактонного цикла характерна биологическая активность, связанная со способностью ингибировать ряд ферментов. Сесквитерпеновые лактоны могут использоваться как готовые строительные блоки в реакциях присоединения аза-, тио-, карбо-, оксо-Михаэля при получении новых биологически активных соединений. Однако для применения в синтетических целях сесквитерпеновые лактоны должны быть доступны в препаративных количествах, что не всегда достижимо, так как они зачастую являются к минорным метаболитами

там растений и их выделение в миллиграммовых количествах не предполагает возможности дальнейшего использования в синтезе новых веществ. Полный синтез также не может рассматриваться как источник сесквитерпеновых лактонов в качестве доступных исходных субстратов для синтеза. Более подходящий путь их получения – химическая модификация других более доступных сесквитерпеновых лактонов.

Растительные источники сесквитерпеновых лактонов должны отвечать нескольким требованиям: относительно большая процентная доля лактонов в сухой массе, возможность сбора большой массы сырья и коммерческая рентабельность, что исключает использование растений-эндемиков и растений, трудно поддающихся культивированию.

Схема 1.



Сесквитерпеновые лактоны корней девясила высокого (алантолактон и изоалантолактон **1**) накапливаются в значительной концентрации, и, с учетом коммерческой доступности корней девясила, эти лактоны [1] могут использоваться для синтеза других лактонов со скелетами эвдесмана (селинана), эремофилана и валерана [2–4].

Количество синтетически доступных сесквитерпеновых лактонов, получаемых из лактонов девясила, можно увеличить, если использовать в качестве исходных субстратов их изомеры по положению двойной связи – изоаллоалантолактон **2** [2] и аллоалантолактон **3**, известные как минорные метаболиты. Согласно литературным данным, лактоны **2**, **3** могут быть получены изомеризацией изоалантолактона **1** при действии сильных кислот или микроволнового излучения (схема 1). Мы получили аллоалантолактон **3** из соединения **1** избирательно и с практически количественным выходом. Изоаллоалантолактон **2** синтетически труднодоступен. Поэтому желательно найти способ конверсии изоалантолактона **1** в его изомер **2** с большим выходом и наработки его в граммовых масштабах.

Соотношение изомеров **2** и **3** в продуктах изомеризации изоалантолактона **1** зависит от способа изомеризации. Трифторуксусную кислоту в дихлорметане использовали ранее для получения аллоалантолактона **3** [3]. При воспроизведении этого метода наблюдалась быстрая конверсия изоалантолактона **1** (табл. 1, оп. № 1), продукт реакции представлял собой практически чистый изомер **3** с 4%-ной примесью изомера **2**. Использование чистого перекристаллизованного [5] изоалантолактона позволяет провести его количественную конверсию, хотя в описанном ранее методе

[3] конверсии выход составлял 81%. Полученный аллоалантолактон **2** оставался неизменным даже спустя длительное время, несмотря на указание в работе [3] на его нестабильность из-за полимеризации. Таким образом, этот метод подходит для избирательной конверсии изоалантолактона **1** в термодинамически более устойчивый изомер **3**, который может использоваться для дальнейшего синтеза без дополнительной очистки. Избыточное количество трифторуксусной кислоты может быть уменьшено в 2 [6] или 4 раза (табл. 1, оп. № 2) раза без потери степени конверсии. С другой стороны при этом и не увеличивается количество образования второго, термодинамически менее устойчивого, изомера **2**.

Поскольку из-за низкого выхода не имеет смысла выделять изомер **2** из продуктов реакции лактона **1** с трифторуксусной кислотой, был предпринят поиск других способов изомеризации изоалантолактона **1**. Сообщается, что микроволновое облучение веществ, сорбированных на силикагеле, приводит к миграции двойной связи в *эндо*-положение, а в случае изоалантолактона **1** реакция идет с образованием только изоаллоалантолактона **2** [7, 8]. Несмотря на привлекательность этого простого в исполнении метода изомеризации соединения **1**, попытки его воспроизведения не привели к заявленным результатам, выход изомера **2** был гораздо ниже ожидаемого или отсутствовал, и реакция шла не избирательно. При облучении лактона **1**, предварительно сорбированного на силикагеле, в бытовой микроволновой печи с паузами между циклами нагревания во избежание чрезмерного нагрева выделялся без изменений исходный лактон **1**; непрерывное микроволновое нагревание сорбированного лактона **1** в течение

**Таблица 1.** Влияние условий изомеризации изоалантолактона **1** на выход соединений **2** и **3**

№ опыта	Условия реакции	Выход, %	
		<b>2</b>	<b>3</b>
1	F <sub>3</sub> CCOOH, хлористый метилен	4	96
2	0.25×F <sub>3</sub> CCOOH	0	99
3	Лактон <b>1</b> , сорбированный на SiO <sub>2</sub> , MW (бытовая микроволновая печь), 1 мин нагрев, 2 мин перерыв (6 циклов)	0	0
4 <sup>a</sup>	Аналогично, нагрев без перерыва	–	Следы
5 <sup>a</sup>	SiO <sub>2</sub> , MW (микроволновой инициатор), 10 мин	–	Следы
6 <sup>a</sup>	Предварительно просушенный SiO <sub>2</sub>	–	Следы
7	Florisil, MW (микроволновой инициатор), 6 циклов по 1 мин	0	4
8	SiO <sub>2</sub> Silpearl, MW (микроволновой инициатор), 6 циклов по 1 мин	22	59
9	MgO, MW	0	0
10	MgO, ДМФА, кипячение	0	0
11	HCOOH, CHCl <sub>3</sub> , 2 сут	0	12
12	HCOOH, 7 сут	10	75
13	HCOOH, кипячение	41	37
14	Щавелевая кислота, Et <sub>2</sub> O, 3 сут	0	2
15	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> , ТГФ, 2 сут	3	27
16 <sup>b</sup>	HClO <sub>4</sub> , Ac <sub>2</sub> O, 1 ч	7	19
17	HClO <sub>4</sub> , CHCl <sub>3</sub> , 3 сут	0	12
18	HClO <sub>4</sub> , ТГФ, 3 сут	0	14
19	TsOH, CHCl <sub>3</sub> –MeOH	0	0
20	BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O, бензол, 18 ч	23	68
21	Иод (100 мг), бензол, кипячение, 16 ч	46	48
22	Иод (300 мг), бензол, кипячение, 16 ч	42	39
23	CuSO <sub>4</sub> –аскорбат, MW	0	0

<sup>a</sup> Осмоление.

<sup>b</sup> Лактон **1** – 2%, остаток – продукт ацилирования.

10 мин приводило к его интенсивному термическому разложению с образованием сложной смеси ароматических и полярных соединений (табл. 1, оп. № 3, 4), содержащей, по данным хроматографического фракционирования и ЯМР, лишь следы продукта изомеризации **3**.

Замена источника микроволнового излучения на лабораторный микроволновой инициатор (табл. 1, оп. № 5) привела к еще больше большому осмолению реакционной смеси. Нанесение лактона **1** на предварительно просушенный силикагель (табл. 1, оп. № 6) также не привело к ожидаемому результату. Другой возможный фактор, направляющий реакцию по пути осмоления вместо изомеризации, – силикагель, сам по себе являющийся умеренной кислотой. Флорисил (смешанный ок-

сид кремния и магния) – сорбент близкий к силикагелю но характеризующийся нейтральной рН поверхности. Аналогичный эксперимент с микроволновым облучением лактона **1**, сорбированного на флорисиле (табл.1, оп. № 7) показал, что в этом случае не происходило осмоления лактона несмотря на интенсивное нагревание, но степень конверсии была незначительной. Для прохождения реакции изомеризации все же требуется наличие кислотных групп на поверхности сорбента.

Возможно, для воспроизведения оригинальной методики [7] критичен сорт использованного силикагеля. Эта же реакция была проведена с еще несколькими марками силикагеля, полученных из разных источников. В итоге, силикагель марки Silpearl показал приемлемые результаты, выход

**Таблица 2.** Влияние условий изомеризации дегидрокостуслактона **4** на выход лактонов **5** и **6**

№ опыта	Условия реакции	Выход, %		Примечания
		<b>5</b>	<b>6</b>	
1	F <sub>3</sub> CCOOH, 3 сут	Следы	–	Темная окраска
2	Иод, бензол, кипячение, 2 ч	22	26	По данным ЯМР
3	BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O, бензол	–	–	Красная окраска

изоаллоалантолактона **2** составил 22%, но главным продуктом изомеризации был лактон **3** (табл. 1, оп. № 8). Окись магния применяли как гетерогенный катализатор при изомеризации двойной связи в бут-1-ене [9] и некоторых терпенах [10]. В опыте с оксидом магния изомеризация при микроволновом облучении лактона **1** отсутствовала, но оксид магния защищал лактон от термического разложения. При кипячении над MgO в среде ДМФА также не происходило изомеризации лактона (табл. 1, оп. № 9, 10).

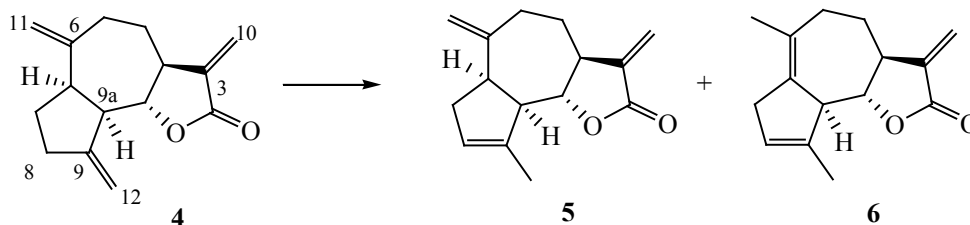
Сильные кислоты способствуют миграции терминальных алкенов в *эндо*-положение [11]. Слишком активная трифторуксусная кислота была заменена на более слабую муравьиную. Изомер **2** появлялся только при увеличении времени реакции с чистой муравьиной кислотой до недели (табл. 1, оп. № 11, 12). После кипячения с муравьиной кислотой соотношение продуктов меняется, преобладающим становится изомер **2** (выход 41%, табл. 1, оп. № 13). В эфирном растворе более сильной щавелевой кислоты изомеризация соединения **1** практически отсутствовала. Эфир использовали как растворитель, поскольку щавелевая кислота нерастворима в других неполярных растворителях (табл. 1, оп. № 14).

Серная кислота в среде ТГФ показала среднюю способность к изомеризации терминального алкена изоалантолактона **1**, причем почти полностью в аллоалантолактон **3** (табл. 1, оп. № 15). Поскольку серная кислота показала недостаточную способность к миграции двойной связи, далее она была заменена на хлорную кислоту [11] как более активную кислоту Бренстеда. В 70%-ной HClO<sub>4</sub> (в среде уксусного ангидрида для связывания воды [12, 13] (табл. 1, оп. № 16) изоалантолактон **1** быстро претерпевал практически полную конверсию (остаток **1** 2%), выходы целевых продуктов **2** и **3**

составляли только 7 и 19%, что связано с нарушением условия нейтральности растворителя в реакции. Большая часть лактона **1** превращалась, по-видимому, в продукт изомеризации и ацилирования – 3-ацетоксиаллоалантолактон в виде смеси двух изомеров. При замене растворителя на CHCl<sub>3</sub> или ТГФ выход изомера **3** был меньше, чем при изомеризации в серной кислоте, а изомер **2** не получался вовсе. В присутствии TsOH изомеризация лактона **1** не происходила, возможно, из-за неудачного выбора растворителя [14] (табл. 1, оп. № 17–19).

Кислоты Льюиса вызывают миграцию *экзо-π*-связи в *эндо*-положение. Эфират трехфтористого бора использовали для изомеризации ундец-1-ена [13] и сесквитерпенового лактона эремантина [15]. Действие BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O на лактон **1** менее чем через сутки приводит к полной конверсии с образованием смеси изомеров **2** и **3** в соотношении 1:3 (табл. 1, оп. № 20). Молекулярный иод в каталитических количествах может приводить к миграции изолированных двойных связей [16], в том числе в сесквитерпеновом дегидрокостус-лактоне **4** [17]. В реакции с иодом в кипящем бензоле лактон **1** эффективно подвергается конверсии в смесь изомеров **2** и **3** в соотношении 1:1 (табл. 1, оп. № 21). Этот метод изомеризации изоалантолактона **1** был многократно повторен с различными масштабами загрузки субстрата. При этом всегда наблюдалась полная конверсия исходного лактона **1** при постоянном соотношении выходов продуктов. Варьирование условий реакции, как увеличение количества иода (табл. 1, оп. № 22), или увеличение времени реакции не ведет к заметному изменению этого соотношения. Уменьшение времени реакции до 1–2 ч не приводит к повышению выхода изомеров, но остается неизрасходованный лактон **1**.

Схема 2.



Соли одновалентной меди наряду с солями серебра могут использоваться для миграции двойных связей в ненасыщенных жирных кислотах [18]. Опыт с миграцией  $\pi$ -связи в лактоне **1** в присутствии одновалентной меди, получаемой *in situ* из соли меди(II) и аскорбата, не привел к детектируемой конверсии изоалантолактона **1** (табл. 1, оп. № 23).

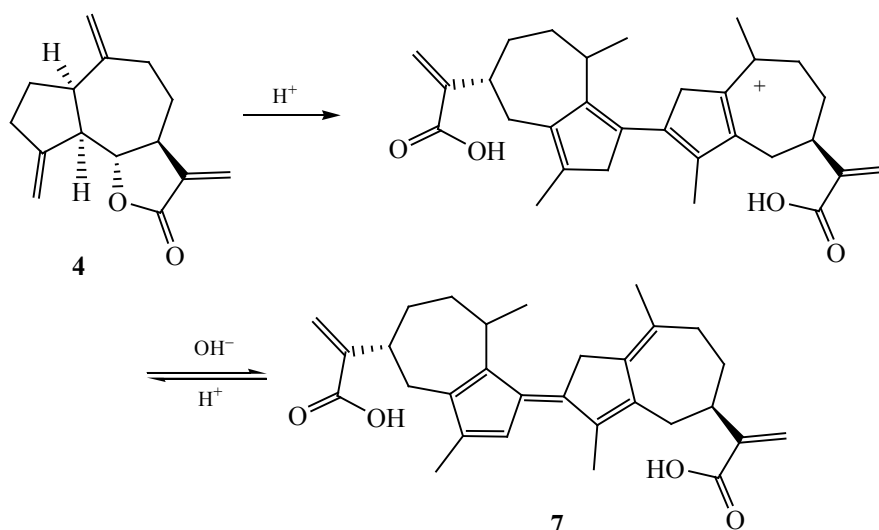
Таким образом, наиболее оптимальный катализатор для препаративного синтеза изоаллоалантолактона **2** – иод в кипящем бензоле ввиду воспроизводимости метода и отсутствия посторонних продуктов реакции. Высокий выход изомера **2** может быть получен и при непродолжительном кипячении в среде муравьиной кислоты (табл. 1, оп. № 13), однако такой метод не дает таких стабильных выходов и при увеличении времени реакции соотношение изомеров сдвигается в сторону аллоалантолактона **3**, чего не происходит при использовании иода. Кроме максимального выхода **2**, метод изомеризации с иодом также предпочтителен из-за использования иода в каталитических количествах, что делает этот метод достаточно дешевым и пригодным для масштабирования. Регенерация иода как катализатора при этом нецелесообразна. Для синтетических целей был поставлен синтез с этими условиями в препаративном масштабе с 6 г субстрата в результате чего были получены чистые как изоалло- (**2**) так и аллоалантолактон (**3**). Получение лактона **2** в больших количествах ограничено необходимостью разделения близких по хроматографической подвижности изомеров **2** и **3** на силикагеле, импрегнированном нитратом серебра.

Дегидрокостуслактон **4** – доступный сесквитерпеновый лактон с экзо-метиленовыми группами вне лактонного кольца. Двойная связь  $\Delta^{4,14}$  в дегидрокостуслактоне **4** легче мигрирует в эндо-положение, чем связь  $\Delta^{4,14}$ . Сообщалось об изомеризации сорбированного на силикагеле лактона **4** при действии микроволнового излучения с образованием изодегидрокостуслактона **5** [7, 19], при кипячении с иодом [17] или с соляной кислотой [20]. Реакция лактона **4** с трифторуксусной кислотой была проведена по аналогии с изомеризацией изоалантолактона **1**, однако вместо количественного выхода соединения **5** получена трудно разделяемая смесь соединений, в которой находилось едва заметное количество лактона **5**, по данным ЯМР  $^1\text{H}$  (табл. 2, оп. № 1).

Изомеризация дегидрокостуслактона **4** в присутствии иода привела к 22%-ному выходу изодегидрокостуслактона **5** (табл. 2, оп. № 2), идентифицированного по спектрам ЯМР [21, 22]. При этом в сходных количествах образовывался еще один лактон, в спектре ЯМР которого наблюдалось сразу две  $\text{CH}_3$ -группы. Теоретически могло образоваться четыре изомера дегидрокостуслактона с различным положением двойных связей. И сравнением спектра полученного вещества с литературными данными [23] он был идентифицирован как кауниолид **6**. До этого момента не было описано случаев прямой кислотной изомеризации дегидрокостуслактона сразу по двум имеющимся экзо-метиленовым группам.

Изомеризация дегидрокостуслактона **4** в присутствии эфирата трехфтористого бора не привела к образованию его изомеров **5** и **6** (табл. 2, оп.

Схема 3.



№ 3). Вместо этого, как и в случае с трифторуксусной кислотой, реакционная смесь приобретала интенсивную красную окраску, по-видимому, связанную с образованием положительно заряженных димеров гваянолидов **7** [24] и [25] с хромофорами с ядром фульвена (схема 3). Эти цветные реакции реакции сесквитерпеновых лактонов под действием сильных кислот характерны для большинства гваянолидов, а также лактонов превращающихся в гваянолиды в этих условиях.

Следовательно, сильные кислоты Бренстеда и Льюиса не подходят для получения изомеров дегидрокостуслактона **4**. Иод в качестве катализатора изомеризации такого чувствительного к условиям реакции субстрата, как дегидрокостуслактон, наиболее предпочтителен. Оба изомера **5** и **6** могут быть получены из лактона ханфиллина циклизацией при действии мезил- или тозилхлорида [26].

Таким образом, на примере изоалантолактона **1**, проведен поиск оптимальных условий проведения реакции миграции алкена из экзо- в одно из двух возможных *эндо*-положений. Наиболее воспроизводимым и дающим высокий выход показал себя метод изомеризации при действии иода в бензоле. Использование сильных кислот (трифторуксусной,  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , муравьиной) больше подходит для целей получения более термодинамически пред-

почтительного изомера **3**. Методы изомеризации алкена при действии микроволнового излучения на твердых сорбентах не рекомендуются из-за их тенденции либо к побочным реакциям и осмолению, либо, напротив, к отсутствию реакции. В условиях микроволновой конверсии использование одной марки силикагеля не равно использованию другой марки силикагеля, что отчасти лишает такой метод воспроизводимости. В других сесквитерпеновых лактонах с метиленовыми группами (рейнозин, цинаропикрин и др.), как правило, присутствуют спиртовые или сложноэфирные группы, и они неустойчивы к действию иода. Этот метод применим только к кругу наиболее простых по строению сесквитерпеновых лактонов, которые в то же время являются наиболее доступными в препаративных количествах.

#### ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

О способах выделения изоалантолактона **1** и дегидрокостуслактона **4** сообщалось ранее в работах [5, 27].

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  записаны на приборе Bruker DPX-200 (200.13 МГц) в  $\text{CDCl}_3$ .

**Подбор условий изомеризации изоалантолактона 1. а. Катализатор – кислоты Бренстеда.  $\text{CF}_3\text{COOH}$ .** В 80 мл безводного дихлорметана рас-

творяли 4 г изоалантолактона **1**, добавляли 18 мл трифторуксусной кислоты. Полученную смесь перемешивали и оставляли в темноте при комнатной температуре. Через ~12 ч смесь выливали порциями в водный раствор  $\text{NaHCO}_3$ , перемешивали до окончания выделения газа, отделяли нижний слой, водный слой трижды обрабатывали дихлорметаном. Органические слои упаривали при пониженном давлении, разбавляли бензолом и пропускали через короткую (10 см) сухую колонку с оксидом алюминия, многократно элюируя чистым бензолом. После отгонки растворителя получали бесцветное масло с количественным выходом в расчете на исходный изоалантолактон. Растворитель в реакции может быть заменен на хлороформ, в том числе на коммерческий хлороформ с добавкой метанола, без ущерба для выхода. Для получения кристаллического аллоалантолактона **2** продукт реакции хроматографировали на колонке силикагель–5%  $\text{AgNO}_3$ , отделяя от примеси изомера (элюент – бензол). После удаления растворителя остаток с усилием растирали о стенку колбы или с кристаллом-затравкой. Аналогично проводили изомеризацию лактона **1** с уменьшенным в 4 раза количеством трифторуксусной кислоты (табл. 1, оп. 1, 2).

*HCOOH.* 1 г лактона **1** растворяли в 10 мл хлороформа, прибавляли 5 мл муравьиной кислоты. Смесь оставляли при комнатной температуре на 2 или 7 сут, или кипятили 7 ч. После удаления растворителя в вакууме анализировали состав продуктов реакции по данным ЯМР  $^1\text{H}$  (табл. 1, оп. № 11–13).

*HOOCOOH.* К насыщенному раствору щавелевой кислоты в 30 мл диэтилового эфира добавляли 0.5 г лактона **1**. Смесь выдерживали 7 сут, продукты реакции экстрагировали хлороформом и водой, органические слои упаривали (табл. 1, оп. № 14).

*H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.* К раствору 1.0 г лактона **1** в 10 мл ТГФ по каплям прибавляли 2 мл  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . Смесь оставляли на 48 ч при комнатной температуре, затем приливали водный раствор  $\text{NaHCO}_3$ . Продукты реакции дважды экстрагировали хлороформом (табл. 1, оп. № 15).

*HClO<sub>4</sub>.* К раствору 0.5 г лактона **1** в 5 мл уксусного ангидрида добавляли 100 мкл 70%-ной

$\text{HClO}_4$ . Наблюдалось саморазогревание смеси и появление бурой окраски. Смесь перемешивали 1 ч, затем выливали в водный раствор  $\text{NaHCO}_3$ . Продукты реакции экстрагировали хлороформом. После хроматографирования (силикагель,  $\text{C}_6\text{H}_6$ –этилацетат, 9:1) на пластине обнаруживали 4 пятна,  $R_f$  0.65, 0.46, 0.26 и 0.0, первое из которых соответствует лактону **1** и продуктам его изомеризации. После хроматографирования на колонке с силикагелем получили 135 мг продуктов изомеризации,  $R_f$  0.65, смесь изомеров **2** и **3** (7 и 19%, по данным ЯМР  $^1\text{H}$ ). При изомеризации 1 г лактона **1** в растворах 2 мл 70%-ной  $\text{HClO}_4$  в 10 мл хлороформа в течение 3 сут после аналогичной обработки получили 0.988 г (99%) остатка в виде твердого вещества. Его состав анализировали по данным ЯМР  $^1\text{H}$ . Аналогично, при замене растворителя на 10 мл ТГФ получили 0.920 г остатка в виде белых кристаллов. (табл. 1, оп. 16–18).

*TsOH.* При действии на раствор 0.5 г лактона **1** в смеси 5 мл хлороформа и 5 мл этанола 1 г  $\text{TsOH}$  (72 ч при комнатной температуре) продуктов изомеризации не получили (ЯМР  $^1\text{H}$ ) (табл. 1, оп. № 19).

*б. Микроволновое облучение. На силикагеле.* 0.5 г изоалантолактона **1** растворяли в 5 мл дихлорметана, затем смешивали с 15 г силикагеля (Macherey-Nagel silica gel 60 для колоночной хроматографии). После удаления растворителя при пониженном давлении остаток вакуумировали. В открытом лабораторном стакане облучали адсорбат в бытовой микроволновой печи на максимальной мощности (800 Вт) 1 мин с перерывом 2 мин (стакан с силикагелем вынимали и перемешивали на воздухе, 6 циклов) или 10 мин без перерыва, затем сорбированные вещества элюировали хлороформом (табл. 1, оп. 3, 4).

0.5 г изоалантолактона **1** растворяли в 5 мл хлороформа, смешивали с 2.5 г силикагеля и отгоняли растворитель. Сорбированный на силикагеле лактон облучали на микроволновом инициаторе (Biotage® Initiator+) на мощности 400 Вт в закупоренной виале (2–5 мл) в течение 10 мин (включая паузы при достижении  $t_{\text{max}}$  250 °С). Затем силикагель неоднократно промывали хлороформом, после отгонки растворителя получили бурую смолу с неприятным запахом, частично растворимую в метаноле. По данным ЯМР  $^1\text{H}$ , кроме исходного

изоалантолактона **1** обнаружены следы продукта его изомеризации **3**, остальное – продукты разложения. Аналогично проводили опыт с предварительно высушенным в течение 12 ч при 200°C, затем вакуумированным силикагелем и изомеризацию лактона **1** на 2 г силикагеля марки Silpearl (Чехословакия) (табл. 1, оп. 5, 6, 8).

*На флорисиле.* 100 мг изоалантолактона растворяли в 5 мл эфира и наносили на 2 г флорисила (600–100 меш). После удаления растворителя остаток облучали (см. вариант б), ограничение температуры – 150°C. Сорбированные вещества смывали дихлорметаном и этилацетатом, отгоняли растворитель и анализировали состав с помощью ЯМР <sup>1</sup>H. Получили желтоватый изоалантолактон **1**. Аналогично проводили изомеризацию лактона **1** на оксиде магния при микроволновом облучении,  $t_{\max}$  200°C или при кипячении в среде ДМФА в течение 8 ч (табл. 1, оп. № 7, 9, 10).

*В присутствии Cu(I).* В смеси 4 мл трет-бутилового спирта и 3 мл воды растворяли 0.5 г изоалантолактона **1**, затем добавляли 35 мг сульфата меди и 40 мг аскорбата натрия. В закрытой виале облучали в микроволновом инициаторе 40 мин при температуре не выше 50°C, затем растворяли в хлороформе и фильтровали через силикагель. После отгонки растворителя получили исходный лактон без изменений (табл. 1, оп. № 23).

*в. Катализатор BF<sub>3</sub>.* К раствору 1 г изоалантолактона **1** в 10 мл бензола прибавляли 2.13 мл эфирата трехфтористого бора (4-кратный избыток). Смесь выдерживали 18 ч при комнатной температуре при перемешивании, затем разбавляли этилацетатом и промывали 5%-ным раствором NaHCO<sub>3</sub>, водой и раствором NaCl, фильтровали через короткую колонку с силикагелем. Остаток после упаривания анализировали методом ЯМР <sup>1</sup>H (табл. 1, оп. № 20).

*г. Катализатор I<sub>2</sub>.* В 50 мл безводного бензола растворяли 2.5 г лактона **1**, затем прибавляли 100 мг иода. Смесь кипятили 16 ч, после чего охлаждали и промывали с водным раствором тиосульфата натрия до исчезновения окраски иода. Продукты реакции дважды экстрагировали эфиром, объединенные экстракты сушили Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. После удаления растворителя получили бурое масло с количественным выходом. Аналогично

проводили изомеризацию 3 г лактона **1** с 300 мг иода. При проведении реакции с паузами вместо непрерывного легкого кипячения все 16 ч соотношение продуктов изомеризации **2** и **3** практически не меняется (табл. 1, оп. № 21, 22).

В препаративном опыте при нагревании в 100 мл бензола растворяли 6.0 г изоалантолактона **1** (25.82 ммоль), 500 мг кристаллического иода (1.97 ммоль). Смесь кипятили 10 ч, контролируя протекание реакции методом ТСХ на пластинах SiO<sub>2</sub>, пропитанных раствором AgNO<sub>3</sub> (в MeCN), элюент – петролейный эфир–эфир, 20:6. После промывания реакционной смеси раствором Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> и водой продукты реакции экстрагировали из водного слоя повторно бензолом. Растворитель удаляли при пониженном давлении, остаток хроматографировали на колонке со свежеприготовленным силикагелем, импрегнированным AgNO<sub>3</sub> (5 мас%), в возрастающем градиенте элюента петролейный эфир–эфир, затем элюировали смесью бензол–этилацетат, 10:1. Состав фракций контролировали методом ТСХ (см. выше), R<sub>f</sub> 0.50 (**3**), 0.38 (**2**). Смешанные фракции рехроматографировали также в SiO<sub>2</sub>/5% AgNO<sub>3</sub>. Получили 2.613 г изоаллоалантолактона **2** в виде бесцветного масла и крупных трапециевидных призм, 981 мг смеси лактонов **3** и **2** и 1.928 г аллоалантолактона **3** в виде бесцветного с трудом кристаллизующегося масла.

**Изоалантолактон (1).** Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: –6.13 д (1H, H<sup>13a</sup>, J 1.2 Гц), 5.59 д (1H, H<sup>13b</sup>, J 1.2 Гц), 4.77 д (1H, H<sup>15a</sup>, J 1.6 Гц), 4.50 т. д (1H, H<sup>8</sup>, J 4.9, 1.8 Гц), 4.44 д (1H, H<sup>15b</sup>, J 1.6 Гц), 2.97 м (1H, H<sup>7</sup>), 0.82 с (3H, H<sup>14</sup>).

**Изоаллоалантолактон (2).** Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: –6.30 д (1H, H<sup>13a</sup>, J 3.0 Гц), 5.60 д (1H, H<sup>13b</sup>, J 2.6 Гц), 5.35 уш. с (1H, H<sup>3</sup>), 4.73 т. д (1H, H<sup>8</sup>), 3.11 м (1H, H<sup>7</sup>), 0.92 с (3H, H<sup>14</sup>).

**Аллоалантолактон (3).** Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м. д.: –6.24 д (1H, H<sup>13a</sup>, J 2.7 Гц), 5.61 д (1H, H<sup>13b</sup>, J 2.4 Гц), 4.49 к (1H, H<sup>8</sup>, J 7.1 Гц), 3.05 м (1H, H<sup>7</sup>), 2.80 д. д (1H, H<sup>6a</sup>, J 13.4, 7.5 Гц), 1.07 с (3H, H<sup>14</sup>).

**Миграция двойных связей в дегидроко-стуслактоне 4. а.** В 80 мл хлористого метилена растворяли 8 г лактона **4** и добавляли 15 мл трифторуксусной кислоты. Смесь быстро окрашивалась в красный цвет. Через 18 ч реакционную смесь выливали в раствор NaHCO<sub>3</sub>, органический



слой упаривали и хроматографировали на колонке с силикагелем. В неполярных фракциях присутствовали лишь следовые количества изодегидрокостуслактона **5** (табл. 2, оп. № 1).

б. В 100 мл бензола растворяли 5 г (21.7 ммоль) лактона **4**, добавляли 200 мг кристаллического иода и кипятили 2 ч. Протекание реакции контролировали методом ТСХ на пластинах силикагеля, импрегнированного  $\text{AgNO}_3$ , по исчезновению исходного лактона. После окончания реакции отгоняли растворитель, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем, элюент – бензол–этилацетат, 10:1. Получили 2.41 г смеси изодегидрокостуслактона **5** и кауниоида **6** в соотношении 45:54 ( $R_f$  0.52 и 0.64 соответственно). Изомеры разделяли на колонке с силикагелем, импрегнированным 5%  $\text{AgNO}_3$ , элюент – смесь петролейный эфир–диэтиловый эфир в градиенте. Состав фракций контролировали методом ТСХ на пластинах с силикагелем (Merck), импрегнированным  $\text{AgNO}_3$ , элюент – бензол (табл. 2, оп. № 2).

в. В 50 мл бензола растворяли 5 г лактона **4**, прибавили 11.0 мл (4-кратный избыток) эфирата трехфтористого бора. Реакционная смесь приобрела интенсивный красный цвет. Смесь перемешивали 21 ч при комнатной температуре, затем выливали в воду и порциями прибавляли 100 мл насыщенного раствора  $\text{NaHCO}_3$ . Продукты реакции экстрагировали этилацетатом, экстракты сушили  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , упаривали и пропускали через слой силикагеля, элюент – бензол. После отгонки растворителя получили 1.207 г фракции, в которой отсутствовали лактоны **5** и **6** (табл. 2, оп. № 3).

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Брель Валерий Кузьмич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4645-3251>

#### ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования России рамках госзадания Института физиологически активных веществ (тема № FFSN-2021-0013, 2021–2023 г.).

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

В.К. Брель является членом редколлегии Журнала общей химии. Остальные авторы заявля-

ют об отсутствии конфликта интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Milman I.A.* // Chem. Nat. Compd. 1990. Vol. 26. N 3. P. 251. doi 10.1007/BF00597842
2. *Kaur B., Kalsi P.* // Phytochem. 1985. Vol. 24. N 9. P. 2007. doi 10.1016/s0031-9422(00)83111-8
3. *Klochkov S., Afanaséva S., Pushin A.* // Chem. Nat. Compd. 2006. Vol. 42. N 4. P. 400. doi 10.1007/s10600-006-0166-7
4. *Kitagawa I., Shibuya H., Kawai M.* // Chem. Pharm. Bull. 1977. Vol. 25. N 10. P. 2638. doi 10.1248/cpb.25.2638
5. *Семаков А.В., Клочков С.Г.* // Хим. раст. сырья. 2020. № 3. С. 145. doi 10.14258/jcprm.2020034681
6. *Семаков А.В., Аникина Л.В., Афанасьева С.В., Пухов С.Г., Клочков С.Г.* // Биоорг. хим. 2018. Т. 44. № 5. С. 544. doi 10.1134/S0132342318040164; *Semakov A.V., Anikina L.V., Afanasyeva S.V., Pukhov S.A., Klochkov S.G.* // Russ. J. Bioorg. Chem. 2018. Vol. 44. N. 5. P. 538. doi 10.1134/S1068162018040167
7. *Kaur D., Setia R., Chahal K., Chhabra B.R.* // Ind. J. Chem. 2011. Vol. 50B. P. 611.
8. *Rekha R.* PhD Thesis, Ludhiana: Punjab Agricultural University. 2006, p. 248.
9. *Puriwat J., Chaitree W., Suriye K., Dokjampa S., Praserttham P., Panpranot J.* // Catalysis Commun. 2010. Vol. 12. N 2. P. 80.
10. *Hideshi H., Kozo T., Kiyoharu H., Haruhisa S., Takeshi M.* // Chem. Lett. 1979. Vol. 9. N 2. P. 133. doi 10.1246/cl.1979.133
11. *Ipatieff V., Pines H., Schaad R.* // J. Am. Chem. Soc. 1934. Vol. 56. N 12. P. 2696. doi 10.1021/ja01327a050
12. *Hubert A., Reimlinger H.* // Synthesis. 1970. Vol. 1970. N 8. P. 405. doi 10.1055/s-1970-21620
13. *Asinger F., Fell B., Collin G.* // Eur. J. Inorg. Chem. 1963. Vol. 96. N 3. P. 716. doi 10.1002/cber.19630960312
14. *Kitagawa I., Shibuya H., Fujioka H.* // Chem. Pharm. Bull. 1977. Vol. 25. N 10. P. 2718. doi 10.1248/cpb.25.2718
15. *Macaira L., Garcia M., Rabi J.* // J. Org. Chem. 1977. Vol. 42. N 26. P. 4207. doi 10.1021/jo00862a007
16. *Ikekawa N., Honma Y., Morisaki N., Sakai K.* // J. Org. Chem. 1970. Vol. 35. N 12. P. 4145. doi 10.1021/jo00837a602
17. *Kalsi S., Kaur G., Sharma S., Talwar K.* // Phytochem. 1984. Vol. 23. N 12. P. 2855. doi 10.1016/0031-9422(84)83029-0
18. *Goofen L.J., Ohlmann D., Dierker M.* // Green Chem. 2010. Vol. 12. P. 197. doi 10.1039/b916853b

19. Setia R., Kaur K., Mankala R., Chhabra B. // *Ind. J. Chem. (B)*. 2007. Vol. 46. N 05. P. 847.
20. Singh I., Talwar K., Arora J., Chhabra B., Kalsi P. // *Phytochem.* 1992. Vol. 31. N 7. P. 2529. doi 10.1016/0031-9422(92)83317-R
21. Devreese A., Demuyneck M., De Clercq P., Vandewalle M. // *Tetrahedron*. 1983. Vol. 39. N 19. P. 3049. doi 10.1016/S0040-4020(01)91544-3
22. Edgar M., Greene A., Crabbe P. // *J. Org. Chem.* 1979. Vol. 44. N 1. P. 159. doi 10.1021/jo01315a042
23. Bohlmann F., Kramp W., Gupta R.K., King R., Robinson H. // *Phytochem.* 1981. Vol. 20. N 10. P. 2375. doi 10.1016/s0031-9422(00)82669-2
24. Geissman T., Griffin T. // *Phytochem.* 1971. Vol. 10. N 10. P. 2475. doi 10.1016/S0031-9422(00)89894-5
25. Griffin T., Geissman T., Winters T. // *Phytochem.* 1971. Vol. 10. N 10. P. 2487. doi 10.1016/S0031-9422(00)89895-7
26. Merkhately N., Abeuova S., Omarova A., Balmagambetova L. // *Вестн. Карагандинского унив.* 2004. Т. 75. № 3. С. 44.
27. Pukhov S.A., Semakov A.V., Globa A.A., Anikina L.V., Afanasyeva S.V., Yandulova E.Y., Aleksandrova Y.R., Neganova M.E., Klochkov S.G. // *ChemistrySelect.* 2021. Vol. 6. N 32. P. 8446. doi 10.1002/slct.202102244

## Molecular Iodine as an Optimal Reagent for *Alkene* Migration in Sesquiterpene Lactones to a Hindered *endo*-Position

A. V. Semakov<sup>a,\*</sup> and V. K. Brel<sup>b</sup>

<sup>a</sup> *Institute of Physiologically Active Substances, Russian Academy of Sciences, Chernogolovka, 142432 Russia*

<sup>b</sup> *Nesmeyanov Institute of Organoelement Compounds, Russian Academy of Sciences, Moscow, 119991 Russia*

\*e-mail: L\_vok@list.ru

Received April 22, 2022; revised May 30, 2022; accepted June 2, 2022

Trifluoroacetic acid leads to the migration of the  $\Delta^{4,14}$  double bond in isovalantolactone from the *exo*- to the *endo*-position  $\Delta^4$  with the formation of alloalantolactone. Different conditions were screened (sulfuric acid, perchloric acid, formic acid, microwave irradiation adsorbed on various carriers) theoretically leading to the conversion of isovalantolactone to its synthetically less accessible isomer with a double bond in position  $\Delta^3$ . In contrast to other methods, refluxing isovalantolactone with iodine leads to rapid conversion with predominant formation of lactone isomers with a double bond in positions  $\Delta^3$  and  $\Delta^4$ . Molecular iodine is also the optimal agent for the isomerization of dehydrocostus lactone.

**Keywords:** alkenes, sesquiterpene lactones, isomerization