ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ, 2019, том 55, № 8, с. 1176–1181

УДК 547.917

ПРИСОЕДИНЕНИЕ ЕНОЛЯТОВ И ЕНОЛСИЛИЛОВЫХ ЭФИРОВ ЦИКЛОАЛКАНОНОВ К ЛЕВОГЛЮКОЗЕНОНУ В ПРИСУТСТВИИ КИСЛОТ ЛЬЮИСА

© 2019 г. Ю. А. Халилова, Л. Х. Файзуллина*, Ф. А. Валеев

ФГБУН «Уфимский институт химии Уфимского федерального исследовательского центра РАН», 450054, Россия, г. Уфа, пр. Октября 71
**e-mail: sinvmet@anrb.ru*

Поступила в редакцию 28 января 2019 г.
После доработки 27 марта 2019 г.
Принята к публикации 12 апреля 2019 г.

Изучена реакция присоединения к левоглюкозенону енолятов лития и ТМС-эфиров циклогексанона и циклододеканона в присутствии кислот Льюиса. Установлено, что оптимальный способ получения аддуктов Михаэля состоит во взаимодействии при –78°C левоглюкозенона с литиевыми енолятами циклогексанона и циклододеканона в присутствии $ZnCl_2$. Дополнительные количества аддукта Михаэля с циклогексаноном можно получить обработкой продукта 1,2-присоединения диизопропиламидом лития (LDA). Оптимальным способом получения продуктов 1,2-присоединения является взаимодействие соответствующих литиевых енолятов с левоглюкозеноном в присутствии $Ti(O\textit{i}\text{-}Pr)_4$.

Ключевые слова: левоглюкозенон, циклоалканоны, аддукты Михаэля, 1,2- и 1,4-присоединение.

DOI: 10.1134/S0514749219080056

Предложенная ранее схема синтеза хиральных лактонов среднего и большого размеров базируется на использовании аддуктов Михаэля левоглюкозенона и циклоалканонов, получаемых через енамины последних [1]. Известные альтернативные варианты синтеза аддуктов взаимодействием левоглюкозенона непосредственно с α-метилциклогексаноном в присутствии *t*-BuOK [2] или присоединением к нему литий-енолятов циклогексанона, -циклогептанона и -циклододеканона приводят к образованию диастереомерных смесей продуктов 1,4- и, преимущественно, 1,2-присоединения с незначительными выходами [3]. Использование кислот Льюиса, которые выступают как комплексующие или переметаллирующие еноляты реагенты, как известно, позволяет регулировать как регио-, так и стереоселективность реакции [4–6]. С целью выяснения возможности влияния на региоселективность присоединения енолятов или енолсилиловых эфиров циклоалканонов к левоглюкозенону использовали $ZnCl_2$, CuCN, CuI, $TiCl_4$, $Ti(O\textit{i}\text{-}Pr)_4$.

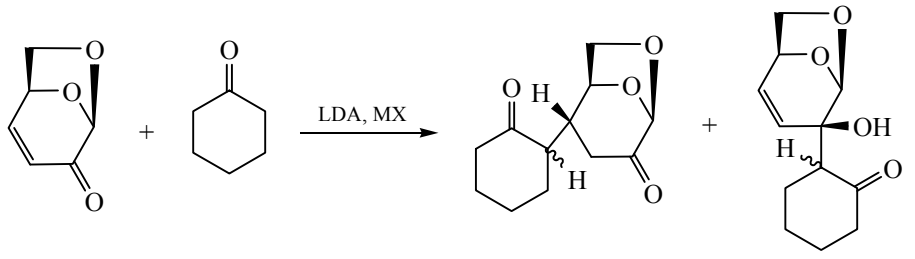
Как отмечалось выше, при взаимодействии левоглюкозенона с циклогексенолятом лития при –78°C образуются продукты 1,4- и 1,2-присоединения с выходами 21 и 40% соответственно [3]. Так, при добавлении левоглюкозенона (**1**) к циклогексеноляту лития наблюдалось снижение общего выхода в отсутствие $ZnCl_2$ (табл. 1, п. 1). Эту реакцию в присутствии $ZnCl_2$ вначале проводили при 0°C. Соотношение региоизомерных продуктов при этом сохранялось (схема 1).

Все последующие превращения проводили при –78°C. При этой температуре выходы региоизомеров **3а**, **б** и **4а**, **б** в присутствии $ZnCl_2$ составили 39 и 32% соответственно.

Замена $ZnCl_2$ на CuCN привела к снижению общего выхода при сохранении соотношения региоизомеров. Превращения в присутствии $(Me_2N)_3PO$, CuI–$(Me_2N)_3P$ [7] не внесли существенных изменений в полученные результаты. Однако прямо противоположный результат получен при использовании CuI: при снижении общего выхода до 40% соотношение продуктов составило 4:1 в пользу 1,4-аддукта (табл. 1, п. 5).

Влияние $ZnCl_2$ на реакцию присоединения циклододеценолята лития (**5**) к левоглюкозенону (**1**)

Схема 1.



1 **2** **3а**, **б** **4а**, **б**

Таблица 1. Влияние добавок кислот Льюиса на региоселективность присоединения циклогексенолята лития к левоглюкозенону.

№ п/п	*t*, °C	MX (1 экв.)	Выход, %	
			3а, **б**	**4а**, **б**
1[a]	–78	–	21	40
2	0	$ZnCl_2$	16	30
3	–78	$ZnCl_2$	39	32
4	–78	CuCN	16	38
5	–78	CuI	32	8
6	–78	ГМФТА	17	21
7	–78	$Ti(O\textit{i}\text{-}Pr)_4$	21	56

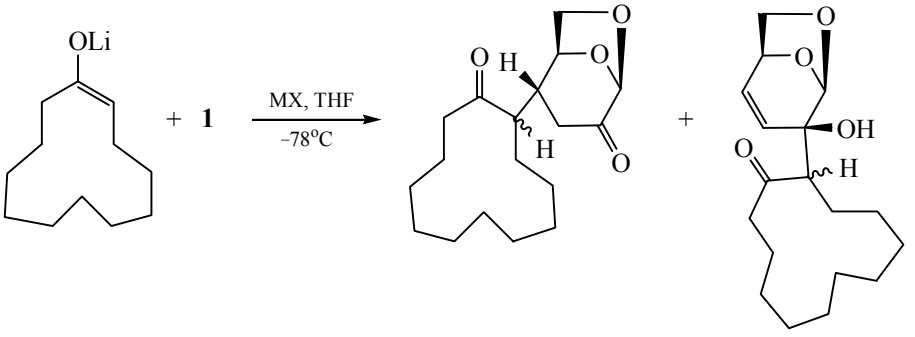
[a] [3].

оказалось таким же, как и в случае енолята циклогексанона. Выходы региоизомеров **6а**, **б** и **7а**, **б** составили 41 и 32% (табл. 2), в отличие от 6 и 48% соответственно в условиях, исключающих добавление кислот Льюиса (схема 2).

Попытка использования «ат»-титанового комплекса [8], полученного через ТМС–эфир циклогексанона **8**, при –78°C оказалась безуспешной. Повышение температуры реакционной смеси до 0°C привело к её осмолению. Тем не менее, добавление левоглюкозенона к циклогексеноляту лития в присутствии $Ti(O\textit{i}\text{-}Pr)_4$ [9] привело к продуктам 1,4- и 1,2-присоединения с выходами 21 и 56% соответственно (табл. 1, п. 7).

В случае ТМС-эфира циклогексанона **8** добавки смеси тетрабутиламмония фторида (TBAF) – молекулярные сита 4 Å [10] вместо $Ti(O\textit{i}\text{-}Pr)_4$ привели к образованию региоизомеров **3а**, **б** и **4а**, **б** с выходами 17 и 7% соответственно (схема 3).

Схема 2.



5 **6а**, **б** **7а**, **б**

Таблица 2. Влияние добавок кислот Льюиса на региоселективность присоединения циклододеценолята лития к левоглюкозенону.

№ п/п	*t*, °C	MX (1 экв.)	Выход, %	
			6а, **б**	**7а**, **б**
1[a]	–78	–	6	48
2	–78	CuI	13	–
3	–78	$ZnCl_2$	41	32
4	–78	Ti(O*i*-Pr)$_4$	15	77

[a] [3].

ТМС–эфир циклододеканона **9** реагирует с левоглюкозеноном (**1**) (схема 4) в этих условиях с образованием продуктов 1,4- и 1,2-присоединения с выходами 28 и 4% соответственно. Как оказалось, реакция протекает несколько эффективнее и без длительного приготовления комплексной смеси TBAF – молекулярные сита 4 Å, достаточно присутствия TBAF.

Следует отметить, что все превращения в присутствии кислот Льюиса сопровождаются образованием в той или иной степени продуктов деструкции.

С целью проверки возможности получения аддуктов Михаэля **3а**, **б** перегруппировкой [11] продуктов 1,2-присоединения **4а**, **б** после взаимодействия циклогексенолята лития **8** с левоглюкозеноном (**1**) реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до исчезновения исходных соединений **4а**, **б**. После обработки смеси выделяли аддукты Михаэля **3а**, **б** с выходом 17%. Более эффективно эта перегруппировка протекает с индивидуальным продуктом 1,2-присоединения. Так, после добавления диизопропиламида лития (LDA) к раствору 1,2-аддукта **4а**, **б** в ТГФ при –78°C температуру реакционной смеси доводили до комнатной и перемешивали смесь до исчезновения исходного соединения. Выход аддукта Михаэля **3а**, **б** в этом случае составил 33%.

С диастереомерными гидроксикетонами **7а**, **б** эта перегруппировка протекает с выходом 47%. Реакция осложняется ретроальдольным распадом, при этом выход циклододеканона составил 37%. При резком доведении температуры смеси от –78°C до комнатной эта реакция протекает с образо-ванием аддукта Михаэля и продукта ретроальдольной реакции – циклододеканона с выходами 19% и 77% соответственно. Обработка раствора гидроксикетонов **7а**, **б** в ТГФ при 0°C LDA приводит к количественному ретроальдольному распаду.

Таким образом, оптимальным путем получения аддуктов Михаэля левоглюкозенона с циклогексаноном и циклододеканоном является взаимо-

Схема 3.

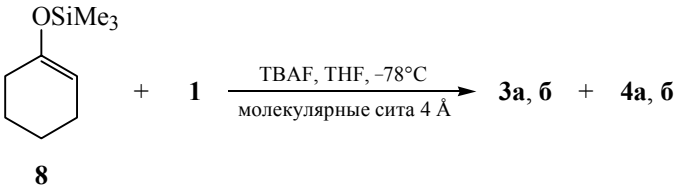
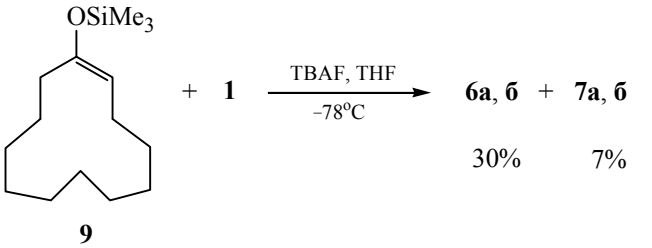


Схема 4.



действие енолятов лития с левоглюкозеноном при –78°C в присутствии $ZnCl_2$. Дополнительные количества аддукта Михаэля можно получить после обработки LDA раствора продукта 1,2-присоединения в ТГФ при –78°C и при постепенном повышении температуры до комнатной. Оптимальный способ получения продукта 1,2-присоединения состоит в обработке левоглюкозенона енолятами лития в присутствии $Ti(O\mathit{i}\text{-}Pr)_4$.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записывали на спектрометре Bruker AM-300 с рабочими частотами 300 (^1H) и 75.47 (^{13}C) МГц и на спектрометре Bruker Avance III, 500 МГц, растворитель $CDCl_3$, использование других растворителей указано в каждом конкретном случае. Для аналитической ТСХ применяли пластины Sorbfil марки ПТСХ-АФ-А, изготовитель ЗАО «Сорбполимер» (г. Краснодар). Температуры плавления измеряли на приборе Boëtius PHMK 05. Элементный анализ проводили на CHNS(O)-анализаторе Евро-2000. Углы оптического вращения измеряли на поляриметре Perkin Elmer-341.

Очистку исходных веществ и растворителей проводили по известным методикам, [12–14] и они имели константы, соответствующие литературным данным [12–14].

Общая методика присоединения циклогексанона или циклододеканона к левоглюкозенону в присутствии кислот Льюиса. К раствору LDA, полученному в атмосфере аргона при –10°C из 1.8 моль диизопропиламина, 1.5 моль 2.0 М раствора *n*-BuLi в гексане в 3.0 мл ТГФ после перемешивания в течение 30 мин при этой температуре, добавляли раствор 1.2 моль циклоалканона в 1.0 мл ТГФ и продолжали перемешивание еще 30 мин. Температуру реакционной смеси охлаждали до –78°C (0°C, табл. 1, п. 2), добавляли 1.5 моль $ZnCl_2$ (табл. 1, п. 3; табл. 2, п. 3) [или 1.5 моль CuCN (табл. 1, п. 4); или 1.5 моль CuI (табл. 1, п. 5; табл. 2, п. 2); или 4.3 моль ГМФТА (табл. 1, п. 6); или 1.5 моль $Ti(O\mathit{i}\text{-}Pr)_4$ (табл. 1, п. 7)] и продолжали перемешивание ещё 10 мин при этой температуре, затем добавляли 1 моль левоглюкозенона (**1**) в 1.0 мл ТГФ. Через 5–15 мин (контроль по ТСХ) реакционную массу обрабатывали насыщенным водным раствором NH_4Cl, продукты реакции экстрагировали EtOAc (3×5.0 мл), экстракт сушили $MgSO_4$, концентрировали на роторном испарителе, остаток хроматографи-ровали на силикагеле, используя метод колоночной хроматографии. В качестве элюента использовали систему петролейный эфир – EtOAc (2:1). Выход аддуктов указан в табл. 1 и 2.

Общая методика присоединения ТМС–эфира циклогексанона или циклододеканона к левоглюкозенону в присутствии смеси TBAF – молекулярные сита, Å. Суспензию 1.3 моль 1.0 М раствора TBAF в ТГФ и 0.08 г молекулярных сит 4 Å (предварительно растирали в порошок и сушили в сушильном шкафу при 150°C в течение 2 ч) в 3.0 мл ТГФ перемешивали в течение ночи в атмосфере аргона. На следующий день суспензию охлаждали до –78°C и добавляли 1 моль левоглюкозенона (**1**) и 1.2 моль триметилсилоксиэфира циклоалканона **8** или **9** в 2.0 мл ТГФ. Через 5–10 мин (контроль по ТСХ) температуру реакционной смеси доводили до комнатной, осадок отфильтровывали, фильтрат разбавляли 3.0 мл воды, продукты реакции экстрагировали EtOAc (3×5.0 мл), экстракт сушили $MgSO_4$, концентрировали на роторном испарителе, остаток хроматографировали на силикагеле, используя метод колоночной хроматографии. В качестве элюента использовали систему петролейный эфир – EtOAc (2:1).

Методика присоединения ТМС-эфира циклододеканона к левоглюкозенону в присутствии TBAF. К раствору 0.1 г (0.8 ммоль) левоглюкозенона (**1**) и 0.2 г (0.95 ммоль) триметилсилоксиэфира циклододеканона (**9**) в 5.0 мл ТГФ при –78°C в атмосфере аргона добавляли 0.4 мл (0.4 ммоль) 1.0 М раствора TBAF в ТГФ. Через 5 мин (контроль по ТСХ) температуру реакционной смеси доводили до комнатной, добавляли 5.0 мл воды, продукты реакции экстрагировали EtOAc (3×7.0 мл), экстракт сушили $MgSO_4$, концентрировали на роторном испарителе, остаток хроматографировали на силикагеле, используя метод колоночной хроматографии. В качестве элюента использовали систему петролейный эфир – EtOAc (2:1). Выход 0.073 г (30%) 1,4-аддуктов **6а**, **б** и 0.017 г (7%) 1,2-аддуктов **7а**, **б**.

Методика перегруппировки аддуктов 1,2-присоединения 4а, б в аддукты Михаэля 3а, б. К раствору LDA, полученному в атмосфере аргона при –10°C из 0.11 мл (0.72 ммоль) диизопропиламина, 0.3 мл (0.60 ммоль) 2.0 М раствора *n*-BuLi в гексане в 2.0 мл ТГФ, после перемешивания в течение 30 мин, при –78°C добавляли раствор 0.09 г

(0.50 ммоль) аддуктов **4а**, **б** в 1.0 мл ТГФ. Затем температуру доводили до комнатной и продолжали перемешивание в течение ночи (~20 ч). Реакционную массу обрабатывали 3%-ным водным раствором HCl, продукты реакции экстрагировали EtOAc (3×5.0 мл), экстракт сушили $MgSO_4$, концентрировали на роторном испарителе, остаток хроматографировали на силикагеле, используя метод колоночной хроматографии. В качестве элюента использовали систему петролейный эфир–EtOAc (2:1). Выход 0.03 г (33%).

БЛАГОДАРНОСТИ

Анализы выполнены на оборудовании ЦКП «Химия» УфИХ УФИЦ РАН г. Уфа.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена по теме № АААА-А17-117011910022-5 госзадания и финансовой поддержке гранта Российского фонда фундаментальных исследований (проект № 17-43-020166-р_а).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Халилова Ю.А., Спирихин Л.В., Салихов Ш.М., Валеев Ф.А. *ЖОрХ*. **2014**, *50*, 117. [Khalilova Yu.A., Spirikhin L.V., Salikhov Sh.M., Valeev F.A. *Russ. J. Org. Chem*. **2014**, *50*, 125.] doi 10.1134/S1070428014010229
2. Shafizadeh F., Ward D.D., Pang D. *Carbohydr. Res*. **1982**, *102*, 217. doi 10.1016/S0008-6215(00)88064-7
3. Халилова Ю.А., Тагиров А.Р., Доронина О.Ю., Спирихин Л.В., Салихов Ш.М., Валеев Ф.А. *ЖОрХ*. **2014**, *50*, 118. [Khalilova Yu.A., Tagirov A.R., Doronina O.Yu., Spirikhin L.V., Salikhov Sh.M., Valeev F.A. *Russ. J. Org. Chem*. **2014**, *50*, 110.] doi 10.1134/S1070428014010217
4. House H.O., Crumrine D.S., Teranishi A.Y., Olmstead H.D. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 3310. doi 10.1021/ja00791a039
5. Narasaka K., Soai K., Aikawa Yu., Mukaiyama T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, *49*, 779. doi 10.1246/bcsj.49.779
6. Heiden D., Bozkus S., Klussmann M., Breugst M. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 4037. doi 10.1021/acs.joc.7b00445
7. Ito Y., Nakatsuka M., Saegusa T. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 7609. doi 10.1021/ja00390a036
8. Nakamura E., Shimada J-i., Horiguchi Y., Kuwajima I. *Tetrahedron Lett*. **1983**, *24*, 3341. doi 10.1016/S0040-4039(00)86264-4
9. Busch K., Groth U.M., Kühnle W., Schöllkopf U. *Tetrahedron*. **1992**, *48*, 5607. doi 10.1016/0040-4020(92)80011-4
10. Garratt P.J., Neoh S.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 3257.
11. Trahanovsky W.S., Emeis S.L., Lee A.S. *J. Org. Chem*. **1976**, *41*, 4043. doi 10.1021/jo00887a031
12. Вайсберг А., Прооскауэр Э., Риддик Д., Тупс Э. *Органические растворители*. М.: Наука, **1958**.
13. Гордон А., Форд Р. *Спутник химика*. М.: Мир, **1976**.
14. Riddick J.A., Bunger W.B., Sakano T.K. *The Techniques of Chemistry. Organic Solvents. Physical Properties and Methods of Purification*. New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore: A. Wiley – Interscience Publication, **1986**.

Addition of Enolates and Enolsilyl Ethers of Cycloalkanones to Levoglucosenone in the Presence of Lewis Acids

Y. A. Khalilova, L. Kh. Faizullina*, and F. A. Valeev

Ufa Institute of Chemistry, Ufa Researcher Centre, RAS, 450054, Russia, Respublika Bashkortostan, Ufa, pr. Oktyabrya 71
**e-mail: sinvmet@anrb.ru*

Received January 28, 2019; revised March 27, 2019; accepted April 12, 2019

The reaction of the addition of the lithium enolates and the TMS–esters of cyclohexanone and -dodecanone to levoglucosenone in the presence of Lewis acids was studied. It was established that the optimal way to obtain of Michael adducts consists in the interaction of levoglucosenone at –78°C with the lithium enolates of cyclohexanone and – dodecanone in the presence of $ZnCl_2$. Additional amounts of Michael adduct can be obtained by treating of the 1,2-addition product by LDA. The best way to obtain of 1,2-addition products is the interaction of the corresponding lithium enolates with levoglucosenone in the presence of $Ti(O\textit{i}\text{-}Pr)_4$.

Keywords: levoglucosenone, cycloalkanones, Michael adducts, 1,2- and 1,4-addition