

УДК 547.917

2- $\{(4a'S,6a'S,10a'R,10b'R)\}$ -ОКТАГИДРОСПИРО- (1,3-ДИОКСОЛАН-2,2'-ПИРАНО[2,3-*c*]ХРОМЕН)- 6a'(1'*H*)-ИЛОКСИ}ЭТАНОЛ В СИНТЕЗЕ ДЕКА-1,2(*S*)- И -2(*R*)-ДИОЛОВ

© 2020 г. Л. Х. Файзуллина*, А. Р. Тагиров, Ш. М. Салихов, С. Ф. Петрова, Ф. А. Валеев

ФГБУН «Уфимский Институт химии Уфимского федерального исследовательского центра РАН»,
450054, Россия, Республика Башкортостан, г. Уфа, пр. Октября 69

*e-mail: sinvmet@anrb.ru

Поступила в редакцию 19 мая 2020 г.

После доработки 28 мая 2020 г.

Принята к публикации 03 июня 2020 г.

Изучены возможности использования в качестве хирального вспомогательного соединения смешанного кетала 2- $\{(4a'S,6a'S,10a'R,10b'R)\}$ -октагидроспиро(1,3-диоксолан-2,2'-пирано[2,3-*c*]хромен)-6a'(1'*H*)-илокси}этанола полученного обработкой этиленгликолем в присутствии щавелевой кислоты аддукта Михаэля левоглюкозенона и циклогексанона – 1,6-ангидро-3,4-дидезокси-4-С-(2-оксоциклогекс-1'*RS*-ил)- β -D-эритрогексо-2-улозы для синтеза *виц*-диолов.

Ключевые слова: хиральный индуктор, левоглюкозенон, аддукты Михаэля, смешанный кеталь, *виц*-диолы.

DOI: 10.31857/S0514749220100171

Ранее сообщалось о перспективах использования смешанного кетала **2** в качестве вспомогательного хирального соединения для синтеза оптически активных *виц*-диолов [1, 2].

В продолжение этих работ с целью поиска диастереомеров с большим различием хроматографической полярности мы алкилировали альдегид **3** [2] децилмагнийбромидом.

Полученные диастереомеры **4a** и **4b** (схема 1) действительно хорошо разделяются на SiO₂ с ΔR_f 0.2 и выделены в индивидуальном виде с выходами 49 и 36% соответственно.

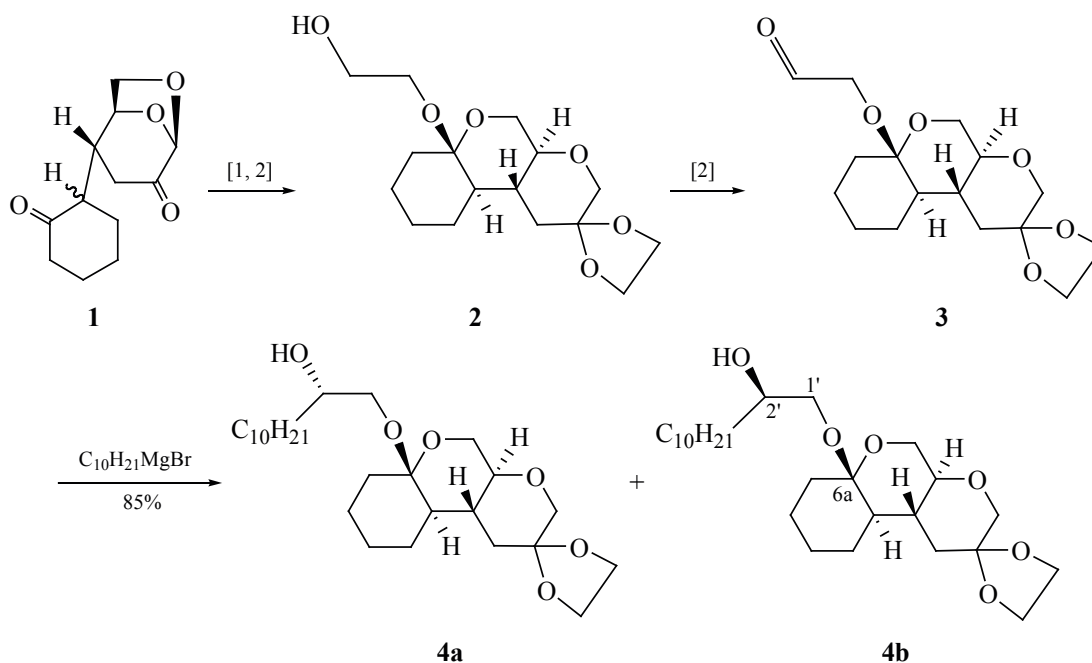
Об образовании диастереомеров **4a** и **4b** в спектрах ЯМР ¹³C свидетельствуют сигналы углеродов C^{2'} при 70.58 и 70.74 м.д.; C^{1'} при 63.43 и 63.72 м.д. соответственно, а также наличие корреляционных пиков H^{1'}/C^{6a}, H^{1'}/C^{2'} в спектрах НМВС.

Гидролиз кетала **4a** в смеси MeOH–HCl–ТГФ привел к 3 соединениям (схема 2): полукеталю **5**, 2(*R*)-диолу **6a** и смешанному кеталю **7** с выходами 87, 30 и 2% соответственно. 2(*S*)-Диол **6b** и аналогичные соединения получили в результате гидролиза диастереомера **4b**.

Для исключения сомнений в полученных результатах рацемическую смесь додекан-1,2-диолов **6a**, **b** разделили на хиральной колонке Nucleosil Chiral-1 и получили антиподы с $[\alpha]_D^{20} +11^\circ$ и -11° (*c* 2.5, EtOH) ($[\alpha]_D^{20} \pm 13^\circ$, *c* 2.5, EtOH [3]).

Гидролиз кеталей **4a** и **4b** в ацетоне в присутствии каталитических количеств пиридиния *пара*-толуолсульфоната PPTs (табл. 1) привел к соответствующим ацетонидам с $[\alpha]_D^{20} +31.8^\circ$, 0.67 М в CHCl₃ и $[\alpha]_D^{20} -41.5^\circ$, 0.67 М в CHCl₃. Завершающий гидролиз полученных ацетонидов в

Схема 1.



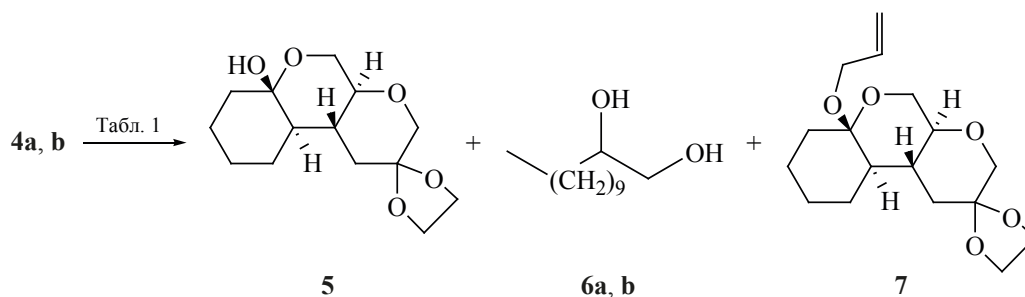
As₂O–H₂O привел к получению энантимеров **6a** и **6b** с $[\alpha]_D^{20} +4^\circ$ и -13° , 1.3 M в EtOH.

В поиске оптимизации выхода *виц*-диолов мы осуществили гидролиз смеси диастереомеров **4a, b** действием SeCl₃·7H₂O в присутствии NaI в CH₃CN и CH₃COOH, H₂O (табл. 2). Выход же-

лаемых эписмерных 2(*R,S*)-диолов **6a, b** удалось увеличить до 88% при нагревании их растворов в смеси CH₃COOH–H₂O.

Таким образом, продемонстрирована возможность использования смешанного кетала, получаемого в 1 стадии из аддуктов Михаэля левоглу-

Схема 2.

Таблица 1. Выход продуктов гидролиза диастереомеров **6a, b**.

Реагенты	Выход, %		
	соединение 5	соединение 6a, b	соединение 7
MeOH–HCl–TГФ	87 ^a	30	2
	47 ^b	28	2
1. Ацетон, PPTs 2. As ₂ O–H ₂ O	62	47	15
	60	36	15

^a Из диастереомера **4a**.

^b Из диастереомера **4b**.

Таблица 2. Выход продуктов гидролиза диастереомеров **6a**, **b**.

Реагенты	Выход, %		
	соединение 5	соединение 6a , b	соединение 7
CeCl ₃ ·7H ₂ O, NaI, CH ₃ CN	67	53	12
CH ₃ COOH, H ₂ O	65	88	22

козенона и циклогексанона, в качестве хирального индуктора в синтезе оптически активных *виц*-диолов. Найдены оптимальные условия гидролиза (CH₃COOH, H₂O, 80°C) диастереомерных кеталей **4a**, **b**, приводящие к хиральным *виц*-диолам **6a**, **b** с выходом 88%.

2-{(4a'S,6a'S,10a'R,10b'R)-Октагидроспиро(1,3-диоксолан-2,2'-пирано[2,3-с]хромен)-6a'(1'H)-илокси}этанол (2), **2-{(4a'S,6a'S,10a'R,10b'R)-октагидроспиро(1,3-диоксолан-2,2'-пирано[2,3-с]хромен)-6a'(1'H)-илокси}этаналь (3)**, **(4a'S,6a'S,10a'R,10b'R)-2,2'-этилендиокси-6a'-гидроксидекагидропирано[2,3-с]хромен-(3H) (5)**, **(4a'S,6a'S,10a'R,10b'R)-6a'-(аллилокси)-декагидроспиро(1,3-диоксолан-2,2'-пирано[2,3-с]хромен) (7)** описаны в [2].

1-{(4a'S,6a'S,10a'R,10b'R)-Октагидроспиро(1,3-диоксолан-2,2'-пирано[2,3-с]хромен)-6a'(1'H)-илокси}додекан-2-ол (4a, b). К раствору 0.42 г (1.35 ммоль) альдегида **3** в 7.0 мл ТГФ при перемешивании добавляли 0.5 мл (1.91 ммоль) децилмагнибромид C₁₀H₂₁MgBr в Et₂O. Через 15 мин (контроль по ТСХ) реакционную массу разлагали 1.0 мл NH₄Cl, продукты реакции экстрагировали EtOAc (2×5.0 мл). Экстракт сушили MgSO₄, растворитель отгоняли, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем. Выход 0.25 г (54%) спиртов **4a**, **b** в соотношении 1:1.6. Маслообразное вещество. R_f 0.2 (CHCl₃-i-PrOH, 50:1). [α]_D²⁰ -57° (для изомера **a**) и 43° (для изомера **b**) (с 1.0, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H (**4a**) (CDCl₃), δ, м.д.: 0.82–0.87 м (3H, CH₃), 1.12–1.32 м (24H, H^{1B}, H^{10a}, H⁸, H^{10B}, H^{9B}, H^{7B}, H^{3B}, H⁴, H⁵, H⁶, H⁷, H⁸, H⁹, H¹⁰, H¹¹), 1.38–1.48 м (2H, H^{3A}, H^{9A}), 1.52–1.61 м (1H, H^{10A}), 1.68–1.75 м (1H, H^{7A}), 1.88–1.92 м (1H, H^{10b}), 1.93–2.05 м (1H, H^{1A}), 2.30 уш.с (1H, OH), 3.07–3.14 м (1H, H^{4a}), 3.27–3.32 м (1H, H^{1B}), 3.36–3.40 м (1H, H^{3B}), 3.52 т (1H, H^{5B}, ²J_{5B,5A} 10.5 ³J_{5B,4a} 5.3 Гц), 3.62–3.69 м (3H, H^{1A}, H^{5A}, H^{3A}), 3.77–3.83 м (1H,

H²), 3.89–4.05 м (4H, H¹, H²). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 14.06 (CH₃), 22.11 (C⁹), 22.62 (C¹¹), 24.59 (C⁸), 25.22 (C¹⁰), 25.50 (C⁹), 29.27 (C⁵), 29.50 (C⁶), 29.54 (C⁷), 31.84 (C⁴), 32.00 (C⁷), 33.01 (C³), 36.07 (C^{10b}), 36.10 (C¹), 47.60 (C^{10a}), 62.57 (C⁵), 63.43 (C¹), 63.57 (C¹), 64.59 (C²), 70.58 (C²), 71.12 (C³), 76.75 (C^{4a}), 97.97 (C^{6a}), 105.05 (C²).

Спектр ЯМР ¹H (**4b**) (CDCl₃), δ, м.д.: 0.83–0.88 м (3H, CH₃), 1.17–1.33 м (24H, H^{1B}, H^{10a}, H⁸, H^{10B}, H^{9B}, H^{7B}, H^{3B}, H⁴, H⁵, H⁶, H⁷, H⁸, H⁹, H¹⁰, H¹¹), 1.42–1.48 м (2H, H^{3A}, H^{9A}), 1.52–1.61 м (1H, H^{10A}), 1.70–1.73 м (1H, H^{7A}), 1.8–1.95 м (1H, H^{10b}), 1.98–2.02 м (1H, H^{1A}), 2.29 уш.с (1H, OH), 3.10–3.15 м (1H, H^{4a}), 3.25–3.27 м (1H, H^{1B}), 3.28–3.30 м (1H, H^{3B}), 3.31–3.35 м (1H, H^{1A}), 3.60 т (1H, H^{5B}, ²J_{5B,5A} 10.4, ³J_{5B,4a} 5.5 Гц), 3.65–3.69 м (2H, H^{5A}, H^{3A}), 3.72–3.78 м (1H, H²), 3.91–4.07 м (4H, H¹, H²). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 14.11 (CH₃), 22.32 (C⁹), 22.68 (C¹¹), 24.51 (C⁸), 25.35 (C¹⁰), 25.56 (C⁹), 29.33 (C⁵), 29.61 (C⁶), 29.67 (C⁷), 31.91 (C⁴), 32.18 (C⁷), 33.64 (C³), 36.12 (C^{10b}), 36.21 (C¹), 47.83 (C^{10a}), 62.69 (C⁵), 63.72 (C¹), 64.61 (C¹), 64.84 (C²), 70.74 (C²), 71.13 (C³), 77.13 (C^{4a}), 97.96 (C^{6a}), 105.12 (C²). Найдено, %: C 68.71; H 10.17. C₂₆H₄₆O₆. Вычислено, %: C 68.69; H 10.20.

2R- и 2S-Додекан-1,2-диолы (6a, b). К раствору 0.23 г (0.47 ммоль) кетала **4a** или **4b** в метаноле добавляли 30% водный раствор HCl и перемешивали до исчезновения исходного реагента (контроль методом ТСХ). Затем реакционную массу обработали насыщенным водным раствором NaHCO₃, продукты реакции экстрагировали EtOAc (3×10.0 мл). Экстракт сушили MgSO₄, растворитель отгоняли, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем. Выделяли в случае кетала **4a** 0.08 г (87%) полукетала **5**, 0.01 г (2%) соединения **7**, 0.03 г (30%) 2R-диола **6a**; в случае кетала **4b** – 0.08 г (47%) полукетала **5**, 0.01 г (2%) соединения **7**, 0.03 г (28%) 2S-диола **6b**. Физико-

химические характеристики полученных диолов **6a** и **6b** ($C_{12}H_{26}O_2$) соответствовали справочным и литературным данным [3].

Методики гидролиза кеталей 4a, b. а. К раствору 0.05 г (0.01 ммоль) кеталей **4a, b** в 7.0 мл CH_3CN добавляли 0.06 г (0.16 ммоль) $CeCl_3 \cdot 7H_2O$, 0.002 г (0.02 ммоль) NaI и перемешивали до исчезновения исходного соединения (контроль методом ТСХ). Затем реакцию массу обрабатывали насыщенным водным раствором $Na_2S_2O_3$, продукты реакции экстрагировали $EtOAc$ (3×10.0 мл). Экстракт сушили $MgSO_4$, растворитель отгоняли, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем. Выделяли 0.02 г (67 %) полукетала **5**, 0.004 г (12%) соединения **7**, 0.02 г (53%) диола **6**.

б. Раствор 0.04 г (0.01 ммоль) кеталей **4a, b** в 7.0 мл 70% CH_3COOH перемешивали при 80°C до исчезновения исходного соединения (контроль методом ТСХ). Затем реакцию массу обрабатывали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$, продукты реакции экстрагировали $EtOAc$ (3×5.0 мл). Экстракт сушили $MgSO_4$, растворитель отгоняли, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем. Выделяли 0.015 г (65%) полукетала **5**, 0.006 г (22%) соединения **7**, 0.015 г (88%) диола **6**.

в. К раствору 0.1 г (0.22 ммоль) соединения **4a** в 4 мл ацетона добавляли каталитические количества PPTs и перемешивали до окончания реакции (контроль методом ТСХ). Затем реакцию массу обрабатывали водой и продукты реакции экстрагировали $EtOAc$ (3×5.0 мл), экстракт сушили $MgSO_4$, растворитель отгоняли. Сухой остаток обрабатывали раствором Ac_2O-H_2O (3.0:1.5 мл). По окончании реакции (контроль методом ТСХ) реакцию массу обрабатывали насыщенным раствором $NaHCO_3$, экстрагировали $EtOAc$ (3×5.0 мл). Экстракт сушили $MgSO_4$, растворитель упаривали, остаток хроматографировали. Выход 0.002 г (15%) дикетала **7**, 0.029 г (62%) полукетала **5**, 0.026 г (47%) диола **6a**.

При гидролизе 0.08 г (0.17 ммоль) соединения **4b** получали 0.002 г (15%) дикетала **7**, 0.024 г (60%) полукетала **5**, 0.023 (36%) диола **6b**.

Спектры ЯМР 1H и ^{13}C записывали на спектрометре Bruker Avance III (Германия) с рабочей ча-

стотой 500 МГц, растворитель $CDCl_3$. Для аналитической ТСХ применяли пластины Sorbfil марки ПТСХ-АФ-А, изготовитель ЗАО «Сорбполимер» (г. Краснодар). Температуры плавления измеряли на приборе Voëtius РНМК 05 (Германия). Элементный анализ проводили на СНNS(O)-анализаторе Евро-3000 (Италия). Углы оптического вращения измеряли на поляриметре Perkin Elmer-341 (США).

Реактив PPTs (99%) был приобретен в Sigma Aldrich.

Очистку растворителей проводили по известным методикам [4–6], их константы соответствовали литературным данным [4–6].

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы благодарят Circa Group за предоставленный ими левоглюкозенол товарной марки. Анализы выполнены на оборудовании Центра коллективного пользования научным оборудованием «Химия» Уфимского института химии РАН и РЦКП «Агидель» УФИЦ РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена по теме № АААА-А20-120012090028-3 госзадания.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Тагиров А.Р., Биктагиров И.М., Галимова Ю.С., Файзуллина Л.Х., Салихов Ш.М., Валеев Ф.А. *ЖОрХ*. **2015**, *51*, 587–592. [Tagirov A.R., Biktagirov I.M., Galimova Yu.S., Faizullina L.Kh., Salikhov Sh.M., Valeev F.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, *51*, 569–575.] doi 10.1134/S1070428015040181
2. Тагиров А.Р., Файзуллина Л.Х., Еникеева Д.Р., Галимова Ю.С., Салихов Ш.М., Валеев Ф.А. *ЖОрХ*. **2018**, *54*, 723–730. [Tagirov A.R., Faizullina L.Kh., Enikeeva D.R., Galimova Yu.S., Salikhov Sh.M., Valeev F.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, *54*, 726–733.] doi 10.1134/S10704280180500933
3. Júnior C.O., le Hyaric M., Costa C.F., Corrêa T.A., Taveira A.F., Araújo D.P., Reis E.F., Lourenço M.C., Vicente F.R., Almeida M.V. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* **2009**, *104*, 703–705. doi 10.1590/S0074-02762009000500006

4. Вайсберг А., Прооскауэр Э., Риддик Д., Тупс Э. *Органические растворители*. М.: Наука, 1958.
5. Гордон А., Форд Р. *Спутник химика*. М.: Мир, 1976.
6. Riddick J.A., Bunger W.B., Sakano T.K. New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore: A Wiley – Interscience publication, 1986.

2-[(4a'S,6a'S,10a'R,10b'R)-Octahydrospiro[1,3-dioxolane-2,2'-pyrano[2,3-c]chromen]-6a'(1'H)-iloxy]ethanol in Synthesis of Deca-1,2(S)- and -2(R)-Diols

L. Kh. Faizullina*, A. R. Tagirov, S. F. Petrova, Sh. M. Salikhov, and F. A. Valeev

*Ufa Institute of Chemistry, Ufa Researcher Centre, RAS,
450054, Russia, Republic of Bashkortostan, Ufa, pr. Oktyabrya 69
e-mail: sinvmet@anrb.ru

Received May 19, 2020; revised May 28, 2020; accepted June 3, 2020

The possibilities of using mixed ketal 2-[(4a'S,6a'S,10a'R,10b'R)-octahydrospiro(1,3-dioxolane-2,2'-pyrano[2,3-c]chromene)-6a'(1'H)-yloxy]ethanol obtained by treatment with ethylene glycol in the presence of oxalic acid Michael adduct levoglucosenone and cyclohexanone – 1,6-anhydro-3,4-dideoxy-4-C-(2-oxocyclohex-1'RS-yl)-β-D-erythrohexo-2-ulose for the synthesis of vice-diols were studied as a chiral auxiliary compound.

Keywords: chiral inductor, levoglucosenone, Michael adducts, mixed ketal, vice-diols