

УДК 547.917

СИНТЕЗ НОНАНО-9-ЛАКТОНОВ, АННЕЛИРОВАННЫХ С ПИРАНОВЫМ ЦИКЛОМ, СОДЕРЖАЩИМ ДИХЛОРМЕТИЛЕНОВЫЙ ФРАГМЕНТ

© 2020 г. Л. Х. Файзуллина*, А. Р. Тагиров, Ш. М. Салихов, 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 25 июня 2020 г.

После доработки 03 июля 2020 г.

Принята к публикации 14 июля 2020 г.

На основе аддуктов Михаэля левоглюкозенона и циклогексанона разработан короткий способ синтеза нонано-9-лактонов, аннелированных с пирановым циклом, содержащим фармакофорный дихлорметиленовый фрагмент. Ключевой стадией синтеза является разрыв мостика при действии РСС (пиридиний хлорхромат) в гексагидрохромане, образованном этерификацией кетофункции гидроксильной группой 1,6-ангидромостика при его раскрытии в аддукте Михаэля левоглюкозенона и циклогексанона. Установлено, что наличие дихлорметиленовой связи в пирановом цикле несущественно влияет на разрыв гексагидрохроманового мостика.

Ключевые слова: левоглюкозенон, аддукты Михаэля, кетали, метиленирование по Виттигу, нонано-9-лактон.

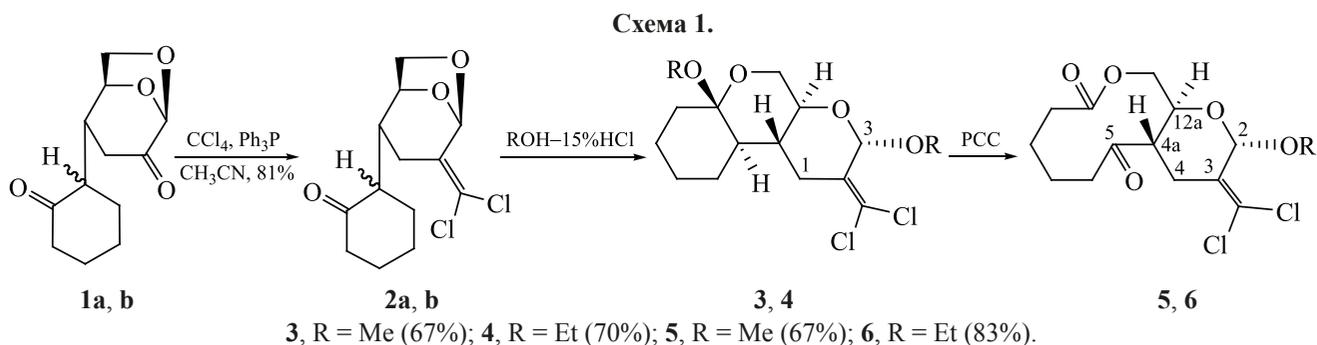
DOI: 10.31857/S0514749220110142

Ранее мы сообщали о синтезе хиральных лактонов среднего и большого размеров на основе диастереомерных аддуктов Михаэля левоглюкозенона и циклоалканонов, содержащих аннелированный с лактонным кольцом пирановый цикл [1–3].

В продолжение исследований нами разработаны способы трансформации углеводного остатка в аддуктах Михаэля левоглюкозенона и циклогексанона в аннелированный в положениях C⁶–C⁷ с γ - и δ -лактонами нонано-9-лактон. Получены конденсированные дилактоны [4, 5]. Обнаружено, что наличие карбонильной группы в пирановом цикле препятствует разрыву гексагидрохроманового мостика при действии окислителей на основе CrO₃ и образованию лактона. Способствует превращению алкилирование карбонильной группы или её трансформация в простую эфирную [4]. С целью

получения в перспективе нонано-9-лактонов, аннелированных с α -метилден- δ -лактонным циклом, мы изучили влияние дихлорметиленовой группы при C² в соответствующем гексагидрохромане на процесс разрыва его мостика. Как известно, α -метилденлактонная группировка в структурах природных соединений приводит как к усилению, так и к изменению профиля их биологического действия [6–10].

Так, метиленированием по Виттигу diketонов **1a**, **b** синтезировали дихлорпроизводные **2a**, **b** [11]. Раскрытие 1,6-ангидромостика в соединениях **2a**, **b** осуществили в 15% растворе MeOH–HCl или EtOH–HCl, последующая стадия расщепления C–C-связи в кеталах **3** и **4** привела к лактонам **5**, **6** (схема 1).



NOE-Эффект между протонами H^3/H^{1A} у кеталей **3** и **4** позволяет утверждать о *R*-конфигурации центра C^3 .

Об образовании лактонов **5** и **6** свидетельствуют сигналы карбоксильной группы у обоих соединений при 172.44 м.д., а также корреляционный пик $H^{12A}/C=O$ в спектре НМВС. Карбонильные атомы углерода C^5 в соединениях **5** и **6** регистрируются при 207.56 и 207.63 м.д. соответственно, которые в спектре НМВС коррелируют с протонами H^{4A} и H^{12a} .

Таким образом, осуществлен синтез нананолидов, аннелированных с пирановым циклом, содержащим дихлорметиленовую группу; показана возможность получения нанано-9-лактонов, аннелированных фармакофорной α -дихлорметилен- δ -лактонной группировкой, по ранее предложенной схеме.

(1R,4R,5S)-2-(Дихлорметилен)-4-(2'-оксоциклогексил)-7,8-диоксабицикло[3.2.1]октан 2a, b получен по методике, описанной в [11].

(3S,4aS,6aS,10aR,10bR)-2-(Дихлорметилен)-3,6а-диметоксидекагидропиран[2,3-с]хромен (3). К раствору 0.29 г (0.86 ммоль) аддуктов **2a, b** в 3.0 мл метанола при 0°C добавляли 7.0 мл 15%-ного раствора HCl в метаноле. Раствор перемешивали в течение 48 ч при комнатной температуре (контроль методом ТСХ). Затем реакционную массу нейтрализовали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (pH 6.0), продукты реакции экстрагировали $EtOAc$ (3×10.0 мл). Экстракт сушили $MgSO_4$, растворитель отгоняли, остаток хроматографировали на SiO_2 . Выход 0.20 г (67%), карамель, $[\alpha]_D^{20} +121^\circ$ (*c* 1.0, $CHCl_3$), R_f 0.3 (петролейный эфир- $EtOAc$, 3:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2931, 2855, 1739, 1713, 1631, 1248, 1100, 1043, 973, 902,

861, 398. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.14–1.35 м ($5H, H^{10a}, H^{7B}, H^{8B}, H^{9B}, H^{10B}$), 1.55–1.62 м ($2H, H^{8A}, H^{10A}$), 1.71–1.75 м ($1H, H^{9A}$), 1.76–1.80 м ($1H, H^{10b}$), 1.84 т ($1H, H^{1B}, {}^2J_{1B,1A} 13.4, {}^3J_{1B,10b} 12.9$ Гц), 2.01 д ($1H, H^{7A}, {}^2J_{7B,7A} 13.6$ Гц), 2.82 д.д ($1H, H^{1A}, {}^2J_{1A,1B} 13.4, {}^3J_{1A,10b} 3.4$ Гц), 3.14 с ($3H, CH_3$), 3.39 с ($3H, CH_3$), 3.46 т ($1H, H^{4a}, {}^3J_{4a,5B} 10.5, {}^3J_{4a,10b} 10.5$ Гц), 3.63 д.д.д ($1H, H^{5B}, {}^2J_{5B,5A} 10.6, {}^3J_{5B,4a} 10.5$ Гц), 3.72 д.д.д ($1H, H^{5A}, {}^2J_{5A,5B} 10.6, {}^3J_{5A,4a} 5.1$ Гц), 5.42 с ($1H, H^3$). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 22.21 (C^8), 24.41 (C^{10}), 25.30 (C^9), 28.68 (C^1), 31.35 (C^7), 37.43 (C^{10b}), 46.59 (OCH_3), 47.33 (C^{10a}), 54.92 (OCH_3), 62.49 (C^5), 68.14 (C^{4a}), 97.03 (C^3), 98.30 (C^{6a}), 118.22 [$C=C(Cl)_2$], 132.41 [$C=C(Cl)_2$]. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}, \%$): 338 [$M + H$] $^+$. Найдено, %: C 53.45; H 6.47. $C_{15}H_{22}Cl_2O_4$. Вычислено, %: C 53.42; H 6.58. M 337.24.

(3S,4aS,6aS,10aR,10bR)-2-(Дихлорметилен)-3,6а-диэтоксидекагидропиран[2,3-с]хромен (4). К раствору 0.15 г (0.52 ммоль) аддуктов **2a, b** в 2.0 мл этанола при 0°C добавляли 10.0 мл 15%-ного раствора HCl в этаноле. Раствор перемешивали в течение 48 ч при комнатной температуре (контроль методом ТСХ). Затем реакционную массу нейтрализовали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (pH 6.0), продукты реакции экстрагировали $EtOAc$ (3×15.0 мл). Экстракт сушили $MgSO_4$, растворитель отгоняли, остаток хроматографировали на SiO_2 . Выход 0.13 г (70%), карамель, $[\alpha]_D^{20} +121^\circ$ (*c* 1.0, $CHCl_3$), R_f 0.56 (петролейный эфир- $EtOAc$, 3:1). ИК спектр, ν_{max} , cm^{-1} : 3448, 2932, 2858, 1733, 1628, 1448, 1266, 1105, 1045, 898, 139. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.17–1.41 м ($11H, OCH_2CH_3, H^{10a}, H^{7B}, H^{8B}, H^{9B}, H^{10B}$), 1.59–1.79 м ($3H, H^{8A}, H^{9A}, H^{10A}$), 1.82–1.88 м ($1H, H^{10b}$), 1.90 т ($1H, H^{1B}, {}^2J_{1B,1A} 12.8, {}^3J_{1B,10b} 12.8$ Гц), 2.02–2.05 м ($1H, H^{7A}$), 2.85 д.д ($1H, H^{1A}, {}^2J_{1A,1B} 12.8, {}^3J_{1A,10b}$

3.2 Гц), 3.33–3.45 м (2H, OCH₂CH₃), 3.50 т (1H, H^{5B}, ²J_{5B,5A} 10.5, ³J_{5B,4a} 10.5 Гц), 3.53–3.57 м (1H, OCH₂CH₃), 3.61 д.д (1H, H^{5A}, ²J_{5A,5B} 10.5, ³J_{5A,4a} 5.1 Гц), 3.71–3.78 м (2H, OCH₂CH₃, H^{4a}), 5.52 с (1H, H³). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 15.02, 15.22 (OCH₂CH₃), 22.39 (C⁸), 24.39 (C¹⁰), 25.37 (C⁹), 28.78 (C¹), 32.21 (C⁷), 37.33 (C^{10b}), 47.59 (C^{10a}), 54.22 (OCH₂CH₃), 62.59 (OCH₂CH₃), 63.05 (C⁵), 68.24 (C^{4a}), 95.65 (C³), 98.30 (C^{6a}), 117.93 [C=C(Cl)₂], 132.64 [C=C(Cl)₂]. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 365 [*M* + H]⁺. Найдено, %: С 55.85; Н 7.11. C₁₇H₂₆Cl₂O₄. Вычислено, %: С 55.90; Н 7.17. *M* 364.29.

(2S,4aS,12aS)-3-(Дихлорметилен)-2-метокси-декагидропиран[2,3-с]оксецин-5,10-дион (5). К раствору 0.07 г (0.19 ммоль) кетала **3** в 5.0 мл CH₂Cl₂ при тщательном перемешивании небольшими порциями добавляли 0.3 г (0.77 ммоль) пиридиний хлорхромата РСС. Реакцию кипятили в течение 48 ч до исчезновения исходного соединения (контроль по ТСХ). Затем реакционную массу остужали до комнатной температуры и в неё добавляли 5.0 мл Et₂O, отфильтровывали осадок, фильтрат упаривали, остаток хроматографировали на SiO₂. Выход 0.05 г (76%), карамель, [α]_D²⁰ –49° (*c* 0.2, CHCl₃), *R*_f 0.4 (петролейный эфир–EtOAc, 3:1). ИК спектр, *v*, см⁻¹: 2931, 2857, 1742, 1111, 1043, 973, 901, 618. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.47–1.66 м (3H, H^{7B}, H^{8B}, H^{4B}), 1.87–2.11 м (3H, H^{8A}, H^{7A}, H^{4A}), 2.25–2.31 м (1H, H^{9B}), 2.39 д.д.д (1H, H^{6B}, ²J_{6B–6A} 18.3, ³J_{6B–7A} 5.4, ³J_{6B–7B} 4.1 Гц), 2.45–2.61 м (3H, H^{6A}, H^{4a}, H^{9A}), 3.65 с (3H, OCH₃), 4.04 д (1H, H^{12B}, ²J_{12B–12A} 6.2 Гц), 4.30–4.37 м (2H, H^{12a}, H^{12A}), 5.41 с (1H, H²). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 20.19 (C⁹), 22.41 (C¹⁰), 27.16 (C¹), 34.01 (C⁸), 40.54 (C¹¹), 53.77 (C^{12a}), 55.33 (CH₃), 64.63 (C⁵), 68.00 (C^{4a}), 96.64 (C²), 118.51 [C=C(Cl)₂], 130.46 [C=C(Cl)₂], 172.44 (C⁷), 207.56 (C¹²). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 338 [*M* + H]⁺. Найдено, %: С 49.79; Н 5.41. C₁₄H₁₈Cl₂O₅. Вычислено, %: С 49.87; Н 5.38. *M* 337.20.

(2S,4aS,12aS)-3-(Дихлорметилен)-2-этокси-декагидропиран[2,3-с]оксецин-5,10-дион (6). Получают согласно методике для соединения **5** из 0.12 г (0.37 ммоль) кетала **4**. Выход 0.10 г (83%), карамель, [α]_D²⁰ –9° (*c* 0.6, CHCl₃), *R*_f 0.43 (петролейный эфир–EtOAc, 3:1). ИК спектр, *v*, см⁻¹:

2929, 2854, 1743, 1111, 1042, 901, 618. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.26 м (3H, OCH₂CH₃), 1.46–1.67 м (3H, H^{7B}, H^{4B}, H^{8B}), 1.88–2.10 м (3H, H^{4A}, H^{8A}, H^{7A}), 2.25–2.30 м (1H, H^{9B}), 2.38 д.д.д (1H, H^{6B}, ²J_{6B,6A} 18.3, ³J_{6B,7A} 5.4, ³J_{6B,7B} 4.1 Гц), 2.45–2.60 м (3H, H^{4a}, H^{6A}, H^{9A}), 3.54–3.60 м (1H, OCH₂CH₃), 3.73–3.79 м (1H, OCH₂CH₃), 4.02 д.д (1H, H^{12B}, ²J_{12B–12A} 9.6, ³J_{12B–12a} 3.8 Гц), 4.31 т (1H, H^{12A}, ²J_{12A–12B} 9.6, ²J_{12A–12a} 9.6 Гц), 4.37 т.д (1H, H^{12a}, ³J_{12a–4a} 9.6, ³J_{12a–12A} 9.6, ³J_{12a–12B} 3.8 Гц), 5.51 с (1H, H²). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 14.93 (OCH₂CH₃), 20.18 (C⁷), 22.42 (C⁸), 28.08 (C⁴), 34.01 (C⁹), 40.56 (C⁶), 53.86 (C^{4a}), 62.03 (C¹²), 64.66 (OCH₂CH₃), 68.08 (C^{12a}), 95.28 (C²), 118.17 [C=C(Cl)₂], 130.69 [C=C(Cl)₂], 172.44 (C¹⁰), 207.63 (C⁵). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 338 [*M* + H]⁺. Найдено, %: С 51.28; Н 5.69. C₁₅H₂₀Cl₂O₅. Вычислено, %: С 51.30; Н 5.74. *M* 350.07.

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записывали на спектрометре Bruker Avance III (Германия) с рабочей частотой 500 МГц, растворитель CDCl₃. Для аналитической ТСХ применяли пластины Sorbfil марки ПТСХ-АФ-А, изготовитель ЗАО «Сорбполимер» (г. Краснодар). Температуры плавления измеряли на приборе Voëtius PHMK 05 (Германия). Элементный анализ проводили на CHNS(O)-анализаторе Евро-3000 (Италия). Углы оптического вращения измеряли на поляриметре Perkin Elmer-341 (США).

Реактив РСС (98%) был приобретен в Sigma Aldrich.

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

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы благодарят Circa Group за предоставленный ими левоглокозенон товарной марки. Анализы выполнены на оборудовании ЦКП «Химия» УФИХ РАН и РЦКП «Агидель» УФИЦ РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена по темам № АААА-А20-120012090028-3 и АААА-А20-120012090029-0 госзаданий.

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*, 117–127. [Khalilova Yu.A., Spirikhin L.V., Salikhov Sh.M., Valeev F.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, *50*, 125–135.] doi 10.1134/S1070428014010229
2. Тагиров А.Р., Файзуллина Л.Х., Салихов Ш.М., Валеев Ф.А. *Бутлеровские сообщ.* **2014**, *39*, 48–50.
3. Faizullina L.Kh., Khalilova Yu.A., Salikhov Sh.M., Valeev F.A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, *54*, 598–603. doi 10.1007/s10593-018-2314-y
4. Файзуллина Л.Х., Тагиров А.Р., Салихов Ш.М., Валеев Ф.А. *ЖОрХ*. **2019**, *55*, 1834–1842. [Faizullina L.Kh., Tagirov A.R., Salikhov Sh.M., Valeev F.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2019**, *55*, 1832–1839.] doi 10.1134/S1070428019120042
5. Файзуллина Л.Х., Галимова Ю.С., Валеев Ф.А. *ЖОрХ*. **2020**, *56*, 187–191. [Faizullina L.Kh., Galimova Yu.S., Valeev F.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2020**, *56*, 197–201.] doi 10.1134/s1070428020020037
6. Rodriguez E., Towers G.H.N., Mftcheu J.C. *Phytochemistry*. **1976**, *15*, 1573–1580. doi 10.1016/S0031-9422(00)97430-2
7. Marshall J.A., Cohen N., Hochstetler A.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 3408–3417. doi 10.1021/ja00966a041
8. Geissman T.A. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 2523–2526. doi 10.1021/jo01346a022
9. Caine D., Hasenhuettl G. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3278–3281. doi 10.1021/jo01304a027
10. Marco J.A., Arno M., Carda M. *Can. J. Chem.* **1987**, *65*, 630–635. doi 10.1139/v87-108
11. Галимова Ю.С., Тагиров А.Р., Файзуллина Л.Х., Салихов Ш.М., Валеев Ф.А. *ЖОрХ*. **2017**, *53*, 377–383. [Galimova Yu. S., Tagirov A.R., Faizullina L.Kh., Salikhov Sh.M., Valeev F.A. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 374–380.] doi 10.1134/S1070428017030113
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**.

Synthesis of Nonano-9-lactones Annelated with a Pyranic Cycle Containing a Dichloromethylene Fragment

L. Kh. Faizullina*, A. R. Tagirov, 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 June 25, 2020; revised July 3, 2020; accepted July 14, 2020

Based on Michael adducts of levoglucosenone and cyclohexanone, a short method for the synthesis of nonano-9-lactones annelated with a pyran cycle containing a pharmacophore dichloromethylene fragment has been developed. The key step in the synthesis is the break of the bridge under the action of PCC (pyridinium chlorochromate) in hexahydrochroman, formed by the etherification of the keto function by the hydroxyl group of 1,6-anhydro bridge when it is opened in Michael adduct levoglucosenone and cyclohexanone. It was established that the presence of a dichloromethylene bond in the pyran cycle does not significantly affect the break of the hexahydrochroman bridge.

Keywords: levoglucosenone, Michael adducts, ketals, Wittig methyleneation, nonano-9-lactone