

Л. Х. Файзуллина (к.х.н., доц., с.н.с.)¹, Ю. А. Халилова (к.х.н., н.с.)¹,
Л. Ш. Карамышева (вед.инж.)¹, А. Д. Бадикова (д.т.н., проф., зав.каф.)²,
Ш. М. Салихов (к.х.н., с.н.с.)¹, Ф. А. Валеев (д.х.н., проф., зав.лаб.)¹

ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ АЛКИЛИРОВАНИИ ЦИРЕНА В ПРИСУТСТВИИ ОСНОВАНИЙ

¹ Уфимский институт химии РАН, лаборатория фармакофорных циклических систем
450054, г. Уфа, пр. Октября, 71; тел.: (347) 2356066. e-mail: sinvmet@anrb.ru

² Уфимский государственный нефтяной технический университет, кафедра физической и органической химии
450062, г. Уфа, ул. Космонавтов, 1; тел.: (347) 2420855. e-mail: badikova_albina@mail.ru

L. Kh. Faizullina¹, Yu. A. Khalilova¹, L. Sh. Karamysheva¹,
A. D. Badikova², Sh. M. Salikhov¹, F. A. Valeev¹

COMPLICATIONS IN CYRENE ALKYLATION IN THE PRESENCE OF BASES

¹ Ufa Institute of Chemistry, Russian Academy of Sciences

71, Oktyabrya Pr., 450054, Ufa, Russia; ph.: (347) 2356066, e-mail: sinvmet@anrb.ru

² Ufa State Petroleum Technological University

1, Kosmonavtov Str., 450064, Ufa, Russia; тел.: (347) 2420855. e-mail: badikova_albina@mail.ru

Показано, что в присутствии оснований цирен (дигидролевоглюкозенон, 6,8-диоксацикло[3.2.1]октан-4-он) аналогично левоглюкозенону, приводит к «димерным» соединениям — продуктам внутримолекулярной альдольной конденсации с участием α -углеродного атома одной молекулы и карбонильной группы второй. Изучены некоторые реакции алкилирования цирена в присутствии оснований и сделан вывод о значительном влиянии на результат превращения алкилирующего агента, конкурирующего с циреном, а также используемого основания, вызывающего его енолизацию.

Ключевые слова: енолизация; левоглюкозенон; продукты самоконденсации. цирен.

Анализы выполнены на оборудовании ЦКП «Химия» УФИХ РАН и РЦКП «Агидель» УФИЦ РАН. Работа выполнена по теме госзадания №122031400259-1 «Углеводы в синтезе хиральных карбо- и гетероциклических биологически активных соединений».

Как известно^{1–3}, алкилирование левоглюкозенона в условиях реакций нуклеофильного замещения или альдольной конденсации в присутствии оснований зачастую осложняется

It has been shown that in the presence of bases, cyrene (dihydrolevoglucosenone, 6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-4-one), similarly to levoglucosenone, leads to «dimeric» compounds — products of intramolecular aldol condensation involving of the α -carbon atom of first molecule and the carbonyl group of second. Some reactions of alkylation of cyrene in the presence of bases have been studied, and a conclusion has been made about a significant effect on the result of the conversion of the alkylating agent that competes with cyrene, as well as the base used, which causes its enolization.

Key words: levoglucosenone; cyren; enolization; self-condensation products.

The analyzes were carried out on the equipment of the Center «Khimiya» of the Ufa Institute of Chemistry and the RCKP «Agidel» of the UFRC of the RAS. The work was carried out on the topic No.122031400259-1 of the state assignment «Carbohydrates in the synthesis of chiral carbo- and heterocyclic biological active compounds».

побочными процессами его самоконденсации с образованием «димерных» и «тримерных» продуктов. Его дигидропроизводное — цирен **1** также способен образовывать «димерный» продукт подобного типа⁴. Мы изучили неко-

Дата поступления 21.09.21

торые реакции алкилирования цирена в присутствии оснований и пришли к заключению о значительном влиянии на результат превращения алкилирующего агента, конкурирующего с циреном, а также используемого основания, вызывающего его енолизацию.

Так, при взаимодействии цирена **1** и кротоналя в присутствии LDA, реакция завершается за короткий промежуток времени с образованием, главным образом, продукта кротонной конденсации — диенона **2**⁵ (схема 1).

С другой стороны, при алкилировании цирена бромистым аллилом в этих условиях происходит осмоление реакционной смеси. При попытке алкилирования цирена **1** действием этилового эфира α -бромуксусной кислоты в присутствии LDA удалось выделить димеры **4a,b** в соотношении 1.5:1.0 с выходом 18%.

Протон H-3' основного 4*R*-изомера **4a** проявляется при 3.35 м.д и при 2.93 м.д. - у минорного 4*S*-изомера **4b** с одинаковыми $^3J_{3'-2'A}$ 12.0 Гц и $^3J_{3'-2'B}$ 7.4 Гц. Сигналы углеродов C-3' и C-4 у основного изомера **4a** проявляются при 42.70 м.д. и 73.23 м.д. соответственно, а у минорного изомера **4b** — при 47.27 м.д. и 71.37 м.д. Кроме того, наличие эффекта Оверхаузера между протонами H-3' и H-7'A является следствием S-конфигурации центра C-3' у обоих изомеров. Протон H-5 ацетального центра 4*R*-изомера **4a** проявляется в виде синглета при 5.71 м.д. в более слабом поле, по сравне-

нию с аналогичным протоном 4*S*-изомера **4b**, который проявляется при 5.04 м.д. (рис. 1).

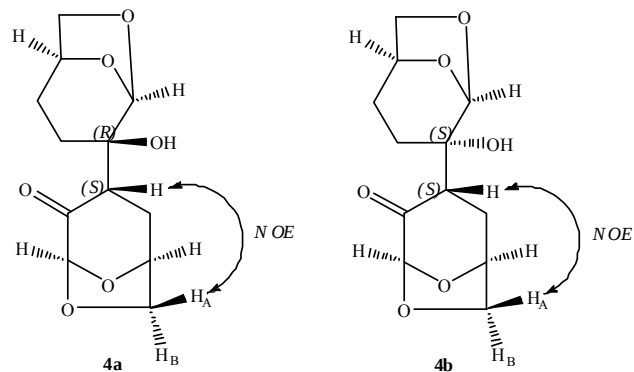


Рис. 1. NOE-взаимодействия в диастереомерах **4a,b**.

При взаимодействии цирена **1** с бромистым аллилом в присутствии *t*-BuOK наряду с α,α' -диаллилпроизводным цирена **3**⁵ были выделены диастереомерные продукты самоконденсации **4a,b**. В этих же условиях, но в отсутствие бромистого аллила получены «димеры» **4a,b** и **5**. Попытка получения α -этоксикарбонильного производного цирена действием $\text{CO}(\text{EtO})_2$ в присутствии *t*-BuOK привела к смеси, из которой с выходом 15% выделили только альдоли **4a,b**.

При проведении этой реакции в стандартных условиях, с кипячением раствора цирена **1** в THF в присутствии NaH, выделили «димер»

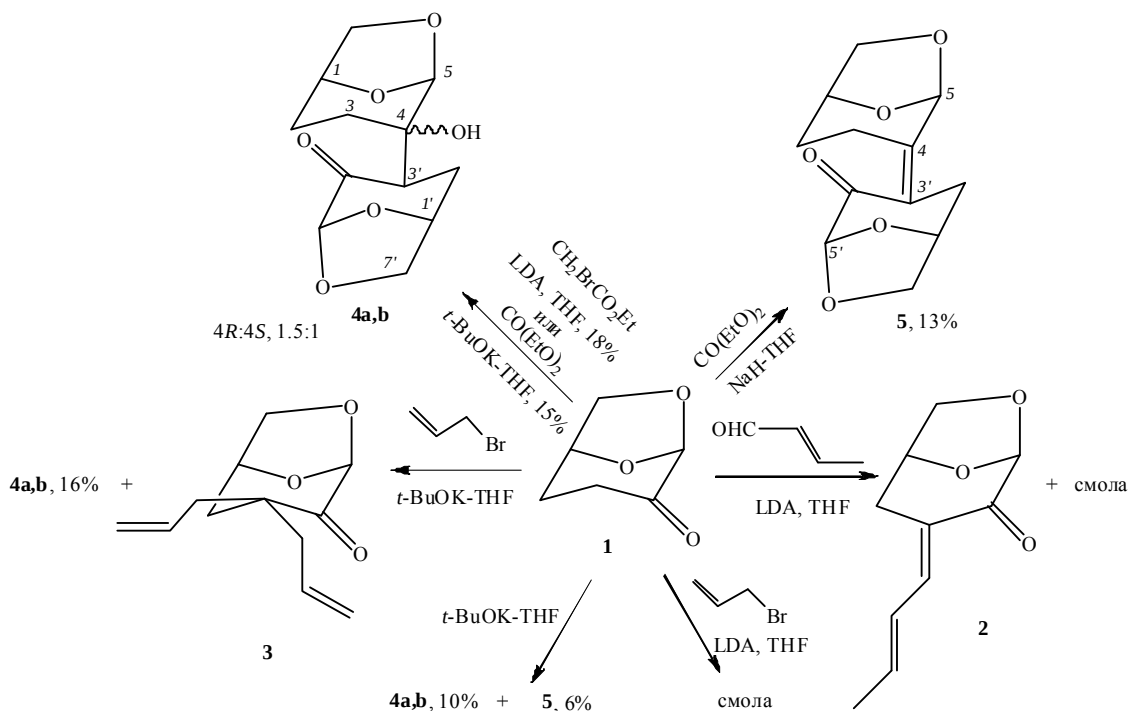


Схема 1

5 с выходом 13%. Продукты алкилирования цирена не обнаружены.

Об образовании еноновой системы в соединении **5** свидетельствуют сигналы кетогруппы при 190.72 м.д. и двух четвертичных атомов углерода при 151.03 м.д. и 123.41 м.д. Протон Н-5 ацетального центра проявляется в виде синглета при 6.76 м.д., протон Н-5' — при 5.18 м.д., а соответствующие им атомы углеродов С-5 и С-5' регистрируются при 97.22 м.д. и 101.51 м.д.

Таким образом, цирен, как и левоглюкозенон, в присутствии оснований образует продукты самоконденсации с участием α -углеродного атома одной молекулы и карбонильной группы второй. На выход продуктов реакции существенное влияние оказывает природа оснований.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записывали на спектрометре Bruker Avance III 500 MHz (500 МГц) с рабочими частотами 500.13 МГц (^1H) и 125.47 МГц (^{13}C). Элементный анализ проводили на CHNS(O)-анализаторе Евро-2000. ИК спектры снимали на приборах UR-20 и Specord M-80 (в пленке или в вазелиновом масле). Углы оптического вращения измерены на поляриметре Perkin-Elmer-341. Температуры плавления определены на приборе Boetius с визуальным устройством РНМК 05. Для аналитической ТСХ применяли пластины Sorbfil марки ПТСХ-АФ-А, изготовитель ЗАО «Сорбполимер» (г. Краснодар). Колоночная хроматография проведена с использованием силикагеля Macherey-Nagel 60 (размер частиц 0.063–0.2 мм). В работе использован цирен (**1**) CAS №53716-82-8 фирмы Circa Group (Австралия), $T_{\text{кип}}$ 231.6 °С, d 1.25 г/мл.

1,6-Ангидро-3,4-дидезокси- α -D-глицерогекс-3-(E)-бут-2-енолидин)-пираноз-2-улоза (**2**), 1,6-ангидро-3,4-дидезокси- α -D-глицерогекс-3,3-диаллилпираноз-2-улоза (**3**) были получены согласно методике ⁵.

(1R,5S)-3-[(1S,4RS,5R)-4-Гидрокси-6,8-диоксабицикло[3.2.1]окт-4-ил]-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октан-4-он (4a,b).

Метод а. К перемешиваемому раствору 0.30 г (0.0023 моль) цирена **1** и (0.6 мл, 0.0069 моль) бромистого аллила в 5.0 мл THF и инертной атмосфере при 0 °С добавили (0.57 г, 0.0051 моль) *t*-BuOK, перемешивание при этой температуре продолжили 3 ч (контроль методом ТСХ). Затем реакционную смесь обработали 3%-ным водным раствором HCl

(pH=7), продукты реакции экстрагировали EtOAc (3 × 8.0 мл), затем CHCl₃, органические слои объединили, сушили над MgSO₄, упарили, остаток хроматографировали на SiO₂. Выход соединения **3** 0.208 г (43%) и димеров **4a,b** 0.093 г (16%).

Метод б. К перемешиваемому в инертной атмосфере при 0 °С раствору 0.20 г (0.0016 моль) цирена **1** и 0.3 мл (0.0023 моль) CO(OEt)₂ в 7.0 мл THF добавили (0.258 г, 0.0023 моль) *t*-BuOK и продолжили перемешивание при этой температуре 30 мин (контроль методом ТСХ). Затем реакционную смесь обработали 3%-ным водным раствором HCl (pH=7), продукты реакции экстрагировали EtOAc (3 × 8.0 мл), затем CHCl₃, органические слои объединили, сушили над MgSO₄, упарили, остаток хроматографировали на SiO₂. Выход димеров **4a,b** 0.060 г (15%).

Метод с. К раствору в 6.0 мл ТГФ LDA, полученному в атмосфере аргона при –20 °С из 0.5 мл (0.0033 моль) диизопропиламина и 1.08 мл (0.0027 моль) 2.5 М раствора *n*-BuLi в гексане, после перемешивания в течение 20 мин, при –20 °С добавили раствор 0.3 г (0.0023 моль) цирена **1** в 2.0 мл ТГФ и продолжили перемешивание при этой же температуре в течение 20 мин. Затем раствор охладили до –78 °С и добавили 0.3 мл (0.0027 моль) CH₂BrCO₂Et, после чего температуру реакционной смеси медленно повысили до комнатной и продолжили перемешивание до исчезновения исходного **1** (контроль методом ТСХ). Реакционную смесь обработали 3%-ным водным раствором HCl (pH=7), продукты реакции экстрагировали EtOAc (3 × 8.0 мл), затем CHCl₃, органические слои объединили, сушили над MgSO₄, упарили, остаток хроматографировали на SiO₂. Выход димеров **4a,b** 0.107 г (18%). R_f 0.23 (EtOAc–петролейный эфир, 1:1). Физико-химические характеристики полученного соединения соответствуют литературным данным ⁴.

(1R,3E,5S)-3-[(1S,5R)-6,8-диоксабицикло[3.2.1]окт-4-илиден]-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октан-4-он (5).

Метод а. К перемешиваемому раствору 0.30 г (0.0023 моль) цирена **1** в 5.0 мл THF в инертной атмосфере при 0 °С добавили (0.57 г, 0.0051 моль) *t*-BuOK и продолжили перемешивание при этой температуре 3 ч (контроль методом ТСХ). Реакционную смесь обработали 3%-ным водным раствором HCl (pH=7), продукты реакции экстрагировали EtOAc (3 × 8.0 мл), затем CHCl₃, органические слои объединили, сушили над MgSO₄, упарили,

остаток хроматографировали на SiO₂. Выход соединения **5** 0.031 г (6%) и димеров **4a,b** 0.059 г (10%).

Метод б. К перемешиваемому раствору 0.144 г (0.006 моль) NaN в 7.0 мл THF в инертной атмосфере при 25 °С добавили 0.9 мл, (0.0075 моль) CO(OEt)₂ в 3.0 мл THF. В полученную смесь при кипячении с обратным холодильником добавили по каплям раствор 0.30 г (0.0023 моль) цирена **1** в 3.0 мл THF и продолжили кипячение в течение 30 мин до исчезно-

вания исходного **1**. Затем реакционную смесь охладил до комнатной температуры и обработали 15% CH₃COOH (pH=7), продукты реакции экстрагировали CHCl₃ (3 × 10.0 мл), органические слои объединили, сушили над MgSO₄, упарили, остаток хроматографировали на SiO₂. Выход соединения **5** 0.070 г (13%). R_f 0.35 (EtOAc–петролейный эфир, 1:1). Физико-химические характеристики полученного соединения соответствуют литературным данным ⁴.

Литература

1. Shafizadeh F., Furneaux R. H., Pang D., Stevenson T. T. Base-catalyzed oligomerization of levoglucosenone // *Carbohydr. Res.*— 1982.— V.100.— Pp.303-313. DOI: 10.1016/S0008-6215(00)81044-7.
2. Shafizadeh F., Furneaux R.H., Stevenson T.T. Some reactions of levoglucosenone // *Carbohydr. Res.*— 1979.— №71.— Pp.169-191. DOI: 10.1016/S0008-6215(00)86069-3.
3. Мифтахов М. С., Валеев Ф. А., Гайсина И. Н. Левоглюкозенон: свойства, реакции и использование в тонком органическом синтезе // *Успехи химии.*— 1994.— Т.63, №10.— С.922-936. DOI: 10.1070/RC1994v063n10ABEH000123.
4. Wilson K. L., Kennedy A. R., Murray J., Greatrex B., Jamieson C., Watson A. J. B. Scope and limitations of a DMF bio-alternative within Sonogashira cross-coupling and Cacchi-type annulation // *Beilstein J. Org. Chem.*— 2016.— №12.— Pp.2005-2011. DOI:10.3762/bjoc.12.187.
5. Файзуллина Л.Х., Халилова Ю.А., Бадикова А.Д., Салихов Ш.М., Валеев Ф.А. Особенности присоединения кротоналя и бромистого аллила к цирену // *Баш. хим. ж.*— 2021.— Т.28, №4.— С.28-30.

References

1. Shafizadeh F., Furneaux R. H., Pang D., Stevenson T. T. [Base-catalyzed oligomerization of levoglucosenone]. *Carbohydrate Research*, 1982, vol.100, pp.303-313. doi: 10.1016/S0008-6215(00)81044-7.
2. Shafizadeh F., Furneaux R.H., Stevenson T.T. [Some reactions of levoglucosenone]. *Carbohydrate Research*, 1979, vol.71, pp.169-191. doi: 10.1016/S0008-6215(00)86069-3.
3. Miftakhov M. S., Valeev F. A., Gaisina I. N. [Levoglucosenone: the properties, reactions, and use in fine organic synthesis]. *Russian Chemical Reviews*, 1994, vol.63, no.10, pp.869-882. doi: 10.1070/RC1994v063n10ABEH000123.
4. Wilson K. L., Kennedy A. R., Murray J., Greatrex B., Jamieson C., Watson A. J. B. [Scope and limitations of a DMF bio-alternative within Sonogashira cross-coupling and Cacchi-type annulation]. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 2016, no.12, pp.2005-2011. doi:10.3762/bjoc.12.187.
5. Faizullina L.Kh., Khalilova Yu.A., Badikova A.D., Salikhov S.M., Valeev F.A. *Osobennosti prisoyedineniya krotionalya i bromistogo allila k tsirenu* [Features of the addition of crotonal and allyl bromide to cyrene]. *Bashkirskii khimicheskii zhurnal* [Bashkir Chemical Journal], 2021, vol.28, no.4, pp.28-30. doi:10.17122/bcj-2021-4-37-40.