

Л. Х. Файзуллина (к.х.н., доц., с.н.с.)¹, Ю. А. Халилова (к.х.н., н.с.)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

ОСОБЕННОСТИ ПРИСОЕДИНЕНИЯ КРОТОНАЛЯ И БРОМИСТОГО АЛЛИЛА К ЦИРЕНУ

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, A. D. Badikova², Sh. M. Salikhov¹, F. A. Valeev¹

FEATURES OF ADDITION REACTION CROTONAL AND BROMINE ALLIL TO CIREN

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

С целью исследований возможностей внутримолекулярных превращений для получения хиральных карбоциклических соединений с обычным размером цикла изучено введение в α -положение к кетогруппе в дигидропроизводном левоглюкозенона — цирене — стерически более свободного аллильного заместителя. Изучено взаимодействие цирена с кротоналем и бромистым аллилом под действием Bu^tOK и LDA в THF. Установлено, что при взаимодействии цирена в THF с кротоналем при действии LDA протекает кротоновая конденсация, а при действии Bu^tOK с бромистым аллилом реакция спонтанно завершается образованием 3-диаллилпроизводного цирена. Установлено, что на результат реакции, как по структуре, так и по выходу образующегося продукта количество введенного в реакцию бромистого аллила не влияет — продукт моновзамещения не был обнаружен.

Ключевые слова: диаллилпроизводное; енолизация; енон; кротоновый альдегид; левоглюкозенон; цирен.

Анализы выполнены на оборудовании ЦКП «Химия» УФИХ РАН и РЦКП «Агидель» УФИЦ РАН. Работа выполнена по теме №АААА-А20-120012090028-3 госзадания.

Наличие двойной связи в *R*-гидроксипроизводных аддуктов Дильса-Альдера левоглюкозенона и бутадиена¹, изопрена², а также

In order to investigate the possibilities of intramolecular transformations in the direction of obtaining of chiral carbocyclic compounds with the usual ring size, the introduction of a sterically more free allyl substituent into the α -position to the keto group in the dihydro derivative of levoglucosenone — cyren — was studied. The interaction of cyren with crotonal and allyl bromide was studied under the action of ButOK and LDA in THF. It was found that the interaction of cyren in THF with crotonal under the action of LDA leads to croton condensation, and under the action of Bu^tOK with allyl bromide, the reaction spontaneously ends with the formation of a 3-diallyl derivative of cyrene. The amount of allyl bromide introduced into the reaction does not affect the result of the reaction, both in structure and in the yield of the resulting product — the monosubstitution product was not detected.

Key words: crotonic aldehyde; cyren; diallyl derivative. enolization; enon; levoglucosenone.

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. АААА-А20-120012090028-3 of the state assignment.

R-гидроксид-эндо-аддукте левоглюкозенона и цикlopentadiена, полученных восстановлением кетогруппы, позволяет осуществлять внутримолекулярные реакции карбо-³ и оксацик-

Дата поступления 11.09.21

лизации⁴. В последнем случае реализуются обе реакции внутримолекулярной последовательной циклизации в тетрагидро- фурановый и циклогексановый фрагменты.

Введение в α -положение к кетогруппе в дигидропроизводном левоглюкозенона цирене **1** стерически более свободного аллильного заместителя перспективно в плане изучения возможностей внутримолекулярных превращений в направлении получения хиральных карбоциклических соединений с обычным размером цикла.

Так, реакция с кротоном в присутствии LDA в THF привела к образованию двух соединений — продуктов альдольной **2** и кротоновой **3** конденсаций. Первое соединение оказалось крайне нестабильным и уже при хранении переходит во второй продукт **3**. Транс-ориентация двойной связи в продукте кротоновой конденсации **3** делает невозможной на этом этапе реализацию внутримолекулярной циклизации производных по кетогруппе или ацетальному центру (схема 1).

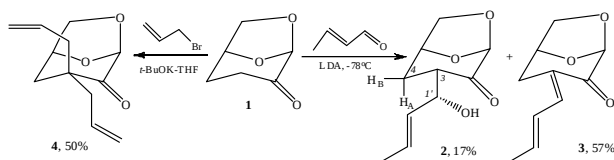


Схема 1

Доказательством *S*- и *R*-конфигураций центров C^3 и $C^{1'}$, соответственно, в спирте **2**, являются значения КССВ $^3J_{3,4A}$ 12.0 Гц и $^3J_{3,1}$ 7.6.

Об образовании диеновой системы в продукте **3** свидетельствуют сигналы двойных связей при 124.55, 126.13, 139.69 и 142.31 м.д., и карбонила при 189.51 м.д.

Реакция между бромистым аллилом и циреном **1** в присутствии Bu^tOK в растворе THF протекает с выходом 50% и с той же конверсией, приводя к получению α -диаллильного производного **4**, аналогично взаимодействию цирена с бензилбромидом⁵. На результат реакции, как по структуре, так и выходу образующегося продукта количество введенного в реакцию бромистого аллила не влияет — продукт монозамещения не был обнаружен.

Об образовании α -диаллильного производного **4** свидетельствуют сигналы узлового четвертичного атома углерода C^3 при 46.64 м.д. и двух аллильных фрагментов при 43.69, 44.20, 119.10, 119.17, 133.27 и 133.38 м.д.

Таким образом, в результате реакции цирена **1** с кротоновым альдегидом основным продуктом является продукт кротоновой конденсации, а взаимодействие с бромистым алли-

лом приводит к спонтанному образованию α -диаллил производного цирена.

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**) (дигидролевоглюкозенон, 6,8-диоксабицикло[3.2.1]октан-4-он, CAS №53716-82-8) фирмы Circa Group (Австралия), $T_{кип}$ 231.6 °C, d 1.25 г/мл.

1,6-Ангидро-3,4-дидезокси- α -D-глицерогекс-3-((E)-1-гидроксибут-2-енил)пираноз-2-улоза (2**) и 1,6-ангидро-3,4-дидезокси- α -D-глицерогекс-3-(E)-бут-2-енолидин)-пираноз-2-улоза (**3**).** К раствору LDA, полученному в атмосфере аргона при минус 20 °C из 0.6 мл (0.004 моль) диизопропиламина, 3.0 мл (0.006 моль) 1.1 М раствора *n*-BuLi в гексане в 6.0 мл ТГФ, после перемешивания в течение 20 мин, при минус 20 °C добавили раствор 0.3 г (0.0023 моль) цирена **1** в 2.0 мл ТГФ и продолжили перемешивание при этой температуре в течение 20 мин. Затем температуру довели до минус 78 °C и добавили 0.4 мл (0.0046 моль) кротонала. При этой температуре перемешивали в течение 20 мин (контроль методом ТСХ). Реакционную массу обработали 3%-ным водным раствором HCl, продукты реакции экстрагировали EtOAc (3 $\times$ 7.0 мл), экстракт сушили $MgSO_4$, концентрировали на ротационном испарителе, остаток хроматографировали на силикагеле, используя метод колоночной хроматографии. Выход спирта **2** 0.08 г (17%) и енона **3** 0.242 г (57%).

1,6-Ангидро-3,4-дидезокси- α -D-глицерогекс-3-((E)-1-гидроксибут-2-енил)пираноз-2-улоза (2**).** Желтое масло, $[\alpha]_D^{24} - 153^\circ$ (с 0.85, $CHCl_3$). R_f 0.38 (петroleumный эфир-этилацетат, 1:1). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.67 д.д. (3H, CH_3 , $^3J_{6,5}$, 1.1 Гц), 1.87 д.д.д. (1H, H^{4A} , $^2J_{4A,4B}$ 14.0, $^3J_{4A,3}$ 12.0, $^3J_{4A,5}$

3.8 Гц), 1.96 д.д.д. (1H, H^{4B}, ²J_{4B,4A} 14.0, ³J_{4B,3} 7.6, ³J_{4B,6B} 1.0 Гц), 2.75 д.т. (1H, H³, ³J_{3,4A} 12.0, ³J_{3,4B} 7.6, ³J_{3,1'} 7.6 Гц), 3.90 д.д.д. (1H, H^{6B}, ²J_{6B,6A} 7.6, ³J_{6B,5} 3.8, ³J_{6B,4B} 1.0 Гц), 4.01 д. (1H, H^{6A}, ²J_{6A,6B} 7.6 Гц), 4.24 т. (1H, H^{1'}, ³J_{1',2'} 7.6, ³J_{1',3} 7.6 Гц), 4.68 т. (1H, H⁵, ³J_{5,6B} 3.8, ³J_{5,4A} 3.8 Гц), 5.07 с (1H, H¹), 5.37 д.д.д. (1H, H^{2'}, ³J_{2',3'} 15.2, ³J_{2',1'} 7.6, ⁴J_{2',4'} 1.1 Гц), 5.70 д.кв. (1H, H^{3'}, ³J_{3',2'} 15.2, ³J_{3',4'} 6.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 17.73 (CH₃), 33.94 (C⁴), 45.88 (C³), 67.73 (C⁶), 72.93 (C⁵), 73.14 (C^{1'}), 101.11 (C¹), 129.41 (C^{3'}), 129.73 (C^{2'}), 204.11 (C=O). Масс-спектр, m/z: 199 [M+H]⁺. Найдено, %: С 66.60, Н 7.09. C₁₀H₁₄O₄. Вычислено: С 66.59, Н 7.12.

1,6-ангидро-3,4-дидезокси-α-D-глицерогекс-3-(E)-бут-2-енолидин-пираноз-2-улоза (3). Желтое масло, [α]_D²⁴ – 176° (с 1.1, CHCl₃). R_f 0.60 (петролейный эфир–этилацетат, 1:1). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.81 д (3H, CH₃, ³J 4.6 Гц), 2.54 д (1H, H^{4B}, ²J_{4B,4A} 16.7 Гц), 2.92 д.т. (1H, H^{4A}, ²J_{4A,4B} 16.7, ³J_{4A,5} 5.0, ⁴J_{4A,1'} 3.0 Гц), 3.69 д (1H, H⁶, ²J_{6B,6A} 7.0 Гц), 3.83 д.д. (1H, H^{6A}, ²J_{6A,6B} 7.0, ³J_{6A,5} 5.0 Гц), 4.76 д.д. (1H, H⁵, ²J_{5,6A} 5.0, ³J_{5,4A} 5.0 Гц), 5.17 с (1H, H¹), 6.10–6.10 м (2H, H², H^{3'}), 7.18 д.т. (1H, H^{1'}, ³J_{1',2'} 8.8, ⁴J_{1',4A} 3.0, ⁴J_{1',3'} 3.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 19.16 (CH₃), 31.61 (C⁴), 68.59 (C⁶), 72.43 (C⁵), 100.70 (C¹), 124.55 (C³), 126.13 (C²), 139.69 (C^{1'}), 142.31 (C^{3'}), 189.51 (C=O). Масс-спектр, m/z: 181 [M+H]⁺. Найдено, %: С 66.63, Н 6.69. C₁₀H₁₂O₃. Вычислено: С 66.65, Н 6.71.

1,6-Ангидро-3,4-дидезокси-α-D-глицерогекс-3,3-диаллилпираноз-2-улоза (4). К перемешиваемому раствору 1.00 г (0.008 моль) цитрена 1 и (9.7 г, 0.08 моль, 10 экв.) аллила бромистого в THF (8 мл) в инертной атмосфере при 25 °С добавили (1.9 г, 0.017 моль) Bu^tOK и продолжили перемешивание при этой температуре 3 ч (контроль методом ТСХ). Затем реакционную смесь обработали 3%-ным водным раствором HCl (pH=7), продукты реакции экстрагировали EtOAc (3 × 10.0 мл), небольшими порциями 0.26 г (1.50 ммоль) m-CPBA. Через 3 дня обработали насыщенным раствором NaHCO₃, сушили над MgSO₄, органический слой упарили, остаток хроматографировали на SiO₂. Выход 0.798 г (50%). Желтое масло, [α]_D²⁴ – 79.2° (с 1.0, CHCl₃). R_f 0.47 (EtOAc–петролейный эфир, 1:1). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 2.08–2.13 м (1H, H^{4B}), 2.24–2.29 м (2H, H^{1B}, H^{4A}), 2.42–2.48 м (2H, H^{1B}, H^{4A}), 3.78 д.т (1H, H^{6B}, J 1.3, 1.6, 3.4, 5.1, 7.2 Гц), 3.92 д (1H, H^{6A}, J 7.2 Гц), 4.71 т (1H, H⁵, J 5.3, 5.7, 11.0 Гц), 5.03–5.13 м (5H, CH₂=CH, H¹), 5.58–5.73 м (2H, CH₂=CH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 34.84 (C⁴), 43.69 (CH₂=CH), 44.20 (CH₂=CH), 46.64 (C³), 68.37 (C⁶), 73.15 (C⁵), 100.46 (C¹), 119.11 (CH₂=CH), 119.18 (CH₂=CH), 133.27 (CH₂=CH), 133.38 (CH₂=CH), 203.76 (C⁴). Масс-спектр, m/z: 209 [M+H]⁺. Найдено, %: С 69.19, Н 7.75. C₁₂H₁₆O₃. Вычислено, %: С 69.21, Н 7.74. ИК-спектр (масло) 3432, 2978, 1715, 1697, 1437, 1364, 1230, 1115, 995, 917, 901, 825, 1100, 600 cm⁻¹.

Литература

1. Шарипов Б.Т., Загреева И.А., Валеев Ф.А. Энантиоспецифическая трансформация левоглюкозенона в производное циклогептана // Бутлеровские сообщения. – 2011. – Т.25, №6 – С.105–108.
2. Шарипов Б.Т., Краснолободцева О.Ю., Спирихин Л.В., Валеев Ф.А. Реакции стереоконтролируемой внутримолекулярной карбоциклизации аддукта левоглюкозенона с изопреном // ЖОрХ. – 2010. – Т.46, №2. – С.232–241.
3. Биктагиров И.М., Файзуллина Л.Х., Салихов Ш.М., Исакова М.М., Сафаров М.Г., Галин Ф.З., Валеев Ф.А. Внутримолекулярная катионная циклизация ацетоксипроизводных эндо-аддукта левоглюкозенона и циклопентадиена // ЖОрХ. – 2015. – Т.51, №4. – С.593–598.
4. Zurita M.A., Avila A., Spanevello R. A., Suarez A. G., Sarotti A. M., Montmorillonite K-10 promoted synthesis of chiral dioxo-caged compounds derived from levoglucosenone // Carbohydrate research. – 2015. – V.402. – Pp.67–70.
5. Ledingham E.T., Stockton K. P., Greatrex B. W. Efficient Synthesis of an Indinavir Precursor from Biomass-Derived (2)-Levoglucosenone // Aust. J. Chem. – 2017. – V.70. – Pp.1146–1150.

References

1. Sharipov B.T., Zagreeva I.A., Valeev F.A. *Enantiospecific transformation of levoglucosenone into a cycloheptane derivative*. *Butlerovskiiye soobshcheniya* [Butlerov Communications], 2011, vol.25, no.6, pp.105–108.
2. Sharipov B.T., Krasnoslobodtseva O.Y., Spirikhin L.V. et al. [Reactions of stereocontrolled intramolecular carbocyclization of levoglucosenone adduct with isoprene]. *Russ. J. Org. Chem.*, 2010, vol.46, no.2, pp.226–235.
3. Biktagirov I.M., Faizullina L.K., Salikhov S.M. et al. [Intramolecular cationic cyclization of acetoxy derivatives of the levoglucosenone-cyclopentadiene *endo*-adduct]. *Russ. J. Org. Chem.*, 2015, vol.51, no.4, pp.576–581.
4. Zurita M.A., Avila A., Spanevello R. A., Suarez A. G., Sarotti A. M. [Montmorillonite K-10 promoted synthesis of chiral dioxo-caged compounds derived from levoglucosenone]. *Carbohydrate research.*, 2015, vol.402, pp.67–70.
5. Ledingham E.T., Stockton K. P., Greatrex B. W. [Efficient Synthesis of an Indinavir Precursor from Biomass-Derived (2)-Levoglucosenone]. *Aust. J. Chem.*, 2017, vol.70, pp.1146–1150.