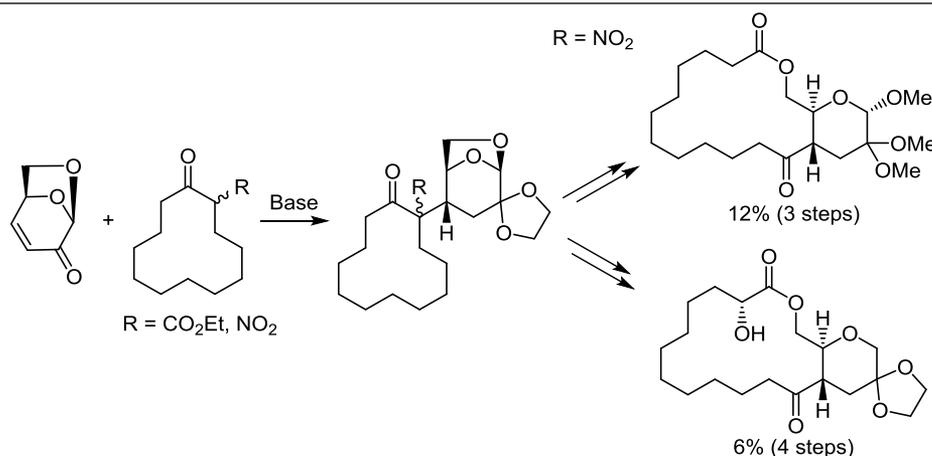


Аддукты Михаэля левоглюкозенона с α -этоксикарбонил- и α -нитроциклододеканонами: превращение в хиральные макролиды

Лилия Х. Файзуллина¹, Юлия С. Галимова¹,
Шамиль М. Салихов¹, Фарид А. Валеев^{1*}

¹ Уфимский институт химии
Уфимского федерального исследовательского центра РАН,
пр. Октября, 71, Уфа 450054, Россия; e-mail: sinymet@anrb.ru

Поступило 27.12.2019
Принято после доработки 1.06.2020



Левоглюкозенон взаимодействует с α -этоксикарбонил- и α -нитроциклододеканонами, приводя к образованию диастереомерных аддуктов Михаэля с высокими выходами. Разработаны методы денитрования соответствующих нитроаддуктов действием никеля Ренея и Вu₃SnH, что позволило оптимизировать синтез 16-членного хирального макролида.

Ключевые слова: аддукты Михаэля, левоглюкозенон, макролиды, кетализация.

Реакция Михаэля левоглюкозенона (1,6-ангидро-3,4-дидезокси- β -D-пиранозен-2-она, (1*S*,5*R*)-6,8-диоксацикло[3.2.1]окт-2-ен-4-она) с различными нуклеофильными реагентами достаточно хорошо исследована и является одним из эффективных и стереоконтролируемых превращений этого углеводного енона.¹ Вместе с тем взаимодействие левоглюкозенона с циклическими кетонами изучено мало. Известно лишь, что в начале 1980-х гг. в реакции левоглюкозенона с α -метилциклогексанонам в присутствии *t*-BuOK получена смесь диастереомерных α,α' -аддуктов с незначительным выходом.² Поэтому первоначальная идея синтеза из полученного аддукта производных тетрагидроинданона осталась нереализованной. Тем не менее обращает на себя внимание своеобразие структуры полученных диастереомеров, состоящих из метилциклогексанового фрагмента, соединенного связью

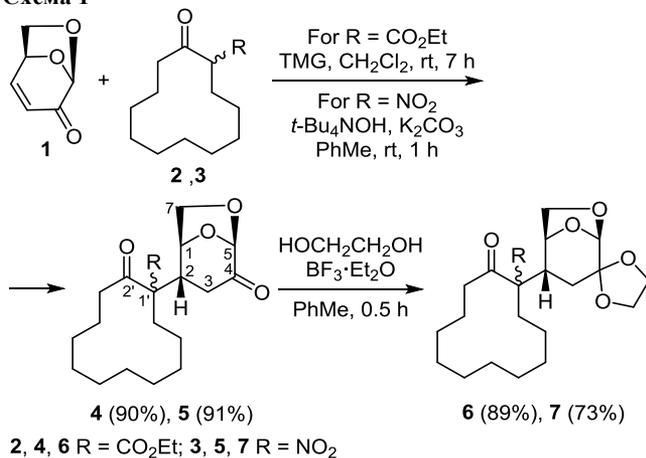
C–C с углеводным фрагментом. Соединения подобного строения привлекают внимание возможностью осуществления их внутримолекулярных стереоконтролируемых превращений в гетеро- или карбоциклические производные – хиральные субъединицы для использования в синтезе природных соединений.

Проблему получения подобных аддуктов мы решили введением в реакцию Михаэля енаминов циклоалканон.³ Полученные соединения использованы нами в синтезе ряда хиральных лактонов среднего и большого размеров.⁴ К сожалению, при переходе от енаминов обычных циклоалканон к енаминам макроциклических кетон выходы аддуктов значительно снижаются, что вынуждает искать более эффективные способы их получения. Известно, что такие СН-кислоты, как ацетилацетон и ацетоуксусный эфир, гладко взаимодействуют с левоглюкозеноном **1** с образованием

аддуктов Михаэля в присутствии тетраметилгуанидина (TMG). Здесь мы изучили возможность использования в реакции Михаэля с левоглюкозеноном таких доступных СН-кислот, как 2-алкоксикарбонил- и 2-нитроциклододеканонов, и возможные трансформации полученных аддуктов в макролиды.

Взаимодействие левоглюкозенона (**1**) с этил-2-оксоциклододеканкарбоксилатом (**2**) в присутствии TMG с высоким выходом привело к аддукту Михаэля **4** в виде смеси диастереомеров, отличающихся конфигурацией атома С-1', в соотношении 2:1 (схема 1). Об образовании аддукта **4** в его спектре ЯМР ^{13}C свидетельствуют сигналы атомов углерода 1'-СН при 64.6 и 65.0 м. д. и 2-СН при 40.4 и 38.3 м. д. соответственно для мажорного и минорного диастереомеров. Поскольку жестко связанные узловые атомы бициклической системы енона **1** в реакции не затрагиваются, мы полагаем, что в аддукте Михаэля **4** они имеют ту же абсолютную конфигурацию, что и в исходном соединении **1**. Наличие в спектрах ЯМР ^1H обоих диастереомеров ЯЭО между протонами 2-СН и *эндо*-7-СН является доказательством *R*-конфигурации нового хирального центра – атома С-2.

Схема 1



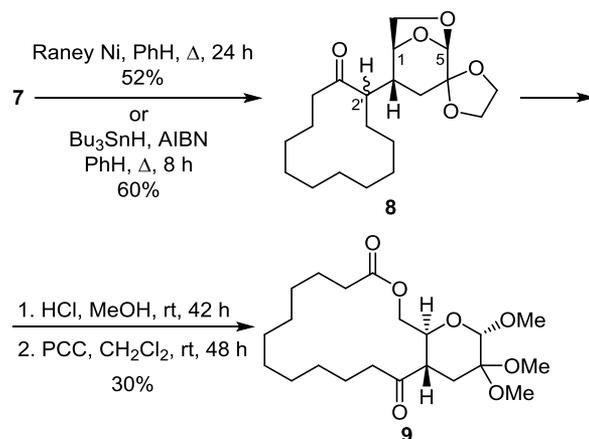
Попытки прямого α -декарбоксилирования аддукта **4** при четвертичном центре действием EtONa в EtOH⁵ или LiI–DMFA⁶ завершались ретрореакцией Михаэля, а его монодиоксолановые производные **6** в этих же условиях оказались совершенно инертными.

Другое СН-активное производное циклододеканона – α -нитроциклододеканон **3** – взаимодействует с левоглюкозеноном (**1**) при действии *t*-Bu₄NOH–K₂CO₃, образуя с выходом 91% смесь диастереомеров **5** в соотношении 2:1 (схема 1).

Учитывая возможные осложнения, переходя к следующему этапу синтеза макролида, мы перевели аддукт **5** в монодиоксолан **7** (так же как аддукт **4** в монодиоксолан **6**) и с целью денитрования через стадию восстановления нитрогруппы и последующего дезаминирования гидрировали нитросоединение **7** в присутствии Ni Ренея в растворе AcOH. В результате гидрирования при атмосферном давлении и комнатной температуре произошло одnoreакторное денитрование с получением соединения **8** с выходом 24%. Как затем

было установлено, при кипячении раствора нитросоединения **7** в присутствии Ni Ренея в PhH с выходом 52% образуется кетон **8** (схема 2). Альтернативный метод денитрования действием Bu₃SnH в кипящем PhH⁷ приводит к монодиоксолану **8** с выходом 60%. Появление сигнала 35.3 м. д. в спектре ЯМР ^{13}C соединения **8** и наличие корреляционного пика 2'-СН/С=О в спектре ^1H – ^{13}C НМВС является следствием замены нитрогруппы при атоме С-2' на атом водорода.

Схема 2



В результате последующих превращений диоксолана **8** мы получили макролид **9** (схема 2) с выходом 30% или 12% в расчете на левоглюкозенон (**1**). Следует отметить, что ранее соединение **9** было также получено в две стадии из левоглюкозенона (**1**) с выходом 7%.^{4a} Таким образом, несмотря на введение дополнительных стадий, нам удалось увеличить выход целевого соединения **9** почти в два раза. Снижение выхода на двух последних стадиях, вероятно, объясняется побочной реакцией переэтерификации диоксолана **8** в диметилкеталь.

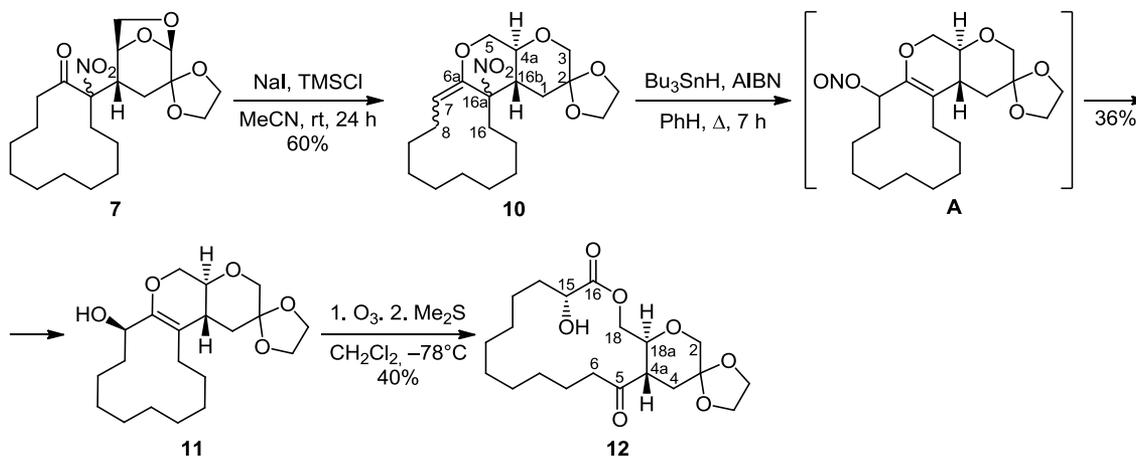
С целью оптимизации стадии раскрытия 1,6-ангидромостики углеводного фрагмента, а также учитывая возможное одновременное расщепление мостиковой связи С–С,⁴ нитроаддукт **7** обрабатывали NaI–TMSCl⁸ и с выходом 60% получили эфир нитроенола **10** (схема 3).

Об образовании эфира нитроенола **10** в спектре ^1H – ^{13}C НМВС свидетельствуют корреляционные пики 5-СН/С-6a, 7-СН/С-16a, 16-СН/С-16a и 16b-СН/С-16a. Конфигурация центров С-4a и С-16b в ходе реакции не затрагивается.

Попытка денитрования соединения **10** действием Bu₃SnH при кипячении его раствора в PhH сопровождалась редко встречающейся аллильной перегруппировкой нитропроизводного, по всей вероятности, в промежуточный нитрит **A**, который, в свою очередь, превращается в спирт **11** со сдвигом двойной связи в мостик.⁹ Расщепление двойной связи в спирте **11** озоном с последующей обработкой Me₂S привело к 5-кето-15-гидроксипроизводному макролида **12** с выходом 40% (схема 3).

На образование спирта **11** в спектре ЯМР ^1H указывает сигнал протона 7-СН при 4.52 м. д. В спектре ЯМР ^{13}C сигнал атома углерода С-7 проявляется при

Схема 3



66.4 м. д., сигналы связи C=C – при 108.4 и 147.5 м. д. В спектре ^1H – ^{13}C HMBC присутствуют корреляционные пики *эндо*-5-CH/C-6a и 7-CH/C-16a. Наличие эффекта Оверхаузера между протонами *эндо*-5-CH и 16b-CH, а также между протонами 7-CH и *экзо*-5-CH позволяет утверждать об (*S*)-конфигурации центра 4a-CH и (*R*)-конфигурации центров C-7 и C-16b.

Об образовании лактона **12** свидетельствует сигнал сложной карбонильной группы при 174.8 м. д., а также корреляционный пик 18-CH/C-16 и 15-CH/C-16 в спектре ^1H – ^{13}C HMBC. Сигнал карбонильного атома углерода регистрируется при 210.1 м. д., который в спектре ^1H – ^{13}C HMBC коррелирует с протонами 4a-CH и 6-CH.

Синтезированные макролиды **9** и **12** являются перспективными соединениями для изучения как биологической активности в ряду полученных лактонов из левоглокозенона, так и возможностей их внутримолекулярных реакций.¹⁰

Таким образом, использование последовательности присоединения к левоглокозенону α -нитроциклододеканона и денитрования защищенного аддукта позволяет почти в два раза увеличить эффективность схемы синтеза 16-членного макролида в сравнении с ранее опубликованным методом. Превращение этого же защищенного аддукта в непредельный α -нитро- α' -енольный циклический эфир и его аллильная перегруппировка под действием Bu_3SnH приводит к стереоспецифичному образованию вторичного спирта со сдвигом двойной связи в мостик, озонолитическое расщепление которого приводит к α -гидрокси-замещенному 16-членному макролиду.

Экспериментальная часть

ИК спектр записан на спектрометре Bruker Tensor 27 в тонком слое. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C (500 и 150 МГц соответственно), а также спектры COSY, NOESY, ^1H – ^{13}C HMBC, ^1H – ^{13}C HSQC записаны на спектрометре Bruker Avance III в CDCl_3 . Время смешивания NOESY 0.5 с. При отнесении сигналов в спектрах ЯМР использована нумерация атомов, приведенная на схемах 1–3. Масс-спектры зарегистрированы на хромато-масс-спектрометре Shimadzu LCMS-2010 EV с одним квадруполом в режиме регистрации положительных и отрицательных ионов при потенциале капилляра 4.5 и

–3.5 кВ соответственно, ионизация электрораспылением, элюент MeCN – H_2O . Элементный анализ выполнен на CHNS(O)-анализаторе Евро-2000. Углы оптического вращения определены на поляриметре PerkinElmer-341. Температуры плавления определены на приборе Voetius с визуальным устройством РНМК 05. Для аналитической ТСХ применены пластины Sorbfil марки ПТСХ-АФ-А, изготовитель ЗАО "Сорбполимер" (Краснодар). Колоночная хроматография проведена с использованием силикагеля Macherey–Nagel 60 (размер частиц 0.063–0.2 мм).

Левоглокозенон (**1**) (CAS №. 37112-31-5) получен от фирмы Circa Group (Австралия), чистота 87.9% (ВЭЖХ) по данным производителя, после перегонки чистота левоглокозенона (**1**) составила 96% (ГЖХ), $[\alpha]_D^{24}$ –498.7° (*c* 1.0, CHCl_3).

Этил-2-оксо-1-((1*S*,2*R*,5*R*)-4-оксо-6,8-диоксабицикло-[3.2.1]октан-2-ил)циклододеканкарбоксилат (4**).** К раствору 0.17 г (1.35 ммоль) левоглокозенона (**1**) в 3.0 мл CH_2Cl_2 добавляют 0.38 г (1.48 ммоль) этил-2-оксоциклододеканкарбоксилата, каталитическое количество (~0.01 г) TMG и реакционную смесь перемешивают в течение 7 ч при комнатной температуре до исчезновения исходного соединения (контроль методом ТСХ). Затем реакционную смесь промывают 4.0 мл H_2O , продукт реакции экстрагируют CH_2Cl_2 (2 × 5.0 мл). Объединенные органические слои сушат над CaCl_2 , растворитель отгоняют, остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (элюент петролейный эфир – EtOAc, 5:1). Выход 0.46 г (90%) в виде смеси двух диастереомеров в соотношении 2:1. Белые кристаллы. Т. пл. 121–123 °С (смесь). R_f 0.4 (петролейный эфир – EtOAc, 5:1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 0.94–0.97 [0.80–0.85]* (1H, м, 4'-CH_A); 1.05–1.40 (17H, м, 4',11'-CH_B, 5'-10'-CH₂, CH₃);** 1.93–2.00 [2.02–2.13] (2H, м, 3-CH₂); 2.08–2.18 (2H, м, 12'-CH₂); 2.27–2.29 (1H, м, 11'-CH_A); 2.49–2.53 (1H, м, 3'-CH_A); 2.54–2.56 [2.70–2.83] (1H, м, 2-CH); 2.70–2.83 (1H, м, 3'-CH_B);

* Здесь и далее в экспериментальной части в квадратных скобках указаны отличающиеся химические сдвиги сигналов минорных диастереомеров. Обозначения H_A относятся к *экзо*-, а H_B – к *эндо*-ориентированным атомам водорода левоглокозеноновой системы, для остальных групп CH₂ обозначения условные.

** При совпадении сигналов обоих диастереомеров в скобках приводится общее количество протонов.

3.86–3.91 [3.84–3.89] (1H, м, CH₂CH₃); 3.93–3.95 (1H, м, 7-CH_A); 3.87–3.92 (1H, м, 7-CH_B); 4.13–4.21 [4.23–4.28] (1H, м, CH₂CH₃); 4.65–4.68 (1H, м, 1-CH); 4.96 [4.98] (1H, с, 5-CH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 13.5 [13.8] (CH₃); 18.3 [18.8] (C-7'); 21.3 (C-12'); 21.4 [21.8] (C-11'); 21.6 [21.6] (C-6'); 22.5 [22.0] (C-3); 23.1 [22.8] (C-5'); 26.3 [23.5] (C-8'); 26.6 [26.3] (C-9'); 29.5 [28.7] (C-10'); 34.3 [31.3] (C-4'); 34.5 [35.6] (C-3'); 40.4 [38.3] (C-2); 61.8 [62.1] (C-7); 64.6 [65.0] (C-1'); 68.1 [70.2] (CH₂CH₃); 72.7 [74.5] (C-1); 101.2 [100.0] (C-5); 171.7 [171.0] (COO); 198.6 [201.2] (C-4); 205.4 [208.2] (C-2'). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 381 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: С 66.23; Н 8.40. С₂₁H₃₂O₆. Вычислено, %: С 66.29; Н 8.48.

(1S,2R,5R)-2-(1-Нитро-2-оксоциклододецил)-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октан-4-он (5). К раствору 0.46 г (3.7 ммоль) левоглюкозенона (**1**) в 7.0 мл PhMe при комнатной температуре добавляют 1.0 г (4.40 ммоль) 2-нитроциклододеканона, 2.0 г (14.5 ммоль) K₂CO₃ и каталитическое количество *t*-Bu₄NOH. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч до исчезновения исходного соединения (контроль методом ТСХ). Затем реакционную смесь обрабатывают водным раствором HCl и продукт реакции экстрагируют EtOAc (2 × 10.0 мл). Объединенные органические слои сушат над MgSO₄, растворитель отгоняют, остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (элюент петролейный эфир – EtOAc, 3:1). Выход 1.2 г (91%) в виде смеси двух диастереомеров в соотношении 2:1. Белые кристаллы. Т. пл. 143–145 °С. *R*_f 0.43 (петролейный эфир – EtOAc, 3:1). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 1.08–1.47 (18H, м, 3,4'-11'-CH₂); 2.10–2.12 [2.30–2.52] (2H, м, 3'-CH₂); 2.68–2.81 [2.91–3.00] (3H, м, 2-CH, 12'-CH₂); 3.95–4.02 (2H, м, 7-CH₂); 4.82 (1H, д, *J* = 5.1, 1-CH) [4.83 (1H, д, *J* = 5.0, 1-CH)]; 5.01 [5.08] (1H, с, 5-CH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 18.8 [20.7] (C-7'); 21.6 [21.4] (C-6'); 22.9 [22.4] (C-5'); 23.1 [23.4] (C-8'); 25.5 [23.8] (C-9'); 26.1 [25.7] (C-10'); 26.4 [26.2] (C-11'); 27.8 [29.2] (C-4'); 30.0 [30.4] (C-3); 32.6 [33.4] (C-12'); 33.9 [36.0] (C-3'); 41.4 [39.2] (C-2); 68.2 [70.7] (C-7); 71.9 [73.2] (C-1); 100.1 [100.8] (C-1'); 101.2 [99.6] (C-5); 196.4 [199.7] (C-4); 200.6 [202.1] (C-2'). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 354 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: С 61.21; Н 7.79. С₁₈H₂₇O₆. Вычислено, %: С 61.17; Н 7.70.

Этил-1-((1R,4R,5S)-7,8-диоксаспиро[бицикло[3.2.1]-октан-2,2'-[1,3]диоксолан]-4-ил)-2-оксоциклододекан-карбоксилат (6). К раствору 0.10 г (0.26 ммоль) diketона **4** в 1.0 мл этиленгликоля при 0 °С добавляют 0.26 г (1.82 ммоль) BF₃·Et₂O и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин до исчезновения исходных соединений (контроль методом ТСХ). Затем реакционную смесь обрабатывают насыщенным водным раствором NaHCO₃ и продукт реакции экстрагируют EtOAc (2 × 3.0 мл). Объединенные органические слои сушат над MgSO₄, растворитель отгоняют, остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (элюент петролейный эфир – EtOAc, 2:1). Выход 0.10 г (89%) в виде смеси двух диастереомеров в соотношении 2:1. Бесцветное масло. *R*_f 0.2 (петролейный эфир – EtOAc, 2:1). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 0.90–1.36 [0.80–1.41] (18H, м, 4'-11'-CH₂, CH₃); 1.61 (1H, д, д, ²*J*_{3A-3B} = 15.2, ³*J*_{3B-2} = 3.9,

3-CH_B) [1.51 (1H, д, д, ²*J*_{3B-3A} = 13.8, ³*J*_{3B-2} = 9.7, 3-CH_B); 1.94 (1H, д, д, ²*J*_{3A-3B} = 15.2, ³*J*_{3A-2} = 8.8, 3-CH_A) [1.60 (1H, д, д, ²*J*_{3A-3B} = 13.8, ³*J*_{3A-2} = 7.2, 3-CH_A)]; 2.07–2.09 [1.89–1.93] (1H, м, 3'-CH_B); 2.08–2.12 [2.09–2.13] (1H, м, 11'-CH_A); 2.26–2.32 [2.30–2.35] (1H, м, 12'-CH_B); 2.30–2.34 [1.89–1.93] (1H, м, 3'-CH_A); 2.48 (1H, д, д, ³*J*_{2-3A} = 8.8, ³*J*_{2-3B} = 3.9, 2-CH) [2.38 (1H, д, д, ³*J*_{2-3A} = 9.7, ³*J*_{2-3B} = 7.2, 2-CH)]; 2.78–2.87 [2.80–2.89] (1H, м, 12'-CH_A); 3.81–3.96 [3.72–3.91] (6H, м, 7-CH₂, O(CH₂)₂O); 4.19–4.23 [4.08–4.12] (2H, м, CH₂CH₃); 4.68 [4.55] (1H, д, ³*J*_{1-7A} = 4.5, 1-CH); 4.92 [4.90] (1H, с, 5-CH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 13.9 (CH₃); 19.9 [18.5] (C-7'); 21.7 [21.5] (C-11'); 22.2 [21.9] (C-6'); 22.9 [22.7] (C-5'); 23.2 [22.9] (C-8'); 23.8 [23.4] (C-9'); 26.6 [26.3] (C-10'); 27.5 [26.5] (C-4'); 28.7 [27.5] (C-3); 29.5 [29.2] (C-3'); 34.9 [34.9] (C-12'); 38.6 [37.2] (C-2); 61.5 [61.7] (OCH₂); 64.7 [64.4] (CH₂O); 64.8 [65.0] (CH₂O); 65.6 [66.1] (C-1'); 70.6 [71.3] (C-7); 72.0 [73.5] (C-1); 101.0 [101.3] (C-5); 104.9 [106.5] (C-4); 171.6 [171.0] (C=O); 207.6 [207.9] (C-2'). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 425 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: С 65.11; Н 8.49. С₂₃H₃₆O₇. Вычислено, %: С 65.07; Н 8.55.

2-((1R,4R,5S)-7,8-Диоксаспиро[бицикло[3.2.1]октан-2,2'-[1,3]диоксолан]-2-ил)-2-нитроциклододеканон (7). К раствору 0.65 г (1.90 ммоль) diketона **5** в 3.0 мл этиленгликоля при 0 °С добавляют 1.88 г (13.3 ммоль) BF₃·Et₂O и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин до исчезновения исходных соединений (контроль методом ТСХ). Затем реакционную смесь обрабатывают насыщенным водным раствором NaHCO₃ и продукт реакции экстрагируют EtOAc (2 × 10.0 мл). Объединенные органические слои сушат над MgSO₄, растворитель отгоняют, остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (элюент петролейный эфир – EtOAc, 2:1). Выход 0.53 г (73%) в виде смеси двух диастереомеров в соотношении 2:1. Бесцветное масло. *R*_f 0.2 (петролейный эфир – EtOAc, 2:1). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (*J*, Гц): 0.83–1.54 (15H, м, 4'-10'-CH₂, 11'-CH_B); 1.64 (1H, д, д, ²*J*_{3B-3A} = 14.5, ³*J*_{3B-2} = 7.8, 3-CH_B) [1.48 (1H, д, д, ²*J*_{3B-3A} = 15.5, 3-CH_B)]; 1.84 (1H, д, д, ²*J*_{3A-3B} = 14.5, ³*J*_{3A-2} = 7.8, 3-CH_A) [2.03 (1H, д, д, ²*J*_{3A-3B} = 15.5, ³*J*_{3A-2} = 9.2, 3-CH_A)]; 2.10–2.16 [2.09–2.13] (1H, м, 11'-CH_B); 2.10–2.16 [2.27–2.29] (1H, м, 3'-CH_B); 2.32 (1H, т, д, ²*J*_{3A-3B} = ³*J*_{3A-4B} = 14.0, ³*J*_{3A-4A} = 6.3, 3'-CH_A) [2.77–2.83 (1H, м, 3'-CH_A)]; 2.56 (1H, д, д, д, ²*J*_{12'B-12'A} = 18.7, ³*J*_{12'B-4'A} = 6.3, ³*J*_{12'B-11'A} = 4.0, 12'-CH_B) [2.41 (1H, д, т, ²*J*_{12'B-12'A} = 18.7, ³*J*_{12'B-11'A} = ³*J*_{12'B-4'A} = 4.4, 12'-CH_B)]; 2.62 (1H, т, ³*J*_{2-3A} = ³*J*_{2-3B} = 7.8, 2-CH) [2.77–2.83 (1H, м, 2-CH)]; 2.81 (1H, д, д, д, ²*J*_{12'A-12'B} = 18.7, ³*J*_{12'A-11'B} = 12.8, ³*J*_{12'A-11'A} = 2.5, 12'-CH_A) [2.77–2.83 (1H, м, 12'-CH_A)]; 3.80–3.98 [3.86–3.99] (6H, м, 7-CH_A, 7-CH_B, O(CH₂)₂O); 4.72 [4.87] (1H, д, ³*J*_{1-7A} = 4.7, 1-CH); 4.96 [4.98] (1H, с, 5-CH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м. д.: 18.7 [19.8] (C-7'); 21.5 [21.5] (C-6'); 21.6 [21.8] (C-5'); 21.8 [22.2] (C-8'); 22.6 [23.5] (C-9'); 23.2 (C-10'); 26.1 [23.7] (C-11'); 26.4 [27.8] (C-4'); 26.6 [27.9] (C-3); 30.0 [30.2] (C-3'); 33.3 (C-12'); 38.9 [41.4] (C-2); 64.8 [65.0] (CH₂O); 65.2 [65.1] (CH₂O); 70.0 [70.2] (C-7); 72.5 [71.7] (C-1); 101.2 [101.3] (C-5); 101.8 [101.3] (C-1'); 105.3 [103.8] (C-4); 202.1 [202.5] (C-2'). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 398 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: С 60.35; Н 7.77. С₂₀H₃₁NO₇. Вычислено, %: С 60.44; Н 7.86.

2-((1R,4R,5S)-7,8-Диоксаспиро[бицикло[3.2.1]октан-2,2'-[1,3]диоксолан]-2-ил)циклододеканон (8). Метод I. К раствору 0.10 г (0.25 ммоль) нитропроизводного **7** в 3.0 мл PhH добавляют 0.02 г 20% Ni Реней. Реакционную смесь кипятят в колбе с насадкой Дина-Старка в течение 24 ч до исчезновения исходных соединений (контроль методом ТСХ). Затем реакционную смесь фильтруют, растворитель отгоняют, остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (элюент петролейный эфир – EtOAc, 1:1). Выход 0.05 г (52%) в виде смеси двух диастереомеров в соотношении 2:1.

Метод II. К раствору 0.10 г (0.25 ммоль) нитропроизводного **7** в 2.0 мл PhH добавляют 0.11 г (0.38 ммоль) Bu_3SnH , каталитическое количество AIBN, полученную смесь кипятят в течение 8 ч до исчезновения исходных соединений (контроль методом ТСХ). Затем реакционную смесь промывают 4.0 мл H_2O , продукт реакции экстрагируют EtOAc (2×5.0 мл). Объединенные органические слои сушат над MgSO_4 , растворитель отгоняют, остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (элюент петролейный эфир – EtOAc, 1:1). Выход 0.053 г (60%) в виде смеси двух диастереомеров в соотношении 2:1. Белые кристаллы. Т. пл. 146–148 °С. R_f 0.37 (петролейный эфир – EtOAc, 1:1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д. (J , Гц): 1.10–1.40 (16H, м, 3,3'- CH_B , 4'-10'- CH_2) [1.01–1.37 (15H, м, 4'-10'- CH_2 , 3'- CH_B); 1.69–1.74 (1H, м, 11'- CH_B) [1.64–1.71 (2H, м, 3,11'- CH_B); 1.88–1.93 [1.87–1.92] (1H, м, 11'- CH_A); 1.99–2.06 [1.98–2.04] (2H, м, 3,3'- CH_A); 2.11–2.17 [2.13–2.19] (2H, м, 2'- CH , 12'- CH_B); 3.00 [3.12] (1H, д. д. д, $^2J_{12'A-12'B} = 18.2$, $^3J_{12'A-11'B} = 12.4$, $^3J_{12'A-11'A} = 1.7$, 12'- CH_A); 3.39 (1H, д. д. д, $^3J_{2-3B} = 10.3$, $^3J_{2-3A} = 6.4$, $^3J_{2-2'} = 3.3$, 2'- CH) [3.33 (1H, д. д. д, $^3J_{2-3B} = 10.7$, $^3J_{2-3A} = 6.2$, $^3J_{2-2'} = 2.7$, 2'- CH); 3.82–4.00 [3.79–4.06] (6H, м, 7- CH_2 , $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}$); 4.53 (1H, д, $^3J_{1-7A} = 4.7$, 1- CH) [4.21 (1H, д, $^3J_{1-7A} = 4.9$, 1- CH); 4.95 [4.93] (1H, с, 5- CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 20.1 [19.5] (C-7'); 21.4 [21.5] (C-3'); 21.9 [21.8] (C-5'); 22.4 [22.3] (C-8'); 22.9 [23.0] (C-9'); 23.8 [23.7] (C-10'); 25.6 [26.0] (C-11'); 26.4 [26.3] (C-4'); 26.5 [26.8] (C-6'); 29.9 [27.0] (C-3); 35.3 [35.4] (C-2'); 38.9 [39.3] (C-12'); 50.6 [49.7] (C-2); 64.6 [64.7] (CH_2O); 65.4 [65.6] (CH_2O); 67.8 [68.2] (C-7); 73.2 [74.9] (C-1); 101.0 [100.9] (C-5); 104.7 [104.9] (C-4); 213.4 [213.9] (C-1'). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 353 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (100). Найдено, %: C 68.07; H 9.19. $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_5$. Вычислено, %: C 68.15; H 9.15.

(2S,4aS,18aS)-2,3,3-Триметоксигексадекагидропирано[2,3-с]оксациклогексадецин-5,16-дион (9). К раствору 0.15 г (0.43 ммоль) аддукта **8** в 5.0 мл MeOH при 0 °С добавляют 10.0 мл 21% раствора HCl в MeOH, полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 42 ч до исчезновения исходного соединения (контроль методом ТСХ). Затем реакционную смесь нейтрализуют насыщенным водным раствором NaHCO_3 и продукт реакции экстрагируют EtOAc (2×10.0 мл). Объединенные органические слои сушат над MgSO_4 , растворитель отгоняют. К раствору 0.18 г (0.45 ммоль) сырого остатка в 5.0 мл CH_2Cl_2 при сильном перемешивании и маленькими порциями добавляют 0.49 г (2.25 ммоль) PCC и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 48 ч до исчезновения исходных соединений

(контроль методом ТСХ). Смесь разбавляют 5.0 мл Et_2O , осадок отфильтровывают через слой силикагеля на фильтре Шотта, растворитель отгоняют, остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (элюент петролейный эфир – EtOAc, 1:3). Выход 0.05 г (30%) R_f 0.38 (петролейный эфир – EtOAc, 1:3). Бесцветное масло. $[\alpha]_D^{20} +27^\circ$ (c 1.0, CHCl_3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2990, 1750, 1030, 500.

(4a'S,16b'R)-16a'-Нитро-1',4a',5',8',9',10',11',12',13',14',15',16',16a',16b'-тетрадекагидроспиро[[1,3]диоксолан-2,2'-циклододека[b]пирано[3,2-d]пиран] (10). К раствору 0.15 г (0.38 ммоль) соединения **7** в 3.0 мл MeCN при 0 °С добавляют 0.40 г (2.70 ммоль) NaI и 0.29 г (2.70 ммоль) Me_3SiCl , полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 ч до исчезновения исходных соединений (контроль методом ТСХ). Затем реакционную смесь обрабатывают насыщенным раствором NaHCO_3 и $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, продукты реакции экстрагируют Et_2O (3×5.0 мл). Объединенные органические слои сушат над MgSO_4 , растворитель отгоняют, остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (элюент петролейный эфир – EtOAc, 2:1). Выход 0.09 г (60%) в виде смеси двух диастереомеров в соотношении 3:1. Желтое, твердое аморфное вещество. R_f 0.3 (петролейный эфир – EtOAc, 2:1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.08–1.65 (16H, м, 1,16- CH_B , 9–15- CH_2); 1.68 [1.57] (1H, т, $^2J_{1A-1B} = ^3J_{1A-16b} = 12.7$, 1- CH_A); 1.90–1.96 (1H, м, 8- CH_B); [1.90–1.96 (2H, м, 1,8- CH_B); 2.30–2.33 (1H, м, 16- CH_A) [2.13–2.25 (2H, м, 16- CH_2); 2.42–2.46 [2.41–2.45] (1H, м, 8- CH_A); 2.91 (1H, д. д. д, $^3J_{16b-1B} = 12.7$, $^3J_{16b-4a} = 9.6$, $^3J_{16b-1A} = 2.4$, 16b- CH) [2.31 (1H, д. д. д, $^3J_{16b-1B} = 12.5$, $^3J_{16b-4a} = 9.6$, $^3J_{16b-1A} = 2.5$, 16b- CH); 3.34 (1H, д, $^2J_{3B-3A} = 11.6$, 3- CH_B) [3.36 (1H, д, $^2J_{3B-3A} = 11.5$, 3- CH_B); 3.50–3.58 (2H, м, 4a- CH , 5- CH_B) [1H, м, 4a- CH]; 3.62–3.66 (1H, м, 3- CH_A) [(1H, м, 5- CH_B); 3.88–4.07 (4H, м, $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}$] [(5H, м, $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}$, 3- CH_A); 4.26–4.29 [4.31–4.34] (1H, м, 5- CH_A); 4.65 (1H, д. д, $^3J_{7-8B} = 10.8$, $^3J_{7-8A} = 4.4$, 7- CH) [5.30 (1H, д. д, $^3J_{7-8B} = 10.8$, $^3J_{7-8A} = 4.8$, 7- CH)]. Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 22.8 [22.5] (C-8); 23.0 [22.9] (C-10); 23.7 [23.6] (C-9); 23.7 [23.9] (C-11); 25.2 [24.2] (C-12); 25.7 [25.9] (C-13); 26.2 [26.4] (C-14); 26.5 [29.7] (C-15); 29.6 [32.0] (C-16); 32.8 [33.1] (C-1); 46.2 [39.1] (C-16b); 60.4 [64.7] (CH_2O); 64.8 [65.0] (CH_2O); 70.8 [69.8] (C-5); 70.9 [71.3] (C-3); 73.0 [71.7] (C-4a); 95.8 [93.5] (C-16a); 104.4 [104.8] (C-2); 115.4 [115.0] (C-7); 146.6 [147.2] (C-6a). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 382 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (100). Найдено, %: C 62.90; H 8.20. $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{NO}_6$. Вычислено, %: C 62.97; H 8.19.

(4a'S,7'R,16b'R)-1',4a',5',7',8',9',10',11',12',13',14',15',16',16b'-Тетрадекагидроспиро[[1,3]диоксолан-2,2'-циклододека[b]пирано[3,2-d]пиран]-7-ол (11). К раствору 0.04 г (0.1 ммоль) кетала **10** в 2.0 мл PhH добавляют 0.03 г (0.1 ммоль) Bu_3SnH и каталитическое количество AIBN, полученную смесь кипятят в течение 7 ч до исчезновения исходных соединений (контроль методом ТСХ). Затем реакционную смесь обрабатывают 2.0 мл H_2O , продукты реакции экстрагируют EtOAc (3×3.0 мл). Объединенные органические слои сушат над MgSO_4 , растворитель отгоняют, остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (элюент петролейный эфир – EtOAc, 2:1). Выход 0.013 г (36%). Бесцветные кристаллы.

Т. пл. 88–89 °С. $[\alpha]_D^{24} +15^\circ$ (с 0.58, CHCl_3). R_f 0.20 (петролейный эфир – EtOAc , 2:1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.09–1.57 (16H, м, 1,8- CH_B , 9–15- CH_2); 1.76–1.88 (2H, м, 8- CH_A , 16- CH_B); 2.01 (1H, д, $^3J_{\text{OH}-7} = 8.7$, OH); 2.08 (1H, д, т, $^2J_{1A-1B} = 12.5$, $^3J_{1A-16b} = ^4J_{1A-3A} = 2.8$, 1- CH_A); 2.23 (1H, д, д, д, $^2J_{16B-16A} = 14.6$, $^3J_{16B-15A} = 7.2$, $^3J_{16B-15B} = 6.2$, 16- CH_A); 2.49 (1H, д, д, д, $^3J_{16b-1B} = 12.5$, $^3J_{16b-4a} = 10.3$, $^3J_{16b-1A} = 2.8$, 16b-CH); 3.38 (1H, т, д, $^3J_{4a-5B} = ^3J_{4a-16b} = 10.3$, $^3J_{4a-5A} = 4.0$, 4a-CH); 3.42 (1H, д, $^2J_{3B-3A} = 11.6$, 3- CH_B); 3.64 (1H, д, $^3J_{5B-4a} = 10.3$, $^2J_{5B-5A} = 9.5$, 5- CH_B); 3.72 (1H, д, $^2J_{3A-3B} = 11.6$, $^3J_{3A-1A} = 2.8$, 3- CH_A); 3.93–4.12 (4H, м, $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}$); 4.20 (1H, д, д, $^2J_{5A-5B} = 9.5$, $^3J_{5A-4a} = 4.0$, 5- CH_A); 4.52 (1H, к, $^3J_{7-8/\text{OH}-7} = 8.7$, 7-CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 22.0 (C-10); 22.4 (C-14); 22.9 (C-9); 23.1 (C-16); 24.0 (C-11); 24.4 (C-12); 24.5 (C-13); 25.7 (C-15); 33.9 (C-8); 36.4 (C-1); 36.6 (C-16b); 64.6 (CH_2O); 65.0 (CH_2O); 66.4 (C-7); 67.0 (C-5); 71.9 (C-3); 75.7 (C-4a); 105.5 (C-2); 108.4 (C-16a); 147.5 (C-6a). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 353 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: C 68.01; H 9.10. $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_5$. Вычислено, %: C 68.15; H 9.15.

(4a'S,15'R,18a'S)-15'-Гидрокситрадекагидроspirop[[1,3]диоксолан-2,3'-пирано[2,3-с]оксациклогексадецил]-5',16'-дион (12). Через раствор 0.04 г (0.11 ммоль) соединения **11** в 3.0 мл CH_2Cl_2 при -78°C пропускают озono-кислородную смесь. По окончании реакции (контроль методом ТСХ) избыток озона из реакционной смеси удаляют, продувая аргоном, и при -78°C добавляют 0.16 мл (2.2 ммоль) Me_2S , затем температуру реакционной смеси доводят до комнатной. Растворитель отгоняют, остаток хроматографируют на колонке с силикагелем (элюент петролейный эфир – EtOAc , 1:1). Выход 0.017 г (40%). Желтое, твердое аморфное вещество. R_f 0.20 (петролейный эфир – EtOAc , 1:1). $[\alpha]_D^{24} -12^\circ$ (с 0.83, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.27–1.38 (11H, м, 7,10–13- CH_2 , 9- CH_B); 1.44–1.53 (2H, м, 8- CH_B , 9- CH_A); 1.61–1.68 (2H, м, 8- CH_A , 14- CH_B); 1.79–1.88 (2H, м, 4- CH_B , 14- CH_A); 1.97 (1H, д, т, $^2J_{4A-4B} = 12.9$, $^3J_{4A-4a} = 3.8$, $^4J_{4A-2A} = 2.8$, 4- CH_A); 2.46–2.50 (2H, м, 6- CH_2); 3.05 (1H, т, д, $^3J_{4a-4B} = ^3J_{4a-18a} = 8.9$, $^3J_{4a-4A} = 3.8$, 4a-CH); 3.38 (1H, д, $^2J_{18B-18A} = 11.7$, 18- CH_A); 3.65 (1H, д, д, $^2J_{18A-18B} = 11.7$, $^3J_{18A-18a} = 2.6$, 18- CH_B); 3.79 (1H, д, д, д, $^3J_{18a-18B} = 12.5$, $^3J_{18a-4a} = 8.9$, $^3J_{18a-18A} = 2.6$, 18a-CH); 3.93–4.07 (4H, м, $\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{O}$); 4.08 (1H, д, д, $^2J_{2B-2A} = 12.0$, $^3J_{2B-4A} = 2.8$, 2- CH_B); 4.18–4.22 (1H, м, 15-CH); 4.42 (1H, д, д, $^2J_{2A-2B} = 12.0$, $^3J_{2A-4B} = 4.5$, 2- CH_A). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 21.3 (C-8); 22.3 (C-9); 25.3 (C-10); 25.9 (C-11); 26.0 (C-12); 26.7 (C-13); 26.8 (C-7); 32.3 (C-14); 36.1 (C-4); 41.8 (C-6); 49.6 (C-4a); 64.7 (CH_2O); 65.1 (CH_2O); 65.9 (C-2); 70.2 (C-15); 70.8 (C-18); 75.1 (C-18a); 103.6 (C-3); 174.8 (C-16); 210.1 (C-5). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 385 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). Найдено, %: C 62.01; H 8.37. $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_7$. Вычислено, %: C 62.48; H 8.39.

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР ^1H и ^{13}C и двумерные спектры ЯМР синтезированных соединений, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Авторы благодарят Circa Group за предоставленный технический левоглюкозенон товарной марки.

Работа выполнена по темам № АААА-А17-117011910022-5, АААА-А20-120012090028-3 госзаданий и при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 17-43-020166-р_а).

Спектры ЯМР записаны на оборудовании Центра коллективного пользования научным оборудованием "Химия" Уфимского института химии РАН и Регионального центра коллективного пользования "Агидель" Уфимского федерального исследовательского центра РАН.

Список литературы

- (a) *Levoglucosone and Levoglucosans: Chemistry and Applications*; Witczak, Z. J., Ed.; ATL Press Scientific Publishers: Mount Prospect, 1994. (b) Miftakhov, M. S.; Valeev, F. A.; Gaisina, I. N. *Russ. Chem. Rev.* **1994**, *63*, 869. [*Ученый химии* **1994**, *63*, 922.] (c) *Carbohydrate Synthons in Natural Products Chemistry: Synthesis, Functionalization, and Applications*; Witczak, Z. J.; Tatsuta, K., Eds.; American Chemical Society: Washington, 2003. (d) Sarotti, A. M.; Zanardi, M. M.; Spanevello, R. A.; Suárez, A. G. *Curr. Org. Synth.* **2012**, *9*, 439. (e) Comba, M. B.; Tsai, Y.; Sarotti, A. M.; Mangione, M. I.; Suárez, A. G.; Spanevello, R. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 590.
- Shafizadeh, F.; Ward, D. D.; Pang, D. *Carbohydr. Res.* **1982**, *102*, 217.
- 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. [*Журн. орган. химии* **2014**, *50*, 118.]
- (a) Khalilova, Yu. A.; Spirikhin, L. V.; Salikhov, Sh. M.; Valeev, F. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, *50*, 117. [*Журн. орган. химии* **2014**, *50*, 125.] (b) Faizullina, L. Kh.; Khalilova, Y. A.; Salikhov, Sh. M.; Valeev, F. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, *54*, 598. [*Химия гетероцикл. соединений* **2018**, *54*, 598.]
- Ritter, J. J.; Kaniecki, T. J. *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 622.
- (a) Elsinger, F.; Schreiber, J.; Eschenmoser, A. *Helv. Chem. Acta* **1960**, *43*, 113. (b) Dean, P. D. G. *J. Chem. Soc.* **1965**, 6655. (c) Толстикова, Г. А.; Мифтахова, М. С.; Валеев, Ф. А. *Журн. орган. химии* **1981**, *17*, 1441.
- (a) Ono, N.; Miyake, H.; Tamura, R.; Kaji, A. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1705. (b) Tanner, D. D.; Blackburn, E. V.; Diaz, G. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 1557.
- Tagirov, A. R.; Biktagirov, I. M.; Galimova, Yu. S.; Faizullina, L. Kh.; Salikhov, Sh. M.; Valeev, F. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, *51*, 569. [*Журн. орган. химии* **2015**, *51*, 587.]
- (a) Boivin, J.; El Kaim, L.; Kervagoret, J.; Zard, S. Z. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1006. (b) Dumez, E.; Rodriguez, J.; Dulcère, J.-P. *Chem. Commun.* **1999**, 2009.
- Faizullina, L. Kh.; Galimova, Yu. S.; Khalilova, Yu. A.; Salikhov, Sh. M.; Valeev, F. A. *Mendeleev Commun.* **2018**, *28*, 482.