

СИНТЕЗ 4-ИЗОПРОПИЛПРОИЗВОДНЫХ ЛЕВОГЛЮКОЗЕНОНА

© 2023 г. Л. Х. Файзуллина^{a, *}, Ю. С. Галимова^a, А. С. Рябова^{b, **},
Н. Ф. Галимзянова^b, Ф. А. Валеев^a

^a Уфимский Институт химии – обособленное структурное подразделение
ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра РАН»,
Россия, 450054 Уфа, просп. Октября, 71

^b Уфимский Институт биологии – обособленное структурное подразделение
ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра РАН»,
Россия, 450054 Уфа, просп. Октября, 69,

*e-mail: sinvmet@anrb.ru

**e-mail: alena.ryab2013@yandex.ru

Поступила в редакцию 16.05.2022 г.

После доработки 27.05.2022 г.

Принята к публикации 29.05.2022 г.

Разработан синтез 4-гидроксиизопропилпроизводного левоглюкозенона и осуществлены его дегидратация и восстановление в том числе энзиматическое в ненасыщенное и 2S-гидроксипроизводное. Обнаружена фунгицидная активность ненасыщенного производного по отношению к микроскопическим грибам *Rhizoctonia solani*, аналогично L-ментону.

Ключевые слова: левоглюкозенон, ментан, терпеноиды, изопропильный фрагмент, фунгицидная активность

DOI: 10.31857/S0514749223060083, **EDN:** FBJADP

ВВЕДЕНИЕ

Ментановый цикл входит в структуру молекул ряда природных соединений, включая терпеноиды и является одним из характерных признаков одного из альтернативных путей их метаболизма на ранних стадиях биогенеза [1]. По всей вероятности, влияние изопропильной группы – отличительного структурного элемента ментанов – на их биологические свойства специфично для конкретного ряда природных соединений [2–7]. Для выяснения некоторых аспектов этого влияния в ряду элеутезидов был осуществлен синтез аналога, обладающего вместо ментенового метилциклогексеновым кольцом А [8].

С целью выяснения отдельных аспектов этой проблемы в рамках взаимосвязи структура-активность на более простых представителях ментанов мы изучили возможности получения окса-произ-

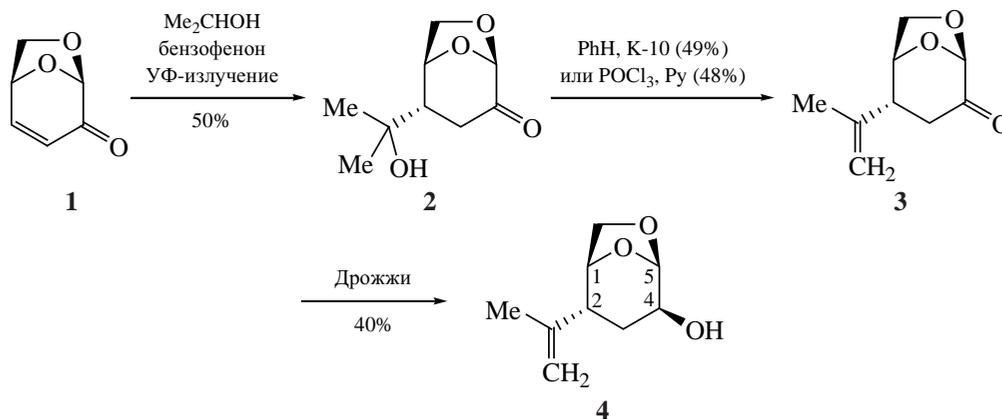
водных путем непосредственного введения изопропильной группы в структуру левоглюкозенона (1,6-ангидро-3,4-дидезокси-D-глицеро-гекс-3-енопираноз-2-улозы) и последующих превращений полученного производного в рамках перехода «углеводы – терпеноиды».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сопряженные углеводные еноны при УФ-облучении реагируют со спиртами, приводя к продуктам 1,4-присоединения [9]. С целью получения производных левоглюкозенона, несущих в своей молекуле изопропильный фрагмент мы использовали возможности этой реакции для достижения цели в случае углеводов, содержащих 1,6-ангидромостик.

Так, УФ-облучением раствора левоглюкозенона **1** в изопропанолe получили 1,4-аддукт **2** (схема 1).

Схема 1



Об образовании аддукта 1,4-присоединения **2** в бициклическом производном свидетельствуют сигналы в спектрах ЯМР ^{13}C третичного C^2 и четвертичного $\text{C}^{2'}$ атомов углерода при 49.81 и 72.52 м.д. соответственно и наличие корреляционных пиков в спектрах НМВС C^2/CH_3 , C^2/H^1 , C^2/H^2 , C^4/H^2 . Доказательством *S*-конфигурации центра C^2 является наличие NOE-эффектов $\text{H}^2-\text{H}^{7\text{A}}$, $\text{H}^2-\text{H}^{3\text{A}}$ и $\text{H}^5-\text{H}^{3\text{B}}$ в спектре NOESY, а также наличие корреляционного пика $\text{H}^1-\text{H}^{3\text{B}}$ в спектре COSY. Стереохимические конфигурации центров C^1 и C^5 не затрагиваются в ходе превращения.

Дегидратацию в соединении **2** осуществили кипячением его в бензоле в присутствии монтмориллонита (К-10) или действием POCl_3 [10] при комнатной температуре. В обоих случаях выход ненасыщенного производного **3** составил 49%, что связано с высокой летучестью продукта и потерями при отгонке растворителей (схема 1).

Об образовании метиленовой группы в бициклическом соединении **3** служат сигналы двойной связи при 113.45 и 144.56 м.д.

Учитывая стереоконтролируемые возможности ферментативного синтеза восстановления кетогруппы в соединении **3** осуществили с помощью хлебопекарных дрожжей (*Saccharomyces cerevisiae*) [11]. Реакцию проводили в воде, при температуре 30°C и постоянном перемешивании в присутствии *D*-глюкозы. В результате реакции получили спирт **4** (схема 1).

Доказательством *4S*-конфигурации хирального центра в бициклическом спирте **4**, атома C^4 является наличие в спектрах NOESY корреляционных пиков

между протонами H^4 и H^1 , а также наличие корреляционных пиков $\text{H}^4-\text{H}^{3\text{B}}$, H^4-H^5 в спектре COSY.

С целью определения отдельных аспектов взаимосвязи структура-активность, полученный ряд соединений **2–4** подвергли тестированию по отношению к грибам *Fusarium oxysporum*, *Biopolaris sorokiniana*, *Rhizoctonia solani*. В качестве соединения-сравнения использовали *L*-ментон.

По результатам биологических испытаний установлено, что соединения в концентрации 0.5% в ДМСО оказывали выраженное фунгистатическое воздействие на *R. solani*¹. Гидроксипроизводные **2** и **4** проявили фунгистатическое, а кетон **3** – фунгицидное действия по отношению к этим микроскопическим грибам, аналогично *L*-ментону. Соединения **2–4**, как и *L*-ментон, не повлияли на рост грибов *B. sorokiniana* и *F. oxysporum*.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записывали на спектрометре Bruker Avance III (Германия) с рабочей частотой 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). ИК спектры сняты на приборах Shimadzu IR Prestige-21 или Bruker Tensor 27 (в пленке или в вазелиновом масле). Фотолиз проводили в кварцевой пробирке с использованием ртутной лампы высокого давления ДРТ 220 (230 Вт) (лучистый поток 240–320 нм). Углы оптического вращения измеряли на поляриметре Perkin Elmer-341 (США).

Очистку растворителей проводили по известным методикам, они имели константы, соответствующие литературным данным [13].

(1S,2S,5R)-2-(2-Гидроксипропан-2-ил)-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октан-4-он (2). Раствор 0.1 г (0.79 ммоль) левоглюкозенона **1** и 0.023 г (0.13 ммоль) бензофенона в 63 мл изопропанола облучали в кварцевом реакторе при комнатной температуре с ртутной лампой высокого давления (230 Вт) до исчезновения исходного (контроль методом ТСХ) ~ 4 ч. Растворитель отгоняли, остаток хроматографировали на SiO₂. Выход 0.074 г (50%). Белые кристаллы, т.пл. 65–67°C, $[\alpha]_D^{20} -123.7^\circ$ (*c* 1.0, CHCl₃). *R_f* 0.2 (петролейный эфир–EtOAc, 1:1). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.26 с (3H, CH₃), 1.30 с (3H, CH₃), 2.00 д (1H, H², *J* 8.8 Гц), 2.48 д (1H, H^{3B}, *J* 17.2 Гц), 2.20 уш.с. (1H, OH), 2.63 д.д (1H, H^{3A}, *J* 8.8, 17.2 Гц), 3.92 д.д (1H, H^{7A}, *J* 1.0, 7.5 Гц), 3.96 д.д.д (1H, H^{7B}, *J* 4.4, 5.2, 7.5 Гц), 4.97 д.д.д (1H, H¹, *J* 1.0, 3.1, 6.0 Гц), 5.07 с (1H, H⁵). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 27.14 (CH₃), 28.51 (CH₃), 32.95 (C³), 49.85 (C²), 68.88 (C⁷), 72.55 (C^{2'}), 73.75 (C¹), 100.99 (C⁵), 200.67 (C⁴). Найдено, %: C 58.00, H 7.61. C₉H₁₄O₄. Вычислено, %: C 58.05, H 7.58.

(1S,2R,5R)-2-(Проп-1-ен-2-ил)-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октан-4-он (3). а. Раствор 0.1 г (0.54 моль) спирта **2** и 0.2 г монтмориллонита (К-10) в 5.0 мл бензола кипятили при перемешивании в течение 12 ч (контроль методом ТСХ). Затем реакционную массу отфильтровали, растворитель отогнали, остаток хроматографировали на SiO₂. Выход 0.04 г (49%).

б. К раствору 0.09 г (0.0005 моль) соединения **2** в 1.0 мл пиридина добавили 0.05 мл POCl₃ и перемешивали при комнатной температуре, затем добавили порциями ещё 3.0 мл POCl₃ и продолжили перемешивание в течение ~ 24 ч (контроль методом ТСХ). Затем реакционную массу обработали насыщенным раствором NaHCO₃, продукт реакции экстрагировали Et₂O (3×5.0 мл), объединенные органические слои сушили над MgSO₄, растворитель отогнали, остаток хроматографировали на SiO₂. Выход 0.04 г (48%). Маслообразное вещество, $[\alpha]_D^{20} -248.1^\circ$ (*c* 1.0, CHCl₃). *R_f* 0.6 (петролейный эфир–EtOAc, 1:1). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.83 с (3H, CH₃), 2.43 д.т (1H, H²,

J 1.7, 16.5 Гц), 2.74 д (1H, H^{3A}, *J* 8.5 Гц), 2.83 д.д (1H, H^{3B}, *J* 8.5, 16.5 Гц), 4.00–4.07 м (2H, H⁷), 4.66 д.д.д (1H, H¹, *J* 2.0, 3.8, 4.9 Гц), 4.85 д (1H, H^{1A}, *J* 0.4 Гц), 4.95 с (1H, H^{1B}), 5.12 с (1H, H⁵). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 21.61 (C³), 35.74 (CH₃), 47.77 (C²), 68.28 (C⁷), 75.50 (C¹), 101.60 (C⁵), 113.45 (C^{1'}), 144.56 (C^{2'}), 200.27 (C⁴). Найдено, %: C 64.30, H 7.21. C₉H₁₂O₃. Вычислено, %: C 64.27, H 7.19.

(1R,2R,4S,5R)-2-(Проп-1-ен-2-ил)-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октан-4-ол (4). 0.75 г D-глюкозы растворили в 20.0 мл воды в круглодонной колбе снабженной магнитной мешалкой, термометром и счетчиком пузырьков, добавили 0.5 г хлебопекарные дрожжи (*Saccharomyces cerevisiae*) и перемешивали в течение 1 ч при 30°C. По истечению 1 ч к смеси добавили 0.04 г кетон **3** и продолжили перемешивание при той же температуре еще 24 ч (контроль методом ТСХ). По окончании реакции реакционную массу отфильтровали через фильтр Шотте (пор. 4), фильтрат упарили, остаток хроматографировали на SiO₂. Выход 0.016 г (40%), маслообразное вещество, $[\alpha]_D^{20} -89^\circ$ (*c* 0.8, CHCl₃). *R_f* 0.25 (петролейный эфир–EtOAc, 2:1). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.65 д.д.д (1H, H^{3A}, *J* 7.1, 10.4, 13.8 Гц), 1.83 с (3H, CH₃), 2.18 д.д.д (1H, H^{3B}, *J* 1.2, 6.2, 13.8 Гц), 2.23 д (1H, H², *J* 7.1 Гц), 3.72 д.д.д (1H, H⁴, *J* 1.3, 6.0, 10.4 Гц), 3.85–3.94 м (2H, H⁷), 4.61 д.д.д (1H, H¹, *J* 1.2, 4.2, 5.0 Гц), 4.96 д (1H, H^{1A}, *J* 0.9 Гц), 4.98 с (1H, H^{1B}), 5.33 с (1H, H⁵), 7.30 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 22.40 (C³), 29.37 (CH₃), 44.99 (C²), 66.85 (C⁴), 68.99 (C⁷), 74.76 (C¹), 102.98 (C⁵), 112.19 (C^{1'}), 144.72 (C^{2'}). Найдено, %: C 63.45; H 8.25. C₉H₁₄O₃. Вычислено, %: C 63.51; H 8.29.

Оценку фунгицидной активности проводили методом диффузии в агар **1**. Поверхность питательной среды (картофельно-глюкозный агар), разлитой по 15 мл в чашки Петри *d* 70 мм, засеивали суспензией спор тест-культур грибов с плотностью 10⁴ КОЕ/мл. Затем в среде сверлом диаметром 10 мм вырезали лунку, в которую помещали 100 мкл испытываемых растворов. Фунгицидную активность оценивали по диаметру зоны подавления роста микромицетов, а также наблюдая за развитием тест-культур с использованием светового микроскопа LeicaDM 1000 при увеличении в 10. Повторность трехкратная. Контролем служи-

ло развитие грибов на питательной среде. Время инкубации 7 сут при 28°C. Растворитель ДМСО. Концентрация 0.5%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, если левоглюкозенон обладает фунгистатическим действием [12], то введение изопропильной группы в его структуру при C⁴ придает молекуле фунгицидное действие, аналогичное L-ментону.

БЛАГОДАРНОСТИ

Спектры ЯМР записаны на оборудовании Центра коллективного пользования научным оборудованием «Химия» и РЦКП «Агидель» Уфимского института химии РАН.

Анализы выполнены на оборудовании ЦКП «Химия» УФИХ УФИЦ РАН и РЦКП «Агидель» УФИЦ РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена по темам № 122031400259-1 и № 122031100163-4 госзаданий.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Лилия Халитовна Файзуллина, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2552-1833>

Юлия Сергеевна Галимова, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5983-3910>

Алена Сергеевна Рябова, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9768-0871>

Наиля Фауатовна Галимзянова, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6137-6472>

Фарид Абдуллович Валеев, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5975-8439>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Семенов А.А. *Очерк химии природных соединений*. Новосибирск: Наука. **2000**.
2. Cassayre J., Zard S.Z. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 624, 316–326. doi 10.1016/S0022-328X(01)00662-3
3. Roush W.R., Gillis H.R. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 4283–4287. doi 10.1021/jo01310a006
4. Beale M.H., MacMillan J. *Nat. Prod. Rep.* **1988**, 247–264. doi 10.1039/NP9880500247
5. Де Майо П. *Терпеноиды*. М.: Иностранная литература. **1963**.
6. Raldugin V.A., Shevtsov S.A. *Chem. Nat. Compd.* **1987**, 23, 269–281. doi 10.1007/BF00600822
7. D'Ambrosio M., Guerriero A., Pietra F. *Helv. Chim. Acta.* **1987**, 70, 2019–2027. doi 10.1002/hlca.19870700807
8. Sharipov B.T., Pershin A.A., Valeev F.A. *Mendeleev Commun.* **2017**, 27, 119–121. doi 10.1016/j.mencom.2017.03.003
9. Fraser-Reid B., Holder N.L., Yunke M.B. *J.C.S. Chem. Commun.* **1972**, 1286–1287. doi 10.1039/C39720001286
10. Ohloff G., Giersch W., Schulte-Elte K.H., Vial Ch. *Helv. Chim. Acta.* **1976**, 59, 1144–1157. doi 10.1002/hlca.19760590418
11. Sharipov B.T., Davydova A.N., Faizullina L.Kh., Valeev F.A. *Mendeleev Commun.* **2019**, 29, 200–202. doi 10.1016/j.mencom.2019.03.029
12. Sharipov B.T., Davydova A.N., Ryabova A.S., Galimzyanova N.F., Valeev F.A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2019**, 55, 31–37. doi 10.1007/s10593-019-02415-7
13. Гордон А., Форд Р. *Спутник химика*. М.: Мир. **1976**, 440–444.

Synthesis of 4-Isopropyl Derivatives of Levoglucosenone

L. Kh. Faizullina^{a, *}, Yu. S. Galimova^a, A. S. Ryabova^{b, **},
N. F. Galimzyanova^b, and F. A. Valeev^a

^a Ufa Institute of Chemistry of the Russian Academy of Sciences, prosp. Oktyabrya, 71, Ufa, 450054 Russia

^b Ufa Institute of Biology of the Russian Academy of Sciences, prosp. Oktyabrya, 69, Ufa, 450054 Russia

*e-mail: sinvmet@anrb.ru

**e-mail: alena.ryab2013@yandex.ru

Received May 16, 2022; revised May 27, 2022; accepted May 29, 2022

The synthesis of 4-hydroxyisopropyl derivative of levoglucosenone has been developed and its dehydration and reduction, including enzymatic reduction to the unsaturated and 2S-hydroxy derivative, have been carried out. The fungicidal activity of the unsaturated derivative against the microscopic fungi *Rhizoctonia solani* was found, similar to the of L-menton.

Keywords: levoglucosenone, menthane, terpenoids, isopropyl fragment, fungicidal activity