

Реакционная способность алициклических 1,5,9-трикетонов с пяти-, шести- и семичленными циклами в кислой среде. Стереохимия продуктов внутримолекулярной циклизации

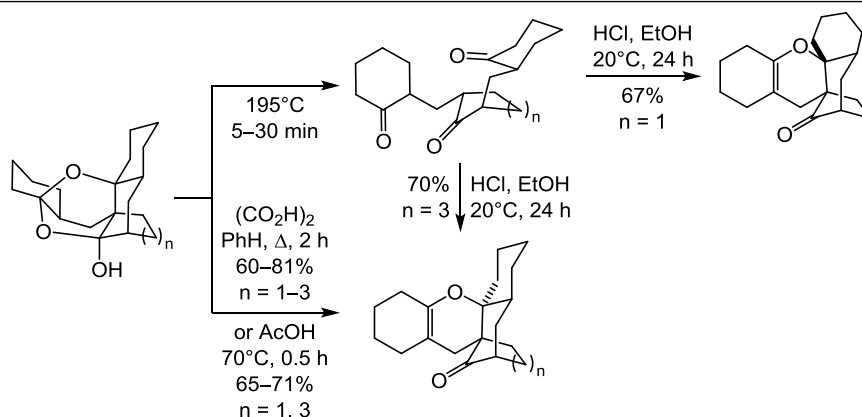
Таисия И. Акимова^{1*}, Ольга А. Солдаткина¹, Андрей В. Герасименко², Вячеслав Г. Савченко¹, Алевтина А. Капустина¹

¹ Школа естественных наук Дальневосточного федерального университета, Университетский пр., 10, к. L, п. Аякс, о. Русский, Владивосток 690922, Россия; e-mail: akimova.ti@dvfu.ru

² Институт химии Дальневосточного отделения РАН, пр. 100-летия Владивостока, 159, Владивосток 690022, Россия e-mail: gerasimenko@ich.dvo.ru

Поступило 1.08.2021

Принято после доработки 24.09.2021



Среди девяти алициклических 1,5,9-трикетонов с различным сочетанием 5-, 6-, 7-членных циклов в молекуле, существующих в виде смеси 3–6 диастереомеров, к внутримолекулярной циклизации в кислой среде (HCl, EtOH) способны только те, которые содержат не менее двух 6-членных циклов. Процесс стереоселективен, смесь диастереомеров превращается преимущественно в один продукт циклизации. Методом рентгеновской кристаллографии проведено сравнение относительной конфигурации хиральных атомов в продуктах циклизации, полученных в кислой и щелочной средах. Причиной различия является разная стереохимия первой стадии циклизации.

Ключевые слова: алициклические 1,5,9-трикетоны, диастереомеры, полуацетали, внутримолекулярная циклизация, диастереоселективность.

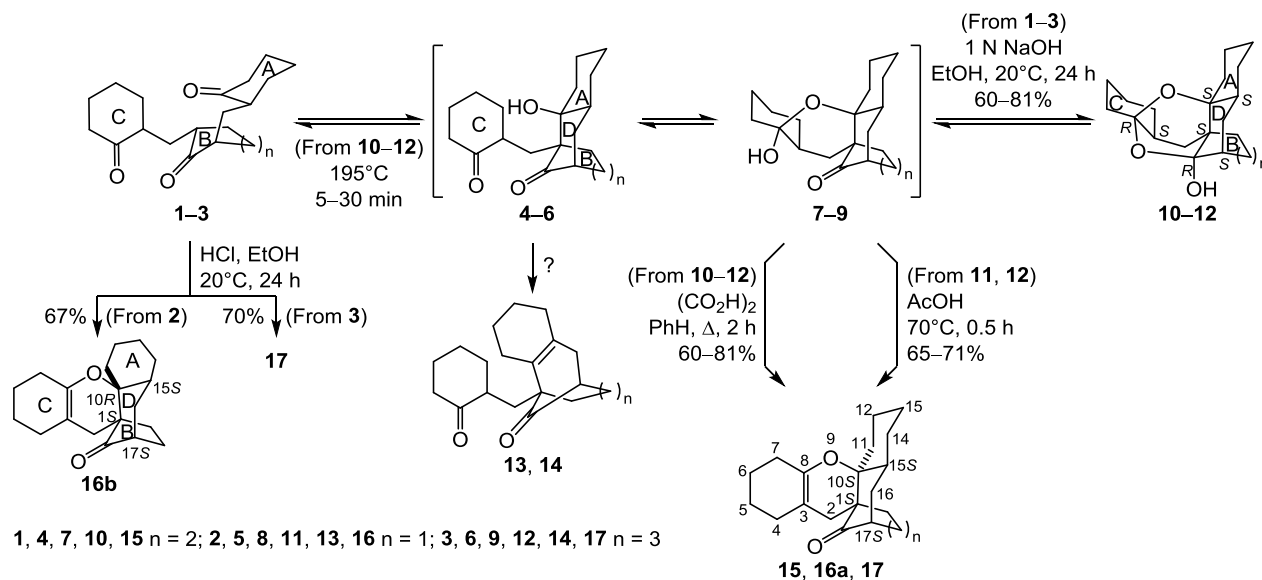
Алициклические 1,5,9-трикетоны, в отличие от их хорошо изученных аналогов – 1,5-дикетонов,¹ описаны в небольшом числе публикаций. Первый из трикетонов – содержащий только 6-членные циклы (6-6-6)* трикетон **1** (схема 1) – получен в середине прошлого века в виде циклической формы,² структура которой была установлена лишь 40 лет спустя.³ Главное его описанное свойство, привлекавшее внимание исследователей, – легкость превращения в циклическую форму под действием щелочи и дециклизация обратно в трикетонную форму при выдерживании расплава циклической

формы при 190–195°C. Позже было показано,⁴ что в реакции с N-моно- и бинуклеофилами трикетон **1** образует сложные полициклические структуры, в том числе хинолизиновые основания ряда юлолидина.⁵

Были получены 1,5,9-трикетоны, содержащие 5-, 6-, 7-членные циклы при различном их сочетании в молекуле.^{3b,f,5c} Все они представляли собой маслянистую смесь, состоящую из 3–7 диастереомеров. В чистом виде было выделено только несколько изомеров: из 6-компонентной диастереомерной смеси 1,5,9-трикетона **2** (6-5-6)^{3b} выделены два кристаллических диастереомера, а из такой же смеси трикетона **3** (6-7-6)^{5c} выделен один диастереомер. На

* Цифрами в скобках указан размер цикла в трикетоне или дикетоне.

Схема 1. Каскадные превращения 1,5,9-трикетонов 1–3 и полуацеталей 10–12 в щелочной и кислотной средах



примере 10 полученных 1,5,9-трикетонов было показано, что к внутримолекулярной циклизации в щелочной среде способны только те из них, которые содержат в молекуле не менее двух 6-членных циклов.^{3f,5a-c} Соединения с преобладающим содержанием 5- и 7-членных циклов не образуют продуктов циклизации.

Следует подчеркнуть, что процесс циклизации 1,5,9-трикетонов в щелочной среде стереоселективен, так как вся многокомпонентная смесь диастереомеров трикетона превращается с высоким выходом в один диастереомер циклической формы. Это свойство используется при выделении трикетонов из реакционной смеси.^{5c} Процесс циклизации протекает по схеме 1. Первая стадия, протекающая внутри 1,5-дикетонного фрагмента, это альдольная конденсация, где важна карбонильная активность кетона, а среди 5–7-членных циклов она наиболее высокая у циклогексанона. Поэтому во всех известных^{3f,5} случаях циклизация 1,5,9-трикетонов начинается с циклогексанона (цикл А), а цикл В выступает в качестве метиленового компонента (соединения 4–6). Вторая стадия – образование полуацетала 7–9 – тоже требует наличия активной карбонильной группы и протекает по второму циклогексаноновому циклу С, и только на третьей стадии этой каскадной реакции участвуют карбонильные группы 5–7-членных циклов В, образуя новый циклический полуацеталь 10–12. Оба пергидроксантеновых тетрагидропирановых цикла в полученной структуре, по данным РСА, находятся в конформации "ванна".^{5c-f}

Таким образом, в структуре 1,5,9-трикетона реализуются сразу две характерные для 1,5-дикетонов внутримолекулярные циклизации,¹ приводящие к сложным полициклическим каркасным структурам, труднодоступным иными методами синтеза. Первая циклизация, протекающая по альдольному типу, приводит (например, для трикетонов 1–3, схема 1) к трицикло[7.3.1.0^{2,7}]тридекановой структуре (комплекс циклов А, В, D, структуры 4–6), а вторая за счет образования

полуацеталей – к гидроксигидроксантеновым производным 7–9. За счет сочетания этих важных структур – трицикло(до,тетра)декановой и гидроксантеновой – полученные соединения вызывают как теоретический, так и практический интерес. Первый связан прежде всего со строением и стереохимией упаковки гибридной каркасной структуры. Второй обращает внимание на фармакофорность составных фрагментов структуры.

Как было показано ранее, 1,5-дикетоны с 6-членными циклами через гидроксигидроксантены способны превращаться в сильнокислой среде в октагидроксантены,⁶ а при каталитическом дегидрировании – в ксантены.⁷ Последнее превращение является прямым одностадийным способом получения ксантенов из доступных соединений. Однако при всей широте описанных в литературе методов получения ксантена⁸ этот метод из 1,5-дикетонов не включен в их состав, практически не изучен и исследован только в двух работах.^{7,9} А как известно, фармакофорный фрагмент ксантена входит в состав широкого круга биологически активных веществ, а также красителей, чему посвящен ряд обзоров.^{8,10} С другой стороны, в структуры некоторых природных биологически активных соединений – лимонидов, например мексиканолида и др.,¹¹ входит приведенный выше трицикло(тридекановый) фрагмент. Синтез мексиканолида¹² оказался сложной проблемой для синтетиков, в то время как получение трицикло(тридекановой) структуры из 1,5-дикетонов трудности не составляет.

Известно, что простейшие аналоги 1,5,9-трикетонов – 1,5-дикетоны – под действием щелочи^{1,5a} образуют трициклические кетольные формы, аналогичные фрагменту А, В, D, а под действием кислоты реакция идет дальше до образования кротоновых продуктов с отщеплением молекулы H₂O.¹³ Необходимым условием циклизации 1,5-дикетонов в щелочной среде, так же как и в случае 1,5,9-трикетонов, является наличие в молекуле 6-членного цикла. Однако известны случаи, когда

неспособный к циклизации в щелочной среде 1,5-дикетон, состоящий только из 5-членных циклов, циклизовался под действием кислоты с образованием кротоновых продуктов.¹⁴

Реакционная способность алициклических 1,5,9-трикетонов в кислой среде, которая ранее не изучалась, и стала предметом нашего исследования. Ожидаемая циклизация, как и в щелочной среде, должна приводить к образованию сложных полициклических структур. Надежное установление ранее^{3c-f} стереохимии продуктов щелочной циклизации – полуацеталей **10–12** – позволяло нам выявить не только особенности реакционной способности 1,5,9-трикетонов в кислой среде, но и возможные отличия в стереохимической направленности процесса и в стереохимии продуктов реакции.

В связи с этим, продолжая наши исследования, мы на примере 1,5,9-трикетонов рассмотрели особенности их реакционной способности в кислой среде, учитывая, что в этих условиях возможно также образование продуктов, подобных соединениям **13**, **14**. Щелочная циклизация проводится в спиртовом растворе.^{5a} По аналогии с ней для кислотной циклизации в качестве растворителя мы тоже использовали EtOH, в качестве катализатора – HCl. Подбирая концентрацию кислоты, мы установили, что трикетоны **2** (6-5-6) и **3** (6-7-6) образуют продукты циклизации при 2% содержании HCl в EtOH. Увеличение концентрации HCl или повышение температуры реакции стимулирует процесс ретромихаэлевского распада 1,5,9-трикетонов с образованием соответствующих 1,5-дикетонов. Поэтому реакционную способность всех других трикетонов мы проследили в выбранных для трикетонов **2** и **3** условиях.

Оказалось, что трикетон **1** (6-6-6), который легко и количественно циклизуется в щелочной среде, в кислом растворе, по данным ГЖХ/МС, обнаруживает только 25% циклического продукта, соответствующего ранее полученному соединению **15**,^{5b} а другими соединениями реакционной смеси являются продукт ретро-распада аддуктов Михаэля – дикетон (6-6) (30%) – и смесь непрореагировавших стереоизомеров трикетона **1** (40%).

Трикетоны **2** (6-5-6) и **3** (6-7-6) в этих условиях образуют продукты кротоновой циклизации: соединения **16b** (выход 67%) и **17** (выход 70%) соответственно. Преимущественное образование только одного продукта циклизации в реакционной смеси показывает, что процесс циклизации трикетонов **2** и **3** стереоселективен.

Трикетоны **1–3** использовали в виде расплавов циклических форм **10–12**. Полуацетали **10**, **11** плавил при 195°C и выдерживали при этой температуре в течение 40 мин.^{5b} Полуацеталь **12**, в отличие от первых двух, в этих условиях дециклизовался намного легче – уже через 5 мин в расплаве не обнаруживалась исходная форма (ГЖХ/МС). Дециклизация полностью проходила даже при кипячении полуацетала **12** в спиртовом растворе в течение 2 ч. Полученные трикетоны **1–3** легко рециклизовались под действием спиртовой щелочи в полуацетали **10–12** с выходами 97,^{5b} 84^{3b} и 86% соответственно.

Изменение соотношения диастереомеров в зависимости от времени термической дециклизации, а также циклизации в кислой или щелочной среде мы установили на примере трикетона **3** (6-7-6) (табл. 1). Подобная картина наблюдается и для других трикетонов. У трикетонов, получаемых дециклизацией, на первой стадии, как правило, преобладают два изомера, которые в сумме составляют 50–60% смеси (ранее это было показано для трикетона **1** (6-6-6)).^{5b} У трикетона **3** это изомеры III и IV, вместе составляющие ~55%. Наибольшее изменение содержания наблюдается для изомера IV, образующегося в первый момент дециклизации в наибольшем количестве (39%). Через 1 ч после установления постоянного равновесия содержание изомера IV составляет 23.7%, а содержание изомера III увеличивается в два раза, суммарное содержание этих доминирующих изомеров сохраняется на уровне ~55%.

Содержание других изомеров тоже претерпевает изменения: уменьшается доля изомеров I, VI и увеличивается доля изомеров II, V. При изучении содержания изомеров в кислой и щелочной средах использовали расплав полуацетала **12**, выдержанный при 195°C в течение 5 мин. Содержание изомеров II, III, V в

Таблица 1. Содержание диастереомеров трикетона **3** (6-7-6) в зависимости от времени термической дециклизации, кислой или щелочной среды, %

Диастереомер или продукт циклизации	ГЖХ/МС, <i>t</i> , мин	Термическая дециклизация, время, мин			Кислотная циклизация, время, ч		Щелочная циклизация, время, ч	
		5	30	60	1	5	1	5
I	12.70	11.4	6.4	4.5			2.4	
II*	12.75	13.2	13.9	17.8	19.5	18.4	19.4	18.1
III	12.85	16.1	27.9	32.7	27.8	32.9	26.6	32.8
IV	13.07	39.4	28.1	23.7	18.8	11.4	18.9	9.9
V	13.19	6.8	12.4	14.1	14.1	14.3	12.7	12.9
VI	13.57	12.4	9.4	7.1	4.1	3.5	4.7	2.7
12	10.5						15.3	23.5
17	11.12				15.6	19.3		

* Ранее выделен в чистом виде из продуктов синтеза трикетона **3**.^{5c}

кислой и щелочной средах через 5 ч практически такое же, как в равновесной смеси при термической дециклизации через 1 ч, а содержание изомера IV продолжает падать до 11.4% в кислой и до 9.9% в щелочной среде. При этом доля образующихся продуктов циклизации **12** и **17** за 5 ч составила 19.3 и 23.5% соответственно.

Ранее сообщалось^{5c} о выделении в чистом виде одного из шести изомеров трикетона **3** с т. пл. 112.3–113°C. Для его идентификации в ряду стереоизомеров мы повторили этот опыт и выделили данный изомер с выходом 7%, с т. пл. 112.5–113°C и t_r 12.75 мин. По табл. 1 он соответствует изомеру II, содержание которого практически не меняется от условий. В ИК спектре, записанном в KBr, содержатся полосы поглощения карбонильной группы циклогексанона (при 1705 см⁻¹) и циклогептанона (при 1696 см⁻¹). Спектр ЯМР ¹³C (DEPT-135) показывает уменьшение вдвое числа сигналов третичных атомов С, что говорит о симметричности структуры, то есть изомер II является одной из мезо-форм. При обработке спиртовой щелочью он превращался в полуацеталь **12**.

Циклические формы, которые мы получили при циклизации трикетонатов в кислой среде, можно получить и иным путем – дегидратацией полуацеталей **10–12**, полученных в щелочной среде. Соединение **15** ранее было получено с выходом 84% при кипячении полуацетала **10** в уксусной кислоте.^{5b} Подобные условия мы применили для полуацеталей **11** и **12**, получив продукты дегидратации **16a** и **17** с выходами 65 и 71% соответственно, а при кипячении полуацеталей **11** и **12** в PhH в присутствии безводной шавелевой кислоты продукты дегидратации **16a** и **17** были получены с выходами 78 и 60% соответственно. При дегидратации соединения **12** образуется то же соединение **17**, которое образуется и при кислотной циклизации трикетона **3** в EtOH, а при дегидратации полуацетала **11** образуется соединение **16a** (т. пл. 84–85°C), изомерное продукту кислотной циклизации **16b** (т. пл. 144–145°C). Строение соединений **16a,b** и **17** установлено на основе ИК спектров, одномерных и двумерных спектров ЯМР (COSY, DEPT-135, ¹H–¹³C HSQC и ¹H–¹³C HMBC) и данных ГЖХ/МС. Для сравнения мы привели наиболее характерные данные спектров ЯМР ¹³C, включив и спектр соединения **15**^{3c} (табл. 2).

Однако полученные данные не позволяют установить стереохимическое отличие изомеров **16a,b**. Для

Таблица 2. Наиболее характерные сигналы атомов углерода в спектрах ЯМР ¹³C диастереомеров **15**, **16a,b**, **17**, δ, м. д.

Соединение	Четвертичные атомы С				Третичные атомы С		C=O
	C-10	C-8	C-3	C-1	C-17	C-15	
15	82.2	142.7	103.9	51.9	46.5	39.8	217.3
16a	83.0	143.8	104.6	50.6	44.2	37.4	216.1
16b	79.9	142.9	102.3	50.6	45.1	34.2	218.0
17	80.2	142.9	104.4	53.5	47.5	35.8	213.7

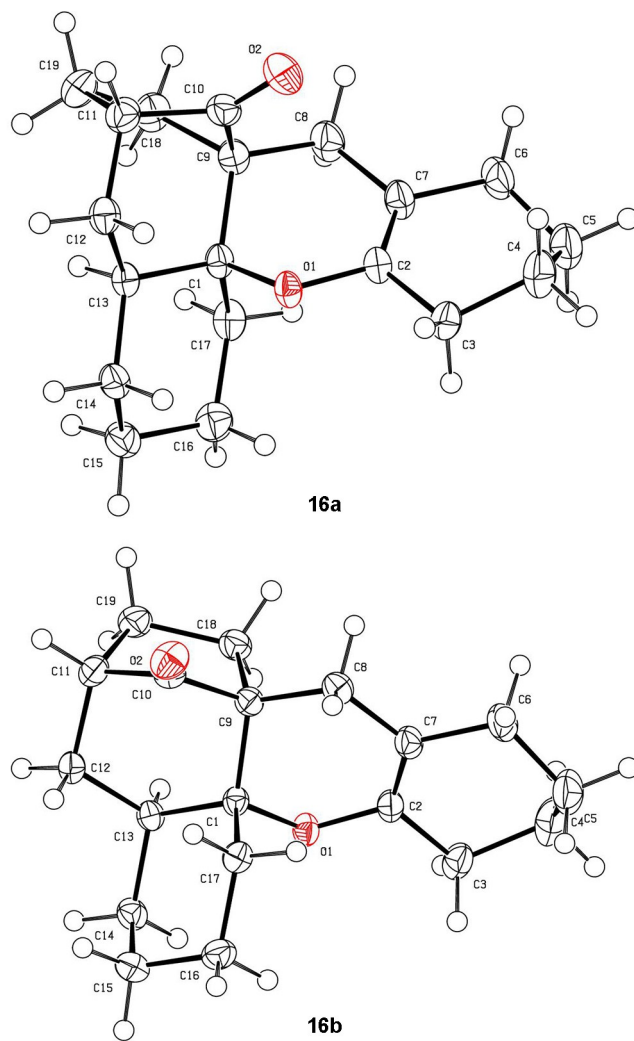


Рисунок 1. Молекулярные структуры соединений **16a,b** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

этого мы использовали метод PCA (рис. 1). Это позволило установить относительную конфигурацию всех хиральных центров в стереоизомерах **16a** и **16b**. Для соединения **16a** она соответствует значениям 1S*,10S*,15S*,17S*, для изомера **16b** – 1S*,10R*,15S*,17S*. Это означает, что изомеры **16a** и **16b** отличаются конфигурацией только одного хирального центра – C-10, который возникает на первой альдольной стадии циклизации трикетона **2**. В случае изомера **16a** он имеет конфигурацию S*, которая приводит к транс-сочленению циклов А и D с *цис*-расположением в цикле D группы C=O и связи C(10)–O гидропиранового цикла. В изомере **16b** конфигурация 10R* и *цис*-сочленение циклов А и D. В цикле D группа C=O и связь C(10)–O гидропиранового цикла находятся в *транс*-положении. Сравнивая конфигурации хиральных центров продуктов дегидратации **15**, **16a**, **17** с конфигурациями тех же центров в ранее установленных методом PCA полуацеталах **10**,^{3c} **11**,^{3d} **12**,^{3f} можно отметить, что конфигурации атомов C-1,10,15,17 при переходе из полуацетальной формы в продукт дегидра-

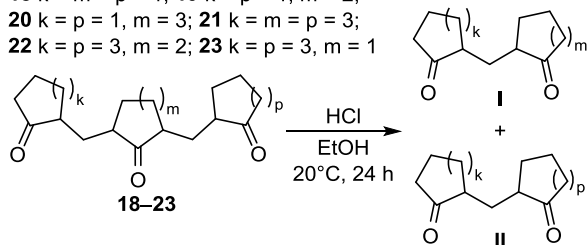
тации не затрагиваются реакцией, то есть не изменяются, причем все они имеют одинаковый знак конфигурации (*S* на схеме 1). Полуацетальные формы **7–9**, из которых получены изомеры **15**, **16a**, **17**, образуются в щелочной среде, а в кислой среде из трикетонов **1** и **3** образуются те же продукты **15** и **17**, только из трикетона **2** в виде исключения образуется изомер **16b** с конфигурацией $10R^*$. Соответствующая ему полуацетальная форма с конфигурацией R^* карбинольного атома углерода пока неизвестна.

Полученные данные позволяют также сделать предположения относительно конфигурации хиральных центров в исходных трикетонах **1–3**. Теоретически каждый трикетон, имея четыре хиральных центра, может существовать в виде четырех рацемических и двух мезо-форм. Как следует из схемы 1, при циклизации трикетонов **1–3** три из четырех хиральных атомов не затрагиваются реакцией и переходят в полуацеталь без изменения конфигурации. Это позволяет предположить, что в трикетоне у трех атомов углерода будут те же относительные конфигурации, как в соответствующем полуацетале. Отсюда следует, что циклизация протекает на основе двух диастереомеров, которые отличаются конфигурацией только хиральных центров, принимающих участие в альдольной конденсации и за счет которых, учитывая механизм этой реакции, образуется одинаковая промежуточная енольная форма. Возможно, именно эти два диастереомера преобладают в расплаве сразу после дециклизации. В случае трикетона **3**, по-видимому, это диастереомеры III и IV (табл. 1).

Трикетоны типов (5-7-5), (7-7-7) и (7-5-7) – соединения **18–23** – не образуют продуктов циклизации, в кислотном растворе для них характерно изменение соотношения стереоизомеров и ретромихаэлевское расщепление в дикетоны с общими структурами **I** и **II** (табл. 3).

Таблица 3. Изменение соотношения диастереомеров трикетонов **18–23** и выходы продуктов ретромихаэлевского расщепления при выдерживании в кислой среде

18 $k = m = p = 1$; **19** $k = p = 1, m = 2$;
20 $k = p = 1, m = 3$; **21** $k = m = p = 3$;
22 $k = p = 3, m = 2$; **23** $k = p = 3, m = 1$



Трикетон (тип структуры)	Исходное соотношение диастереомеров	Состав реакционной смеси через 24 ч, %		
		Трикетон (соотношение диастереомеров)	Дикетон I	Дикетон II
18 (5-5-5)	1:0	100 (7:3)	–	–
19 (5-6-5)	3:1:1	100 (3:1:1)	–	–
20 (5-7-5)	5.1:2.4:1.7:	73 (1.2:1:3:4.8)	16	9
21 (7-7-7)	2.1:3:0.8:2:1.2	38 (1:2.8:1.6:3.1:1.3)		29
22 (7-6-7)	1.5:2.2:2.8:1.6:1.268	(1.3:1.6:3.9:1.9:1.2)	30	–
23 (7-5-7)	2.5:2.1:0.7:3.6:1.116	(2.4:1.6:0.9:3.6:1.5)	77	–

Расщепление особенно проявляется у трикетонов с 5- и 7-членными циклами **20**, **21**, **23** и составляет 25, 29 и 77% соответственно.

Таким образом, мы установили, что процесс циклизации алициклических 1,5,9-трикетонов с 5-, 6-, 7-членными циклами стереоселективен как в щелочной, так и в кислой среде. Многокомпонентная смесь стереоизомеров трикетонов, содержащих не менее двух 6-членных циклов, превращается преимущественно в один продукт циклизации. Последний в описанных условиях, в зависимости от среды, может отличаться конфигурацией асимметрического атома углерода, возникающего на первой альдольной стадии циклизации.

Экспериментальная часть

ИК спектры записаны на спектрометре Bruker V25 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C (400 и 100 МГц соответственно), а также спектры DEPT-135, COSY, ^1H - ^{13}C HSQC, ^1H - ^{13}C HMBC зарегистрированы на спектрометре Bruker Avance 400 в CDCl_3 , внутренний стандарт ТМС. Хромато-масс-спектры зарегистрированы на приборе Agilent 6890N/5975B, ионизация ЭУ (70 эВ) на кварцевой капиллярной колонке HP-5MS (длина 30 м, внутренний диаметр 0.25 мм, толщина пленки неподвижной фазы 0.25 мкм), газ-носитель – He, температура инжектора 280°C; режим записи: 50°C (3 мин) – 20°C/мин – 280°C (20 мин); объем вводимой пробы 1 мкл, деление потока 30:1; задержка по растворителю 3 мин. Элементный анализ выполнен на CHN-анализаторе Flash EA 1112 CHN/MAS200. Температуры плавления определены на приборе Buchi B-540 в капилляре. Контроль за ходом реакций и индивидуальностью соединений осуществлен методом ТСХ на пластинах Silufol UV-254, Sorbfil в системе петролейный эфир – EtOAc, 5:1; визуализация хроматограмм в парах иода или УФ свете при 254 нм.

Исходные трикетоны **1**, 2^{2c} , 3^{3b} , 3^{5c} , **18**, 2^{2d} и **19–23**, 5^{5c} получены по известным методам.

Циклизация трикетонов 1–3 в EtOH в присутствии HCl (общая методика). Полученные плавлением полуацеталей **10**, 2^{2c} , **11**, 3^{3b} или **12**, 3^{3f} при 195°C и выдерживании при этой температуре в течение 30 мин (соединения **10**, **11**) или 5 мин (полуацеталь **12**) 0.5 г трикетонов **1–3** (1.6 ммоль трикетонов **1** и **2** и 1.5 ммоль трикетона **3**), растворяют в 5 мл EtOH и добавляют 0.2 мл концентрированной HCl, оставляют при температуре 20°C. Через 24 ч растворы трикетонов **1** и **3** остаются гомогенными, из раствора трикетона **2** выпадает осадок соединения **16b**, осадок отфильтровывают, промывают 3 мл 50% раствора EtOH, сушат. Гомогенные растворы трикетонов **1** и **3** анализируют методом ГЖХ/МС. Раствор трикетона **1** содержит 25% известного продукта циклизации **15**, 5^{5b} 30% дикетона (6-6) 2-(2-оксоциклогексилметил)циклогексанона и 40% непрореагировавшей смеси диастереомеров трикетона **1**. Раствор трикетона **3** содержит 98% соединения **17**. Смесь нейтрализуют раствором Na_2CO_3 , экстрагируют CH_2Cl_2 , высушивают MgSO_4 , осушитель отфильтровывают, растворитель удаляют. Маслянистый остаток очищают коло-

ночной хроматографией на Al_2O_3 (элюент гексан). Полученную прозрачную твердую массу растворяют в EtOH при нагревании, охлаждают, выдерживают при 0°C, осадок соединения **17** отфильтровывают, промывают 1 мл EtOH, высушивают.

(1S*,10R*,15S*,17S*)-9-Оксапентацикло-[15.2.1.0^{1,10}.0^{3,8}.0^{10,15}]эйкоз-3(8)-ен-20-он (16b). Выход 0.30 г (67%), бесцветные иглы, т. пл. 144–145°C, ГЖХ/МС t_r 10.18. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1694 (дигидропирановый цикл), 1746 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.86–0.99 (1H, м, CH_2); 1.09–1.76 (12H, м, CH_2); 1.15 (1H, д, $J = 17.1$, 2- CH_2); 1.51–1.59 (1H, м, CH_2); 1.78–2.07 (6H, м, CH_2); 1.89–1.99 (1H, м, 16- CH_2); 2.12–2.31 (2H, м, CH_2); 2.34–2.41 (1H, 17-CH); 2.46 (1H, д, $J = 17.1$, 2- CH_2). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 20.6; 21.9; 22.0; 23.2; 23.4; 24.5; 25.6; 27.4; 28.1; 28.5 (C-2); 28.7; 34.2 (C-15); 34.4 (C-16); 45.1 (C-17); 50.6 (C-1); 79.9 (C-10); 102.3 (C-3); 142.9 (C-8); 218.0 (C-20). Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 286 [M]⁺ (46), 191 (18), 149 (100), 136 (21), 91 (17). Найдено, %: C 79.65; H 8.98. $C_{19}H_{26}O_2$. Вычислено, %: C 79.68; H 9.15.

9-Оксапентацикло[15.4.1.0^{1,10}.0^{3,8}.0^{10,15}]докоз-3(8)-ен-22-он (17). Выход 0.30 г (70%), бесцветные иглы, т. пл. 153–154°C (EtOH), ГЖХ/МС t_r 11.12. ИК спектр ν , cm^{-1} : 1694 (дигидропирановый цикл), 1746 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.10–1.31 (4H, м, CH_2); 1.33–2.09 (20H, м, CH_2); 1.44 (1H, д, $J = 13.0$, $J = 5.0$, 16- CH_2); 1.52 (1H, д, $J = 16.0$, 2- CH_2); 2.03 (1H, т. д, $J = 13.0$, $J = 7.6$, 16- CH_2); 2.11–2.21 (1H, м, 15-CH); 2.54 (1H, д, $J = 16.0$, 2- CH_2); 2.65–2.73 (1H, м, 17-CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (J , Гц): 21.2; 23.1; 23.3; 25.5; 25.6; 25.9; 26.9; 27.2; 28.1; 29.1; 33.8 (C-2); 33.9; 34.4; 34.6 (C-16); 35.8 (C-15); 47.5 (C-17); 53.5 (C-1); 80.2 (C-10); 104.4 (C-3); 142.9 (C-8); 213.7 (C-22). Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 314 [M]⁺ (56), 271 (15), 204 (100), 161 (22), 147 (20), 91 (18). Найдено, %: C 80.12; H 9.46. $C_{21}H_{30}O_2$. Вычислено, %: C 80.21; H 9.62.

Дегидратация полуацеталей 11 и 12 в AcOH. Смесь 1.0 г полуацетала **11** (3.3 ммоль) или **12** (3.0 ммоль) и 10 мл AcOH нагревают при 70°C в течение 30 мин. Затем AcOH быстро отгоняют в вакууме водоструйного насоса. Оставшееся желтое масло нейтрализуют насыщенным раствором Na_2CO_3 и экстрагируют 12 мл Et_2O (3 × 4 мл), экстракт промывают H_2O до pH 7, сушат над $MgSO_4$. После отделения осушителя фильтрат оставляют на свободное упаривание. В полученном затвердевшем остатке (около 0.8 г) основной продукт **16a** или **17** по данным ГЖХ/МС составляет 96%, то есть выход около 81%. Остаток растворяют в минимальном количестве EtOH при нагревании, выдерживают при 0°C, кристаллический осадок отфильтровывают.

(1S*,10S*,15S*,17S*)-9-Оксапентацикло-[15.2.1.0^{1,10}.0^{3,8}.0^{10,15}]эйкоз-3(8)-ен-20-он (16a). Выход 0.65 г (65%), бесцветные иглы, т. пл. 84–85°C (EtOH), ГЖХ/МС t_r 9.88. ИК спектр ν , cm^{-1} : 1694 (дигидропирановый цикл), 1746 (C=O). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.10–1.21 (1H, м, CH_2); 1.22–1.50 (6H, м, CH_2); 1.52–2.10 (17H, м, CH_2); 1.81–1.91 (1H, м, 15-CH); 2.24–

2.32 (1H, м, 17-CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 21.0; 21.6; 23.2; 23.3; 25.9; 26.2; 26.4; 27.1 (C-2); 27.4; 28.4 (C-2); 37.4 (C-15); 37.6 (C-16); 44.2 (C-17); 50.6 (C-1); 83.0 (C-10); 104.6 (C-3); 143.8 (C-8); 216.1 (C-20). Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 286 [M]⁺ (100), 188 (17), 149 (42), 91 (25), 55 (13). Найдено, %: C 79.60; H 8.96. $C_{19}H_{26}O_2$. Вычислено, %: C 79.68; H 9.15.

9-Оксапентацикло[15.4.1.0^{1,10}.0^{3,8}.0^{10,15}]докоз-3(8)-ен-22-он (17). Выход 0.67 г (71%), бесцветные иглы, т. пл. 153–154°C (EtOH). Идентифицирован с образцом соединения **17**, полученным при циклизации трикетона **3** в EtOH с HCl, определением температуры плавления смешанной пробы, а также данными ГЖХ/МС, спектров ИК и ЯМР.

Дегидратация полуацеталей 10–12 в сухом PhH в присутствии безводной щавелевой кислоты. Смесь 1.6 ммоль полуацетала **10–12**, 0.1 г (1.1 ммоль) безводной щавелевой кислоты в 10 мл сухого PhH кипятят в колбе с насадкой Дина–Старка в течение 2 ч (контроль методом ТСХ). Нейтрализуют концентрированным раствором Na_2CO_3 до pH >7, бензольный слой отделяют, водный экстрагируют PhH (2 × 3 мл), бензольные слои объединяют, промывают H_2O до pH 7, высушивают над $MgSO_4$, осушитель отфильтровывают, PhH отгоняют досуха. Остаток растворяют в минимальном количестве EtOH, выдерживают при 0°C, выпавший осадок отфильтровывают. В случае соединения **12** остаток очищают колоночной хроматографией на Al_2O_3 (элюент гексан). Получают соединения **15**, **16a**, **17** соответственно.

9-Оксапентацикло[15.3.1.0^{1,10}.0^{3,8}.0^{10,15}]генэйкоз-3(8)-ен-21-он (15). Выход 0.39 г (81%), бесцветные иглы, т. пл. 116–118°C (EtOH) (т. пл. 116–118°C^{5b}). Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.17–1.73 (15H, м) и 1.75–2.14 (11H, м, 13 CH_2); 2.28–2.38 (1H, м, 15-CH); 2.40–2.47 (1H, м, 17-CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 21.1; 21.7; 23.1; 23.2; 26.1; 27.0; 27.4; 27.9; 28.1; 32.1 (C-1); 35.6; 36.5; 38.0; 39.8 (C-15); 46.5 (C-17); 51.9 (C-1); 82.2 (C-10); 103.9 (C-3); 142.7 (C-8); 217.3 (C-21).

(1S*,10S*,15S*,17S*)-9-Оксапентацикло-[15.2.1.0^{1,10}.0^{3,8}.0^{10,15}]эйкоз-3(8)-ен-20-он (16a). Выход 0.35 г (78%), бесцветные иглы, т. пл. 84–85°C (EtOH). Идентифицирован с образцом **16a**, полученным нагреванием полуацетала **11** в AcOH, определением температуры плавления смешанной пробы, данными ГЖХ/МС, спектров ИК и ЯМР.

9-Оксапентацикло[15.4.1.0^{1,10}.0^{3,8}.0^{10,15}]докоз-3(8)-ен-22-он (17). Выход 0.30 г (60%), бесцветные иглы, т. пл. 153–154°C (EtOH). Идентифицирован с образцом **17**, полученным нагреванием полуацетала **12** в AcOH, определением температуры плавления смешанной пробы, данными ГЖХ/МС, спектров ИК и ЯМР.

Изомеризация и расщепление трикетонов 18–23 в EtOH в присутствии HCl (общая методика). В 1 мл EtOH растворяют 0.1 г трикетона **18–23**, добавляют 0.04 мл концентрированной HCl, выдерживают при 20°C в течение 24 ч. Состав изомеров трикетонов **18–23** и продуктов ретромихаэлевского расщепления реакционной смеси определяют по данным ГЖХ/МС (табл. 3).

Рентгеноструктурное исследование диастеромеров 16a,b выполнено на дифрактометре Bruker Карра АРЕХ2 (МоК α -излучение, λ 0.71073 Å, графитовый монохроматор) при температуре 200К. Кристаллы, пригодные для РСА, получены путем медленного упаривания этанольных растворов соединений **16a,b**. Полный набор рентгеноструктурных данных соединений **16a,b** депонирован в Кембриджском банке структурных данных (депоненты CCDC 989176 и CCDC 989177 соответственно).

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР ^1H и ^{13}C соединений **15**, **16a,b**, **17**, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Авторы благодарны Лаборатории молекулярного анализа Школы естественных наук Дальневосточного федерального университета за выполнение элементных анализов.

Список литературы

1. Акимова, Т.; Высоцкий, В.; Слабко, О. *1,5-Дикарбонильные соединения в органическом синтезе: получение, химическая специфика, синтетический потенциал*; Palmarium Academic Publishing, 2017.
2. (a) Тиличенко, М. Н. *Ежегодник Саратов. ун-та* **1954**, 500. (b) Colonge, J.; Dreux, J.; Delplace, H. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1956**, 1635. (c) Plešek, J.; Munk, P. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1957**, 22, 1596. (d) Birkofer, L.; Kim, S. M.; Engels, H. D. *Chem. Ber.* **1962**, 95, 1495. (e) Tilichenko, M. N. *J. Org. Chem. USSR* **1966**, 2, 1593. [*Журн. орган. химии* **1966**, 2, 1615.]
3. (a) Акимова, Т. И.; Косенко, С. В.; Тиличенко, М. Н. *Журн. орган. химии* **1990**, 26, 2456. (b) Акимова, Т. И.; Косенко, С. В.; Тиличенко, М. Н. *Журн. орган. химии* **1991**, 27, 2553. (c) Newton, G. M.; Hill, R. K. *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **1994**, C50, 1969. (d) Akimova, T. I.; Nesterov, V. V.; Antipin, M. Yu.; Vysotskii, V. I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1999**, 35, 1299. [*Химия гетероцикл. соединений* **1999**, 1491]. (e) Pilato, M. L.; Catalano, V. L.; Bell, T. W. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1525.
- (f) Иваненко, Ж. А.; Акимова, Т. И.; Герасименко, А. В. *Исследовано в России* **2001**, 1510.
4. (a) Akimova, T. I.; Kravchenko, N. S.; Denisenko, V. A. *Tetrahedron* **2008**, 64, 4204. (b) Kravchenko, N. S.; Denisenko, V. A.; Akimova, T. I. *Helv. Chim. Acta* **2009**, 92, 1282. (c) Akimova, T. I.; Kravchenko, N. S.; Gerasimenko, A. V.; Denisenko, V. A.; Vysotskii, V. I. *Tetrahedron Lett.* **2012**, 53, 5933.
5. (a) Akimova, T. I.; Ivanenko, G. A.; Vysotskii, V. I. *Russ. J. Org. Chem.* **2001**, 37, 1068. [*Журн. орган. химии* **2001**, 37, 1126.] (b) Akimova, T. I.; Kravchenko, N. S.; Denisenko V. A. *Tetrahedron* **2008**, 64, 9548. (c) Akimova, T. I.; Soldatkina, O. A.; Ivanenko, G. A.; Savchenko, V. G. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, 53, 720. [*Журн. орган. химии* **2017**, 53, 710.] (d) Loza, V. V.; Valiullina, Z. R.; Miftakhov, M. S. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2021**, 70, 1. [*Изв. АН, Сер. хим.* **2021**, 1.]
6. Blinokhvatov, A. F.; Markovtseva, O. V.; Nikolaeva, M. N. *Chem. Heterocycl. Compd.* **1992**, 28, 266. [*Химия гетероцикл. соединений* **1992**, 320.]
7. Akimova, T. I.; Kaminsky, V. A.; Svistunova, I. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2005**, 41, 1374. [*Химия гетероцикл. соединений* **2005**, 1637.]
8. (a) Miyabe, H. *Molecules* **2015**, 20, 12558. (b) da Silva Magalhães Forezi, L.; Marra, R. K. F.; de Carvalho da Silva, F.; Ferreira, V. F. *Curr. Org. Synth.* **2017**, 14, 929. (c) Maia, M.; Soares Pereira Resende, D. I.; Durães, F.; de Magalhães Pinto, M. M.; Sousa, E. *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, 210, 113085.
9. Parrera, C.; Pascual, J. *An. Quim. (1968–1979)* **1968**, 64, 729.
10. (a) Ghahsare, A. G.; Nazifi, Z. S.; Nazifi, S. M. R. *Curr. Org. Synth.* **2019**, 16, 1071. (b) Kushida, Y.; Nagano, T.; Hanaoka, K. *Analyst* **2015**, 140, 685. (c) Shabir, G.; Saeed, A.; Channar, P. A. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2018**, 15, 166.
11. (a) Adesogan, E. K.; Taylor, D. A. H. *Chem. Commun. (London)* **1967**, 225. (b) Jimenez, A.; Villarreal, C.; Toscano, R. A.; Cook, M.; Arnason, J. T.; Bye, R.; Mata, R. *Phytochem.* **1998**, 49, 1981. (c) Naidoo, D.; Mulholland, D. A.; Randrianarivelosia, M.; Coombes, P. H. *Biochem. Syst. Ecol.* **2003**, 31, 1047.
12. Faber, J. M.; Eger, W. A.; Williams, C. M. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 8913.
13. Julia, S.; Varech, D. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1959**, 1127.
14. (a) Buchanan, G. L.; Curran, A. C. W.; McCrae, J. M.; Mclay, G. W. *Tetrahedron* **1967**, 23, 4729. (b) Buchanan, G. L.; Young, G. A. R. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1973**, 2404.