

На правах рукописи



ТАГИРОВ АРТУР РИНАТОВИЧ

**АДДУКТЫ МИХАЭЛЯ ЛЕВОГЛЮКОЗЕНОНА С ЦИКЛОГЕКСАНОМ И
ТЕТРАЛОНОМ: СВОЙСТВА, ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В СИНТЕЗЕ НОНАНО-9-
ЛАКТОНОВ**

02.00.03 – Органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Уфа – 2020

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении Уфимском федеральном исследовательском центре Российской академии наук (в лаборатории фармакофорных циклических систем Уфимского Института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук (УФИХ УФИЦ РАН))

Научный руководитель:

Файзуллина Лилия Халитовна

кандидат химических наук, доцент, старший научный сотрудник лаборатории фармакофорных циклических систем Уфимского Института химии – обособленного структурного подразделения Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук

Официальные оппоненты:

Самет Александр Викторович

доктор химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории медицинской химии Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института органической химии им. Н. Д. Зелинского Российской академии наук

Чанышева Алия Рафаэлевна

кандидат химических наук, доцент, доцент кафедры биохимии и технологии микробиологических производств Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уфимский государственный нефтяной технический университет»

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук, г. Новосибирск

Защита диссертации состоится «24» июня 2020 года в 16⁰⁰ час. на заседании диссертационного совета Д 002.198.02 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук по адресу: 450054, Республика Башкортостан, г. Уфа, проспект Октября, 69 (УФИХ УФИЦ РАН, конференц-зал). Тел./факс: (347) 2356066. E-mail: dissovetioh@anrb.ru.

С диссертацией и авторефератом диссертации можно ознакомиться в научной библиотеке Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук и на официальном сайте Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук (ufaras.ru) по адресу: http://ufaras.ru/wp-content/uploads/2020/03/2020_4_TagirovAR_disser-1.pdf

Автореферат разослан «___» _____ 2020 г.

И.о. ученого секретаря диссертационного совета Д 002.198.02
доктор химических наук, профессор



Валеев Ф.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Один из первых аддуктов Михаэля левоглюкозенона и циклоалканонов получен в начале 80-х годов прошлого столетия взаимодействием левоглюкозенона с α -метилциклогексаноном. Незначительные выходы полученной смеси диастереомеров заставили отказаться от первоначальной идеи использования аддуктов в синтезе карбоциклических соединений, в частности производных инданона. В последующем эта реакция Михаэля реализована путем использования енаминов циклоалканонов, что позволило разработать на базе полученных аддуктов Михаэля схему синтеза хиральных лактонов среднего и большого размеров. В этом направлении раскрытия синтетических возможностей аддуктов Михаэля левоглюкозенона и циклоалканонов в синтезе циклических эфиров остался круг вопросов, касающийся синтеза лактонов, содержащих в своей структуре ароматические фармакофорные группы. К биологически активным соединениям подобного строения, например, относятся такие яркие представители, как антибиотики зеараленон, радицикол или новые цитотоксические салицилигаломиды, оксимидины.

Особенностью строения аддуктов Михаэля левоглюкозенона и циклоалканонов является то, что они сочетают в своей структуре циклоалканоновый фрагмент и остаток углеводного остова, соединенных ковалентной С-С-связью и в отличие от гликозидов, эти соединения привлекательны также и для разработки методов получения хиральных карбоциклических соединений, в частности, спиропроизводных или практически важных терпеноидов.

Решение этих актуальных вопросов требует детального исследования свойств этих соединений, что удобно осуществить на основе доступного представителя этого ряда – аддукта Михаэля левоглюкозенона и циклогексанона; в особенности это касается изучения возможностей дифференциации карбонильных групп, а также внутримолекулярных превращений.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Уфимского института химии Российской академии наук по теме: «Направленные синтезы биоактивных природных соединений и аналогов» (№ 01201152193), «Разработка методов получения хиральных циклических соединений на основе 1,6-ангидросахаридов» (№ 01201458027), при финансовой поддержке ФЦП «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России на 2009-2013» (госконтракт №14.740.11.0367), РФФИ (гранты № 11-03-97024-р_поволжье_а, №14-03-97007-р_поволжье_а, №14-03-31367 мол_а, №17-43-020166-р_а), программы Президиума РАН «Разработка методов получения химических веществ и создание новых материалов».

Степень разработанности темы. Левоглюкозенон – бициклический енон углеводной природы, помимо сопряженной системы, содержит альдегидную функцию, защищенную виц-диольной группировкой. Установлено, что небольшая функционально насыщенная молекула высокореакционноспособна в реакциях

Дильса-Альдера, 1,2- и 1,4-присоединения и вступает во многие превращения, характерные алкенам и карбонильным соединениям. Эти реакции хорошо разработаны и используются при получении хиральных матриц в синтезах природных соединений. Единичные попытки получения аддуктов Михаэля левоглюкозенона и α -метилциклогексанона оказались неудачными и по этой причине химия этих производных левоглюкозенона мало изучена. В нашей лаборатории удалось разработать эффективные способы получения аддуктов Михаэля левоглюкозенона и циклоалканонов; следующим этапом исследований в данной области является изучение свойств и раскрытие синтетического потенциала этих соединений.

Цель диссертационного исследования. Разработка методов получения нонано-9-лактонов, конденсированных с ароматическим или δ -лактонным фрагментами на основе изучения химических свойств аддуктов Михаэля левоглюкозенона и циклогексанона.

Основные задачи данного исследования.

1. Дифференциация кетогрупп в аддуктах Михаэля левоглюкозенона и циклогексанона.
2. Разработка способов внутримолекулярной альдольной конденсации.
3. Разработка новых методов раскрытия 1,6-ангидромостика в левоглюкозеноне и его производных.
4. Использование производных аддуктов Михаэля левоглюкозенона и циклогексанона как новых хиральных вспомогательных соединений.
5. Синтез нонано-9-лактонов, конденсированных с ароматическим и δ -лактонным фрагментами.

Научная новизна. Разработаны способы дифференциации кетогрупп в аддуктах Михаэля левоглюкозенона и циклогексанона: более активной является кетогруппа углеводного остатка в реакциях кетализации с образованием диметилкеталей и диоксоланов, дихлорметиленирования по Виттигу-Кори, получения оксиранов по Кори-Чайковскому. Предложен новый способ раскрытия 1,6-ангидромостика с избирательным восстановлением ацетальной функции в левоглюкозеноне и его производных. Разработаны условия каскадной реакции «1+2» - Михаэля-Мукаями левоглюкозенона и енолсилилового эфира циклогексанона, благодаря содействию циклогексанонового фрагмента в промежуточном аддукте Михаэля нуклеофильной атаке 2-ой молекулой енолэфира по ацетальному центру. Разработана реакция внутримолекулярного кросс-сочетания аддуктов Михаэля левоглюкозенона и циклогексанона. В направлении синтеза практически важных биологически активных лактонов, конденсированных с ароматическим фрагментом, осуществлен синтез бензонано-9-лактона с использованием аддуктов Михаэля левоглюкозенона и тетралона. Предложен новый способ получения хиральных *вици*-диолов путем алкилирования гликолевого альдегида, защищённого по гидроксильной группе в виде смешанного кетала - 2-[(4a'S,6a'S,10a'R,10b'R)-

октагидроспиро[1,3-диоксолан-2,2'-пирано[2,3-с]хромен]-6а'(1'Н)-илокси]этанола - с последующим выделением антиподов *виц*-диолов. Разработаны методы модификации углеводного остатка в производных аддуктов Михаэля левоглюкозенона и циклогексанона в δ -лактон с получением его аннелированного с нонанолидом производного.

Теоретическая и практическая значимость. Впервые установлена возможность стереоконтролирующего влияния на превращения спиртовой компоненты в γ -положении от хирального центра в кетале. Обнаружена зависимость прочности С-С-связи по отношению к хромовым окислителям от природы заместителя в γ -положении в (4a*S*,6a*S*,10a*R*,10b*R*)-6a-гидроксидекагидропирано[2,3-с]хромен-2(3H)-оне и (4a'*S*,6a'*S*,10a'*R*,10b'*R*)-6a'-метоксиоктагидро-1'Н-спиро[[1,3]диоксолан-2,2'-пиран[2,3-с]хромен]-3'(10b'Н)-оне. На основе аддуктов Михаэля левоглюкозенона и 2-тетралона получен бензонанолид, проявивший биологическую активность против раковых клеток почки человека и фунгистатическое действие в отношении к грибам *Rhizoctonia solani*. Для использования в лабораторной практике разработан новый способ раскрытия 1,6-ангидромостика с избирательным восстановлением ацетальной функции в левоглюкозеноне и его производных. Спектральные характеристики полученных соединений представляют справочный материал при идентификации соединений.

Методология и методы исследования. В ходе выполнения работы использовались современные методы органического синтеза. Выделение и очистка соединений осуществлялись методами экстракции, хроматографии и кристаллизации. В работе использовались физико-химические методы установления структуры и чистоты химических соединений: ЯМР, ИК-спектроскопия, масс-спектрометрия и элементного анализа.

Положения выносимые на защиту:

Синтез нонано-9-лактонов, конденсированных с ароматическим или δ -лактонным фрагментами на основе аддуктов Михаэля левоглюкозенона и циклогексанона. Внутримолекулярная карбоциклизация и дифференциация кетогрупп в аддуктах Михаэля левоглюкозенона и циклогексанона.

Новый метод раскрытия 1,6-ангидромостика в левоглюкозеноне и его производных действием NaI - TMSCl.

Степень достоверности обеспечена тщательностью проведения эксперимента и применением современных физико-химических методов исследования структур. Строение всех впервые полученных веществ доказано методами ^1H -, ^{13}C - ЯМР, ИК-спектроскопии, в том числе с привлечением двумерных гомо- и гетероядерных экспериментов (^1H - ^1H COSY, ^1H - ^1H NOESY, ^1H - ^{13}C HMBC, ^1H - ^{13}C HSQC), масс-спектрометрии и метода PCA.

Апробация работы. Материалы диссертационной работы доложены на XXVIII Международной научно-технической конференции «Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии» (г. Уфа, 2014 г.), IX Всероссийской

научной интернет-конференции «Интеграция науки и высшего образования в области био- и органической химии и биотехнологии» (г. Уфа, 2015 г.), X Всероссийской научной интернет-конференции «Интеграция науки и высшего образования в области био- и органической химии и биотехнологии» (г. Уфа, 2016 г.), II Всероссийской молодежной конференции "Достижения молодых ученых химические науки" (г. Уфа, 2017 г.).

Публикации. По материалам диссертации опубликованы 8 статей в российских научных журналах, рекомендованных ВАК, тезисы 5 докладов на конференциях.

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии в проведении синтетических экспериментов, обработке экспериментальных данных, анализе и интерпретации полученных результатов, приведенных в диссертационной работе, подготовке научных статей, тезисов к публикации, апробации работы и написании диссертации.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 143 страницах, включает 5 рисунков, 6 таблиц и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, выводов, списка литературы (144 библиографических ссылок).

Благодарность. Автор выражает глубокую благодарность доктору химических наук, профессору, заведующему лабораторией фармакофорных циклических систем УфИХ УФИЦ РАН Валееву Фариду Абдулловичу за постоянное внимание и помощь при выполнении и оформлении работы.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

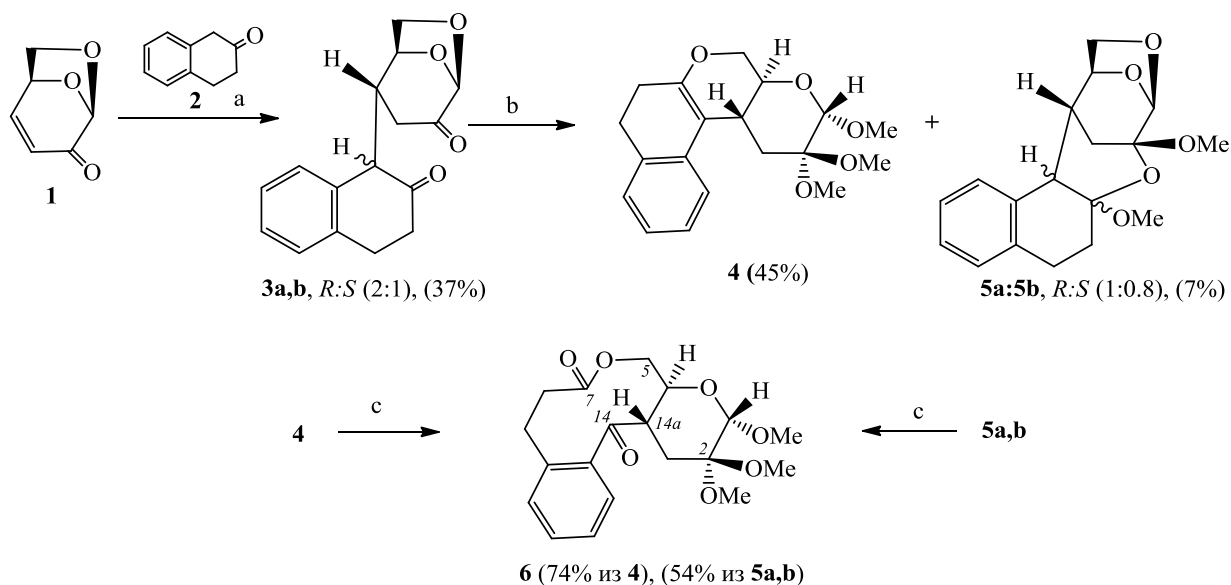
Во «**Введении**» обоснована актуальность темы диссертации, сформулирована цель исследования, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы. Глава 1 «**Литературный обзор**» включает обобщение литературных данных по синтезам карбоциклических соединений и лактонов из углеводов. В главе 2 «**Обсуждение результатов**» представлены результаты выполненного исследования, осуществлен анализ строения впервые полученных веществ. Глава 3 «**Экспериментальная часть**» содержит методики синтеза и физико-химические характеристики новых соединений.

1.1 Левоглюкозенон в синтезе хирального бензононано-9-лактона

С целью разработки подходов к синтезу соединений, подобных макролидным антибиотикам ди-*O*-метилкурвуларина, зеараленону, цитотоксическим природным салицилигаламидам или оксимидинам, центральным фрагментом структуры которых является конденсированный с нонано-9-лактоном бензол, мы использовали аддукты Михаэля левоглюкозенона и тетралона.

Известно, что реакция Михаэля левоглюкозенона с карбонильными соединениями в присутствии H_2O или в протонных растворителях под действием сильных оснований таких как, например, MeONa , NaOH сопровождается протеканием конкурирующей реакции – олигомеризации. Для исключения образования побочных продуктов реакцию левоглюкозенона **1** и тетралона **2** проводили при 0°C в CH_2Cl_2 в присутствии тетраметилгуанидина (TMG) и получили аддукты Михаэля **3a,b** (схема 1) с выходом 37%. Раскрытие 1,6-ангидромостики в соединениях **3a,b** обработкой HCl-MeOH привело к кеталам **4** и **5a,b**.

Схема 1



Реагенты и условия: а) TMG, CH_2Cl_2 ; б) HCl-MeOH ; в) PCC, CH_2Cl_2 .

Расщепление двойной связи в енол-эфире **4** осуществили действием пиридинийхлорхромата (PCC) и с выходом 74% получили целевой лактон **6**, аннелированный бензольным кольцом и пирановым фрагментом.

Строение лактона **6** подтверждается сигналами четвертичных углеродов C^7 при 170.18 м.д., C^{14} при 203.88 м.д. и C^2 при 96.58 м.д., а также корреляционными взаимодействиями H^5/C^7 , $\text{H}^{14a}/\text{C}^{14}$ в спектре $^1\text{H}-^{13}\text{C}$ НМВС.

Обработка смеси дикеталей **5a,b** PCC так же, как и в случае с изомерными аддуктами Михаэля левоглюкозенона и циклогексанона привела к аналогичному результату – образованию лактона **7** с выходом 54%. По всей вероятности, в условиях реакции происходит раскрытие 1,6-ангидромостики и перекетализация диметилкеталей **5a,b**. Превращение завершается расщеплением С-С-связи и образованием лактона **6**.

Биологические исследования лактона **6** на клетках 60 линий 9 различных опухолей человека обнаружили его цитотоксическую активность*. Так, в отношении

*Исследование проводили в Национальном институте рака США на клетках 60 линий 9 различных опухолей человека и оценивали в соответствии с системой скрининга противоопухолевых веществ.

клеток *UO-31* (рака почек) обнаружена способность лактона **6** (при концентрации 100 мкМ в ДМСО) угнетать рост данного типа клеток на 18%.

На основе разработанной ранее методологии синтеза лактонов среднего и большого размеров циклов получено соединение гибридной структуры, сочетающее фармакофорные фрагменты декарестриктинов, салицилигаламидов и оксимидинов.

1.2 Дифференциация кетогрупп в аддуктах Михаэля левоглюкозенона и циклогексанона

Аддукты Михаэля левоглюкозенона и циклоалканонов перспективны для использования не только в синтезе гетероциклических продуктов, но и для получения карбоциклических соединений, например, биологически активных терпеноидов.

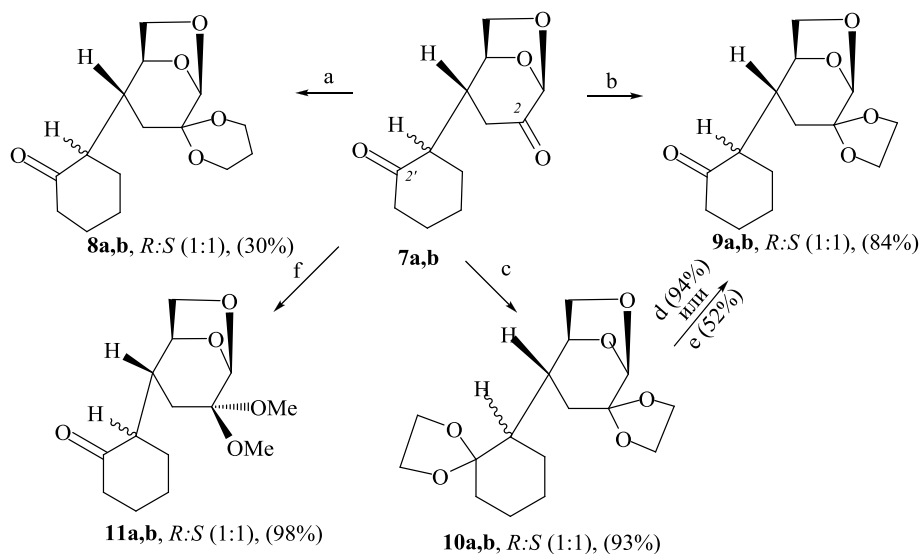
Как известно, стерически незатрудненные δ -дикетоны достаточно гладко претерпевают внутримолекулярные превращения альдольного типа или ацилоиновой конденсации. Циклические кетоны с α -боковой γ -кетонной цепью в случае альдольной конденсации приводят к образованию бициклических производных с карбонильным мостиком, расщепление которого открывает путь к карбоциклическим соединениям различных размеров – базовых субстратов для разработки синтеза практически важных терпеноидов. Стерическая загруженность в аддуктах Михаэля левоглюкозенона и циклоалканонов создаёт значительные затруднения в реализации превращений альдольного типа. Поэтапное устранение стерического противодействия внутримолекулярным превращением аддукта, а также создание альтернативных центров конденсации, является перспективным направлением разработки для новых путей получения хиральных карбоциклических производных на основе аддуктов Михаэля и циклоалканонов. Решение этих вопросов требует изучения химических свойств аддуктов Михаэля как полифункциональных соединений, обладающих одинаковыми функциональными группами, что удобно осуществить на основе одного типичного представителя этого ряда соединений – аддукта левоглюкозенона и циклогексанона **7a,b**.

Для создания задела в этом направлении в первую очередь мы изучили возможность дифференцированной защиты кетогрупп. К сожалению, кипячение раствора дикетонов **7a,b** в этиленгликоле-бензоле в присутствии каталитических количеств *p*-TsOH неконтролируемо приводит к образованию бидиоксоланов **10a,b** (схема 2).

После замены этиленгликоля на 1,3-пропандиол в этих условиях превращение сопровождалось значительным осмолением и образованием смеси, из которой выделены монодиоксаны **8a,b** с выходом 30%. С другой стороны, реакция аддуктов **7a,b** со стехиометрическим количеством этиленгликоля при 0 °С в присутствии $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ сопровождается блокированием только C^2 -кетогруппы и за короткое время (порядка 3 минут) приводит к получению диоксоланов **9a,b**.

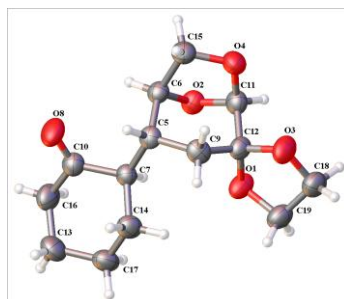
Строение диоксоланов **9a,b** установлено методом спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C , а структура диастереомера **9a** доказана рентгенографическими исследованиями* (рисунок 1).

Схема 2



Реагенты и условия: а) (CH₂)₃(OH)₂, *p*-TsOH, C₆H₆; б) (CH₂OH)₂, BF₃·Et₂O; в) (CH₂OH)₂, C₆H₆, *p*-TsOH, кип.; д) PRTs, C₆H₆; е) ТИБА, C₆H₅CH₃, 80°C; ф) MeOH, *p*-TsOH.

Гидролизом бидиоксоланов **10a,b** в присутствии каталитических количеств PRTs в бензоле путем перемешивания их растворов при комнатной температуре удалось получить монодиоксоланы **9a,b** с выходом 94%. Обработка соединений **10a,b** триизобутилом алюминия (ТИБА) привела к тем же диастереомерам **9a,b**, но с выходом 52%.

Рисунок 1 – Строение соединения **9a**, установленное методом РСА

Достаточно простым дифференцирующим кетогруппы превращением оказалась реакция получения диметилкеталей **11a,b**, протекающая эффективно и региоспецифично.

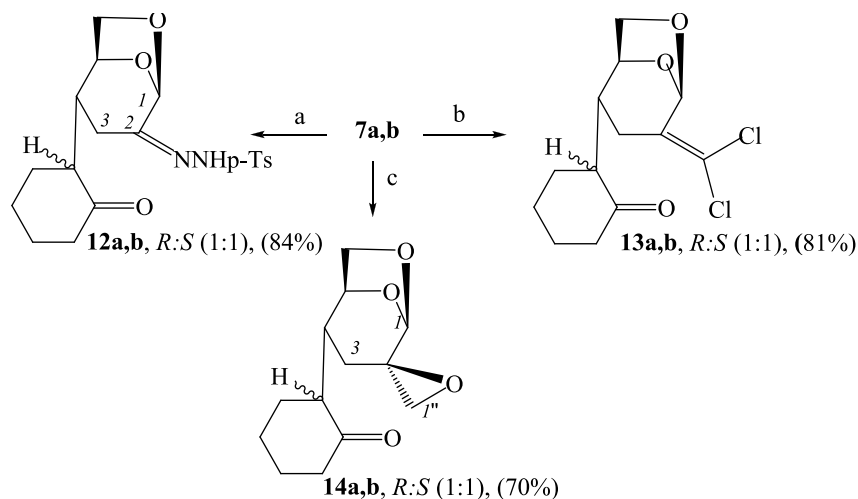
Взаимодействие diketонов **7a,b** с тозилгидразином в метаноле (схема 3) привело к гидразонам **12a,b** с выходом 84%, а реакция Виттига-Кори – к дихлорпроизводным **13a,b**.

*Автор выражает благодарность д.х.н., профессору, заведующему лабораторией структурной химии ИНК УФИЦ РАН Халилову Л.М.

Следует отметить, что эти превращения по кетогруппе углеводного фрагмента протекают очень быстро (2-3 мин), что, по всей вероятности, связано с бóльшей электронодефицитностью кетогруппы в углеводном фрагменте вследствие $-I$ -эффекта α -ацетального центра.

Доказательством присоединения тозилгидразина и метиленовой группы только к карбонильному атому C^2 служат корреляционные пики H^3/C^2 и H^1/C^2 в спектрах НМВС.

Схема 3



Реагенты и условия: а) $NH_2NH-p-TsOH$, MeOH; б) PPh_3 , CH_3CN , CCl_4 , $0^\circ C$; в) NaH, DMSO, THF, Me_3SOI .

С высокой региоселективностью протекает образование оксирановых производных **14a,b** из дикетонов **7a,b** с использованием диметилсульфонийметилита.

Таким образом, установлено, что карбонильные группы в аддуктах Михаэля левоглюкозена и циклогексанона по своей природе не равноценны: более реакционноспособной является кетогруппа углеводного остатка.

1.3 Кросс-альдольные реакции левоглюкозена и его производных с циклогексенолэфиром

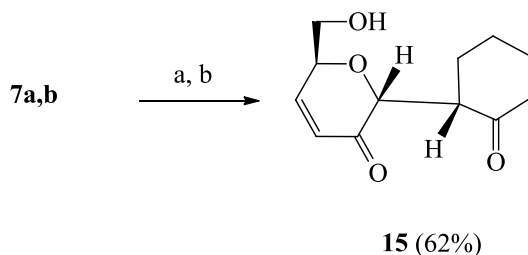
Аддукты Михаэля левоглюкозена и циклогексанона являются 1,5-дикетонами, обладающими к тому же латентной альдегидной функцией, что позволяет рассматривать их как соединения, склонные к внутримолекулярным превращениям альдольного типа.

Известно, что аддукты левоглюкозена и линейных β -дикарбонильных соединений под действием оснований в результате внутримолекулярной альдольной конденсации превращаются в производные циклогексанона. Трансформации подобного типа для аддуктов Михаэля и циклоалканонов, хотя и проблематичны, но привлекательны в плане выхода к хиральным карбоциклам заданного размера через полициклические интермедиаты, содержащие карбонильные мостики. Попытка

применения сверхвысокого статического давления, тем не менее, привела к реализации только межмолекулярной альдольной конденсации, которую не удавалось осуществить в других условиях.

Одним из возможных путей внутримолекулярной альдольной реакции рассматриваемых аддуктов представляется реакция Мукаямы с участием кетогруппы циклогексанонового фрагмента и ацетального центра.

Схема 4



Реагенты и условия: а) LDA, DME, Et₃N, TMSCl; б) TiCl₄, -78°C, CH₂Cl₂.

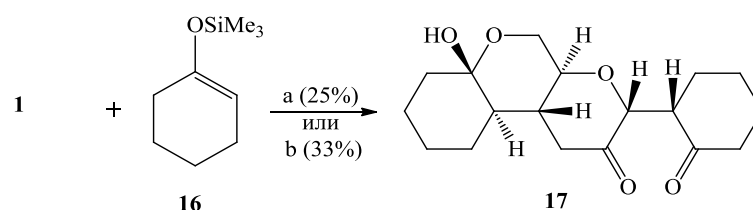
Для изучения этого направления дикетоны **7a,b** вначале в условиях получения кинетического енол-эфира обработали LDA-TMSCl, затем – TiCl₄ (схема 4).

В результате превращений получили продукт миграции циклогексанонового фрагмента к ацетальному центру с раскрытием 1,6-ангидромоностика и регенерацией еноновой системы левоглюкозенона – гидроксидикетон **15** с выходом 62%.

Таким образом, превращение реализуется с участием ацетального центра и, судя по выходу, в определенной степени согласованно через стадии альдольной конденсации – ретро-реакции Михаэля.

Прямое взаимодействие левоглюкозенона **1** и енолсилилового эфира **16** в условиях реакции Мукаямы привело к образованию аддукта Михаэля-Мукаямы **17** (схема 5).

Схема 5

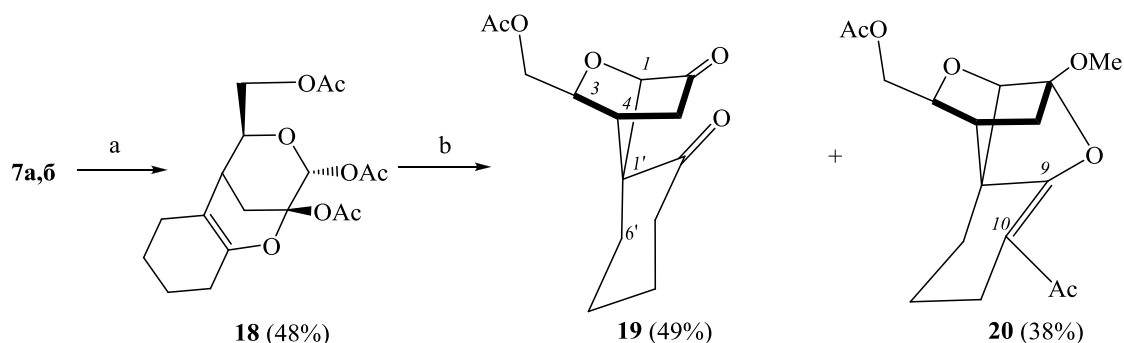


Реагенты и условия: а) SnCl₄, -78°C, CH₂Cl₂; б) TiCl₄, -78°C, CH₂Cl₂.

Невысокие выходы, по всей вероятности, являются следствием недостаточного количества TMS-эфира **16**. Действительно, введение в реакцию 3-х эквивалентов TMS-эфира **16** привело к увеличению выхода [1+2] аддукта до 69%.

С целью получения такого производного левоглюкозенона, в котором реакционные центры «подтянуты» друг к другу, смесь диастереомеров **7a,b** обработали As₂O-ZnCl₂ и получили енолэфир **18** с выходом 48%.

Действительно, обработка енолэфира **18** SnCl₄ в условиях реакции Мукаямы привела к образованию двух спирапов **19** и **20** с общим выходом 87% (схема 6).

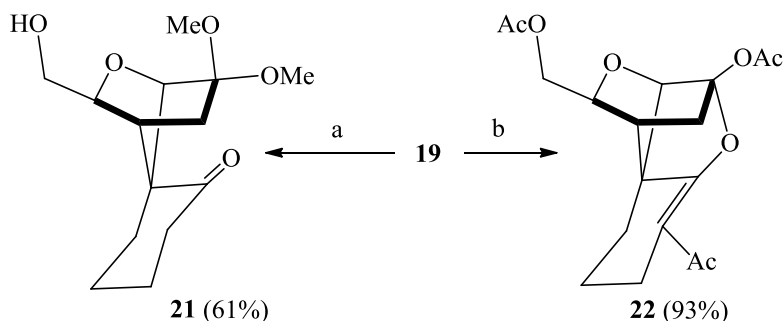


Реагенты и условия: а) Ac_2O , ZnCl_2 , 0°C ; б) SnCl_4 , -78°C , CH_2Cl_2 .

На образование спироидона **19** в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C указывают сигналы четвертичного $\text{C}^{1'}$ при 65.47 м.д., C^1 при 83.51 м.д. с H^1 при 3.88 м.д. и C^4 при 41.08 м.д. с H^4 при 2.91 м.д.

В спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C спирокетала **20** сигналы углеродных атомов кетогруппы ацетильного и $-\text{C}^9=\text{C}^{10}$ проявляются при 196.99 м.д., 110.94 м.д. и 161.34 м.д. соответственно.

Можно предположить, что соединение **20**, как продукт более глубокого превращения, может образоваться из спироидона **19**. Попытка вызвать эту реакцию действием 5%-ого раствора HCl в MeOH на дикетон **19** привела к получению диметилкетала **21** (схема 7).



Реагенты и условия: а) HCl/MeOH , 0°C ; б) Ac_2O , ZnCl_2 , 0°C .

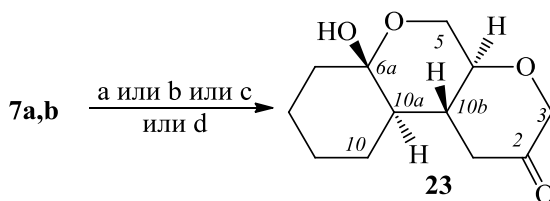
С другой стороны, обработка спироидона **19** Ac_2O в присутствии ZnCl_2 (схема 7), действительно, привела к триацетату **22**, подобному по своему строению спирокеталу **20** с тем отличием, что вместо метоксигруппы енолэфирного фрагмента в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C фиксируется ацетоксигруппа.

Таким образом, альдольная реакция Мукаями аддукта Михаэля левоглюкозенона и циклогексанона реализуется путем внутримолекулярного взаимодействия α -углеродного атома циклогексанонового фрагмента с ацетальным центром в отличие от межмолекулярной реакции при сверхвысоком давлении.

1.4 Раскрытие 1,6-ангидромостики с избирательным восстановлением ацетальной функции в левоглюкозеноне и его производных

Для получения лактонов среднего и большого размеров из аддуктов Михаэля левоглюкозенона и циклоалканонов ключевой стадией является раскрытие 1,6-ангидромостики действием HCl/MeOH. Учитывая тот факт, что в результате этой реакции выход продуктов ниже среднего (24-53%) мы изучили альтернативные возможности раскрытия 1,6-ангидромостики в дикетонах **7a,b**. С этой целью аддукты Михаэля **7a,b** были обработаны известным способом Me₃SiI в толуоле (схема 8). В результате реакции нами было обнаружено, что в случае дикетонов **7a,b** раскрытие 1,6-ангидромостики сопровождается блокированием кетогруппы циклогексанового фрагмента в полукеталь и восстановлением ацетального центра с образованием пиран-3-она **23** с выходом 32%. При замене растворителя на ацетонитрил выход продукта **23** удалось увеличить до 49%, а при обработке дикетонов **7a,b** Me₃SiCl-NaI в ацетонитриле и 0°C выход пиран-3-она **23** составил 89%.

Схема 8



Реагенты и условия: а) TMSI, C₆H₅CH₃; б) TMSI, CH₃CN; в) TMSiCl/NaI, CH₃CN, 0°C; г) HI, AcOH.

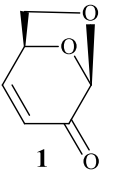
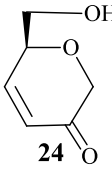
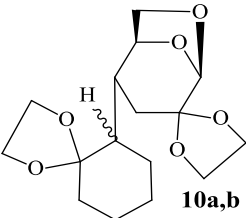
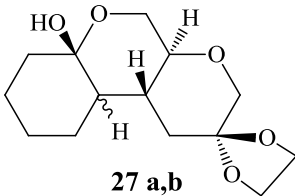
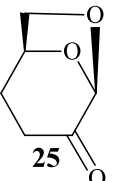
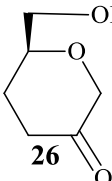
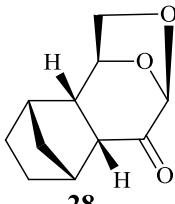
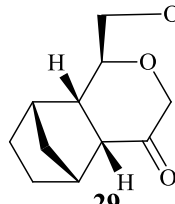
Восстановление пиранозного цикла в пиран, по всей вероятности, происходит аналогично действию HI на α-дикетоны.

Действительно, обработка дикетонов **7a,b** HI в AcOH привела к пиран-3-ону **23** с выходом 20%, что дает основание предположить о протекании процесса по механизму галофильной реакции.

Строение полученных пиран-3-онов установлено на основании спектров ЯМР ¹H и ¹³C и представлено на примере соединения **23**. Так, характеристичными сигналами, указывающими на наличие –CH₂-O- фрагмента, являются химические сдвиги H₂³ при 4.15 м.д. и 3.97 м.д. с геминальной константой ²J 16.1 Гц. Малая КССВ между H^{10a} и α-H¹⁰, равная 2.6 Гц и большая ³J 11.0 Гц между H^{10a} и β-H¹⁰, служат доказательством R-конфигурации C^{10a}-центра. NOE-взаимодействие H^{10b} с β-H⁵ и последнего, в свою очередь, с C^{6a}-OH свидетельствуют об S-конфигурации C^{6a}-центра.

Мы изучили возможности этого превращения на левоглюкозеноне **1** и некоторых его производных. Результаты реакций представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Раскрытие 1,6-ангидромостика действием $\text{Me}_3\text{SiCl-NaI}$ в CH_3CN при 0°C

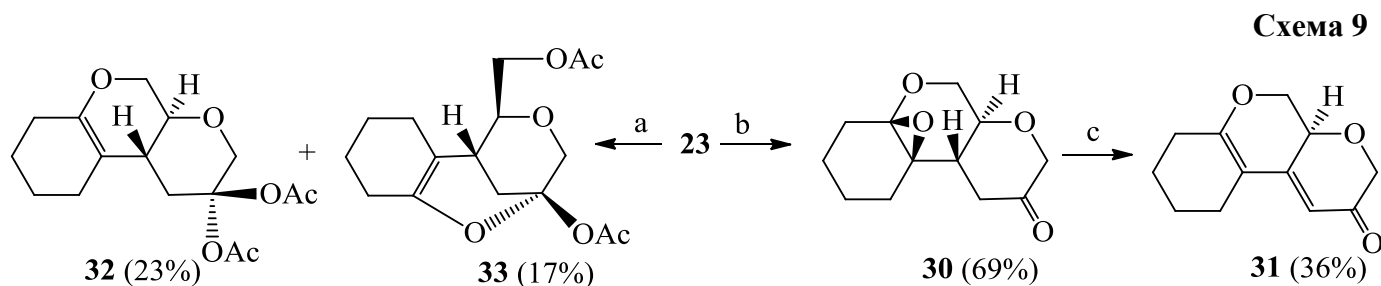
№ п/п	Субстрат	Продукт	Выход, (%)	№ п/п	Субстрат	Продукт	Выход, (%)
1			84	3			62
2			34	4			73

Таким образом, разработан новый способ раскрытия 1,6-ангидромостика в левоглюкозеноне и его производных, протекающий восстановлением ацетальной функции с образованием пиранонов.

1.5 Полукеталь **23** как хиральное вспомогательное соединение

По своему строению полукеталь **23** является подходящим объектом для изучения возможности использования его в качестве вспомогательного хирального соединения путем этерификации терминальными виц-алкилдиолами в диастереомерные смешанные кетали, разделение которых с последующим гидролизом позволит получить антиподы. К сожалению, попытка кипячения раствора полукетала **23** и 1,2-пентандиола в бензоле в присутствии *p*-TsOH оказалась безуспешной. Альтернативная возможность состоит в использовании 1,6-ангидромостика для его превращения в альдегидную функцию с последующей этерификацией в смешанный асимметричный ацеталь.

Для реализации этой возможности необходимо осуществить окисление гидроксильной группы 1,6-ангидромостика углеводного остатка до альдегида (схема 9).



Реагенты и условия: а) Ac_2O , ZnCl_2 , 0°C ; б) $(\text{COCl})_2$, Et_3N , DMSO , CH_2Cl_2 ; в) CF_3COOH .

Однако, при окислении спиртового фрагмента непосредственно в полукетале **23** по Сверну произошло образование оксирана **30** (схема 9).

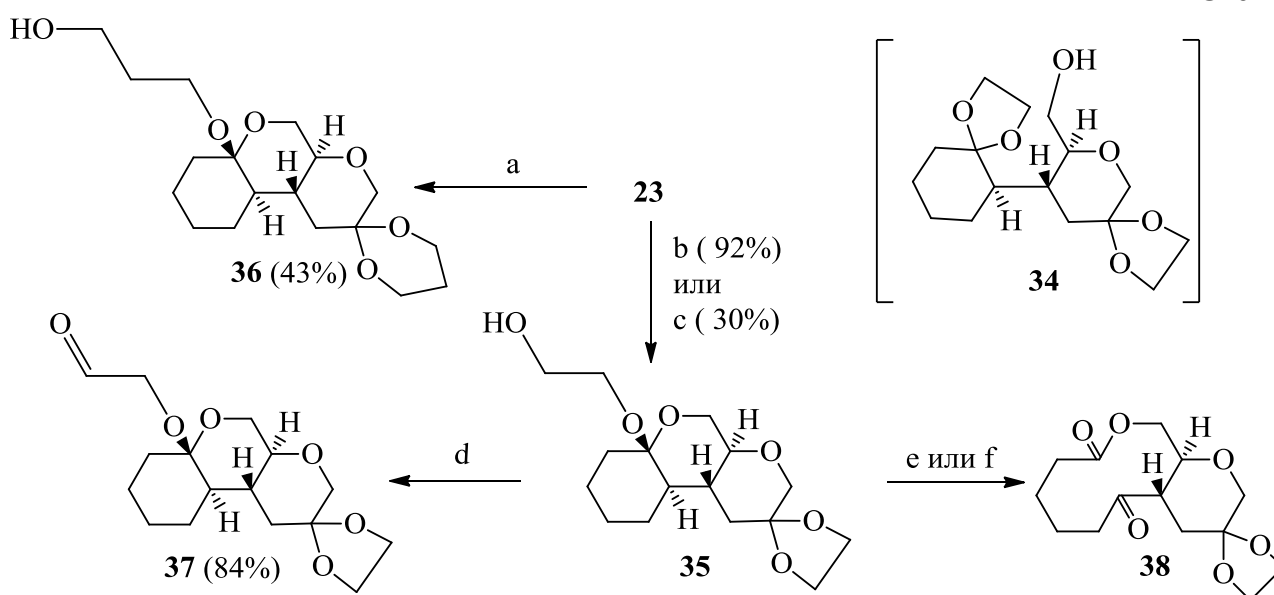
Очевидно, в условиях реакции вначале протекает α -хлорирование полукетала и после обработки Et_3N происходит замыкание в оксиран **30**.

Попытка раскрытия оксирана **30** в соответствующий виц-диол путем обработки CF_3COOH привела к образованию диенена **31**, по всей вероятности вследствие высокой лабильности промежуточного виц-диола за счёт тенденции к образованию диеновой сопряжённой системы. Ацетолиз полукетала **23** под действием $\text{Ac}_2\text{O-ZnCl}_2$ сопровождается образованием енол-эфира **33** и ацилала **32**.

Предполагалось изучить обходной путь – перевести полученный полукеталь **23** в бис-диоксолан **34** путем кипячения его раствора с этиленгликолем в бензоле в присутствии *p*-TsOH или обработкой $(\text{CH}_2\text{OH})_2\text{-CH}_3\text{CN}$ в присутствии щавелевой кислоты. Превращение реализовать не удалось и вместо этого в обоих случаях из реакционной смеси выделили смешанный кеталь **35** с выходами 30% и 92% соответственно. Реакция с 1,3-пропандиолом, протекающая при кипячении полукетала **23** в бензоле в присутствии *p*-TsOH, привела к кеталю **36** аналогичного строения (схема 10).

Смешанный кеталь **35** представляет собой соединение, содержащее синтетически удобную виц-диольную двухуглеродную частицу и объемный фрагмент, возможности влияния которого на стереохимический результат превращений этой частицы представляет интерес в направлении разработки нового хирального реагента. С этой целью мы изучили возможности наведения оптической активности в продукте алкилирования его альдегидного производного.

Схема 10

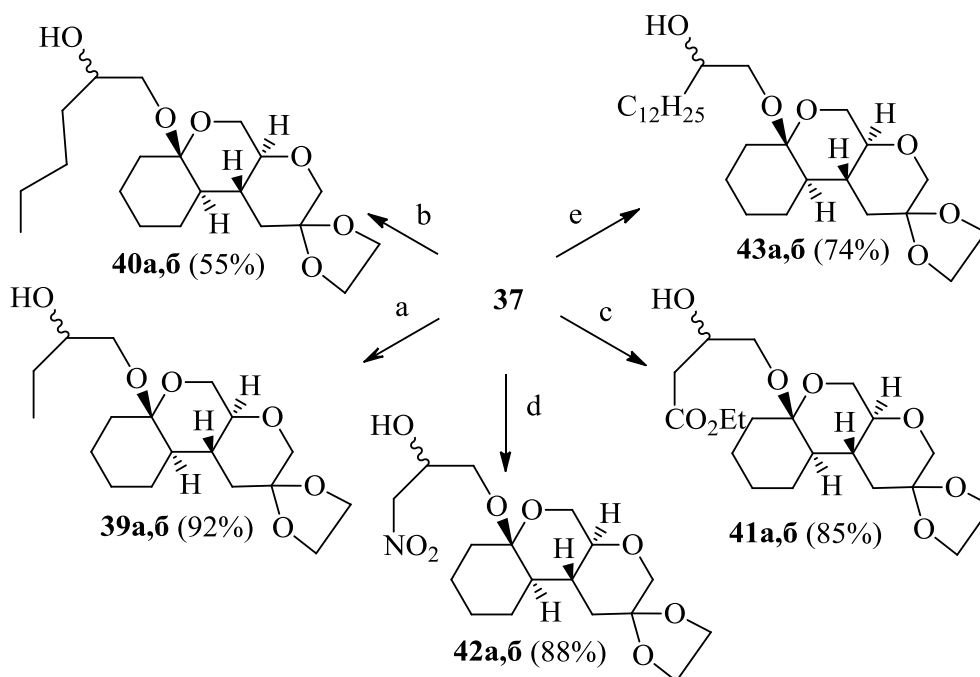


Реагенты и условия: a) $(\text{CH}_2)_3(\text{OH})_2$, C_6H_6 , *p*-TsOH; b) $(\text{CH}_2\text{OH})_2$, $(\text{COOH})_2$, CH_3CN ; c) C_6H_6 , $(\text{CH}_2\text{OH})_2$, *p*-TsOH, d) CrO_3 , Py , CH_2Cl_2 ; e) PCC , CH_2Cl_2 ; f) реактив Джонса, $(\text{CH}_3)_2\text{C}=\text{O}$.

Окисление по Коллинзу кетала **35** привело к образованию альдегида **37** с выходом 84%. В отличие от этого, попытки окисления кетала **35** РСС или по Джонсу приводили к нонано-9-лактону **38**. Полукеталь **23** оказался инертным в этих условиях (схема 10), несмотря на удаленность кетогруппы от реагирующих центров. Учитывая возможности полученного альдегида **37** как хирального вспомогательного вещества, мы направили наши усилия на раскрытие этих его свойств. Как известно, использование хиральных вспомогательных соединений основано на их способности достаточно легко давать аддукт с рацемическим субстратом и после необходимых превращений, сопровождающихся образованием асимметрического центра, так же легко его покидать с образованием нерацемического продукта.

Альдегид **37** гладко вступает в реакции 1,2-присоединения с EtMgCl, BuLi, C₁₂H₂₅MgBr, образуя аддукты **39a,b**, **40a,b**, **43a,b** соответственно. Он активно взаимодействует по Реформатскому и по Генри с образованием диастереомерных гидроксипроизводных **41a,b** и **42a,b** соответственно (схема 11).

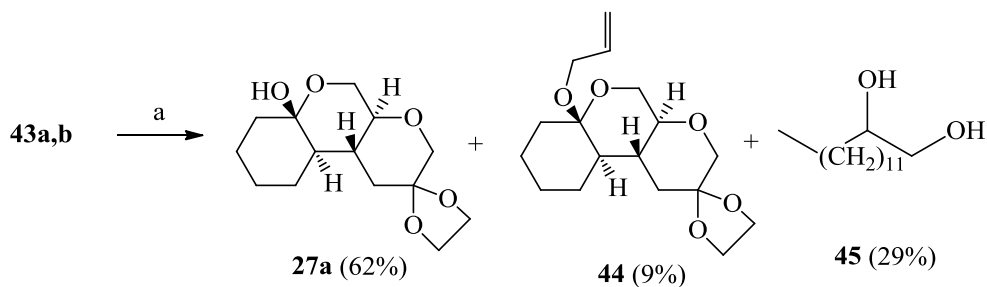
Схема 11



Реагенты и условия: а) EtMgCl, Et₂O; б) BuLi, THF; в) Zn, α-BrCH₂COOEt, I₂, 1,4-диоксан, ультразвук; д) MeNO₂, MeONa-MeOH е) C₁₂H₂₅MgBr, Et₂O/THF, кип.

Влияние хирального фрагмента на диастереоселективность реакций, хотя и незначительно, но проявилось. Судя по спектрам ЯМР ¹H в реакции алкилирования BuLi и в реакции Генри соотношение диастереомеров составило α:β 1:1.4, в остальных случаях ~ 1:0.9, т.е. диастереомерный избыток составил 16.7% и 5.3% соответственно.

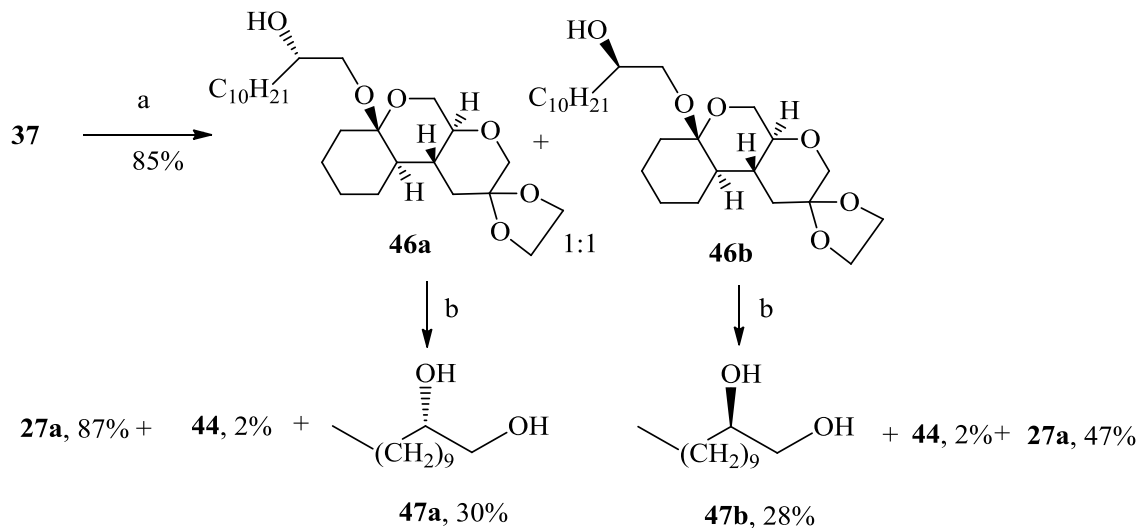
При гидролизе смеси эпимеров **43a,b** образуются три соединения: полукеталь **27a**, дикеталь **44** и вицинальный диол **45** (схема 12). Низкий выход тетрадекан-1,2-диола **45** ([α]_D²⁰ +6°, (0.65, CHCl₃)), по всей вероятности, обусловлен весьма необычной фрагментацией продукта присоединения.



Реагенты и условия: а) $\text{CeCl}_3 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$, NaI, CH_3CN .

Образование соединения **44**, к сожалению, не может быть объяснено в рамках существующих представлений и, по всей вероятности, относится к продуктам вторичных превращений (схема 12).

Хроматографическое разделение на SiO_2 диастереомерных продуктов алкилирования **39a,b**, **40a,b** и **43a,b** оказалось весьма трудоемким, поэтому с целью поиска более легко разделяемых диастереомеров мы алкилировали альдегид **37** децилмагнийбромидом. Действительно, полученные гидрокси-эпимеры **46a** и **46b** удалось разделить методом колоночной хроматографии на SiO_2 в индивидуальном виде с выходами 49% и 36% соответственно. Гидролиз кеталей **46a** и **46b** 30%-ным водным раствором HCl в метаноле привел к энантиомерам **47a** и **47b** с $[\alpha]_D^{20} +11^\circ$ и -11° , (C 0.9, EtOH), (лит. $[\alpha]_D^{20} +13^\circ$ и -13° , (C 2.5, EtOH)) (схема 13).



Реагенты и условия: а) $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{MgBr}$, $\text{Et}_2\text{O}/\text{THF}$, кип.; б) $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}/\text{HCl}$.

Для исключения сомнений в полученных результатах рацемическую смесь додекан-1,2-диола разделили на хиральной колонке Nucleosil Chiral-1* и получили антиподы с $[\alpha]_D^{20} +11^\circ$ и -11° , (C 2.5, EtOH).

* Автор выражает благодарность к.х.н., с.н.с., заведующему лабораторией физико-химических методов анализа УфИХ УФИЦ РАН Иванову С.П.

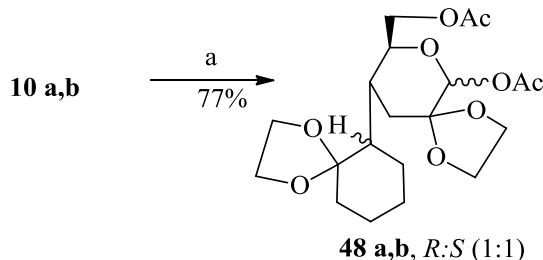
Таким образом, в реакциях алкилирования гликолевого альдегида **37** с блокированной в оптически активный кеталь гидроксильной группой образуются хроматографически разделяемые диастереомеры, что открывает перспективу дальнейшей разработки нового хирального вспомогательного соединения на основе полукетала **23**.

1.6 Синтез нонано-9-лактона, аннелированного с δ -лактонным циклом

Хиральные лактоны среднего и большого размеров, получаемые в 2 стадии из аддуктов Михаэля левоглюкозенона и циклоалканонов, содержат аннелированный с лактонным кольцом углеводный остаток, привлекательный для его превращения в лактоны обычного размера цикла. Как известно, γ - и δ -лактоны, конденсированные с центральным карбо- или гетероциклическим кором, вносят существенный вклад в биологическую активность соответствующего природного соединения. С целью получения конденсированного дилактона подобного строения мы изучили возможности превращения углеводного остатка в аддуктах Михаэля левоглюкозенона и циклогексанона в аннелированный в положениях C^6-C^7 с δ -лактоном нонано-9-лактон.

Для этого 1,6-ангидромыстик в бидиоксоланах **10a,b** раскрыли действием $ZnCl_2$ в Ac_2O и получили диацетаты **48a,b** (схема 14).

Схема 14



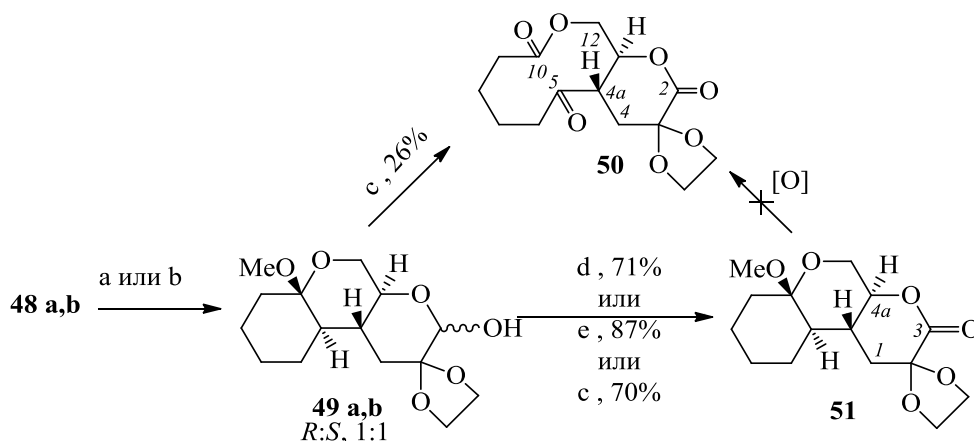
Реагенты и условия: а) $ZnCl_2$, Ac_2O .

Гидролиз диацетатов **48a,b** осуществили действием $KOH-EtOH-H_2O$. Полученные диолы перевели в кетали **49a,b** действием $p-TsOH$ в метаноле (схема 15).

Альтернативный способ гидролиза-кетализации диацетатов **49a,b** действием $MeONa$ в $MeOH$ оказался эффективнее и привёл также к продуктам селективного метилирования только полукетальных центров.

Попытка окисления аномерных ацеталей **49a,b** действием Br_2 в растворе диоксан-вода завершилась образованием сложной смеси продуктов реакции, тогда как окисление по Коллинзу или действием пиридинийдихромата (PDC) привело к лактону **51**.

Строение лактона **51** подтверждается сигналом лактонного карбонила при 168.03 м.д. в спектре ЯМР ^{13}C , а также корреляционными взаимодействиями $H^1/C^{3'}$, $H^{4a}/C^{3'}$ в спектре $^1H-^{13}C$ НМВС.

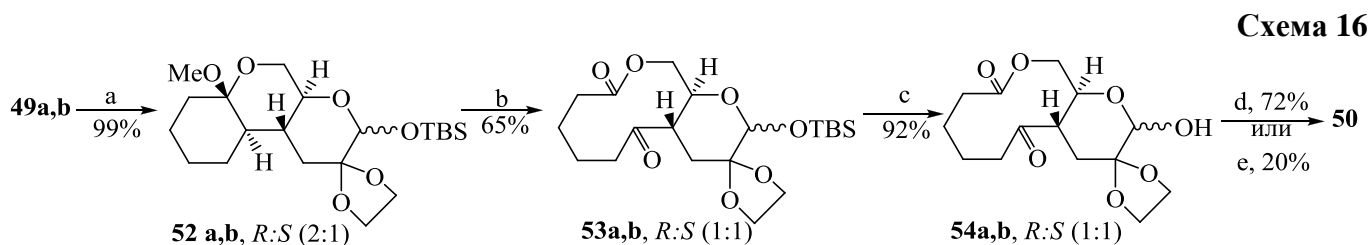


Реагенты и условия: а) 1. КОН, EtOH, H₂O; 2. MeOH, *p*-TsOH 73% на 2 стадии; б) MeONa-MeOH, 80%; в) PCC, CH₂Cl₂, кип.; д) окисление по Коллинзу; е) PDC, CH₂Cl₂.

Попытки получения целевого конденсированного дилактона **50** действием окислителей на основе CrO₃ на кеталь **51** при комнатной температуре с целью расщепления смежной C-C-связи оказались безуспешны, только при кипячении раствора полуацеталей **49a,b** в CH₂Cl₂ в присутствии PCC с небольшим выходом удалось получить дилактон **50** (схема 15). Низкая эффективность превращения, по всей вероятности, обусловлена конкурирующей реакцией окисления полуацетальной функции, приводящей к образованию нереакционноспособного лактона **51**.

Строение дилактона **50** подтверждается сигналами четвертичных углеродов C² при 166.29 м.д., C⁵ при 205.81 м.д. и C¹⁰ при 171.95 м.д., а также корреляционными взаимодействиями H⁴/C², H¹²/C¹⁰ и H^{4a}/C⁵ в спектре ¹H-¹³C НМВС.

Полученный результат направил наши усилия по альтернативному пути синтеза, включающего последовательные стадии защиты ацетальной гидроксильной группы в лактолах **49a,b** действием TBSCl, расщепления мостиковой C-C-связи в силанах, снятия TBS-защиты и окисления ацетального центра (схема 16).



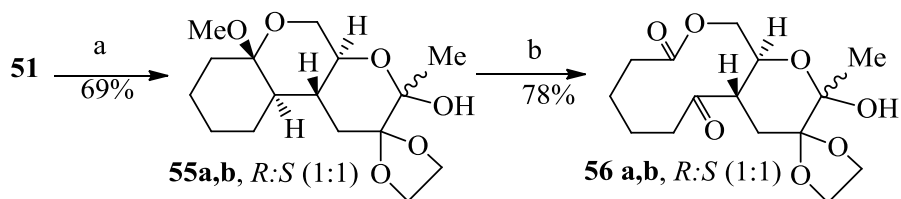
Реагенты и условия: а) TBSCl, CH₂Cl₂; б) PCC, CH₂Cl₂; в) MeOH-CSA; д) PCC, CH₂Cl₂, кип.; е) PDC, CH₂Cl₂, кип.

Так, обработка лактолов **49a,b** TBSCl в CH₂Cl₂ в присутствии имидазола привела к TBS-эфирам **52a,b**. Окислительным расщеплением C-C-связи в силанах **52a,b** в CH₂Cl₂ действием PCC получили аномерные нонано-9-лактоны **53a,b**. Гидролиз защитной группы в метаноле в присутствии камфоросульфокислоты (CSA) с

хорошим выходом привёл к лактолам **54a,b**, стадия окисления полуацеталей **54a,b** завершила синтез дилактона **50** с общим выходом 43% на 4 стадии (схема 16).

Для выяснения степени влияния δ -лактонного карбонила на реакцию расщепления С-С-связи в октагидрохромановом фрагменте его метилировали действием MeMgI . После обработки полученной смеси аномерных полукеталей **55a,b** РСС произошло гладкое расщепление С-С-связи с образованием диастереомерных лактонов **56a,b** с наиболее высоким выходом в этом ряду полукеталей – 78% (схема 17).

Схема 17



Реагенты и условия: а) MeMgCl , Et_2O ; б) РСС, CH_2Cl_2 .

Таблица 2 – Влияние карбонильной группы в «углеводной» части полукеталей на окислительное расщепление октагидрохроманового мостика действием РСС

№	Кеталь	Лактон	Выход, %
1*			42
2			—
3			—
4			78
5			65

* Халилова, Ю.А. Элеутезиды и их аналоги. V. Лактоны среднего и большого размера циклов на основе левоглюкозенона / Ю.А. Халилова, Л.В. Стирхин, Ш.М. Салихов, Ф.А. Валеев // Журн. орг. химии. 2014. – Т. 50. – № 1. – С. 125 – 135.

Наличие карбонильной функции в углеводном остатке полукеталей препятствует расщеплению С-С-связи. Введение метильной группы в соединениях **55a,b**, несмотря на её удалённость от реакционного центра, способствует этому превращению (таблица 2). Удаленность реакционного центра от карбонильных групп дает основание исключить проявление индукционного эффекта. Учитывая наличие более электронодефицитных атомов углерода в производных **23** и **51**, по всей вероятности, громоздкий реагент координируется на этих карбонильных атомах и экранирует реакционные центры.

Таким образом, на основе левоглюкозенона осуществлены синтезы нонано-9-олидов, в том числе аннелированного δ -лактонным циклом, перспективные для изучения взаимосвязи структура-активность в ряду полученных лактонов.

1.7 Результаты биологических испытаний лактонов, полученных из левоглюкозенона

Лактоны среднего и большого размеров привлекают внимание химиков уникальностью своего строения, разносторонней биологической активностью и ограниченной доступностью. Среди вторичных метаболитов этой группы чаще встречаются β -лактоны, затем γ - и δ -лактоны, классические и неклассические макролиды, полиеновые антибиотики, спиро-макролиды и макролактоны. На основе многих лактонов получены важные препараты самого разнообразного фармакологического действия. Например, орлистат – специфический ингибитор желудочно-кишечных липаз, ловастатин – гиполипидемический препарат, представляющий собой ингибитор ГМГ-КоА редуктазы, эритромицин – бактериостатический антибиотик, FK 506 – препарат, угнетающий активацию и пролиферацию цитотоксических Т-лимфоцитов, нистатин – противогрибковый препарат полиенового ряда, используемый в терапии кандидозов, амфотерицин – макроциклический антибиотик с противогрибковой активностью, рапамицин – антибиотик, иммунодепрессант, применяемый для борьбы с отторжением пересаженных органов и тканей, особенно почек, ивермек – противопаразитарный препарат и другие.

Известно, что лактоны с размером цикла 10 и более входят в структуру многих противогрибковых, противомикробных препаратов. Например, пиренолиды *A, B, C*, нонано-9-лактоны, выделенные из возбудителя желтой пятнистости озимой пшеницы *Pyrenophora teres* обладают противогрибковой активностью. Следует заметить, что профиль биологического действия лактонов различается даже в пределах модификатов, имеющих одинаковый размер цикла.

С учетом этого 5 лактонов **6, 58, 38, 51, 50** переданы на испытания фунгицидной и бактерицидной активностей. Результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Оценка фунгицидной и бактерицидной активностей лактонов

Соединение	Фунгистатическая активность*	Бактериостатическая активность
58	Нет зоны действия	Нет зоны действия
6	Выраженное фунгистатическое действие на развитие грибов <i>Rhizoctonia solani</i>	Нет зоны действия
38		Нет зоны действия
51		Нет зоны действия
50		Оказывает негативное воздействие на рост <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Bacillus atrophaeus</i> , <i>Pseudomonas mandelii</i>

* Фунгистатическая активность соединений по отношению к грибам *Bipolaris sorokiniana*, *Fusarium oxysporum*, *Rhizoctonia solani* в концентрации 0,5 % в DMSO, оценка бактериостатической активности соединений в МИК 0,5% на развитие актинобактерий *Streptomyces xanthophaeus*, *Streptomyces atroolivaceus*, а также грамположительных (*Bacillus subtilis*, *Bacillus atrophaeus*) и грамотрицательных (*Pseudomonas mandelii*, *Pseudomonas frederiksbergensis*) бактерий изучались в лаборатории микробиологии УИБ УФИЦ РАН.

Результаты биоскрининга позволяют использовать лактоны в качестве реперных для последующей оценки цитотоксических, фунгистатических, бактериостатических свойств их модифицированных аналогов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате выполнения диссертационной работы разработаны новые подходы к практически важным лактонам среднего размера, содержащих ароматический и δ -лактонный фрагменты. Изучение химии аддуктов Михаэля левоглюкозенона и циклогексанона позволило установить различия в реакционной способности кетогрупп: более активной является кетогруппа углеводного остатка в реакциях кетализации с образованием диметилкеталей и диоксоланов, дихлорметиленирования по Виттигу-Кори, получения оксиранов по Кори-Чайковскому. Осуществлены кросс-альдольные реакции тандемного типа левоглюкозенона и триметилсилоксициклогексена, сопровождающиеся образованием «1+2» –аддукта Михаэля-Мукаемы, а также внутримолекулярного превращения аддукта левоглюкозенона и циклогексанона с образованием хиральных спиропроизводных. В ходе выполнения работы предложен новый метод раскрытия 1,6-ангидромостика с избирательным восстановлением ацетального центра в производных левоглюкозенона. Показана перспектива использования аддукта Михаэля левоглюкозенона и циклогексанона в качестве нового хирального вспомогательного соединения.

ВЫВОДЫ

1. Разработаны способы дифференциации кетогрупп в аддуктах Михаэля левоглюкозенона и циклогексанона, протекающие высоко и региоселективно по кетогруппе углеводного остатка: – кетализация с образованием диоксоланов и диметилкетала; – реакция Виттига-Кори с образованием дихлорметилиденового производного; – реакция Кори-Чайковского получением оксирана.

2. Установлено, что внутримолекулярная кросс-альдольная конденсация левоглюкозенона и триметилсилоксициклогексена протекает последовательно и приводит к образованию аддукта «1+2» - Михаэля-Мукаяммы.

3. В условиях реакции Мукаяммы происходит внутримолекулярная альдольная конденсация продукта раскрытия 1,6-ангидромостика аддукта Михаэля левоглюкозенона и циклогексанона путем взаимодействия α -углеродного атома циклогексанонового фрагмента с ацетальным центром углеводного остатка с образованием спиропроизводного.

4. Предложен новый эффективный способ раскрытия 1,6-ангидромостика в левоглюкозеноне и его производных с избирательным восстановлением ацетального центра действием $\text{NaI-Me}_3\text{SiCl}$ в ацетонитриле.

5. Впервые выявлено энантиоконтролирующее влияние субстрата на превращения спиртовой компоненты в кеталах. Продемонстрирована возможность использования смешанного кетала, полученного этерификацией гидроксипроизводным – продуктом раскрытия 1,6-ангидромостика в аддукте Михаэля левоглюкозенона и циклогексанона – и гликолевым альдегидом как нового хирального вспомогательного соединения в синтезе виц-диолов с последующим разделением на антиподы.

6. На основе аддуктов Михаэля левоглюкозенона с циклогексаноном и тетраолоном получены новые нонано-9-лактоны, конденсированные с ароматическим и δ -лактонным циклами. Установлена их фунгиостатическая, бактериостатическая и цитотоксическая активности.

Основное содержание работы изложено в следующих публикациях:

1. **Тагиров, А.Р.** Левоглюкозенон в синтезе хирального бензодеканолида / **А.Р. Тагиров**, Л.Х. Файзуллина, Ш.М. Салихов, Ф.А. Валеев // Бутлеровские сообщения. – 2014. – Т. 39. – № 10. – С. 48-50.
2. Галимова, Ю.С. Дифференциация кетогрупп в аддуктах Михаэля левоглюкозенона и циклогексанона / Ю.С. Галимова, **А.Р. Тагиров**, Л.Х. Файзуллина, Ш.М. Салихов, Ф.А. Валеев // Журнал органической химии. – 2017. – Т. 53. – № 3. – С. 377-383.
3. **Тагиров, А.Р.** Кросс-альдольные реакции левоглюкозенона и его производных с эфирами циклогекс-1-ен-1-ола / **А.Р. Тагиров**, Ю.С. Галимова, Л.Х. Файзуллина, Л.В. Спирихин, Ш.М. Салихов, Ф.А. Валеев // Журнал органической химии. – 2017. – Т. 53. – № 7. – С. 1040-1046.

4. **Тагиров, А.Р.** Раскрытие 1,6-ангидромостика с избирательным восстановлением ацетальной функции в левоглюкозеноне и его производных / **А.Р. Тагиров, И.М. Биктагиров, Ю.С. Галимова, Л.Х. Файзуллина, Ш.М. Салихов, Ф.А. Валеев** // Журнал органической химии. – 2015. – Т. 51. – № 4. – С. 587-592.
5. **Тагиров, А.Р.** Аддукт Михаэля левоглюкозенона и циклогексанона. Хиральная защита гидроксигруппы в стереоселективных превращениях гликолевого альдегида / **А.Р. Тагиров, Л.Х. Файзуллина, Д.Р. Еникеева, Ю.С. Галимова, Ш.М. Салихов, Ф.А. Валеев** // Журнал органической химии. – 2018. – Т. 54. – № 5. – С. 723-730.
6. Файзуллина, Л.Х. Оценка фунгицидной, бактерицидной и цитотоксической активностей лактонов среднего и большого размеров, полученных из левоглюкозенона / Л.Х. Файзуллина, Ю.А. Халилова, **А.Р. Тагиров, Ю.С. Галимова, А.С. Рябова, Н.Ф. Галимзянова, Ф.А. Валеев** // Бутлеровские сообщения. – 2019. – Т.59. – №9. – С. 100-105.
7. Файзуллина, Л. Х. Синтез хиральных лактонов из аддуктов Михаэля левоглюкозенона с циклогексаноном / Л.Х. Файзуллина, **А.Р. Тагиров, Ю.А. Халилова, Ф.А. Валеев** // Известия Уфимского научного центра РАН. – 2019. – №4. – С. 74-77.
8. Файзуллина, Л.Х. Синтез нонано-9-лактона, аннелированного с δ -лактонным циклом / Л.Х. Файзуллина, **А.Р. Тагиров, Ш.М. Салихов, Ф.А. Валеев** // Журнал органической химии. – 2019. – Т. 55. – №12. – С. 1834-1842.
9. **Тагиров, А.Р.** Дифференциация реакционных центров в аддукте Михаэля левоглюкозенона и циклогексанона / **А.Р. Тагиров, Ю.С. Галимова, Ю.А. Халилова, Л.Х. Файзуллина, Ф.А. Валеев** // XXVIII Международная научно-техническая конференция «Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии»: сб. тезисов докладов. Уфа, 2014. – С. 69-70.
10. Галимова, Ю.С. Карбоциклизация аддукта Михаэля левоглюкозенона и циклогексанона / Ю.С. Галимова, **А.Р. Тагиров, Ю.А. Халилова, Л.Х. Файзуллина, Ф.А. Валеев** // IV Международная конференция «Техническая химия. От теории к практике»: сб. тезисов докладов. Пермь, 2014. – С. 154.
11. **Тагиров, А.Р.** Синтезы лактонов нативной топологии. Разработка методов алкилирования 1,6-ангидромостика в аддуктах Михаэля левоглюкозенона и циклоалканонов / **А.Р. Тагиров, Р.Д. Каримова, Ю.С. Галимова, Л.Х. Файзуллина, Ф.А. Валеев** // IX Всероссийская научная интернет-конференция «Интеграция науки и высшего образования в области био- и органической химии и биотехнологии»: сб. тезисов докладов. Уфа, 2015. – С. 62.
12. Каримова, Р.Д. Дифференциация кетогрупп в аддукте Михаэля левоглюкозенона и циклогексанона / Р.Д. Каримова, **А.Р. Тагиров, Ю.С. Галимова, Л.Х. Файзуллина, Ф.А. Валеев** // II Всероссийская конференция молодых ученых «Научное и экологическое обеспечение современных технологий»: сб. тезисов докладов. Уфа, 2016. – С. 85.
13. **Тагиров, А.Р.** Аддукты Михаэля левоглюкозенона и циклогексанона – хиральные индукторы в энантиоселективном синтезе виц-диолов / **А.Р. Тагиров, Л.Х. Файзуллина, Д.Р. Еникеева, Ф.А. Валеев** // X Всероссийская научная интернет-конференция «Интеграция науки и высшего образования в области био- и органической химии и биотехнологии»: сб. тезисов докладов. Уфа, 2016. – С. 67-68.