Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
Уфимский федеральный исследовательский центр
Российской академии наук (УФИЦ РАН)
Уфимский Институт химии – обособленное структурное подразделение
Федерального государственного бюджетного научного учреждения
Уфимского федерального исследовательского центра
Российской академии наук (УфИХ УФИЦ РАН)

На правах рукописи

Давыдова Анна Николаевна

ЛЕВОГЛЮКОЗЕНОН В СИНТЕЗЕ СОЕДИНЕНИЙ, СОДЕРЖАЩИХ ФРАГМЕНТЫ ЭЛЕУТЕЗИДОВ

02.00.03 - Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук

> Научный руководитель: кандидат химических наук Шарипов Булат Тагирович

оглавление

	Стр.
ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	10
1. Синтез оптически чистых 2,5-дигидрофуранов	10
1.1. Получение 2,5-дигидрофуранов из фуранов	10
1.1.1. Восстановление фуранов	10
1.1.2. Окисление фуранов	15
1.1.2.1. Окисление кислородом	15
1.1.2.2. Электрохимическое окисление	17
1.1.2.3. Другие методы окисления	19
1.2. Альдольные и родственные реакции сочетания винилогов	23
1.2.1. Циклизация силоксифуранов по Мукаяма	24
1.2.2. Органометаллический катализ	30
1.2.3. Органокатализ	33
1.3. Синтез 2,5-дигидрофуранов из алленов	36
1.4. Циклоизомеризация ацетиленов	42
1.5. Синтез 2,5-дигидрофуранов из алкенов по реакции	
метатезиса	43
1.6. Перециклизация пиранов в фураны	49
ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	52
2.1. Синтез ментаноидов	55
2.2. Синтезы ментаноидов, содержащих остаток N-метилурокановой	
кислоты	64
2.3. Синтез 2,3-цис-аннелированных бутан-4-олидов	65
2.4. Разработка методов получения хиральных 2,5-дигидрофуранов	68
2.5. Синтез С ³ -С ⁸ элеутезидного блока из левоглюкозенона	77
2.6. Результаты биологических испытаний	78
2.6.1. Цитотоксическая активность	78

2.6.2. Фунгицидная активность	80
ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	82
3.1. Синтез ментаноидов	82
3.2. Синтезы ментаноидов, содержащих остаток N-метилурокановой	
кислоты.	99
3.3. Синтез 2,3- <i>цис</i> -аннелированных бутан-4-олидов 1	104
3.4. Разработка методов получения хиральных 2,5-дигидрофуранов 1	107
3.5. Синтез С ³ -С ⁸ элеутезидного блока из левоглюкозенона 1	130
3.6. Результаты биологических испытаний 1	133
3.6.1. Исследование цитотоксической активности 1	136
3.6.2. Исследование фунгицидной активности 1	139
ЗАКЛЮЧЕНИЕ 1	141
ВЫВОДЫ 1	142
ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ 1	144
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 1	145

введение

Актуальность темы. Важным направлением современного органического синтеза является разработка методов получения природных биологически активных соединений, определение их фармакофорных групп и создание на этой основе новых доступных и эффективных аналогов специфического действия. Синтезы подобных аналогов актуальны как для развития методологии тонкого органического синтеза, так и в плане изучения взаимосвязи структура-активность. В этом отношении важное значение приобретает разработка схем синтеза и изучение биологических свойств элеутезидов – «морских» дитерпеновых метаболитов, относящихся к уникальному классу соединений, обладающих таксолоподобным цитотоксическим действием. Главным условием сохранения цитотоксических свойств элеутезидов является наличие N-метилурокановой боковой цепи. Проблема синтеза этих практически важных соединений может быть значительно упрощена путем получения более доступных и близких по строению секо-производных при сохранении профиля биологической активности у полученных аналогов. Вместе с этим, использование в качестве исходного соединения оптически чистого левоглюкозенона, получаемого путем пиролиза целлюлозосодержащих материалов и уже зарекомендовавшего себя надежной хиральной основой в синтезе ряда природных соединений, перспективно как в методологическом отношении, так и в плане раскрытия синтетического потенциала этого уникального енона.

Настоящая работа выполнена В соответствии планом научнос исследовательских работ Уфимского института химии Уфимского федерального исследовательского центра 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), «Синтезы биологически активных циклических соединений, в том числе макролидов, на основе разработки методов 1,6-ангидросахаров» (<u>№</u> AAAA-A17-117011910022-5), аннелирования при финансовой поддержке ΦЦП «Научные и научно-педагогические кадры

4

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. Известны два полных синтеза элеутезидов, реализованных на основе двух терпеноидов – (+)-карвона и (–)-α-фелландрена и три формальных синтеза, осуществленных на базе (-)-карвона, лактальдегида и (+)-δ-кадинола. Разработка альтернативных стратегических подходов к элеутезидам и их аналогам пока остается на уровне отдельных попыток. На основе 8-оксабициклооктанового скелета получены упрощенные аналоги элеутеробина и таксола, обладающие сходным механизмом действия.

Создана обширная комбинаторная библиотека саркодиктиинов, одним из основных результатов которой является обнаружение критического значения остатка N-метилурокановой кислоты для цитотоксической активности саркодиктиинов.

Левоглюкозенон – углеводный енон – прекрасно зарекомендовал себя в природных соединений хиральная синтезах как матрица, позволяюшая осуществлять превращения по пути усложнения исходной структуры под высоким стереохимическим контролем. Левоглюкозенон проявил себя как эффективный акцептор Михаэля и мощный диенофил в реакциях Дильсадиполярного циклоприсоединения. На его основе получен Альдера, ряд уникальных по своим биологическим свойствам соединений: углеводы (D-D-ликсоза), нуклеозиды, макролиды альтроза, D-рибоза, ((+)-хлориолид), феромоны, простагландины, аналог элеутезидов (с модифицированным циклом A).

Цель работы. Разработка на основе левоглюкозенона методов синтеза новых соединений, сочетающих в своей структуре фрагменты элеутезидов.

В соответствии с поставленной целью предполагается решить следующие задачи:

5

а) синтез ментаноидов, обладающих циклом А элеутезидов на основе реакции Дильса-Альдера левоглюкозенона с 1,3-диенами;

б) модификация углеводной части аддуктов Дильса-Альдера левоглюкозенона с 1,3-диенами в направлении 2,3-*цис*-аннелированных бутан-4-олидов;

в) разработка методов получения хиральных тризамещенных 2,5дигидрофуранов, представляющих собой цикл С элеутезидов;

г) синтез эфиров N-метилурокановой кислоты из полученных гидроксипроизводных.

Научная новизна. Впервые на основе левоглюкозенона разработаны методы синтеза соединений, содержащих хиральные структурные фрагменты элеутезидов, а именно: функционализированных производных ментана; 2,3-*цис*-аннелированных бутан-4-олидов; 2,2,5-триалкилзамещенных 2,5-дигидрофуранов; блока С³-С⁸ элеутезидов; а также комбинированных производных, имеющих остаток N-метилурокановой кислоты.

На основе реакции Дильса-Альдера с 1,3-диенами различной замещенности и функциональности разработаны методы получения новых оптически активных аннелированных с углеводным фрагментом циклогексанов, в том числе высокофункционализированных производных ментана – соединений, перспективных для использования в синтезе природных "ментаноидов". Обнаружен первый случай эпимеризации в α-положении к кетогруппе аддуктов Дильса-Альдера левоглюкозенона с 1,3-диенами.

Установлено, что региоселективность [4+2]-циклоприсоединения несимметричных 1,4-дизамещенных 1,3-диенов к левоглюкозенону зависит от электронодонорной способности заместителей в диене. С повышением относительной донорной способности в ряду CH₂OAc < CH₃ < CHMe₂ увеличивается и доля циклоаддукта с расположением данного заместителя при C⁶.

Разработан эффективный метод окисления по Байеру-Виллигеру аддуктов Дильса-Альдера левоглюкозенона с 1,3-диенами с получением хиральных бутан-4-олидов 2,3-*цис*-аннелированных с циклогексеновым, метилциклогексеновым, норборненовым и бицикло[2.2.2]окт-2-еновым кольцом. Впервые для проведения реакции Байера-Виллигера при окислении 30%-H₂O₂ предложена H₃PO₄ в качестве катализатора.

Решена проблема синтеза подверженных легкой ароматизации 5-метокси-2,2,5-триалкилзамещенных 2,5-дигидрофуранов, содержащих гидроксиметильную группу в боковой цепи, путем построения на конечных стадиях 2,5дигидрофуранового кольца в соединениях с блокированной гидроксиметильной группой.

Теоретическая и практическая значимость. Разработаны лабораторные способы получения ряда хиральных функционализированных производных ментана на основе реакции Дильса-Альдера левоглюкозенона с гекса- и 6-метилгепта-(2*E*,4*E*)-диенилацетатами.

Путем комбинации фрагментов элеутезидов получен ряд соединений, содержащих остаток N-метилурокановой кислоты, для биоскрининга на определение цитотоксической активности.

По результатам скрининга биологической активности определено, что левоглюкозенон и полученные на его основе метилированное гидрокси- и метилтиометильное производные, а также ментаноиды обладают выраженной фунгицидной активностью по отношению к фитопатогенным грибам *Rhizoctonia solani*.

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

Положения, выносимые на защиту.

Синтез соединений, сочетающих структурные фрагменты элеутезидов с целью создания библиотеки для поиска доступных биомиметиков. Синтез серии функционализированных хиральных ментанов на основе реакции Дильса-Альдера левоглюкозенона с 1,4-дизамещенными 1,3-диенами. Стерео- и региоселективность [4+2]-присоединения 1,3-диенов к левоглюкозенону. Аддукты с *транс*-сочленением циклогексановых колец.

Методы синтеза хиральных 2,3-*цис*-аннелированных бутан-4-олидов, основанные на окислении по Байеру-Виллигеру. Определение влияния строения исходных аддуктов на выход и время реакции.

Направленные методы синтеза энантиомерно чистых 2,2,5триалкилзамещенных 2,5-дигидрофуранов. Ароматизация 2,5-дигидрофуранов, содержащих в положении С-2 неблокированную гидроксиметильную группу. Факторы, влияющие на их стабилизацию.

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

Апробация работы. Материалы диссертационной работы представлены на IX и X Всероссийских конференциях «Химия и медицина» с молодежной научной школой (Уфа-Абзаково, 2013; 2015); VII и IX Всероссийских научных интернетконференциях «Интеграция науки и высшего образования в области био- и органической химии и биотехнологии» (Уфа, 2013; 2015); Уральском научном форуме «Современные проблемы органической химии» XVII молодежной школыконференции по органической химии (Екатеринбург, 2014); IV Международной конференции «Техническая химия. От теории к практике» (Пермь. 2014); І Всероссийской конференции молодых ученых "Научное и экологическое обеспечение современных технологий" (Уфа, 2015); Кластере конференций по органической химии, XIX молодежной школе-конференции по органической (Санкт-Петербург, Репино. 2016); Всероссийской химии молодежной конференции «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих

8

биологически активных соединений» (Уфа. 2016); III Всероссийской молодежной конференции «Достижения молодых ученых: химические науки» (Уфа. 2017).

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. В совместных публикациях автору принадлежат результаты и выводы, посвященные синтезу 2,3-*цис*-аннелированных бутан-4-олидов.

Публикации. По материалам диссертации опубликованы 6 статей в журналах, рекомендованных ВАК и включенных в Web of Science и Scopus, тезисы 11 докладов на конференциях.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 165 страницах и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, выводов и списка литературы (193 наименования). Диссертация содержит 11 рисунков, 99 схем и 12 таблиц.

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.

ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1. Синтез оптически чистых 2,5-дигидрофуранов

Огромное разнообразие и структурная сложность природных молекул давно вдохновляет и увлекает органиков-синтетиков. Большинство сложных биологически активных веществ хиральны, причем их биологическое действие, как правило, критически зависит от стереохимического строения. В этом случае, столкнувшись с задачей создания таких сложных структур, синтетик использует весь накопленный арсенал существующих трансформаций, уделяя особое внимание стереоспецифичности происходящих в ходе синтеза превращений и подбору исходных хиральных соединений.

В структуре природных соединений встречается функционализированный 2,5-дигидрофурановый фрагмент: соламин, псевдоаннонацин А, фураномицин, саркофитонолид Н, (-)-гимнодимин и элеутезиды, проявляющие высокую таксолоподобную цитотоксическую активность. Большинство работ по синтезу элеутезидов и их аналогов успешно миновали этап построения цикла А элеутезидов, но сталкивались со сложностями при формировании именно этого фрагмента – 2,5-дигидрофурана. Вышеперечисленными факторами обусловлен выбор темы литературного обзора, посвященного эффективному и селективному синтезу оптически чистых 2,5-дигидрофуранов, родственных соединений и получению на их основе природных соединений. Выявление основных и эффективных путей синтеза хиральных 2,5-дигидрофуранов является необходимым этапом для конструирования как секоаналогов, так и целевых элеутезидов.

1.1. Получение 2,5-дигидрофуранов из фуранов 1.1.1. Восстановление фуранов

Предложенный Бёрчем и сотр. способ [1, 2] восстановления ароматических соединений щелочными металлами в аммиаке нашел применение и в восстановлении фуранов. Наилучших результатов получения 2,5-дигидрофуранов по этому методу удалось добиться применением производных пирослизевой кислоты (2-фуранкарбоновой кислоты 1). В то же время, восстановление по Бёрчу

позволяет осуществить не только гидрирование кольца, но и одновременное алкилирование по положению C^2 фуранового кольца [1, 2]. Так, обработка пирослизевой кислоты литием в жидком аммиаке при -78°C с последующим добавлением NH₄Cl или алкилгалогенидов позволяет получать 2-алкил-2,5дигидрофураны 2 (R = H, Alk) (схема 1.1).

Схема 1.1



Первое асимметрическое восстановление пирослизевой кислоты **1** по Бёрчу удалось осуществить японским ученым, что было опубликовано в коротком сообщении [3]. Для реализации асимметрического восстановления в качестве источника протонов они использовали 1,2:5,6-ди-О-изопропилиден-α-D-глюкофуранозу **3**, что позволило выйти к продукту **4**, имеющему [α]_D +3.5°.

Схема 1.2



Следующим этапом по повышению оптической чистоты при восстановительном алкилировании 2-фуранкарбоновой кислоты было введение хирального остатка по карбоксильной группе. Алкилирование фурамида **5**, полученного на базе L-пролинола [4], с использованием MeI, дало смесь диастереомерных дигидрофуранов **6** в соотношении 72:28 (схема 1.3).

Схема 1.3



Все последующие исследования посвящены увеличению стереоселективности восстановительного алкилирования фурановых производных. В попытке получить энантиочистые соединения рассматривались

следующие факторы: влияние хирального амидного остатка, применение различных электрофилов и заместителей в положении С³ фуранового кольца.

Одним из направлений оптимизации были попытки увеличения селективности за счет замены в L-пролиноле защитной метильной группы на бензильную [5]. И действительно, при обработке амида **76** MeI в условиях восстановления по Бёрчу стереоселективность реакции очень высока – 93:7 *dr*, в отличие от амида **7a**, где соотношение диастереомеров **8a** составляло почти 1:1.

Схема 1.4



В продолжение исследований в качестве хирального вспомогательного вещества в амидной части использован более объемный и симметричный амин – (S,S)-бис(метоксиметил)пирролидин [5, 6], что позволило значительно повысить энантиоселективность. Так, при восстановлении амида 9 натрием в жидком аммиаке с последующей нейтрализацией реакционной массы различными электрофилами, реакция завершалась образованием диастереомеров 10-14 в соотношении 30:1 (схема 1.5). Только в случае обработки NH₄Cl (R=H) соотношение изомеров 14 составило 10:1 (таблица 1.1).



Таблица	1.1	l –	Восстановление амида	9	по	Бёр	чу
---------	-----	-----	----------------------	---	----	-----	----

N⁰	RX	R	dr	Выход (%)	Продукт
1	MeI	Me	30:1	98	10
2	ⁱ BuI	ⁱ Bu	30:1	68	11
3	BnBr	Bn	30:1	57	12
4	CH ₂ =CHCH ₂ Br	CH2=CHCH2-	30:1	62	13
5	NH ₄ Cl	Н	10:1	65	14

Однако при использовании в реакции фурана **15**, не содержащего метильную группу в положении C³, реакция проходила с очень незначительной селективностью, давая смесь **16** в соотношении 41:59 [5].

Схема 1.6



Авторы предположили, что алкильная группа в положении C^3 обладает эффектом стабилизации промежуточной енолятной формы, так как отсутствие заместителя приводит к резкому падению стереоселективности [7]. Поэтому, с целью получения оптически чистых и не имеющих при C^3 заместителя 2,5дигидрофуранов, было решено ввести в данное положение такую группу, которая могла бы увеличить соотношение диастереомеров при восстановлении, но при этом легко удалялась, например, ТМС-группу [7, 8].

Действительно, реакция восстановительного алкилирования амидов **17** до продуктов **18-22** протекает с высоким уровнем стереоконтроля (схема 1.7, таблица 1.2). Далее ТМС-группа может быть сохранена, либо удалена одновременно со вспомогательным хиральным амином, что позволяет получить ряд энантиомерно чистых 2-алкил-2,5дигидрофуранов **23-25**.



Таблица 1.2 – Восстанови	гельное алкилирование амида 17
--------------------------	--------------------------------

N⁰	RX	R	<i>de</i> (%)	Выход (%)	Продукт	Выход (<i>ee</i>) %	Продукт
1	MeI	Me	94	90	18	67 (92)	23
2	ⁱ BuI	ⁱ Bu	94	70	19	55 (94)	24
3	BnBr	Bn	94	79	20	87 (94)	25
4	MOMCl	-CH ₂ OMe	94	92	21		
6	I(CH ₂) ₃ Cl	-(CH ₂) ₃ Cl	94	80	22		

Кроме того, данная методология хорошо подходит для получения аннелированных 2,5-дигидрофуранов **28** с высокой энантиомерной чистотой [9]. Восстановление по Бёрчу амида **26**, содержащего объемное циклогексановое кольцо, дало продукт **27** в виде смеси диастереомеров с соотношением 45:1. После гидролиза амидной части в соединении **27** получена кислота **28** с 95% *ее*.

Схема 1.8



B дополнение, разработанной показана применимость методологии ассиметрического восстановительного алкилирования фуранов В синтезе различных оптически чистых природных соединений: (-)-транс-кробарбатиковой кислоты 29 и (-)-иис-кробарбатиковой кислоты 30 [10], (+)-неморенсиковой кислоты 33 [11, 12] и полный синтез (±)-секосирина с формальным синтезом (-)секосирина 1 36 [13] (схема 1.9).



1.1.2. Окисление фуранов

1.1.2.1. Окисление кислородом

Сенсибилизированное красителем (например, розовым бенгальским – RB) фотоокисление замещенных фуранов широко изучено и представляет собой 1,4присоединение синглетного кислорода, приводящее к фуран эндо-пероксидам, которые можно рассматривать как моноозониды циклобутадиенов.

В 1943 г. впервые сообщено [14, 15], что фуран эндо-пероксид **38** образуется в виде нестабильного первичного продукта при авто-сенсибилизированном фотоокислении фурана **37** (схема 1.10). Позднее показано [16, 17], что при обработке пероксида **38** метанолом (или другими спиртами) или проведении реакции в среде MeOH происходит образование метокси-лактона **39**.

Схема 1.10



В настоящее время окисление кислородом фурановых производных хорошо изучено, но для синтеза оптически чистых соединений оно применяется не очень часто. В плане получения энантиомерно чистых продуктов данный метод наибольшее применение нашел в химии природных соединений, где исходные субстраты уже сами оптически активны и нет необходимости в использовании хиральных индукторов.

При изучении окисления природных соединений **40** [18], содержащих фрагменты 3-алкилфуранов, синглетным кислородом при сенсибилизации RB, показано, что реакция протекает региоселективно с образованием 3-алкил-4-гидроксибутенолидов **41** с хорошими выходами. Авторы указывают, что добавление ^{*i*}Pr₂NEt необходимо для увеличения выходов и региоселективности реакции. Так, например, окисление амблиола A **40a** с добавление ^{*i*}Pr₂NEt проходит с выходом 80%, а с 2,2,6,6-тетраметилпиперидином с выходом 62% (схема 1.11).



Региоспецифичного окисления кислородом 2,5-незамещенных фуранов можно достичь путем введения во 2 (5) положение триметилсилильной группы. К примеру, полученные из амблиола А 40а силильные производные 42а, б в соотношении 3:1 при окислении кислородом дают соответствующую смесь 3-43 [18]. 41 2-алкиллактона Более И алкиллактона наглядно это продемонстрировано в синтезе (6R)-6-гидрокси-3,4-дигидромилбемицина [19]. При окислении функционализированного производного 3-циклогексил-2-TMSфурана 44 происходит образование исключительно 2-циклогексил-4гидроксибутенолида 45 (схема 1.12).

Схема 1.12



2-Алкил-замещенные фураны **46** и фураны, содержащие в боковой цепи блокированные гидроксифункции, при фотоокислении изначально также

образуют эндо-пероксиды, быстро изомеризующиеся в среде метанола в алкоксигидропероксиды 47 [20, 21]. Для конверсии гидропероксида 47 в γ -алкоксилактоны 48 применяются V₂O₅ [16], [20, 22], Pb(OAc)₄ [21] или, как показывает практика, в последнее время, преимущественно Me₂S.

Схема 1.13



Аэробное окисление петасалбина **49** [23] в метаноле проходит по схожему пути: формирующийся эндопероксид изомеризуется в гидропероксид **50**, который выделили и идентифицировали. Последующая обработка гидропероксидов **50** Ac₂O в пиридине дала количественно лактоны **51** (схема 1.14). Пример окисления близкого по строению фуродисинина описан в работе [18].



1.1.2.2. Электрохимическое окисление

Первые опыты алкоксилирования фурановых веществ состояли в действии на их растворы галогенов в соответствующем спирте. В 1952 г. [24] разработан удобный метод алкоксилирования посредством электролиза раствора фурана **37** при пониженной температуре, приводящий к дигидрофурану **52**, аналогичному продукту при окислении галогенами (схема 1.15). Метод оказался проще и дешевле, а продукт получался стабильнее за счет отсутствия примесей галогенов. В качестве электролита в раствор вносится NH₄Cl или NH₄Br, минеральные и органические соли (NaNO₃, HCOONa, H₂SO₄, BF₃·Et₂O и т.д.) [25]. В основной методике в конструкции электролизера использовался платиновый анод, он может быть заменен угольным, что не снижает эффективность процесса [26].



Электрохимическое окисление хиспанолона **53** [27], содержащего фурановый фрагмент, приводит к спиротетрациклическому соединению **54** в результате атаки свободной гидроксильной группы при C^9 в положение C^{16} с одновременным присоединением MeO-группы в положении C^{15} . После, из соединения **54** путем медленно кислотно-катализируемой реакции можно получить лактон **55**.

Схема 1.16



В последнее время наибольший интерес в электрохимическом окислении на аноде вызывает синтез сложных полициклов путем аннелирования фуранов. Фураны, связанные в 3-ем положении с электроннообогащенными алкенами, винилсульфидами, преобразуются [6.5] енолэфирами или в И [7,5]конденсированные циклические системы. В 1996 году впервые появилась статья [28], раскрывающая возможность превращения 3-замещенных фуранов 56а-в в 57. В работе авторы бициклы данной не выделяли первоначальную образующуюся смесь продуктов 57, а путем обработки p-TsOH в метаноле переводили их в фураны 58 (схема 1.17).



Реакция циклизации фуранов на аноде применена в синтезе [6,7,5]трициклической кольцевой системы гуанакастепенов **60**, полученной в качестве единственного диастереоизомера из фурана **59** [29] (схема 1.18).



Когда фураны имеют заместители в виде силиловых енолэфиров **61** во 2положении, то электрохимическая циклизация приводит к смеси спироацеталей **62** и **63** [30] (схема 1.19).



1.1.2.3. Другие методы окисления

В конце 70-х годов прошлого века канадские ученые показали [31], что через окисление фуранов может быть открыт один из прямых путей к бутенолидам. При проведении модельного эксперимента по окислению изопропилфурана **64** с помощью m-CPBA происходило образование единственного β-изопропил-лактона **65**. Полученный ими метод опробован в синтезе карденолидов [31]. При добавлении m-CPBA к раствору фуранового производного **66** в смеси CHCl₃-AcOH в присутствии AcONa происходила аналогичная деароматизация фуранового кольца, а после восстановления промежуточных продуктов NaBH₄ из реакционной смеси выделен бутенолид **67** с хорошим выходом (схема 1.20).

Наибольшее применение m-CPBA получила в синтезе γгидроксибутенолидов, замещенных при C³, в химии терпеноидов (стероидов, лимоноидов) [32, 33, 34]. Выше приведены наиболее типичные примеры реакций, где видно, что окисление фуранового кольца в соединениях **68а-в** проходит региоселективно, образуется смесь бутенолидов с преобладанием 3-замещенных лактонов **69а-в** (схема 1.21).



В реакциях окисления природных соединений, содержащих 3-замещенные фураны **716,г,д**, помимо m-CPBA, находит применение CrO₃ как в составе реактива Джонса [35], так и в системе Ac₂O-AcOH [34]. В отличие от m-CPBA, окисление с CrO₃ характеризуется противоположной региоселективностью и происходит образование только 2-замещенных бутенолидов **726,г,д** (схема 1.22). К сожалению, процесс не всегда протекает с хорошим выходом, в некоторых случаях он не превышает 10% [34].





Путем окисления 2,3-дизамещенного фурана **73** хромовой кислотой в водной среде можно получать аннелированный ненасыщенный лактон **74** [36], однако в условиях этой реакции протекает параллельный процесс изменения углеродного скелета субстрата (1.23).

Схема 1.23



Новый окислитель, обнаруженный недавно, позволяет получать с хорошими выходами аналогичные γ-гидроксибутенолиды [37]. Во время синтеза тетрациклического ядра CP-225,917 при трансформации в соединении **75** альдегидной функции до карбоксильной с помощью NaClO₂ в стандартных условиях, произошло образование региоизомерных γ-гидроксибутенолидов **76** и **77** (1.24).



Позднее, этими же исследователями [38], было изучено применение NaClO₂ на более широком наборе симметрично 3,4-дизамещенных фуранов **78**. Оказалось, что окисление фуранов **78** лучше протекает в водном этаноле и возможно при наличии алкильных заместителей при фурановом кольце, тогда как фуран, содержащий две сложноэфирные группы, не претерпевал перехода в бутенолид. Кроме этого, отмечено, что в случае двух различных заместителей в 3 и 4 положении реакция протекает не региоселективно: из фурана **80** получена смесь продуктов **81а,6** в соотношении 1:1 (1.25).

Схема 1.25



Диметилдиоксиран (DMD) является привлекательным реагентом для окисления органических субстратов. Он легко генерируется и никаких побочных продуктов, кроме ацетона не выделяет. DMD применяется и для окисления ненасыщенных кольцевых систем, таких как фураны, но не во всех случаях происходит формирование бутенолидов, для этих целей хорошо себя проявили силоксифураны [39].

Первый случай получения с помощью DMD ненасыщенного лактона **83** из силилфурана **82** описан в работе [39]. Но все же DMD обрел наибольшую популярность в получении *γ*-гидроксибутенолидов после работы канадских ученых [40], которые показали, что силоксифураны **84**, имеющие различные заместители в фурановом ядре, быстро реагируют с DMD с формированием 4-оксокислот **85**. Дальнейший гидролиз 4-оксокислот **85** приводит к *γ*-гидроксибутенолидам **86** с высокими выходами (схема 1.26).

Схема 1.26



Позднее по данной методологии осуществлен синтез серии различных природных соединений: дизидиолид **87** [41], луффариеллолид **88** [42]. Следует отметить, что в синтезе энантиомерного халиманолида **89** окисление силоксифурана реализовано с m-CPBA [43] (рисунок 1.1).

Рисунок 1.1- Структуры дизидиолида 87, луффариеллолида 88 и халиманолида 89



1.2. Альдольные и родственные реакции сочетания винилогов

Альдольные реакции – одни из наиболее используемых реакций для формирования С-С-связей в синтетической органической химии. Расширением фундаментального образования связей ЭТОГО метода новых является использование винилоговых компонентов. Альдольные реакции с использованием винилогов имеют большое значение, поскольку обеспечивают быстрый доступ к производным поликетидов, δ-гидрокси-β-кетоэфирам и α,β-ненасыщенным δ-Дальнейшие гидроксикарбонильным соединениям. преобразования этих соединений могут быть выполнены с хорошей стереоселективностью и получением биологически важных продуктов. В этой главе рассмотрена информация о достижениях в использовании винилогов в альдольных и родственных реакциях сочетания при синтезе хиральных продуктов.

1.2.1. Циклизация силоксифуранов по Мукаяма

Циклические диенокси силановые нуклеофилы **90а-г** в течение последних 20 лет прошлого столетия начали активно использоваться в реакциях альдольного типа при синтезе высокофункциональных бутенолидов. В частности, в реакциях Мукаямы. При проведении альдольной циклизации винилогов **90а-г** по Мукаяма с энантиомерно чистыми альдегидами реакция характеризуется высокой диастереоселективностью, что позволяет с легкостью выходить к целевым оптически чистым объектам (рисунок 1.2).

Рисунок 1.2 – Фурановые силоксидиены

Oa,
$$R_3 = Me_3$$
 (TMSOF)**6**, $R_3 = Et_3$ (TESOF)**90 a-Γ7**, $R_3 = {}^iPr_3$ (TIPSOF)

Силилоксидиены 90а-г превосходно подходят для создания разнообразных углеводных субстратов. Так, обработка диенолята 90а блокированным (*R*)глицерилальдегидом 91a (схема 1.27) в присутсвии BF₃·Et₂O с хорошей диастереоселективностью приводит к лактону 92а и минорному 93а [44, 45]. Аналогично проходит реакция с D-серинальдегидом 916, давая производные D-926 и D-936 [44, 46], которые хроматографически хорошо отделимы друг от друга. С целью увеличения содержания минорного риболактона **D-936** полученный арабинолактон D-926 быть может подвергнут основнокатализируемой эпимеризации в положении С⁴, приводя к равновесной смеси лактонов в соотношении 65:35, с преобладанием лактона **D-936** [46].

Углеводные лактоны **D**-92 и **D**-93 удачно применены в синтезе сахаров и природных объектов. На основе арабинолактона 92а получены (-)-мурикатацин 96 [47], серия нуклеозидов **L**-97 в виде α и β-аномеров [48], из лактона 926 получена 6-дезокси-6-аминогептопиранурониковая кислота 94 [46, 49] α-глицеротало конфигурации, а из лактона 936 – урониковая кислота 95 β-глицероалло конфигурации [46]. Следует отметить, что все эти синтезы также опробованы и на L-серии углеводных производных.





Интересная методология синтеза энантиомерно чистых высокоуглеродных моносахаридов, разработанная итальянскими учеными [45], основана на последовательном присоединении силоксифурана **90a** к вновь сформированному альдегиду (схема 1.28).

Схема 1.28



Так, полученный из фурана 90a лактон 92a, защитили в виде TMS-эфира 98, **98** путем последовательных стадий в лактоне провели далее вицгидроксилирование двойной связи, раскрытие лактонного кольца с одновременным блокированием гидроксигрупп И восстановлением

сложноэфирной группы, получили альдегидосахар **99**, содержащий 7 атомов углерода. Повторное присоединение силоксифурана **90a** к альдегиду **99** дало лактон **100** в виде основного диастереомера, на основе которого описанной выше последовательностью получен другой альдегидосахар **101**, содержащий 11 атомов углерода.

Накитерпиозин **106** С-нор-D-гомостероид, выделенный из губки *Terpioshoshinota*, проявляет противораковые свойства. Асимметричный полный синтез этого структурно сложного природного соединения реализован в 2009-2010 гг. [50, 51] и показал, что промотируемая трифлатом олова циклизация между альдегидом **103** и 3-Me-TIPSOF **104** приводит к *син*-бутенолиду **105** с выходом 80% в виде единственного диастереомера (схема 1.29). Циклизация же с использованием BF₃·Et₂O проходила со 100% конверсией, а соотношение диастереомеров составило 4:1, в то время как Bi(OTf)₃ улучшает *dr* до 11:1, но эффективность реакции снижается: конверсия составляет 56% и энантиочистота продукта падает до 60% *ee* [51].



Во время энантиоселективного полного синтеза морского токсина (-)гимнодимина **110** [52] реализована катализируемая кислотой Льюиса реакция Мукаяма для создания бутенолидной структуры в макролидном гидроксикетоне **107** с использованием 3-Me-TIPSOF **104** в виде нуклеофильной составляющей (схема 1.30). В случае TiCl₄ происходит конструирование бутенолида **108** в виде смеси 1:1 двух диастереоизомеров, эпимерных в положении C⁴. Отсутствие селективности при C⁴ в этом превращении не было проблемой, так как после силилирования и промотирования основанием эпимеризации, произошло образование надлежащего диастереоизомерного соединения **1096**.



Кроме карбонильных соединений в реакцию Мукаяма с силоксидиенами 90аг легко могут вступать и ацетальные производные. Однако в реакции винилогов 90а-г с хиральными соединениями, содержащими ацетальную функцию, не всегда наблюдается хорошая диастереоселективность. Взаимодействие фурана 90а со смешанным ацеталем 111, катализируемое $BF_3 \cdot Et_2O$, приводит с высоким выходом к смеси всех возможных продуктов 112-114 [53]. Позднее канадские ученые [54] осуществили на основе смеси соединений 112-114 синтез псевдоаннонацина A 115 (схема 1.31).

Схема 1.31



В 1993 году французские ученые сообщили о синтезе ключевого сегмента для ацетогенинов [55]. Используя сходную стратегию, они провели сочетание аномерных ацетатов **116** с фураном **90a**, но в качестве катализатора использовали

TrClO₄, что позволило получить исключительно два изомера **117** и **118** из 4 возможных. В 1997 году ими же на базе лакотонов **117** и **118** разработана новая методология синтеза олиготетрагидрофуранов [56]. Для этого полученные лактоны **117** и **118** гидрировали, восстановили и блокированием ацетального центра получили гомологичные аномерные ацетаты **119** и **120**, которые далее вовлекались в реакцию Мукаямы с фураном **90a** (схема 1.32).



Довольно элегантная и редко применяемая внутримолекулярная циклизация с участием метилового эфира хиральной фуроновой кислоты 121 реализована в синтезе 6,7-дидезоксисквалестатина H5 124, представителя природного семейства зарагозиковых кислот [57] (схема 1.33). Циклизация хирального тиофурана 121а, вызванная TiCl₄, протекала хорошо, давая желаемый спироциклический продукт 122 с высоким уровнем диастереоселективности (20:1). Примечательно, что при 1216, введении В эту же реакцию оксианалога фурана наблюдалась селективность реакции: преимущественно противоположная образовывался спироаддукт 123.



Другой подход к получению хиральных бутенолидов изучен при синтезе гониобутенолидов А **127** и Б **128** [58, 59]. При сочетании по Мукаяма аномерного тиоацеталя **125** с силоксидиеном **90a** в присутствии SnCl₄ реакция проходила с очень низкой селективностью с образованием сложной смеси продуктов **126** (схема 1.34). В результате дальнейшего элиминирования тиофенола в соединении **126** удалось полностью нивелировать эти недостатки.

Схема 1.34



Абсолютно противоположная методология хиральных синтеза дигидрофуранов применена в работе [60]. С целью получения диастереомерно чистых лактонов объемный хиральный заместитель ввели непосредственно в Содержащий 129. лактонный цикл. пирролидиновое кольцо лактон депротонированный 'BuLi в ТГФ, дал винилоговый енолят 130, который последующим алкилированием с помощью MeI привел к единственному диастереомеру 131. Повторное генерирование енолята ^tBuLi из лактона 131, затем добавление пропиональдегида и блокирование гидроксируппы в виде TBS-эфира дало лактон 132 так же в виде одного диастереомера. Получили альдегид 133, который обладал оптической чистотой более чем 99:1 (схема 1.35).



Позднее в синтезе сегментов C¹-C⁸, C⁹-C¹⁸ и C¹⁹-C²⁷ окадаиковой кислоты данную методологию энантиселективного алкилирования винилоговых лактонов применили отдельно для получения каждого сегмента. Все реакции алкилирования енолятов, образованных из хирального лактона **134**, проходили с хорошими выходами и очень высокой диастереоселективностью. Полученные лактоны **136** обладали оптической чистотой 96-97%.

Схема 1.36



1.2.2. Органометаллический катализ

Энантиоселективные реакции нехиральных субстратов привлекают все большее внимание и стали важной областью органической химии. Исследования в области образования новых связей с использованием хиральных металло- и неметаллоосно́вных (органокатализ) катализаторов в последнее время достигли значительных успехов. В синтезе 2,5-дигидрофуранов на базе винилогов подобная методология также успешно эксплуатируется и уже осуществлены синтезы различных натуральных продуктов и биоактивных химических веществ.

Разработаны различные энантиоселективные реакции альдольного типа и для гетероциклических диенолсиланов, включая фураны **90а-г**, с применением кислот Льюиса и хиральных лигандов. Наиболее часто используемые для этих целей хиральные лиганды: (*R*)-BINOL **137**, Cr(salen) **138**, аминосульфоксимин (*S*)-**139** и оксазолины Эванса **140-142** (рисунок 1.3).

В 2000 году первоначальные исследования Ti(IV)-BINOL-катализируемой асимметричной циклизации между триметилсилилоксифураном **90a** и тридеканалем **143a** [61] были тщательно переработаны [62, 63] путем расширения масштабов этой реакции и изучения возможности аутоиндукции.



Методология циклизации применена к ароматическим, алифатическим и олефиновым альдегидам с использованием катализатора (R)-BINOL-(**137**)-Ti(Oi-Pr)₄ (2:1) в количестве 20 моль%, которые дают аддукты **144** с хорошими энантиоселективными свойствами и умеренной диастереоселективностью (схема 1.37). Например, тридеканаль **143a** дает предпочтительно (*5S*,10*S*)-изомер **144a** (таблица 1.3), абсолютная конфигурация которого установлена химической корреляцией с природным (+)-мурикатацином **96**.

Схема 1.37



	Τ	аблица	1.3	-L	[иклизация	фурана	90a (с альдегидами	143а-г
--	---	--------	-----	----	------------	--------	-------	---------------	--------

N⁰	альдегид	выход (%)	син/анти	ee	ee
			соотношение	(%) <i>син</i> [абс.конф]	(%) <i>анти</i> [абс.конф]
а	тридеканаль	80	60:40	96 [S,S]	90 [R,S]
б	Е-децен-4-аль	99	53:47	94 [S,S]	90 [R,S]
В	Е-нонен-4-аль	70	30:70	52 [S,S]	24 [R,S]
Г	бензальдегид	99	24:76	60	90

Рисунок 1.3 - Хиральные лиганды для кислот Льюиса

Альдольная циклизация фурана **90a** и разнообразных альдегидных акцепторов **143** изучена с использованием хирального комплекса Cr(salen) **138** [64, 65] (схема 1.38). Как оказалось, добавление протонных сорастворителей (воды или ^{*i*}PrOH) необходимо для достижения воспроизводимости и высокой селективности. Так, реакция между бензальдегидом **143**г и фураном **90a** с добавлением ^{*i*}PrOH дает *син*-**145a** и *анти*-**1456** бутенолиды в соотношении 85:15 и оптической чистотой 93% и 75% соответственно.

Схема 1.38



Самую большую популярность в проведении энантиоселективных реакций получили катализаторы на основе оксазолинов 140-142, которые имеют целый ряд Симметричные различных замещенных аналогов. хиральные бис(оксазолинил)пиридиновые комплексы меди (II) являются пригодными 90a катализаторами асимметрического сочетания для силана с (бензилокси)ацетальдегидом 146 [66] и метиловым эфиром пировиноградной кислоты [67]. В результате, использование стабильного на воздухе катализатора 141a, 147 93%, высокой дало лактон с высоким выходом диастереоселективностью (91:9) и превосходной энантиочистотой (92%) [66].

Схема 1.39



Позднее, в синтезе (+)-азаспирацида-1 [68, 69] применен более объемный катализатор 142а, который позволил провести реакцию между силоксидиеном 148 и этилглиоксалатом 149а с получением лактона 150а с еще большей оптической

чистой, имеющего 95% *ee*; в таком же ключе проходит циклизация с Nфенилглиоксамидом **1496**. В то время как катализатор **141a** для 3метилзамещенного фурана **148** давал продукты с 40% *ee* [69] (схема 1.40).

Схема 1.40



Все рассмотренные выше реакции для силоксифуранов 90а-г затрагивали исключительно направление синтеза у-замещенных бутенолидов. Однако, есть данные по формированию α-замещенных бутенолидов [70, 71]. Несмотря на синтетическое значение, в применяемой методологии пока существует недостаток α-региоселективности альдольной циклизации по Мукаямы. Так, циклизация фурана 90а с альдегидами 143, катализируемая трифлатом цинка, протекает 151. преимущественно с образованием лактона если только реакция контролируется водным растворителем. Добавление в реакцию хирального лиганда 1416 позволяет по данной методологии выходить к продуктам 151, имеющим оптическую чистоту в интервале 50-70% [70] (схема 1.41).

Схема 1.41



1.2.3. Органокатализ

Альдольная реакция Мукаяма винилогов стала обычным методом в стереоселективном синтезе природных веществ с помощью катализаторов на основе металлов. За последнее десятилетие альтернативой биокатализу и катализу металлами стал органокатализ из-за его исключительно мягких условий. Пока органокатализ приобрел лишь незначительное распространение в получении хиральных дигидрофуранов по реакции Мукаяма, но он активно развивается. В этом разделе представлено краткое описание последних достижений в области органокатализаторов на основе оксазаборолидина **152** и хининов **153**, **154** для реакций Мукаяма гетероциклических диенолсиланов (рисунок 1.4).

Рисунок 1.4 – Хиральные органокатализаторы для реакции Мукаяма



Полезность энантиообогащенных бутенолидов, формирующихся при асимметричной альдольной циклизации, не осталась незамеченной специалистами в органическом синтезе. В синтезе (-)-расфонина 158 [72] использовали полученный Кори хиральный оксазаборолидин 152 ДЛЯ силилоксифураном 90a катализирования реакции между И хиральным нерацемическим альдегидом 155 (схема 1.42).

Схема 1.42



Использование хирального борного катализатора было обязательным, поскольку ахиральный $BF_3 \cdot Et_2O$ давал (*R*,*R*)-бутенолид **156** с плохой диастереоселективностью (1.3:1 *dr*). Расширение от 5 до 6-членного кольца осуществляли путем восстановления лактона **156** в лактол и последующей

обработки DBU с получением δ-лактона **157**. Наконец, полный углеродный скелет (-)-расфонина **158** собирали посредством сочетания по Ямагучи лактона **157** с подходящим фрагментом диеновой кислоты.

Цинхонидиновые четвертичные аммониевые феноксиды типа **153** впервые применены Мукаямой и коллегами в качестве хиральных катализаторов Льюиса для альдольной циклизации с различными замещенными силилоксифуранами [73]. Сочетание незамещенного фурана **90a** с бензальдегидом **159** в присутствии 10 моль% катализатора **153** дает *анти*-конфигурационный бутенолид **160** с выходом 92%, соотношением 88:12 *анти/син* и 76% *ee*. Далее эти исследования продолжены на 3- и 4-метилзамещенных фуранах **148** и **162** (схема 1.43). Важно отметить, что замещенность силилоксифуранового субстрата в значительной степени влияет на энантиоконтроль, что подчеркнуто в реакции с 3метилзамещенным фураном **148**, где достигнута низкая (31%) *ее* альдольного аддукта **161**.

Схема 1.43



11 примеров: 41-97% выход; 67:33 - 99:1 dr; 55-97% ее

Легкодоступный и эффективный органокатализатор разработан на основе аммониевой соли **164**, полученной смешиванием тиомочевинамина **154** и трифторуксусной кислоты [74] (схема 1.44).



разработать эффективную Этот новый катализатор 164 позволил (триметилсилилокси)фуранов асимметричную альдольную реакцию С несколькими арил-, алкенил- и алкилзамещенными альдегидами. К примеру, фуран 90а с бензальдегидом 159 в присутствии 10 моль% катализатора 164 дает бутенолид 165 с выходом 96%, соотношением 95:5 анти/син и 95% ее. Следует отметить, что при катализировании этой же реакции просто тиомочевинамином **154**, образуется лактон **165** с выходом 78%, соотношением 89:11 анти/син и 86% ее [75]. Такие хиральные соли типа 154 обеспечивают совершенно новый набор легко перестраиваемых хиральных катализаторов из-за несложной замены аминов мочевины и карбоновых кислот.

1.3. Синтез 2,5-дигидрофуранов из алленов

Циклоизомеризация α-алленового спирта, катализируемая серебром, впервые зарегистрирована в 1974 г. французской исследовательской группой в ходе сольволиза бромметиленциклопропана **166** [76]. Наряду с изомеризованным продуктом (α,β-ненасыщенным кетоном **168**) выделен 2,2-диметил-2,5дигидрофуран **169** с выходом 44% (схема 1.45). Эта процедура предлагает общий и эффективный синтез 2,5-дигидрофуранов. Синтетический подход быстро оценили из-за мягкого катализирования серебром. С тех пор разработан ряд реакций для конструирования многих интересных структур и природных продуктов. Катализируемая серебром циклизация может переносить различные функциональные группы и демонстрирует отличную региоселективность в
сложных молекулах. Однако асимметрический катализ в этих реакциях долгое время не применялся.



Одним из первых примеров получения оптически чистого природного соединения по данной методологии является осуществление 7 стадийного синтеза (+)-фураномицина 172. Циклизация алленового спирта 170, промотируемая 1 эквивалентом AgNO₃ в водном ацетоне в темноте, протекала плавно, с образованием дигидрофурана 171 с выходом 97%, на основе которого далее завершен синтез фураномицина 172 [77] (схема 1.46).

В другой работе [78, 79] при синтезе сложного по строению амфидинолида X 175 смесь трудноразделимых изомерных алленов (8:1), в которой преобладает необходимый *син*-изомер 173, аналогично обрабатывали AgNO₃/CaCO₃ в водном ацетоне. В результате выделен соответствующий дигидрофуран 174 и его эпиизомер; реакция проходила со строгим переносом хиральности (схема 1.47).

Схема 1.46

Схема 1.45



дигидрофураны **177** и **179** также реализована в синтезах сегмента C²¹-C²⁸ пектенотоксина-4 [80] и леиодолида Б [81] соответственно (схема 1.48).



Предложена оригинальная методология неэнзиматического разделения а-[82]. Метод получения энантиомерно 2.5алленовых спиртов чистых дигидрофуранов на основе нехиральных алленовых спиртов заключается в катализировании реакции изомеризации хиральным фосфатом серебра. Фосфат серебра 181 ((S)-dipPAg) показал хорошую реакционную способность и высокую энантиоселективность в изомеризации алленолов. Например, обработка алленола серебра 181 приводит к образованию двух продуктов: 180 фосфатом непрореагировавшему спирту (+)-182 и 2,5-дигидрофурану (-)-183, оба имеют высокий показатель энантиомерного избытка (схема 1.49).





Кроме солей серебра соли золота проявляют высокую катализирующую способность в циклоизомеризации гидроксиалленов; в большинстве случаев количество применяемого катализатора находится в интервале 0.05-1 моль%. В синтезе изохризотрицина **186** [83, 84] ключевой стадией является катализируемая AuCl₃ в ТГФ циклоизомеризация дигидроксиаллена **184**, где передача

хиральности происходит превосходной стереоселективностью с И дает лигилрофуран 185 (схема 1.50). Как И ожилалось. только аллильная гидроксильная группа участвует в циклизации. Расход катализатора составил всего 0.05 моль% AuCl₃, что является наиболее эффективным превращением, описанным в гомогенном катализе золотом.

Схема 1.50



Циклоизомеризация гидроксиалленов, катализируемая AuCl₃ в TГФ, успешно применена в синтезах иономицин-кальциевого комплекса [85] и (+)-варитриола [86]. В обоих случаях аллены **187** и **189** обрабатывали 1 моль% AuCl₃ при комнатной температуре и получали с хорошими выходами дигидрофураны **188** и **190** соответственно (схема 1.51).

Схема 1.51



Использование палладиевых катализаторов в органической химии стало обычным явлением. В химии гидроксиалленов они также нашли свою нишу. Например, при циклоизомеризации гидроксиаллена **191**, полученного по классической методике путем энзиматического расщепления обработкой AgNO₃, происходит образование привычного нам продукта **192**. При обработке этого же аллена **191** PdCl₂ в присутствии бромистого аллила наряду с гетероциклизацией происходит кросс-сочетание с образованием 4-аллил-2,5-дигидрофурана **193** [87] (схема 1.52).



Наибольший интерес у исследователей вызвала палладий-катализируемая циклизация алленолов, протекающая по пути димерного сочетания. Этот метод обеспечивает эффективный путь к производным 2,5-дигидрофурана. При катализировании реакции 2-замещенных 2,3-алленолов **191** с **194** системой PdI₂/BF₃·Et₂O образуется 2,5-дигидрофурановое кольцо, где 2-незамещенные 2,3-алленолы **194а,6** обеспечивают 1,3-диеновый блок по положению 4, приводя к триенам **195а,6** [88] (схема 1.53).

Схема 1.53



В реакцию гетероциклизации-кросс-сочетания могут вводиться оба алленола, замещенные по второму положению [89]. Для дифференцирования их химической реакционноспособности алленолы, обеспечивающие 1,3-диеновый блок, необходимо использовать в защищенном виде, например в виде ацетатов. Так, мягко промотируемое PdCl₂ кросс-сочетание хиральных гидроксиалленов **196** и **199** с ацетоксиалленами **197** и **200**, которые могут быть и не хиральны, дает оптически чистые триены **198** и **201** соответственно (схема 1.54).

Данный подход к циклизации может быть использован для формирования конденсированных бициклических систем **203**, содержащих 2,5дигидрофурановый фрагмент. Для этого в работе [90] реализована двойная внутримолекулярная циклизация *бис*-алленолов **202а,6**, катализируемая PdCl₂ в присутствии NaI в растворе ДМФА при 80°С (схема 1.55).





При проведении реакции без добавления компонентов, обеспечивающих 1,3диеновый блок и вступающих в кросс-сочетание с образующимся дигидрофураном (аллилгалогенидов, ацетоксиалленов), становится возможным протекание гомодимерной циклизации. Например, обработка алленола **191** PdCl₂ в присутствии NaI приводит к смеси *цис*- и *транс*-дигидрофуранов **204** в соотношении 95:5 [91] (схема 1.56).

Схема 1.56



В работе [92] реакцию сочетания-циклизации алленола *R*-206 с Nметоксибензамидами 205 катализировали комплексом родия с тетраметилциклопентадиенильной группой в качестве лиганда ([Cp·RhCl₂]₂), в результате происходило формирование хиральных 2,5-дигидрофуранов **207** (схема 1.57). Образующийся в реакции *in situ* Rh(I) повторно окисляют до Rh(III) кислородом воздуха, таким образом заканчивая каталитический цикл.



1.4. Циклоизомеризация ацетиленов

2,5-Дигидрофураны можно получать непосредственно из ацетиленовых производных, то есть исключить стадию трансформации их в аллены, хотя в известных примерах они в реакциях все же выступают в качестве промежуточных соединений.

Среди первых описанных способов получения оптически активных дигидрофуранов 211 предложена замещенных изомеризация хиральных пропаргиловых сложных эфиров 209, катализируемая 8-15 моль% AgBF₄ [93]. Как показано в работе, если в качестве исходного материала используют хиральные пропаргиловые эфиры 209, то предлагаемое алленовое промежуточное соединение 210 также хирально и изомеризация проходит стереоспецифично.

Схема 1.58



5 примеров: 61-82% выход; 76-91% ее

Позднее данный метод успешно использовался в синтезе амфидинолидов В и Е [94, 95]. Основываясь на ранних работах, авторы надеялись катализировать золотом циклизацию соединения **212** для получения енольного эфира **214**.

Присутствие 1,2-диоловой части затрудняет любые условия циклизации, поскольку возможно образование фуранов и пиранов. К сожалению, все попытки превращения в условиях Аu-катализа не дали желаемого продукта. Оказалось, что AgBF₄ (10 моль%) в бензоле при 80°C обеспечивает получение желаемого дигидрофурана **214** с выходом 65-70% и хорошей стереоселективностью (dr > 20:1) (схема 1.59). Ключом к этой трансформации было отсутствие света, а также выбор в пользу пивалоильной защитной группы.





Впервые этот метод применен в 1957 г. при проведении реакции диспропорционирования пропилена на этилен и бутилен. К настоящему времени описано много каталических систем, вызывающих эту реакцию: обычно они содержат вольфрам, молибден, рутений или рений.

Реакция метатезиса очень удобна в плане получения энантиомерночистых 2,5-дигидрофуранов, что довольно часто эксплуатируется в синтезе сложных природных соединений. Это связано с тем, что во время реакции не происходит затрагивание хиральных центров, однако изначально необходимо использовать оптически чистые субстраты.

Наиболее часто используемыми катализаторами для реакции метатезиса являются катализаторы Граббса первого **215** и второго поколения **216**.

Рисунок 1.5 - катализаторы Граббса



Широкое распространение метатезис получил в синтезе 2,5-дизамещенных фуранов путем внутримолекулярной циклизации лиаллиловых эфиров. Граббса 215 Применение катализатора на различных бис-олефиновых соединениях 218, которые являются идеальными субстратами для реакции замыкания кольца, приводит к 2,5-дигидрофуранам с выходами 79-86% и сохраниением исходной оптической чистоты [96] (схема 1.60).

Схема 1.60



В более поздней статье при формальном синтезе фураномицина [97] указывался случай замыкания кольца в олефине **220** с использованием катализатора Граббса первого поколения **215**; замыкание протекало мягко при комнатной температуре и с хорошим выходом (схема 1.61).

Схема 1.61



Энантиоселективный синтез упрощенного аналога элеутеробина **226** реализован через реакцию метатезиса 2,9-дивинилзамещенного тетрагидрооксонина **223** [98]. Чтобы избежать образования побочного продукта (*бис*циклопентена), авторы разработали путь синтеза аналога **226**, который состоит в защите двойной связи в виде эпоксида **223** и проведении реакции метатезиса. Формирование десятичленного кольца проходило эффективно, давая желаемый продукт **224** с выходом 86%. Эпоксид удаляли обработкой WCl₆-^{*n*}BuLi с получением бициклического соединения **225**, хотя и с умеренным выходом (53%) (схема 1.62).





В некоторых случаях применение катализатора Граббса первого поколения 215 не дает хороших выходов желаемых продуктов. При синтезе соламина циклизация диена 227 в присутствии 215 дает дигидрофуран 228 с выходом 35% после 12 часов реакции. В случае кипячения диена 227 в CH₂Cl₂ с 5 моль% катализатора 216 реакция проходит с выходом 80% [99] (схема 1.63).

Схема 1.63



В качестве промежуточного продукта в синтезе фураномицина **172** [100] авторы получили 2,5-дигидрофуран **231** по реакции метатезиса (схема 1.64). Применение катализатора **216** привело к плавному замыканию кольца и желаемым циклоалкенам **231а,6**, однако попытки увеличить диастереоселективность в циклизации **230**, к сожалению, не привели к успеху, поскольку *транс-* и *цис*-изомеры **231а,6** имеют сходную энергию и получаются с аналогичными скоростями при данных условиях реакции.

Схема 1.64



В синтезе (+)-гигантецина реакцию метатезиса с использованием катализатора Граббса **216** также проводили с диенами **232** и **234**, она протекала количественно с образованием дигидрофуранов **233** и **235** [101] (схема 1.65).

Схема 1.65



В реакцию метатезиса могут вступать не только диаллиловые эфиры, но и эфиры акриловой кислоты, а также олефины, содержащие заместители непосредственно при двойной связи. В синтезе (+)-гигантецина [101] при создании хирального α-замещенного лактона **239** предложен способ циклизации аллилового эфира α-замещенной акриловой кислоты **237** под действием катализатора Граббса **216** (схема 1.66). В результате мягко проходило формирование бутенолида **238** с выходом 95%.

Схема 1.66



В синтезе саркофитонолида Н 242 [102] промежуточным продуктом выступал хиральный бутенолид 241, полученный путем циклизации внутримолекулярного эфира акриловой кислоты 240 (схема 1.67). Циклизацию удалось реализовать под действием катализатора Ховейда-Граббса второго поколения 217 в толуоле при 100°С. Это первый пример трансаннулярной реакции метатезиса.



При действии катализаторов Граббса на производные диаллиловых эфиров, содержаших 1,2-дизамещенные олефиновые фрагменты, также происходит образование дигидрофурановых производных, не имеющих заместителей в 3 и 4 положении фуранового кольца. В синтезе фураномицина **172** при создании пятичленного кольца с помощью катализатора **215** в качестве субстрата выступал диаллиловый эфир **243** (схема 1.68). В результате реакции получили азиридин **244** [103].

Схема 1.68

Схема 1.67



Катализатор второго поколения Граббса **216** обеспечивал отличную региоселективность циклизации тетраена **245**, давая преимущественно продукты с пяти- и шестичленным кольцом в соотношении 7:1. После удаления силильной защитной группы кислотной обработкой выделен спирт **246** с выходом 87% [104]. Схема 1.69



С целью быстрого синтеза широкого спектра малых и средних кольцевых и макроциклических гетероциклов, к которым относится и 2,5-дигидрофуран, разработан новый фторсодержащий линкер **R**_F для параллельного синтеза библиотек циклических молекул по реакции метатезиса [105]. При этом

применялся фторсодержащий меченый катализатор второго поколения Граббса-Ховейды **248** (схема 1.70). После стадии циклизации, для отделения высвобожденных циклических соединений от фторсодержащего линкера и катализатора, проводилась очистка твердофазной экстракцией (F-SPE). Таким образом, из эфира **247** получен энантиомерно чистый бициклический продукт **249** с выходом более 98%.

Схема 1.70



За последние годы область применения метатезиса расширена за счет внедрения в синтез энантиомерно чистых катализаторов. В работе [106] получены энантиомерно чистые молибденовые имидоалкилиденовые комплексы, содержащие бинафтолатные лиганды, замещенные в положениях 3 и 3' арильными заместителями. Обнаружено, что асимметрические метатезисы с использованием комплекса **R-251** приводят к высокой конверсии и получению продуктов с высоким энантиомерным избытком. Так, реакция циклизации триена **250** в бензоле при 54°C проходит с образованием 2,5-дигидрофурана **252**, имеющего 96% *ее*, с выходом 96 % (схема 1.71).

Схема 1.71



1.6. Перециклизация пиранов в фураны

В последней главе представлены синтезы энантиомерно чистых 2,5дигидрофуранов, которые могут быть получены путем перециклизации пиранов, содержащих в положении С⁵ гидроксифункцию, в фураны.

Изомеризация в более стабильный γ-лактон **254** протекает во время деблокирования PNB группы в δ-лактоне **253** при действии поташа [107]. Частичная перециклизация протекает и при снятии защитной MOM-группы в лактоне **255**, при воздействии на него смесью сильной кислоты Льюса – BF₃•Et₂O и источника гидрида – триэтилсилана, с образованием лактонов **256** и **257** [108] (схема 1.72). Деблокирование соединений **253** и **255** возможно осуществить и в кислых условиях, но тогда происходит понижение выхода γ-лактонов. Все же, для некоторых соединений в кислых условиях перелактонизация может проходить количественно, например, при кипячении лактона **258** в присутствии CF₃COOH образуется только спиролактон **259** – аналог псилостациина [109].

Схема 1.72



Кроме лактонов перециклизацию могут претерпевать полуацетали и полукетали. При получении трихлоримидата 262 из полуацеталя 260 обнаружили, что кроме ожидаемого продукта 262 происходило образование дигидрофурана 261, сопровождающееся миграцией бензоатной защитной группы [110]. В другом

примере блокирование *бис*-ацеталя **263** триметилортоформиатом в присутсвиии 20 моль% BF₃•Et₂O в метаноле дает количественно трицикл **264**, содержащий фурановое кольцо [111] (схема 1.73). Полученный полуацеталь **265**, близкий по строению к соединению **263**, при снятии спектров ЯМР в CDCl₃ показал наличие равновесной смеси продуктов **265** и **266**, где фурановая форма может быть легко закреплена путем силилирования смеси соединений **265** и **266** в продукт **267** [112].





Данная методология перециклизации полукеталей удачно применена группой Данишевски в синтезе элеутезидов [113]. В одном случае, при ацетилировании полукеталя **268** происходила трансформация до дигидрофурана **269**, в другом случае при переблокировании защитной группы в кетальном центре пирана **270** также формировался исключительно продукт **271** с фурановым кольцом (схема 1.74).





Таким образом, анализ литературных данных позволяет сделать вывод, что в синтезе оптически чистых 2,5-дигидрофуранов могут быть использованы как хиральные, так и не хиральные исходные субстраты. Первый подход, и на данный момент наиболее распространенный, дает возможность выходить к различного рода оптически чистым 2,5-дигидрофуранам за счет использования широкого набора отработанных синтетических методов, позволяющих осуществлять реакции с высоким стереоконтролем, не требующих применения дорогих и специфических катализаторов во время реакции. Второй, напротив, основан на объемных хиральных неметаллоосно́вных использовании металло-И (органокатализ) катализаторов, но на более доступных не хиральных субстратах. Несмотря на то, что данный подход является активно изучаемым, пока он ограничен природой исходных соединений, которые могут быть вовлечены в реакцию, что в направленных синтезах затрудняет получение целевого продукта необходимой замещенности. Следует, что для синтеза более широкого круга функционализированных оптически чистых 2,5-дигидрофуранов, применимых получения соединений элеутезидной топологии, более целесообразно ДЛЯ использовать доступные хиральные субстраты.

ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Одним из последних достижений в терапии злокачественных опухолей является внедрение препаратов на основе таксола (паклитаксел) – первого тубулинстабилизирующего агента. Саркодиктиины А, В и элеутеробин [114] структурно родственны (рисунок 2.1) и образуют класс «морских» дитерпеновых метаболитов элеутезидов, обладающих ОДНИМ И же механизмом тем цитотоксического действия, как таксол и эпотилоны. Полные синтезы элеутезидов позволили получить важную информацию относительно зависимости структураактивность для саркодиктиинов. Показано, что непременным условием строения элеутезидов – носителей цитотоксических свойств – является наличие Nметилурокановой боковой цепи [115]. Проблема доступности этих практически важных соединений может быть решена путем получения более доступных и близких по строению производных при сохранении профиля эффективности биологического действия у полученных аналогов.



По своему строению элеутезиды относятся к дитерпеноидам «4,7оксаэуницелланового типа», имеющим трициклическое ядро, образованное ментановым кольцом, *цис*-аннелированным с 10-членным циклом, разделенным 4,7-кислородным мостиком.

Анализ структуры элеутезидов приводит к ряду фрагментов, характерных для других соединений, которые обладают другими ценными биологическими свойствами.

Ментановый цикл, как известно [116], помимо элеутезидов, встречается как в простых, так и в гораздо более сложных природных объектах. К примеру, ближайшими родственниками элеутезидов с одинаковым углеродным скелетом являются кладиелланы, эуницелланы, литофинины, склерофитины и другие

дитерпеноиды, которые, в отличие от элеутезидов, во многих случаях содержат 2,9-кислородный мостик [117, 118]. Ментановый цикл является обязательной частью кадинановых сесквитерпеноидов, которые проявляют противомалярийные [119], цитотоксические [120], фунгицидные [121] и другие свойства.

Рисунок 2.2 Природные оединения, содержащие ментановый цикл



Среди многообразия природных объектов выделяются соединения, имеющие в своем строении 10-членный карбоциклический остов. Наиболее яркими представителями таких соединений являются гермакраны [122]. В этом ряду уникальной структурой обладают ендииновые антибиотики [123]. Среди 10членных соединений в природе наиболее распространены функционализированные производные, стабилизированные трансаннулярными кислородными мостиками в виде простых эфиров или внутримолекулярных кеталей и ацеталей. Именно к таким классам соединений относятся кладиеллины, бриараны, асбестины, эуницелланы, элеутезиды и другие родственные им соединения [117, 118] (рисунок 2.3).





Цикл С элеутезидов представляет собой функционализированный 2,5дигидрофурановый фрагмент. Довольно часто подобные фураны можно встретить в природных соединениях. Например, (+)-фураномицин [124], гризеоликовая кислота [125], салвиасперанол [126]. Одинаковым ядром – 5-членным кислородсодержащим циклом – обладают γ-бутиролактоны или γ-бутенолиды [116] (рисунок 2.4). Они более распространены в живой природе и являются основными структурными фрагментами во многих нативных соединениях и фармацевтических препаратах, демонстрирующих высокую и разнообразную биологическую активность.



Известные схемы синтеза элеутезидов базируются на хорошо изученных превращениях двух терпеноидов: (+)-карвона [127] и (-)-α-фелландрена [113]; три формальных синтеза, осуществленных на основе (-)-карвона [128], лактальдегида [129] и (+)-б-кадинола [130] дополняют эти два подхода к синтезам элеутезидов. По первому ИЗ них построение элеутезидного ядра осуществляется внутримолекулярной ацетилен-альдегидной конденсацией последовательно наращиваемых боковых цепей при ментеновом цикле [127], во втором – присоединением 2,5-дибромфурана к соответственно дизамещенному ментену, формируя тем самым элеутезидное ядро введением фрагмента С⁴-С⁷ [113].

Синтез близких аналогов элеутезидов многостадиен и трудоемок трудоемок – это сказывается на их доступности, что приводит к необходимости поиска более биомиметиков элеутезидов. Химия доступных циклических природных соединений весьма разнообразна и мы что многие ментаноиды, видим, фураноиды и циклодеканы, содержащие аналогичные фрагменты элеутезидов, способны проявлять цитотоксические свойства. Поэтому синтез И другими комбинирование этих соединений с биологически значимыми фрагментами, усиливающими их действие, перспективен, как в плане поиска более доступных соединений, обладающих цитотоксическим действием, так и блоков, применимых получения различных хиральных помимо синтеза элеутезидов для получения широкого круга природных соединений.

В этом плане левоглюкозенон, оптически чистый енон углеводной природы, является привлекательным хиральным соединением для синтеза широкого круга соединений [131]. В структуре левоглюкозенона сочетаются 6,8-

диоксабицикло[3.2.1]октановый каркас, еноновая система, кетогруппа и ацетальный центр. 1,6-Ангидромостик блокирует ацетальный центр и стерически экранирует молекулу, обеспечивая надежную регио- и стереоселективность.

Левоглюкозенон имеет преимущество перед другими веществами, получаемыми из возобновляемого биосырья, поскольку он легкодоступен путем пиролиза любых целлюлозосодержащих материалов [132, 133]. В связи с этим, левоглюкозенон считается перспективной биоплатформой как для лабораторного синтеза, так и для химической промышленности [134].

За все время применения левоглюкозенон проявил себя как хороший акцептор Михаэля и мощный диенофил в реакциях Дильса-Альдера и диполярного циклоприсоединения [135, 136]. На его основе получены разнообразные хиральные синтетические блоки, вспомогательные соединения для асимметрического синтеза и продукты, реализуемые в «зеленой» химии. Осуществлены синтезы природных соединений и их аналогов: углеводы (D-альтроза, D-рибоза, D-ликсоза), нуклеозиды, γ-бутиролактоны ((+)-*mpaнс*-виски и коньяк лактоны), макролиды, феромоны, простагландины, аналоги элеутезидов и многое другое.

Вследствие этого использование в качестве исходного соединения левоглюкозенона, зарекомендовавшего себя надежной хиральной основой в синтезе соединений различной функциональности, перспективно как в плане дальнейшего развития химии этого уникального енона, так и изучения взаимосвязи структура-активность полученных соединений.

2.1. Синтез ментаноидов

Как отмечалось выше, неотъемлемой частью элеутезидов является наличие ментанового цикла и синтез подобных упрощенных ментаноидов, имеющих фармакофорные фрагменты элеутезидов, перспективен в плане получения более доступных аналогов. Поэтому первоначально нами была изучена возможность получения ментаноида, содержащего остаток N-метилурокановой кислоты. Подобная гибридная структура, с одной стороны, могла придать определенные биологические свойства ментаноидам вообще, с другой – повлиять на

55

растворимость N-метилурокановой кислоты, как известно, также обладающей цитотоксической активностью. Мы провели этерификацию (-)-ментола 1 с помощью смешанного ангидрида пивалоил-N-метилуроканата 2 с получением эфира 3 с выходом 73% (схема 2.1).

Схема 2.1



Для расширения арсенала базовых соединений, более детального изучения влияния ментанового цикла на взаимосвязь структура-цитотоксическая активность, мы направили наши усилия на разработку методов получения библиотеки функционализированных ментанов. При синтезе ментаноидов предпочтение было отдано соединениям, содержащим гидроксифункцию в своем скелете, необходимую для внедрения дополнительных фармакофорных групп, например, N-метилурокановой кислоты.

С этой целью мы изучили возможности получения хиральных функционализированных производных ментана по реакции Дильса-Альдера левоглюкозенона с 1,4-дизамещенным-1,3-диеном, содержащим блокированную гидроксиметильную группу, а именно, с (2*E*,4*E*)-гекса-2,4-диенилацетатом **5**.

Диен 5 синтезировали из сорбиновой кислоты путем перевода ее в метиловый эфир 4 [137,138], восстановления эфира 4 с помощью ^{*i*}Bu₂AlH и последующей обработки Ac₂O/Py. Полученный гексадиенилацетат 5 вводили в реакцию Дильса-Альдера с левоглюкозеноном 6 в термических условиях в среде толуола и получили два стереоизомерных аддукта 7-8 и один региоизомер 9 в соотношении (7+8)/9 = 31:60 [139]. Аддукты 7 и 8 не удалось разделить при хроматографировании на колонке с SiO₂ (схема 2.2).

Строение аддуктов **7-9** определено на основании спектров ЯМР ¹Н и ¹³С. Для протонированных углеродных атомов в соединении **7** соотнесение сигналов осуществили на основании анализа спектров COSY и HSQC. В соединении **7** NOE

взаимодействие $H^{11_{3H}}$ с H^2 и H^7 , а также вицинальные константы ${}^{3}J_{2,7}$ 6.6 и ${}^{3}J_{2,3}$ 7.3 Гц указывают на 2*S*- и 7*R*-конфигурацию и *син*-расположение H^3 и H^7 по отношению к H^2 . *S*-Конфигурация атомов C^3 и C^6 доказана по корреляционным пикам Me/H¹ и H^{13E}/H^2 в спектрах NOESY.

Схема 2.2



В соединении **9** на *S*-конфигурацию атома C² указывает корреляционный пик $H^{11_{3H}\partial o}/H^2$ в спектрах NOESY. Вицинальные константы ${}^{3}J_{7,2} = {}^{3}J_{7,6} = 11.5$ Гц свидетельствуют об *анти*-расположении протонов H² и H⁶ по отношению к H⁷, а константа ${}^{3}J_{2,3}$ 4.0 Гц указывает на *син*-ориентацию атомов H² и H³. В спектре NOESY присутствуют корреляционные пики H^{13}/H^1 , H^{13}/H^7 и H^2/H^6 , что дополнительно подтверждает 7*S*,2*S*,3*S*,6*R*-конфигурацию асимметрических центров. В соединении **8** также регистрируются вицинальные константы ${}^{3}J_{7,2}$ 11.5 и ${}^{3}J_{7,6}$ 10.0 Гц, свидетельствующие об *анти*-расположении протонов H² и H⁶ по отношению к H⁷, а константа ${}^{3}J_{2,3}$ 4.8 Гц указывает на *син*-ориентацию H² и H³. В спектре NOESY присутствуют корреляционные пики протонов метильной группы с H¹ и H⁷.

Образование аддуктов **8** и **9** с *транс*-сочленением циклов оказалось не вполне ожидаемым результатом: это первый факт эпимеризации в α -положении к кетогруппе аддукта Дильса-Альдера левоглюкозенона с диеном в ходе реакции. По всей вероятности, первоначально аддукты **8** и **9** образуются в виде *цис*-сочлененных изомеров, но далее подвергаются эпимеризации при C⁷ за счет кето-енольной таутомерии; полному переходу способствует то, что циклогексеновое кольца принимает более выгодную конформацию, при которой большиство заместителей экваториально ориентированы. Аналогичный эффект наблюдался

при раскрытии 1,6-ангидромостика в аддукте левогюкозенона и пиперилена при действии HCl-MeOH [140].

Для дальнейшего продвижения в направлении конструирования ментенового цикла кетогруппы в аддуктах **7-9** блокировали обработкой (CH₂OTMS)₂ в присутствии каталитических количеств TMSOTf [141] (схема 2.3). После гидролиза ацетатов **10-12** выделили спирты **13-15**; спирты **13** и **14** не удалось разделить при хроматографировании на колонке с SiO₂.

Схема 2.3



Последующая обработка соединения **15** реактивом Джонса привела к кислоте, которую превращали в эфир **16** действием MeI в ацетоне в присутствии K₂CO₃. При действии на эфир **16** метилмагний иодида получили третичный спирт **17**, в котором ментеновый цикл аннелирован с углеводным остатком (схема 2.4).

Схема 2.4



Аналогичные превращения со спиртами 13 и 14 привели к образованию эфиров 18 и 19 легкоразделяемых на колонке с SiO₂, а проведение реакции с MeMgI завершило формирование ментенового фрагмента в виде соединений 20 и 21.

В продолжение исследований мы изучили возможности прямого введения изопропильной группы в ходе реакции Дильса-Альдера левоглюкозенона с 1,4дизамещенными 1,3-диенами [142].

Для получения соответствующего диена разработали условия конденсации изомасляного альдегида **22** и силоксибутадиена **23** [143], приводящие к образованию 5-гидрокси-6-метилгепт-2-еналя **24**. Использование в качестве катализатора TiCl₄ приводило к получению только следовых количеств альдегида **24**, выходы которого удалось увеличить добавлением Et₃N [144]. Более подходящим катализатором для конденсации силоксибутадиена **23** оказался $BF_3 \cdot Et_2O$ [145]. Однако при проведении реакции с эквимолярными количествами реагентов происходило образование продуктов повторного присоединения силоксибутадиена **23** к аддукту **24** с выходом 30%. Использование трехкратного избытка изомасляного альдегида позволило повысить выходы альдегида **24** до 67%, а выходы соединения **25** уменьшить до 7% (таблица 2.1, схема 2.5).

Схема 2.5



N⁰	Катализатор (экв.)	22/23	t, °C	Время,	Выход, %	
		(экв.)		Ч	24	25
1	TiCl ₄ , Et ₃ N (1.1)	1.5	- 40°	5	32%	-
2	$BF_3 \cdot Et_2O(1)$	1.1	- 78º	2	44%	30%
3	$BF_{3} \cdot Et_{2}O(1.5)$	2	- 78°	1	56%	11%
4	$BF_{3} \cdot Et_{2}O(1.5)$	3	- 78º	1	67%	7%

Таблица 2.1 – Выходы 5-гидрокси-6-метилгепт-2-еналя 24 в зависимости от условий реакции

Дегидратацию спирта 24 с целью получения диеналя 26 проводили с использованием 10%-ной смеси HCl-дихлорэтан [146], *p*-TsOH-CH₂Cl₂, Py·HCl-толуол/ДМФА [147]. Наиболее эффективный метод, приводящий к образованию преимущественно *транс, транс*-диена 26 (4*E*/4*Z*=94/6), – кипячение спирта 24 в

системе Ру·HCl-толуол/ДМФА. Восстановление карбонильной функции в альдегиде **26** с последующим блокированием гидроксигруппы в ацетат **27** осуществили действием ^{*i*}Bu₂AlH и обработкой Ac₂O-Py (схема 2.6). Диен **27** по реакционной способности, которую мы оценивали в реакции с таким стандартом, как малеиновый ангидрид, оказался достаточно активным. При кипячении в толуоле в течение 4 ч реакция циклоприсоединения протекает стереоспецифично с образованием аддукта **28** с выходом 74%, относительная конфигурация которого установлена на основании спектров ЯМР ¹H и ¹³C.



Аддукт **28** имеет *цис*-сочленение колец. Вицинальные константы ${}^{3}J_{3a,4}$ 6.4, ${}^{3}J_{3a,7a}$ 9.5 и ${}^{3}J_{7a,7}$ 5.9 Гц указывают на *син*-расположение протонов H⁴, H^{3a}, H^{7a} и H⁷. Корреляционные пики H⁴/H⁷, H⁴/H^{7a} и H⁷/H^{3a} в спектрах NOESY указывают на 3aS,4S,7R,7aR-конфигурацию центров.

6-Метилгепта-2,4-диенилацетат 27 в отличие от гекса-2,4-диенилацетата 5, как и предполагалось, оказался менее реакционноспособным в реакции циклоприсоединения с левоглюкозеноном 6. Это превращение проводили при нагревании, как в среде толуола, так и без растворителя. Реакция протекает региоспецифично и стереоселективно с образованием двух диастереомерных ацетатов. Для выделения диастереомерных ацетатов, имеющих близкую к левоглюкозенону хроматографическую подвижность, их гидролизовали до спиртов 29 и 30, соотношение которых определено по спектрам ЯМР ¹Н и варьируется в пределах 1:4-1:5 (таблица 2.2, схема 2.7).

Увеличение продолжительности реакции приводит к расходованию левоглюкозенона, но не отражается на выходах и соотношении аддуктов 29 и 30

(опыты 1, 2, 7, 8). Изменение соотношения субстратов в сторону увеличения количества диена приводит к увеличению конверсии реакции и выхода аддуктов. Повышение температуры до 200°С приводит к понижению выхода. В отсутствие растворителя наблюдается та же тенденция, но реакция протекает за более короткое время. Наилучшие выходы аддуктов **29** и **30** получены при проведении реакции Дильса-Альдера с использованием пятикратного избытка ацетоксидиена **27** по отношению к левоглюкозенону **6**.

Схема 2.7



Таблица 2.2 – Выходы аддуктов 29 и 30 в зависимости от условий реакции

N⁰	27/6 (экв)	Условия	Конверсия,	Выход, %
			%	29 + 30
1	1.3	160 °С, толуол, 100 ч	72	24^{a}
2	1.3	160 °С, толуол, 150 ч	86	23^{a}
3	2	160 °С, толуол, 50 ч	49	29^{a}
4	5	160 °С, толуол, 75 ч	73	47^{a}
5	5	200 °С, толуол,15 ч	100	18
6	1.3	160 °С, 75 ч	91	27^{6}
7	2	160 °С, 24 ч	63	33 ⁶
8	2	160 °С, 36 ч	82	20^{6}
9	5	160 °С, 24 ч	90	54^{6}

^{*а*} Соотношение аддуктов **29/30**=1/4. ^{*б*} Соотношение аддуктов **29/30**=1/5.

Строение аддуктов определено на основании спектров ЯМР ¹Н и ¹³С. Для протонированных углеродных атомов в соединении **29** положения сигналов установлены на основании анализа спектров COSY и HSQC. На 2*S*- и 7*R*-конфигурацию указывают корреляционные пики $H^{11_{9H}\partial_0}/H^2$ и $H^{11_{9H}\partial_0}/H^7$ в спектрах NOESY. Вицинальные константы ³J_{2,3} 8.0 и ³J_{2,7} 7.0 Гц свидетельствует о *син*-расположении протонов H³ и H⁷ по отношению к H². Отсутствие константы ³J_{7,6} позволяет утверждать, что торсионный угол $H^7C^7C^6H^6$ близок к 90°, что возможно при *S*-конфигурации центра C⁶. Кроме того, в спектре NOESY присутствуют корреляционные пики H^{14}/H^7 , H^{14}/H^2 и H^{13}/H^1 , что доказывает 2*S*,3*S*,6*S*,7*R*-конфигурацию данных центров.

В соединении **30** на *S*-конфигурацию центра C² указывает корреляционный пик H^{11₃ндо}/H² в спектрах NOESY. Значения вицинальных констант ${}^{3}J_{7,2}$ 11.7 и ${}^{3}J_{7,6}$ 10.2 Гц указывают на *анти*-расположение протонов H² и H⁶ по отношению к H⁷, а константа ${}^{3}J_{2,3}$ 4.6 Гц указывает на *син*-расположение атомов H² и H³. В спектре NOESY присутствуют корреляционные пики H²/H⁶, H⁷/H¹, H⁷/H¹³ и H⁷/H¹⁴, что свидетельствует о 2*S*,3*S*,6*R*,7*S*-конфигурации данных центров.

С целью оптимизации условий реакции Дильса-Альдера левоглюкозенона 6 с диеном 27 мы изучили превращения при сверхвысоких давлениях (таблица 2.3, схема 2.8). Реакция циклоприсоединения при 10000 атм и температуре 100°С в среде толуола приводила к полному расходованию левоглюкозенона в течение 6 ч, однако селективность циклоприсоединия оказалась ниже: из реакционной смеси выделили пять аддуктов 31-35. Понижение давления до 6000 атм привело к увеличению общего выхода аддуктов 31-35 и побочный димер 36 обнаружен в следовых количествах. Проведение реакции без растворителя неожиданно привело к образованию двух аддуктов 31 и 35, имеющих транс-сочленение шестичленных циклов; основным продуктом реакции оказался димер левоглюкозенона 36 [148].

Схема 2.8



Таблица 2.3 – Выходы аддуктов 31-35 в зависимости от условий реакции

N⁰	27/6	Время,	Давление,	Раство-	Выход, %			
	(экв.)	Ч	атм	ритель	31	32+33	34+35	36
1	2	6	10 000	Толуол	13	5 ^{<i>a</i>}	30 ⁶	19
2	2	5	10 000	-	5	-	16 ^e	37
3	2	9	6 000	Толуол	7	8 ²	47^{6}	1

^{*а*} Соотношение **32/33**=2/5. ^{*б*} Соотношение **34/35**=1/2. ^{*в*} Только **35**. ^{*г*} Соотношение **32/33**=3/8.

Строение аддуктов определили на основании спектров ЯМР ¹Н и ¹³С, строение соединений **34** и **35** дополнительно подтвердили гидролизом в спирты **29** и **30**. В соединении **31** на положение изопропильной и ацетоксиметильной группы при C³ и C⁶ соответственно указывают кросс-пики H²/C¹⁴, H⁷/C¹³, H¹³⁴/C⁷ и H^{13B}/C⁷ в спектрах HMBC. Значения вицинальных констант ³J_{7,2} 12.0 и ³J_{7,6} 10.2 Гц указывают на *анти*-расположение протонов H² и H⁶ по отношению к H⁷. Для подтверждения 6*R*-конфигурации информативным является наличие NOE. Сигнал H⁶, регистрируемый при 2.71 м.д. имеет NOE с H² (1.82 м.д.), который, в свою очередь, взаимодействует с H^{113ндо}. На β-ориентацию H³ указывает наличие NOE между H¹⁴/H¹, а также между протонами метильной группы и H¹, H⁷.

В спектрах НМВС соединения **32** присутствуют кросс-пики H^2/C^{14} , H^7/C^{13} , H^{13A}/C^7 и H^{13B}/C^7 аналогично спектрам соединения **31**. Значение вицинальной константы ${}^{3}J_{7,2}$ 6.9 Гц свидетельствует о *син*-расположении протонов H^2 и H^7 . На 3*S*-конфигурацию указывает наличие NOE между H^{14}/H^1 . Присутствие NOE между $H^{11_{3HOO}}/H^2$, $H^{11_{3HOO}}/H^7$ и H^7/H^{13} подтверждает 6*S*,7*R*-конфигурацию.

В спектрах НМВС соединения **33** присутствуют кросс-пики H^2/C^{13} , H^7/C^{14} , H^{14}/C^7 и H^{13}/C^2 . Значение вицинальной константы ${}^{3}J_{7,2}$ 7.0 Гц подтверждает *син*расположение протонов H^2 и H^7 . На *анти*-расположение H^2 и H^3 указывает константа ${}^{3}J_{2,3}$ 9.1 Гц. Присутствие NOE между H^{13B}/H^7 , H^1/H^3 , H^2/H^{14} и H^2 с протонами метильной группы подтверждает 2*S*,3*R*,6*S*,7*R*-конфигурацию.

Таким образом, на основе реакции Дильса-Альдера левоглюкозенона с (2*E*,4*E*)-гекса- и (2*E*,4*E*)-6-метилгепта-2,4-диенилацетатами разработан способ получения производных ментана, аннелированных с углеводным остатком.

Из полученных результатов также следует, что на региоселективность реакции Дильса-Альдера левоглюкозенона с несимметричными 1,3-диенами влияет электронодонорная способность заместителей в положении 1,4-диена, так с повышением относительной донорной способности в ряду $CH_2OAc < CH_3 < CHMe_2$ увеличивается и доля циклоаддукта с расположением данного заместителя при C^6 .

2.2. Синтезы ментаноидов, содержащих остаток N-метилурокановой

кислоты

Мы оценили возможности синтеза комбинированных структур, содержащих несколько фармакофорных групп: остаток N-метилурокановой кислоты и соединений, имеющих структурные фрагменты элеутезидов, полученных в данной работе.

Первоначально изучили получение N-метилуроканатов на аддуктах Дильса-Альдера левоглюкозенона с 6-метилгепта-2,4-диенилацетатами 29 и 30. В результате этерификации аддуктов 29 и 30 получили смесь эфиров 37 и 38, исходные не удалось которые, как И аддукты, разделить при хроматографировании на колонке с SiO₂ (схема 2.9). При метанолизе аддукта **31** с целью получения свободной гидроксильной группы произошло образование полукеталя 39 с выходом 78%. Это привело к повторному блокированию первичной гидроксильной группы и дополнительно указывает на то, что гидроксиметильная группа в циклогексеновом кольце расположена при C⁶.



На основе аддуктов **7-9** также получены эфиры N-метилурокановой кислоты. В аддукте **9** гидролиз ацетатной группы провели действием MeONa в MeOH, после продукт **40** этерифицировали смешанным ангидридом **2** до эфира **41** (схема 2.10). Из-за возможной оксациклизации, характерной для **31**, N-метилуроканаты из аддуктов 7 и 8 получили из их прозводных 13 и 14. Эфиры 42 и 43 оказались трудноразделимы при хроматографировании на колонке с SiO₂.





2.3. Синтез 2,3-цис-аннелированных бутан-4-олидов

Важным структурным фрагментом элеутезидов является ү-бутиролактон, часто встречающийся в биологически значимых соединениях. Одностадийным процессом получения соединений, сочетающих в себе цикл А элеутезидов и үбутанолид, является окисление по Байеру-Виллигеру аддуктов Дильса-Альдера левоглюкозенона с 1,3-диенами. Эти бутанолиды, аннелированные с циклогексановым кольцом, имеют такое же *цис*-сочленение колец, как в элеутезидах, и аналогично расположенную к циклу А первичную гидроксильную группу (рисунок 2.5). Они характерны также для субструктуры эуницелланов, содержащих 2,9-кислородный мостик.

Рисунок 2.5 – Природные соединения, содержащие субструктуру бутанолидов



Известный метод расщепления по Байеру-Виллигеру с использованием надуксусной кислоты, получаемой *in situ* в смеси 30% H₂O₂ в 90% AcOH, оказался эффективным лишь для аддукта левоглюкозенона с бутадиеном **46** [149]. В случае

других аддуктов левоглюкозенона выходы 2.3-*цис* аннелированных бутан-4олидов были невысоки, возможно, вследствие затрагивания двойной связи в циклогексеновом кольце [150].

Окисление по Байеру-Виллигеру аддукта левоглюкозенона с пипериленом 44 удалось осуществить путем его обработки 30%-ной H_2O_2 в этаноле в присутствии серной кислоты при 70°С [140, 151]. Однако в этих условиях выход лактона 45а из аддукта Дильса-Альдера левоглюкозенона с циклопентадиеном [152, 153] 45 составил 42% (схема 2.11).



Более мягким катализатором, используемым в реакциях Байера-Виллигера, является *p*-TsOH [154]. Оказалось, что при обработке аддукта левоглюкозенона с циклопентадиеном **45** 30%-ной H_2O_2 в присутствии 10 моль% *p*-TsOH реакция расщепления углеводного фрагмента в лактон **45a** в этаноле протекает за 9 ч с выходом 69%, а в среде изопропанола за 21 ч с выходом 70%. Использование 3 моль% *p*-TsOH привело к увеличению времени реакции до 35 ч и к незначительному снижению выхода (таблица 2.4). Следует отметить, что в растворе этанола время реакции в большинстве случаев меньше, но выходы в ряде случаев резко падали, по сравнению с реакцией в изопропаноле. Более быстрое протекание реакции в этаноле [155, 156] связано с тем, что повышение полярности растворителя приводит к увеличению константы скорости реакции, где лимитирующей стадией является присоединение пероксида к кетону.

Таблица 2.4 – Окисление по Байеру-Виллигеру аддукта Дильса-Альдера левоглюкозенона с циклопентадиеном **45**^{*a*}

N⁰	Кислота	Раст-ль	$T(^{o}C)$	Время,ч	Выход,%
1	(10 моль%) <i>p</i> -TsOH	EtOH	70	9	69
2	(10 моль%) <i>p</i> -TsOH	ⁱ PrOH	80	21	70
3	(3 моль%) <i>p</i> -TsOH	ⁱ PrOH	80	35	67
4	(1.2 ммоль) H ₃ PO ₄	ⁱ PrOH	80	22	77
5	(10 моль%) H ₂ SO ₄	ⁱ PrOH	80	20	66
6	(10 моль%) H ₂ SO ₄	EtOH	70	5	42

^а Реагенты и условия: (1 ммоль) **45** кислота, (5 ммоль) 30%-H₂O₂, раств-ль

Известно использование В реакции Байера-Виллигера эквимолярных количеств надфосфорной кислоты, полученной из 90%-ной H₂O₂ [157,158]. Наши попытки проведения реакции в присутствии каталитических количеств H₃PO₄ в смеси с 30%-ной H₂O₂ оказались безуспешны; при использовании избытка H₃PO₄ по отношению к субстрату расщепление аддукта 45 протекает за более длительное время, чем в случае с H₂SO₄ и *p*-TsOH, но с выходом 77%. Таким осуществления Байеру-Виллигеру образом. впервые для окисления по предложена система 30%-H₂O₂-H₃PO₄.

Следовательно, выход лактона **45a** может зависеть от применяемого кислотного катализатора. С целью определения оптимальных условий окисления по Байеру-Виллигеру аддуктов **44**, **46** [152], **47** [159, 160], **48** и **49** [152] мы изучили это превращение с использованием трех кислот (таблица 2.5) [151].

Габлица 2.5 – Окисл	ение по Байеру-Вил.	лигеру аддуктов Дильс	а-Альдера 44, 46-49
1	12		

исходное	продукты	метод	время	Продукт (выход)
H	H COH	А	5ч	44a (70%)
		В	6ч	44a (73%)
		С	10 ч	44a (75%)
- 0 ++	\ddot{H} \ddot{H} O 44a			
H	H COR	Α	1ч	46a (88%)
		В	1ч	46a (87%)
	46a , R=H	С	1ч	46a (47%); 466 (37%)
¹¹ Ö 46	H O 460 , R=CHO		3.5 ч	46a (84%)
H	H COR	Α	1ч	47a (86%)
		В	1.5 ч	47a (85%)
	40a R=H	С	1ч	47a (34%); 476 (56%)
н II О 47	H O 406, R=CHO		3ч	47a (81%)
H	н Г ^{ОН}	A	7ч	48a (59%)
		В	18 ч	48a (68%)
	H O 48a	C	32 ч	48a (67%)
	ОН	А	70 ч	49a (64%)
$\int 07$	The second secon	В	70 ч	49a (60%)
ů řo	$\rightarrow 0$	С	100 ч	49a (64%)
49	o' 49a			

метод А- (10 моль%) H₂SO₄, (5 ммоль) 30%-H₂O₂, (1 ммоль) **44**, **46**-**49**, ^{*i*}PrOH, 80°C *метод В*- (10 моль%) *p*-TsOH, (5 ммоль) 30%-H₂O₂, (1 ммоль) **44**, **46**-**49**, ^{*i*}PrOH, 80°C *метод С*- (1.2 ммоль) H₃PO₄, (5 ммоль) 30%-H₂O₂, (1 ммоль) **44**, **46**-**49**, ^{*i*}PrOH, 80°C

Оказалось, при использовании H_2SO_4 , *p*-TsOH и H_3PO_4 в среде изопропанола расщепление протекает с близкими выходами для одного и того же аддукта. При применении фосфорной кислоты для завершения реакции требуется больше времени, что вместе с фактом обнаружения промежуточных формиатов **466** и **476** свидетельствует о более мягких условиях реакции. Формиаты **466** и **476** без потери в выходах гидролизуются в лактоны **46a** и **47a** при дальнейшем выдерживании реакции.

На подтверждение предположения, что лимитирующей стадией является процесс присоединения пероксида к кетогруппе, указывает то, что при увеличении экранирования кетогруппы за счет заместителей в циклогексановом кольце происходит увеличение времени реакции. Только в случае использования H₃PO₄ для аддуктов **46** и **47**, где окисление протекает в течение часа, наиболее длительным процессом является гидролиз промежуточных формиатов **466** и **476**.

В дополнение для всех полученных бутанолидов **44а-49а** проведен биоскрининг на определение антибиотической активности^{*}. Однако ни одно соединение не проявило ярко выраженной активности.

Таким образом, осуществлен синтез ряда хиральных 2,3-*цис* аннелированных бутан-4-олидов из аддуктов Дильса-Альдера левоглюкозенона с 1,3-диенами. Обнаружено, что на выход и время реакции в большей степени влияет строение исходных аддуктов, в которых доступность кетогруппы определяется строением циклогексанового кольца, аннелированного с углеводным фрагментом.

2.4. Разработка методов получения хиральных 2,5-дигидрофуранов

Как отмечалось ранее, цикл С элеутезидов представляет собой функционализированный 2,5-дигидрофуран. В данной главе представлены материалы по изучению возможности синтеза хиральных 2,5-дигидрофуранов, содержащих аналогичные стереохимические центры, а также гидроксифункцию в α-положении к кольцу, необходимую для связывания с другим фармокофорным фрагментом – N-метилурокановой кислотой. Для получения соответствующего

68

^{*} Автор выражает благодарность за исследование соединений на антибиотическую активность к.б.н. Гарафутдинову Р.Р. (Институт биохимии и генетики УФИЦ РАН, г. Уфа).

хирального блока в качестве исходного соединения использован левоглюкозенон **6** [161]. Это обусловлено тем, что метилирование левоглюкозенона **6** протекает стереоспецифично с образованием производного **50** [162] с конфигурацией C^4 , идентичной C^7 элеутезидного ядра и имеется *цис*-двойная связь.

Первоначально наши усилия были направлены на изучение возможности увеличения выхода в реакции метилирования левоглюкозенона **6**. Так, при использовании MeMgI-CeCl₃ [163,164] превращение протекало аналогично действию MeMnI с выходом 65%. Путем замены Et_2O на CH_2Cl_2 в случае взаимодействия с MeMgI нам удалось получить желаемый спирт **50** с выходом 75% (схема 2.12).

Выбор защитных групп для блокирования третичной гидроксигруппы в спирте **50** основывался на исключении возможности преждевременного раскрытия 1,6-ангидромостика. Оказалось, что третичная гидроксигруппа в соединении **50** легко блокируется в виде метилового эфира **51**, ацетата **52** [165], метилтиометила **53** [166], а также пивалата **54** и бензилового эфира **55**.

Схема 2.12



Необходимое раскрытие 1,6-ангидромостика в защищенных производных спирта **50** предполагалось провести в уксусном ангидриде [165]. Так, при непродолжительной обработке эфира **51** H₃PO₄ в Ac₂O получили аномерные диацетаты **56а,6** с количественным выходом, которые полностью гидролизовали действием MeONa в MeOH в диолы **57а,6**, ацетальный центр которого восстановили NaBH₄. Периодатным расщеплением триола **58** получили полуацеталь **59а,6**, окисление которого в лактон **60** осуществили действием пиридиний-хлорхромата. Для завершения формирования C^3-C^8 углеродного фрагмента элеутезидов лактон **60** обработали литиевым енолятом этилацетата и перевели в полукеталь **61а,6** с высоким выходом (схема 2.13). Однако попытки селективного деблокирования метоксигруппы в лактоне **60** и полукетале **61а,6** не удались. Следует отметить, что при попытке переэтерификации метоксигруппы на более легкогидролизуемую ацетатную в лактоне **60** произошло элиминирование метанола с образованием пирона **62**.



Следуя в альтернативном направлении, мы изучили трансформацию эфиров 53 и 54 в синтетический блок C^3 - C^8 элеутезидов. Оказалось, что при кислотнокатализируемом раскрытии 1,6-ангидромостика в эфире 53 первоначально происходит замещение метилтиометильной группы на ацетатную, после чего протекает расщепление 1,6-ангидромостика. В случае пивалата 54 применение H₃PO₄-Ac₂O оказалось малоэффективным, так как превращение протекает в течение более длительного времени (2 ч), что приводит к частичной переэтерификации. В то же время, использование каталитических количеств TMSOTf [167] в более мягких условиях позволяет раскрыть 1,6-ангидромостик соединения 54 в диацетаты 63а,6 (схема 2.14).

Схема 2.14



С целью осуществления полного гидролиза ацетатных групп с сохранением пивалоильной защиты мы изучили в среде метанола действие на диацетаты **63а,6** различных оснований: NH_2NH_2 [168], NH_3 [169], морфолина [170], MeONa. Для гидролиза диацетатов **63а,6** наиболее эффективным реагентом оказался MeONa при температуре не превышающей -20°C. (таблица 2.6).

N⁰	Условия гидролиза	Темп. °С	Время, ч	Выходы,%		
				65а,б	66а,б	67а,б
1	2.0 экв. NH ₂ NH ₂ ·H ₂ O, MeOH	25	168	37	30	-
2	10 экв. морфолин, МеОН	65	15	8	54	33
3	10 экв. NH ₃ , MeOH	25	6	8	69	20
4	5.0 экв. NH ₃ , MeOH	25	16	20	62	12
5	2.5 экв. NH ₃ , MeOH	25	48	25	50	5
6	2.2 экв.MeONa, MeOH	0	10 мин	-	55	34
7	2.0 экв. MeONa, MeOH	-30; -20	1; 1.5	7	81	5

Таблица 2.6 – Оптимизация условий гидролиза диацетатов 63а,б

На стадии восстановления ацетального центра в соединении **66а,6** NaBH₄ в метаноле обнаружилось, что процесс сопровождается одновременным гидролизом пивалоильной группы. Определенного ингибирования процесса удалось достичь путем разбавления метанола этилацетатом с добавлением CuSO₄ [171]. Последующее периодатное расщепление триола **68** привело к лактолу **69**, который оказался лабильным и со временем трансформировался в лактол **69а** вследствие 1,2-миграции пивалоильной группы. При окислении смеси лактолов **69+69а** действием РСС в CH₂Cl₂ образовался единственный лактон **70** с блокированной первичной гидроксигруппой (схема 2.15).



В спектрах ЯМР ¹Н лактона **70** на образование пятичленного кольца указывают дублетные сигналы протонов двойной связи при 6.07 и 7.31 м.д., которые имеют КССВ 5.7 Гц, в отличие от лактола **69** с шестичленным циклом, где протоны двойной связи при 5.83 и 6.02 м.д. имеют КССВ 10.1 Гц [172].

Для формирования C^3 - C^8 углеродного фрагмента элеутезидов лактон **70** обработали, как и в случае метоксипроизводного **60**, литиевым енолятом этилацетата и получили трудноразделимую смесь продуктов 1,2- и 1,4- присоединения. Для исключения реакции 1,4-присоединения этилацетат заменили *трет*-бутилацетатом и ТГФ разбавили гексаном, в результате удалось получить енол **71** с выходом 72%.

Однако после гидролиза пивалоильной группы в эфире **71** до спирта **72** полученное соединение оказалось лабильным и подверглось ароматизации. Аналогичный процесс протекает при гидролизе ацетата **74**, давая фуран **76** в результате элиминирования гидроксиметильной группы (схема 2.16) [173].

Схема 2.16



В ходе синтеза аналога элеутезида [174, 175] также было обнаружено, что при гидролизе ацетатной группы в соединении **77** происходит ароматизация (схема 2.17). Похожий процесс протекает при щелочном гидролизе саркодиктиина С [176] и попытке синтеза элеутеробина [177]. Аналогичный результат на более простых примерах указывает на то, что в щелочных условиях для 5-метокси-2,2,5-триалкилзамещенных 2,5-дигидрофуранов, содержащих свободную гидроксильную группу в α-положении, характерна легкая ароматизация, сопровождающаяся разрывом С-С связи. Стоит отметить, что в слабоосновных условиях подобные триалкилзамещенные 2,5-дигидрофураны могут быть получены, хотя в работах нет сведений об их устойчивости [113,178].


Образование фуранов типа **B**, по всей вероятности, вызвано винилоговым ретроальдольным распадом, сопровождающимся 1,2-сдвигом двойной связи после первоначального депротонирования свободной гидроксильной группы в соединении **A** (схема 2.18). Образующийся алкоксид-ион стабилизируется в соответствующий фуран **B** и альдегид **C** за счет последующего разрыва C-C связи в положении 2-6, 1,2-сдвига двойной связи и отщепления метоксид-аниона.

Схема 2.18



Дальнейшие наши усилия были направлены на изучение условий разрыва С-С связи и стабильности подобных структур, с целью поиска более устойчивых к ароматизации 2,5-дигидрофуранов. Коротким путем получения функционализированных триалкилзамещенных 2,5-дигидрофуранов является обработка CH₂(CH₂SH)₂ [179] метилированного левоглюкозенона 50. При использовании в качестве катализаторов BF₃·Et₂O, TiCl₄, SnCl₄, ZnCl₂, p-TsOH, СF₃SO₃H, 70%-HClO₄ выходы продукта **79** не превышали 29%. Лучшие результаты получили при использовании TMSOTf в CH₂Cl₂. При слабом или слишком сильном разбавлении выход дитиана 79 падал, наилучший результат для TMSOTf составил 49%, при концентрации субстрата 0.1 М; выход без использования растворителя – 39%. Применение более мягкого TBSOTf позволило выйти к дитиану 79 с выходом 54% (схема 2.19).



Строение спирта **79** определено на основании спектров ЯМР ¹Н и ¹³С. Для протонированных углеродных атомов в соединении **79** отнесение сигналов осуществили на основании анализа спектров COSY и HSQC. На образование 2,5дигидрофуранового кольца указывают кросс-пики H^2 с метильной и тиоацетальной (<u>CHS</u>₂) группами в спектрах HMBC. В соединении **79** NOE-эффект между протонами метильной группы с протонами гидроксиметильной указывает на 2*S*- и 5*S*- конфигурацию, то есть на *син*-расположение метильной и гидроксиметильной группы при дигидрофурановом кольце.

Первичную гидроксильную группу в дитиане **79** в одном случае блокировали с помощью пивалоил хлорангидрида с получением эфира **80**, в другом – перевели в бромид **81** действием CBr₄ в присутствии PPh₃. Снятие 1,3-дитиановой защиты до альдегидов **82** и **83** провели действием MeI в присутствии CaCO₃ [180] (схема 2.20). Альдегид **82** оказался нестабильным соединением и при хранении в течение недели полностью переходил в фуран **84**. При хранении альдегида **83** в течение недели продуктов разложения обнаружено не было.



Получение гидроксипроизводных из альдегида **83** осуществили путем присоединения 4-TBS-оксибутилмагнийбромида **85**, реакция протекала с образованием стабильных соединений – вторичного спирта **87а,6** и минорного продукта восстановления **86**. Однако спирт **89**, полученный гидролизом ацетата **88**, при хроматографическом выделении на SiO₂, подвергался фрагментации до фурана **90** и альдегида **91** (схема 2.21).



Ароматизация 2,5-дигидрофуранов **82** и **89** протекает с образованием аналогичных продуктов фрагментации, как для описанных выше 2,5дигидрофуранов **71**, **74**, **77**. Различие заключается лишь в том, что в их структуре отсутствует метоксигруппа при C² и фрагментация протекает не под действием оснований. Кроме этого, для полного завершения деструкции требуется продолжительное время, что указывает на другой механизм образования фуранов.

По всей вероятности, при ароматизации 2,5-дигидрофуранов **82** и **89** лимитирующей стадией на первом этапе является окисление кислородом воздуха фуранового цикла до интермедиата **D** (схема 2.22). Способность подобных фурановых структур легко окисляться кислородом хорошо известна [181,182]. Далее интермедиат **D** претерпевает винилоговый ретроальдольный распад с образованием фурана **90** и альдегида **91**. Способность к легкой фрагментации фуранов **82** и **89**, в отличие от бромидов **83**, **86 и 87а,6**, скорее всего, связана со взаимодействием находящихся рядом функциональных групп (сульфогруппы, пивалоильной группы), а именно, с образованием водородных связей с протоном при C-2, что облегчает окисление фуранов до интермедиата **D**.

Схема 2.22



Для проверки этого предположения нами проведена серия опытов по изучению влияния кислорода на соединения **82** и **89**. Так, хранение альдегида **82**

на воздухе в виде тонкой пленки приводило к его полному превращению в фуран 84 менее чем за 24 часа. Полная фрагментация при барботировании воздуха через его толуольный раствор проходила в течение недели, в то время как в атмосфере аргона альдегид 82 долго оставался в неизменном виде, что подтверждает факт автоокисления. Аналогичная картина наблюдалась и для дигидрофурана 89, поэтому, во избежание автоокисления и ароматизации подобных соединений, необходимо исключить их контакт с кислородом воздуха.

Легкость получения и стабильность 2,2,5-триалкилзамещенных 2,5дигидрофуранов, содержащих в α-положении к кольцу сложноэфирную группу, подтверждается работой [183], где синтезированы схожие по функциональности 2,5-дигидрофураны. В дополнение нами также из альдегидов **82** и **83** получены карбоксипроизводные. Окисление альдегидов **82** и **83** до кислот осуществили действием NaClO₂, далее без выделения эти соединения перевели в метиловые эфиры **92** и **93** соответственно. На основе бромида **93** реализовано введение алкоксизаместителя в кольцо дигидрофурана. Так, кипячением бромида **93** в бензоле в присутствии DBU получили енолэфир **94**, обработкой которого *m*-CPBA в метаноле получили метилкетали **95а,6** (схема 2.23). Все полученные эфиры **92**, **93** и **95а.6** являются достаточно стабильными соединениями.





Следует отметить, что подбор условий ароматизации для полученных соединений целенаправленно не проводился. В любом случае, для 2,5дигидрофуранов, которые в отдельных конкретных условиях оказались стабильными, возможность ароматизации нельзя исключать. Например, инициируемая в различных условиях фуранизация с разрывом С-С связи встречается для продуктов [4+3]-присоединения [184, 185], аддуктов Дильса-Альдера [186,187] и других 2,5-дигидрофуранов [188].

Таким образом, для 5-метокси-2,2,5-триалкилзамещенных 2,5дигидрофуранов, содержащих в α-положении неблокированную гидроксильную группу, характерно протекание ароматизации с разрывом С-С-связи с образованием 2,5-дизамещенных фуранов и карбонильных соединений. А для 2,2,5-триалкилзамещенных 2,5-дигидрофуранов возможно автоокисление с формированием аналогичных продуктов ароматизации.

2.5. Синтез С³-С⁸ элеутезидного блока из левоглюкозенона

В связи с описанной ранее проблемой фуранизации 5-метокси-2,2,5триалкилзамещенных 2,5-дигидрофуранов, следует, что при получении подобных 2,5-дигидрофуранов необходимо исключить из синтетической цепочки соединения, содержащие свободную гидроксильную группу в α-положении к 2,2,5-тризамещенным 2,5-дигидрофуранам типа **E** и **F** (рисунок 2.6). Поэтому решено изучить альтернативную возможность получения производных цикла C элеутезидов, исключая на первых этапах построение фурановых производных.

Рисунок 2.6 – 2,5-Дигидрофураны подвергающиеся фрагментации



С этой целью в спирте 50 осуществили раскрытие 1,6-ангидромостика, использование катализаторов ZnCl₂ и TMSOTf позволило выйти к триацетатам 64a,6 с выходом 97%. Полный гидролиз ацетатных групп реализовали действием MeONa в MeOH с получением триолов 67a,6. Вследствие того, что при восстановлении ацетального центра происходит образование еще одной первичной гидроксильной группы, для последующего их дифференцирования в триолах провели блокирование первичной гидроксигруппы в виде тритилового эфира 96a,6. Далее путем восстановления ацетального центра получили триол 97, в котором первичную группу этерифицировали смешанным ангидридом пивалоил-N-метилуроканатом **2** до эфира **98** (схема 2.24).

Необходимое формирование 2,5-дигидрофуранового кольца в эфире **98** осуществили окислением вторичной аллильной гидроксильной группы с помощью MnO₂, которое завершилось спонтанной оксациклизацией в полукеталь **99а,б**. Заключительное снятие тритильной защитной группы в полукетале **99а,б** осуществили действием *p*-TsOH в MeOH при 40°C с образованием кеталя **100а,б** в соотношении 1:1, тем самым завершив синтез цикла С элеутезидов. Следует отметить, что соединение **100а,б** является водорастворимым.



Таким образом, на основе левоглюкозенона реализован синтез цикла С элеутезидов с идентичными хиральными центрами, содержащий остаток N-метилурокановой кислоты.

2.6. Результаты биологических испытаний

2.6.1. Цитотоксическая активность

В ходе создания комбинаторной библиотеки саркодиктиинов установлено, что удаление остатка N-метилурокановой кислоты или замена ее имидазольного цикла на оксазольный, тиазольный или фенильный критически сказывается на цитотоксической активности соединения. Можно предположить, что уникальность биологических свойств элеутеробина и саркодиктиинов может быть также следствием их природы как эфиров N-метилурокановой кислоты, что допускает вероятность существования более доступных таксолоподобных цитостатиков.

Получена серия N-метилуроканатов 2,3-*цис*-аннелированных бутанолидов **101-106**, отличающихся циклогексеновым циклом, которые, в свою очередь, позволят провести приближенную корреляцию влияния цикла A на цитотоксическую активность элеутезидов (схема 2.25). Следует отметить, что все N-метилуроканаты получены с использованием 2 экв. пивалоилангидрида **2** в присутствии 15 моль% DMAP в среде Et₃N-CH₂Cl₂, что позволяет легко отделять продукты реакции от реагентов путем хроматографирования на колонке с SiO₂.

Схема 2.25



Проведен биоскрининг полученных уроканатов **101-106** с использованием линии клеток HCT116[†] (рак толстой кишки человека), среди которых уроканат **102** проявил наибольшую цитотоксическую активность (IC₅₀=29µM).

Получены данные по цитотоксической активности N-метилуроканатов 42 и 43, изученных в виде смеси в концентрации 100 мкМ на двух типах клеточных культур - НЕр-2 (аденокарциноме гортани) и HeLa (эпителиальной карциноме

[†] Автор выражает благодарность за биологические исследования N-метилуроканатов д.м.н. Штилю А.А. (НИИ канцерогенеза РОНЦ им.Н.Н.Блохина Минздрава РФ, г. Москва).

шейки матки), где подавление роста клеток составило 39.6% и 46.2% соответственно[‡].

Полученный положительный результат потверждает теорию о возможности существования более доступных цитостатиков в ряду эфиров N-метилурокановой кислоты.

2.6.2. Фунгицидная активность

Более доступные в синтетическом плане соединения **17**, **40**, **50**, **53**, в виде смеси **29** с **30**, а также левоглюкозенон **6** протестированы на фунгицидную активность по отношению к микроскопическим грибам, поражающим сельскохозяйственные культуры[§] (таблица 2.7) [189]. Соединения испытывали в виде растворов ДМФА в концентрации 0.5%. ДМФА не оказывал негативного влияния на тест-объекты.

По результатам биологических испытаний установлено, что левоглюкозенон в концентрации 0.5% оказывает фунгистатическое действие на *Bipolaris* sorokiniana, Fusarium oxysporum, Rhizoctonia solani. Остальные изученные концентрации 0.5% соединения В оказывали выраженное фунгицидное воздействие на Rhizoctonia solani, почти или полностью подавляя рост и спороношение. По отношению к микроскопическиму грибу Bipolaris sorokiniana аддукты 29 и 30, 40 и метилтиометил 53 проявили фунгистатическое действие, подавляя рост, спороношение и нарушая синтез клеточной стенки. Ментаноид 17 и спирт 50 по отношению к *Bipolaris sorokiniana* проявили слабую фунгистатическую активность, подавляя развитие воздушного мицелия в зоне воздействия при нормальном развитии субстратного мицелия. Аналогичные результаты получены для соединений 17 и 50 по отношению к Fusarium oxysporum. Соединения 29 и 30, 40, 53 подавляли развитие Fusarium oxysporum (таблица 2.7).

[‡] Автор выражает благодарность за биологические исследования N-метилуроканатов д.б.н. Азимовой Ш.С. (Институт химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусова АН РУз г. Ташкент)

[§] Автор выражает благодарность за исследования соединений на фунгицидную активность к.б.н. Галимзяновой Н.Ф. и Рябовой А.С. (Институт биологии УФИЦ РАН, г. Уфа).

Микро- мицеты №	Bipolaris sorokiniana	Fusarium oxysporum	Rhizoctonia solani
6	² d ≈13.0±1.0 Подавление мицелия	14.0±3.0 Подавление роста воздушного мицелия	13.0±3.0 Подавление роста
17	11.3±1.2 Рост представлен отдельными колониями, зона подавления воздушного мицелия	12.0 ± 0.9 Зона подавления воздушного мицелия	23.4 ± 3.7; Подавляется развитие мицелия, рост наблюдается только по краю чашки
29 и 30	16.0; нарушение синтеза клеточной стенки	16.0±2.0; слабо развит воздушный мицелий	Рост по краю чашки
40	15.0; рост по краю чашки, нарушение синтеза клеточной стенки	17.0±4.0; слабо развит воздушный мицелий	30.0±1.0 Рост по краю чашки
50	Рост представлен отдельными и сливающимися колониями, подавляется развитие воздушного мицелия в зоне воздействия	13.3 ± 0.7 Зона подавления воздушного мицелия	31.6 ± 3.2 Рост по краю чашки
53	Подавление роста и спорообразования, нарушение синтеза клеточной стенки	15.0±3.0 слабо развит воздушный мицелий	Рост по краю чашки или отсутствует

Таблица 2.7 – Оценка влияния соедиений на развитие тест-культур грибов¹.

¹ Срок инкубации 7 суток. ² Подавление развития гриба в зоне действия соединения, мм.

Одним из эффективных препаратов для защиты сельскохозяйственных культур от ризоктониоза является фунгицид «Максим КС», действущим веществом которого является флудиоксонил, применяемый в концентарции 2.5%. В отличие от данного препарата, изученные нами соединения проявляют выраженное фунгицидное воздействие в концентрации 0.5% и могут быть рекомендованы для дальнейших испытаний.

ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР ¹Н и ¹³С записаны на спектрометре Bruker AM-300 с рабочими частотами 300 (¹Н) и 75.47 МГц (¹³С) соответственно и Bruker *Avance*-III 500 MHz с рабочими частотами 500.13 МГц (¹Н) и 125.47 МГц (¹³С) в CDCl₃ (использование других растворителей указано в каждом конкретном случае). ИК спектры сняты на приборах Shimadzu IR Prestige-21 или Bruker Tensor 27 (в пленке или в вазелиновом масле). Масс-спектры зарегистрированы на хромато-масс-спектрометре фирмы Hewlett Packard, хроматограф НР 6890 с масс-селективным детектором НР 5973. Углы оптического вращения измерены на поляриметре Perkin Elmer-341. Для аналитической ТСХ применяли пластины Sorbfil марки ПТСХ-АФ-А, изготовитель ЗАО «Сорбполимер» (г. Краснодар). Температуры плавления измеряли на приборе БОЭТИУС РНМК 05.

3.1. Синтез ментаноидов

(E)-((1R,2S,5R)-2-изопропил-5-метилциклогексил) 3-(1-метил-1H-

имидазол-4-ил)проп-2-еноат (3). К раствору 100 мг (0.64 ммоль) (-)-ментола 1 в 5 мл CH₂Cl₂ при 0°C добавили 1.78 мл (12.8 ммоль) Et₃N, 11 мг (0.09 ммоль) DMAP и 4.3 мл (1.28 ммоль) 0.3 М раствора смешанного ангидрида урокановой кислоты 2 в CH₂Cl₂. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 72 ч. После упаривания растворителя остаток хроматографировали на SiO₂. Выход 135 мг (73%) N-метилуроканата **3**.



Маслообразное вещество. [α]_D²⁰-61.8° (*с* 1.0, CHCl₃). *R_f* 0.18 (гексан-АсОЕt, 1:1). ИК спектр, *v*, см⁻¹: 2954, 1694, 1634, 1272, 1167, 980, 617. Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д.: 0.75 д (3H, CH₃, *J* 6.9 Гц), 0.89 д (3H, CH₃, *J* 7.2 Гц), 0.85-0.90 м

(1H, CH₂), 0.97-1.03 м (1H, CH₂), 1.03-1.11 м (1H, CH), 1.38-1.43 м (1H, CH₂), 1.45-1.53 м (1H, CH), 1.63-1.70 м (2H, CH₂), 1.87-1.94 м (1H, CH₂), 2.00-2.06 м (1H, CH₂), 3.68 с (3H, NCH₃), 4.75 т.д (1H, H¹, J 10.8, 4.1 Гц), 6.46 д (1H, H^{2'}, J 15.8 Гц), 7.05 с (1H, H^{5Im}), 7.47 д (1H, H^{3'}, J 15.8 Гц), 7.58 с (1H, H^{2Im}). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 16.40 (CH₃), 20.59 (CH₃), 21.94 (CH₃), 23.51 (C³), 26.22 (<u>CH(</u>CH₃)₂), 31.29 (<u>CH</u>CH₃), 33.60 (CH₃), 34.20 (C⁴), 40.88 (C⁶), 47.04 (C²), 73.87 (C¹), 116.87 (C^{2'}), 122.27 (С^{5*Im*}), 135.06 (С^{3'}), 137.76 (С^{4*Im*}), 139.32 (С^{2*Im*}), 167.01 (С=О). Найдено, %: С 70.390; Н 8.95, N 9.56. Масс-спектр: *m/z*: 291.1 [*M*+H]⁺. С₁₇Н₂₆N₂O₂. Вычислено, %: С С 70.31; Н 9.02, N 9.65. *M*_{выч} 290.1994.

(2E,4E)-Гекса-2,4-диенил ацетат (5). В атмосфере аргона к охлажденному <u>/</u>~ до -78 °С раствору 66 мл (0.36 моль) 73%-ного ^{*i*}Ви₂АlH в .OAc 150 мл толуола добавили раствор 15.0 г (0.12 моль) метилового эфира сорбиновой кислоты **4** в 50 мл толуола. Полученную смесь перемешивали 2 ч при -40°С, затем медленно по каплям добавили 48 мл (0.59 моль) пиридина и 56 мл (0.59 моль) уксусного ангидрида. Температуру реакционной смеси довели до комнатной, после окончания реакции (контроль по TCX) охладили до 0°С и обработали 50 мл этанола. Реакционную массу перемешивали 30 мин, затем обработали 5%-ным раствором HCl до исчезновения геля. Из водного слоя продукт реакции экстрагировали этилацетатом, органические слои объединили, сушили над MgSO₄. Растворитель отогнали на роторном испарителе, остаток перегнали в вакууме. Выход 13.1 г (79%). Маслообразное вещество, т.кип. 55-60 °С (5 мм.рт.ст). *R*_f 0.66 (гексан-ЕtOAc, 5:1). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.89 д (3H, CH₃, ³*J*_{ме.5} 7.6 Гц), 2.02 с (3H, OAc), 4.52 д (2H, H¹, ³*J*_{1.2} 6.6 Гц), 5.50 м (1H, H²), 5.65 м (1H, H⁵), 5.95 д.д (1H, H⁴, ³J_{4,5} 12.0, ³J_{4,3} 10.3 Гц), 6.15 д.д (1H, H³, ³J_{3,2} 14.7, ³J_{3,4} 10.3 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (б, м.д.): 17.73 (СН₃), 20.54 (СН₃), 64.59 (С¹), 123.45 (С⁵), 130.21 (C⁴), 130.76 (C²), 134.54 (C³).

Конденсация диена 5 с левоглюкозеноном 6. В автоклав поместили раствор 2.00 г (14.3 ммоль) диена 5 и 1.28 г (10.2 моль) левоглюкозенона 6 в 10 мл безводного толуола. Полученную смесь нагревали при 140°С в течение 15 ч. Затем реакционную массу упарили на роторном испарителе, остаток хроматографировали на SiO₂. Получили 2.47 г (91%) смесь аддуктов (7-8) и 9 в соотношении 34/66.

[(1*S*,2*S*,3*S*,6*S*,7*R*,9*R*)-3-Метил-8-оксо-10,12-диоксатрицикло-[7.2.1.0^{2,7}]додец-4-ен-6-ил]метил ацетат (7), [(1*S*,2*S*,3*S*,6*R*,7*S*,9*R*)-3-метил-8-оксо-10,12диоксатрицикло[7.2.1.0^{2,7}]додец-4-ен-6-ил]метил ацетат (8). Маслообразное вещество. [α]_D²⁰-15.5° (*c* 1.0, CHCl₃). *R*_f 0.35 (гексан-АсОЕt, 3:1). Соотношение **7**/8 1:3 (по спектрам ЯМР ¹Н).



Соединение 7: Спектр ЯМР ¹Н (C₆D₆), δ, м.д.: 0.65 д (3H, CH₃, ³*J*_{ме,3} 7.1 Гц), 1.45 д.д (1H, H², ³*J*_{2,3} 7.3, ³*J*_{2,7} 6.6 Гц), 1.56 с (3H, OAc), 2.35 м (1H, H³), 2.92 д (1H, H⁷, ³*J*_{7,2} 6.6 Гц), 3.13 м (1H, H⁶), 3.49 д.д (1H, H^{11эндо}, ²*J*_{11эндо,11экзо} 7.6, ³*J*_{11эндо,1} 5.1 Гц), 3.57 д (1H, H^{11экзо}, ²*J*_{11экзо,11эндо} 7.6 Гц), 3.67 д.д (1H, H^{13A}, ²*J*_{13A,135} 10.9, ³*J*_{13A,6} 4.8 Гц), 3.78 д.д (1H,

 H^{I3E} , ${}^{2}J_{I3E,I3A}$ 10.9, ${}^{3}J_{I3E,6}$ 8.4 Гц), 3.99 д (1H, H¹, ${}^{3}J_{I,II_{3Hdo}}$ 5.1 Гц), 5.20 с (1H, H⁹), 5.32 м (2H, H⁴, H⁵). Спектр ЯМР 13 С (C₆D₆), δ , м.д.: 19.42 (CH₃), 19.98 (OAc), 27.91 (C³), 30.63 (C⁶), 40.99 (C⁷), 45.77 (C²), 65.65 (C¹³), 66.81 (C¹¹), 74.59 (C¹), 101.71 (C⁹), 122.98 (C⁴), 133.82 (C⁵), 170.04 (Ac), 200.23 (C=O). Найдено, %: С 63.19; Н 6.76. Масс-спектр: m/z 266.2 [M]⁺. С₁₄Н₁₈O₅. Вычислено, %: С 63.15 Н 6.81. $M_{Bыч}$ 266.1154.



Соединение **8**: Спектр ЯМР ¹Н (C₆D₆), δ , м.д.: 1.03 д (3H, CH₃, ³*J*_{ме,6} 6.8 Гц), 1.70 д.д.д (1H, H², ³*J*_{2,7} 11.6, ³*J*_{2,3} 4.8, ³*J*_{2,1} 1.4 Гц), 2.12 с (3H, Ac), 2.48 м (1H, H³), 2.62 м (1H, H⁶), 2.72 д.д (1H, H⁷, ³*J*_{7,2} 11.5, ³*J*_{7,6} 10.0 Гц), 3.62 м (2H, H¹¹), 3.73 м (1H, H¹³⁵), 3.84 м (1H, H¹³⁴), 4.60 д.д (1H, H¹, ³*J*_{1,113H∂0} 3.6 Гц), 5.17 с (1H, H⁹), 5.60 д (1H, H⁵, ³*J*_{5,4} 10.2 Гц),

5.90 д.д.д (1H, H⁴, ³*J*_{4,5} 10.2, ³*J*_{4,3} 5.6, ⁴*J*_{4,6} 2.2 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (С₆D₆), δ, м.д.: 19.98, 20.38, 24.59, 33.54, 39.59, 44.38, 65.65, 66.74, 74.80, 101.61, 124.76, 131.72, 170.04, 200.23. Найдено, %: С 63.19; Н 6.76. Масс-спектр: *m/z* 266.2 [*M*]⁺. С₁₄H₁₈O₅. Вычислено, %: С 63.15 Н 6.81. *М*_{выч} 266.1154.

[(1*S*,2*S*,3*S*,6*R*,7*S*,9*R*)-6-Метил-8-оксо-10,12-



диоксатрицикло-[7.2.1.0^{2,7}]-додец-4-ен-3-ил]метил ацетат (9). Маслообразное вещество. [α]_D²⁰+54.9° (*c* 1.0, CHCl₃). *R_f* 0.33 (гексан-AcOEt, 3:1). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.14 д (3H, CH₃, ³*J*_{Me,6} 6.6 Гц), 1.83 д.д.д (1H, H², ³*J*_{2,7} 11.5, ³*J*_{2,3} 4.0, ³*J*_{2,1} 1.3 Гц),

2.11 с (3H, Ac), 2.37 д.д (1H, H⁷, ${}^{3}J_{7,2}$ 11.5, ${}^{3}J_{7,6}$ 11.5 Гц), 2.45 м (1H, H⁶), 2.72 м (1H, H³), 3.62 д (1H, H^{11экзо}, ${}^{2}J_{11экзо,11эндо}$ 7.1 Гц), 3.82 д.д (1H, H^{11эндо}, ${}^{2}J_{11эндо,11экзо}$ 7.1, ${}^{3}J_{11эндо,1}$ 5.2 Гц), 4.18 д.д (1H, H^{13E}, ${}^{2}J_{13E,13A}$ 11.7, ${}^{3}J_{13E,3}$ 4.9 Гц), 4.42 д.д (1H, H^{13A},

² $J_{I3A,I35}$ 11.7, ³ $J_{I3A,3}$ 6.8 Гц), 4.90 д.д (1H, H¹, ³ $J_{I,II_{3Hdo}}$ 5.2, ³ $J_{I,2}$ 1.3 Гц), 5.15 с (1H, H⁹), 5.60 д.д (1H, H⁵, ³ $J_{5,4}$ 9.7, ³ $J_{5,6}$ 1.0 Гц), 5.67 д.д.д (1H, H⁴, ³ $J_{4,5}$ 9.7, ³ $J_{4,3}$ 5.0, ⁴ $J_{4,6}$ 1.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, δ , м.д.: 20.82 (CH₃), 21.01 (OAc), 31.54 (C⁶), 38.05 (C³), 41.18 (C²), 43.07 (C⁷), 63.97 (C¹³), 71.15 (C¹¹), 73.61 (C¹), 99.09 (C⁹), 125.19 (C⁴), 135.74 (C⁵), 170.76 (Ac), 207.04 (C=O). Найдено, %: С 63.23; Н 6.74. Масс-спектр: m/z266.2 [M]⁺. С₁₄Н₁₈O₅. Вычислено, %: С 63.15; Н 6.81. M_{BHY} 266.1154.

Блокирование кетогруппы в ацетаты 7-9. К охлажденному до 0°С раствору 300 мг (1.13 ммоль) смеси ацетатов 7-9 в 10 мл CH₂Cl₂ добавили 0.41 мл (1.69 ммоль) (CH₂OTMS)₂ и 0.006 мл (0.034 ммоль) TMSOTf. Смесь комнатной температуре 5 перемешивали при Реакционную ч. массу нейтрализовали насыщенным раствором NaHCO₃, из водного слоя продукты реакции экстрагировали этилацетатом, экстракт сушили над MgSO₄. Растворитель отогнали на роторном испарителе, остаток хроматографировали на SiO₂. Получили маслообразную смесь 321 мг (92%) ацетатов 10-12.

1*S*,2*S*,3*S*,6*S*,7*R*,9*R*)-{3-Метил-10,12-диоксаспиро[1',3'-диоксолан-2',8трицикло[7.2.1.0^{2,7}]додец-4-ен]-6-ил}метил ацетат (10). *R_f* 0.29 (гексан-АсОЕt,



2:1). Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д.: 1.06 д (3Н, CH₃, *J* 7.1 Гц), 1.40 м (1Н, H²), 2.06 с (3Н, Aс), 2.37 д (1Н, H⁷, ³*J*_{7,2} 5.8 Гц), 2.43 м (1Н, CH), 2.63 м (1Н, CH), 3.80-4.10 м (8Н, CH₂O), 4.61 д (1Н, H¹, ³*J*_{1,11}
4.5 Гц), 5.00 с (2Н, Н⁹), 5.52 м (1Н, H⁵, 10.0, 6.8, 3.1 Гц), 5.67 м

(1H, H⁴). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 19.47, 20.43, 27.85, 33.48, 35.15, 41.62, 60.16, 65.76, 66.15, 67.38, 73.82, 100.36, 108.65, 126.01, 132.02, 170.56.

(1*S*,2*S*,3*S*,6*R*,7*S*,9*R*)-{3-Метил-10,12-диоксаспиро[1',3'-диоксолан-2',8трицикло[7.2.1.0^{2,7}]додец-4-ен]-6-ил}метил ацетат (11). Спектр ЯМР ¹Н, б, м.д.:



1.08 д (3H, CH₃, *J* 6.9 Гц), 1.62-1.78 м (2H, CH), 2.02 с (3H, Ac), 2.42 м (1H, CH), 2.66 м (1H, CH), 3.59 д (1H, H¹¹, *J* 7.0 Гц), 3.69 м (1H, H¹¹), 3.80-4.10 м (6H, CH₂O), 4.60 д (1H, H¹, *J* 4.6 Гц), 5.04 с (1H, H⁹), 5.52 м (1H, H⁵, 9.8, 1.2 Гц), 5.77 д.д.д (1H, H⁴, 9.8, 5.5,

2.3 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 20.85, 21.08, 30.27, 33.03, 36.23, 41.16, 64.68, 65.76, 65.90, 71.04, 73.47, 101.93, 108.49, 127.80, 132.81, 170.69.

(1*S*,2*S*,3*S*,6*R*,7*S*,9*R*)-{6-Метил-10,12-диоксаспиро[1',3'-диоксолан-2',8трицикло[7.2.1.0^{2,7}]додец-4-ен]-3-ил}метил ацетат (12). Спектр ЯМР ¹Н, б, м.д.:



1.02 д (3H, CH₃, *J* 7.0 Гц), 1.65 д.д.д (1H, H², *J* 12.5, 4.9, 2.1 Гц), 1.73 д.д (1H, H⁷, *J* 12.5, 10.0 Гц), 2.08 с (3H, Ac), 2.28 м (1H, CH), 2.52 м (1H, CH), 3.62 д (1H, H¹¹, *J* 7.0 Гц), 3.70 м (1H, H¹¹), 3.81-3.95 м (2H, CH₂), 3.96-4.12 м (4H, CH₂, H¹³), 4.35 д.д (1H, H¹, *J*

4.5, 2.1 Гц), 5.04 с (1H, H⁹), 5.53 м (1H, H⁵, 9.8, 1.2 Гц), 5.61 д.д.д (1H, H⁴, *J* 9.8, 5.3, 2.2 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 21.08, 22.72, 31.50, 37.19, 38.35, 41.11, 62.61, 65.90, 66.36, 71.19, 72.65, 102.35, 108.75, 124.92, 136.64, 170.43, 170.73.

Гидролиз ацетатов 10-12. К смеси 267 мг (0.86 ммоль) ацетатов **10-12** в 10 мл этанола добавили по каплям 4 мл раствора, состоящего из 4.0 г КОН, 20 мл H₂O и 40 мл C₂H₅OH. Через 1 ч смесь нейтрализовали 3%-ным раствором HCl до рН 7. Из водного слоя продукт реакции экстрагировали EtOAc, объединенные органические слои промыли насыщенным раствором NaCl, сушили над MgSO₄. Растворитель отогнали на роторном испарителе, остаток хроматографировали на SiO₂. Выход 74 мг (32%) смеси спиртов **13** и **14** и 146 мг (63%) спирта **15**.

(1*S*,2*S*,3*S*,6*S*,7*R*,9*R*)-3-Метил-10,12-диоксаспиро[1',3'-диоксалан-2',8трицикло[7.2.1.0^{2,7}]додекан]-4-ен-6-илметанол (13), (1*S*,2*S*,3*S*,6*R*,7*S*,9*R*)-3метил-10,12-диоксаспиро[1',3'-диоксалан-2',8-трицикло[7.2.1.0^{2,7}]додекан]-4ен-6-илметанол (14), соотношение 3:1 (по спектрам ЯМР ¹Н). Кристаллическая масса, т.пл. 100-103°С, [α]_D²⁰+0.3° (*c* 1.0, CHCl₃). *R*_f 0.4 (гексан-АсОЕt, 1:1). ИК спектр, см⁻¹: 2930, 1458, 1391, 1197, 1096, 1026, 932, 737.

Соединение 13: Спектр ЯМР ¹Н, δ , м.д.: 1.03 д (3H, CH₃, ³ $J_{мe,6}$ 7.2 Гц), 1.93 м (1H, H²), 2.21 д (1H, H⁷, ³ $J_{7,2}$ 6.0 Гц), 2.43 м (1H, H³), 2.74 м (1H, H⁶), 3.54 д.д (1H, H^{13E}, ² $J_{135,134}$ 11.3, ³ $J_{135,6}$ 3.5 Гц), 3.68 м (1H, H^{13A}), 3.83-4.15 м (6H, H¹¹, C'H₂), 4.68 д (1H, H¹, ³ $J_{1,11_{3Hdo}}$ 5.1 Гц), 4.98 с (1H, H⁹), 5.54 м (1H, H⁵), 5.80 д.д.д (1H, H⁴, ³ $J_{4,5}$ 9.9, ³ $J_{4,3}$ 5.2, ⁴ $J_{4,6}$

2.1 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 21.27 (СН₃), 31.65 (С³), 34.40 (С⁶), 37.37 (С⁷), 38.29 (С²), 63.19 (С¹³), 64.57 (С⁴), 64.74 (С⁵), 71.35 (С¹), 74.25 (С¹¹), 100.38 (С⁹),

106.98 (С⁸, С²), 126.45 (С⁴), 133.29 (С⁵). Найдено, %: С 62.30; Н 7.48. Масс-спектр: *m/z* 268.13 [*M*]⁺. С₁₄Н₂₀О₅. Вычислено, %: С 62.27; Н 7.51. *М*_{выч} 268.1310.

Соединение 14: Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д.: 1.02 д (3Н, CH₃, ³J_{ме.6} 7.0 Гц), 1.72



д.д.д (1H, H², ³ $J_{2,7}$ 12.3, ³ $J_{2,3}$ 4.7, ³ $J_{2,1}$ 1.2 Гц), 1.81 д.д (1H, H⁷, ³ $J_{7,2}$ 12.3, ³ $J_{7,6}$ 9.6 Гц), 2.42 м (2H, H³, H⁶), 3.57 д (1H, H^{11экзо}, ² $J_{11экзо,11эндо}$ 6.8 Гц), 3.71 д.д (1H, H^{11эндо}, ² $J_{11эндо,11экзо}$ 6.8, ³ $J_{11эндо,1}$ 4.6 Гц), 3.75 м (1H, H^{13A}), 3.90 д.д (1H, H^{13E}, ² $J_{13E,13A}$ 11.0, ³ $J_{13E,3}$ 6.4

Гц), 3.91-4.13 м (4H, C'H₂), 4.78 д.д (1H, H¹, ³ $J_{1,11_{3Hdo}}$ 4.6, ³ $J_{1,2}$ 1.2 Гц), 5.06 с (1H, H⁹), 5.53 д.д (1H, H⁵, ³ $J_{5,4}$ 9.9, ³ $J_{5,6}$ 1.2 Гц), 5.80 д.д.д (1H, H⁴, ³ $J_{4,5}$ 9.9, ³ $J_{4,3}$ 5.2, ⁴ $J_{4,6}$ 2.1 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, δ , м.д.: 21.06 (CH₃), 31.42 (C³), 37.17 (C⁶), 40.95 (C⁷), 41.10 (C²), 62.45 (C⁴), 62.94 (C⁵), 65.78 (C¹³), 71.14 (C¹), 72.61 (C¹¹), 102.01 (C⁹), 108.56 (C⁸, C^{2'}), 125.53 (C⁴), 136.16 (C⁵). Найдено, %: C 62.30; H 7.48. Масс-спектр: m/z 268.13 [M]⁺. С₁₄H₂₀O₅. Вычислено, %: C 62.27 H; 7.51. $M_{\text{выч}}$ 268.1310.

(1*S*,2*S*,3*S*,6*R*,7*S*,9*R*)-6-метил-10,12-диоксаспиро[1',3'-диоксалан-2',8трицикло[7.2.1.0^{2,7}]додекан]-4-ен-3-илметанол (15). Кристаллическое вещество,



т.пл. 122-124°С. [α]_D²⁰+8.3° (*с* 1.0, CHCl₃). *R_f* 0.5 (гексан-АсОЕt, 1:1). ИК спектр, см⁻¹: 2952, 1464, 1377, 1209, 1093, 1042, 911, 761. Спектр ЯМР ¹Н, δ , м.д.: 1.10 д (3H, CH₃, ³*J*_{Me,3} 7.0 Гц), 1.72 д.д.д (1H, H², ³*J*_{2,7} 12.2, ³*J*_{2,3} 4.9, ³*J*_{2,1} 1.5 Гц), 2.12 д.д (1H, H⁷, ³*J*_{7,2} 12.2,

³*J*_{7,6} 10.1 Гц), 2.29 м (1H, H³), 2.52 м (1H, H³), 3.65 д (1H, H^{11экзо}, ²*J*_{11экзо,11эндо} 6.5 Гц), 3.72 д.д (1H, H^{11эндо}, ²*J*_{11эндо,11экзо} 6.5, ³*J*_{11эндо,1} 4.4 Гц), 3.73 м (1H, H¹³⁴), 3.83-4.15 м (5H, H¹³⁵, C'H₂), 4.35 д.д (1H, H¹, ³*J*_{1,11эндо} 4.4, ³*J*_{1,2} 1.5 Гц), 5.09 с (1H, H⁹), 5.52 д.д (1H, H⁵, ³*J*_{5,4} 9.9, ³*J*_{5,6} 2.0 Гц), 5.82 д.д.д (1H, H⁴, ³*J*_{4,5} 9.9, ³*J*_{4,3} 5.5, ⁴*J*_{4,6} 2.4 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, δ , м.д.: 26.67 (CH₃), 30.30 (C³), 33.27 (C⁶), 39.53 (C²), 41.35 (C⁷), 62.65 (C¹³), 65.40 (C⁴), 65.66 (C⁵), 71.35 (C¹¹), 73.62 (C¹), 101.72 (C⁹), 108.78 (C⁸, C²), 128.91 (C⁴), 133.49 (C⁵). Найдено, %: C 62.75; H 7.43. Масс-спектр: *m/z* 268.13 [*M*]⁺. C₁₄H₂₀O₅. Вычислено, %: C 62.67; H 7.51. *M*_{выч} 268.1310.

Метил (1*S*,2*R*,3*S*,6*R*,7*S*,9*R*)-6-метил-10,12-диоксаспиро[1',3'-диоксолан-2',8-трицикло[7.2.1.0^{2,7}]додец-4-ен]-3-карбоксилат (16). К охлажденному до 0°С раствору 200 мг (0.75 ммоль) спирта 15 в 10 мл ацетона при перемешивании добавили по каплям 1.4 мл реактива Джонса (26.72 г CrO₃ в 23 мл конц. H₂SO₄, разбавлен водой до 100 мл). Смесь перемешивали до исчезновения исходного соединения (контроль по TCX). Затем в реакционную массу добавили 6 мл изопропилового спирта, раствор фильтровали и нейтрализовали насыщенным раствором NaHCO₃. Из водной фазы продукт реакции экстрагировали этилацетатом, органические слои объединили, сушили над MgSO₄, упаривали. Остаток растворили в 10 мл ацетона, добавили 206 мг (1.49 ммоль) прокаленного K_2CO_3 и 0.23 мл (3.73 ммоль) МеI и перемешивали при комнатной температуре. По окончании реакции смесь фильтровали, осадок промыли диэтиловым эфиром. Объединенные органические слои упарили на роторном испарителе, остаток хроматографировали на SiO₂. Выход 188 мг (85%). Кристаллическое вещество, т.пл. 85-87°C. [α] $_D^{20}$ +51.5° (*c* 1.0, CHCl₃). *R*_f 0.7 (гексан-АсOEt, 1:1). ИК спектр, см⁻



¹: 2955, 1735, 1194, 1097, 967, 946. Спектр ЯМР ¹Н, δ , м.д.: 1.08 д (3H, CH₃, ³ $J_{Me,6}$ 7.0 Гц), 1.68 д.д.д (1H, H², ³ $J_{2,7}$ 12.4, ³ $J_{2,3}$ 5.5, ³ $J_{2,1}$ 2.4 Гц), 2.20 д.д (1H, H⁷, ³ $J_{7,2}$ 12.4, ³ $J_{7,6}$ 9.8 Гц), 2.45 м (1H, H⁶), 3.20 д.д.д (1H, H³, ³ $J_{3,2}$ 5.5, ³ $J_{3,4}$ 5.0, ⁴ $J_{3,5}$ 1.7 Гц), 3.60 д (1H, H¹¹³ κ ³⁰,

²*J*_{11экзо,11эндо} 6.9 Гц), 3.65 д.д (1H, H^{11эндо}, ²*J*_{11эндо,11экзо} 6.9, ³*J*_{11эндо,1} 3.6 Гц), 3.73 с (3H, OMe), 3.89-4.11 м (4H, C'H₂), 4.47 д.д (1H, H¹, ³*J*_{1,11эндо} 3.6, ³*J*_{1,2} 2.4 Гц), 5.04 с (1H, H⁹), 5.58 д.д.д (1H, H⁴, ³*J*_{4,5} 9.8, ³*J*_{4,3} 5.0, ⁴*J*_{4,6} 2.1 Гц), 5.65 д.д (1H, H⁵, ³*J*_{5,4} 9.8, ⁴*J*_{5,3} 1.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, δ , м.д.: 20.65 (CH₃), 30.78 (C⁶), 36.95 (C³), 39.85 (C²), 44.81 (C⁷), 51.83 (OMe), 62.56 (C⁴), 65.78 (C⁵), 70.92 (C¹), 73.22 (C¹¹), 101.86 (C⁹), 108.53 (C⁸, C²), 120.82 (C⁴), 137.83 (C⁵), 170.05 (C=O). Найдено, %: C 60.65; H 6.71. Масс-спектр: *m*/*z* 296.2 [*M*]⁺. C₁₅H₂₀O₆. Вычислено, %: C 60.80; H 6.80. *M*_{Выч} 296.1259.

2-{(15,25,35,6R,75,9R)-6-Метил-10,12-диоксаспиро[1',3'-диоксолан-2',8трицикло[7.2.1.0^{2,7}]додец-4-ен]-3-ил}пропан-2-ол (17). К раствору 153 мг (0.52 ммоль) эфира **16** в 10 мл ТГФ, охлажденному до 0°С, в атмосфере аргона при перемешивании по каплям добавили 1.91 мл 2.7 М раствора MeMgI в диэтиловом эфире. Температуру реакционной смеси довели до комнатной и перемешивали до исчезновения исходного соединения (контроль методом TCX). Реакционную массу обработали 3%-ным раствором HCl до растворения геля. Продукт реакции экстрагировали этилацетатом, объединенные органические слои промыли насыщенным водным раствором NaCl и сушили над MgSO₄, растворитель отогнали, остаток хроматографировали на SiO₂. Выход 110 мг (72%).



Кристаллическое вещество, т. пл. 126-130°С. $[\alpha]_D^{20}$ +0.4° (*с* 1.0, CHCl₃). R_f 0.15 (CHCl₃-AcOEt, 10:1). ИК спектр, см⁻¹: 2985, 2360, 1457, 1169, 943, 796. Спектр ЯМР ¹Н, δ , м.д.: 1.05 д (3H, CH₃, ³ $J_{Me,6}$ 7.0 Гц), 1.36 с (3H, CH₃), 1.38 с (3H, CH₃), 1.63 уш.с (1H, OH), 1.75 д.д.д (1H, H², ³ $J_{2,7}$ 12.9, ³ $J_{2,3}$ 5.2, ³ $J_{2,1}$ 2.2 Гц), 2.20 д.д (1H, H⁷, ³ $J_{7,2}$

12.9, ${}^{3}J_{7,6}$ 9.5 Гц), 2.41 м (1H, H³), 2.45 м (1H, H⁶), 3.63 д (1H, H^{11экзо}, ${}^{2}J_{11экзо,11эндо}$ 6.8 Гц), 3.69 д.д (1H, H^{11эндо}, ${}^{2}J_{11эндо,11экзо}$ 6.8, ${}^{3}J_{11эндo,1}$ 4.7 Гц), 3.89-4.13 м (4H, C'H₂), 5.05 с (1H, H⁹), 5.43 д.д (1H, H¹, ${}^{3}J_{1,11эндo}$ 4.7, ${}^{3}J_{1,2}$ 2.2 Гц), 5.60 д.д (1H, H⁵, ${}^{3}J_{5,4}$ 10.1, ${}^{4}J_{5,3}$ 1.7 Гц), 5.67 д.д.д (1H, H⁴, ${}^{3}J_{4,5}$ 10.1, ${}^{3}J_{4,3}$ 5.4, ${}^{4}J_{4,6}$ 2.1 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 21.04 (CH₃), 28.29 (CH₃), 31.01 (C⁶), 31.76 (CH₃), 37.45 (C³), 42.57 (C²), 47.28 (C⁷), 62.47 (C⁴), 65.78 (C⁵), 71.67 (C¹³), 72.43 (C¹¹), 74.33 (C¹), 101.83 (C⁹), 108.81 (C⁸, C²), 125.53 (C⁴), 136.49 (C⁵). Найдено, %: C 64.65; H 8.31.Масс-спектр: *m/z* 296.16 [*M*]⁺. С₁₆H₂₄O₅. Вычислено, %: C 64.84; H 8.16. *M*_{выч} 296.1623.

Метил (1*S*,2*S*,3*S*,6*R*,7*R*,9*R*)-3-метил-10,12-диоксаспиро[1',3'-диоксолан-2',8-трицикло[7.2.1.0^{2,7}]додец-4-ен]-6-карбоксилат (18) и метил (1*S*,2*S*,3*S*,6*S*,7*S*,9*R*)-3-метил-10,12-диоксаспиро[1',3'-диоксолан-2',8-

трицикло[7.2.1.0^{2,7}]додец-4-ен]-6-карбоксилат (19) получены аналогично соединению 16 из 324 мг (1.21 ммоль) смеси спиртов 13, 14. Выход 190 мг (53%) эфира 18 и 72 мг (20%) эфира 19.

Соединение 18. Бесцветные кристаллы, т.пл. 105-107°С. [а]_D²⁰-93.1° (с 1.0,



СНСІ₃). *R_f* 0.3 (гексан-АсОЕt, 2:1). ИК спектр, см⁻¹: 2961, 1735, 1245, 1086, 1014, 918. Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д.: 1.16 д (3H, CH₃, ³*J_{ме,3}* 7.1 Гц), 1.62 д.д.д (1H, H², ³*J*_{2,7} 12.6, ³*J*_{2,3} 5.0, ³*J*_{2,1} 1.6 Гц), 2.34 м (1H, H³), 2.54 д.д (1H, H⁷, ³*J*_{7,2} 12.6, ³*J*_{7,6} 10.5 Гц), 3.28 д.д

(1H, H⁶, ³ $J_{6,7}$ 10.5, ⁴ $J_{6,4}$ 2.5 Гц), 3.62 д (1H, H^{11экзо}, ² $J_{11экзо,11эндо}$ 6.8 Гц), 3.64 с (3H, OMe), 3.73 д.д (1H, H^{11эндо}, ² $J_{11эндо,11экзо}$ 6.8, ³ $J_{11эндо,1}$ 5.0 Гц), 3.80-3.89 м (2H, C⁴'H₂),

4.02 д.д (2H, H^{5'}, ³ $J_{5',4'}$ 5.7, ³ $J_{5',4'}$ 7.1 Гц), 4.36 д.д (1H, H¹, ³ $J_{1,11_{3Hdo}}$ 5.0, ³ $J_{1,2}$ 1.6 Гц), 5.03 с (1H, H⁹), 5.44 д.д (1H, H⁵, ³ $J_{5,4}$ 9.8, ⁴ $J_{5,3}$ 1.3 Гц), 5.83 д.д.д (1H, H⁴, ³ $J_{4,5}$ 9.8, ³ $J_{4,3}$ 5.6, ⁴ $J_{4,6}$ 2.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, δ , м.д.: 14.65 (CH₃), 32.68 (C⁷), 32.78 (C³), 40.25 (C²), 43.12 (C⁶), 51.99 (OMe), 63.73 (C⁴), 66.06 (C^{5'}), 70.97 (C¹¹), 73.16 (C¹), 102.71 (C⁹), 108.17 (C⁸, C^{2'}), 123.30 (C⁵), 134.02 (C⁴), 174.86 (C=O). Найдено, %: С 60.67; H 6.71. Масс-спектр: m/z 296.2 [M+H]⁺. C₁₅H₂₀O₆. Вычислено, %: С 60.80; H 6.80. $M_{\text{выч}}$ 296.1259.

Соединение **19**. Бесцветные кристаллы, т.пл. 133-135°С. [а]_D²⁰-73.2° (с 1.0,



СНСІ₃). R_f 0.55 (гексан-АсОЕt, 2:1). ИК спектр, см⁻¹: 2981, 1731, 1322, 1176, 1110, 1012, 930. Спектр ЯМР ¹Н, δ , (C₆D₆), м.д.: 0.95 д (3H, CH₃, ³ $J_{Me,3}$ 7.3 Гц), 2.25 м (1H, H⁶), 2.30 м (1H, H⁷), 2.32 м (1H, H²), 3.35 с (3H, OMe), 3.28-3.40 м (4H, C⁴/H₂, C⁵/H₂), 3.55 м

(2H, H¹¹), 4.09 м (1H, H³), 4.54 с (1H, H¹), 5.05 с (1H, H⁹), 5.60 д.д.д (1H, H⁵, ${}^{3}J_{5,4}$ 9.9, ${}^{3}J_{5,6}$ 3.6, ${}^{4}J_{5,3}$ 3.6 Гц), 5.83 д.д.д (1H, H⁴, ${}^{3}J_{4,5}$ 9.9, ${}^{3}J_{4,3}$ 5.6, ${}^{4}J_{4,6}$ 2.3 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, δ , м.д.: 22.68 (CH₃), 27.05 (C⁶), 35.13 (C²), 38.38 (C⁷), 41.52 (C³), 51.54 (OMe), 64.61 (C⁴), 66.19 (C⁵), 67.25 (C¹¹), 75.24 (C¹), 100.76 (C⁹), 107.38 (C⁸, C²), 123.62 (C⁴), 132.62 (C⁵), 174.50 (C=O). Найдено, %: С 60.65; Н 6.71. Масс-спектр: m/z 296.2 [M+H]⁺. C₁₅H₂₀O₆. Вычислено, %: С 60.80; Н 6.80. $M_{\text{выч}}$ 296.1259.

2-{(1*S*,2*S*,3*S*,6*R*,7*R*,9*R*)-3-Метил-10,12-диоксаспиро[1',3'-диоксолан-2',8трицикло[7.2.1.0^{2,7}]додец-4-ен]-6-ил}пропан-2-ол (20) получили из эфира 18



аналогично соединению **17** с выходом 69%. Кристаллическое вещество, т.пл. 113-115°С. [α]_D²⁰+5.5° (*c* 1.0, CHCl₃). *R*_f 0.27 (CHCl₃-AcOEt, 10:1). ИК спектр, см⁻¹: 2966, 1467, 1373, 1114, 1061, 943, 752. Спектр ЯМР ¹Н, δ , м.д.: 1.06 д (3H, CH₃, ³*J*_{ме,3} 6.9 Гц), 1.06 с

(3H, CH₃), 1.27 с (3H, CH₃), 1.67 д.д.д (1H, H², ³J_{2,7} 12.8, ³J_{2,3} 4.5, ³J_{2,1} 3.0 Гц), 2.20 м (1H, H³), 2.27 д.д (1H, H⁷, ³J_{7,2} 12.8, ³J_{7,6} 8.5 Гц), 2.58 д.д.д (1H, H⁶, ³J_{6,7} 8.5, ³J_{6,5} 3.3, ⁴J_{6,4} 1.9 Гц), 3.60 д (1H, H^{11экзо}, ²J_{11экзо,11эндо} 6.5 Гц), 3.70 д.д (1H, H^{11эндо}, ²J_{11эндо,11экзо} 6.5, ³J_{11эндо,1} 4.1 Гц), 3.90-4.14 м (4H, C⁴/H₂), 4.29 д.д (1H, H¹, ³J_{1,11эндо} 4.1, ³J_{1,2} 3.0 Гц), 5.07 с (1H, H⁹), 5.53 д.д (1H, H⁵, ³J_{5,4} 9.9, ³J_{5,6} 3.3 Гц), 5.87 д.д.д (1H, H⁴, ³J_{4,5} 9.9, ³J_{4,3} 6.4, ⁴J_{4,6} 1.9 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 13.91 (CH₃), 25.16 (C⁶), 30.28

(CH₃), 30.28 (CH₃), 32.22 (C³), 41.75 (C²), 46.81 (C⁷), 63.10 (C⁴), 65.32 (C⁵), 71.16 (C^{13}) , 71.94 (C^{11}) , 74.26 (C^{1}) , 101.88 (C^{9}) , 109.23 $(C^{8}, C^{2'})$, 128.67 (C^{4}) , 132.84 (C^{5}) . Найдено, %: С 64.79; Н 8.31. Масс-спектр: *m/z* 281.13 [*M*-CH₃]⁺. С₁₆H₂₄O₅. Вычислено, %: С 64.84; Н 8.16. *М*_{выч} 296.1623.

2-{(1S,2S,3S,6S,7S,9R)-3-Метил-10,12-диоксаспиро[1',3'-диоксолан-2',8трицикло[7.2.1.0^{2,7}]додец-4-ен]-6-ил}пропан-2-ол (21) получили из эфира 19



аналогично соединению 17 с выходом 67%. Кристаллическое вещество, т.пл. 210-213°С. [а]_D²⁰-24.6° (с 1.0, СНСl₃). *R*_f 0.4 (СНСl₃-АсОЕt, 10:1). ИК спектр, см⁻¹: 2969, 1249, 1116, 1043, 910, 756. Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д.: 1.00 д (3Н, СН₃, ³*J*_{ме,3} 7.2 Гц), 1.13 с (3Н, CH₃), 1.38 с (3H, CH₃), 2.09 м (1H, H²), 2.20 д (1H, H⁷, ³J_{7,2} 6.5), 2.26 м (1H, H³),

2.67 м (1H, H⁶), 3.78-4.07 м (6H, H¹¹, C⁴'H₂), 4.95 с (1H, H⁹), 5.20 д (1H, H¹, ³J_{1.11} 5.4), 5.54 д.д.д (1H, H⁵, ³*J*_{5.4} 10.4, ³*J*_{5.6} 2.9, ⁴*J*_{5.3} 1.0 Гц), 5.78 д.д.д (1H, H⁴, ³*J*_{4.5} 10.4, ³*J*_{4,3} 5.5, ⁴*J*_{4,6} 1.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, б, м.д.: 21.47 (СН₃), 24.80 (СН₃), 25.91 (С⁶), 30.35 (CH₃), 34.28 (C³), 38.26 (C²), 44.20 (C⁷), 64.48 (C⁴), 65.92 (C⁵), 67.48 (C¹³), 74.04 (C^{11}), 76.91 (C^{1}), 100.08 (C^{9}), 106.57 (C^{8} , $C^{2'}$), 126.13 (C^{4}), 131.71 (C^{5}). Найдено, %: С 64.79; Н 8.21. Масс-спектр: *m/z* 281.13 [*M*-CH₃]⁺. C₁₆H₂₄O₅. Вычислено, %: C 64.84; H 8.16. *М*_{выч} 296.1623.

(Е)-5-Гидрокси-6-метилгепт-2-еналь (24) и (2Е,6Е)-5,9-дигидрокси-10метилундека-2,6-диеналь (25). а) К раствору 4.25 мл (38.7 ммоль) TiCl₄ в 50 мл CH₂Cl₂ при -78°C по каплям добавили 5.44 мл (38.7 ммоль) Et₃N. Смесь перемешивали 5 мин, добавили 5.00 г (35.2 ммоль) силоксибутадиена 23 и перемешивали 30 мин при -78°С. Добавили 4.78 мл (52.8 ммоль) изомасляного альдегида 22, температуру реакционной массы довели до -40°С и перемешивали 5 ч. Реакционную смесь разбавили 20 мл насыщенного раствора NH₄Cl. Продукты реакции экстрагировали хлористым метиленом, органические слои объединили, промывали насыщенным раствором NaHCO₃ водой и сушили MgSO₄. Растворитель отогнали, остаток хроматографировали на SiO₂. Выход 1.60 г (32%).

б) К раствору 3.00 г (21.12 ммоль) силоксибутадиена 23 в 50 мл смеси CH₂Cl₂:Et₂O (9:1) при -78°C добавили 5.6 мл (63.4 ммоль) изомасляного альдегида 22 и 4.0 мл (31.6 ммоль) BF₃·Et₂O, смесь перемешивали 1 ч при -78°C, затем разбавили 10 мл 1 М. раствора HCl и оставили нагреваться до 0°C, обработали насыщенным раствором NaHCO₃, водой. Органический слой отделили, промыли водой. Из водной фракции продукт реакции экстрагировали хлористым метиленом. Органические слои объединили, сушили над MgSO₄. Растворитель отгоняли, остаток хроматографировали. Выход 2.01 г (67%) спирта 24 и 0.16 г (7%) диола 25. Аналогично проведены реакции для других соотношений реагентов (таблица1).

Соединение 24. Маслообразное вещество. R_f 0.3 (гексан-ЕtOAc, 3:1). ИК



спектр, см⁻¹: 2962, 1691, 1469, 1386, 1145, 1033, 975. Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д.:0.81 д (3Н, СН₃, *J* 6.7 Гц), 0.82 д (3Н, СН₃, *J* 6.8 Гц), 1.58 м (1Н, Н⁶), 2.31 д.д.д (1Н, Н⁴, *J* 16.0, 8.9, 7.2 Гц),

2.37 д.д.д (1H, H⁴, J 16.0, 7.2, 3.7 Гц), 3.57 д.д.д (1H, H⁵, J 8.9, 5.5, 3.7 Гц), 6.20 д.д (1H, H², J 15.6, 7.9 Гц), 6.95 т.д (1H, H³, J 15.6, 7.2 Гц), 9.55 д (1H, H¹, J 7.9 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 17.32 (CH₃), 18.81 (CH₃), 33.71 (C⁶), 37.52 (C⁴), 76.79 (C⁵), 134.71 (C²), 155.72 (C³), 194.06 (C¹). Найдено, %: С 67.43; Н 9.81. Масс-спектр: *m/z*: 143.1 [*M*+H]⁺. С₈H₁₄O₂. Вычислено, %: С 67.57; Н 9.92. *M*_{выч} 142.0994.

Соединение 25. Маслообразное вещество. R_f 0.3 (гексан-ЕtOAc, 1:1). Смесь



диастреомеров: ИК спектр, см⁻¹: 3402, 2956, 1693, 1417, 1139, 1029, 972. Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д.: 0.75-0.86 м (6H, CH₃), 0.81 д (3H, CH₃, *J* 6.7 Гц), 1.57 м (1H, H⁹),

1.94 м (1H, H⁸⁴), 2.15 м (1H, H^{8B}), 2.47 м (2H, C⁴H₂), 3.27 м (1H, H⁹), 4.70 м (1H, H⁵), 5.50 т.д (1H, H⁷, *J* 15.4, 6.7 Гц), 5.61 д.д 1H, H^{6'}, *J* 15.4, 7.7 Гц) 5.65 д.д (1H, H^{6''}, *J* 15.4, 7.4 Гц), 6.08 д.д (1H, H², *J* 15.6, 7.9 Гц), 6.80 т.д (1H, H³, *J* 15.6, 7.2 Гц), 9.40 д (1H, H¹, *J* 7.9 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 17.65 (CH₃), 17.80 (CH₃), 18.55 (CH₃), 18.68 (CH₃), 33.11 (C¹⁰), 33.39 (C¹⁰), 36.72 (C⁸), 36.89 (C⁸), 40.19 (C⁴), 40.25 (C⁴), 70.90 (C⁵), 71.20 (C⁵), 75.81 (C⁹), 75.98 (C⁹), 129.13 (C⁷), 129.95 (C⁷), 134.49 (C⁶), 134.62 (C²), 134.72 (C²), 154.85 (C³), 194.23 (C¹). Найдено, %: C 67.73; H 9.61. Масс-спектр: *m/z*: 212.1 [*M*]⁺. C₁₂H₂₀O₃. Вычислено, %: C 67.89; H 9.50. *M*_{выч} 212.1412.

(2E,4E)-6-Метилгепта-2,4-диеналь (26). *а*) К раствору 2.00 г (14.1 ммоль) спирта 24 в 40 мл 1,2-дихлорэтана добавили 40 мл 10%-ного раствора HCl, далее двухфазную систему при интенсивном перемешивании нагрели до 55°C и

перемешивали 6 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь осторожно нейтрализовали насыщенным

раствором NaHCO₃. Слои разделили, из водной фазы продукты реакции экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические экстракты промыли водой, сушили над MgSO₄, растворитель отгоняли, остаток хроматографировали. Выход 1.01 г (58%).

б) Смесь 1.36 г (9.58 ммоль) спирта **24** с 0.04 г (0.29 ммоль) TsOH в 10 мл хлористого метилена кипятили с насадкой Дина-Старка 5 ч. Растворитель отогнали, остаток хроматографировали. Выход 0.70 г (59%).

в) Смесь 13.60 г (95.8 ммоль) спирта **24** с 0.11 г (0.96 ммоль) Ру-НСІ в 50 мл толуола-ДМФА (4:1), кипятили 30 мин. Растворитель отогнали, остаток перегнали в вакууме. Собирали фракцию, перегоняющуюся при 55-65°С/(5 мм.рт.ст.). Выход 8.91 г (75%). Смесь изомеров, 4*E*/4*Z*=94/6. Кристаллическое вещество, т.пл. 50-52 °С, *R*_f 0.7 (гексан-ЕtOAc, 10:1). ИК спектр, см⁻¹: 2960, 1734, 1683, 1265, 1114, 1045, 738. Спектр ЯМР ¹H (4*E*): δ, м.д.: 0.93 д (3H, CH₃, *J* 6.8 Гц), 0.94 д (3H, CH₃, *J* 6.8 Гц), 1.83 м (1H, H⁶), 6.07 д.д (1H, H², *J* 15.3, 8.1 Гц), 6.24 д.д (1H, H⁵, *J* 15.3, 6.3 Гц), 6.27 д.д (1H, H⁴, *J* 15.3, 8.9 Гц), 7.07 д.д (1H, H³, *J* 15.3, 8.1 Гц), 9.53 д (1H, H¹, *J* 8.1 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 20.93 (CH₃), 20.93 (CH₃), 31.68 (C⁶), 125.77 (C⁴), 130.18 (C²), 153.19 (C³), 153.67 (C⁵), 193.86 (C¹). Найдено, %: С 77.43; H 9.61. Масс-спектр: *m/z*: 124.1 [*M*]⁺. C₈H₁₂O. Вычислено, %: С 77.38; H 9.74. *M*_{выч} 124.0888.

(2E,4E)-6-Метилгепта-2,4-диенил ацетат (27). В атмосфере аргона к



раствору 10.00 г (80.6 ммоль) альдегида **26** в 300 мл Et₂O при -78°C медленно добавили 21.6 мл (88.7 ммоль) 73%-

ного раствора ^{*i*}Bu₂AlH в толуоле. Перемешивали 1 ч при -78°С, затем добавили 20 мл (241.8 ммоль) пиридина и 23 мл (241.8 ммоль) Ас₂О. Реакционную смесь оставили нагреваться до 0°С и перемешивали еще 2 ч. По каплям добавили 30 мл

ЕtOH и нейтрализовали 10%-ным раствором HCl. Из водной фазы продукты реакции экстрагировали петролейным эфиром, органические слои сушили MgSO₄. Растворитель отогнали, остаток перегнали в вакууме, собирали фракцию с т.кип. 80-90°С/(5 мм.рт.ст.). Выход 10.84 г (80%). Кристаллическое вещество, т.пл. 50-53 °С, *R*_f 0.5 (гексан-ЕtOAc, 5:1). ИК спектр, см⁻¹: 2960, 1734, 1471, 1377, 1232, 1099, 1024, 746. Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д.: 0.98 д (6Н, CH₃, J 6.7 Гц), 2.03 с (3Н, CH₃), 2.31 м (1H, H⁶), 4.55 д (2H, H¹, J 6.7 Гц), 5.61 д.д (1H, H⁵, J 15.3, 6.8 Гц), 5.67 т.д (1H, H², J 15.3, 6.7 Гц), 5.95 д.д (1Н, Н⁴, J 15.3, 10.4 Гц), 6.21 д.д (1Н, Н³, J 15.3, 10.4 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, б, м.д.: 20.89 (СН₃), 22.09 (СН₃), 22.09 (СН₃), 31.03 (С⁶), 64.91 (С¹), 123.98 (С²), 126.08 (С⁴), 135.17 (С³), 143.59 (С⁵), 170.75 (С=О). Найдено, %: С 71.48; Н 9.41. Масс-спектр: *m/z*: 111.1 [*M*-OAc]⁺. С₁₀Н₁₆О₂. Вычислено, %: С 71.39; Н 9.59. М_{выч} 168.1150.

(±)-[(3aS,4S,7R,7aR)-7-Изопропил-1,3-диоксо-1,3,3a,4,7,7а-гексагидроизобензофуран-4-ил]метил ацетат (28). Смесь 30 мг (0.31 ммоль) малеинового



ангидрида и 77 мг (0.46 ммоль) диена 27 в 10 мл безводного толуола кипятили 4 ч. Реакционную массу упарили, остаток хроматографировали на SiO₂. Выход 60 мг (74%). Кристаллическое вещество, т.пл. 80-82°С. *R*_f 0.24 (гексан-АсОЕt, 5:1). ИК спектр, см⁻ ¹: 1842, 1774, 1739, 1473, 1369, 1249, 1037, 979, 932. ЯМР ¹Н, δ, м.д.: 1.03 д (3Н, С¹¹Н₃, ³*J*_{11,9} 6.6 Гц), 1.14 д (3H, С¹⁰Н₃, ³*J*_{10,9} 6.4 Гц), 1.80 м (1H, H⁷), 2.08 с (3H, Ac), 2.21 м (1H, H⁹), 2.63 м (1H, H⁴), 3.54 д.д (1H, H^{3a}, ³J_{3a,7a} 9.5, ³J_{3a,4} 6.4 Гц), 3.61 д.д (1H, H^{7a}, ³*J*_{7a,3a} 9.5, ³*J*_{7a,7} 5.9 Гц), 4.45 д.д (1H, H^{8A}, ²*J*_{8A,8B} 11.2, ³*J*_{8A,4} 7.6 Гц), 4.56 д.д (1H, H^{8B}, ²*J*_{8B,8A} 11.2, ³*J*_{8B,4} 7.7 Гц), 5.86 д.д.д (1H, H⁵, ³*J*_{5,6} 9.2, ³*J*_{5,4} 3.3, ⁴*J*_{5,7} 3.3 Гц), 6.03 д.д.д (1Н, Н⁶, ³*J*_{6,5} 9.2, ³*J*_{6,7} 3.4, ⁴*J*_{6,4} 3.4 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 20.82 (C¹⁰H₃), 20.87 (Ac), 21.94 (C¹¹H₃), 27.81 (C⁹), 35.30 (C⁴), 42.90 (C^{7a}), 43.22 (C^{3a}), 44.25 (C⁷), 63.39 (C⁸), 129.36 (C⁵), 134.47 (C⁶), 170.78 (C=O), 170.95 (C=O), 171.25 (C=O). Найдено, %: С 63.23; Н 6.75. Масс-спектр: *m/z*: 224.1 [*M*-Ac+H]⁺. С₁₄H₁₈O₅. Вычислено, %: С 63.15; Н 6.81. *М*_{выч} 266.1154.

Взаимодействие левоглюкозенона 6 и диена 27.

а) Раствор 550 мг (1.3 экв), (или 840 мг (2 экв); 2.1 г (5 экв)) диена 27, 315 мг (2.5 моль) левоглюкозенона 6 и несколько кристаллов ионола в 10 мл безводного толуола нагревали в автоклаве, (температура и время реакции указаны в таблице 2). Реакционную массу упарили, остаток растворили в 5 мл спирта и гидролизовали смесью КОН-ЕtOH-H₂O (4г, 40мл, 20мл). После окончания реакции (контроль по TCX) нейтрализовали 3%-ным раствором HCl. Из водного слоя продукт реакции экстрагировали этилацетатом. Органические слои объединили, сушили MgSO₄, упарили на роторном испарителе. Остаток хроматографировали на SiO₂. Выделили соединения 29 и 30.

б) Смесь 550 мг (1.3 экв), (или 840 мг (2 экв); 2.1 г (5 экв)) диена 27, 315 мг (2.5 моль) левоглюкозенона 6 и несколько кристаллов ионола нагревали в автоклаве при 160°С (время указано в таблице 2). Реакционную массу растворили в 5 мл спирта и гидролизовали смесью КОН-ЕtOH-H₂O (4г, 40мл, 20мл). После окончания реакции (контроль по TCX) нейтрализовали 3%-ным раствором HCl. Из водного слоя продукты реакции экстрагировали этилацетатом. Органические слои объединили, сушили над MgSO₄, упарили на роторном испарителе. Остаток хроматографировали на SiO₂, выделили соединения 29 и 30.

в) Раствор 118 мг (0.94 ммоль) левоглюкозенона 6, 310 мг (1.87 ммоль) диена 27 и несколько кристаллов ионола в 1.5 мл безводного толуола нагревали в автоклаве при 100°С и давлении 10 тыс. атм. в течение 6 ч. Реакционную массу упарили, остаток хроматографировали на SiO₂. Получили 36 мг (13%) аддукта 31, 14 мг (5%) смеси аддуктов 32 и 33, 83 мг (30%) смеси аддуктов 34 и 35, 22 мг (19%) димера 36. Соотношение аддуктов 32/33=2:5; аддуктов 34/35=1:2, определено по спектрам ЯМР ¹Н.

г) 236 мг (1.87 ммоль) Левоглюкозенона **6**, 620 мг (3.71 ммоль) диена **27** и несколько кристаллов ионола нагревали в автоклаве при 100°С и давлении 10 тыс. атм. в течение 5 ч. Реакционную массу хроматографировали на SiO₂. Выход 28 мг (5%) аддукта **31**, 88 мг (16%) аддукта **35** и 87 мг (37%) димера **36**.

d) Раствор 314 мг (2.49 ммоль) левоглюкозенона **6**, 830 мг (4.98 ммоль) диена **27** и несколько кристаллов ионола в 3 мл безводного толуола нагревали в автоклаве при 100°С и давлении 6 тыс. атм. в течение 9 ч. Реакционную массу упарили, остаток хроматографировали на SiO₂. Выход 51 мг (7%) аддукта **31**, 58 мг (8%) смеси аддуктов **32** и **33**, 344 мг (47%) смеси аддуктов **34** и **35**, 3 мг (1%) димера **36**. Соотношение аддуктов **32/33**=3:8; аддуктов **34/35**=1:2, определено по спектрам ЯМР ¹Н.

((1S,2S,3S,6S,7R,9R)-3-(Гидроксиметил)-6-изопропил-10,12-диокса-

трицикло[7.2.1.0^{2,7}]додец-4-ен-8-он (29). Маслообразное вещество. *R*_f 0.3 (гексан-



АсОЕt, 3:1). $[\alpha]_D{}^{20}$ -18.1° (*с* 1.0, CHCl₃). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 0.90 д (3H, C¹⁶H₃, ³J_{16,14} 6.7 Гц), 0.92 д (3H, C¹⁵H₃, ³J_{15,14} 6.7 Гц), 1.61 м (1H, H¹⁴), 2.44 д.д.д (1H, H², ³J_{2,3} 8.0, ³J_{2,7} 7.0, ³J_{2,1} 1.3 Гц), 2.59 м (2H, H³, H⁶), 3.04 д (1H, H⁷, ³J_{7,2} 7.0 Гц), 3.66 д.д (1H, H^{13B},

² $J_{13B,13A}$ 11.0, ³ $J_{13B,3}$ 3.4 Гц), 3.74 д.д (1H, H^{13A}, ² $J_{13A,13B}$ 11.0, ³ $J_{13A,3}$ 4.4 Гц), 4.08 д.д (1H, H^{11эндо}, ² $J_{11эндо,11экзо}$ 7.5, ³ $J_{11эндо,1}$ 5.2 Гц), 4.19 д (1H, H^{11экзо}, ² $J_{11экзо,11эндо}$ 7.5 Гц), 4.81 д.д (1H, H¹, ³ $J_{1,11эндо}$ 5.2, ³ $J_{1,2}$ 1.4 Гц), 5.12 с (1H, H⁹), 5.56 д.д.д (1H, H⁴, ³ $J_{4,5}$ 10.3, ³ $J_{4,3}$ 1.7, ⁴ $J_{4,6}$ 1.7 Гц), 5.88 д.д.д (1H, H⁵, ³ $J_{5,4}$ 10.3, ³ $J_{5,6}$ 4.7, ⁴ $J_{5,3}$ 2.3 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, δ , м.д.: 20.27 (С¹⁶H₃), 20.60 (С¹⁵H₃), 32.44 (С¹⁴), 35.99 (С⁶), 36.49 (С³), 41.26 (С⁷), 41.99 (С²), 64.99 (С¹³), 69.71 (С¹¹), 75.69 (С¹), 101.61 (С⁹), 126.52 (С⁴), 130.87 (С⁵), 202.26 (С=О). Найдено, %: С 66.43; Н 7.89. Масс-спектр: *m/z*: 252.1 [*M*]⁺. С₁₄H₂₀O₄. Вычислено, %: С 66.65; Н 7.99. *M*_{выч} 252.1362.

((1*S*,2*S*,3*S*,6*R*,7*S*,9*R*)-3-(Гидроксиметил)-6-изопропил-10,12-диокса-

трицикло[7.2.1.0^{2,7}]додец-4-ен-8-он (30). Маслообразное вещество. [α]_D²⁰+36.7° (*с*



1.0, CHCl₃). R_f 0.28 (гексан-АсОЕt, 3:1). Спектр ЯМР ¹Н: 0.65 д (3H, C¹⁶H₃, ³J_{16,14} 7.0 Гц), 1.04 д (3H, C¹⁵H₃, ³J_{15,14} 7.0 Гц), 1.79 д.д.д (1H, H², ³J_{2,7} 11.7, ³J_{2,3} 4.6, ³J_{2,1} 1.2 Гц), 2.20 м (1H, H¹⁴), 2.43 д.д.д (1H, H⁶, ³J_{6,7} 10.2, ³J_{6,14} 4.4, ³J_{6,5} 4.4 Гц), 2.58 м (1H, H³), 2.78

д.д (1H, H⁷, ³ $J_{7,2}$ 11.7, ³ $J_{7,6}$ 10.2 Гц), 3.57 д (1H, H^{11экзо}, ² $J_{11экзо,11эндо}$ 7.1 Гц), 3.79 д.д (1H, H^{11эндо}, ² $J_{11эндо,11экзо}$ 7.1, ³ $J_{11эндо,1}$ 5.0 Гц), 3.83 д.д (1H, H^{13B}, ² $J_{13B,13A}$ 11.3, ³ $J_{13B,3}$ 4.4 Гц), 3.93 д.д (1H, H^{13A}, ² $J_{13A,13B}$ 11.3, ³ $J_{13A,3}$ 6.7 Гц), 5.06 д.д (1H, H¹, ³ $J_{1,11эндо}$ 5.0,

³ $J_{1,2}$ 1.2 Гц), 5.14 с (1H, H⁹), 5.69 д.д (1H, H⁴, ³ $J_{4,5}$ 10.2, ⁴ $J_{4,6}$ 2.2 Гц), 5.80 д.д.д (1H, H⁵, ³ $J_{5,4}$ 10.2, ³ $J_{5,6}$ 4.4, ⁴ $J_{5,3}$ 2.2 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, δ , м.д.: 14.59 (¹⁶CH₃), 21.23 (¹⁵CH₃), 28.45 (C¹⁴), 38.75 (C⁷), 40.85 (C³), 41.37 (C²), 41.74 (C⁶), 62.72 (C¹³), 71.23 (C¹¹), 73.85 (C¹), 99.08 (C⁹), 127.94 (C⁴), 129.39 (C⁵), 208.17 (C=O). Найдено, %: С 66.53; H 7.81. Масс-спектр: m/z: 252.1 [M]⁺. С₁₄H₂₀O₄. Вычислено, %: С 66.65; H 7.99. $M_{\text{выч}}$ 252.1362.

((1*S*,2*S*,3*S*,6*R*,7*S*,9*R*)-3-Изопропил-8-оксо-10,12-диоксатрицикло[7.2.1.0^{2,7}]додец-4-ен-6-ил)метил ацетат (31). Маслообразное вещество. [α]_D²⁰+10.6° (*c* 1.0,



СНСІ₃). R_f 0.3 (гексан-АсОЕt, 3:1). ИК спектр, см⁻¹: 2960, 1735, 1467, 1368, 1247, 1101, 1036, 904. Спектр ЯМР ¹Н, δ , м.д.: 1.00 д (3H, C¹⁶H₃, ³J_{16,14} 6.7 Гц), 1.13 д (3H, C¹⁵H₃, ³J_{15,14} 6.8 Гц), 1.82 д.д.д (1H, H², ³J_{2,7} 12.0, ³J_{2,3} 5.3, ³J_{2,1} 1.6 Гц), 2.00 с (3H, Ac), 2.21 м

[ACO [11, H¹⁴], 2.27 м (1H, H³), 2.71 м (1H, H⁶), 2.82 д.д (1H, H⁷, ${}^{3}J_{7,2}$ 12.0, ${}^{3}J_{7,6}$ 10.2 Гц), 3.62 д (1H, H^{11эндо}, ${}^{2}J_{11эндо,11экзо}$ 7.0 Гц), 3.81 д.д (1H, H^{11экзо}, ${}^{2}J_{11экзо,11эндо}$ 7.0, ${}^{3}J_{11экзо,1}$ 4.9 Гц), 4.19 д.д (1H, H^{13A}, ${}^{2}J_{13A,13B}$ 10.9, ${}^{3}J_{13A,6}$ 4.9 Гц), 4.38 д.д (1H, H^{13B}, ${}^{2}J_{13B,13A}$ 10.9, ${}^{3}J_{13B,6}$ 3.3 Гц), 4.78 д.д (1H, H¹, ${}^{3}J_{1,11экзо}$ 4.9, ${}^{3}J_{1,2}$ 1.6 Гц), 5.17 с (1H, H⁹), 5.65 д (1H, H⁵, ${}^{3}J_{5,4}$ 10.1 Гц), 5.85 д.д.д (1H, H⁴, ${}^{3}J_{4,5}$ 10.1, ${}^{3}J_{4,3}$ 5.5, ${}^{4}J_{4,6}$ 2.2 Гц). Спектр ЯМР 13 С, δ , м.д.: 20.46 (С¹⁶Н₃), 20.99 (Ac), 24.12 (С¹⁵Н₃), 28.52 (С¹⁴), 36.53 (С⁶), 37.82 (С⁷), 42.27 (С²), 43.43 (С³), 65.94 (С¹³), 71.55 (С¹¹), 73.78 (С¹), 99.13 (С⁹), 129.09 (С⁵), 129.44 (С⁴), 171.06 (Ac), 207.13 (С=О). Найдено, %: С 65.43; Н 7.61. Масс-спектр: *m*/*z*: 266.1 [*M*-C₂H₅+H]⁺. С₁₆H₂₂O₅. Вычислено, %: С 65.30; Н 7.52. *М*_{выч} 294.1467.

((1*S*,2*S*,3*S*,6*S*,7*R*,9*R*)-3-Изопропил-8-оксо-10,12-диоксатрицикло[7.2.1.0^{2,7}]-



додец-4-ен-6-ил)метил ацетат (32). Маслообразное вещество. *R_f* 0.37 (гексан-АсОЕt, 3:1). ИК спектр, см⁻¹: 2960, 1738, 1465, 1387, 1231, 1107, 1037, 896. Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д.: 0.75 д (3H, CH₃, *J* 6.8 Гц), 1.03 д (3H, CH₃, *J* 6.9 Гц), 1.91 м (1H, H¹⁴), 2.04 с (3H,

Ac), 2.29 м (1H, H²), 2.43 м (1H, H³), 2.71 м (1H, H⁶), 3.05 д (1H, H⁷, *J* 6.9 Гц), 3.91 д.д (1H, H^{13A}, *J* 9.8, 8.7 Гц), 4.19 д.д (1H, H^{13B}, *J* 9.8, 4.8 Гц), 4.07 м (2H, H¹¹), 4.68 д (1H, H¹, *J* 4.9 Гц), 5.11 с (1H, H⁹), 5.68 м (2H, H⁴, H⁵). ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 16.72

(C¹⁵H₃), 20.94 (Ac), 21.14 (C¹⁶H₃), 28.33 (C¹⁴), 30.40 (C⁶), 38.78 (C³), 40.68 (C⁷), 41.70 (C²), 65.33 (C¹³), 67.29 (C¹¹), 75.30 (C¹), 101.52 (C⁹), 124.52 (C⁴), 128.58 (C⁵), 171.14 (Ac), 201.30 (C=O). Найдено, %: C 65.20 8; H 7.45. Масс-спектр: *m/z*: 294.1 [*M*]⁺. C₁₆H₂₂O₅. Вычислено, %: C 65.29; H 7.54. *M*_{выч} 294.1467.

((1*S*,2*S*,3*R*,6*S*,7*R*,9*R*)-6-Изопропил-8-оксо-10,12-диоксатрицикло[7.2.1.0^{2,7}]-



додец-4-ен-3-ил)метил ацетат (33). Маслообразное вещество. *R_f* 0.37 (гексан-АсОЕt, 3:1). ИК спектр, см⁻¹: 2960, 1738, 1465, 1387, 1231, 1107, 1037, 896. Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д.: 0.89 д (3H, С¹⁶Н₃, ³*J*_{16,14} 6.8 Гц), 0.90 д (3H, С¹⁵Н₃, ³*J*_{15,14} 6.7 Гц), 1.62 м (1H,

 H^{14}), 2.04 с (3H, Ac), 2.24 д.д.д (1H, H², ³J_{2,3} 9.1, ³J_{2,7} 7.0, ³J_{2,1} 1.6 Гц), 2.61 м (1H, H⁶), 2.71 м (1H, H³), 3.01 д (1H, H⁷, ³J_{7,2} 7.0 Гц), 4.05 д (1H, H^{113H00}, ²J_{113H00,113K30} 7.7 Гц), 4.05 д.д (1H, H^{113K30}, ²J_{113K30,113H00} 7.7, ³J_{113K30,1} 5.1 Гц), 4.16 д.д (1H, H^{13A}, ²J_{13A,13B} 11.2, ³J_{13A,3} 6.4 Гц), 4.19 д.д (1H, H^{13B}, ²J_{13B,13A} 11.2, ³J_{13B,3} 4.8 Гц), 4.75 д.д (1H, H¹, ³J_{1,113K30} 5.1, ³J_{1,2} 1.6 Гц), 5.12 с (1H, H⁹), 5.56 д.д.д (1H, H⁴, ³J_{4,5} 10.3, ³J_{4,3} 2.1, ⁴J_{4,6} 2.1 Гц), 5.79 д.д.д (1H, H⁵, ³J_{5,4} 10.3, ³J_{5,6} 4.8, ³J_{5,3} 2.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 20.08 (C¹⁵H₃), 20.43 (C¹⁶H₃), 20.81 (Ac), 32.36 (C¹⁴), 33.70 (C³), 35.63 (C⁶), 41.15 (C⁷), 42.39 (C²), 65.93 (C¹³), 67.31 (C¹¹), 75.23 (C¹), 101.59 (C⁹), 126.27 (C⁴), 129.60 (C⁵), 170.99 (Ac), 201.57 (C=O). Найдено, %: C 65.28; H 7.61. Масс-спектр: *m/z*: 206.1 [*M*-OAc-Et]⁺. C₁₆H₂₂O₅. Вычислено, %: C 65.29; H 7.53. *M*_{выч} 294.1467.

((1*S*,2*S*,3*S*,6*S*,7*R*,9*R*)-6-Изопропил-8-оксо-10,12-диоксатрицикло[7.2.1.0^{2,7}]-



 R_f 0.4 (гексан-АсОЕt, 1:1). ИК спектр, см⁻¹: 2960, 1733, 1464, 1368, 1242, 1037, 895. Спектр ЯМР ¹Н, δ , м.д.: 0.87 д (3H, C¹⁶H₃, ³J_{16,14} 6.6 Гц), 0.97 д (3H, C¹⁵H₃, ³J_{15,14} 6.5 Гц), 1.53 м (1H, H¹⁴), 2.06 с (3H, Ac), 2.44 м (1H, H²), 2.65 м (2H, H³, H⁶), 3.20 д.д (1H,

додец-4-ен-3-ил)метил ацетат (34). Маслообразное вещество.

H⁷, ³*J*_{7,2} 6.6, ³*J*_{7,6} 3.7 Гц), 3.59 д.д (1H, H^{11эндо}, ²*J*_{11эндо,11экзо} 7.4, ³*J*_{11эндо,1} 5.1 Гц), 4.06 д (1H, H^{11экзо}, ²*J*_{11экзо,11эндо} 7.4 Гц), 4.27 д.д (1H, H^{13B}, ²*J*_{13B,13A} 11.0, ³*J*_{13B,3} 5.9 Гц), 4.39 м (1H, H^{13A}), 4.82 д.д (1H, H¹, ³*J*_{1,11эндо} 5.3, ³*J*_{1,2} 1.4 Гц), 4.94 с (1H, H⁹), 5.62 д.д.д (1H, H⁴, ³*J*_{4,5} 9.6, ³*J*_{4,3} 2.7, ⁴*J*_{4,6} 2.7 Гц), 6.00 д.д.д (1H, H⁵, ³*J*_{5,4} 9.6, ³*J*_{5,6} 2.9, ⁴*J*_{5,3} 2.9 Гц).

Найдено, %: С 65.38; Н 7.71. Масс-спектр: *m*/*z*: 266.1 [*M*-C₂H₅+H]⁺. C₁₆H₂₂O₅. Вычислено, %: С 65.29; Н 7.53. *М*_{выч} 294.1467.

((1*S*,2*S*,3*S*,6*R*,7*S*,9*R*)-6-Изопропил-8-оксо-10,12-диоксатрицикло[7.2.1.0^{2,7}]додец-4-ен-3-ил)метил ацетат (35). Маслообразное вещество. [α]_D²⁰+48.4° (*c* 1.0, CHCl₃). *R_f* 0.4 (гексан-АсОЕt, 1:1). ИК спектр, см⁻¹: 2960, 1733, 1464, 1368, 1242,



1037, 895. Спектр ЯМР ¹Н, δ , м.д.: 0.63 д (3H, C¹⁶H₃, ³J_{16,14} 6.8 Гц), 1.02 д (3H, C¹⁵H₃, ³J_{15,14} 6.8 Гц), 1.76 д.д.д (1H, H², ³J_{2,7} 11.9, ³J_{2,3} 4.7, ³J_{2,1} 1.3 Гц), 2.08 с (3H, Ac), 2.17 м (1H, H¹⁴), 2.40 м (1H, H⁶), 2.60 д.д (1H, H⁷, ³J_{7,2} 11.9, ³J_{7,6} 10.4 Гц), 2.67 м (1H, H³), 3.56

д (1H, H^{11эндо}, ² $J_{11эндо,11экзо}$ 7.2 Гц), 3.77 д.д (1H, H^{11экзо}, ² $J_{11экзо,11эндо}$ 7.2, ³ $J_{11экзо,1}$ 4.8 Гц), 4.15 д.д (1H, H^{13A}, ² $J_{13A,13B}$ 11.6, ³ $J_{13A,3}$ 5.1 Гц), 4.34 д.д (1H, H^{13B}, ² $J_{13B,13A}$ 11.6, ³ $J_{13B,3}$ 7.0 Гц), 4.87 д.д (1H, H¹, ³ $J_{1,11экзо}$ 4.8, ³ $J_{1,2}$ 1.3 Гц), 5.11 с (1H, H⁹), 5.67 д (1H, H⁵, ³ $J_{5,4}$ 10.1 Гц), 5.76 д.д.д (1H, H⁴, ³ $J_{4,5}$ 10.1, ³ $J_{4,3}$ 5.6, ⁴ $J_{4,6}$ 2.1 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 16.28 (C¹⁶H₃), 21.08 (Ac), 21.26 (C¹⁵H₃), 28.57 (C¹⁴), 37.96 (C³), 38.49 (C⁷), 41.36 (C²), 41.88 (C⁶), 64.15 (C¹³), 71.29 (C¹¹), 73.83 (C¹), 99.17 (C⁹), 127.58 (C⁴), 129.62 (C⁵), 170.90 (Ac), 207.64 (C=O). Найдено, %: C 65.38; H 7.65. Масс-спектр: m/z: 266.1 [M-C₂H₅+H]⁺. C₁₆H₂₂O₅. Вычислено, %: C 65.29; H 7.53. $M_{Bыч}$ 294.1467.

(15,5R)-3-[(15,2R,5R)-4-Оксо-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октан-2-ил]-6,8-



диоксабицикло[3.2.1]окт-2-ен-4-он (36). Спектр ЯМР ¹Н, б, м.д.: 2.23 д (1Н, Н^{3'}, *J* 16.92 Гц), 2.97 д.д (1Н, Н^{3'}, *J* 16.92, 8.82 Гц), 3.43 д (1Н, Н^{2'}, *J* 8.82 Гц), 3.72 д (1Н, Н⁷, *J* 6.62 Гц), 3.90 д.д

(1H, H⁷, *J* 6.62, 4.41 Гц), 4.05 д.д (1H, H⁷, *J* 8.09, 5.15 Гц), 4.10 д (1H, H⁷, *J* 8.09 Гц), 4.53 д (1H, H¹, *J* 5.15 Гц), 5.01 д.д (1H, H¹, *J* 5.14, 4.41 Гц), 7.11 д (1H, H², *J* 5.14 Гц).

3.2. Синтезы ментаноидов, содержащих остаток N-метилурокановой кислоты Общая методика получения N-метилуроканатов из первичных спиртов.

К раствору (0.17 ммоль) спирта в 0.3 мл CH₂Cl₂ при 0°C добавили 0.5 мл (3.3 ммоль) Et₃N, 4 мг (0.03 ммоль) DMAP и 1.7 мл (0.33 ммоль) 0.2 М раствора смешанного ангидрида урокановой кислоты **2** в CH₂Cl₂. Реакционную массу

перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. После растворитель упарили, остаток хроматографировали на SiO₂.

[(1*S*,2*S*,3*S*,6*S*,7*R*,9*R*)-6-изопропил-8-оксо-10,12-диоксатрицикло-[7.2.1.0^{2,7}]додец-4-ен-3-ил]метил 2(*E*)-3-(1-метил-1Н-имидазол-4-ил)проп-2еноат (37) и [(1*S*,2*S*,3*S*,6*R*,7*S*,9*R*)-6-изопропил-8-оксо-10,12-диоксатрицикло-[7.2.1.0^{2,7}]додец-4-ен-3-ил]метил 2(*E*)-3-(1-метил-1Н-имидазол-4-ил)проп-2еноат (38). Взяли 43 мг спиртов 29/30, получили 57 мг (86%) N-метилуроканатов. Соотношение продуктов 37 и 38 1/4.

Карамелеобразное вещество. $[\alpha]_D^{20}$ -58.6° (*c* 1.0, CHCl₃). R_f 0.26 (AcOEt). ИК



спектр, *v*, см⁻¹: 2958, 1705, 1638, 1272, 1159, 980. Спектр ЯМР ¹Н, δ , м.д.: 0.84 д (3H, C¹⁶H₃, ³J_{16,14} 6.7 Гц), 0.85 д (3H, C¹⁵H₃, ³J_{15,14} 6.7 Гц), 1.56 м (1H, H¹⁴), 2.25 д.д.д (1H, H², ³J_{2,3} 7.9, ³J_{2,7} 7.1, ³J_{2,1} 1.3 Гц), 2.52 м (2H, H⁶), 2.71 м

(2H, H³), 2.97 д (1H, H⁷, ³*J*_{7,2} 7.1 Гц), 3.63 с (3H, NCH₃), 4.00 д.д (1H, H^{113ндо}, ²*J*_{11эндо,11экзо} 7.5, ³*J*_{11эндо,1} 5.2 Гц), 4.10 м (1H, H^{13B}), 4.12 д (1H, H¹¹³*K*³⁰, ²*J*_{11экзо,11эндо} 7.5 Гц), 4.25 д.д (1H, H^{13A}, ²*J*_{13A,13B} 11.2, ³*J*_{13A,3} 4.6 Гц), 4.76 д.д (1H, H¹, ³*J*_{1,11эндо} 5.2, ³*J*_{1,2} 1.3 Гц), 5.06 с (1H, H⁹), 5.54 д (1H, H⁴, ³*J*_{4,5} 10.1 Гц), 5.74 д.д.д (1H, H⁵, ³*J*_{5,4} 10.1, ³*J*_{5,6} 4.6, ⁴*J*_{5,3} 2.3 Гц), 6.44 д (1H, H²', ³*J*_{2',3'} 15.6 Гц), 7.03 с (1H, H^{5ar}), 7.43 с (1H, H^{2ar}),), 7.47 д (1H, H³', ³*J*_{2',3'} 15.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 20.14 (C¹⁶H₃), 20.49 (C¹⁵H₃), 32.33 (C¹⁴), 33.59 (C⁶), 33.77 (NCH₃), 35.75 (C³), 41.17 (C⁷), 42.59 (C²), 65.97 (C¹³), 67.32 (C¹¹), 75.38 (C¹), 101.53 (C⁹), 115.05 (C²'), 122.97 (C^{5ar}), 126.34 (C⁴), 129.59 (C⁵), 136.55 (C³'), 137.96 (C^{4ar}), 139.34 (C^{2ar}), 167.47 (COO), 201.83 (C=O). Найдено, %: C 65.21; H 6.86, N 7.19. Масс-спектр: *m*/*z*: 387.1 [*M*+H]⁺. C₂₁H₂₆N₂O₅. Вычислено, %: C 65.27; H 6.78, N 7.25. *M*_{выч} 386.1842.

(1*R*,4*R*,7*S*,8*S*,9*S*,12*R*,13*S*)-7-изопропил-2,11,14-триоксатетрацикло-[6.4.1.1^{9,12},0^{4,13}]тетрадец-5-ен-1-ол (39). К раствору 63 мг (0.21 ммоль) ацетата 31 в 3 мл МеОН при 0°С добавили 35 мг (0.64 ммоль) МеОNа. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре до исчезновения исходного соединения (контроль по TCX), затем нейтрализовали CH₃COOH, разбавили 5 мл

этилацетата, осадок фильтровали, промыли этилацетатом. Фильтрат упарили на роторном испарителе, остаток хроматографировали на SiO₂. Выход 42 мг (78%) соединения 39.

Маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{20}$ -11.6° (*c* 1.0, CHCl₃). *R_f* 0.15 (гексан-AcOEt,

2:1). ИК спектр, см⁻¹: 3389, 2960, 1469, 1071, 1010, 948. Спектр Η ١١ OH

ЯМР ¹Н, б, м.д.: 0.89 д (3Н, CH₃, J 6.5 Гц), 1.05 д (3Н, CH₃, J 6.4 Гц), 1.59 м (1H, H⁴), 1.72 м (1H, H¹⁵), 2.21 д.д (1H, H⁸, J 9.1, 3.7 Гц), 2.61 д.д (1H, H¹³, J 10.6, J 9.1 Гц), 2.70 м (1H, H⁷), 3.60-3.66 м (2H, CH₂), 3.76 д.д (1H, H³, J 8.3, 5.2 Гц), 4.20-4.25 м (2H, CH₂, H⁹), 5.02 с (1H, H¹²), 5.70 д.т (1Н, Н⁶, Ј 9.6, 2.1 Гц), 5.82 д.т (1Н, Н⁶, Ј 9.6, 3.1 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 20.66 (СН₃), 21.87 (СН₃), 28.75 (С¹⁵), 35.47 (С⁴), 38.07 (С¹³), 45.72 (С⁸), 45.81 (C⁷), 71.49 (C¹⁰), 71.52 (C⁹), 71.90 (C³), 100.74 (C¹²), 103.86 (C¹), 130.47 (C⁶), 131.97 (C⁵). Найдено, %: С 66.74; Н 7.88. Масс-спектр: *m/z*: 235.1 [*M*-OH]⁺. С₁₄H₂₀O₄. Вычислено, %: С 66.65; Н 7.99. *М*_{выч} 252.1362.

(1S,2S,3S,6R,7S,9R)-3-(Гидроксиметил)-6-метил-10,12-диоксатрицикло-



[7.2.1.0^{2,7}]додец-4-ен-8-он (40). К раствору 395 мг (1.48 ммоль) ацетата 9 в 7 мл MeOH при 0°C добавили 160 мг (2.96 ммоль) MeONa. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре до исчезновения исходного соединения (контроль

TCX). Нейтрализовали СН₃СООН, разбавили 30 ПО ΜЛ этилацетата, осадок фильтровали, промыли этилацетатом. Фильтрат упарили на роторном испарителе, остаток хроматографировали на SiO₂. Выход 302 мг (91%) спирта 40.

Маслообразное вещество. R_f 0.21 (гексан-AcOEt, 2:1). $[\alpha]_D^{20}+26.0^\circ$ (с 1.0, CHCl₃). ИК спектр, см⁻¹: 3454, 2960, 1736, 1115, 1032, 989, 903, 741. Спектр ЯМР ¹Н, б, м.д.: 1.09 д (3Н, СН₃, ³*J*_{ме,6} 6.7 Гц), 1.76 д.д.д (1Н, Н², ³*J*_{2,7} 11.6, ³*J*_{2,3} 4.8, ³*J*_{2,1} 1.0 Гц), 2.38 м (1Н, Н⁶), 2.47 д.д (1Н, Н⁷, ³*J*_{7,2} 11.6, ³*J*_{7,6} 10.0 Гц), 2.55 м (1Н, Н³), 2.70 уш.с (1H, OH), 3.56 д (1H, H^{11экзо}, ²J_{11экзо,11эндо} 7.2 Гц), 3.75 д.д (1H, H^{11эндо}, ²*J*_{11эндо,11экзо} 7.2, ³*J*_{11эндо,1} 5.2 Гц), 3.81 д.д (1Н, Н^{13Б}, ²*J*_{13Б,13А} 11.3, ³*J*_{13Б,3} 4.3 Гц), 3.89 д.д (1Н, Н^{13A}, ²*J*_{13A,13Б} 11.3, ³*J*_{13A,3} 6.5 Гц), 5.05 д.д (1Н, Н¹, ³*J*_{1,11эндо} 5.2, ³*J*_{1,2} 1.0 Гц), 5.10 с (1H, H⁹), 5.55 д (1H, H⁵, ³*J*_{5,4} 10.0 Гц), 5.61 д.д.д (1H, H⁴, ³*J*_{4,5} 10.0, ³*J*_{4,3} 5.3, ⁴*J*_{4,6} 1.9 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 20.81 (СН₃), 31.44 (С⁶), 40.91, 41.22 (С²), (С³), 43.35 (С⁷), 62.52 (С¹³), 71.12 (С¹¹), 73.63 (С¹), 98.99 (С⁹), 126.11 (С⁴), 135.65 (С⁵), 207.63 (С=О). Найдено, %: С 64.20; Н 7.38. Масс-спектр: *m/z*: 225.1 [*M*+H]⁺. С₁₂Н₁₆О₄. Вычислено, %: С 64.27; Н 7.19. *M*_{выч} 224.1049.

[(1*S*,2*S*,3*S*,6*R*,7*S*,9*R*)-6-метил-8-оксо-10,12-диоксатрицикло-[7.2.1.0^{2,7}]додец-4-ен-3-ил]метил 2(*E*)-3-(1-метил-1Н-имидазол-4-ил)проп-2-еноат (41). Взяли 38 мг спирта 40, получили 52 мг (86%) N-метилуроканата 41.



Карамелеобразное вещество. $[\alpha]_D^{20}+37.7^{\circ}$ (*c* 1.0, CHCl₃). *R_f* 0.24 (AcOEt). ИК спектр, см⁻¹: 2960, 1738, 1706, 1273, 1161, 981, 753. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.09 д (3H, CH₃, ³*J_{ме,6}* 6.4 Гц), 1.77 д.д (1H, H², ³*J*_{2,7} 10.1, ³*J*_{2,3} 4.4 Гц), 2.33 д.д (1H, H⁷, ³*J*_{7,2} 10.1, ³*J*_{7,6} 10.4 Гц), 2.38 м (1H, H⁶), 2.71 м (1H, H³), 3.56 д

(1H, H^{11экзо}, ²*J*_{11экзо,11эндо} 7.2 Гц), 3.65 с (3H, NCH₃), 3.74 д.д (1H, H^{11эндо}, ²*J*_{11эндо,11экзо} 7.2, ³*J*_{11эндо,1} 5.1 Гц), 4.26 д.д (1H, H¹³⁶, ²*J*_{136,134} 11.8, ³*J*_{136,3} 4.8 Гц), 4.41 д.д (1H, H¹³⁴, ²*J*_{134,135} 11.8, ³*J*_{134,3} 7.0 Гц), 4.91 д (1H, H¹, ³*J*_{1,11эндо} 5.1 Гц), 5.08 с (1H, H⁹), 5.53 д (1H, H⁵, ³*J*_{5,4} 9.9 Гц), 5.62 д.д.д (1H, H⁴, ³*J*_{4,5} 9.9, ³*J*_{4,3} 5.2, ⁴*J*_{4,6} 1.2 Гц), 6.49 д (1H, H²', ³*J*_{2',3'} 15.6 Гц), 7.06 с (1H, H^{5ar}), 7.48 с (1H, H^{2ar}), 7.50 д (1H, H³', ³*J*_{2',3'} 15.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 20.79 (CH₃), 31.46 (C⁶), 33.66 (NCH₃), 38.19 (C²), 41.10 (C³), 43.04 (C⁷), 63.66 (C¹³), 71.12 (C¹¹), 73.51 (C¹), 99.01 (C⁹), 115.34 (C²'), 123.00 (C^{5ar}), 125.26 (C⁴), 135.54 (C⁵), 136.43 (C³'), 137.83 (C^{4ar}), 139.38 (C^{2ar}), 167.23 (COO), 207.27 (C=O). Найдено, %: C 63.78; H 6.27; N 7.72. Масс-спектр: *m*/*z*: 359.1 [*M*+H]⁺. C₁₉H₂₂N₂O₅. Вычислено, %: C 63.67; H 6.19; N 7.82. *M*_{выч} 358.1529.

(1*S*,2*S*,3*S*,6*S*,7*R*,9*R*)-3-Метил-10,12-диоксаспиро[1',3'-диоксалан-2',8трицикло[7.2.1.0^{2,7}]додекан]-4-ен-6-илметил 2'(*E*)-3'-(1'-метил-1H-имидазол-4'-ил)проп-2'-еноат (42), (1*S*,2*S*,3*S*,6*R*,7*S*,9*R*)-3-метил-10,12-диоксаспиро[1',3'диоксалан-2',8-трицикло[7.2.1.0^{2,7}]додекан]-4-ен-6-илметил 2'(*E*)-3'-(1'-метил-1H-имидазол-4'-ил)проп-2'-еноат (43). Взяли 46 мг спиртов 13/14, получили 64 мг (93%) N-метилуроканатов 42/43 в соотношении 1:3 (по спектрам ЯМР ¹H). Карамелеобразное вещество. *R_f* 0.22 (CHCl₃-MeOH, 1:1). ИК спектр, см⁻¹: 2959, 1703, 1640, 1272, 1160, 1093, 755. Найдено, %: С 62.78; Н 6.59; N 6.86. С₂₁H₂₆N₂O₆. Вычислено, %: С 62.67; Н 6.51; N 6.96.



42: Спектр ЯМР ¹Н, δ , м.д.: 1.93 д (3H, CH₃, ³ $J_{Me,6}$ 7.1 Гц), 1.75 м (1H, H²), 2.12 д (1H, H⁷, ³ $J_{7,2}$ 5.8 Гц), 2.21 м (1H, H³), 2.53 м (1H, H⁶), 3.76-4.03 м (6H, H¹¹, C'H₂), 4.16 д.д (1H, H^{13E}, ² $J_{13E,13A}$ 11.2, ³ $J_{13E,6}$ 4.3 Гц), 4.22 д.д (1H, H^{13A}, ² $J_{13E,13A}$ 11.2, ³ $J_{13A,6}$ 4.8 Гц), 4.61 д (1H, H¹,

³ $J_{1,11_{3Hdo}$ 5.1 Гц), 4.89 с (1H, H⁹), 5.56 д (1H, H⁵, ³ $J_{4,5}$ 9.9 Гц), 5.61 д.д.д (1H, H⁴, ³ $J_{4,5}$ 9.9, ³ $J_{4,3}$ 5.2, ⁴ $J_{4,6}$ 2.1 Гц), 6.40 д (1H, H²', ³ $J_{2',3'}$ 15.7 Гц), 7.00 с (1H, H^{5ar}), 7.48 с (1H, H^{2ar}), 7.40 д (1H, H³', ³ $J_{2',3'}$ 15.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, δ , м.д.: 22.74 (CH₃), 26.50 (C³), 33.52 (C⁶), 33.62 (NCH₃), 35.05 (C⁷), 38.34 (C²), 60.28 (C¹³), 64.69 (C^{4'}), 66.34 (C^{5'}), 67.26 (C¹¹), 73.92 (C¹), 100.34 (C⁹), 106.81 (C⁸), 115.66 (C^{2'}), 122.79 (C^{5ar}), 132.01 (C⁴), 135.86 (C⁵), 136.49 (C^{3'}), 137.64 (C^{4ar}), 139.38 (C^{2ar}), 167.52 (C=O). Масс-спектр: m/z 403.1 [M+H]⁺. $M_{\text{выч.}}$ 402.1791.



43: Спектр ЯМР ¹Н, δ , м.д.: 1.01 д (3H, CH₃, ³*J*_{ме,6} 6.9 Гц), 1.59 д.д.д (1H, H², ³*J*_{2,7} 12.4, ³*J*_{2,3} 4.4, ³*J*_{2,1} 1.5 Гц), 1.98 д.д (1H, H⁷, ³*J*_{7,2} 12.4, ³*J*_{7,6} 10.1 Гц), 2.22 м (1H, H³), 2.63 м (1H, H⁶), 3.80-4.03 м (6H, H¹¹, C'H₂), 4.25 м (1H, H^{13A}), 4.36 д.д (1H, H^{13E}, ²*J*_{13E,13A} 10.7, ³*J*_{13E,3}

3.1 Гц), 4.62 д.д (1H, H¹, ³ $J_{1,11_{эндo}}$ 5.2, ³ $J_{1,2}$ 1.5 Гц), 4.95 с (1H, H⁹), 5.50 д (1H, H⁵, ³ $J_{5,4}$ 9.7 Гц), 5.69 д.д.д (1H, H⁴, ³ $J_{4,5}$ 9.7, ³ $J_{4,3}$ 5.4, ⁴ $J_{4,6}$ 2.0 Гц), 6.39 д (1H, H²', ³ $J_{2',3'}$ 15.7 Гц), 6.99 с (1H, H^{5ar}), 7.48 с (1H, H^{2ar}), 7.39 д (1H, H³', ³ $J_{2',3'}$ 15.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, δ , м.д.: 27.15 (CH₃), 30.48 (C³), 33.00 (C⁶), 33.62 (NCH₃), 36.23 (C⁷), 41.03 (C²), 62.68 (C⁴), 65.84 (C^{5'}), 66.38 (C¹³), 71.06 (C¹), 73.53 (C¹¹), 101.91 (C⁹), 108.48 (C⁸), 116.07 (C^{2'}), 122.58 (C^{5ar}), 132.68 (C⁴), 135.47 (C⁵), 135.92 (C^{3'}), 137.69 (C^{4ar}), 139.34 (C^{2ar}), 167.43 (C=O). Масс-спектр: *m*/*z* 403.1 [*M*+H]⁺. *M*_{выч}.402.1791.

3.3. Синтез 2,3-цис-аннелированных бутан-4-олидов

Общая методика окисления по Байеру-Виллигеру аддуктов 44-49. К раствору (1 ммоль) аддукта 44-49 в 5 мл изопропанола добавили 0.51 мл (5 ммоль) 30%-ной H_2O_2 , по методу A добавили 0.005 мл (0.1 ммоль) H_2SO_4 ; по методу B добавили 19 мг (0.1 ммоль) *p*-TsOH· H_2O ; по методу C добавили 0.08 мл (1.2 ммоль) 85%- H_3PO_4 и смесь перемешивали при 80°C до исчезновения исходного соединения (контроль по TCX). Реакционную массу обработали насыщенным раствором Na_2SO_3 до исчезновения перекисей. Растворитель отогнали, экстрагировали этилацетатом, органические слои объединили и сушили над MgSO₄. Растворитель упарили, остаток хроматографировали на SiO₂. Выходы см. в таблице 5, часть «Обсуждение результатов».

(3*S*,3а*S*,7*R*,7а*R*)-3-гидроксиметил-7-метил-1,3,3а,4,7,7а-гексагидро-2бензофуран-1-он (44а). Бесцветные кристаллы, т.пл. 105-110°С. [α]_D²⁰-31.8° (*c* 1.0,



СНСl₃). *R_f* 0.5 (гексан-ЕtOAc, 1:1). ИК спектр, *v*, см⁻¹: 3466, 2850, 1751, 1460, 1365, 1197, 1031. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.22 д (3H, CH₃, *J* 7.24 Гц), 2.02 ддд (1H, CH₂, *J* 16.67, 4.09, 2.83 Гц), 2.23 ддд (1H, CH₂, *J* 16.67, 7.23, 1.58 Гц), 2.7 м (1H, CH), 2.78 м (1H, CH),

2.89 тдд (1H, CH, *J* 7.24, 2.83, 2.2 Гц), 3.52 дд (1H, CH₂, *J* 12.58, 3.46 Гц), 3.56 дд (1H, CH₂, *J* 12.58, 2.2 Гц), 4.02 м (1H, CH₂, *J* 3.46, 2.2 Гц), 5.54–5.56 м (2H, CH=). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 17.21 (CH₃), 25.06 (С⁴), 28.48 (С⁷), 34.56 (С^{3а}), 43.51 (С^{7а}), 63.02 (С¹), 86.02 (С³), 125.39 (С⁵), 133.93 (С⁶), 178.26 (С=О). Найдено, %: С 65.88; H 7.71. Масс-спектр: *m/z*: 182.0937 [*M*]⁺. С₁₀Н₁₄О₃. Вычислено, %: С 65.91; H 7.74. *М*_{выч} 182.0943.

(1*S*,2*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-5-Гидроксиметил-4-оксатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дек-8-ен-3-он



(45а). Бесцветные кристаллы, т.пл. 96-97°С. [α]_D²⁰-51.8° (с 1.0, CHCl₃), [лит. [190]: т.пл. 96-97°С, [α]_D²⁶-49.77° (с 1.01, CHCl₃)]. *R_f*0.4 (гексан-ЕtOAc, 1:1). ИК спектр, *v*, см⁻¹: 2974, 1752, 1351, 1215, 1086, 1016, 739. Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д.: 1.45 д (1Н, Н^{10a}, *J* 8.5 Гц),

1.65 д (1H, H^{10b}, J 8.5 Гц), 2.18 уш.с (1H, OH), 2.93 ддд (1H, H⁶, J 8.2, 3.7, 3.1 Гц), 3.13 м (1H, H⁷), 3.30 дд (1H, H², J 8.2, 4.5 Гц), 3.30 м (1H, H¹), 3.61 дд (1H, H^{11a}, J

12.1, 4.4 Гц), 3.78 дд (1Н, Н^{11b}, J 12.1, 3.1 Гц), 4.40 дт (1Н, Н⁵, J 12.1, 3.1, 3.1 Гц), 6.25 дд (1Н, Н⁸, J 5.7, 2.9 Гц), 6.30 дд (1Н, Н⁹, J 5.7, 2.4 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 42.54 (С⁶), 45.42, 45.65, 48.66 (С¹, С², С⁷), 51.55 (С¹⁰), 64.37 (С¹¹), 83.09 (С⁵), 134.68, 136.48 (С⁸, С⁹), 178.54 (С³). Найдено, %: С 66.58; Н 6.74. Масс-спектр: *m/z*: 180.0781 [*M*]⁺. С₁₀Н₁₂О₃. Вычислено, %: С 66.65; Н 6.71. *М*_{выч} 180.0786.

(3S,3aS,7aR)-3-гидроксиметил-1,3,3a,4,7,7а-гексагидро-2-бензофуран-1-он

(46а). Маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{20}$ -12.2° (*с* 1.0, CHCl₃), [лит. [191]: $[\alpha]_D^{20}$ -6.5° (*с* 2.9, CHCl₃)]. R_f 0.4 (гексан-ЕtOAc, 1:1). ИК спектр, *v*, см⁻¹: 2917, 1766, 1437, 1365, 1177, 1037, 937, 671. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.93 м (1H, H⁴), 2.20-2.40 м (3H, H⁴, H⁷), 2.65 м (1H, H^{3a}), 2.82 уш.с (1H, OH), 2.93 тд (1H, H^{7a}, *J* 6.7, 8.5), 3.69 дд (1H, CH₂OH, *J* 12.4, 4.6 Гц), 3.87 дд (1H, CH₂OH, *J* 12.4, 2.9 Гц), 4.20 дт (1H, H⁵, *J* 4.6, 2.9, Гц), 5.80 м (2H, H⁵, H⁶). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 22.13 (C⁴), 24.66 (C⁷), 33.31 (C^{3a}), 37.24 (C^{7a}), 62.49 (CH₂OH), 85.46 (C³), 125.41, 125.83 (C⁵, C⁶), 180.07 (C¹). Найдено, %: C 64.31; H 7.21. Масс-спектр: *m/z*: 168.0780 [*M*]⁺. C₉H₁₂O₃. Вычислено, %: C 64.27; H 7.19. *М*_{выч} 168.0786.

[(1S,3aR,7aS,)-3-оксо-1,3,3a,4,7,7а-гексагидро-2-бензофуран-1-ил]метил

формиат (466). Маслообразное вещество. [а]_D²⁰+6.8° (с 1.0, CHCl₃), [лит. [149]:



[α]_D²⁷+14.5° (*c* 1.0, CHCl₃)]. *R_f* 0.45 (гексан-ЕtOAc, 2:1). ИК спектр, *v*, см⁻¹: 2946, 1768, 1726, 1440, 1366, 1167, 1059, 937, 757. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.00 м (1H, H⁷), 2.25-2.45 м (3H, H⁴, H⁷), 2.59 м (1H, H⁷a), 2.91 тд (1H, H^{3a}, *J* 6.8, 8.1 Гц), 4.28 дд (1H,

СН₂О, *J* 11.4, 5.0 Гц), 4.32 м (1Н, Н^{*I*}), 4.41 дд (1Н, СН₂О, *J* 11.4, 2.9 Гц), 5.81 м (2Н, Н⁵, Н⁶). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 22.24 (С⁴), 24.50 (С⁷), 34.15 (С^{3а}), 36.80 (С^{7а}), 63.35 (СН₂ОН), 81.87 (С³), 125.13, 126.06 (С⁵, С⁶), 160.32 (СНО), 178.47 (С^{*I*}). Найдено, %: С 61.28; Н 6.12. Масс-спектр: *m/z*: 196.0731 [*M*]⁺. С₁₀Н₁₂О₄. Вычислено, %: С 61.22; Н 6.16. *М*_{выч} 196.0736.

(3*S*,3a*S*,7a*R*)-3-гидроксиметил-5-метил-1,3,3a,4,7,7а-гексагидро-2бензофуран-1-он (47а). Маслообразное вещество. [α]_D²⁰-24.2° (*c* 1.0, CHCl₃). *R*_f 0.4

(гексан-ЕtOAc, 1:1). ИК спектр, v, см⁻¹: 2929, 1766, 1439, 1368, 1189, 1155, 1040,



754. Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д.: 1.70 д (3Н, Ме, *J* 1.5 Гц), 1.83 дд (1Н, H⁴, *J* 17.2, 4.1 Гц), 2.18 дд (1Н, H⁴, *J* 17.2, 7.1 Гц), 2.26-2.35 м (2Н, H⁷), 2.68 м (1Н, H³a), 2.86 тд (1Н, Н⁷a, *J* 6.8, 8.6 Гц), 3.70 дд (1Н, CH₂OH, *J* 12.5, 4.9 Гц), 3.88 дд (1Н, CH₂OH, *J* 12.5, 3.1 Гц),

4.15 дт (1H, H⁵, *J* 4.9, 3.1, Гц), 5.51 ддд (1H, H⁶, *J* 5.7, 2.8, 1.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 22.87 (С⁴), 23.62 (Ме), 27.84 (С⁷), 34.08 (С^{3a}), 37.17 (С^{7a}), 62.67 (СH₂OH), 85.41 (С³), 119.35(С⁶), 133.12 (С⁵), 180.18 (С¹). Найдено, %: С 65.85; Н 7.71. Массспектр: *m/z*: 182.0937 [*M*]⁺. С₁₀Н₁₄О₃. Вычислено, %: С 65.91; Н 7.74. *М*_{выч} 182.0943.

[(1*S*,3a*R*,7a*S*,)-6-метил-3-оксо-1,3,3a,4,7,7а-гексагидро-2-бензофуран-1ил]метил формиат (47б). Маслообразное вещество. [α]_D²⁰+3.5° (*с* 0.81, CHCl₃). *R*_f

0.44 (гексан-ЕtОАс, 3:1). ИК спектр, v, см⁻¹: 2960, 2917, 1777, 1729, 1446, 1173, 937. Спектр ЯМР ¹Н (δ /м.д., J/Гц): 1.67 с (3H, CH₃), 1.88 дд (1H, H⁷, J 17.1, 4.4), 2.22 дд (1H, H⁷, J 17.1, 7.2), 2.34 м (2H, CH₂), 2.60 м (1H, H⁷a), 2.88 ддд (1H, H^{3a}, J 8.1, 7.0, 7.0), 4.28 м (2H, H¹, H¹), 4.40 м (1H, H¹), 5.50 м (1H, H⁵), 8.08 с (1H, CHO). Спектр ЯМР ¹³С (δ /м.д.): 22.67 (C⁷), 23.54 (CH₃), 29.55 (C⁴), 34.69 (C^{7a}), 36.48 (C^{3a}), 63.25 (C¹), 81.11 (C¹), 119.30 (C⁵), 133.69 (C⁶), 160.21 (CHO), 178.50 (C³). Найдено, %: С 62.89; Н 6.74. Масс-спектр: m/z: 210.0896 [M]⁺. С₁₁Н₁₄О₄. Вычислено, %: С 62.85; Н 6.71. $M_{$ выч 210.0892.

(1R,2R,5S,6S,7S)-5-Гидроксиметил-4-оксатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дек-8-ен-3-он



(48а). Бесцветные кристаллы, т.пл. 108-109°С. [α]_D²⁰-67.1° (с 1.0, CHCl₃), [лит. [192]: т.пл. 108-109°С, [α]_D-68.7° (с 0.6, CHCl₃)]. R_f
0.25 (гексан-ЕtOAc, 1:1). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3432, 2976, 1755, 1193, 1028, 764. Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д.: 1.46 д (1Н, Н^{10a}, 8.3 Гц),

1.53 дт (1H, H^{10b}, 8.3, 1.5 Гц), 2.34 ддд (1H, H⁶, 7.1, 3.1, 1.2 Гц), 2.68 дд (1H, H², 7.1, 1.1 Гц), 2.90 м (1H, H⁷), 2.96 уш.с (1H, OH), 3.23 м (1H, H¹), 3.63 дд (1H, H^{11a}, 12.3, 4.6 Гц), 3.81 дд (1H, H^{11b}, 12.3, 3.0 Гц), 4.22 ддд (1H, H⁵, 4.6, 3.1, 3.0 Гц), 6.16 дд

(1H, H⁸, 5.7, 2.8 Гц), 6.21 дд (1H, H⁹, 5.7, 3.2 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 43.36 (С¹⁰), 43.99 (С⁶), 46.25, 47.23 (С², С⁷), 48.77 (С¹), 64.25 (С¹¹), 84.23 (С⁵), 137.09, 137.54 (С⁸, С⁹), 177.98 (С³). Найдено, %: С 66.58; Н 6.68. Масс-спектр: *m/z*: 180.0762 [*M*]⁺. С₁₀Н₁₂О₃. Вычислено, %: С 66.65; Н 6.71. *М*_{выч} 180.0786.

(1*S*,2*R*,5*S*,6*S*,7*R*)-5-Гидроксиметил-4-оксатрицикло[5.2.2.0^{2,6}]ундек-8-ен-3-



он (49а). Бесцветные кристаллы, т.пл. 80-82°С. [α]_D²⁰-8.0° (*c* 1.0, CHCl₃), [лит. [193]: т.пл. 80°С, [α]_D-10.5° (*c* 1.0, CHCl₃)]. *R_f* 0.3 (гексан-ЕtOAc, 1:1). ИК спектр, *v*, см⁻¹: 3416, 2942, 1748, 1361, 1188, 1018, 720. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.30 м (2H, H¹⁰, H¹¹), 1.50 м (1H, H¹¹), 1.55 м (1H, H¹⁰), 2.54 дт (1H, H⁶, 10.0, 3.4 Гц), 2.70 м

(1H, H⁷), 2.83 дд (1H, H², 10.0, 3.4 Гц), 3.03 м (1H, H¹), 3.58 дд (1H, CH^{12a}, 12.3, 4.2 Гц), 3.78 дд (1H, CH^{12b}, 12.3, 2.8 Гц), 4.08 м (1H, H⁵), 6.26 дд (1H, H⁸, 7.6, 6.8 Гц), 6.32 дд (1H, H⁹, 7.6, 6.4 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 23.34, 23.49 (С¹⁰, С¹¹), 31.64 (С¹), 32.99 (С⁷), 40.48 (С⁶), 46.21 (С²), 64.32 (С¹²), 85.18 (С⁵), 132.94 (С⁸), 134.15 (С⁹), 179.44 (С³). Найдено, %: С 68.13; Н 7.35. Масс-спектр: *m/z*: 194.0950 [*M*]⁺. С₁₁Н₁₄О₃. Вычислено, %: С 68.02; Н 7.27. *М*_{выч} 194.0943.

3.4. Разработка методов получения хиральных 2,5-дигидрофуранов (1*S*,4*S*,5*R*)-4-Метил-6,8-диоксабицикло[3.2.1]окт-2-ен-4-ол (50).

а) Алкилирование MeMgI-CeCl₃. В атмосфере аргона к охлажденной до 0°C суспензии 660 мг (2.68 ммоль) безводного CeCl₃ в 10 мл ТГФ при перемешивании медленно по каплям добавили 3.4 мл 1.25 М (2.68 ммоль) раствора MeMgI в Et₂O. Через 1.5 ч при 0°C в реакционную массу добавили 224 мг (23.8 ммоль) левоглюкозенона **6** в 5 мл ТГФ. Перемешивали 10 мин и обработали 3%-ным раствором HCl, экстрагировали этилацетатом. Экстракт сушили над MgSO₄ с добавлением Na₂S₂O₃. Растворитель упарили на роторном испарителе, остаток хроматографировали на SiO₂. Выход 164 мг (65%).

б) Алкилирование MeMgI в CH₂Cl₂. К 3.00 г (23.8 ммоль) левоглюкозенона 6 в 50 мл CH₂Cl₂, охлажденному до 0°C в атмосфере аргона, при перемешивании медленно по каплям добавили 28 мл 1.25 М (35.0 ммоль) раствора MeMgI в диэтиловом эфире. Через 10 мин реакционную массу обработали 3%-ным раствором HCl, продукты реакции экстрагировали этилацетатом, экстракт сушили над MgSO₄ с добавлением Na₂S₂O₃. Растворитель упарили на роторном испарителе, остаток хроматографировали на SiO₂. Выход 2.54 г (75%). Спирт 50 по спектральным характеристикам идентичен приведенным в [162].

(1S,4S,5R)-4-Метил-4-метокси-6,8-диоксабицикло[3.2.1]окт-2-



ен (51). В атмосфере аргона к раствору 560 мг (14.08 ммоль) 60% дисперсии NaH в масле в 20 мл THF последовательно добавили 1.00 г (7.04 ммоль) спирта 50 и 0.50 мл (7.04 ммоль) диметилсульфоксида. Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при температуре 50°С, затем

довели до комнатной температуры и добавили 0.88 мл (14.08 ммоль) MeI. По окончании реакции (контроль по TCX) медленно добавили H₂O, продукты реакции экстрагировали этилацетатом, экстракт сушили над MgSO₄. Растворитель упарили на роторном испарителе, остаток хроматографировали на SiO₂. Выход 940 мг (86%).

Маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{20}$ -102.8° (*c* 1.0, CHCl₃). *R*_f 0.45 (гексан-EtOAc, 2:1). ИК спектр, v, см⁻¹: 2939, 1451, 1364, 1119, 1060, 984, 912, 804, 724. Спектр ЯМР ¹Н, б, м.д.: 1.28 с (3H, CH₃), 3.40 с (3H, CH₃), 3.74 д.д (1H, H^{7экзо}, J 6.5, 4.1 Гц), 3.87 д (1H, H^{7эндо}, J 6.5 Гц), 4.62 д.д (1H, H¹, J 4.3, 4.1 Гц), 5.28 д (1H, H⁵, J 2.1 Гц), 5.67 д.д (1H, H³, J 10.0, 2.1 Гц), 6.05 д.д (1H, H², J 10.0, 4.3 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 22.03 (CH₃), 51.25 (CH₃), 70.11 (C⁷), 71.37 (C¹), 76.25 (C⁴), 104.54 (C⁵), 129.15 (С²), 130.07 (С³). Найдено, %: С 61.58; Н 7.71. Масс-спектр: *m/z*: 156.1 [*M*]⁺. С₈Н₁₂О₃. Вычислено, %: С 61.52; Н 7.74. *М*_{выч} 156.0786.

(1S,4S,5R)-4-Метил-6,8-диоксабицикло[3.2.1]окт-2-ен-4-ил ацетат (52). К раствору 280 мг (1.97 ммоль) спирта 50 в 3 мл изопропенилацетата добавили 11



мг (0.06 ммоль) *p*-TsOH·H₂O, перемешивали 5 ч. Изопропенилацетат отогнали на роторном испарителе, остаток хроматографировали на SiO₂. Выход 323 мг (89%).

Маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{20}$ -131.3° (с 1.0, CHCl₃). R_f 0.3 (гексан-EtOAc, 2:1). ИК спектр, v, см⁻¹: 2983, 1734, 1369, 1252, 1101, 986, 889, 805. Спектр
ЯМР ¹Н, δ, м.д.: 1.59 с (3H, CH₃), 2.03 с (3H, CH₃), 3.77 д.д (1H, H^{7₃κ₃₀, *J* 6.4, 4.2 Гц), 3.88 д (1H, H^{7₃н_{∂0}, *J* 6.4 Гц), 4.62 д.д (1H, H¹, *J* 4.3, 4.2 Гц), 5.78 д.д (1H, H³, *J* 9.9, 1.9 Гц), 5.89 д (1H, H⁵, *J* 1.9 Гц), 6.07 д.д (1H, H², *J* 9.9, 4.3 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 21.77 (CH₃), 21.86 (CH₃), 70.41 (C⁷), 71.21 (C¹), 81.38 (C⁴), 102.60 (C⁵), 129.14 (C³), 129.46 (C²). Найдено, %: C 58.72; Н 6.66. Масс-спектр: *m*/*z*: 184.1 [*M*]⁺. C₉H₁₂O₄. Вычислено, %: C 58.69; Н 6.57. *M*_{выч} 184.0736.}}

(1*S*,4*S*,5*R*)-4-Метил-4-(метилтиометокси)-6,8-диоксабицикло[3.2.1]-окт-2ен (53). Раствор 362 мг (2.55 ммоль) спирта 50 в 4.8 мл ДМСО и 4.8 мл Ас₂О

перемешивали 2 ч при 40°С. В реакционную массу добавили лед и обработали насыщенным раствором NaHCO₃ до прекращения выделения газа. Водную фазу экстрагировали этилацетатом, объединенные экстракты промыли раствором NaHCO₃, водой и сушили над MgSO₄, упарили, остаток хроматографировали на SiO₂. Выход 510 мг (99%).

Маслообразное вещество. [α]_D²⁰+18.7° (*с* 1.0, CHCl₃). *R_f* 0.3 (гексан-ЕtOAc, 10:1). ИК спектр, *v*, см⁻¹: 2947, 1100, 1038, 983, 914, 882, 803. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.33 д (3H, CH₃, *J* 2.9 Гц), 2.20 д (3H, CH₃, *J* 3.0 Гц), 3.75 д.д (1H, H⁷^{5)K30}, *J* 6.4, 4.3 Гц), 3.83 д (1H, H⁷^{5)H00}, *J* 6.4 Гц), 4.61 д.д (1H, H¹, *J* 4.3, 4.3 Гц), 4.72 д.д (1H, CH₂S, *J* 11.1, 2.9 Гц), 4.82 д.д (1H, CH₂S, *J* 11.1, 3.0 Гц), 5.26 д (1H, H⁵, *J* 2.0 Гц), 5.70 д.д (1H, H³, *J* 9.9, 2.0 Гц), 6.11 д.д (1H, H², *J* 9.9, 4.3 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, δ , м.д.: 13.92 (CH₃), 23.92 (CH₃), 67.83 (CH₂S), 70.11 (C⁷), 71.13 (C¹), 77.45 (C⁴), 105.06 (C⁵), 130.32 (C²), 130.53 (C³). Найдено, %: C 53.48; H 6.93. Масс-спектр: *m/z*: 202.1 [*M*]⁺. С₉H₁₄O₃S. Вычислено, %: C 53.44; H 6.98. *M*_{выч} 202.0664.

(1S,4S,5R)-4-Метил-6,8-диоксабицикло[3.2.1]окт-2-ен-4-ил пивалат (54). К раствору 0.95 г (6.68 ммоль) спирта 50 в 15 мл абсолютного пиридина 0 Q добавили 2.47 мл (20.04 ммоль) хлорангидрида пивалевой кислоты. •OPiv Реакционную смесь перемешивали 2 дня при 70°С, затем довели до комнатной температуры, разбавили водой (10 мл) и обработали насыщенным раствором NaHCO₃. Продукты реакции экстрагировали этилацетатом, объединенные экстракты промыли 3%-ным раствором HCl, водой и сушили над MgSO₄, упарили, остаток хроматографировали на SiO₂. Выход 1.39 г (92%).

Маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{20}$ -63.8° (*c* 1.0, CHCl₃). R_f 0.45 (гексан-ЕtOAc, 5:1). ИК спектр, *v*, см⁻¹: 2978, 1811, 1730, 1482, 1368, 1294, 1156, 1006, 892. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.17 с (9H, CH₃), 1.56 с (3H, CH₃), 3.75 д.д (1H, H^{7экзо}, *J* 6.4, 4.2 Гц), 3.83 д (1H, H^{7эндо}, *J* 6.4 Гц), 4.61 д.д (1H, H¹, *J* 4.3, 4.2 Гц), 5.73 д.д (1H, H³, *J* 9.9, 2.0 Гц), 5.92 д (1H, H⁵, *J* 2.0 Гц), 6.05 д.д (1H, H², *J* 9.9, 4.3 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 21.68 (CH₃), 26.88 (CH₃), 39.02 (<u>C</u>HMe₃), 70.38 (C⁷), 71.13 (C¹), 80.72 (C⁴), 102.76 (C⁵), 129.37 (C³), 129.42 (C²). Найдено, %: C 63.78; H 8.09. Массспектр: *m/z*: 226.1113 [*M*]⁺. C₁₂H₁₈O₄. Вычислено, %: C 63.70; H 8.02. *M*_{выч} 226.1205.

(1*S*,4*S*,5*R*)-4-(Бензилокси)-4-метил-6,8-диоксабицикло[3.2.1]-окт-2-ен (55). При перемешивании под аргоном к охлажденному до 0°С раствору 780 мг (19.44 ммоль) NaH в 10 мл ДМФА добавили по каплям 690 мг (4.86 ммоль) спирта **50** в 5 мл ДМФА. Смесь перемешивали 15 минут, затем добавили 0.87 мл (7.3 ммоль) BnBr. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 4 ч, после нейтрализовали уксусной кислотой, добавили воды и экстрагировали петролейным эфиром. Объединенные экстракты сушили над MgSO₄, упарили, остаток хроматографировали на SiO₂. Выход соединения **55** 930 мг (82%).



Маслообразное вещество. [α]_D²⁰-17.4° (*с* 1.0, CHCl₃). *R_f* 0.35 (гексан-EtOAc, 5:1). ИК спектр, *ν*, см⁻¹: 2944, 1116, 1098, 982, 881, 739. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.40 с (3H, CH₃), 3.80 д.д (1H, H^{7_{3κ30}}, *J* 6.5, 4.4 Гц), 3.93 д (1H, H^{7_{3нд0}, *J* 6.5 Гц), 4.65 д (1H, CH₂, *J* 11.7 Гц), 4.65 м (1H, H¹), 4.83}

д (1H, CH₂, *J* 11.7 Гц), 5.38 д (1H, H⁵, *J* 2.2 Гц), 5.68 д.д (1H, H³, *J* 10.0, 2.2 Гц), 6.10 д.д (1H, H², *J* 10.0, 4.4 Гц), 7.27 м (1H, H^{4Ph}), 7.35 м (1H, H^{3Ph}), 7.39 д (1H, H^{2Ph}, *J* 7.3 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, δ , м.д.: 24.06 (CH₃), 66.77 (*C*H₂Ph), 70.35 (C⁷), 71.40 (C¹), 77.31 (C⁴), 105.42 (C⁵), 127.13 (C²), 127.23 (Ph⁴), 128.18 (Ph²), 130.13 (C³), 131.04 (Ph³), 139.74 (Ph¹). Найдено, %: C 72.52; H 6.80. Масс-спектр: *m/z*: 250.10 [*M*+H₂O]⁺. Вычислено, %: C 72.39; H 6.94. C₁₄H₁₆O₃. *M*_{выч} 232.1099.

((2*S*,5*S*)-6-Ацетокси-5-метил-5-метокси-5,6-дигидро-2H-пиран-2-ил)метил ацетат (56а,6). При перемешивании к охлажденному до 0°С раствору 400 мг (2.56 ммоль) соединения 51 в 4 мл Ас₂О добавили по каплям раствор 0.4 мл

85%-Н₃РО₄ в 0.4 мл Ас₂О. Смесь перемешивали в течение 5 мин и вылили в смесь лед-вода, содержащую 8 г NaHCO₃, перемешивали до окончания выделения газа. Водную фазу экстрагировали этилацетатом, объединенные экстракты промыли NaHCO₃, водой MgSO₄, раствором И сушили над упарили, остаток хроматографировали на SiO₂. Выход 610 мг (92%) α-аномера 56а и 50 мг (7%) βаномера 56б.



[α-аномер]: Маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{20}+82.4^\circ$ (*c* 1.0, CHCl₃). R_f 0.35 (гексан-ЕtOAc, 2:1). ИК спектр, v, см⁻¹: 2957, 1738, 1448, 1374, 1216, 1126, 1047, 960, 757. Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д.: 1.16 с (3H, CH₃), 2.06 д (3H, CH₃, J 4.4 Гц), 2.10 с (3H, CH₃), 3.30 с (3H, OCH₃), 4.17 д.д. (1H, H¹, J 11.6, 4.2 Гц), 4.21 д.д (1H, H¹, J 11.6, 5.5 Гц), 4.43 м (1H, H²), 5.70 м (1H, H⁴), 5.98 д.д.д (1H, H³, J 10.3, 4.4, 1.7 Гц), 6.12 с (1H, H⁶). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 20.77 (CH₃), 20.92 (CH₃), 21.66 (CH₃), 51.88 (OCH₃), 65.07 (C¹), 65.81 (C²), 70.11 (C⁵), 94.16 (C⁶), 128.10 (C³), 128.78 (C⁴), 169.22 (C=O), 170.75 (C=O). Найдено, %: С 55.78; Н 7.14. Масс-спектр: *m/z*: 167.1 [*M*-CH₃O-CH₃COO]⁺. C₁₂H₁₈O₆. Вычислено, %: С 55.81; Н 7.02. *М*_{выч} 258.1103.

[β-аномер]: Маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{20}$ -42.4° (с 1.0, CHCl₃). R_f 0.28 (гексан-ЕtOAc, 2:1). ИК спектр, v, см⁻¹: 2961, 1745, 1437, 1371, 1230, 1129, 1066, 989, 823, 756. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.22 с (3H, CH₃), 2.06 с (3H, CH₃), 2.19 с (3H, CH₃), 3.36 с (3H, OCH₃), 4.15 д.д (1H, H¹, J 11.6, 4.1 Гц), 4.23 д.д (1H, H¹, J 11.6, 6.0 Гц), 4.51 м (1H, H²), 5.74 с (1H, H⁶), 5.77 д.д (1H, H³, J 10.3, 2.2 Гц), 5.94 д.д (1H, Н⁴, J 10.3, 1.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 20.74 (СН₃), 21.19 (СН₃), 22.58 (СН₃), 52.54 (OCH₃), 65.20 (C¹), 70.14 (C⁵), 72.71 (C²), 94.55 (C⁶), 128.50 (C³), 130.17 (C⁴), 169.79 (C=O), 170.65 (C=O). Найдено, %: С 55.78; Н 7.14. Масс-спектр: *m/z*: 198.1 [*M*-CH₃COO]⁺. С₁₂H₁₈O₆. Вычислено, %: С 55.81; Н 7.02. *М*_{выч} 258.1103.

(35,65)-6-(Гидроксиметил)-3-метил-3-метокси-3,6-дигидро-2Н-пиран-2-ол (57а,б). К раствору 790 мг (3.06 ммоль) диацетата 56а,б в 10 мл МеОН при 0°С добавили 410 мг (7.65 ммоль) MeONa. Перемешивали в течение 10 мин, затем нейтрализовали СН₃СООН, разбавили 20 мл этилацетата, осадок отфильтровали, промыли этилацетатом. Фильтрат упарили на роторном испарителе, остаток хроматографировали на SiO₂. Выход 530 мг (99%).



Смесь а- и β-стереомеров, 10:3. Маслообразное вещество. R_f 0.3 (EtOAc). ИК спектр, v, см⁻¹: 3386, 2938, 1730, 1456, 1372, 1084, 755. Найдено, %: С 55.23; Н 8.03. Масс-спектр: *m/z*: 156.1 [*M*-H₂O]⁺. С₈Н₁₄О₄. Вычислено, %: С 55.16; Н 8.10. *М*_{выч} 174.0892.

[а-изомер]: Спектр ЯМР ¹Н, б, м.д.: 1.24 с (3Н, CH₃), 2.40 уш.с (1Н, OH), 3.36 с (3H, OCH₃), 3.64 д.д (1H, H¹, J 11.2, 5.6 Гц), 3.78 д (1H, H¹, J 11.2 Гц), 4.13 м (1H, H⁶), 4.33 уш.с (1H, OH), 4.64 с (1H, H²), 5.81 д.д (1H, H⁵, J 10.1, 1.9 Гц), 5.95 м (1H, Н⁴). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 22.00 (СН₃), 52.31 (ОСН₃), 64.26 (С¹), 70.89 (С³), 75.08 (C⁶), 97.10 (C²), 128.82 (C⁵), 131.22 (C⁴).

[β-изомер]: ЯМР ¹Н, δ, м.д.: 1.28 с (3Н, CH₃), 2.40 уш.с (1Н, OH), 3.28 с (3Н, ОСН₃), 3.64 д.д (1H, H¹, J 11.2, 5.6 Гц), 3.78 д (1H, H¹, J 11.2 Гц), 4.13 м (1H, H⁶), 4.43 уш.с (1H, OH), 5.11 с (1H, H²), 5.81 д.д (1H, H⁵, J 10.1, 1.9 Гц), 5.95 м (1H, H⁴). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 20.42 (СН₃), 50.78 (ОСН₃), 64.00 (С¹), 69.49 (С⁶), 71.58 (C^3) , 95.00 (C^2) , 127.83 (C^5) , 129.30 (C^4) .

(2S,3Z,5S)-5-Метил-5-метоксигекс-3-ен-1,2,6-триол (58). К раствору 450 мг (2.60 ммоль) полуацеталя 57а, 6 в 10 мл МеОН при перемешивании порциями добавили 300 мг (7.80 ммоль) NaBH₄. После окончания реакции (контроль по TCX) добавили 0.5 мл CH₃COOH, осадок фильтровали, промыли этилацетатом, фильтрат упарили, остаток хроматографировали на SiO₂. Выход 390 мг (86%).



Маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{20} + 20.3^\circ$ (с 1.0, CHCl₃). R_f 0.33 (ЕtOAc-^{*i*}PrOH, 10:1). ИК спектр, *v*, см⁻¹: 3372, 2940, 1456, 1374, 1117, 1067, 882, 756. Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д.: 1.31 с (3Н, CH₃), 3.05 уш.с (2H, OH), 3.29 с (3H, CH₃), 3.45-3.63 м (4H, H¹, H⁶), 4.75 м (1H, H²),

5.36 д (1H, H⁴, J 12.2 Гц), 5.58 д.д (1H, H³, J 12.2, 8.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 21.16 (CH₃), 50.33 (CH₃), 66.43 (C⁶), 68.01 (C¹), 68.32 (C²), 79.12 (C⁵), 132.47 (C³), 132.90 (С⁴). Найдено, %: С 54.58; Н 9.06. Масс-спектр: *m/z*: 140.1 [*M*-H₂O-H₂O]⁺. С₈Н₁₆О₄. Вычислено, %: С 54.53; Н 9.15. *М*_{выч} 176.1049.

(55)-5-Метил-5-метокси-5,6-дигидро-2Н-пиран-2-ол (59а,6). К раствору 335 мг (1.90 ммоль) триола 58 в 10 мл смеси ТГФ-Н₂О (4:1) добавили 208 мг (2.47 ммоль) NaHCO₃ и 530 мг (2.47 ммоль) NaIO₄. Реакционную массу перемешивали 20 мин при комнатной температуре, добавили 10 мл воды, экстрагировали CHCl₃. Экстракт сушили над MgSO₄, упарили, остаток хроматографировали на SiO₂. Выход 214 мг (78%).

 Оме
 Смесь α- и β-стереомеров, 2:1. Маслообразное вещество. *R_f* 0.6

 НО
 (гексан-ЕtOAc, 1:1). ИК спектр, *v*, см⁻¹: 3385, 2973, 1456, 1275,

 1093, 904. Найдено, %: С 58.39; Н 8.44. Масс-спектр: *m/z*: 126.1 [*M*-H₂O]⁺. C₇H₁₂O₃.

 Вычислено, %: С 58.32; Н 8.39. *M*_{выч} 144.0786.

[α-изомер]: Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.18 с (3H, CH₃), 2.93 уш.с (1H, OH), 3.31 с (3H, OCH₃), 3.82 д (1H, H⁶, *J* 12.4 Гц), 3.97 д (1H, H⁶, *J* 12.4 Гц), 5.40 уш.с (1H, H²), 5.86 м (1H, H³), 6.02 д.д (1H, H⁴, *J* 10.1, 2.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 22.43 (CH₃), 51.66 (OCH₃), 66.67 (C⁶), 68.37 (C⁵), 87.51 (C²), 129.27 (C³), 131.21 (C⁴).

[β-изомер]: Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.26 с (3H, CH₃), 3.12 уш.с (1H, OH), 3.31 с (3H, OCH₃), 3.45 д (1H, H⁶, *J* 11.4 Гц), 4.08 д (1H, H⁶, *J* 11.4 Гц), 5.27 уш.с (1H, H²), 5.86 м (2H, H³, H⁴). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 22.81 (CH₃), 50.95 (OCH₃), 65.91 (C⁶), 70.31 (C⁵), 89.14 (C²), 128.89 (C⁴), 133.31 (C³).

(5*S*)-5-Метил-5-метокси-5,6-дигидро-2H-пиран-2-он (60). К раствору 300 мг (2.08 ммоль) лактола **59а,6** в 15 мл CH₂Cl₂ добавили 890 мг (4.17 ммоль) РСС. Раствор перемешивали 3 ч, добавили 15 мл Et₂O, выпавший осадок фильтровали, промыли Et₂O. Фильтрат упарили на роторном испарителе, остаток хроматографировали на SiO₂. Выход 190 мг (65%).

Маслообразное вещество. $[\alpha]_D{}^{20}+115.6^\circ$ (*c* 1.0, CHCl₃). *R_f* 0.35 (CHCl₃-*i*PrOH, 50:1). ИК спектр, *v*, см⁻¹: 2940, 1727, 1462, 1302, 1227, 1138, 1058, 834. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.35 с (3H, CH₃), 3.30 с (3H, OCH₃), 4.19 д (1H, H⁶, *J* 12.1 Гц), 4.42 д.д (1H, H⁶, *J* 12.1, 1.1 Гц), 6.10 д (1H, H³, *J* 10.1 Гц), 6.67 д.д (1H, H⁴, *J* 10.1, 1.1 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, δ , м.д.: 21.26 (CH₃), 51.04 (OCH₃), 68.43 (C⁵), 73.50 (C⁶), 121.69 (C³), 147.51 (C⁴), 162.28 (C²). Найдено, %: C 59.18; H 7.15. Масс-спектр: *m/z*: 143.1 [*M*+H]⁺. С₇H₁₀O₃. Вычислено, %: С 59.14; Н 7.09. *М*_{выч} 142.0630.

Этил 2-[(5S)-2-гидрокси-5-метил-5-метокси-5,6-дигидро-2H-пиран-2ил]ацетат (61а,6). К раствору 0.37 мл (2.64 ммоль) ^{*i*}Pr₂NH в 5 мл ТГФ в инертной атмосфере при 0°С добавили 1.32 мл 2 М растовора ^{*n*}BuLi (2.64 ммоль) в гексане. Реакционную смесь перемешивали 15 мин, охладили до -78°С и по каплям добавили 0.26 мл (2.64 ммоль) ЕtOAc, и перемешивали 45 мин при -78°С. Добавили раствор 125 мг (0.88 ммоль) лактона **60** в 5 мл ТГФ. Смесь выдержали 25 мин при -78°С, обработали 3%-ным раствором HCl, водный слой экстрагировали этилацетатом. Экстракт сушили над MgSO₄, упарили, остаток хроматографировали на SiO₂. Выход 192 мг (95%).

Смесь стереомеров, 2:1. Маслообразное вещество. *R_f* 0.24 (CHCl₃-^{*i*}PrOH, 50:1). ИК спектр, *v*, см⁻¹: 3437, 2979, 1736, 1372, 1178, 1049, 876. С₁₁H₁₈O₅.

[α-изомер]: Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д.: 1.16 с (3Н, CH₃), 1.28 т (3Н, CH₃, *J* 7.3 Гц), 2.65 м (2Н, H²), 3.28 с (3Н, ОСН₃), 3.40 д.д (1Н, H⁶, *J* 10.9, 1.1 Гц), 4.15 д (1Н, H⁶, *J* 10.9 Гц), 4.20 кв (2Н, С<u>H</u>₂Me, *J* 7.3 Гц), 5.02 уш.с (1Н, ОН), 5.73 д (1Н, H³, *J* 10.3 Гц), 5.87 д.д (1Н, H⁴, *J* 10.3, 1.1 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 13.98 (CH₃), 23.35 (CH₃), 43.95 (C²), 50.76 (ОСН₃), 61.06 (<u>C</u>H₂Me), 65.11 (C⁵), 68.12 (C⁶), 92.60 (C²), 129.38 (C⁴), 133.97 (C³), 171.97 (CO). Масс-спектр: *m/z*: 212.1 [*M*-H₂O]⁺. *M*_{выч} 230.1154.

[β-изомер]: Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д.: 1.16 с (3H, CH₃), 1.28 т (3H, CH₃, *J* 7.3 Гц), 2.65 м (2H, H²), 3.28 с (3H, OCH₃), 3.80 д.д (1H, H⁶, *J* 12.6, 1.3 Гц), 4.02 д (1H, H⁶, *J* 12.6 Гц), 4.20 кв (2H, <u>C</u>H₂Me, *J* 7.3 Гц), 5.09 уш.с (1H, OH), 5.75 д.д (1H, H⁴, *J* 10.0, 1.3 Гц), 5.92 д (1H, H³, *J* 10.0 Гц). ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 13.98 (CH₃), 22.99 (CH₃), 43.63 (C²), 52.09 (OCH₃), 61.06 (<u>C</u>H₂Me), 67.94 (C⁶), 70.64 (C⁵), 91.91 (C²), 131.02 (C³), 131.32 (C⁴), 171.71 (CO). Найдено, %: C 57.40; H 7.71. Масс-спектр: *m/z*: 230.1 [*M*-H₂O]⁺. Вычислено, %: C 57.38; H 7.88. *M*_{выч} 230.1154.

5-Метил-2Н-пиран-2-он (62). В раствор 85 мг (0.60 ммоль) лактона **60** в 2 мл Ас₂О добавили 0.08 мл 85%-Н₃РО₄ и перемешивали 4 дня при комнатной

температуре. Реакционную массу обработали насыщенным раствором NaHCO₃ до прекращения выделения газа. Водную фазу экстрагировали этилацетатом, объединенные экстракты промыли раствором NaHCO₃, водой и сушили над MgSO₄, упарили, остаток хроматографировали на SiO₂. Выход 66 мг (90%).

Маслообразное вещество. *R_f* 0.26 (СНСl₃-^{*i*}PrOH, 100:1). ИК спектр, *v*, см⁻¹: 3019, 0 1715, 1216, 1125, 909, 757. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.98 д (3H, CH₃, *J* 1.2 Гц), 6.30 д (1H, H³, *J* 9.5 Гц), 7.19 д.д (1H, H⁴, *J* 9.5, 2.5 Гц), 7.26 д.д (1H, H⁶, *J* 2.5, 1.2 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 14.65 (СН₃), 114.84 (С⁵), 116.10 (С³), 146.56 (С⁴), 147.82 (С⁶), 170.04 (С=О). Найдено, %: С 65.58; Н 5.44. Масс-спектр: *m/z*: 110.1 [*M*]⁺. С₆H₆O₂. Вычислено, %: С 65.45; Н 5.49. *M*_{выч} 110.0368.

(3*S*,6*S*)-2-Ацетокси-6-(ацетоксиметил)-3-метил-3,6-дигидро-2H-пиран-3ил пивалат (63а,б) и (3*S*,6*S*)-6-(ацетоксиметил)-3-метил-3,6-дигидро-2Hпиран-2,3-диил диацетат (64а,б).

а) Раскрытие 1,6-ангидромостика H₃PO₄-Ac₂O. Раскрытие 136 мг (0.60 ммоль) эфира **54** провели аналогично соединению **56а,б**. Выход 69 мг (35%) диацетата **63а,б** и 41 мг (24%) триацетата **64а,б**.

 δ) Раскрытие 1,6-ангидромостика TMSOTf-Ac₂O. При перемешивании к охлажденному до -60°C раствору 450 мг (2.00 ммоль) соединения 54 в 5 мл Ac₂O добавили 0.018 мл (0.1 ммоль) TMSOTf. Температуру смеси подняли до -20°С и перемешивали в течение 2 ч, затем добавили 5 мл воды и обработали насыщенным раствором NaHCO₃ до прекращения выделения газа. Продукты экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты промыли реакции водой раствором NaHCO₃, И сушили над MgSO₄, упарили, остаток хроматографировали на SiO₂. Выход 590 мг (91%) диацетата **53а,б**.

Смесь α- и β-стереомеров **53а,6**, 3:1. Маслообразное вещество. *R_f* 0.3 (гексан-EtOAc, 5:1). ИК спектр, *v*, см⁻¹: 2975, 1738, 1373, 1230, 1152, 1093, 1017, 984, 755. Найдено, %: С 58.58; Н 7.34. Масс-спектр: *m/z*: 285.1 [*M*-CH₃CO]⁺. C₁₆H₂₄O₇. Вычислено, %: С 58.52; Н 7.37. *M*_{выч} 328.1522. [α-изомер]: Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.16 с (9H, CH₃), 1.46 с (3H, CH₃), 2.07 с (3H, CH₃), 2.11 с (3H, CH₃), 3.99-4.21 м (2H, CH₂), 4.44 м (1H, H⁶), 5.81 д.д (1H, H⁵,

OAc OPiv *J* 10.6, 1.9 Гц), 6.22 с (1H, H²), 6.38 м (1H, H⁴). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 19.48 (CH₃), 20.57 (CH₃), 20.78 (CH₃), 26.69 (CH₃), 38.67 (<u>C</u>HMe₃), 65.24 (C^{1'}), 67.97 (C⁶), 73.36 (C³), 92.12 (C²), 126.77 (C⁴), 127.97 (C⁵), 168.98 (C=O), 170.41 (C=O), 176.59 (C=O).

[β-изомер]: Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.18 с (9H, CH₃), 1.54 с (3H, CH₃), 2.07 с (3H, CH₃), 2.13 с (3H, CH₃), 3.99-4.21 м (2H, CH₂), 4.54 м (1H, H⁶), 5.76 д.д (1H, H⁵, *J* 10.6, 2.0 Гц), 6.06 с (1H, H²), 6.38 м (1H, H⁴). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 19.48 (CH₃), 20.57 (CH₃), 20.89 (CH₃), 26.69 (CH₃), 38.83 (<u>C</u>HMe₃), 65.24 (C^{1'}), 71.51 (C⁶), 73.75 (C³), 92.36 (C²), 125.60 (C⁵), 129.15 (C⁴), 168.98 (C=O), 170.41 (C=O), 176.86 (C=O).

Смесь α- и β-стереомеров **64а,6**, 3:1. Маслообразное вещество. *R_f* 0.61 (гексан-EtOAc, 1:1). ИК спектр, *v*, см⁻¹: 1738, 1369, 1226, 1132, 1018, 983. Найдено, %: С 54.58; Н 6.41. Масс-спектр: *m/z*: 227.1 [*M*-CH₃COO]⁺. С₁₃Н₁₈O₇. Вычислено, %: С 54.54; Н 6.34. *M*_{выч} 286.1053.

[а-изомер]: Спектр ЯМР ¹Н, (C₆D₆), δ , м.д.: 1.37 с (3H, CH₃), 1.82 с (3H, CH₃), $I = \begin{bmatrix} 0 & Ac \\ 0 & Ac \\$

[β -изомер]: Спектр ЯМР ¹H, (C₆D₆), δ , м.д.: 1.45 с (3H, CH₃), 1.94 с (3H, CH₃), 1.96 с (6H, CH₃), 3.83-3.93 м (2H, H¹), 4.41 м (1H, H⁶), 5.55 м (1H, H⁵), 6.05 с (1H, H²), 6.20 м (1H, H⁴). Спектр ЯМР ¹³С, (C₆D₆), δ , м.д.: 21.00 (C<u>C</u>H₃), 65.30 (C¹), 72.51 (C⁶), 75.52 (C³), 91.06 (C²), 126.00 (C⁴), 128.63 (C⁵), 168.17 (C=O), 168.64 (C=O), 169.53 (C=O).

Гидролиз диацетатов 63а,б.

а) С использованием $NH_2NH_2 \cdot H_2O$. К раствору 160 мг (0.49 ммоль) диацетата **63а,6** в 5 мл МеОН при комнатной температуре добавили 0.06 мл (0.98 ммоль) 80%- $NH_2NH_2 \cdot H_2O$. Перемешивали в течение 7 дней, затем нейтрализовали CH₃COOH. Растворитель упарили, остаток хроматографировали на SiO₂. Выход 52 мг (37%) ацетата **65а,6** и 36 мг (30%) диола **66а,6**.

б) С использованием морфолина. К раствору 49 мг (0.15 ммоль) диацетата **63а,б** в 5 мл МеОН при комнатной температуре добавили 0.13 мл (1.5 ммоль) морфолина. Реакционную массу кипятили с обратным холодильником 15 ч, растворитель упарили, остаток хроматографировали на SiO₂. Выход 3 мг (8%) ацетата **65а,б** и 20 мг (54%) диола **66а,б** и 8 мг (33%) триола **67а,б**.

в) С использованием NH₃. К раствору 102 мг (0.31 ммоль) диацетата **63а,6** в 5 мл MeOH при комнатной температуре добавили 0.14 мл 11 M раствора NH₃ (1.55 ммоль) в воде. Перемешивали в течение 16 ч, нейтрализовали CH₃COOH, растворитель упарили, остаток хроматографировали на SiO₂. Выход 18 мг (20%) ацетата **65а,6** и 47 мг (62%) диола **66а,6** и 6 мг (12%) триола **67а,6**.

г) С использованием MeONa. К раствору 1.57 г (4.79 ммоль) диацетата 63а.6 в 30 мл MeOH при -78°C добавили 520 мг (9.58 ммоль) MeONa. Реакционную массу перемешивали при -30°С в течение 1 ч и при -20°С 1.5 ч. Нейтрализовали CH₃COOH, разбавили 60 ΜЛ EtOAc, осадок отфильтровали, промыли этилацетатом. Фильтрат роторном упарили на испарителе, остаток хроматографировали на SiO₂. Выход 100 мг (7%) ацетата 65а,6, 950 мг (81%) диола **66а,б** и 40 мг (5%) триола **67а,б**.

(35,65)-6-(Ацетоксиметил)-2-гидрокси-3-метил-3,6-дигидро-2H-пиран-3ил пивалат (65а,6). Смесь α- и β-стереомеров, 3:2. Маслообразное вещество. *R*_f



0.3 (гексан-ЕtOAc, 3:1). ИК спектр, *v*, см⁻¹: 3460, 2975, 1726, 1456, 1369, 1235, 1154, 1081. Найдено, %: С 58.76; Н 7.78. Масс-спектр: *m/z*: 167.1 [*M*-Me₃COO-H₂O]⁺. С₁₄H₂₂O₆. Вычислено, %: С 58.73; Н 7.74. *M*_{выч} 286.1416.

[α-изомер]: Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д.: 1.15 с (3H, CH₃), 1.21 с (3H, CH₃), 1.26 с (3H, CH₃), 1.54 с (3H, CH₃), 2.07 с (3H, CH₃), 3.57 д (1H, OH, *J* 11.0 Гц), 4.05-4.19 м (2H, CH₂), 4.51 м (1H, H⁶), 4.68 д (1H, H², *J* 11.0 Гц), 5.79 м (1H, H⁴), 6.30 д.д (1H, H⁵, *J* 10.3, 2.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 20.12 (CH₃), 20.69 (CH₃), 26.84 (CH₃), 38.76 (<u>C</u>HMe₃), 65.70 (C¹), 66.94 (C⁶), 75.09 (C³), 93.78 (C²), 126.71 (C⁵), 129.76 (C⁵), 170.82 (C=O), 177.13 (C=O).

[β-изомер]: Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д.: 1.15 с (3H, CH₃), 1.21 с (3H, CH₃), 1.26 с (3H, CH₃), 1.53 с (3H, CH₃), 2.08 с (3H, CH₃), 3.15 с (1H, OH), 4.17-4.38 м (2H, CH₂), 4.51 м (1H, H⁶), 5.27 с (1H, H²), 5.70 м (1H, H⁴), 5.90 д.д (1H, H⁵, *J* 10.2, 2.2 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 20.33 (CH₃), 20.53 (CH₃), 26.89 (CH₃), 39.05 (<u>C</u>HMe₃), 65.31 (C¹), 66.49 (C⁶), 75.03 (C³), 96.34 (C²), 128.00 (C⁵), 128.42 (C⁵), 170.66 (C=O), 176.91 (C=O).

(3*S*,6*S*)-2-Гидрокси-6-(гидроксиметил)-3-метил-3,6-дигидро-2H-пиран-3ил пивалат (66а,6). Смесь α- и β-стереомеров, 1:1. Кристаллическое вещество,



т.пл. 139-141°С. *R_f* 0.3 (гексан-ЕtОАс, 1:1). ИК спектр, *v*, см⁻¹: 3304, 2975, 1305, 1154, 1075, 744. Найдено, %: С 58.98; Н 8.28.Массспектр: *m/z*: 244.1 [*M*]⁺. С₁₂Н₂₀О₅. Вычислено, %: С 59.00; Н 8.25. *М*_{выч} 244.1311.

[α-изомер]: Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.24 с (9H, CH₃), 1.54 с (3H, CH₃), 2.77 уш.с (1H, OH), 3.63 д.д (1H, CH₂, *J* 11.7, 5.5 Гц), 3.75 д.д (1H, CH₂, *J* 11.7, 3.5 Гц), 4.43 м (1H, H⁶), 4.80 с (1H, H²), 5.72 м (1H, H⁴), 6.28 д.д (1H, H⁵, *J* 10.2, 2.4 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, (CD₃OD), δ, м.д.: 20.90 (CH₃), 27.45 (CH₃), 39.88 (<u>C</u>HMe₃), 65.50 (C^{1'}), 70.62 (C⁶), 77.12 (C³), 94.98 (C²), 128.16 (C⁴), 130.03 (C⁵), 178.68 (C=O).

[β-изомер]: Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.24 с (9H, CH₃), 1.52 с (3H, CH₃), 2.77 уш.с (1H, OH), 3.60 м (1H, CH₂), 3.70 м (1H, CH₂), 4.43 м (1H, H⁶), 5.25 с (1H, H²), 5.74 м (1H, H⁴), 6.25 д.д (1H, H⁵, *J* 10.3, 2.1 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, (CD₃OD), δ, м.д.: 23.90 (CH₃), 27.45 (CH₃), 39.97 (<u>C</u>HMe₃), 64.89 (C¹), 76.94 (C³), 77.12 (C⁶), 96.23 (C²), 128.70 (C⁵), 133.38 (C⁴), 178.68 (C=O).

(3*S*,6*S*)-6-(Гидроксиметил)-3-метил-3,6-дигидро-2H-пиран-2,3-диол (67а,6). Смесь α- и β-стереомеров, 13:1. Маслообразное вещество. *R*_f 0.1 (EtOAc). ИК спектр, *v*, см⁻¹: 3325, 2932, 1728, 1372, 1167, 1037, 822, 745. Найдено, %: С 52.54; Н 7.48. Масс-спектр: *m/z*: 142.1 [*M*-H₂O]⁺. C₇H₁₂O₄. Вычислено, %: С 52.49; Н 7.55. *М*_{выч} 160.0736.

(2S,3Z,5S)-1,5,6-Тригидрокси-2-метилгекс-3-ен-2-ил пивалат (68). К раствору 680 мг (2.79 ммоль) полуацеталя 66а,6 в 15 мл смеси EtOAc-MeOH (10:1) при перемешивании добавили 70 мг (0.28 ммоль) CuSO₄·5H₂O, смесь охладили до 0°C и добавили 530 мг (14.0 ммоль) NaBH₄. Реакционную массу перемешивали 1 ч при комнатной температуре, добавили 2.5 мл CH₃COOH, осадок отфильтровали, промыли этилацетатом. Фильтрат упарили на роторном испарителе, остаток хроматографировали на SiO₂. Выход 490 мг (72%).

11.0 Гц), 4.70 уш.с (2H, OH), 4.75 м (1H, H⁵), 5.39 д.д (1H, H⁴, *J* 12.3, 6.5 Гц), 5.47 д (1H, H³, *J* 12.3 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 26.04 (CH₃), 27.01 (CH₃), 38.81 (<u>C</u>HMe₃), 65.87 (C⁶), 68.95 (C⁵), 70.83 (C¹), 72.88 (C²), 129.71 (C³), 135.41 (C⁴), 178.63 (C=O). Найдено, %: С 58.54; Н 8.98. Масс-спектр: *m/z*: 231.1 [*M*-CH₃]⁺. С₁₂H₂₂O₅. Вычислено, %: С 58.52; Н 9.00. *М*_{выч} 246.1467.

(3S)-6-Гидрокси-3-метил-3,6-дигидро-2Н-пиран-3-ил пивалат (69) и[(2S)-5-гидрокси-2-метил-2,5-дигидрофуран-2-ил]метил пивалат (69а). Расщепление

но оргории триола 68 проводили по методике аналогичной расщеплению соединения 58. Полученную смесь 69 и 69а без очистки ввели в следующую стадию.

(69): Смесь α- и β-стереомеров, 3:2. Маслообразное вещество. *R_f* 0.35 (гексан-EtOAc, 5:1). [α-изомер]: Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.18 с (9H, CH₃), 1.33 с (3H, CH₃), 3.95 д (1H, H², *J* 11.2 Гц), 4.20 д (1H, CH₂, H², *J* 11.2 Гц), 5.83 д (1H, H⁴, *J* 10.1 Гц), 6.02 м (1H, H⁵), 6.09 с (1H, H⁶). [β-изомер]: Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.20 с (9H, CH₃), 1.42 с (3H, CH₃), 3.91 д (1H, H², *J* 11.6 Гц), 4.26 д (1H, CH₂, H², *J* 11.6 Гц), 5.83 д (1H, H⁴, *J* 10.1 Гц), 6.01 с (1H, H⁶), 6.02 м (1H, H⁵).

[(2S)-2-Метил-5-оксо-2,5-дигидрофуран-2-ил]метил пивалат (70). Окисление смеси соединений 69 и 69а, полученной из 740 мг (3.01 ммоль) триола 68, проводили аналогично методике окисления соединения 59а,6. Выход 520 мг (81%).

Кристаллическое вещество, т.пл. 29-32°С. $[\alpha]_D^{20}$ -100.6° (*c* 1.0, СHCl₃). R_f 0.3 (гексан-ЕtOAc, 5:1). ИК спектр, *v*, см⁻¹: 2961, 1738, 1481, 1282, 1152, 953, 820. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 1.14 с (9H, CH₃), 1.48 с (3H, CH₃), 4.13 д (1H, CH₂, *J* 12.7 Гц), 4.33 д (1H, CH₂, *J* 12.7 Гц), 6.07 д (1H, H⁴, *J* 5.7 Гц), 7.31 д (1H, H³, *J* 5.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, δ , м.д.: 20.38 (CH₃), 26.79 (CH₃), 38.54 (<u>C</u>HMe₃), 65.02 (C¹), 86.85 (C²), 121.72 (C⁴), 156.90 (C³), 171.57 (C⁵), 177.42 (C=O). Найдено, %: С 62.29; Н 7.58. Масс-спектр: *m*/*z*: 213.1083 [*M*+H]⁺. С₁₁H₁₆O₄. Вычислено, %: С 62.25; Н 7.60. *M*_{выч} 212.1049.

[(2S)-5-(2-Трет-бутокси-2-оксоэтилиден)-2-метил-2,5-дигидрофуран-2ил]метил пивалат (71). К раствору 0.72 мл (5.14 ммоль) ^{*i*}Pr₂NH в 10 мл смеси гексан-ТГФ (10:1) в инертной атмосфере при 0°С добавили 2.34 мл 2 М раствора ^{*n*}BuLi (4.68 ммоль) в гексане. Реакционную смесь перемешивали 15 мин, охладили до -78°С, добавили 0.63 мл (4.68 ммоль) ^{*i*}BuOAc и перемешивали 45 мин при -78°С. Добавили раствор 330 мг (1.56 ммоль) лактона **70** в 5 мл смеси гексан-ТГФ (10:1) и выдержали 1 ч при -60°С. Реакционную массу обработали 3%-ным раствором HCl, водный слой экстрагировали этилацетатом, экстракт сушили над MgSO₄, упарили и остаток хроматографировали на SiO₂. Выход 350 мг (72%).

Смесь Е- и Z-изомеров (по отношению к кислороду), 10:1. Маслообразное вещество. *R*_f 0.44 (гексан-EtOAc, 5:1). ИК спектр, *v*, см⁻¹: 1731, 1636, 1366, 1106, 1016. (*E*-изомер): Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д.: 1.16 с (9H, CH₃), 1.42 с (3H, CH₃), 1.48 с



(9Н, СН₃), 4.10 д (1Н, СН₂, *J* 11.5 Гц), 4.27 д (1Н, СН₂, *J* 11.5 Гц), 5.18 д (1Н, =СН, J 1.6 Гц), 6.50 д.д (1Н, Н⁴, J 6.0, 1.6 Гц), 7.26 д (1Н, Н³, J 6.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 20.88 (СН₃), 26.91 (СН₃), 26.91 (CH₃), 28.26 (CH₃), 38.67 (CHMe₃), 66.27 (C^{1'}), 79.09

(CHMe₃), 90.79 (=CH), 91.55 (C²), 124.92 (C⁴), 143.55 (C³), 167.13 (C⁵), 172.07 (C=O), 177.71 (C=O). Найдено, %: С 65.76; Н 8.45. Масс-спектр: m/z: 310.1783 [*M*+H]⁺. С₁₇H₂₆O₅. Вычислено, %: С 65.78; Н 8.44. *М*_{выч} 310.1780.

Трет-бутил 2-(5-метилфуран-2-ил) ацетат (73). К раствору 570 мг (1.84 ммоль) эфира 71 в 10 мл МеОН при 0°С добавили 300 мг (5.51 ммоль) MeONa. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре до исчезновения исходного соединения (контроль по TCX). Нейтрализовали CH₃COOH, разбавили 30 мл этилацетата, осадок отфильтровали, промыли этилацетатом. Фильтрат упарили на роторном испарителе, остаток хроматографировали на SiO₂. Выход 300 мг (82%) фурана 73.

Маслообразное вещество. R_f 0.52 (гексан-ЕtOAc, 50:1). ИК спектр, v, см⁻¹: 3446, 3108, 2981, 1736, 1642, 1565, 1477, 1393, 1244, 1147, 0, ^tBuOOC 1048, 733. Спектр ЯМР ¹Н, δ, CDCl₃, м.д.: 1.48 с (9Н, CH₃), 2.28 с (3H, CH₃), 3.53 с (2H, CH₂O), 5.90 д (1H, H⁴, J 1.9 Гц), 6.06 с (1H, H³, J 1.9 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, δ, CDCl₃, м.д.: 13.50 (CH₃), 28.03 (CH₃), 35.37 (CH₂), 81.10 (<u>С</u>СН₃), 106.27 (С⁴), 108.34 (С³), 149.43 (С⁵), 151.61 (С²), 167.43 (С=О). Найдено, %: С 67.36; Н 8.25. Масс-спектр: *m/z*: 196.10 [*M*]⁺. С₁₁Н₁₆О₃. Вычислено, %: С 67.32; H 8.22; *М*выч 196.1099.

2-Метил-5-(тритилоксиметил)фуран (76). Процедура проведена согласно описанной выше методике для соединения 73. Взяли 300 мг ацетата 74, получили 160 мг (70%) фурана 76.

Маслообразное вещество. R_f 0.52 (гексан-ЕtOAc, 50:1). ИК О, TrO спектр, v, см⁻¹: 2975, 2855, 1445, 1155, 1041, 770. Спектр ЯМР ¹H, δ, CDCl₃, м.д.: 2.31 с (3H, CH₃), 4.02 с (2H, CH₂O), 5.92 д (1H, H³, J 2.8 Гц), 6.13 с (1H, H⁴, J 2.8 Гц), 7.10-7.70 м (15H, Ph). Спектр ЯМР ¹³С, δ, CDCl₃, м.д.: 13.52 (CH₃), 56.37 (CH₂), 87.04 (CPh), 107.48 (C³), 108.24 (C⁴), 127.16, 127.81, 128.71,

143.61 (Ph), 141.28 (C²), 159.34 (C⁵). Найдено, %: С 84.69; Н 6.25. Масс-спектр: *m/z*: 354.0 [*M*]⁻. C₂₅H₂₂O₂. Вычислено, %: С 84.72; Н 6.26. *М*_{выч} 354.16.

2-[(1R,5R,6S)-6-[(Z)-3-(Трет-бутилдиметилсилилокси)-2-(5-метилфуран-2-ил)проп-1-енил]-5-метилциклогекс-3-енил]ацетальдегид (78). Процедура проведена согласно описанной выше методике для соединения **73**. Взяли 30 мг ацетата **77**, получили 19 мг (74%) фурана **78**.



Маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{20}$ -26.9° (*c* 0.5, CHCl₃). R_f 0.52 (гексан-ЕtOAc, 10:1). ИК спектр, *v*, см⁻¹: 2928, 1726, 1361, 1254, 1133, 1047, 837, 776. Спектр ЯМР ¹H, δ , C₆D₆, м.д.: 0.03 с (6H, CH₃), 0.93 д (3H, CH₃, *J* 7.5 Гц), 0.95 с (9H, CH₃), 1.69-1.76

м (2H, H²), 1.79 д.д.д (1H, C<u>H</u>CHO, *J* 17.7, 5.5, 1.0 Гц), 2.05 с (3H, CH₃), 2.30 д.д.д (1H, C<u>H</u>CHO, *J* 17.7, 8.3, 1.0 Гц), 2.43 м (1H, H¹), 2.51 м (1H, H⁵), 3.51 д.т (1H, H⁶, *J* 11.7, 3.6 Гц), 4.38 д.д (1H, H^{3'}, *J* 13.2, 1.5 Гц), 4.41 д.д (1H, H^{3'}, *J* 13.2, 1.5 Гц), 5.41 д (1H, H⁴, *J* 9.9 Гц), 5.60 д.д.д (1H, H³, *J* 9.9, 4.8, 2.6 Гц), 5.70 д (1H, H^{1'}, *J* 11.7 Гц), 5.78 д.т (1H, Ar-H⁴, *J* 3.2, 1.0 Гц), 6.16 д (1H, Ar-H³, *J* 3.2 Гц), 9.34 с (1H, CHO). Спектр ЯМР ¹³С, δ , C₆D₆, м.д.: -5.52 (CH₃), -5.51 (CH₃), 13.13 (CH₃), 18.14 (<u>C</u>CH₃), 18.73 (CH₃), 25.68 (CH₃), 28.15 (C²), 32.88 (C¹), 34.98 (C⁵), 39.73 (C⁶), 48.14 (CHCHO), 65.08 (C^{3'}), 106.79 (Ar⁴), 108.99 (Ar³), 123.35 (C^{1'}), 125.28 (C³), 127.97 (C^{2'}), 131.67 (C⁴), 132.06 (Ar⁵), 151.03 (Ar²), 200.08 (C=O). Найдено, %: C 71.13; H 9.33; Si 7.20. Масс-спектр: *m*/*z*: 388.2 [*M*]⁺. C₂₃H₃₆O₃Si. Вычислено, %: C 71.08; H 9.34; Si 7.23. *M*_{выч} 388.2434.

[(2*S*,5*S*)-5-(1,3-Дитиан-2-ил)-5-метил-2,5-дигидрофуран-2-ил]-метанол (79). К охлажденному до -10°С раствору 4.30 г (30.3 ммоль) спирта 50 в 300 мл



CH₂Cl₂ добавили по каплям 9.2 мл (90.8 ммоль) 1.3пропандитиола и 5.5 мл (30.3 ммоль) TMSOTf. Реакционную массу отогрели до комнатной температуры и перемешивали

1ч. Реакционную массу обработали 8.5 мл (60.5 ммоль) Et₃N. Растворитель отогнали, остаток хроматографировали на SiO₂. Выход 3.4 г (49%).

Маслообразное вещество. [α]_D²⁰-102.8° (*с* 1.0, CHCl₃). *R*_f 0.32 (гексан-EtOAc, 1:1). ИК спектр, *ν*, см⁻¹: 2973, 1734, 1445, 1173, 1042, 935, 789. Спектр ЯМР ¹H, δ,

СDCl₃, м.д.: 1.51 с (3H, CH₃), 1.83 м (1H, H⁵), 2.06 м (1H, H⁵), 2.84-2.88 м (4H, H⁴', H⁶'), 3.54 д.д (1H, CH₂O, *J* 11.8, 4.8 Гц), 3.70 д.д (1H, CH₂O, *J* 11.8, 3.4 Гц), 4.28 с (1H, H²), 5.01 м (1H, H²), 5.83 д.д (1H, H⁴, *J* 6.1, 1.3 Гц), 5.93 д.д (1H, H³, *J* 6.1, 2.3 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, δ, CDCl₃, м.д.: 25.78 (C⁵), 25.80 (CH₃), 30.48, 30.77 (C⁴', C⁶), 58.39 (C²'), 64.85 (CH₂O), 87.82 (C²), 92.12 (C⁵), 127.78 (C⁴), 133.17 (C³).Найдено, %: C 51.71; H 7.09; S 27.58. Масс-спектр: *m*/*z*: 232. 0 [*M*]⁺. C₁₀H₁₆O₂S₂. Вычислено, %: C 51.69; H 6.94; S 27.60. *M*_{выч} 232.0592.

[(2S,5S)-5-(1,3-Дитиан-2-ил)-5-метил-2,5-дигидрофуран-2-ил]метил

пивалат (80). К охлажденному до 0°С раствору 1.35 г (5.81 ммоль) дитиана **79** в 15 мл пиридина по каплям прибавили 1.43 мл (11.63 ммоль) Ме₃ССОСІ. Смесь перемешивали при комнатной температуре, контроль по TCX. После исчезновения исходного соединения реакционную массу разбавили водой. Продукты реакции экстрагировали этилацетатом, экстракт сушили над MgSO₄, упарили, остаток хроматографировали. Выход 1.37 г (74%).



Кристаллическое вещество, т.пл. 65-67°С. $[\alpha]_D^{20}$ -134.3° (*c* 1.0, CHCl₃). R_f 0.36 (гексан-ЕtOAc, 5:1). ИК спектр, *v*, см⁻¹: 2976, 2252, 1725, 1480, 1282, 1161, 1096, 910, 732. Спектр

ЯМР ¹Н, δ, CDCl₃, м.д.: 1.12 с (9H, CH₃), 1.47 с (3H, CH₃), 1.77 м (1H, H^{5'}), 2.02 м (1H, H^{5'}), 2.78-2.84 м (4H, H^{4'}, H^{6'}), 3.94 д.д (1H, CH₂O, *J* 11.7, 3.7 Гц), 4.22 с (1H, H^{2'}), 4.23 д.д (1H, CH₂O, *J* 11.7, 3.5 Гц), 5.04 м (1H, H²), 5.77 д (1H, H⁴, *J* 5.9 Гц), 5.86 д.д (1H, H³, *J* 5.9, 2.2 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, δ, CDCl₃, м.д.: 25.30 (CH₃), 25.70 (C^{5'}), 27.16 (CH₃), 30.34, 30.68 (C^{4'}, C^{6'}), 38.69 (CCH₃), 58.26 (C^{2'}), 65.30 (CH₂O), 85.05 (C²), 92.12 (C⁵), 127.45 (C⁴), 132.90 (C³), 178.25 (C=O). Найдено, %: C 56.87; Н 7.77; S 20.41. Масс-спектр: *m/z*: 317.10 [*M*+H]⁺. C₁₅H₂₄O₃S₂. Вычислено, %: C 56.93; H 7.64; S 20.26. *M*_{выч} 316.1167.

(2*S*,5*S*)-5-(Бромметил)-2-(1,3-дитиан-2-ил)-2-метил-2,5-дигидрофуран (81). К перемешиваемому раствору 1.90 г (8.18 ммоль) спирта 79 и 2.85 г (8.59 ммоль) СВr₄ в 50 мл CH₂Cl₂ добавили 2.36 г (9.00 ммоль) PPh₃. Реакционную массу перемешивали при 40°C в течение 4 ч. Растворитель отогнали, сухой остаток разбавили Et₂O (50 мл), осадок отфильтровали, промыли Et₂O. Фильтрат упарили на роторном испарителе, остаток хроматографировали на SiO₂. Выход 1.88 г (78%) бромида **81**.



Кристаллическое вещество, т.пл. 86-88°С. [α]_D²⁰-124.8° (*с* 1.0, CHCl₃). *R*_f 0.24 (гексан-ЕtOAc, 10:1). ИК спектр, *v*, см⁻¹: 2927, 1445, 1083, 743. Спектр ЯМР ¹Н, δ, CDCl₃, м.д.: 1.54 с (3H,

СН₃), 1.83 м (1H, H^{5'}), 2.07 д.п. (1H, H^{5'}, *J* 14.1, 3.6 Гц), 2.83-2.89 м (4H, H^{4'}, H^{6'}), 3.32 д.д (1H, CH₂Br, *J* 10.2, 6.6 Гц), 3.48 д.д (1H, CH₂Br, *J* 10.2, 4.0 Гц), 4.26 с (1H, H^{2'}), 5.16 м (1H, H⁵), 5.94 д.д (1H, H³, *J* 6.1, 0.9 Гц), 5.97 д.д (1H, H⁴, *J* 6.1, 2.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, δ, CDCl₃, м.д.: 25.51 (CH₃), 25.73 (C^{5'}), 30.38, 30.71 (C^{4'}, C^{6'}), 35.12 (CH₂Br), 58.22 (C^{2'}), 85.65 (C⁵), 92.89 (C²), 128.69 (C⁴), 133.36 (C³). Найдено, %: C 40.72; H 5.17; Br 26.99; S 21.67. Масс-спектр: *m/z*: 295.00, 297.00 [*M*+H]⁺. C₁₀H₁₅BrOS₂. Вычислено, %: C 40.68; H 5.12; Br 27.06; S 21.72. *M*_{выч} 295.2595.

[(2S,5S)-5-Метил-5-формил-2,5-дигидрофуран-2-ил]метил пивалат (82). К раствору 3.90 г (12.3 ммоль) пивалата 80 в 40 мл смеси MeCN-H₂O (5:1) добавили 3.7 г (36.9 ммоль) CaCO₃ и 15.4 мл (0.25 моль) MeI. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 72 ч. Обработали насыщенным раствором NaCl, продукты реакции экстрагировали этилацетатом, экстракт сушили над MgSO₄, упарили, остаток хроматографировали. Выход 1.9 г (70%).

Ріvo Маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{20}$ -1.3° (*с* 1.0, СНСl₃). *R_f* 0.22 (гексан-ЕtOAc, 3:1). ИК спектр, *v*, см⁻¹: 2975, 1734, 1457, 1368, 1282, 1152, 1033, 963, 758. Спектр ЯМР ¹Н, δ , CDCl₃, м.д.: 1.20 с (9Н, СН₃), 1.42 с (3H, CH₃), 4.08 д.д (1H, CH₂O, *J* 11.7, 3.6 Гц), 4.28 д.д (1H, CH₂O, *J* 11.7, 4.2 Гц), 5.18 м (1H, H²), 5.69 д.д (1H, H³, *J* 5.8, 1.9 Гц), 5.96 д (1H, H⁴, *J* 5.8 Гц), 9.54 с (1H, CHO). Спектр ЯМР ¹³С, δ , CDCl₃, м.д.: 21.10 (CH₃), 27.22 (CH₃), 38.81 (CCH₃), 65.31 (CH₂O), 85.86 (C²), 94.65 (C⁵), 129.62, 130.23 (C³, C⁴), 178.37 (C=O), 200.23 (CHO). Найдено, %: C 63.67; H 8.16. Масс-спектр: *m/z*: 227.05 [*M*+H]⁺. C₁₂H₁₈O₄. Вычислено, %: C 63.70; H 8.02. *M*_{выч} 226.1205. (2*S*,5*S*)-5-(Бромметил)-2-метил-2,5-дигидрофуран-2-карбальдегид (83). Процедура проведена согласно описанной выше методике для соединения 82. Взяли 1.88 г бромида 81, получили 0.97 г (74%) альдегида 83.

Вг о маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{20}$ -554.2° (*с* 1.0, CHCl₃). *R_f* 0.28 (гексан-ЕtOAc, 3:1). ИК спектр, *v*, см⁻¹: 3435, 2931, 1732, 1346, 1087, 1019, 732. Спектр ЯМР ¹H, δ , CDCl₃, м.д.: 1.45 с (3H, CH₃), 3.40 д.д (1H, CH₂Br, *J* 10.4, 6.0 Гц), 3.50 д.д (1H, CH₂Br, *J* 10.4, 4.5 Гц), 5.25 м (1H, H⁵), 5.76 д.д (1H, H⁴, *J* 6.0, 2.2 Гц), 6.04 д.д (1H, H³, *J* 6.0, 1.3 Гц), 9.53 с (1H, CHO). Спектр ЯМР ¹³С, δ , CDCl₃, м.д.: 21.12 (CH₃), 35.23 (CH₂Br), 86.28 (C⁵), 95.15 (C²), 129.95 (C⁴), 131.25 (C³), 199.72 (CHO). Найдено, %: С 41.10; H 4.49; Br 38.85. Масс-спектр: *m/z*: 463 [2*M*+Cl+H₂O]⁺. C₇H₉BrO₂. Вычислено, %: С 41.00; H 4.42; Br 38.97. *M*_{выч} 205.0492.

(5-Метилфуран-2-ил)метил пивалат (84). Получен выдерживанием 490 мг альдегида 82 в течение недели на воздухе при комнатной температуре.



Маслообразное вещество. *R_f* 0.52 (гексан-ЕtOAc, 50:1). ИК спектр, *v*, см⁻¹: 2973, 1731, 1481, 1280, 1145, 928, 787. Спектр ЯМР ¹H, δ, CDCl₃, м.д.: 1.19 с (9H, CH₃), 2.28 с (3H, CH₃), 4.98 с

(2H, CH₂O), 5.92 с (1H, H⁴), 6.25 с (1H, H³). Спектр ЯМР ¹³С, δ, CDCl₃, м.д.: 13.54 (CH₃), 26.98 (CH₃), 38.72 (CCH₃), 58.30 (CH₂O), 106.41 (C⁴), 111.11 (C³), 148.00 (C⁵), 152.81 (C²), 178.22 (C=O). Найдено, %: С 67.35; Н 8.36. Масс-спектр: *m/z*: 196.10 [*M*]⁻. С₁₁H₁₆O₃. Вычислено, %: С 67.32; Н 8.22. *M*_{выч} 196.1099.

[(2*S*,5*S*)-5-(бромметил)-2-метил-2,5-дигидрофуран-2-ил]метанол (86) и (1*S*,*R*)-1-[(2*S*,5*S*)-5-(бромметил)-2-метил-2,5-дигидрофуран-2-ил]-5-[трет-

бутилдиметилсилилокси]пентан-1-ол (87а,б). К 1.00 г (4.88 ммоль) альдегида



83 в 30 мл CH₂Cl₂, охлажденному до 0°C в атмосфере аргона, при перемешивании медленно по каплям добавили 16.4 мл 0.6 М (9.76 ммоль) раствора TBSO(CH₂)₄MgBr **85** в TГФ. Через 10 мин реакционную массу обработали 3%-ным раствором NH₄Cl, продукты реакции экстрагировали CH₂Cl₂, экстракт сушили над

MgSO₄. Растворитель упарили на роторном испарителе, остаток

хроматографировали на SiO₂. Выход спиртов **87а,6** 1.40 г (73%) и 0.17 г (17%) спирта **86**. Смесь спиртов **87а,6**, 1'*S*:1'*R* -изомеров, 3:1 (по спектрам ЯМР ¹H).

(1'S)-87а: Маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{20}$ -80.2° (*c* 1.0, CHCl₃). *R*_f 0.73 (гексан-ЕtOAc, 5:1). ИК спектр, *v*, см⁻¹: 3445, 2929, 1734, 1255, 1097, 836, 775. Спектр ЯМР ¹H, δ , CDCl₃, м.д.: 0.03 с (6H, CH₃), 0.88 с (9H, CH₃), 1.25-1.42 м (2H, H³), 1.35 с (3H, CH₃), 1.47-1.65 м (4H, H²', H⁴'), 2.13 уш.с (1H, OH), 3.32 д.д (1H, CH₂Br, *J* 10.1, 6.3 Гц), 3.44 д.д (1H, CH₂Br, *J* 10.1, 4.8 Гц), 3.49 д (1H, H¹', *J* 10.1 Гц), 3.58-3.63 м (2H, CH₂O), 5.05 м (1H, H⁵), 5.86 д.д (1H, H⁴, *J* 6.1, 1.9 Гц), 5.91 д (1H, H³, *J* 6.1 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, δ , CDCl₃, м.д.: -5.31 (CH₃), 18.32 (<u>C</u>CH₃), 22.90 (C³'), 24.21 (CH₃), 25.93 (CH₃), 31.73, 32.65 (C²', C⁴), 35.67 (CH₂Br), 63.14 (CH₂O), 77.26 (C^{1'}), 85.50 (C⁵), 94.36 (C²), 128.35 (C⁴), 132.84 (C³). Найдено, %: C 51.93; H 8.40; Br 20.26; Si 7.10. Масс-спектр: *m*/*z*: 393.10, 395.10 [*M*+H]⁺. Вычислено, %: C 51.90; H 8.45; Br 20.31; Si 7.14. C₁₇H₃₃BrO₃Si. *M*_{BbH} 393.4316.

(1'*R*)-**876**: Маслообразное вещество. [α]_D²⁰-102.3° (*с* 1.0, CHCl₃). *R*_f 0.77 (гексан-EtOAc, 5:1). Спектр ЯМР ¹H, δ, CDCl₃, м.д.: 0.01 с (6H, CH₃), 0.88 с (9H, CH₃), 1.30-1.63 м (6H, H^{2'}, H^{3'}, H^{4'}), 1.32 с (3H, CH₃), 2.10 уш.с (1H, OH), 3.32 д.д (1H, CH₂Br, *J* 10.1, 6.4 Гц), 3.45 д.д (1H, CH₂Br, *J* 10.1, 4.4 Гц), 3.49 м (1H, H^{1'}), 3.55-3.66 м (2H, CH₂O), 5.01 м (1H, H⁵), 5.83-5.55 м (2H, H³,H⁴). Спектр ЯМР ¹³С, δ, CDCl₃, м.д.: -5.31 (CH₃), 18.33 (<u>C</u>CH₃), 21.25 (CH₃), 22.88 (C^{3'}), 25.94 (CH₃), 31.33, 32.68 (C^{2'}, C^{4'}), 35.60 (CH₂Br), 63.16 (CH₂O), 76.93 (C^{1'}), 84.56 (C⁵), 94.07 (C²), 128.35 (C⁴), 134.07 (C³). Найдено, %: C 51.96; H 8.41; Br 20.25; Si 7.08. Массспектр: *m/z*: 393.10, 395.10 [*M*+H]⁺. C₁₇H₃₃BrO₃Si. Вычислено, %: C 51.90; H 8.45; Br 20.31; Si 7.14. *M*_{выч} 393.4316.

86: Маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{20}$ -136.2° (*c* 1.0, CHCl₃). R_f 0.22 (гексан-Вг О О ОН ЕtOAc, 3:1). ИК спектр, *v*, см⁻¹: 3420, 2928, 1355, 1054, 732. Спектр ЯМР ¹Н, δ , CDCl₃, м.д.: 1.33 с (3H, CH₃), 2.30 уш.с (1H, OH), 3.32 д.д (1H, CH₂Br, *J* 10.2, 6.1 Гц), 3.43 д.д (1H, CH₂Br, *J* 10.2, 5.0 Гц), 3.48 д (1H, CH₂O, *J* 11.6 Гц), 3.52 д (1H, CH₂O, *J* 11.6 Гц), 5.06 м (1H, H⁵), 5.82 д.д (1H, H⁴, *J* 6.1, 2.1 Гц), 5.90 д (1H, H³, *J* 6.1 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, δ , CDCl₃, м.д.: 23.43 (CH₃), 35.73 (CH₂Br), 68.38 (CH₂O), 85.37 (C⁵), 91.94 (C²), 128.53 (C⁴), 133.63 (С³). Найдено, %: С 40.54; Н 5.40; Вг 38.53.Масс-спектр: *m*/*z*: 129.05 [*M*-Br+2H]⁺.
С₇Н₁₁ВгО₂. Вычислено, %: С 40.60; Н 5.35; Вг 38.59. *М*_{выч} 207.0650.

2-Метил-5-(фенилсульфонилметил)фуран (90) и 5-(третбутилдиметилсилилокси)пентеналь (91). К раствору 200 мг (0.40 ммоль) ацетата 88 в 5 мл МеОН при 0°С добавили 44 мг (0.80 ммоль) МеОNа. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Нейтрализовали СН₃СООН, разбавили 30 мл этилацетата, осадок отфильтровали, промыли этилацетатом. Фильтрат упарили на роторном испарителе. При последующем хроматографировании на SiO₂ продукт гидролиза подвергался фрагментации, в результате выделено 85 мг (89%) фурана 90 и 61 мг (70%) альдегида 91.



90: Маслообразное вещество. *R_f* 0.55 (гексан-EtOAc, 3:1). ИК спектр, *v*, см⁻¹: 3494, 3134, 2975, 2855, 1445, 1150, 1020,

765. Спектр ЯМР ¹Н, δ, CDCl₃, м.д.: 2.10 с (3H, CH₃), 4.32 с (2H, CH₂), 5.87 д (1H, H³, J 3.0 Гц), 6.11 д (1H, H⁴, J 6.0, 1.3 Гц), 7.48 д.д (2H, H^{Ph}, J 7.8, 7.5 Гц), 7.61 д (1H, H^{Ph}, J 7.5 Гц), 7.71 д.д (1H, H^{Ph}, J 7.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, δ, CDCl₃, м.д.: 13.41 (CH₃), 56.08 (CH₂S), 107.10 (C³), 113.02 (C⁴), 128.52, 128.84 (C^{2Ph}, C^{3Ph}, C^{5Ph}, C^{6Ph}), 133.72 (C^{4Ph}), 133.72 (C^{4Ph}), 138.30 (C⁵), 153.61 (C²). Найдено, %: C 60.93; H 5.15; S 13.53. Масс-спектр: *m/z*: 236.0 [*M*]⁻. C₁₂H₁₂O₃S. Вычислено, %: C 61.00; H 5.12; S 13.57. *M*_{выч} 236.0507.

ТВSO(CH₂)₄CHO **91**: Маслообразное вещество. R_f 0.75 (гексан-ЕtOAc, 5:1). ИК спектр, v, см⁻¹: 3398, 2922, 2852, 1736, 1650, 1466, 1260, 1026, 802. Спектр ЯМР ¹H, δ , CDCl₃, м.д.: 0.02 с (6H, CH₃), 0.87 с (9H, CH₃), 1.51 м (2H, H⁴), 1.68 м (2H, H³), 2.43 т.д (2H, H², *J* 7.4, 1.6 Гц), 3.60 т (2H, H⁵, *J* 6.2 Гц), 9.74 д (1H, CHO, *J* 1.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ , CDCl₃, м.д.: -5.40 (CH₃), 18.25 (<u>C</u>CH₃), 18.55(C³), 25.90 (CH₃), 32.03 (C⁴), 43.54 (C²), 62.54 (CH₂O), 202.73 (CHO). Найдено, %: C 61.08; H 11.18; Si 12.95. Масс-спектр: *m/z*: 217.1 [*M*+H]⁺. C₁₁H₂₄O₂Si. Вычислено, %: C 61.05; H 11.18; Si 12.98. *M*_{выч} 216.1546.

(2*S*,5*S*)-Метил 2-метил-5-(пивалоилоксиметил)-2,5-дигидрофуран-2карбоксилат (92). К раствору 500 мг (1.58 ммоль) альдегида 82 в 10 мл смеси МеОН-H₂O (3:1) при 0°С добавили 1.11 мл (15.80 ммоль) ДМСО, 715 мг (6.32 ммоль) 80% NaClO₂ и 739 мг (4.74 ммоль) NaH₂PO₄·2H₂O. Реакционную массу перемешивали при 0°С в течение 1 часа. После добавили 610 мг (4.74 ммоль) Na₂SO₃, через 10 мин реакционную смесь разбавили 30 мл ацетона. Осадок отфильтровали, промыли ацетоном, фильтрат упарили на роторном испарителе. Далее полученную кислоту без очистки растворили в 10 мл сухого MeCN, при комнатной температуре добавили 0.6 мл (9.48 ммоль) MeI и 650 мг (4.74 ммоль) прокаленного K₂CO₃. После 5 ч реакционную смесь отфильтровали, осадок промыли Et₂O. Объединенные органические слои упарили на роторном испарителе.

Маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{20}$ -167° (*c* 1.0, CHCl₃). R_f 0.34 (гексан-ЕtOAc, 5:1). ИК спектр, *v*, см⁻¹: 2954, 2921, 1730, 1457, 1281, 1154, 1108, 762. Спектр ЯМР ¹Н, δ , CDCl₃, м.д.: 1.17 с (3H, CH₃), 1.55 с (3H, CH₃), 3.69 с (3H, OCH₃), 4.06 д.д (1H, CH₂O, *J* 11.9, 3.8 Гц), 4.30 д.д (1H, CH₂O, *J* 11.8, 3.8 Гц), 5.12 м (1H, H⁵), 5.82 д (1H, H³, *J* 6.0 Гц), 5.88 д.д (1H, H⁴, *J* 6.0, 2.3 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, δ , CDCl₃, м.д.: 24.68 (CH₃), 27.16 (CH₃), 29.62 (<u>C</u>CH₃), 52.31 (CH₃), 65.12 (CH₂O), 85.24 (C⁵), 87.36 (C²), 128.30 (C³), 131.91 (C⁴), 173.40 (C=O), 178.25 (C=O). Найдено, %: C 60.98; H 7.93. Масс-спектр: *m/z*: 256. 1 [*M*]⁺. C₁₃H₂₀O₅. Вычислено, %: C 60.92; H 7.87. *M*_{выч} 256.1311.

Метил (2*S*,5*S*)-5-(бромметил)-2-метил-2,5-дигидрофуран-2-карбоксилат (93). Процедура проведена согласно описанной выше методике для соединения 92. Взяли 900 мг альдегида 83, получили 850 мг (82%) эфира 93.



Маслообразное вещество. [α]_D²⁰-239° (*с* 1.0, CHCl₃). *R_f* 0.21 (гексан-ЕtOAc, 10:1). ИК спектр, *ν*, см⁻¹: 2954, 1734, 1263, 1116, 1019, 773. Спектр ЯМР ¹Н, δ, CDCl₃, м.д.: 1.57

с (3H, CH₃), 3.35 д.д (1H, CH₂Br, *J* 10.4, 6.1 Гц), 3.49 д.д (1H, CH₂Br, *J* 10.4, 3.9 Гц), 3.69 с (3H, CH₃), 5.18 м (1H, H⁵), 5.90 д (1H, H³, *J* 6.0 Гц), 5.95 д.д (1H, H⁴, *J* 6.0, 1.3 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, δ, CDCl₃, м.д.: 24.63 (CH₃), 34.81 (CH₂Br), 52.35 (CH₃), 85.57 (C⁵), 90.93 (C²), 129.36 (C⁴), 132.25 (C³), 173.11 (C=O). Найдено, %: С

40.82; H 4.78; Br 34.03. Масс-спектр: *m/z*: 234. 0 [*M*]⁺. C₈H₁₁BrO₃. Вычислено, %: C 40.87; H 4.72; Br 33.99. *M*_{выч} 233.9892.

Метил (2*S*,5*R*)-5-(гидроксиметил)-5-метокси-2-метил-2,5-дигидрофуран-2-карбоксилат (95а) и метил (2*S*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-5-метокси-2-метил-2,5-дигидрофуран-2-карбоксилат (956). Смесь 400 мг (1.70 ммоль) бромида 93 и 780 мг (5.10 ммоль) DBU в 10 мл сухого бензола под аргоном кипятили 3 часа. После этого бензол отогнали, остаток растворили в МеОН, реакционную массу охладили до 0°С и добавили 290 мг (1.70 ммоль) *m*-СРВА. Через 10 мин реакционную смесь обработали насыщенным раствором Na₂SO₃ (10мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом, органические слои объединили, промыли насыщенным раствором NaCl и сушили над MgSO₄. Растворитель отогнали, остаток хроматографировали на SiO₂. Выделили 140 мг (41%) метоксикеталя 95а и 96 мг (28%) метоксикеталя 956.

MeO (C 1.0, CHCl₃). *R_f*95a: Маслообразное вещество. [α]_D²⁰-84.9° (*c* 1.0, CHCl₃). *R_f*0.45 (гексан-ЕtOAc, 1:1). ИК спектр, *v*, см⁻¹: 2958, 1733,
1263, 1116, 1010, 773. Спектр ЯМР ¹H, δ, CDCl₃, м.д.: 1.66 с (3H, CH₃), 3.21 с (3H, OCH₃), 3.65 д (1H, CH₂O, *J* 11.7 Гц), 3.77 д (1H, CH₂O, *J* 11.7 Гц), 3.76 с (3H, OCH₃), 5.73 д (1H, H³, *J* 5.8 Гц), 6.17 д (1H, H⁴, *J* 5.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, δ,
CDCl₃, м.д.: 23.14 (CH₃), 50.33 (CH₃), 53.17 (CH₃), 65.92 (CH₂O), 89.15 (C²), 117.07 (C⁵), 128.18 (C⁴), 135.62 (C³), 174.18 (C=O). Найдено, %: С 53.46; Н 7.04. Массспектр: *m/z*: 202.0 [*M*]⁺. С9H₁₄O₅. Вычислено, %: С 43.46; Н 6.98. *M*_{выч} 202.0841.



956: Маслообразное вещество. [α]_D²⁰-51,4° (*c* 1.0, CHCl₃). *R_f* 0.4 (гексан-ЕtOAc, 1:1). ИК спектр, *v*, см⁻¹: 2958, 1730, 1263, 1116, 1010, 773. Спектр ЯМР ¹H, δ, CDCl₃, м.д.: 1.53 с

(3H, CH₃), 3.17 с (3H, OCH₃), 3.56 д (1H, CH₂O, *J* 11.6 Гц), 3.71 д (1H, CH₂O, *J* 11.6 Гц), 3.75 с (3H, OCH₃), 5.79 д (1H, H³, *J* 5.8 Гц), 6.30 д (1H, H⁴, *J* 5.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, δ, CDCl₃, м.д.: 25.57 (CH₃), 50.38 (CH₃), 53.18 (CH₃), 66.84 (CH₂O), 89.36 (C²), 114.99 (C⁵), 127.24 (C⁴), 136.31 (C³), 172.15 (C=O). Найдено, %: С 53.49; Н 7.02. Масс-спектр: *m*/*z*: 202.0 [*M*]⁺. С₉H₁₄O₅. Вычислено, %: С 43.46; Н 6.98. *М*_{выч} 202.0841.

3.5. Синтез С³-С⁸ элеутезидного блока из левоглюкозенона

Раскрытие 1,6-ангидромостика в спирте 50.

а) Раскрытие 1,6-ангидромостика ZnCl₂-Ac₂O. При перемешивании к охлажденному до 0°C раствору 731 мг (5.15 ммоль) соединения **50** в 10 мл Ac₂O добавили 702 мг (5.15 ммоль) безводного ZnCl₂. Смесь перемешивали в течение 2 часов при 0°C. Затем реакционную массу вылили в лед и нейтрализовали насыщенным раствором NaHCO₃, экстрагировали этилацетатом, сушили над MgSO₄. После упаривания растворителя остаток хроматографировали, получили 1.428 г (97%) ацетатов **64a,6**.

б) Раскрытие 1,6-ангидромостика TMSOTf-Ac₂O. При перемешивании к охлажденному до 0°C раствору 284 мг (2.00 ммоль) соединения **50** в 5 мл Ac₂O добавили 0.018 мл (0.1 ммоль) TMSOTf. Температуру смеси подняли до -20°C и перемешивали в течение 2 ч, добавили 5 мл воды и обработали насыщенным раствором NaHCO₃ до прекращения выделения газа. Продукты реакции экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты промыли раствором NaHCO₃, водой и сушили над MgSO₄, упарили, остаток хроматографировали на SiO₂. Выход 555 мг (97%) триацетата **64а,6**.

Гидролиз триацетатов 64а,6 проведен согласно описанной выше методике для соединения **57а,6**. Взяли 189 мг триацетата **64а,6**, получили 105 мг (99%) триола **67а,6**.

(3*S*,6*S*)-3-Метил-6-(тритилоксиметил)-3,6-дигидро-2*H*-пиран-2,3-диол (96а,6). К раствору 277 мг (1.73 ммоль) триола 67а,6 в 10 мл CH₂Cl₂, добавили 1.1



мл (8.66 ммоль) Et₃N, 723 мг (2.60 ммоль) TrCl и 2 мг DMAP. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре 7 дней, затем обработали насыщенным раствором NaHCO₃, экстрагировали этилацетатом, органические слои объединили и

сушили над MgSO₄. Растворитель отогнали, остаток хроматографировали на SiO₂. Выделили 508 мг (73%) тритилового эфира **96а,б**.

Смесь α- и β-стереомеров, 1:1. Карамелеобразное вещество. *R_f* 0.43 (гексан-EtOAc, 1:1). ИК спектр, см⁻¹: 3360, 2927, 1448, 1077, 762, 702. Найдено, %: С 77.53; Н 6.43. Масс-спектр: *m/z*: 403.1 [*M*+H]⁺. С₂₆Н₂₆О₄. Вычислено, %: С 77.59; Н 6.51. *М*_{выч} 402.1831.

смесь α и β-изомеров: Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.26 с (6H, CH₃), 3.21-3.40 м (4H, CH₂O), 3.83-3.93 м (2H, H⁶), 4.60 с (1H, H²), 4.63 с (1H, H²), 5.85-5.95 м (4H, H⁴, H⁵), 7.20-7.50 м (30H, H^{ar}). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 22.06, 22.15 (CH₃), 65.06, 65.23 (CH₂O), 66.87, 66.99 (C²), 73.48, 73.55 (C⁶), 86.63, 86.82 (<u>C</u>Ph), 96.13, 96.20 (C²), 126.87, 127.02 (C^{4ar}), 127.59, 127.75 (C^{2ar}), 128.44, 128.60 (C^{3ar}), 129.96, 130.13 (C⁴), 131.43, 131.56 (C³), 143.39, 143.70 (C^{1ar}).

(2*S*,*5S*,*Z*)-2-Метил-6-(тритилокси)гекс-3-ен-1,2,5-триол (97). К охлажденному до 0°С раствору 250 мг (0.62 ммоль) тритилового эфира 96а,6 в 11 мл системы ТГФ-H₂O (10:1) добавили 35 мг (0.93 ммоль) NaBH₄, через 2 часа реакционную смесь нейтрализовали CH₃COOH, упарили растворитель, осадок отфильтровали, промыли этилацетатом. Фильтрат упарили на роторном испарителе, остаток хроматографировали на SiO₂. Выход 220 мг (88%) триола 97.



Карамелеобразное вещество. [α]_D²⁰-10.5° (*c* 1.0, CHCl₃). *R_f* 0.4 (гексан-AcOEt, 1:1). ИК спектр, см⁻¹: 3357, 3058, 2929, 1448, 1069, 705. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.27 с (3H, CH₃), 3.15-3.30

м (2H, H⁶), 3.43 д (1H, H¹, *J* 11.0 Гц), 3.50 д (1H, H¹, *J* 11.0 Гц), 4.35 уш.с (2H, OH), 4.80 м (1H, H⁵), 5.43 д.д (1H, H⁴, *J* 12.5, 6.0 Гц), 5.53 д (1H, H³, *J* 12.5 Гц), 7.20-7.60 м (15H, H^{ar}). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 25.92 (CH₃), 67.43 (C⁶), 68.00 (C⁵), 70.10 (C²), 74.06 (C¹), 87.09 (<u>C</u>Ph), 127.23 (C^{4ar}), 127.94 (C^{2ar}), 128.76 (C^{3ar}), 129.78 (C⁴), 136.72 (C³), 143.70 (C^{1ar}). Найдено, %: С 77.09; Н 7.05. Масс-спектр: *m/z*: 405.1 [*M*+H]⁺. C₂₆H₂₈O₄. Вычислено, %: С 77.20; Н 6.98. *M*_{выч} 404.1988.

2(E)-((2S,5S,Z)-2,5-Дигидрокси-2-метил-6-(тритилокси)гекс-3-енил) 3-(1метил-1Н-имидазол-4-ил)проп-2-еноат (98). Процедура проведена согласно



описанной выше методике для соединения **3**. Взяли 300 мг (0.74 ммоль) спирта **97**, получили 244 мг (61%) эфира **98**.

Карамелеобразное вещество. [α]_D²⁰-23.2° (*с* 1.0, CHCl₃). *R_f* 0.21 (AcOEt). ИК спектр, см⁻¹: 3059, 3020, 1705, 1640, 1273, 1160, 751. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.19 с

(3H, CH₃), 3.12 д.д (1H, H⁶, J 8.9, 4.9 Гц), 3.17 д.д (1H, H⁶, J 8.9, 6.5 Гц), 3.71 с (3H, NCH₃), 4.07 д (1H, H¹, J 10.9 Гц), 4.10 д (1H, H¹, J 10.9 Гц), 5.13 м (1H, H⁵), 4.60 уш.с (1H, OH), 5.53 д.д (1H, H⁴, J 12.4, 6.9 Гц), 5.59 д (1H, H³, J 12.4 Гц), 6.49 д (1H, H²', J 15.6 Гц), 7.20-7.52 м (16H, H^{ar}, H^{5lm}), 7.55 д (1H, H³', J 15.6 Гц), 7.59 с (1H, H^{2lm}). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 25.92 (CH₃), 32.83 (NCH₃), 67.22 (C⁵), 68.20 (C⁶), 70.65 (C¹), 72.30 (C²), 86.43 (<u>C</u>Ph), 114.52 (C²), 123.74 (C^{5 Im}), 126.92 (C^{4ar}), 127.72 (C^{2ar}), 128.75 (C^{3ar}), 131.72 (C⁴), 134.84 (C³), 137.06 (C³'), 137.80 (C^{4lm}), 139.74 (C^{2 Im}), 143.30 (C^{1ar}), 166.79 (C=O). Найдено, %: С 73.63; H 6.46, N 5.15. Масс-спектр: *m/z*: 573 [*M*-H+Cl]⁻. С₃₃H₃₄N₂O₅. Вычислено, %: С 73.58; H 6.36, N 5.20. *M*_{выч} 538.2468.

[(2*S*)-5-(гидроксиметил)-5-метокси-2-метил-2,5-дигидрофуран-2-ил]метил (2*E*)-3-(1-метил-1Н-имидазол-4-ил)проп-2-еноат (100а,б).



К раствору 166 мг (0.31 ммоль) спирта **98** в 35 мл CH₂Cl₂ добавили 536 мг (6.16 ммоль) MnO₂. Смесь перемешивали до исчезновения исходного соединения (контроль по TCX). Затем реакционную массу отфильтровали и упарили. Далее полукеталь **99а,6** без очистки запустили в следующую реакцию. К раствору

полукеталя **99а,6** в 10 мл МеОН добавили при комнатной температуре 55 мг (0.289 ммоль) *p*-TsOH. Реакционную массу оставили на ночь, затем обработали 24 мг (0.29 ммоль) NaHCO₃, растворитель отогнали, остаток хроматографировали. Выход соединения **100а,6** составил 0.058 г (61%) на 2 стадии.

Маслообразное вещество. *R_f* 0.12 (AcOEt). ИК-спектр, см⁻¹: 3352, 2935, 1707, 1639, 1274, 1159, 1090.

(5*R*-100а): Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д.: 1.43 с (3H, CH₃), 3.21 с (3H, CH₃), 3.54 д (1H, CH₂O, *J* 11.5 Гц), 3.63 д (1H, CH₂O, *J* 11.5 Гц), 3.74 с (3H, NCH₃), 4.10 д (1H, CH₂O, *J* 11.3 Гц), 4.31 д (1H, CH₂O, *J* 11.3 Гц), 5.79 д (1H, H⁴, *J* 5.9 Гц), 6.22 д (1H, H⁴, *J* 5.9 Гц), 6.44 д (1H, H²', *J* 15.7 Гц), 7.43 с (1H, H^{5*Im*}), 7.55 д (1H, H³', *J* 15.7 Гц), 7.68 с (1H, H^{2*Im*}). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 21.15 (CH₃), 32.51 (NCH₃), 49.09 (OCH₃), 65.71 (CH₂), 68.85 (CH₂), 88.32 (C²), 114.33 (C²'), 114.92 (C⁵), 123.95 (C^{5 *Im*}), 127.07 (C⁴), 136.62 (C³), 136.91 (C³'), 137.05 (C^{4*Im*}), 139.79 (C^{2*Im*}), 167.29 (C=O). Найдено,

%: С 58.68; Н 6.66, N 8.89. Масс-спектр: *m/z*: 309.1 [*M*+H]⁺. C₁₅H₂₀N₂O₅. Вычислено, %: С 58.43; Н 6.54, N 9.09. *М*_{выч} 308.1372.

(5*S*-1006): Спектр ЯМР ¹Н, δ, м.д.: 1.38 с (3H, CH₃), 3.27 с (3H, CH₃), 3.45 д (1H, CH₂O, *J* 11.6 Гц), 3.63 д (1H, CH₂O, *J* 11.6 Гц), 3.74 с (3H, NCH₃), 4.22 д (1H, CH₂O, *J* 11.4 Гц), 4.32 д (1H, CH₂O, *J* 11.3 Гц), 5.81 д (1H, H⁴, *J* 5.9 Гц), 6.23 д (1H, H⁴, *J* 5.9 Гц), 6.42 д (1H, H²', *J* 15.7 Гц), 7.42 с (1H, H^{5*lm*}), 7.55 д (1H, H³', *J* 15.7 Гц), 7.68 с (1H, H^{2*lm*}). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 22.48 (CH₃), 32.49 (NCH₃), 49.27 (OCH₃), 65.80 (CH₂), 68.08 (CH₂), 87.99 (C²), 114.29 (C²'), 114.46 (C⁵), 123.94 (C^{5 *lm*}), 127.19 (C⁴), 137.05 (C^{4*lm*}), 137.17 (C³), 139.49 (C³), 139.79 (C^{2*lm*}), 167.18 (C=O). Найдено, %: C 58.61; H 6.63, N 8.83. Масс-спектр: *m*/*z*: 309.1 [*M*+H]⁺. C₁₅H₂₀N₂O₅. Вычислено, %: C 58.43; H 6.54, N 9.09. *M*_{выч} 308.1372.

3.6. Результаты биологических испытаний

Процедура получения эфиров **101-106** проведена согласно общей методике получения эфиров N-метилуроканатов (стр. 99).

[(1*S*,3a*R*,7a*S*)-3-оксо-1,3,3a,4,7,7а-гексагидро-2-бензофуран-1-ил]метил (2*E*)-3-(1-метил-1Н-имидазол-4-ил)проп-2-еноат (101). Выход 48 мг (99%) Nметилуроканата 101.



Маслообразное вещество. [α]_D²⁰+16.3° (*c* 1.0, CHCl₃). *R_f* 0.5 (CHCl₃-MeOH, 20:1). ИК спектр, *ν*, см⁻¹: 2949, 1772, 1707, 1637, 1271, 1159, 980. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.96 м (1H, H⁷), 2.29 м (1H, H⁷), 2.36 м (2H, H⁴), 2.59 м (1H,

H^{7a}), 2.94 д.д (1H, H^{3a}, *J* 6.8 Гц), 3.69 с (3H, NCH₃), 4.30 д.д (1H, CH₂O, *J* 11.5, 4.7 Гц), 4.34 м (1H, H¹), 4.37 д.д (1H, CH₂O, *J* 11.5, 3.4 Гц), 5.78 м (1H, H⁶), 5.81 м (1H, H⁵), 6.51 д (1H, H^{2'}, *J* 15.6 Гц), 7.09 с (1H, H^{5ar}), 7.46 с (1H, H^{2ar}), 7.53 д (1H, H^{3'}, *J* 15.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 22.34 (C⁴), 24.95 (C⁷), 33.68 (CH₃), 34.35 (C^{7a}), 36.96 (C^{3a}), 63.87 (CH₂O), 82.02 (C¹), 114.67 (C^{2'}), 123.17 (C^{5ar}), 125.29 (C⁶), 126.09 (C⁵), 137.22 (C^{3'}), 138.06 (C^{4ar}), 139.35 (C^{2ar}), 167.01 (C=O), 178.86 (C=O). Найдено, %: C 63.66; H 5.99, N 9.34. Масс-спектр: *m/z*: 303.15 [*M*+H]⁺. C₁₆H₁₈N₂O₄. Вычислено, %: C 63.58; H 6.01, N 9.27. *M*_{выч} 302.1267.

[(1*S*,3a*R*,7a*S*)-6-метил-3-оксо-1,3,3a,4,7,7а-гексагидро-2-бензофуран-1ил]метил (2*E*)-3-(1-метил-1Н-имидазол-4-ил)проп-2-еноат (100). Выход 50 мг (93%) уроканата 102.



Маслообразное вещество. [α]_D²⁰+24.0° (*c* 1.0, CHCl₃), *R_f* 0.5 (CHCl₃-MeOH, 20:1). ИК спектр, *v*, см⁻¹: 2930, 1766, 1705, 1639, 1272, 1153, 980, 617. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.69 с (3H, CH₃), 1.88 д.д (1H, H⁷, *J* 16.9, 5.0

Гц), 2.20 д.д (1H, H⁷, *J* 16.9, 7.2 Гц), 2.31-2.35 м (2H, H⁴), 2.62 м (1H, H^{7a}), 2.87 д.т (1H, H^{3a}, *J* 8.2, 5.2 Гц), 3.69 с (3H, NCH₃), 4.32 д.д (1H, CH₂O, *J* 11.9, 5.1 Гц), 4.33 м (1H, H¹), 4.39 д.д (1H, CH₂O, *J* 11.9, 5.4 Гц), 5.49 м (1H, H⁵), 6.50 д (1H, H^{2'}, *J* 15.6 Гц), 7.09 с (1H, H^{5ar}), 7.48 с (1H, H^{2ar}), 7.54 д (1H, H^{3'}, *J* 15.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, δ , м.д.: 22.95 (C⁴), 23.78 (CH₃), 30.05 (C⁷), 33.68 (CH₃), 35.09 (C^{7a}), 36.80 (C^{3a}), 63.93 (CH₂O), 81.98 (C¹), 114.76 (C^{2'}), 119.53 (C⁵), 123.13 (C^{5ar}), 132.97 (C⁶), 137.13 (C^{3'}), 138.02 (C^{4ar}), 139.40 (C^{2ar}), 167.04 (C=O), 179.02 (C=O). Найдено, %: C 64.58; H 6.45, N 8.89. Масс-спектр: *m/z*: 317.15 [*M*+H]⁺. C₁₇H₂₀N₂O₄. Вычислено, %: C 64.55; H 6.37, N 8.86. *M*_{выч} 316.1423.

[(1*S*,3a*R*,4*R*,7a*S*)-4-метил-3-оксо-1,3,3a,4,7,7а-гексагидро-2-бензофуран-1ил]метил (2*E*)-3-(1-метил-1Н-имидазол-4-ил)проп-2-еноат (103). Выход 50 мг (96%) уроканата 103.



Карамелеобразное вещество. [α]_D²⁰-12.6° (*c* 1.0, CHCl₃), *R_f* 0.54 (CHCl₃-MeOH, 20:1). ИК спектр, *v*, см⁻¹: 1768, 1710, 1640, 1273, 1157, 756.Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.27 д (3H, CH₃, *J* 7.4 Гц), 2.09 д.т (1H, H⁷, *J* 13.7, 3.8 Гц),

 $\overline{2.25}$ м (1H, H⁷), 2.50 м (1H, H⁴), 2.73 м (1H, H^{7a}), 2.91 д.д (1H, H^{3a}, J 9.5, 7.0 Гц), 3.69 с (3H, NCH₃), 4.26 м (1H, H¹), 4.28 д.д (1H, CH₂O, J 13.6, 5.0 Гц), 4.34 д.д (1H, CH₂O, J 13.6, 5.2 Гц), 5.78–5.85 м (2H, CH=), 6.51 д (1H, H^{2'}, J 15.6 Гц), 7.09 с (1H, H^{5ar}), 7.46 с (1H, H^{2ar}), 7.53 д (1H, H^{3'}, J 15.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 17.27 (CH₃), 25.30 (C⁷), 28.67 (C⁴), 33.66 (CH₃), 35.81 (C^{7a}), 43.16 (C^{3a}), 64.36 (CH₂O), 82.68 (C¹), 114.72 (C^{2'}), 123.11 (C^{5ar}), 125.29 (C⁶), 134.14 (C⁵), 137.19 (C^{3'}), 138.12 (C^{4ar}), 139.34 (C^{2ar}), 167.07 (C=O), 177.23 (C=O). Найдено, %: C 64.62; H 6.41, N 8.74. Масс-спектр: *m/z*: 317.15 [*M*+H]⁺. С₁₇H₂₀N₂O₄. Вычислено, %: С 64.55; Н 6.37, N 8.86. *М*_{выч} 316.1423.

[(1*R*,2*S*,3*S*,6*R*,7*S*)-5-оксо-4-оксатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-ил]метил (2*E*)-3-(1-метил-1Н-имидазол-4-ил)проп-2-еноат (104). Выход 57 мг (99%) уроканата 104.



Маслообразное вещество. [α]_D²⁰-23.9° (*с* 1.0, CHCl₃). *R_f* 0.53 (CHCl₃-MeOH, 20:1). ИК спектр, *v*, см⁻¹: 2973, 1750, 1696, 1634, 1350, 1272, 1156, 980, 738. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.42 д (1H, H^{10a}, *J* 8.6 Гц), 1.62 д (1H, H^{10b}, *J* 8.6 Гц), 2.89 м (1H, H²), 3.11 м (1H, H⁷), 3.29 м (1H, H⁶), 3.30

м (1H, H¹), 3.68 с (3H, NCH₃), 4.16 кв (1H, H³, *J* 3.5 Гц), 4.25 м (2H, CH₂O), 6.24 д.д (1H, H⁸, *J* 5.7, 3.0 Гц), 6.28 д.д (1H, H⁹, *J* 5.7, 2.1 Гц), 6.49 д (1H, H^{2'}, *J* 15.6 Гц), 7.09 с (1H, H^{5ar}), 7.44 с (1H, H^{2ar}), 7.50 д (1H, H^{3'}, *J* 15.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 33.65 (CH₃), 43.18 (C²), 45.62, 45.86, (C¹, C⁷), 48.33 (C⁶), 51.70 (C¹⁰), 65.50 (CH₂O), 79.50 (C³), 114.71 (C^{2'}), 123.15 (C^{5ar}), 134.45 (C⁸), 136.95 (C⁹), 137.14 (C^{3'}), 138.09 (C^{4ar}), 139.34 (C^{2ar}), 167.02 (C=O), 177.39 (C³). Найдено, %: С 64.93; H 5.87, N 8.89.Масс-спектр: *m/z*: 315.15 [*M*+H]⁺. С₁₇H₁₈N₂O₄. Вычислено, %: С 64.96; H 5.77, N 8.91. *M*_{выч} 314.1267.

[(1*S*,2*S*,3*S*,6*R*,7*R*)-5-оксо-4-оксатрицикло[5.2.1.0^{2,6}]дец-8-ен-3-ил]метил (2*E*)-3-(1-метил-1Н-имидазол-4-ил)проп-2-еноат (105). Выход 35 мг (96%) уроканата 105.



Маслообразное вещество. [α]_D²⁰-29.9° (*c* 1.0, CHCl₃). *R_f* 0.53 (CHCl₃-MeOH, 20:1). ИК спектр, *v*, см⁻¹: 2970, 1761, 1700, 1634, 1271, 1155, 980, 754. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.49 д (1H, H^{10a}, *J* 9.7 Гц), 1.53 д (1H, H^{10b}, *J* 9.7 Гц), 2.33 м (1H, H²), 2.72 д (1H, H⁶, *J* 8.2 Гц), 2.94 м

(1H, H¹), 3.26 м (1H, H⁷), 3.70 с (3H, NCH₃), 4.31 м (2H, CH₂O), 4.40 кв (1H, H³, J 3.5 Гц), 6.17 д.д (1H, H⁹, J 5.6, 3.0 Гц), 6.21 д.д (1H, H⁸, J 5.6, 3.0 Гц), 6.51 д (1H, H^{2'}, J 15.6 Гц), 7.09 с (1H, H^{5ar}), 7.46 с (1H, H^{2ar}), 7.52 д (1H, H^{3'}, J 15.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³С, δ, м.д.: 33.66 (CH₃), 43.53 (C¹⁰), 44.83 (C²), 46.53 (C⁷), 47.58, (C¹), 48.63 (C⁶), 65.48 (CH₂O), 80.83 (C³), 114.79 (C²), 123.09 (C^{5ar}), 137.53, 137.68 (C⁸, C⁹), 137.08 (C³), 138.13 (C^{4ar}), 139.33 (C^{2ar}), 167.01 (C=O), 176.95 (C³). Найдено, %: C 64.85; H 5.80, N 8.89.Масс-спектр: *m/z*: 315.15 [*M*+H]⁺. C₁₇H₁₈N₂O₄. Вычислено, %: C 64.96; H 5.77, N 8.91. *M*_{выч} 314.1267.

[(1*R*,2*S*,3*S*,6*R*,7*S*)-5-оксо-4-оксатрицикло[5.2.2.0^{2,6}]дец-8-ен-3-ил] метил (2*E*)-3-(1-метил-1Н-имидазол-4-ил)проп-2-еноат (106). Выход 42 мг (93%)

уроканата 106.

Маслообразное вещество. [α]_D²⁰+2.5° (*c* 1.0, CHCl₃). *R_f* 0.53 (CHCl₃-MeOH, 20:1). ИК спектр, *v*, см⁻¹: 2948, 1766, 1709, 1638, 1272, 1161, 980, 726, 617. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.28 м (1H, H^{10a}), 1.30 м (1H, H^{11a}),

1.49 д (1H, H^{10b}), 1.52 д (1H, H^{10b}), 2.47 д.т (1H, H², J 10.0, 3.0 Гц), 2.71 м (1H, H¹), 2.83 д.д (1H, H⁶, J 10.0, 3.3 Гц), 3.04 м (1H, H⁷), 3.68 с (3H, NCH₃), 4.22-4.27 м (3H, CH₂O, H³), 6.25 д.д (1H, H⁹, J 7.6, 6.6 Гц), 6.31 д.д (1H, H⁸, J 7.6, 6.7 Гц), 6.49 д (1H, H^{2'}, J 15.6 Гц), 7.08 с (1H, H^{5ar}), 7.48 с (1H, H^{2ar}), 7.50 д (1H, H^{3'}, J 15.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 23.20, 23.49 (C¹⁰, C¹¹), 31.68 (C⁷), 33.01 (C¹), 33.67 (CH₃), 41.10 (C²), 45.73 (C⁶), 65.21 (CH₂O), 81.64 (C³), 114.83 (C^{2'}), 123.13 (C^{5ar}), 132.66 (C⁹), 134.30 (C⁸), 136.97 (C^{3'}), 137.98 (C^{4ar}), 139.41 (C^{2ar}), 167.01 (C=O), 178.52 (C³). Найдено, %: C 65.90; H 6.15, N 8.49. Масс-спектр: *m*/*z*: 329.15 [*M*+H]⁺. C₁₈H₂₀N₂O₄. Вычислено, %: C 65.84; H 6.14, N 8.53. *M*_{выч} 328.1423.

3.6.1. Исследование цитотоксической активности

Исследование соединений **101-106** проведено в лаборатории механизмов гибели опухолевых клеток НИИ канцерогенеза РОНЦ им.Н.Н.Блохина Минздрава РФ, г.Москва. Зав. лаб., д.м.н., проф. Штиль А.А. и к.б.н. Маркова А.А.

Культивируемые клеточные линии. Для экспериментов использована линия HCT116 (рак толстой кишки человека). Она протестирована в American Type Culture Collection, США. Клетки HCT116 культивировали в среде DMEM. В культуральную среду добавляли следующие компоненты до конечных концентраций: 5% эмбриональной телячьей сыворотки, 2mM L-глутамина, 100ЕД/мл пенициллина и 100 мкг/мл стрептомицина (среды и добавки

производства ПанЭко, Россия), инкубация проводилась при 37°C, 5% CO₂ в увлажненной атмосфере. В экспериментах использована культура В логарифмической фазе роста. Для профилактики микоплазменного заражения Mycokill (ПанЭко, использовался препарат Россия). Перед началом трех пассажей на свободной экспериментов проводилось не менее OT антимикоплазменного препарата среде.

Препараты для исследований. Соединения использовались в виде 10мМ стоковых растворов. Растворы соединений хранились в замороженном виде при +4⁰C, размораживались непосредственно перед использованием.

МТТ-тест для исследования цитотоксичности. Цитотоксическое действие соединений исследовалось методом МТТ-теста (по способности восстановления желтой соли 3-4,5-диметилтиазол-2-ил-2,5-дифенилтераразола в темно-синий кристаллический формазан митохондриями живых клеток). По результатам исследования цитотоксичности определены показатели IC₅₀, приведенные в таблице 3.1.

Клетки рассевали в лунки 96-луночного планшета (NUNC, США) (5000 клеток в 190 мкл культуральной среды), инкубировали 24 часа при 37°С, 5% СО₂, в увлажненной атмосфере. Вносили по 10 мкл раствора исследуемых веществ в культуральной среде, приготовленных серийными разведениями из исходного раствора (10 мМ), до конечных концентраций 0,1; 0,2; 0,4; 0,8; 1,6; 3,2; 6; 12; 25 и 50 мкМ. Контролем служили клетки без препарата. Клетки инкубировали 72 часа при 37°C, 5% CO₂, в увлажненной атмосфере. За 1 час до окончания инкубации в лунки вносили по 20 мкл водного раствора МТТ (5 мг/мл, ПанЭко, Россия). После окончания инкубации культуральную среду отбирали, клетки ресуспендировали в 100 мкл ДМСО и измеряли оптическую плотность раствора на планшетном спектрофотометре Multiscan FC (Thermo Scientific, США) при длине волны 571 Процент клеток, выживших при действии каждой дозы соединения, HM. подсчитывали как частное от деления средней оптической плотности в лунках после инкубации с данной дозой к средней оптической плотности контрольных лунок (значения последних приняты за 100%). Каждую концентрацию изучали с

3-х кратной статистикой, приводили усредненные данные по результатам трех экспериментов, погрешности не превысили 10% (таблица 3.1).

Таблица 3.1 – Результаты цитотоксической активности бутанолидов **101-106** на клетках HCT116.



Исследование соединений в виде смеси **42** с **43** проведено в Институте Химии растительных веществ им. академика С.Ю. Юнусова Академии Наук Республики Узбекистан, г. Ташкент. Зав. лаб., д.б.н., проф. Азимовой Ш. С.

Соединения изучены в концентрации 100 мкМ на двух типах клеточных культур – аденокарциноме гортани НЕр-2 и эпителиальной карциноме шейки матки HeLa. Препаратом сравнения служил известный противоопухолевый препарат «Кемоплат» («Fresenius Kabi»), содержащий цисплатин в качестве активного компонента.

По предварительным данным (таблица 3.2) вещества **42** и **43** имеют цитотоксическую активность на обоих типов клеточных культур - HEp-2 (аденокарциноме гортани) и HeLa (эпителиальной карциноме шейки матки), подавление роста клеток составило 39.6% и 46.2% соответственно.

Соединения	HeLa			HEp-2		
	100 мкМ	10 мкМ	1 мкМ	100 мкМ	10 мкМ	1 мкМ
42 + 43	46.2			39.6		
цисплатин	79,7±4,5	27,4±3,0	0,1±0,0	66,3±5,5	32,5±1,8	0,8±0,0

Таблица 3.2 – Цитотоксическая активность N-метилуроканатов*

*(подавление роста клеток, %)

3.6.2. Исследование фунгицидной активности

Исследование соединений проведено в лаборатории прикладной микробиологии Института биологии УФИЦ РАН, г. Уфа. С.н.с., к.б.н. Галимзяновой Н.Ф. и Рябовой А.С.

Оценку фунгицидной активности проводили методом диффузии в агар. Поверхность питательной среды (картофельно-глюкозный агар), разлитой по 15 мл в чашки Петри d 70 мм, засевали 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 х10. Контролем служило развитие грибов на питательной среде. Время инкубации 7 суток при 28° С. Повторность трехкратная. В качестве тест-культур использовали *Bipolaris sorokiniana, Fusarium охуврогит, Rhizoctonia solani*. Соединения испытаны в концентрации 0,5%, растворитель – ДМФА.

Результаты оценки фунгицидной активности:

Левоглюкозенон **6** в концентрации 0.5% оказывает фунгистатическое действие на *Bipolaris sorokiniana, Fusarium oxysporum, Rhizoctonia solani*. В концентрации 0.5% оказывает бактерицидное действие на *Streptomycessanthophaeus* и *Streptomycesatroolivaceus*.

Исследованные вещества 17 и 43 в концентрации 0.5 % оказывали фунгистатическое действие на *Bipolaris sorokiniana* и *Fusarium oxysporum*, подавляя развитие воздушного мицелия в зоне воздействия при нормальном развитии субстратного мицелия и выраженное фунгицидное воздействие на *Rhizoctonia solani*, почти или полностью подавляя рост и спороношение.

Исследованные вещества **29** и **30**, **46**, **97** в концентрации 0.5 % оказывали фунгистатическое действие на *Bipolaris sorokiniana*, подавляя рост, спороношение и, вероятно, влияли на синтез клеточной стенки; оказывали выраженное фунгицидное воздействие по отношению к *Rhizoctonia solani*, почти или полностью подавляя рост и спороношение; подавляли развитие *Fusarium охуsporum*.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате изучения свойств левоглюкозенона разработаны методы синтеза ряда хиральных функционализированных соединений, содержащих фрагменты элеутезидов, а именно: производных ментана, содержащих 6,8диоксабицикло[3.2.1]октановый цикл; бутан-4-олидов, 2,3-*цис*-аннелированных с циклогексеновым, метилциклогексеновым, норборненовым и бицикло[2.2.2]окт-2-еновым кольцом; 2,2,5-триалкилзамещенных 2,5-дигидрофуранов. Этот ряд хиральных блоков, помимо использования в синтезе элеутезидов и его аналогов, применим для получения широкого круга биологически активных соединений.

В плане прикладного использования результатов диссертационного исследования проведено биотестирование на цитотоксическую и фунгицидную активности ряда полученных соединений. Положительные результаты биотестирования показали, что ряд соединений имеет перспективу дальнейших исследований для изучения взаимосвязи структура-активность.

выводы

- На основе левоглюкозенона разработаны методы синтеза соединений, содержащих структурные фрагменты элеутезидов, а именно: хиральные функционализированные производные ментана; 2,3-*цис*-аннелированные бутан-4-олиды; 2,2,5-триалкилзамещенные 2,5-дигидрофураны; блок С³-С⁸ элеутезидов; а также комбинированные производные, имеющие остаток Nметилурокановой кислоты.
- Осуществлен синтез высокофункционализированных производных ментана

 новых синтетических блоков для синтеза элеутезидов и его аналогов, по реакции Дильса-Альдера левоглюкозенона с (2E,4E)-6-метилгепта-2,4 диенилацетатом и (2E,4E)-гекса-2,4-диенилацетатом. Обнаружен первый
 факт эпимеризации в α-положении к кетогруппе аддуктов Дильса-Альдера
 левоглюкозенона с 1,3-диенами в ходе реакции.
- 3. Установлено, что региоселективность [4+2]-циклоприсоединения несимметричных 1,4-дизамещенных 1,3-диенов к левоглюкозенону зависит от электронодонорной способности заместителей в диене. С повышением относительной донорной способности в ряду CH₂OAc < CH₃ < CHMe₂ увеличивается и доля циклоаддукта с расположением данного заместителя при C⁶.
- 4. Разработан 2,3-цис-аннелированных синтез ряда хиральных с циклогексеновым кольцом бутан-4-олидов путем окисления по Байеру-Виллигеру аддуктов Дильса-Альдера левоглюкозенона с бутадиеном, циклогексадиеном. изопреном, пипериленом, циклопентадиеном И Обнаружено, что на выход и время реакции в большей степени влияет строение исходных аддуктов, В которых доступность кетогруппы определяется строением циклогексанового кольца, аннелированного с углеводным фрагментом.
- Показано, что при синтезе 5-метокси-2,2,5-триалкилзамещенных 2,5дигидрофуранов, содержащих в положении С-2 неблокированную гидроксиметильную группу, происходит ароматизация за счет фрагментации

с разрывом связи С–С с образованием 2,5-дизамещенных фуранов и карбонильных соединений. 2,5-Дигидрофураны со сложноэфирной группой в положении С-2 оказались стабильными соединениями. Обнаружено, что 2,2,5-триалкилзамещенные 2,5-дигидрофураны, содержащие в боковой цепи гидроксиметильную или карбонильную группу, в результате автоокисления могут подвергаться ароматизации, которой содействуют находящиеся рядом функциональные группы (сульфогруппа, пивалоильная группа).

6. Биотестирование с использованием линии клеток HCT116, HEp-2 и HeLa Nметилуроканатов бутан-4-олида *цис*-аннелированного с метилциклогексеном и производных аддуктов левоглюкозенона с гекса-2,4-диенилацетатом показало, что подобные эфиры перспективны для дальнейшего изучения цитотоксических свойств. Биоскрининг на фунгицидную активность левоглюкозенона, его С-2-метилированного и С-2-метилтиометильного производного, а также ментаноидов выявил их выраженную фунгицидную активность по отношению к фитопатогенным грибам *Rhizoctonia solani*.

ПРИНЯТЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

Ас – ацетил Alk – алкил Ar – арил BINOL - 1,1'-би-2-нафтол Bn – бензил Вос – трет-бутоксикарбонил ^{*i*}Bu – *изо*-бутил ^{*t*}Bu – *трет*-бутил Bz – бензоил Ср – циклопентадиенил m-CPBA – мета-хлорнадбензойная кислота Су-циклогексил DBU-1,8-диазобицикло-ундец-7-ен *de* – диастереомерный избыток DMA – N, N-диметилацетамид DMAP – диметиламинопиридин DMD – диметилдиоксиран DMP – 2,2-диметоксипропан dr – диастереомерное соотношение ее – энантиомерный избыток Et – этил Hal – галогенид *hv* – квант света IC₅₀ - концентрация полумаксимального ингибирования Im – имидазол LDA – лития диизопропиламид

Ме-метил Mes – 2,4,6-триметилфенил (мезитил) МОМ – метоксиметил NBS – *N*-бромсукцинимид РСС – пиридинийхлорхромат Ph – фенил Piv – пивалоил ^{*i*}Pr – *изо*-пропил Ру – пиридин РМР - пара-метоксифенил PNB - пара-нитробензил RB – розовый бенгальский (краситель) SEM – 2-(триметилсилил)этоксиметил TBDPS - *трет*-бутилдифенилсилил TBS - *трет*-бутилдиметилсилил **TES** – триэтилсилил TFA – трифторуксусная кислота Tf-трифторметансульфонил TIPS – триизопропилсилил TMS – триметилсилил Tr – трифенилметил (тритил) *p*-Ts – *пара*-толуолсульфонил ДИБАГ- диизобутилалюминий гидрид ДМСО – диметилсульфоксид ДМФА – диметилформамид ИК – инфракрасный спектр ТГФ – тетрагидрофуран ЯМР – ядерно-магнитный резонанс

144
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Birch, A.J. Metal-ammonia reduction and reductive alkylation of 2-furoic acid / A.
 J. Birch, J. Slobbe // Tetrahedron Lett. 1975. V.16. №9. P.627-628.
- Birch, A.J. Oxidative decarboxylation of dihydroaromatic acids with lead tetraacetate: a synthesis of olivetol dimethyl ether and of rosefuran / A. J. Birch, J. Slobbe // Tetrahedron Lett. 1976. V.17. №24. P.2079-2082.
- Kinoshita, T. Asymmetric Birch reduction of furoic acids / T. Kinoshita, T. Miwa
 // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1974. №5. P.181.
- Kinoshita, T. The birch reduction of heterocyclic compounds. 11 . Birch reduction and reductive alkylation of furamides / T. Kinoshita, D. Icbinari, J. Sinya // J. Heterocycl. Chem. – 1996. – V.33. – №4. – P.1313-1317.
- Donohoe, T.J. Stereoselective reduction of chiral 2-furoic acid derivatives using group I metals in ammonia / T. J. Donohoe, A. A. Calabrese, C. A. Stevenson, T. Ladduwahetty // J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 – 2000. – №22. – P.3724-3731.
- 6. Donohoe, T.J. Stereoselectivity in the Birch reduction of 2-furoic acid derivatives / T. J. Donohoe, M. Helliwell, C. A. Stevenson, T. Ladduwahetty // Tetrahedron Lett. – 1998. – V.39. – №19. – P.3071-3074.
- Donohoe, T.J. Partial reduction of 3-heteroatom substituted 2-furoic acids: the role of an ortho group in viability and stereoselectivity / T. J. Donohoe, A. A. Calabrese, J. B. Guillermin, C. S. Frampton, D. Walter // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 2002. №15. P.1748-1756.
- Donohoe, T.J. Silyl substituted furans in the stereoselective Birch reduction / T. J. Donohoe, J. B. Guillermin, A. A. Calabrese, D. S. Walter // Tetrahedron Lett. – 2001. – V.42. – №34. – P.5841-5844.
- Donohoe, T.J. Partial reduction of annulated heterocycles as a general route to medium rings containing oxygen and nitrogen / T. J. Donohoe, A. Raoof, I. D. Linney, M. Helliwell // Org. Lett. – 2001. – V.3. – №6. – P.861-864.
- Donohoe, T.J. The synthesis of (-)-cis- and (-)-trans-crobarbatic acid / T. J. Donohoe, C. A. Stevenson, M. Helliwell, R. Irshad, T. Ladduwahetty // Tetrahedron: Asymmetry. 1999. V.10. №7. P.1315-1322.

- Donohoe, T.J. The synthesis of (+)-nemorensic acid / T. J. Donohoe, J.-B. Guillermin, C. Frampton, D. S. Walter // Chem. Commun. 2000. №6. P.465-466.
- Donohoe, T.J. Preparation of (+)-nemorensic acid and approaches to nemorensine using the partial reduction of electron deficient furans / T. J. Donohoe, J.-B. Guillermin, D. S. Walter // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1 – 2002. – №11. – P.1369-1375.
- 13. Donohoe, T.J. Synthesis of (±)-secosyrin 1 and a formal synthesis of (−)-secosyrin 1 / T. J. Donohoe, J. W. Fisher, P. J. Edwards // Org. Lett. 2004. V.6. №4. P.465-467.
- Schenck, G.O. Furanperoxyd, ein autoxydationsprodukt des furans / G. O. Schenck
 // Naturwissenschaften. 1943. V.31. №33-34. P.387-387.
- Schenck, G.O. Colloquium am 26. Juni 1944 / G. O. Schenck // Die Chemie. 1944. – V.57. – № 13-16. – P.101-102.
- Schenck, G.O. Probleme präparativer photochemie / G. O. Schenck // Angew. Chemie. – 1952. – V.64. – №1. – P.12-23.
- 17. Koch, E. Zur photosensibilisierten O2-übertragung auf furan: isolierung und eigenschaften des ozonidartigen furanperoxids bei -100° / E. Koch, G. O. Schenck // Chem. Ber. 1966. V.99. №6. P.1984-1990.
- Kernan, M.R. Regioselective oxidation of 3-alkylfurans to 3-alkyl-4hydroxybutenolides / M. R. Kernan, D. J. Faulkner // J. Org. Chem. – 1988. – V.53. – №12. – P.2773-2776.
- Helliwell, M. Total synthesis of milbemycins: a synthesis of (6R)-6-hydroxy-3,4dihydromilbemycin E / M. Helliwell, S. Karim, E. R. Parmee, E. J. Thomas // Org. Biomol. Chem. – 2005. – V.3. – №20. – P.3636.
- 20. Gollnick, K. Singlet oxygen photooxygenation of furans / K. Gollnick, A. Griesbeck // Tetrahedron. 1985. V.41. №11. P.2057-2068.
- 21. Fukuda, H. A convenient method for the formation of 2-oxo-1,6-dioxaspiroalkene rings / H. Fukuda, M. Takeda, Y. Sato, O. Mitsunobu // Synthesis (Stuttg). 1979. №5. P.368-370.

- Feringa, B.L. A photo-oxidative analogue of the Clauson-Kaas reaction / B. L. Feringa, R. J. Butselaar // Tetrahedron Lett. 1982. V.23. №18. P.1941-1942.
- 23. Naya, K. The photosensitized oxygenation of furanoeremophilanes. I. The isomeric hydroperoxides from petasalbin and their transformations to lactones / K. Naya, R. Kanazawa, M. Sawada // Bull. Chem. Soc. Jpn. 1975. V.48. №11. P.3220-3225.
- Clauson-Kaas, N. Electrolytic methoxylation of furan / N. Clauson-Kaas, F. Limborg, K. Glens // Acta Chem. Scand. 1952. V.6. P.531-544.
- Clauson-Kaas, N. Note on the electrolytic methoxylation of furan / N. Clauson-Kaas, Z. Tyle // Acta Chem. Scand. 1952. V.6. P.962-963.
- 26. Понамарев, А.А. К изучению фурановых соединений. XII. Новые данные об электролитическом метоксилировании фурановых веществ / А. А. Понамарев, И. А. Маркушина // ЖОХ. – 1960. – Т.30. – С.976-981.
- 27. Nieto-Mendoza, E. Electro-oxidation of hispanolone and anti-inflammatory properties of the obtained derivatives / E. Nieto-Mendoza, J. A. Guevara-Salazar, M. T. Ramírez-Apan, B. A. Frontana-Uribe, J. A. Cogordan, J. Cárdenas // J. Org. Chem. 2005. V.70. №11. P.4538-4541.
- New, D.G. Intramolecular anodic olefin coupling reactions and the use of electronrich aryl rings / D. G. New, Z. Tesfai, K. D. Moeller // J. Org. Chem. – 1996. – V.61. – №5. – P.1578-1598.
- Hughes, C.C. An electrochemical approach to the guanacastepenes / C. C. Hughes,
 A. K. Miller, D. Trauner // Org. Lett. 2005. V.7. №16. P.3425-3428.
- Sperry, J.B. Electrochemical annulation of five-membered rings through dearomatization of furans and thiophenes. / J. B. Sperry, I. Ghiviriga, D. L. Wright // Chem. Commun. (Camb). – 2006. – №2. – P.194-196.
- Tsai, T.Y.R. A simple synthesis of cardenolides and their less toxic isomers via furyl intermediates / T. Y. R. Tsai, A. Minta, K. Wiesner // Heterocycles. – 1979. – V.12. – №11. – P.1397-1402.

- 32. Tsai, T.Y.R. On cardioactive steroids XIV. The preparation of (21R)-21methyldigitoxin / T. Y. R. Tsai, K. Wiesner // Heterocycles. – 1984. – V.22. – №8. – P.1683-1686.
- Arenas, C. Limonoids from Trichilia havanensis / C. Arenas, L. Rodriguez-Hahn // Phytochemistry. – 1990. – V.29. – №9. – P.2953-2956.
- 34. Malakov, P.Y. Chemical transformations of some neo-clerodanes isolated from teucrium: effect on the antifeedant activity / P. Y. Malakov, G. Y. Papanov, B. Rodríguez, M. C. de la Torre, M. S. J. Simmonds, W. M. Blaney, I. M. Bonevat // Phytochemistry. 1994. V.37. №1. P.147-157.
- Lindig, C. Partialsynthesen von Cardenoliden und Cardenolid-Analogen. XII. Synthese 21-substituierter Cardenolide durch Oxidation von 17β-(Fur-3-yl)-Steroiden und nukleophile Substitution / C. Lindig, K. R. H. Repke // J. Prakt. Chemie. – 1987. – V.329. – №5. – P.841-858.
- 36. Erharuyi, O. Derivatization of cassane diterpenoids from Caesalpinia pulcherrima (L.) Sw. and evaluation of their cytotoxic and leishmanicidal activities / O. Erharuyi, A. Adhikari, A. Falodun, R. Imad, M. I. Choudhary // Tetrahedron Lett. 2016. V.57. №20. P.2201-2206.
- Clive, D.L.J. Synthesis of the racemic tetracyclic core of CP-225,917: use of a strain-assisted Cope rearrangement / D. L. J. Clive, L. Ou // Tetrahedron Lett. 2002. V.43. №25. P.4559-4563.
- Clive, D.L.J. Conversion of furans into γ-hydroxybutenolides: use of sodium chlorite / D. L. J. Clive, Minaruzzaman, L. Ou // J. Org. Chem. 2005. V.70. №8. P.3318-3320.
- Adger, B.M. Oxidation of furans with dimethyldioxirane / B. M. Adger, C. Barrett,
 J. Brennan, M. A. McKervey, R. W. Murray // J. Chem. Soc., Chem. Commun. –
 1991. №21. P.1553-1554.
- Boukouvalas, J. A mild, efficient and general method for the synthesis of trialkylsilyl (Z)-4-oxo-2-alkenoates and γ-hydroxybutenolides / J. Boukouvalas, N. Lachance // Synlett. – 1998. – V.17. – №1. – P.31-32.

- 41. Boukouvalas, J. Total synthesis of (+)-dysidiolide / J. Boukouvalas, Y.-X. Cheng,
 J. Robichaud // J. Org. Chem. 1998. V.63. №2. P.228-229.
- 42. Boukouvalas, J. A unified strategy for the regiospecific assembly of homoallyl-substituted butenolides and γ-hydroxybutenolides: first synthesis of luffariellolide / J. Boukouvalas, J. Robichaud, F. Maltais // Synlett. 2006. V.2006. №15. P.2480-2482.
- 43. Marcos, I.S. Synthesis of ent-halimanolides from ent-halimic acid / I. S. Marcos,
 A. B. Pedrero, M. J. Sexmero, D. Diez, N. García, M. A. Escola, P. Basabe, A.
 Conde, R. F. Moro, J. G. Urones // Synthesis (Stuttg). 2005. №19. P.3301-3310.
- 44. Casiraghi, G. Synthesis of enantiomerically pure 2,3-dideoxy-hept-2-enono-1,4-lactone derivatives diastereoselective addition of 2-(trimethylsiloxy)furan to -glyceraldehyde and -serinal-based three-carbon synthons / G. Casiraghi, L. Colombo, G. Rassu, P. Spanu // Tetrahedron Lett. 1989. V.30. №39. P.5325-5328.
- 45. Casiraghi, G. Ascent of the aldose series by four carbon atoms: total synthesis of D-glycero-D-talo-L-talo-undecose pentaacetonide / G. Casiraghi, L. Colombo, G. Rassu, P. Spanu // J. Org. Chem. 1991. V.56. №6. P.2135-2139.
- 46. Casiraghi, G. Total synthesis of 6-deoxy-6-aminoheptopyranuronic acid derivatives / G. Casiraghi, L. Colombo, G. Rassu, P. Spanu // J. Org. Chem. 1991. V.56. №23. P.6523-6527.
- 47. Rassu, G. Parallel, stereoselective syntheses of both enantiomers of muricatacin and their sulfur and nitrogen relatives using the silyloxy diene-based methodology / G. Rassu, L. Pinna, P. Spanu, F. Zanardi, L. Battistini, G. Casiraghi // J. Org. Chem. 1997. V.62. №13. P.4513-4517.
- 48. Rassu, G. Expeditious syntheses of sugar-modified nucleosides and collections thereof exploiting furan-, pyrrole-, and thiophene-based siloxy dienes / G. Rassu, F. Zanardi, L. Battistini, E. Gaetani, G. Casiraghi // J. Med. Chem. 1997. V.40. №2. P.168-180.

- Casiraghi, G. Highly stereocontrolled total synthesis of 6-deoxy-6aminoheptopyranuronic acid derivatives / G. Casiraghi, L. Colombo, G. Rassu, P. Spanu // J. Chem. Soc. Chem. Commun. – 1991. – №8. – P.603-604.
- Gao, S. Synthesis and structure revision of nakiterpiosin / S. Gao, Q. Wang, C. Chen // J. Am. Chem. Soc. 2009. V.131. №4. P.1410-1412.
- 51. Gao, S. Chemical and biological studies of nakiterpiosin and nakiterpiosinone / S. Gao, Q. Wang, L. J.-S. Huang, L. Lum, C. Chen // J. Am. Chem. Soc. 2010. V.132. №1. P.371-383.
- 52. Kong, K. enantioselective total synthesis of the marine toxin (-)-gymnodimine employing a Barbier-type macrocyclization / K. Kong, D. Romo, C. Lee // Angew. Chemie Int. Ed. 2009. V.48. №40. P.7402-7405.
- 53. Koert, U. Tetrahydrofuran-podands, stereoselective synthesis of trans-2,5-oligo-tetrahydrofurans / U. Koert, M. Stein, K. Harms // Tetrahedron Lett. 1993. V.34. №14. P.2299-2302.
- 54. Hanessian, S. Stereocontrolled Total Synthesis of an Annonacin A-Type Acetogenin: Pseudoannonacin A? / S. Hanessian, T. A. Grillo // J. Org. Chem. – 1998. – V.63. – №4. – P.1049-1057.
- 55. Figadère, B. Stereocontrolled synthesis of key intermediates in the total synthesis of acetogenins of annonaceae / B. Figadère, C. Chaboche, J.-F. Peyrat, A. Cavé // Tetrahedron Lett. 1993. V.34. №50. P.8093-8096.
- 56. Figadère, B. Replicative chirons: stereoselective synthesis of oligotetrahydrofuranic lactones via C-glycosylation with [(trimethylsilyl)oxy]furan / B. Figadère, J.-F. Peyrat, A. Cavé // J. Org. Chem. – 1997. – V.62. – №11. – P.3428-3429.
- 57. Naito, S. Novel approach to the zaragozic acids. Enantioselective total synthesis of 6,7-dideoxysqualestatin H5 / S. Naito, M. Escobar, P. R. Kym, S. Liras, S. F. Martin // J. Org. Chem. – 2002. – V.67. – №12. – P.4200-4208.
- 58. Ko, S.Y. Enantioselective synthesis of goniobutenolides A and B / S. Y. Ko, J. Lerpiniere // Tetrahedron Lett. 1995. V.36. №12. P.2101-2104.

- 59. Solladié, G. Stereoselective sulfoxide directed reduction of 1,2-diketo-derivatives to enantiomerically pure syn and anti 1,2-diols. Correction of the relative configuration by X-ray and chemical correlation to goniobutenolides A and B / G. Solladié, G. Hanquet, C. Rolland // Tetrahedron Lett. 1999. V.40. №1. P.177-180.
- Schlessinger, R.H. An approach to erythronolide A seco acid via a simple tetronic acid / R. H. Schlessinger, A. M. M. Mjalli, A. D. Adams, J. P. Springer, K. Hoogsteen // J. Org. Chem. 1992. V.57. №11. P.2992-2993.
- Szlosek, M. Highly enantioselective 1,2-addition of 2-[(trimethylsilyl)oxy]furan to aldehydes: application to muricatacin synthesis / M. Szlosek, X. Franck, B. Figadère, A. Cavé // J. Org. Chem. 1998. V.63. №15. P.5169-5172.
- 62. Szlosek, M. Highly enantioselective aldol reaction with 2-trimethylsilyloxyfuran: the first catalytic asymmetric autoinductive aldol reaction / M. Szlosek, B. Figadère // Angew. Chemie Int. Ed. 2000. V.39. №10. P.1799-1801.
- 63. Szlosek, M. Ligand Effects on the catalytic asymmetric autoinductive aldol reaction of 2-TMSOF (2-trimethylsilyloxyfuran) with aldehydes / M. Szlosek, J.-C. Jullian, R. Hocquemiller, B. Figadère // Heterocycles. 2000. V.52. №3. P.1005-1013.
- 64. Matsuoka, Y. Enantioselective addition of 2-(trimethylsilyloxy)furan to aldehydes using Cr(salen) as catalyst. Effect of water on enantioselectivity / Y. Matsuoka, R. Irie, T. Katsuki // Chem. Lett. 2003. V.32. №7. P.584-585.
- 65. Onitsuka, S. Highly enantioselective Cr(salen)-catalyzed reaction of 2-(trimethylsilyloxy)furan and aldehydes. Effect of alcohol on enantioselectivity / S. Onitsuka, Y. Matsuoka, R. Irie, T. Katsuki // Chem. Lett. – 2003. – V.32. – №10. – P.974-975.
- 66. Evans, D. A. C 2-Symmetric copper(II) complexes as chiral Lewis Acids. Scope and mechanism of catalytic enantioselective aldol additions of enolsilanes to (benzyloxy)acetaldehyde / D. A. Evans, M. C. Kozlowski, J. A. Murry, C. S. Burgey, K. R. Campos, B. T. Connell, R. J. Staples // J. Am. Chem. Soc. 1999. V.121. №4. P.669-685.

- 67. Evans, D.A. C 2-Symmetric copper(II) complexes as chiral Lewis acids. scope and mechanism of the catalytic enantioselective aldol additions of enolsilanes to pyruvate esters / D. A. Evans, C. S. Burgey, M. C. Kozlowski, S. W. Tregay // J. Am. Chem. Soc. 1999. V.121. №4. P.686-699.
- 68. Evans, D.A. Total synthesis of (+)-azaspiracid-1. Part II: synthesis of the EFGHI sulfone and completion of the synthesis / D. A. Evans, T. B. Dunn, L. Kværnø, A. Beauchemin, B. Raymer, E. J. Olhava, J. A. Mulder, M. Juhl, K. Kagechika, D. A. Favor // Angew. Chemie Int. Ed. 2007. V.46. №25. P.4698-4703.
- Evans, D.A. Total synthesis of (+)-azaspiracid-1. an exhibition of the intricacies of complex molecule synthesis / D. A. Evans, L. Kværnø, T. B. Dunn, A. Beauchemin, B. Raymer, J. A. Mulder, E. J. Olhava, M. Juhl, K. Kagechika, D. A. Favor // J. Am. Chem. Soc. 2008. V.130. №48. P.16295-16309.
- 70. Woyciechowska, M. General switch in regioselectivity in the Mukaiyama aldol reaction of silyloxyfuran with aldehydes in aqueous solvents / M. Woyciechowska, G. Forcher, S. Buda, J. Mlynarski // Chem. Commun. 2012. V.48. №89. P.11029-11031.
- 71. Adamkiewicz, A. α-Regioselective Aqueous Mukaiyama aldol reaction of 2-(trimethylsilyloxy)furan with pyruvates / A. Adamkiewicz, M. Woyciechowska, J. Mlynarski // Eur. J. Org. Chem. – 2016. – V.2016. – №16. – P.2897-2901.
- 72. Boeckman, R.K. Toward the development of a general chiral auxiliary. Enantioselective alkylation and a new catalytic asymmetric addition of silyloxyfurans: application to a total synthesis of (-)-rasfonin / R. K. Boeckman, J. E. Pero, D. J. Boehmler // J. Am. Chem. Soc. 2006. V.128. №34. P.11032-11033.
- Nagao, H. Effective synthesis of 5-substituted butenolide derivatives by using cinchonidine-derived quaternary ammonium phenoxide catalyst / H. Nagao, Y. Yamane, T. Mukaiyama // Chem. Lett. 2007. V.36. №1. P.8-9.
- 74. Singh, R.P. Asymmetric vinylogous aldol reaction of silyloxy furans with a chiral organic salt / R. P. Singh, B. M. Foxman, L. Deng // J. Am. Chem. Soc. 2010. V.132. №28. P.9558-9560.

- 75. Zhu, N. Organocatalyzed highly enantioselective and anti-selective construction of γ-butenolides through vinylogous Mukaiyama aldol reaction / N. Zhu, B.-C. Ma, Y. Zhang, W. Wang // Adv. Synth. Catal. 2010. V.352. №8. P.1291-1295.
- 76. Leandri, G. Reactivite dans la serie du methylenecyclopropane-II / G. Leandri, H. Monti, M. Bertrand // Tetrahedron. 1974. V.30. №2. P.289-293.
- 77. VanBrunt, M.P. A Short total synthesis of (+)-furanomycin / M. P. VanBrunt, R. F. Standaert // Org. Lett. 2000. V.2. №5. P.705-708.
- 78. Lepage, O. Total synthesis of amphidinolide X. / O. Lepage, E. Kattnig, A. Fürstner // J. Am. Chem. Soc. 2004. V.126. №49. P.15970-15971.
- 79. Fürstner, A. Total syntheses of amphidinolide X and Y / A. Fürstner, E. Kattnig,
 O. Lepage // J. Am. Chem. Soc. 2006. V.128. №28. P.9194-9204.
- Kolakowski, R. V. Synthesis of the C21–C28 segment of pectenotoxin-4 / R. V. Kolakowski, L. J. Williams // Tetrahedron Lett. 2007. V.48. №27. P.4761-4764.
- 81. Larivée, A. The leiodolide B puzzle / A. Larivée, J. B. Unger, M. Thomas, C. Wirtz, C. Dubost, S. Handa, A. Fürstner // Angew. Chemie Int. Ed. 2011. V.50. №1. P.304-309.
- Wang, Y. Development of a nonenzymatic kinetic resolution of α-allenic alcohols /
 Y. Wang, R. Hoen, R. Hong // Synlett. 2012. V.23. №19. P.2729-2734.
- 83. Volz, F. Golden opportunities in natural product synthesis: first total synthesis of (-)-isocyclocapitelline and (-)-isochrysotricine by gold-catalyzed allene cycloisomerization / F. Volz, N. Krause // Org. Biomol. Chem. 2007. V.5. №10. P.1519-1521.
- 84. Volz, F. Gold catalysis in stereoselective natural product synthesis: (+)-linalool oxide, (-)-isocyclocapitelline, and (-)-isochrysotricine / F. Volz, S. H. Wadman, A. Hoffmann-Röder, N. Krause // Tetrahedron. 2009. V.65. №9. P.1902-1910.
- 85. Gao, Z. A Synthesis of an ionomycin calcium complex / Z. Gao, Y. Li, J. P. Cooksey, T. N. Snaddon, S. Schunk, E. M. E. Viseux, S. M. McAteer, P. J. Kocienski // Angew. Chemie Int. Ed. 2009. V.48. №27. P.5022-5025.

- 86. Sun, T. Combined coinage metal catalysis in natural product synthesis: total synthesis of (+)-varitriol and seven analogs / T. Sun, C. Deutsch, N. Krause // Org. Biomol. Chem. 2012. V.10. №30. P.5965-5970.
- 87. Xu, D. Efficient preparation of highly optically active (S)-(-)-2,3-allenols and (R)-(+)-2,3-allenyl acetates by a clean novozym-435-catalyzed enzymatic separation of racemic 2,3-allenols / D. Xu, Z. Li, S. Ma // Chem. A Eur. J. 2002. V.8. №21. P.5012-5018.
- 88. Deng, Y. PdI2-catalyzed coupling-cyclization reactions involving two different 2,3-allenols: an efficient synthesis of 4-(1',3'-dien-2'-yl)-2,5-dihydrofuran derivatives / Y. Deng, J. Li, S. Ma // Chem. A Eur. J. 2008. V.14. №14. P.4263-4266.
- Alcaide, B. Reaction of two different α-allenols in a heterocyclization/crosscoupling sequence: convenient access to functionalized buta-1,3-dienyl dihydrofurans / B. Alcaide, P. Almendros, T. Martínez del Campo // Angew. Chemie Int. Ed. – 2006. – V.45. – №27. – P.4501-4504.
- 90. Deng, Y. An efficient synthesis of skeletons via the Pd (II)-catalyzed tandemcyclization reaction of 1,∞-bisallenols / Y. Deng, Y. Shi, S. Ma // Org. Lett. – 2009. – V.11. – №6. – P.1205-1208.
- 91. Deng, Y. PdCl2 /NaI-catalyzed homodimeric coupling-cyclization reaction of 2,3-allenols: an efficient synthesis of 4-(1',3'-dien-2'-yl)-2,5-dihydrofuran derivatives / Y. Deng, Y. Yu, S. Ma // J. Org. Chem. 2008. V.73. №2. P.585-589.
- 92. Zeng, R. Arene C-H bond functionalization coupling with cyclization of allenes / R. Zeng, J. Ye, C. Fu, S. Ma // Adv. Synth. Catal. 2013. V.355. №10. P.1963-1970.
- 93. Saimoto, H. Synthesis of enantiomerically enriched 2,5-dihydrofuran derivatives from easily available enantiomerically enriched 2-butyne-1,4-diols by stereospecific transformation / H. Saimoto, M. Yasui, S. Ohrai, H. Oikawa, K. Yokoyama, Y. Shigemasa // Bull. Chem. Soc. Jpn. – 1999. – V.72. – №2. – P.279-284.

- 94. Mahapatra, S. enantioselective total synthesis of amphidinolide F / S. Mahapatra,
 R. G. Carter // Angew. Chemie Int. Ed. 2012. V.51. №32. P.7948–7951.
- 95. Mahapatra, S. exploiting hidden symmetry in natural products: total syntheses of amphidinolides C and F / S. Mahapatra, R. G. Carter // J. Am. Chem. Soc. 2013. V.135. №29. P.10792-10803.
- 96. Trost, B.M. Asymmetric synthesis of oxygen heterocycles via Pd-catalyzed dynamic kinetic asymmetric transformations: application to nucleosides / B. M. Trost, B. S. Brown, E. J. McEachern, O. Kuhn // Chem. A Eur. J. 2003. V.9. №18. P.4442-4451.
- 97. Tellam, J.P. Ireland-Claisen rearrangement of substrates bearing chiral enol ether units / J. P. Tellam, D. R. Carbery // Tetrahedron Lett. – 2011. – V.52. – №45. – P.6027-6029.
- 98. Chiang, G.C.H. Synthesis of a simplified analogue of eleutherobin via a Claisen rearrangement and ring closing metathesis strategy / G. C. H. Chiang, A. D. Bond, A. Ayscough, G. Pain, S. Ducki, A. B. Holmes // Chem. Commun. 2005. №14. P.1860-1862.
- 99. Prestat, G. New strategy for the construction of a monotetrahydrofuran ring in annonaceous acetogenin based on a ruthenium ring-closing metathesis: application to the synthesis of solamin / G. Prestat, C. Baylon, M.-P. Heck, G. A. Grasa, S. P. Nolan, C. Mioskowski // J. Org. Chem. 2004. V.69. №17. P.5770-5773.
- 100. Bandyopadhyay, A. A short route to N-protected furanomycin, 5'-epi-furanomycin and isofuranomycin derivatives / A. Bandyopadhyay, B. K. Pal, S. K. Chattopadhyay // Tetrahedron: Asymmetry. – 2008. – V.19. – №16. – P.1875-1877.
- 101. Crimmins, M.T. Enantioselective total synthesis of (+)-gigantecin: exploiting the asymmetric glycolate aldol reaction / M. T. Crimmins, J. She // J. Am. Chem. Soc. 2004. V.126. №40. P.12790-12791.
- 102. Takamura, H. Total synthesis of sarcophytonolide H and isosarcophytonolide D: structural revision of isosarcophytonolide D and structure–antifouling activity

relationship of sarcophytonolide H / H. Takamura, T. Kikuchi, N. Endo, Y. Fukuda, I. Kadota // Org. Lett. – 2016. – V.18. – №9. – P.2110-2113.

- 103. Jung, J.-H. Stereoselective Pd-catalyzed etherification and asymmetric synthesis of furanomycin and its analogues from a chiral aziridine / J.-H. Jung, D.-H. Yoon, K. Lee, H. Shin, W. K. Lee, C.-M. Yook, H.-J. Ha // Org. Biomol. Chem. 2015. V.13. №30. P.8187-8195.
- 104. Crimmins, M.T. Total synthesis of (–)-mucocin / M. T. Crimmins, Y. Zhang, F. A. Diaz // Org. Lett. – 2006. – V.8. – №11. – P.2369-2372.
- 105. Leach, S.G. A Fluorous-tagged linker from which small molecules are released by ring-closing metathesis / S. G. Leach, C. J. Cordier, D. Morton, G. J. McKiernan, S. Warriner, A. Nelson // J. Org. Chem. – 2008. – V.73. – №7. – P.2753-2759.
- 106. Tsang, W.C.P. Evaluation of enantiomerically pure binaphthol-based molybdenum catalysts for asymmetric olefin metathesis reactions that contain 3,3'-diphenyl- or 3,3'-dimesityl-substituted binaphtholate ligands. Generation and decomposition of unsubstituted molybdacycl / W. C. P. Tsang, R. R. Schrock, A. H. Hoveyda // Organometallics. – 2001. – V.20. – №26. – P.5658-5669.
- 107. Takeuchi, R. Stereochemistry of enacyloxins. Part 3. (12'S,17'R,18'S,19'R)-Absolute configuration of enacyloxins, a series of antibiotics from *Frateuria sp.* W-315 / R. Takeuchi, H. Kiyota, M. Yaosaka, T. Watanabe, K. Enari, T. Sugiyama and T. Oritani // J. Chem. Soc., Perkin Trans.1 – 2001. – P. 2676-2681.
- 108. Schmidt, B. Metathesis-based de novo synthesis of noviose / B. Schmidt, S. Hauke // Eur. J. Org. Chem. – 2014. – P.1951-1960.
- 109. Chib, R. Psilostachyin, acetylated pseudoguaianolides and their analogues: Preparation and evaluation of their anti-inflammatory potential / R. Chib, B. A. Shah, N. Anand, A. Pandey, K. Kapoor, S. Bani, V. K. Gupta, Rajnikant, V. K. Sethi, S. C. Taneja // Bioogr. Med. Chem. Lett. – 2011. – V.21. – P. 4847-4851.
- 110. Dyong, I. Darstellung 3-C-methyl-verzweigter hex-2-enopyranose-derivate und untersuchung zur umlagerung ihrer glycosyltrichloracetimidate / I. Dyong, H. Merten, J. Thiem // Liebigs Ann. Chem. – 1986. – P.600-612.

- 111. Hodgson, R. Desymmetrisation of meso difuryl alcohols, diols and their derivatives: complementary directed and undirected asymmetric dihydroxylation reactions / R. Hodgson, T. Majid, A. Nelson // J. Chem. Soc., Perkin Trans.1. – 2002. – P.1631-1643.
- 112. Barlett, S. Exploiting predisposition in the stereoselective synthesis of mono-, biand tetracyclic oxygen heterocycles: equilibration between, and trapping of, alternative di- and tetraacetals / S. Barlett, R. Hodgson, J. M. Holland, M. Jones, C. Kilner, A. Nelson, S. Warriner // Org. Biomol. Chem. – 2003. – V.1. – P. 2393-2402.
- 113. Chen, X.-T. The Total synthesis of eleutherobin / X.-T. Chen, S. K. Bhattacharya,
 B. Zhou, C. E. Gutteridge, T. R. R. Pettus, S. J. Danishefsky // J. Am. Chem. Soc.
 1999. V.121. P.6563-6579.
- 114. Краснослободцева, О.Ю. Дитерпеноиды эуницелланового ряда / О.Ю. Краснослободцева, Ш.М. Салихов, Б.Т. Шарипов, Ф.А. Валеев, Г.А. Толстиков // Химия в интересах устойчивого развития. – 2007. – Т.15. – С. 269-289.
- 115. Nicolaou, K.C. Solid and solution phase synthesis and biological evaluation of combinatorial sarcodictyin libraries / K.C. Nicolaou, N. Winssinger, D. Vourloumis, T. Ohshima, S. Kim, J. Pfefferkorn, J.-Y. Xu, T. Li // J. Am. Chem. Soc. – 1998. – V.120. – P.10814-10826.
- 116. Семенов, А.А. Очерк химии природных соединений / А.А. Семенов Новосибирск: Наука, 2000. – С.664.
- 117. Welford, A.J. The 2,11-cyclized cembranoids: cladiellins, asbestinins, and briarellins (period 1998–2010) / A.J.Welford, I. Collins // J. Nat. Prod. 2011. V.74.– №26. P.2318-2328.
- 118. Bernardelli, P. Survey of oxygenated 2.11-cyclized cembranoids of marine origin /
 P. Bernardelli, L.A. Paquette // Heterocycles. 1998. V.49. P.531-556.
- 119. Acton, N. On the Conversion of Dihydroartemisinic Acid into Artemisinin / N. Acton, R.J. Roth // J. Org. Chem. 1992. V.57. P.3610-3614.

- Ding, L. T-muurolol sesquiterpenes from the marine streptomyces sp. M491 and revision of the configuration of previously reported amorphanes / L. Ding, R. Pfoh, S. Rühl, S. Qin, H. Laatsch // J. Nat. Prod. – 2009. – V.72. – P.99-101.
- 121. Wu, C.L. Structure-activity relationships of cadinane-type sesquiterpene derivatives against wood-decay fungi / C.L. Wu, S.C. Chien, S.Y. Wang, Y.H. Kuo, S.T. Chang // Holzforschung. – 2005. – V.59. – P.620.
- Minnaard, A.J. The synthesis of germacrane sesquiterpenes and related compounds
 / A.J. Minnaard, J.B.P.A. Wijnberg, A. de Groot // Tetrahedron. 1999. V.55. –
 P.2115-2146.
- 123. Smith, A.L. The enediyne antibiotics / A.L. Smith, K.C. Nicolaou // J. Med. Chem.
 1996. V.39. №11. P.2103-2117.
- 124. Katagiri, K. A New antibiotic. Furanomycin, an isoleucine antagonis / K. Katagiri,
 K. Tori, Y. Kimura, T. Yoshida, T. Nagasaki, H. Minato // J. Med. Chem. 1967.
 V.10. P.1149.
- 125. Nakagawa, F. Griseolic acid, an inhibitor of cyclic adenosine 3',5'-monophosphate phosphodiesterase I. Taxonomy, isolation and characterization / F. Nakagawa, T. Okazaki, A. Naito, Y. Iijima, M. Yamazaki // J. Antibiot. – 1985. –V.38. – P.823.
- 126. Esquivel, B. Abietane and icetexane diterpenoids from the roots of *Salvia Aspera /* B. Esquivel, M. Flores, S. Hernandez-Ortega, R. A. Toscano., T. P. Ramamoorthy // Phytochemistry. 1995. V.39. P.139.
- 127. Nicolaou, K.C. Total synthesis of sarcodictyins A and B / K.C. Nicolaou, J.Y. Xu, S. Kim, J. Pfefferkorn, T. Ohshima, D. Vourloumis, S. Hosokawa // J. Am. Chem. Soc. – 1998. – V.120. – P.8661-8673.
- 128. Castoldi, D. A formal total synthesis of eleutherobin using the ring-closing metathesis (RCM) reaction of a densely functionalized diene as the key step: investigation of the unusual kinetically controlled RCM stereochemistry / D. Castoldi, L. Caggiano, L. Panigada, O. Sharon, A.M. Costa, C. Gennari // Chem. Eur. J. – 2006. – V.12. – P.51.
- 129. Ritter, N. Enantioselective formal synthesis of eleuthesides / N. Ritter, P. Metz // Synlett. – 2003. – P.2422.

- 130. Краснослободцева, О.Ю. Внутримолекулярная оксациклизация как альтернатива использованию защитных групп в синтезе элеутезидных интермедиатов / О.Ю. Краснослободцева, Л.В. Спирихин, Г.А. Толстиков, Ф.А. Валеев // Башкирский химический журнал. – 2007. – Т.14. – №1. – С.76.
- 131. Sarotti, A.M. Recent applications of levoglucosenone as chiral synthon / A.M. Sarotti, M.M. Zanardi, R.A. Spanevello, A.G. Suárez // Curr. Org. Synth. – 2012. – V.9. – P.439-459.
- 132. Sarotti, A.M. An efficient microwave-assisted green transformation of cellulose into levoglucosenone. Advantages of the use of an experimental design approach / A.M. Sarotti, R.A. Spanevello, A.G. Suárez // Green Chem. 2007. V.9. P. 1137-1140.
- 133. Halpern, Y. Levoglucosenone (1,6-anhydro-3,4-dideoxy-Δ³-β-D-pyranosen-2-one). Major product of the acid-catalyzed pyrolysis of cellulose and related carbohydrates / Y. Halpern, R. Riffer, A. Broido // J. Org. Chem. – 1973. – V.38. – P.204-209.
- 134. Pacheco, A.A.C. Intelligent approach to solvent substitution: The identification of a new class of levoglucosenone derivatives / A.A.C. Pacheco, J. Sherwood, A. Zhenova, C.R. McElroy, A.J. Hunt, H.L. Parker, T.J. Farmer, A. Constantinou, M. de Bruyn, A.C. Whitwood, W. Raverty, J.H. Clark // ChemSusChem. – 2016. – V.9. – P.3503-3512.
- 135. Мифтахов, М.С. Левоглюкозенон: свойства, реакции и использование в тонком органическом синтезе / М.С. Мифтахов, Ф.А. Валеев, И.Н. Гайсина // Успехи химии. – 1994. – Т.62. – С.922-936.
- 136. Comba, M.B. Levoglucosenone and its new applications: valorization of cellulose residues / M.B. Comba, Y.-h. Tsai, A.M. Sarotti, M.I. Mangione, A.G. Suárez, R.A. Spanevello // Eur. J. Org. Chem. – 2018. – P.590-604.
- 137. Davies, S.G. Asymmetric synthesis of *Sedum* alkaloids via lithium amide conjugate addition / S.G. Davies, A.M. Fletcher, P.M. Roberts, A.D. Smith // Tetrahedron. – 2009. – V.65. – P.10192-10213.

- 138. Bagal, Sh.K. Concise and highly selective asymmetric synthesis of acosamine from sorbic acid / Sh.K. Bagal, S.G. Davies, A.M. Fletcher, J.A. Lee, P.M. Roberts, P.M. Scott, J.E. Thomson // Tetrahedron Lett. – 2011. – V.52. – P.2216-2220.
- 139. Пилипенко, А.Н. Элеутезиды и их аналоги VII. Получение производных ментана из левоглюкозенона и (2*E*,4*E*)-гекса-2,4-диенилацетата по реакции Дильса–Альдера / А.Н. Пилипенко, Б.Т. Шарипов, Ф.А. Валеев // ЖОрХ. – 2014. – Т.50. – С.1516-1522.
- 140. Шарипов, Б.Т. Элеутезиды и их аналоги IV. Синтез базового (1*R*,5*R*,6*S*)-6-(1,3-дитиан-2-ил)-1-гидроксиэтил-5-метил-3-ена и его TBS-о-производного / Б.Т. Шарипов, А.А. Першин, А.Н. Пилипенко, Ш.М. Салихов, Ф.А. Валеев // ЖОрХ. – 2013. – Т.49. – С.1460-1468.
- 141. Hwu, J.R. The trimethylsilyl cationic species as a bulky proton. Application to chemoselective dioxolanation / J.R. Hwu, J. M. Wetzel // J. Org. Chem. – 1985. – V.50. – P. 3946-3948.
- 142. Шарипов, Б.Т. Элеутезиды и их аналоги VIII. Получение производных ментана из левоглюкозенона и (2*E*,4*E*)-6-метилгепта-2,4-диенилацетата по реакции Дильса–Альдера / Б.Т. Шарипов, А.Н. Пилипенко, Ф.А. Валеев // ЖОрХ. – 2014. – Т.50. – С.1642-1648.
- 143. Cui, Y. Unexpected regioselectivity in the synthesis of pyranonaphthoquinone via the Diels-Alder reaction / Y. Cui, H. Jiang, Z. Li, N. Wu, Z. Yang, J. Quan // Org. Lett. – 2009. – V.11. – P.4628-4631.
- 144. Evans, D.A. Stereoselective aldol reactions of chlorotitanium enolates. An efficient method for the assemblage of polypropionate-related synthons / D.A. Evans, D.L. Rieger, M.T. Bilodeau, F. Urpi // J. Am. Chem. Soc. 1991. V.113. P.1047-1049.
- 145. Paterson, I. The total synthesis of swinholide A. Part 2: A stereocontrolled synthesis of a C₁-C₁₅ segment / I. Paterson, J.D. Smith, R.A. Ward // Tetrahedron. 1995. V.51. P.9413-9436.

- 146. Bennani, Y.L. Syntheses of high specific activity 2,3- and 3,4-[3H]2-9-cis-retinoic acid / Y.L. Bennani, M.F. Boehm // J. Org. Chem. – 1995. – V.60. – P.1195-1200.
- 147. Olson, G.L. Intermediate compounds for the preparation of polyene aldehydes / G.L. Olson, Hoffmann La Roche. // US Patent. 1976. №3997529.
- 148. Shafizadeh, F. Base-catalyzed oligomerization of levoglucosenone / F. Shafizadeh,
 R.H. Furneaux, D. Pang, T.T. Stevenson // Carb. Res. 1982. V.100. P.303-313.
- 149. Валеев, Ф.А. Многоцелевой полифункциональный хиральный циклогексен / Ф.А. Валеев, И.Н. Гайсина, М.С. Мифтахов, Г.А. Толстиков // ЖОрХ. 1993. Т.29. С.205.
- 150. Валеев, Ф.А. Простаноиды LXV. Хиральные предшественники левугландинов из левоглюкозенона / Ф.А. Валеев, И.Н. Гайсина, Х.Ф. Сагитдинова, О.В. Шитикова, М.С. Мифтахов // ЖОрХ. – 1996. – Т.32. – С.1365-1370.
- 151. Davydova, A.N. Synthesis of chiral 2,3-cis-fused butan-4-olides from levoglucosenone–1,3-dienes Diels-Alder adducts / A.N. Davydova, A.A. Pershin, B.T. Sharipov, F.A. Valeev // Mendeleev Commun. – 2015. – V.25. – P.271-272.
- 152. Ward, D.D. Cycloaddition "4+2" reactions of levoglucosenone / D.D. Ward, F. Shafizadeh // Carb. Res. 1981. –V. 95. P.155-176.
- 153. Толстиков, Г.А. Простаноиды LVII. Синтез 9α,11α-дидезокси-9α,11αэтанопростагландина H₂ / Г.А. Толстиков, Ф.А. Валеев, И.Н. Гайсина, Л.В. Спирихин, М.С. Мифтахов //ЖОрХ. – 1992. – Т.28. – С.2072-2080.
- 154. Krow, G.R. The Baeyer-Villiger oxidation of ketones and aldehydes / G.R. Krow // Org. React. 1993. V.43. P.251.
- 155. Mora-Diez, N. The Baeyer-Villiger reaction: solvent effects on reaction mechanisms /
 N. Mora-Diez, S. Keller, J.R. Alvarez-Idaboy // Org. Biomol. Chem. 2009. –
 V.7. P.3682-3690.
- 156. Friess, S.L. Reactions of peracids. V. The reaction of substituted acetophenones with perbenzoic acid / S.L. Friess, A.H. Soloway // J. Am. Chem. Soc. – 1951. – V.73. – P.3968-3972.

- 157. Ogata, Y. Kinetics of the Baeyer-Villiger reaction of acetophenones with permonophosphoric acid / Y. Ogata, K. Tomizawa, T. Ikeda // J. Org. Chem. – 1978. – V.43. – P.2417-2419.
- 158. Thomas, P.J. A facile synthesis of bicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-trien-3-ol / P.J. Thomas, R.G. Pews // Synth. Commun. 1991. V.21. P.2335-2340.
- 159. Мифтахов, М.С. Необычная региоселективность в реакции Дильса-Альдера изопрена с левоглюкозеноном / М.С. Мифтахов, И.Н. Гайсина, Ф.А. Валеев // Изв. АН. Сер. хим. – 1996. – С.2047-2049.
- 160. Sarotti, A.M. DFT calculations induced a regiochemical outcome revision of the Diels-Alder reaction between levoglucosenone and isoprene / A.M. Sarotti, A.G. Suárez, R.A. Spanevello // Tetrahedron Lett. – 2011. – V.52. – P.3116-3119.
- 161. Давыдова, А.Н. Элеутезиды и их аналоги IX. Синтез С³-С⁸ элеутезидного блока из левоглюкозенона / А.Н. Давыдова, Б.Т. Шарипов, Ф.А. Валеев // ЖОрХ. – 2015. – Т.51. – С.1440-1448.
- 162. Цыпышева, И.П. Стереохимическая дифференциация в реакциях металлоорганических реагентов с левоглюкозеноном и некоторыми его дигидропроизводными / И.П. Цыпышева, Ф.А. Валеев, Е.В. Васильева, Л.В. Спирихин, Г.А. Толстиков // Изв. АН. Сер. хим. – 2000. – С.1240-1243.
- 163. Imamoto, T. Cerium chloride-promoted nucleophilic addition of Grignard reagents to ketones an efficient method for the synthesis of tertiary alcohols / T. Imamoto, N. Takiyama, K. Nakamura // Tetrahedron Lett. - 1985. - V.26. - P.4763-4766.
- 164. Liu, H-J. Organocerium compounds in synthesis / H-J. Liu, K-S. Shia, X. Shang, B-Y. Zhu // Tetrahedron. – 1999. – V.55. – P.3803-3830.
- 165. Шарипов, Б.Т. Раскрытие 1,6-ангидромостика в аддукте левоглюкозенона с изопреном и его производных / Б.Т. Шарипов, О.Ю. Краснослободцева, Л.В. Спирихин, Ф.А. Валеев // ЖОрХ. – 2010. – Т.46. – С.128-135.
- 166. Pojer, P.M. Methylthiomethyl ethers: Their use in the protection and methylation of hydroxyl groups / P.M. Pojer, S.J. Angyal // Aust. J. Chem. – 1978. – V.31. – P.1031-1040.

- 167. Martin-Lomas, M. Attempted synthesis of type-A inositolphosphoglycan mediators – synthesis of a pseudohexasaccharide precursor / M. Martin-Lomas, M. Flores-Mosquera, J.L. Chiara // Eur. J. Org. Chem. – 2000. – P.1547-1562.
- 168. Aitken, H.R.M. Synthesis of leptosin, a glycoside isolated from mānuka honey / H.R.M. Aitken, M. Johannes, K.M. Loomes, M.A. Brimble // Tetrahedron Lett. – 2013. – V.54. – P.6916-6919.
- 169. Fiandor, J. A facile regioselective 1-O-deacylation of peracylated glycopyranoses / J. Fiandor, M.T. Garcia-López, F. G. De Las Heras, P.P. Méndez-Castrillón // Synthesis. – 1985. – P.1121-1123.
- 170. Ionescu, C. Synthesis of a mannosyl-derived glycolipid / C. Ionescu, V. Barragan-Montero, J-L. Montero // Revista de Chimie (Bucharest, Romania). 2012. V.63. P.412-415.
- 171. Yoo, S-E. Reduction of organic compounds with sodium borohydride-copper(II) sulfate system / S-E. Yoo, S-H. Lee // Synlett. – 1990. – P.419-420.
- 172. Pretsch, E. Structure determination of organic compounds. Tables of spectral data /
 E. Pretsch, P. Bühlmann, M. Badertscher // Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag. –
 2009.
- 173. Шарипов, Б.Т. Ароматизация 2,2,5-триалкилзамещенных 2,5-дигидрофуранов и факторы их стабилизации / Б.Т. Шарипов, А.Н. Давыдова, Ф.А. Валеев. // ХГС. – 2018. – Т.54. – С.403-410.
- 174. Sharipov, B. T. Synthesis of sarcodictyin A analogue containing 14-methyl group and C(12)=C(13) bond in ring A from levoglucosenone / B. T. Sharipov, A. A. Pershin, F. A. Valeev // Mend. Commun. – 2017. – V. 27. – P.119-121.
- 175. Шарипов, Б. Т. Элеутезиды и их аналоги XI. Заключительный этап синтеза аналога саркодиктиина A с 14-метилциклогекс-12-еновым циклом A / Б. Т. Шарипов, А.А. Першин, Ш. М. Салихов, Ф.А. Валеев // ЖОрХ. – 2016. – T.52. – C.732-736.
- 176. D'Ambrosio, M. Isolation from the Mediterranean Stolonifern Coral Sarcodictyon roseum of Sarcodictyin C, D, E, and F, novel diterpenodic alcohols esterified by (E)- or (Z)-N(1)-methylurocanic acid. Failure of the carbon-skeleton type as a

classification criterion / M. D'Ambrosio, A. Guerriro, F. Pietra // Helv. Chem. Acta. – 1988. – V.71. – P.964.

- 177. Carter, R. Studies on the stereoselective synthesis of the marine antitumor agent eleutherobin / R. Carter, K. Hodgetts, J. McKenna, P. Magnus, S. Wren // Tetrahedron. – 2000. – V.56. – P.4367.
- 178. Chandrasekhar, S. Synthesis of C ring of eleutherobin / S. Chandrasekhar, Ch. Narsihmulu, V. Jagadeshwar, S. Shameem // Arkivoc. – 2005. – *iii*. – P. 92-98.
- 179. Krohn, K. Communication: furanoside C-glycosides from an o-methyl pyranoside: an unexpected β-hydroxy-1,3-dithiane rearrangement / K. Krohn, H. Heins // J. Carb. Chem. – 1991. – V.10. – P. 917-922.
- 180. Clarke, P. A racemic synthesis of an AB-ring system of hexacyclinic acid / P. A. Clarke, A. P. Cridland // Org. Lett. 2005. V.7. P.4221-4224.
- 181. Kim, K. Expedient one-pot synthesis of γ-hydroxybutenolides starting from Baylis-Hillman adducts: lactonization, isomerization, and aerobic oxidation of αmethylene-γ-hydroxyester / K. H. Kim, H. S. Lee, S. H. Kim, K. Y. Lee, J.-E. Lee, J. N. Kim // Bull. Korean Chem. Soc. – 2009. – V.30. – P.1012-1020.
- 182. Jahn, U. 4-(1-Haloalkyl)-3-nitrotetrahydrofurans as versatile scaffolds for the synthesis of diversely functionalized tetrahydrofurans / U. Jahn, D. Rudakov, P. G. Jones // Tetrahedron. – 2012. – V.68. P.447-463.
- 183. Xu, Q. Anionic ring expansion reactions of oxabicyclo[4.2.1]heptenones. An efficient entry into the carbon framework of oxygenated cembranoids / Xu Q. M. Weeresakare, J. D. Rainier // Tetrahedron. 2001. V.57. P.8029-8037.
- 184. Gao, X. Formation and ring-opening of 8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ones from (4+3)-cycloaddition of furan and chlorocyclopentanone derivatives / X. Gao, M. Harmata // Tetrahedron. 2013. V.69. P.7675-7682.
- 185. Mann, J. Synthesis and reactions of 2-aryl-8-oxabicyclo[3.2.1]oct-6-en-3-ones / J. Mann, P.D. Wilde, M.W. Finch // Tetrahedron. – 1987. – V.43. – P.5431-5441.
- 186. Araújo, N. Synthesis of chiral 2-furyl and 3-nitro-7-oxabicyclo[2.2.1]heptane derivatives from sugars / N. Araújo, M. V. Gil, E. Román, J. A. Serrano // Tetrahedron: Asymmetry. – 2009. – V.20. – P.1999.

- 187. McNally, J. J. Investigations into a mild Diels-Alder approach to 6-substituted quinazoline-2,4-dione derivatives / J. J. McNally, J. B. Press // J. Org. Chem. – 1991. – V.56. – P.245-251.
- 188. Wu, Y.-K. Experimental and computational studies on interrupted Nazarov Reactions: exploration of umpolung reactivity at the α-carbon of cyclopentanones / Y.-K. Wu, C. R. Dunbar, R. McDonald, M.J. Ferguson, F.G. West // J. Am. Chem. Soc. – 2014. – V.136. – P.14903-14911.
- 189. Шарипов, Б.Т. Синтез и фунгицидная активность метилсульфанилметиловых эфиров производных левоглюкозенона / Шарипов Б.Т., Давыдова А.Н., Рябова А.С., Галимзянова Н.Ф., Валеев Ф.А. // ХГС.- 2019. - Т.55. - С.31-37.
- 190. Takano, S. Enantiodivergent route to both enantiomers of β-santalene and *epi*-β-santalene from a single chiral template / S. Takano, K. Inomata, A. Kurotaki, T. Ohkawa, K. Ogasawara // J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1987. P.1720-1722.
- 191. Ortuho, R.M. Chiral butenolides as dienophiles in Diels-Alder cycloadditions / R.M. Ortuho, J. Corbera, J. Font // Tetrahedron Lett. – 1986. – V.27. – P.1081-1084.
- 192. Batllori, R. Diels-Alder cycloadditions of chiral butenolides with cyclopentadiene: endo/exo selectivity / R. Batllori, J. Font, M. Monsalvatje, R.M. Ortao, F. Sanchez-Ferrando // Tetrahedron. – 1989. – V.45. – V.1833-1838.
- 193. Халилова, Ю.А. Элеутезиды и их аналоги. III. Взаимодействие Red-Al с соединениями, содержащими γ-оксиранилнитрильный фрагмент / Ю.А. Халилова, О.Ю. Доронина, Б.Т. Шарипов, Л.В. Спирихин, Ф.А. Валеев // ЖОрХ. 2013. Т.49. С.1002-1010.