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

(Hauser

Тагиров Артур Ринатович

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

02.00.03 – Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени кандидата химических наук

> Научный руководитель: кандидат химических наук, доцент Файзуллина Лилия Халитовна

 $V \varphi a - 2020$ 

## оглавление

	Стр.
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	3
ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	9
Синтез биологически активных лактонов на основе углеводов	
1.1 Хиральные матрицы из углеводов	10
1.1.1 Наиболее популярные углеводные субстраты в синтезе лактонов	10
1.1.2 Синтез лактона Прелога-Джерасси.	12
1.2 Использование матриц на основе углеводов в синтезе лактонов	13
1.2.1 Реакция Виттига	14
1.2.2 Реакция метатезиса	31
1.3 Левоглюкозенон в синтезе лактонов	42
1.3.1 Пяти и шестичленные лактоны на основе левоглюкозенона	42
1.3.2 Лактоны среднего и большого размеров цикла на основе левоглюкозенона	45
ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	48
2.1 Левоглюкозенон в синтезе хирального бензононано-9-лактона	48
2.2 Дифференциация кетогрупп в аддуктах Михаэля левоглюкозенона и	
циклогексанона	51
2.5 Кросс-альдольные реакции левоглюкозенона и его производных с циклогексенолэфиром	56
2.4 Раскрытие 1,6-ангидромостика с избирательным восстановлением ацетальной функции в левоглюкозеноне и его производных	61
2.5 Полукеталь 29 как хиральное вспомогательное соединение	65
2.6 Синтез нонано-9-лактона, аннелированного с б-лактонным циклом	70
2.7 Результаты биологических испытаний лактонов, полученных из левоглюкозенона	75
ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	78
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	126
ВЫВОДЫ	127
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	128

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

*i*-Pr – *изо*-пропил ТИБА – триизобутилалюминий Bn – бензил Bz – бензоил Ph-фенил Ру – пиридин Tf – трифторметансульфонил Ms-метансульфонил Im – имидазол Ts – тозил CSA – камфорсульфокислота DME – 1,2-диметоксиэтан DBU-1,8-диазобицикло[5.4.0]ундец-7-ен DIBAL – диизобутилалюминий гидрид DMAP - 4-N, Nдиметиламинопиридин DMF – диметилформамид DMSO – диметилсульфоксид TBS – *трет*-бутилдиметилсилил HMDS – гексаметилдисилилазид LDA – лития диизопропиламид Ni/Ra, Ni-Ra – никель Ренея РСС – пиридиния хлорхромат PDC – пиридиния дихромат РРТЅ – пиридиния *пара*-толуолсульфонат *p*-Ts-*napa*-толуолсульфонил

ТВАГ-тетра-нбутиламмонийфторид ТМG – 1,1,3,3-тетраметилгуанидин ТНF – тетрагидрофуран TES – триэтилсилил TFA – трифторуксусная кислота TMS – триметилсилил TBS – диметил-*трет*-бутилсилил НМРА- гексаметилфосфортриамид МЕК – бутанон-2 DMFA – диметилформамид ТРР – трифенилфосфин BBN – боробицикло[3.3.1]нонан ТВАІ – *трет*-бутиламмонийиодид DMP – 2,2-диметоксипропан ТРАР-перрутенотетрапропил аммоний ТЭБАХтриэтилбензил аммоний хлорид DCC-N,N'-дициклогексил карбодиимид IBX – 2-иодоксибензойная кислота РМВ – пара-метоксибензил NBS – n-бромсукцинимид триизобутилаллюминий ТИБА \_ гидрид **DIPEA** – диизопропилэтиламин МОМ – метоксиметил

#### **ВВЕДЕНИЕ**

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

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

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

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

Степень разработанности темы. Левоглюкозенон – бициклический енон углеводной природы, помимо этой сопряженной системы, содержит альдегидную функцию, защищенную виц-диольной группировкой. Установлено, что небольшая функционально насыщенная молекула высокореакционноспособна в реакциях Дильса-Альдера, 1,2- и 1,4-присоединения и вступает во многие превращения, характерные алкенам и карбонильным соединениям. Эти реакции хорошо разработаны и используются при получении хиральных матриц в синтезах природных соединений. Единичные попытки получения аддуктов Михаэля левоглюкозенона и α-метилциклогексанона оказались неудачными и по этой причине химия этих производных левоглюкозенона мало изучена. В нашей лаборатории удалось разработать эффективные способы получения аддуктов Михаэля левоглюкозенона и циклоалканонов; следующим этапом исследований в данной области является изучение свойств и раскрытие синтетического потенциала этих соединений.

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

5

#### Основные задачи данного исследования.

1. Дифференциация кетогрупп в аддуктах Михаэля левоглюкозенона и циклогексанона.

2. Разработка способов внутримолекулярной альдольной конденсации.

3. Разработка новых методов раскрытия 1,6-ангидромостика в левоглюкозеноне и его производных.

4. Использование производных аддуктов Михаэля левоглюкозенона и циклогексанона как новых хиральных вспомогательных соединений.

5. Синтез нонано-9-лактонов конденсированных с ароматическим и δлактонным фрагментами.

Научная новизна. Разработаны способы дифференциации кетогрупп в аддуктах Михаэля левоглюкозенона и циклогексанона. Предложен новый способ раскрытия 1,6-ангидромостика с избирательным восстановлением ацетальной функции в левоглюкозеноне и его производных. Разработаны условия каскадной реакции «1+2» - Михаэля-Мукаямы левоглюкозенона и енолсилилового эфира циклогексанона, реализация которой оказалась возможной благодаря содействию фрагмента промежуточном Михаэля шиклогексанонового В аддукте нуклеофильной атаке 2-ой молекулой енолэфира по ацетальному центру. Разработаны условия реакции внутримолекулярного кросс-сочетания аддуктов Михаэля левоглюкозенона и циклогексанона. В направлении синтеза практически важных биологически активных лактонов, конденсированных с ароматическим фрагментом, осуществлен синтез бензононано-9-лактона с использованием аддуктов Михаэля левоглюкозенона и тетралона. Предложен новый способ получения хиральных виц-диолов путем алкилирования гликолевого альдегида, защищённого по гидроксильной группе в виде смешанного кеталя - 2-[(4a'S,6a'S,10a'R,10b'R)-октагидроспиро[1,3-диоксолан-2,2'-пирано[2,3-*c*]хромен]-6а'(1'Н)-илокси]этанола - с последующим выделением антиподов виц-диолов. Разработаны методы модификации углеводного остатка в производных аддуктов Михаэля левоглюкозенона и циклогексанона в б-лактон с получением его аннелированного с нонанолидом производного.

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

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

#### Положения выносимые на защиту:

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

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

<u>Степень достоверности</u> обеспечена тщательностью проведения эксперимента и применением современных физико-химических методов

7

исследования структур. Строение всех впервые полученных веществ доказано методами <sup>1</sup>H-, <sup>13</sup>C- ЯМР, ИК-спектроскопии, в том числе с привлечением двумерных гомо- и гетероядерных экспериментов ( $^{1}H^{-1}H$  COSY,  $^{1}H^{-1}H$  NOESY,  $^{1}H^{-13}C$  HMBC,  $^{1}H^{-13}C$  HSQC), масс-спектрометрии и метода PCA.

**Апробация работы.** Материалы диссертационной работы доложены на XXVIII Международной научно-технической конференции «Химические реактивы, реагенты и процессы малотоннажной химии» (г. Уфа, 2014 г.), IX Всероссийской научной интернет-конференции «Интеграция науки и высшего образования в области био- и органической химии и биотехнологии»(г. Уфа, 2015 г.), X Всероссийской научной интернет-конференции «Интеграция науки и высшего образования в области био- и органической химии и биотехнологии» (г. Уфа, 2015 г.), II Всероссийской научной интернет-конференции «Интеграция науки и высшего образования в области био- и органической химии и биотехнологии» (г. Уфа, 2016 г.), II Всероссийской молодежной конференции "Достижения молодых ученых химические науки" (Уфа, 2017г.).

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

<u>Личный вклад автора</u> 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.

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

<u>Благодарность.</u> 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

#### Синтез биологически активных лактонов на основе углеводов

Лактоны являются одним из распространённых классов природных соединений. Они найдены во многих природных источниках и имеют разнообразную структуру с размерами циклов кольца от 4-х до 60-членных. Основная причина интереса к этому классу веществ связана с тем, что лактонный фрагмент присутствует в структуре многих природных и синтетических соединений, проявляющих широкий спектр биологической активности. Более того, этот фрагмент вносит значительный вклад в профиль их биологической активности. Наиболее важным практическим приложением лактонов является фармацевтическая промышленность.

Чаще встречаются β-лактоны, затем γ- и δ-лактоны, классические и неклассические макролиды, полиеновые антибиотики, спиро-макролиды и макролактоны. На их основе созданы такие известные препараты как Орлистат – ингибитор липаз, Эритромицин – антибиотик группы макролидов, Такролимус – иммунодепрессант, Нистатин – противогрибковое средство, Амфотерицинз – полиеновый макроциклический антибиотик с противогрибковой активностью, Ивермек – антипаразитарный препарат и многие другие. Лактоны также известны как душистые вещества, которые широко используются в парфюмерии. Наиболее известным примером являются мускусные одоранты.

Другой важной причиной большого внимания, уделяемого химиками природным лактонам, является их привлекательность в качестве источника хиральных матриц и синтетических блоков, часто используемых в органическом синтезе.

Большинство замещённых лактонов хиральны и биологическое действие, как правило, в значительной степени зависит от их стереохимического строения, что в синтезе обеспечивается использованием таких исходных веществ, которые содержат необходимое количество асимметрических атомов углерода требуемой конфигурации. Для этих целей в органическом синтезе широко используются углеводы благодаря их широкой доступности, дешевизне, возобновляемости и экологической безопасности.

В данном литературном обзоре собраны сведения по синтезу карбоциклических соединений и лактонов различных размеров циклов из углеводов.

## 1.1 Хиральные матрицы из углеводов

## 1.1.1 Наиболее популярные углеводные субстраты в синтезе лактонов

Для синтеза природных и биологически активных соединений, в частности лактонов удобным хиральным субстратом является глюкоза и ее производные. На схеме 1.1 показаны основные синтоны, используемые в многочисленных синтезах биологически активных веществ, полученные из D-глюкозы 1: диацетонид 2, гликаль 3 [1], δ-лактон 4 [2], лактон Прелога-Джерасси 5.





*Реагенты и условия:* a) Me<sub>2</sub>CO, ZnCl<sub>2</sub>; b) Ac<sub>2</sub>O; c) Br<sub>2</sub>/P; d) Zn/AcOH; e) Br<sub>2</sub>, Ba(OBz)<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O.

Для превращения глюкозы в синтон целевого лактона необходимо решить две важные проблемы:

а) модификация углеродного скелета – укорочение углеродной цепи, введение разветвлений и удлинение цепи;

б) операция с функциональными группами – обращение конфигурации гидроксильных групп, замена их другими заместителями или функциональными группами, селективные постановки и удаление защитных групп.

Так, диацетонид 2 был получен обработкой D-глюкозы  $ZnCl_2$  в ацетоне, гликаль 3 в 3 стадии из соединения 1. На первой стадии проводили ацетилирование с получением пентаацетата D-глюкозы, далее нуклеофильное замещение привело к бромиду у аномерного центра, и последняя стадия обработки Zn в AcOH приводила к ненасыщенному ацетату 3.

Альдонолактон **4** получают селективным аномальным окислением бромом. Реакция проходит через стадии раскрытия пиранового цикла, окисления до кислоты с последующей этерификацией в δ-лактон (схема 1.2):

#### Схема 1.2



Также были разработаны методы аэробного окисления незащищенных альдоз с помощью гетерогенных катализаторов, включая Pd/C, Au/C или комбинацией Bi-Pd/C [3, 4, 5, 6], реагентов хрома (VI) [7], на окислительных системах на основе ДМСО [8, 9]. Ферментативное окисление глюкозы 1, наиболее предпочтительное для промышленного способа получения δ-D-глюконолактона 4 действием ферментов бактерий рода *Pseudomonas* или *Gluconobacter* и грибов вида *Aspergillus niger* описано в работе [10]. Преимущество данного окисления заключается в удобстве выделения практически важного лактона 4 методом кристаллизации.

### 1.1.2 Синтез лактона Прелога-Джерасси

Метод синтеза лактона Прелога-Джерасси 5 описан в [11], ключевая стадия в котором состоит в перегруппировке Кляйзена С-гликозидов (схема 1.3). Исходным веществом для синтеза был выбран 4,6-О-бензилиден-D-аллаль 6, полученный из гликаля 3 в 2 стадии снятием ацетатов действием MeONa в MeOH и обработкой BzCl [12].





Реагенты и условия: a) MeONa, MeOH; b) BzCl; c)  $(EtCO)_2O$ , Py, DMAP; d) LiHMDS/THF, TBSCl/HMPA; e) PhH, H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>, CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>; f) H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>; g) TBSCl/Py; h) PDC; i) Me<sub>2</sub>CuLi; j) Ph<sub>3</sub>PCH<sub>2</sub>; k) PtO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>; l) Bu<sub>4</sub>NF; m) TsCl/Py; n) NaI/MEK; o) AgF/Py; p) O<sub>3</sub>; q) LiOH/MeOH - H<sub>2</sub>O.

Соединение 6 ацилировали пропионовым ангидридом, получившийся пропионат 7 енолизацией селективно защитили в виде **TBS-**эфира **30**. Перегруппировку Кляйзена в енолэфире 8 осуществили в классических условиях 10% раствора HCl, и полученную кислоту этерифицировали действием диазометаном. Дальнейшие стадии снятия бензилиденовой группы, защита первичной и окисление вторичной гидроксильных групп привели к енону 10. Присоединение диметилкупрата лития к енону 10 дало кетон 11, метиленирование действием Ph<sub>3</sub>PCH<sub>2</sub> и последующее гидрирование терминальной двойной связи 13. ТВЅ-защиты, дало соединение Снятие тозилирование первичной

гидроксильной группы и нуклеофильное замещение в соединении **13** привело к иодиду **14**, обработка которого фторидом серебра дала олефин **15**. Последующие стадии озонирования и гидролиза сложноэфирной группы привели к лактону Прелога-Джерасси **5**.

Другой подход к синтезу лактона Прелога-Джерасси из α-D-пиранозида, нашедшего применение в синтезе мультистриатина, описан в [13].

Так, метиленирование енона 16 (схема 1.4) [14] и последующее гидрирование образовавшегося диена 17 привели к смеси тритилов 18а,6 в соотношении 4:1, из которой после снятия тритильной защиты хроматографически был выделен спирт 19. Окисление спирта 19 до альдегида 20, обработка реактивом Гриньяра, окисление полученного вторичного спирта до кетона 21, присоединение в условиях реакции Виттига действием Ph<sub>3</sub>P=CHOMe и гидролиз привели к смеси альдегидов 22а,6. Дальнейшее окисление этой смеси дало смесь эпимеров: лактон Прелога-Джерасси 5 и лактон 5а в соотношении 3:2 соответственно.

Схема 1.4



*Реагенты и условия*: a) PhPCH<sub>2</sub>/PhH; b) H<sub>2</sub>, Pd/C; c) PCC/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; d) MeLi; e) Ph<sub>3</sub>P=CHOMe; f) H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>; g) H<sub>2</sub>CrO<sub>4</sub>.

#### 1.2 Использование матриц на основе углеводов в синтезе лактонов

Синтезы лактонов из хиральных синтонов моносахаридов представляют с собой многостадийные последовательные реакции. Среди множества превращений мы остановимся на реакциях Виттига и метатезиса.

## 1.2.1 Реакция Виттига

Реакция Виттига, открытая в 1954 г., широко используется в синтезе различных природных соединений по сей день.





Механизм реакции Виттига заключается в нуклеофильном присоединении илида 23 к карбонильному соединению 24 с образованием бетаина 25, который вследствие свободного вращения вокруг С-С-связи может переходить в конформер 26. Последний способен быстро и обратимо изомеризоваться, образуя четырехчленный оксафосфетановый цикл 27. Элиминирование оксида трифенилфосфина 29 приводит к образованию Z-изомера целевого алкена 28. Изомеризация бетаина 26 в оксафосфетан 27 является лимитирующей стадией реакции (схема 1.5).

Схема 1.6



Реакция Виттига была использована в синтезе (–)-клистенолида **30** [15], проявляющего антибактериальную в отношении *Staphylacoccus aureus*, *Bacillus anthracis* и противогрибковую в отношении *Candida albicans* [16] активности. Анализ ретросинтетической схемы 1.6 показал, что ключевой стадией является олефинирование по Стиллу – Геннари с последующий этерификацией, удобным исходным субстратом для этого является диацетонид глюкозы **2**.

Так, диацетонид глюкозы 2 был подвергнут селективному снятию ацетонидной защиты с получением триола **33** (схема 1.7).



*Реагенты и условия:* a) 60% AcOH; b) Bu<sub>2</sub>SnO, MeOH, BzCl, диоксан; c) Ac<sub>2</sub>O, Py, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; d) TFA:H<sub>2</sub>O (2:1); e) NaIO<sub>4</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CO,H<sub>2</sub>O; f) MeO<sub>2</sub>CCH<sub>2</sub>P(O)(OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, NaH, THF.

Дальнейшие последовательные стадии селективной защиты первичной гидроксильной группы обработкой триола **33** Bu<sub>3</sub>SnO в метаноле, затем BzCl в диоксане, ацилирование вторичных гидроксильных групп и снятия второй ацетонидной защиты приводили к дигидроксифуранозе **34**.

Периодатное расщепление двухосновного спирта **34** действием NaIO<sub>4</sub> в смеси ацетон-вода давало альдегид **31**, который подвергали олефинированию по Стиллю – Геннари – частному случаю олефинирования по Виттигу [17] действием трифторэтилфосфониевым эфиром. Реакция протекала через стадию образования

интермедиата **В** и сопровождалась спонтанной внутримолекулярной этерификацией с получением (–)–клистенолида **30**, идентичного природному образцу.

Реакция Виттига использовалась в синтезе двенадцатичленного макролидного антибиотика метимицина **35**. Анализ ретросинтетической схемы 1.8 показал, что синтез можно реализовать через синтоны **36** и **37**. Удобным исходным субстратом для получения синтетического блока **37** является лактон Прелога-Джерасси **5** [18], а для синтона **36** - диацетонид **2**.

Схема 1.8



Синтез производного **36** был осуществлен двумя путями (схемы 1.9,1.10) из соединения **2**. Первый путь заключался (схема 1.9) в проведении последовательных стадий снятия 5,6-О-изопропилиденовой группы, периодатного расщепления с получением альдегида **38**.

Обработка альдегида **38** Ph<sub>3</sub>P=CH<sub>2</sub> по реакции Виттига с целью наращивания цепи, привела к олефину **39**. Последующее гидрирование экзоциклической двойной связи в соединении **39** дало дидезоксифуранозу **40**. Окисление вторичной гидроксильной группы в гидроксипроизводном **40** до кетона **41** осуществили действием  $KIO_4/K_2CO_3$ ,  $RuO_2$ , реакция последнего с метилмагнийиодидом протекала стереоселективно с экзо-стороны бициклической системы и приводила к фуранозе **42**.



**Реагенты и условия:** a) AcOH - H<sub>2</sub>O; b) NaIO<sub>4</sub>; c) Ph<sub>3</sub>P=CH<sub>2</sub>; d) H<sub>2</sub>, Ni-Ra; e) RuO<sub>2</sub>; NaIO<sub>4</sub>; f) MeMgI; g) NaH, BnBr/DMFA; h) H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>; i) Pb(OAc)<sub>4</sub>.

Бензилирование соединения 42, снятие изопропилиденовой защитной группы приводили к диолу 43. Расщепление виц-диолов тетраацетатом свинца завершалась получением бензоксиальдегида 44, обладающего необходимой конфигурацией углеродной цепи синтона 36 в синтезе метимицина 35.

Другой путь синтеза синтона **36** (схема 1.10) начинается с построения необходимой *R*-конфигурации при C<sup>10</sup> молекулы метимицина.

Схема 1.10



**Реагенты и условия:** a)  $RuO_2$ ;  $NaIO_4$ ; b) MeMgI; c) AcOH-H<sub>2</sub>O; d) TsCl/Py; e) MeONa; f) (H<sub>2</sub>N)<sub>2</sub>CS/MeOH; g) Ni-Ra/EtOH.

Для этого гидроксильную группу диацетонида глюкозы 2 окислили до кетона, который обработали MeMgI и получили спирт 45. Дальнейшие стадии снятия одной ацетонидной защитной группы, тозилирования первичной гидроксильной группы, и обработка гидрокситозилата MeONa дали эпоксид 46.

Реакция оксирана **46** с тиомочевиной привела к тиирану **47**. Десульфуризация последнего действием Ni/Ra завершалась получением соединения **42**, которое аналогично методу, описанному выше, было трансформировано в синтон **44** для синтеза метимицина **35**.

Завершающие стадии полного синтеза метимицина изображены на схеме 1.11.

Схема 1.11



*Реагенты и условия:* a) SOCl<sub>2</sub>; b) *t*-BuSTl; c) KOH; d) TBS-Im/DMF; e) Im<sub>2</sub>CO; f) Ph<sub>3</sub>PCH<sub>2</sub>; g) H<sub>2</sub>, Pd/C, MeOH; h) (CF<sub>3</sub>COO)Hg; i)TFA/THF - H<sub>2</sub>O; j) лутидин/CHCl<sub>3</sub>; k) MeOH, Et<sub>3</sub>N.

Карбоксильная Прелога-Джерасси была группа лактоне 5 В трансформирована в карбоксилат 48. Дальнейшие стадии раскрытия лактонного вторичной гидроксильной защита группы обработка кольца, И карбонилдиимидазолом кислоты 49 привели к имидазолиду 50, реакция последнего с метилентрифенилфосфораном завершилась получением фосфорана 51, ключевая реакция Виттига которого с альдегидом 44 приводила к альдегиду 52. Последующая стадия снятия бензильной защиты в метаноле в присутствии Pd/C сопровождалась гидролизом формильной группы с образованием виц-диола **53**. Полученный тиоэфир **53** является специфическим ацилирующим агентом [19, 20], обработка которого при высоком разбавлении (CF<sub>3</sub>COO)Hg приводила к лактонизации. Снятием силильной защиты был получен метинолид **54**, идентичный полученному из природного метимицина.

Завершающей стадией полного синтеза метимицина является гликозилирование, которое осуществлялось обработкой метинолида 54 гидробромидом 2-О-ацетил-а-D-дезозаминилбромида 55. Образовавшаяся смесь гликозидов в соотношении 5:1 была дезацилирована и хроматографически разделена. Основной компонент смеси – β-аномер – представляет собой синтетический метимицин 35, показавший 100% активность на одном из штаммов стрептококков.

Реакция Виттига использовалась в синтезе (+)–синаргентолида А 56, который обладает цитотоксической, противогрибковой и антимикробной активностями. Впервые соединение 56 было выделено из цветкового растения *Syncolostemon argenteus*.

Схема 1.12



Ретросинтетический анализ (+)-синаргентолида А 56 показал, что удобным исходным субстратом для его синтеза является D-1,5-глюконолактон 4 (схема 1.12).

δ-Лактон **4** был последовательно обработан MeOH в присутствии p-TsOH, затем 2,2-диметоксипропаном [21], дальнейшее восстановление сложноэфирной группы LiAlH<sub>4</sub> приводило к диолу **57** (схема 1.13). Последний был подвергнут восстановительному элиминированию [22] с получением олефина **58**. Гидроборирование соединения **58** с использованием 9-BBN [23] приводило к первичному спирту **59** с выходом 78%. Последующие стадии защиты первичной гидроксильной группы BnBr, снятия изопропилиденовой защиты действием PPTS в MeOH, тозилирования и полного детозилирования дали спирт **62**, который перевели в TBS-эфир **63** с выходом 96%.





**Реагенты и условия:** a) TPP, Im, I<sub>2</sub>; b) 9-BBN, THF; c) NaH, BnBr, TBAI; d) PPTS, MeOH; e) Et<sub>3</sub>N, Bu<sub>2</sub>SnO, TsCl, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; f) LiAlH<sub>4</sub>, THF; g) TBSOTf, лутидин/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Снятие бензильной защиты в силане **63** гидрогенолизом (схема 1.14) приводило к спирту **64**, окисление которого по Сверну дало альдегид **65**. Реакция Виттига соединения **65** с Ph<sub>3</sub>PCHCOOEt в бензоле при кипячении завершилась получением ненасыщенного эфира **66** с выходом 93%.

Дальнейшие стадии восстановления DIBAL сложного эфира **66**, окисления 2йодоксибензойной кислотой полученного спирта **67**, присоединения аллильного фрагмента по Брауну [24], присоединения хлорангидрида акриловой кислоты завершились получением акрилата **69**. Ненасыщенное соединение **69** было циклизованно в условиях реакции метатезиса с применением катализатора Граббса 1 поколения [25], что приводило к получению лактона **70**. Снятие ацетонидной защиты и последующее ацелирование последнего завершали синтез целевого (+)–синаргентолида А **56**.





Реагенты и условия: a)  $H_2$ ,  $Pd(OH)_2$ ; b) (COCl)<sub>2</sub>, DMSO,  $Et_3N$ ,  $CH_2Cl_2$ ; c)  $Ph_3PCHCOOEt$ ,  $C_6H_6$ , NaH, BnBr, TBAI; d) DIBAL,  $CH_2Cl_2$ ; e) IBX,  $CH_2Cl_2$ , DMSO; f) (+)-lpc<sub>2</sub>B, LiAlH<sub>4</sub>, THF; g)  $C_2H_4COCl$ ,  $Et_3N, CH_2Cl_2$ ; h) катализатор Граббса 1 поколения,  $CH_2Cl_2$ ; i) HCl, THF; j)Ac<sub>2</sub>O,  $Et_3N$ ,  $CH_2Cl_2$ .

Авторы работы [26] использовали реакцию Виттига в синтезе прелактона-V 80 (схема 1.15), являющегося важным предшественником в биосинтезе поликетидных антибиотиков и служащего строительным блоком для синтеза более сложных структур [27, 28]. В качестве исходного соединения выступал диацетонид D-глюкозы 2.

Так, диацетонглюкоза 2 была окислена PDC до кетона 71. Реакция Виттига кетона 71 с фосфораном из PPh<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>I приводила к олефину 72. Дальнейшие стадии селективного снятия изопропилиденовой защиты с использованием силикагеля, обработанного фосформолибденовой кислотой (PMA/SiO<sub>2</sub>) [29], периодатного расщепления с восстановлением соответствующего альдегида in situ NaBH<sub>4</sub>, стереоселективного гидрирования приводили к спирту 75. Тозилирование и полное детозилирование соединения 74 дало диметиловое производное 77. Снятие ацетонидной защиты в ацетале 77, восстановление фуранового цикла обработкой LiAlH<sub>4</sub> завершалось образованием триола **79**. Периодатное расщепление вицинальних гидроксильных групп в спирте 79 и лактонизация in *situ* с EtOAc в присутствии HMDSLi с выходом 62% приводили к шестичленному (–)-прелактону V **80**.



*Реагенты и условия:* a) PDC, Ac<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; b) CH<sub>3</sub>PPh<sub>3</sub>I, n-BuLi, THF; c) 1 mol% PMA/SiO<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>CN; d) NaIO<sub>4</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; e) NaBH<sub>4</sub>, MeOH; f) H<sub>2</sub>, 10% Pd(OH)<sub>2</sub>, EtOAc; g) TsCl, Et<sub>3</sub>N, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; h) LiAlH<sub>4</sub>, THF; i) 30% AcOH; j) LiAlH<sub>4</sub>, THF; k) NaIO<sub>4</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; l) EtOAc, HMDSLi, THF.

Реакция Виттига применялась также в синтезе (–)–каллиспонгиолида **81** [30], основателя нового класса цитотоксических веществ, выделенного из морских губок рода *Callyspongia* [31].

Схема 1.16



Каллиспонгиолид **81** было решено синтезировать через промежуточные ключевые синтоны: лактон **82** и олефин **83** (схема 1.16). Для получения синтона **83** необходимо получить пероксид **84** по известной в литературе методологии [32], в которой описан способ трансформации бициклических пероксидов при обработке FeSO<sub>4</sub> в присутствии Cu(OAc)<sub>2</sub>. Исходным субстратом был выбран бутенолид **85**, синтезированный из целлюлозы через стадии пиролиза и окисления по Байеру-Виллигеру [33].

Лактон **85** был защищен в виде TBS-эфира **86** (схема 1.17), 1,4присоединение Me<sub>2</sub>CuLi и последующее алкилирование 3-хлор-2-(иодметил)-1пропана **92** [34] приводили к аллилхлориду **87**.





Реагенты и условия: a) TBSCl, Im, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; b) CuI, MeLi, Et<sub>2</sub>O; c) LDA, **92**, THF; d) (S)-**94**, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, **93**, THF; e) MeLi, Et<sub>2</sub>O; f) PPTS, THF; g) (Ph<sub>3</sub>P)<sub>3</sub>RhCl, H<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; h) O<sub>3</sub>, PPh<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; i) CH<sub>3</sub>PPhBr, n-BuLi, THF; j) LiAlH<sub>4</sub>, THF; k) NaIO<sub>4</sub>, NaHCO<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; l) EtOAc, HMDSLi, THF.



Рисунок 1.1 – Иридиевый комплекс Крише

Наращивание осуществляли каталитическим асимметричным цепи присоединением производного цитронеллола 93 [35] к хлорпроизводному 87 с иридиевого Крише использованием хирального комплекса (S)-**94** [36]. Последующие стадии присоединения MeLi к у-лактону 88, ацетализации и гидрирования двойной связи в полученном ацетале в присутствии катализатора Уилкинсона приводили к бициклу 89. Соединение 89 было подвергнуто озонированию с получением соответствующего альдегида 90. Реакция Виттига альдегида 90 с  $Ph_3PCH_2$  завершалась образованием олефина 91.

Схема 1.18



*Реагенты и условия:* a) 50% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, PPTS, CH<sub>3</sub>CN; b) Cu(OAc)<sub>2</sub>, FeSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O, MeOH, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>; c) Pd(OAc)<sub>2</sub>, CuCl<sub>2</sub>, CO, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; d) LDA, THF; e) ClSO<sub>2</sub>NCO, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, HF/Py.

Реакция соединения **91** в 50% водном растворе  $H_2O_2$  в присутствии каталитического количества PPTS (схема 1.18) и последующая обработка *in situ* образовавшегося интермедиата **95** FeSO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O в присутствии Cu(OAc)<sub>2</sub> приводила к диолу **96** с общим выходом 21% на соединение **89**. Затем использовался каскадный вариант циклизации по Даю [37] для получения бициклов **97а,b**.

Медленное добавление диена **96** при 40°С к суспензии CuCl<sub>2</sub> в дихлорэтане, содержащем 10 мол. % Pd(OAc)<sub>2</sub> в атмосфере СО приводило к смеси эпимерных макролактонов **97а,6** при C<sup>3</sup> в соотношении 6:4.



Расщепление кислородного мостика в диастереомерах **97а,6** проводили обработкой LDA при -78°C, последующая обработка сырой смеси CISO<sub>2</sub>NCO в 20% водном растворе THF и дальнейшее добавление комплекса HF/Py дает гидроксиуретан *E*-**98** в виде *E*,*E* - стереоизомера. Последний был изомеризован в предпочтительный **Z**-**98** с выходом 55% облучением ультрафиолетом (схема 1.19).

Лактон **Z-98** был окислен по Сверну (схема 1.20) до соответствующего альдегида, который далее по реакции Виттига обработали триметилсилилтрифенил(проп-2-ин-1-илиден)- $\lambda$ -фосфаном **100** и в продукте *in situ* снимали силильную защиту с получением енина **99**. Присоединение винилйодида **101** к ацетиленовому производному **99** по методу Соногашира [38] завершило синтез (–)-каллиспонгиолида **81**.

Схема 1.20



*Реагенты и условия:* а) (COCl)<sub>2</sub>, DMSO, (*i*-Pr)<sub>2</sub>NEt, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; b) **100**, KHMDS, THF, AcOH, TBAF; c) **101**, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, CuI, пирролидин, толуол.

Реакция Виттига была использована для получения ключевого интермедиата в синтезе 24-членного макролидного антибиотика макролактина S **102** [39], где ключевой фрагмент C<sub>10</sub>-C<sub>24</sub> получен из диацетонида D-глюкозы **2** (схема 1.21).



Фуран **107** получили в 2 стадии с общим выходом 63% из соединения **2** обработкой Tf<sub>2</sub>O, DBU и гидрированием образовавшегося олефина на Ni/Ra [40] (схема 1.22).

При обработке 50% раствором AcOH-H<sub>2</sub>O соединения **107** проходило селективное снятие ацетонидной защитной группы с получением виц-диола **108**, который при периодатном расщеплении давал соответствующий альдегид.

Далее альдегид был подвергнут нуклеофильному присоединению этинил(триметил)силана в присутствии MgBr<sub>2</sub>·Et<sub>2</sub>O с хелатным контролем, что приводило к диастереомерной смеси неразделимых пропаргиловых спиртов **109а,6** в соотношении 87:13 соответственно. Бензилирование спиртов **109а,6** ВnBr в присутствии NaH давало десилилированные бензиловые эфиры **110** и **111**, которые разделяли хроматографически.

Изомерный бензилат 110 обрабатывали LiHMDS и далее TMSCl с получением соответствующего силана, дальнейшее снятие ацетонидной защиты действием CH<sub>3</sub>COOH-H<sub>2</sub>O приводило к полуацеталю 112. Олефинирование по Виттигу полуацеталя 112 с использованием этил(трифенилфосфоранилиден)ацетата привело к α,β-ненасыщенному сложному эфиру 113. Защита диолов 2,2-диметоксипропаном в присутствии каталитических количеств *p*-TsOH дала соответствующее изопропилиденовое производное 114.

Дальнейшая двухэтапная процедура была предпринята для достижения полного превращения сложного эфира **114** в альдегид **115**. На первом этапе сложный эфир **114** восстанавливали 2 эквивалентами DIBAL, а на втором этапе полученный спирт был окислен реагентом Десса – Мартина [41], что привело к необходимому альдегиду **115**.

.22



*Реагенты и условия:* a) Tf<sub>2</sub>O, Py, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, DBU; b) Ni/Ra, H<sub>2</sub>, EtOH; c) 50% AcOH - H<sub>2</sub>O; d) NaIO<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>O, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; e) HC=CTMS, BuLi, MgBr<sub>2</sub>·OEt, Et<sub>2</sub>O; f) NaH, BnBr, THF; g) LiHMDS, TMSCl, THF; h) 40% AcOH - H<sub>2</sub>O; i) Ph<sub>3</sub>PCHCOOEt, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; j) (MeO)<sub>2</sub>CMe<sub>2</sub>, p-TsOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; k) DIBAL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; l) DMP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Для синтеза второй части ключевого синтона **104** провели последовательные реакции раскрытия эпоксида **116** действием аллилхлорида в присутствии Mg (схема 1.23) и TBS-защиты вторичной гидроксильной группы с получением силана **117** [42]. Гидроборирование олефина **117** с последующей обработкой перекисью водорода приводило к спирту **118**. Первичный спирт **118** обрабатывали 2-меркаптобензотиазолом (MBT) в условиях Мицунобу [43], что завершалось получением тиоэфира **119**. Последующее окисление соединения **119** m-CPBA

приводило к сульфону **120**. Стадию сшивки сульфона **120** и альдегида **115** осуществляли реакцией олефинирования по Джулиа [44].





*Реагенты и условия:* a) C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>Cl, Mg, Et<sub>2</sub>O; b) TBSCl, Im, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; c) BH<sub>3</sub>·SMe<sub>2</sub>, THF, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, NaOH; d) MBT, TPP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; e) m-CPBA, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; f) **115**, KHMDS, HMPA, THF; g) TBAF, THF.

Соединение **120** обработали КНМDS в присутствии НМРА при -78°C с последующим добавлением по каплям альдегида **115**, затем нагревали до комнатной температуры в течение 2 часов, что привело к изомерной смеси сопряженных диенов **121** (65:35) с выходом 78%. Дальнейшая стадия снятия силильных защитных групп приводила к спирту **104** – ключевому блоку  $C^{10}-C^{24}$  макролактина **S** (Схема 1.23).

Синтез фрагмента C<sup>1</sup>-C<sup>9</sup> аналогично схеме 1.23 основывался на региоселективной реакции раскрытия эпоксидного кольца (схема 1.24).

Так, обработка (2*S*)-[(бензилокси)метил]оксирана **105** этилпропиолатом в присутствии LiHMDS и BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O завершалась получением вторичного спирта **122** с выходом 95% (схема 1.24). Этот спирт защищали в виде MOM-эфира **123**. В последнем карбоксильная группа была восстановлена DIBAL до первичного гидроксила **124**. Последующее восстановление алкина **124** LiAlH<sub>4</sub> с дальнейшей TBS-защитой приводила к олефину **125**. Снятие бензильной защиты соединения

125 нафталинидом литием, окисление полученного первичного спирта 126 реагентом Десса – Мартина, приводили к альдегиду, который был дополнительно подвергнут реакции Охиры-Бестмана [45] с диметил(диазометил)фосфонатом с получением алкина 127. Десилилирование соединения 127 при обработке TBAF приводило к аллиловому спирту 128, который был окислен до соответствующего альдегида в присутствии DMP и затем вовлечен в реакцию *цис*-олефинирования по Стиллю – Геннари [46] для получения α,β,γ,δ-сопряженного диенового эфира 129.



Реагенты и условия: a) LiHMDS,  $BF_3 \cdot Et_2O$ , THF; b) DIPEA, MOMCl,  $CH_2Cl_2$ ; c) DIBAL,  $CH_2Cl_2$ ; d) LiAlH4, THF; e) TBSCl, имидазол,  $CH_2Cl_2$ ; f) Li нафталенид, THF; g) DMP,  $CH_2Cl_2$ , NaHCO<sub>3</sub>; h) реагент Бестмана,  $K_2CO_3$ , MeOH; i) TBAF, THF; j) DMP,  $CH_2Cl_2$ , NaHCO<sub>3</sub>; k) олефинирование по Стиллю-Геннари; l) LiOH, THF-H<sub>2</sub>O; m) Pd[P(Ph\_3)\_2]Cl\_2, Bu\_3SnH, CH\_2Cl\_2; n) I\_2, CH\_2Cl\_2; o) Cs\_2CO\_3, MeI, DMF.

Последующие стадии гидролиза эфира до кислоты **130**, обработки алкина  $Bu_3SnH$  в присутствии комплекса  $Pd[P(Ph_3)_2]Cl_2$  молекулярным йодом завершались получением (*E*)-винилйодида **131**. Кислоту **131** этерифицировали MeI с получением соответствующего метилового сложного эфира **103** - фрагмента  $C^1$ - $C^9$  макролактина S. Фрагменты  $C^1$ - $C^9$  **103** и  $C^{10}$ - $C^{24}$  **104** были сшиты по методу Соногашира действием комплекса  $Pd[P(Ph_3)_2]Cl_2$  [47], что приводило к целевому



енину 132, который является ключевым синтоном в синтезе макролактина S 102 (схема 1.25).

Реагенты и условия: a) Pd[P(Ph<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]Cl<sub>2</sub>, CuI, Et<sub>3</sub>N, THF.

В работе [48] был использован частный случай олефинирования по Виттигу – Хорнера-Вадсворта-Эммонса гарбозинов-І реакция для синтеза И -G. представителей класса гидроксилированных циклогексенонов и циклогексанонов, которые можно классифицировать как псевдо- или карбосахара. Они показали себя как биоактивные соединения, проявляющие антибиотическую И противораковую активность. Исходным субстратом для получения гарбозинов был выбран D-глюконо-1,5-лактон 4 (схема 1.26).

Схема 1.26



*Реагенты и условия:* а) CSA, C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>O; b) LDA, CH<sub>3</sub>PO(OEt)<sub>2</sub>; c) H<sub>3</sub>O<sup>+</sup>; d) TPAP, NMO, молекулярные сита 3Å; e) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>; f) TFA, H<sub>2</sub>O; g) AcCl, коллидин.

Ацеталирование лактона **4** с 2-метоксипропеном приводит к смешанному ацеталю **133**, который подвергался нуклеофильному присоединению посредством аниона диэтилметилфосфоната с получением β-кетофосфоната **134**. Последний в одну стадию окислялся перрутенатом тетрапропиламмония (TPAP)/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в соответствующий кетон, который внутримолекулярно олефинировался по Хорнеру-Вадсворту-Эммондсону в енон **135** с выходом 43%.

Снятие защитных групп в соединении **135** привело к (–)–габозину-I **136**, который, в свою очередь, региоселективно ацетилировали в гарбозин–G **137**.

### 1.2.2 Реакция метатезиса

Реакция метатезиса основана на использовании катализаторов на основе молибдена, рутения, вольфрама. Основным этапом для проведения внутримолекулярного метатезиса является генерация в исходной молекуле двух двойных связей [49].

Реакция метатезиса применяется для наращивания углеродных цепей, присоединения различных фрагментов и циклизации. Реакция проходит по следующему механизму (схема 1.27).

Схема 1.27



Реакция метатезиса используется в синтезе стагонолида G **138**, вырабатываемого в природе штаммом грибков *Stagonospora cirsii davis* и проявляющего гербицидные свойства [50].



Как и в вышеописанной работе исходным углеводным субстратом в синтезе лактона **138** являлся диацетонид глюкозы **2**. Ретросинтетический анализ предполагает синтез двух хиральных линейных блоков: спирта **140** и кислоты **141**, которые можно получить из диацетонида глюкозы **2** и 1,4-бутандиола **142** соответственно (схема 1.28).

Схема 1.29



*Реагенты и условия:* a) NaH, BnBr, DMF; b) 0.8% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, MeOH; c) NaIO<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; d) NaBH<sub>4</sub>, MeOH; e) TsCl, Et<sub>3</sub>N, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; f) LiAlH<sub>4</sub>, THF; g) 5% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, THF; h) H<sub>5</sub>IO<sub>6</sub>, EtOAc:H<sub>2</sub>O (1:1); i) CH<sub>3</sub>PPh<sub>3</sub>I, t-BuOK, THF.

Свободную гидроксильную группу в соединении 2 защитили в виде бензилата 143, последующее снятие ацетонидной защиты привело к виц-диолу 144 (схема 1.29).

Периодатное расщепление диола 144 дало соответствующий альдегид 145. Дальнейшие стадии борогидридного восстановления, тозилирования, полного детозилирования и снятия второй ацетонидной защиты завершились получением диола 148. Второе периодатное расщепление диола 148 дало альдегид 149, олефинирование по Виттигу завершила получение ключевого непредельного спирта 140.

Кислота **141** (схема 1.30) была получена из 1,4-бутандиола **142** через стадии селективного силилирования, окисления первичной гидроксильной группы, нуклеофильного присоединения хирального аллильного фрагмента, бензильной защиты, снятия TBS-защиты, катализируемого окисления.



*Реагенты и условия:* a) NaH, TBSCl, THF; b) PCC, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; c) (R)-BINOL-Ti(O-i-Pr), C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>SnBu<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; d) NaH, BnBr, TBAI, THF; e) TBAF, THF; f) TEMPO, BAIB, CH<sub>3</sub>CN:H<sub>2</sub>O (4:1).

Межмолекулярная этерификация кислоты 142 и спирта 141 (схема 1.31) привела к ненасыщенному эфиру 139, который был циклизован по реакции метатезиса с использованием катализатора Граббса 2 поколения с образованием лактона 155. Дальнейшее снятие бензильной защиты приводило к стагонолиду G 138, полностью соответствующего природному образцу.



*Реагенты и условия:* а) DCC, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; b) катализатор Граббса 2 поколения, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; c) TiCl<sub>4</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Реакция метатезиса была использована в синтезе криптопиранмоскалактона A1 **156** [51], выделенного из ветвей и коры растений *Cryptocarya moschata*, *Lauraceae*, *Cavalheiro* и проявляющего цитотоксическую активность.

Схема 1.32



Ретросинтетическая схема 1.32 показывает, что удобным исходным субстратом для синтеза соединения **156** может выступать гликаль **3**.

Триацетат 3 в 6 стадий был трансформирован в лактон 159 (схема 1.33) [52].

Так, гликаль **3** обработали MeONa в MeOH получили триол **160**. Дальнейшие стадии защиты первичной OH-группы в виде TBS-эфира, блокирования вторичных гидроксильных групп обработкой MOMCl, снятие TBS-защиты, окисления первичной OH-группы до соответствующего альдегида с обработкой трифенилфосфоний метилидом по реакции Виттига, окисления PCC приводили к ненасыщенному лактону **159**.





*Реагенты и условия:* a) MeONa, MeOH; b) TBSCl, Im, DMF; c) MOMCl, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; d) TBAF, THF; e) IBX, DMSO, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; f) Ph<sub>3</sub>P=CH<sub>2</sub>, THF; g) PCC, SiO<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Карбоксильную группу в лактоне **159** восстановили до лактола обработкой DIBAL (схема 1.34), и последующим олефинированием по Виттигу с использованием илида фосфора был получен α,β-ненасыщенный эфир **165** с общим выходом 85%. Сложный гидроксиэфир **165** при воздействии *t*-BuOK в THF при -78 °C легко подвергался внутримолекулярной реакции окса-Михаэля [53] с получением 2,6-*тетрагидропирана* **158** с выходом 95%.

Схема 1.34



*Реагенты и условия:* a) DIBAL,  $CH_2Cl_2$ ; b)  $Ph_3P=CHCOOEt$ ,  $C_6H_6$ ; c) t-BuOK, THF; d) DIBAL,  $CH_2Cl_2$ ; e) IBX, DMSO,  $CH_2Cl_2$ ; f) (+)-Ipc<sub>2</sub>B(allyl), Et<sub>2</sub>O.

Восстановление сложноэфирной группы в соединении **158** с помощью DIBAL в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> при 0°C приводило к вторичному спирту **166** с выходом 84%. Окисление гидроксипроизводного **166** действием IBX до альдегида, и его реакция

с В-аллилдиизопинокамфеилбораном по Брауну [54] приводили к гомоаллиловому спирту **167**.



**Реагенты и условия:** a)  $C_3H_3ClO$ ,  $Et_3N$ ,  $CH_2Cl_2$ ; b) катализатор Граббса 1 поколения,  $CH_2Cl_2$ ; c) **170**, катализатор Граббса 2 поколения,  $C_6H_6$ ; d) 4N HCl,  $CH_3CN:H_2O$ .

Спирт 167 (схема 1.35) был превращен в его акриловый сложный эфир 157 и последующая внутримолекулярная реакция метатезиса замыкания кольца с использованием катализатор Граббса первого поколения [55] давала лактон 168. Реакция перекрестного метатезиса олефина 169 со стиролом 170 с использованием карбенового катализатора Граббса второго поколения [56] в бензоле при 55°C в течение 8 часов дала лактон 169. Снятие защитных групп завершалось получением целевого криптопиранмоскатону А1 156 с выходом 80%.

В синтезе двенадцатичленного лактона панданголида 1 **171**, содержащегося в природе в бурых водорослях, произрастающих близ острова Окинава *Actinotrichia fragilis*, тоже использовалась реакция метатезиса.

По ретросинтетической схеме 1.36 ключевой фрагмент **174** удобно синтезировать из диацетонида D-глюкозы **2**, фрагмент **175** - эпоксида **116**.

Синтез кислоты 174 начался с олефина 179, который был получен из диацетонида D-глюкозы 2 в 4 стадии (схема 1.37) [57].

Схема 1.35


Так, соединение 2 защищали BnCl с получением бензилового эфира 176. Дальнейшие стадии селективного снятия диоксалановой защиты 40% водным раствором AcOH, обработки триэтилортоформиатом и трифенилуксусной кислотой приводили к олефину 179.

Схема 1.37



**Реагенты и условия:** a) BnCl, NaH; b) 40% AcOH; c) CH(OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>; d)  $(C_6H_5)_2$ CHCOOH.

Гидроборирование - окисление олефина **179** с использованием 9-ВВN дало первичный спирт **180** с выходом 76% (схема 1.38).

Первичная гидроксильная группа в спирте **180** действием NaH-PMBCl-TBAI была защищена в виде PMB-эфира **182**. Снятие ацетонидной защиты в соединении **40** приводило к гемиацеталю **182** в виде аномерной смеси, немедленная обработка диастереомеров CH<sub>2</sub>=PPh<sub>3</sub> завершалась получением гидроксиолефина **183**. Далее вторичные гидроксигруппы в соединении **183** 

защищали в виде МОМ-эфиров с последующим снятием РМВ-группы С олефина 184 с 80% выходом. получением Окисление спирта 184 с (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксила (TEMPO) использованием И бис(ацетокси)йодбензола (BAIB) приводило к ключевому фрагменту - кислоте 174 с выходом 72%.

Схема 1.38



*Реагенты и условия:* a) 9-BBN, THF; b) NaOH/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>; c) PMBCl, NaH, TBAI; d) 60% CH<sub>3</sub>COOH/H<sub>2</sub>O; e) PPhBr, BuLi; f) MOMCl, DIPEA; g) DDQ, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O; h) TEMPO/BAIB, CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O.

Оптически активный гептанол-2 **175** был получен из хирального (*S*)пропиленоксида **116** (схема 1.38) региоселективным раскрытием эпокси-кольца обработкой 3-бутенилмагнийбромидом.

Сшивка синтонов 174 и 175 осуществили с помощью этерификации по методу Шиина с использованием 2-метил-6-нитробензойного ангидрида (MNBA) получили диеновый эфир 173 с выходом 90% (схема 1.39).

Ключевую реакцию метатезиса проводили обработкой диена **173** катализатором Граббса 2 поколения в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> при кипячении с обратным холодильником в условиях высокого разбавления реакционной смеси (0,001 M). Разделение изомеров **185** было трудноосуществимо, даже после нескольких попыток разделения оказывалось, что продукт загрязнен примесью. Поэтому,

сырой продукт **185** был подвергнут гидрированию на Pd/C (10%), реакция протекала с одновременным снятием бензильной защиты и приводила к вторичному спирту, который был окислен периодинатом Десса–Мартина (DMP) до кетона **172** с выходом 60% на три стадии. Заключительная стадия снятия защиты в лактоне **172** приводило к целевому панданголиду 1 **171**, идентичного природному.



*Реагенты и условия:* a) MNBA, Et<sub>3</sub>N, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; b) катализатор Граббса 2 поколения, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; c) H<sub>2</sub>, Pd/C, MeOH; d) DMP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; e) 6M HCl/ THF.

Реакция метатезиса была использована в синтезе лактона (–)-A26771B **186**, выделенного впервые из гриба *Penicillium turbatum* и проявившего умеренную биологическую активность против грамположительных бактерий, микоплазм и грибков [58].

Схема 1.40



Ретросинтетическая схема 1.40 показывает, что для синтеза целевого продукта были выбраны синтоны сложный эфир **187** и ненасыщенный спирт **188**, которые можно получить из триацетата **3** и диола **189** соответственно.

Подход к синтезу был начат с перегруппировки Ферье гликаля 3 с бензиловым спиртом в присутствии каталитических колличеств InCl<sub>3</sub> (схема 1.41) [59], которая приводила к 2,3-ненасыщенному пиранозиду 190 с выходом 95%. Последующие стадии гидрирования двойной связи и снятие бензильной защиты при аномерном центре давали ацеталь 191 с выходом 98%. Его дезацетилирование натрия в МеОН с последующей региоселективной метилатом защитой гидроксильной полученной первичной группы помощью с бутилхлордифениласилана (TBDPSCl) и имидазола было получено соединение 192 92%. Его с выходом олефинирование ПО Виттигу метилтрифенилфосфонийбромидом в присутствии BuLi завершалось получением ненасыщенного спирта 193 с выходом 81%.

Последующие последовательные стадии ацетонидной защиты вицгидроксильных групп с 2,2-диметоксипропаном в присутствии p-TsOH и снятие силильной защиты приводили к первичному спирту **194** с выходом 80% на две стадии.





*Реагенты и условия:* a) BnOH, InCl<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; b) H<sub>2</sub>, Pd/C, EtOAc; c) MeONa, TBSCl, Im, DMF; d) (Ph)<sub>3</sub>PCH<sub>3</sub>Br; n-BuLi, THF; e) DMP, p-TsOH, ацетон; f) TBAF, THF; g) (COCl)<sub>2</sub>, DMSO, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; h) (MeO)<sub>2</sub>P(O)CH<sub>2</sub>COOMe, NaH, толуол.

Ключевой фрагмент - (*E*)-α,β-ненасыщенный метиловый эфир **187** был получен из спирта **194** с помощью двух последовательных стадий. Сначала спирт

**194** окислили до альдегида по Сверну, который без очистки был запущен в реакцию Хорнера-Вадсворта-Эммонса с триметилфосфаноацетатом в присутствии NaH.

(*R*)-Нон-8-ен-2-ол **188**, содержащий концевой алкен для перекрестного метатезиса и гидроксильную группу при C<sup>2</sup> с необходимой (*R*)-конфигурацией для этерификации, был получен из коммерчески доступного 1,5-пентандиола **189** (схема 1.42).

#### Схема 1.42



*Реагенты и условия:* а) 40% HBr, толуол; b) PCC, мол. сита 4Å, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; c) (Ph)<sub>3</sub>PCH<sub>3</sub>Br, t-BuOK, THF; d) Mg, THF, C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>Br<sub>2</sub>, **116**, CuCN, THF.

В диоле **189** селективно осуществили нуклеофильное замещение одной гидроксильной группы на бром нагреванием в толуоле при 120°С в присутствии 47% водного раствора HBr. Дальнейшее окисление 5-бромпентан-1-ола **190** РСС приводила к альдегиду, обработка которого по Виттигу завершилась образованием 6-бром-1-гексена **191** с выходом 81%. Раскрытие эпокси-кольца в (*R*)-пропилен оксиде **116** реактивом Гриньяра, полученным из ключевого бромида **191**, в присутствии каталитических количеств CuCN приводила к желаемому спирту **188** с выходом 89%.

Ключевая стадия - реакция перекрестного метатезиса фрагментов **187** и **188** в присутствии катализатора Граббса первого поколения при кипячении в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> приводила к α, β-ненасыщенным диеновым эфирам **192** с выходом 75% (соотношение *цис:транс* 1:3) (схема 1.43).

Щелочной гидролиз сложного эфира **192** и последующая этерификация по Ямагучи [60] приводили к циклически ненасыщенному сложному эфиру **193** с выходом 74%. Дальнейшее региоселективное восстановление двойной связи в соединении **193** по Розенмунду, кислый гидролиз ацетонидной группы в MeOH и последующее селективное окисление полученного аллилового спирта ТЕМРО с *p*-

TsOH до агликона **195** и его этерификация янтарным ангидридом завершали синтез целевого макролида (–) - A26771B **186**.



*Реагенты и условия:* а) катализатор Граббса 1 поколения, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; b) LiOH, H<sub>2</sub>O, CH<sub>3</sub>CN, 2,4,6-трихлорбензоил хлорид, Et<sub>3</sub>N, DMAP, THF; c) H<sub>2</sub>/Pd-BaSO<sub>4</sub>, EtOAc; d) *p*-TsOH, MeOH; e) TEMPO, p-TsOH; f) (CH<sub>2</sub>COOH)<sub>2</sub>, DMAP, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

#### 1.3 Левоглюкозенон в синтезе лактонов

Левоглюкозенон (1,6-ангидро-3,4-дидезокси-β-D-пиранозен-2-он) является одним из наиболее привлекательных хиральных синтонов, получаемых из углеводов. Это оптически активное соединение доступно из клетчатки любого происхождения; левоглюкозенон высокореакционноспособен как енон, несущий, кроме этого, три латентные функции, сосредоточенные в ацетальном центре; он растворим в воде, но, в отличие от «классических» сахаров, хорошо растворяется большинстве органических растворителей. В Реакции левоглюкозенона И высокой стереоселективностью благодаря особенностям характеризуются стереохимического строения.

#### 1.3.1 Пяти и шестичленные лактоны на основе левоглюкозенона

В работе [61] описан синтез аттрактанта рисового и кукурузного долгоносика *Sitophiltuszeamais* из левоглюкозенона.

Первоначально левоглюкозенон **196** обрабатывали NH<sub>2</sub>OH-HCl, что приводило к смеси оксимов **197а,b** (схема 1.44). Ключевая стадия

перегруппировки Бекмана второго рода оксимов **197а,b** привела к хлорформиату **198**. Гидролиз которого и эпоксидирование приводили к изомерным эпоксидам **200а,b**. Обработка эпоксидов Bu<sub>2</sub>CuLi сопровождалась раскрытием эпоксида и присоединением бутильного фрагмента с получением ненасыщенного гидроксинитрила **201**. Дальнейшие стадии восстановления двойной связи, гидролиза цианогруппы и обработки 10% водной HCl приводили к (+)–γпеларгонолактону **203**.





*Реагенты и условия:* a) NH<sub>2</sub>OH-HCl, Py; b) SOCl<sub>2</sub>, CCl<sub>4</sub>; c) HCl-THF; d) 50% KOH, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, TЭБАХ; e) Bu<sub>2</sub>CuLi; f) H<sub>2</sub>, Pd/C; h) KOH, t-BuOH; i) 10% HCl.

Левоглюкозенон был использован в качестве субстрата для успешного ферментативного синтеза *у*-лактонов **205** и **85**.

Хемоэнзиматический синтез (схема 1.45) оптически чистого (S)-γгидроксиметил-α,β-бутенолида 85 описанный В работе [62] состоит В использовании метода ферментативного окисления ПО Байеру-Виллигеру левоглюкозенона в присутствии липазы *Candida antarctica Lipase B* (Cal-B).

Так, левоглюкозенон **196** или цирен **204** растворяли в этилацетате, добавляли каталитические количества липазы, а затем  $H_2O_2$ . Смесь инкубировали при температуре в пределах 20-60°C от 2 до 24 часов при встряхивании. Полученные в энантиомерно чистой форме лактоны **205** и **85** (выходы 78 и 80% соответственно)

перспективны в качестве хиральных синтонов в полных синтезах природных соединений [63].

Схема 1.45



*Реагенты и условия:* а) H<sub>2</sub>, Pd/C; b) CAL-B, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

Лактоны **205** и **85** также были получены действием m-CPBA, надуксусной кислоты на левоглюкозенон и дигидролевоглюкозенон [64, 65] (схема 1.45).

Позже было показано, что превращение углеводного цикла в *γ*-лактон имеет общий характер [66].



Реагенты и условия: a)  $H_2O_2$ ,  $H_2SO_4$ , *i*-PrOH; b)  $H_2O_2$ ,  $H_3PO_4$ , *i* -PrOH c)  $H_2O_2$ , *p*-TsOH, *i* -PrOH

Так, окислением по Байеру-Виллигеру производных левоглюкозенона, а именно аддуктов Дильса-Альдера левоглюкозенона и 1,3 диенов **206**, **207**, **208** действием *p*-TsOH,  $H_2SO_4$ ,  $H_3PO_4$  в смеси с  $H_2O_2$  в *i*-PrOH получены соответствующие лактоны **209**, **210**, **211** (схема 1.46).

Схема 1.46

## 1.3.2 Лактоны среднего и большого размеров цикла на основе левоглюкозенона

(+)-Хлориолид **229**, метаболит аскомицета *Chloridium virescens* или *chlamydosporum*, был синтезирован с общим выходом 8% (схема 1.47), исходя из левоглюкозенона [67].

Схема 1.47



*Реагенты и условия:* a) NaBH<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>O; b) HCl, H<sub>2</sub>O/диоксан; c) *p*-TsOH, DMP/ацетон; d) *p*-TsCl/Py, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; e) NaCN, DMF; f) DIBAL, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; g) NaBH<sub>4</sub>, EtOH; h) CBr<sub>4</sub>, PPh<sub>3</sub>, THF; i) NaI, ацетон; j) *t*-BuLi, Et<sub>2</sub>O, **221**; k) *p*-TsCl/Py, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, DMAP; l) LiAlH<sub>4</sub>, THF; m) TBAF, THF; n) Ph<sub>3</sub>PCCO, толуол; o) HCl/THF; p) NaOH/H<sub>2</sub>O.

Для синтеза (+)–хлориолида **229** левоглюкозенон **196** восстановили в спирт **212** с последующей стадией раскрытия 1,6-ангидромостика получили триол **213**. Дальнейшие стадии ацетонидной защиты, тозилирования и нуклеофильного замещения тозильной группы на цианогруппу привели к нитрилу **216**.

В соединение **216** цианогруппу восстановили DIBAL до альдегида **217**. Последующие стадии восстановления, нуклеофильного замещения на бром, а затем на йод привели к иодиду **220**. Следующий шаг заключался в наращивании углеродной цепи с помощью реакции Гриньяра с защищенным молочным

альдегидом 221. Вторичную гидроксильную группу в спирте 222 защитили в виде тозилата 223.

Последующие стадии детозилирования и снятия силильной защиты действием ТВАF дали спирт **225**. Ключевая стадия получения фосфорана с использованием илида Ph<sub>3</sub>PCCO привела к фосфорану **226**. Снятие ацетонидной защиты и раскрытие пиранозного цикла в диоле **227** действием щелочи сопровождались спонтанной циклизацией внутримолекулярного олефинирования по Виттигу с получением (+) –хлориолида **229**.

В продолжении работ [68] в области синтеза лактонов среднего и большого размеров сотрудниками нашей лаборатории предложен способ получения лактонов из производных левоглюкозенона.

Схема 1.48



*Реагенты и условия:* а) C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>; b) HCl-MeOH; c) PCC, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Для этой цели были получены аддукты Михаэля левоглюкозенона и циклоалканонов **233а,b** – **236а,b** (схема 1.48). На основе которых разработан

двухстадийный метод синтеза 9-, 10-, 11- и 16-членных лактонов 241 – 244 [69], заключающийся в раскрытии 1,6-ангидромостика в аддуктах 233а,b – 236а,b действием HCl-MeOH и приводящее к смешанным кеталям 237а,b – 240а,b. Завершающая стадия заключалась в окислительном расщеплении смежной С-С-связи в полученных промежуточных соединениях 237а,b – 240а,b в присутствии РСС. Полученные лактоны 241 – 244 являются центральными фрагментами ряда природных макроциклов [70].

Таким образом, анализ литературных данных позволяет сделать вывод, что использование углеводов в качестве исходного сырья является перспективным обладающих получения хиральных лактонов, широким ДЛЯ спектром биологической активности. Преимуществом использования углеводов является их оптическая активность, возобновляемость, экологическая безопасность. Применение углеводов в качестве исходных субстратов, решает задачи по наведению оптической активности и позволяет сократить количество стадий в синтезах соединений гибридных структур, лактонов и других карбоциклических соединений.

Аддукты Михаэля левоглюкозенона и циклоалканонов оказались удобными исходными соединениями для синтеза хиральных лактонов среднего и большого размеров циклов [69].

В этом ряду конечных продуктов нерешённой проблемой остается изучение возможностей разработанной ранее схемы 1.48 для синтеза лактонов, обладающих ароматическим фрагментом, который, как известно, вносит существенный вклад в биологическую активность лактонов подобного строения [71,72]. С другой стороны, известно значительное влияние на биологическую δ- или γ-лактонного активность терпеноидов фрагмента, что делает привлекательным аддукты Михаэля ДЛЯ ИХ использования в синтезе соответствующих лактонов.



Рисунок 2.1 – Диастереомерные аддукты Михаэля левоглюкозенона и циклогексанона

Решение этих вопросов требует изучения химических свойств аддуктов Михаэля как полифункциональных соединений, обладающих к тому же одинаковыми функциональными группами, что удобно осуществить на основе одного из наиболее типичного представителя этого ряда соединений – аддукта левоглюкозенона и циклогексанона **1а,b** (рисунок 2.1).

#### 2.1 Левоглюкозенон в синтезе хирального бензононано-9-лактона

В продолжении наших работ по синтезу хиральных лактонов различных размеров циклов на основе левоглюкозенона [69] мы изучили возможности введения ароматического цикла в молекулу деканолида, чтобы оценить перспективу приложения разработанной ранее методологии к синтезу, например, макролидных антибиотиков ди-*O*-метилкурвуларина, зеараленона, цитотоксических природных соединений салицилигаламидов или оксимидинов, центральным фрагментом структуры которых является конденсированный с додеканолидом фенол (рисунок 2.2) [71,72].



Рисунок 2.2 – Макролидные антибиотики

Известно, что реакция Михаэля левоглюкозенона с карбонильными соединениями в присутствии  $H_2O$  или в протонных растворителях под действием сильных оснований таких как, например, MeONa, NaOH сопровождается протеканием конкурирующей реакции – олигомеризации. Для исключения образования побочных продуктов реакцию левоглюкозенона 2 и тетралона 3 [73] проводили при 0°C в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> в присутствии TMG и получили аддукты Михаэля 4a,b (схема 2.1) с выходом 37% [74].

Схема 2.1



*Реагенты и условия:* а) ТМG, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; b) HCl-MeOH.

Раскрытие 1,6-ангидромостика в соединениях **4а,b** в метаноле обработкой HCl-MeOH привело к кеталям **5** и **6а,b**.

Строение полученных соединений установлено на основании спектров ЯМР <sup>1</sup>Н и <sup>13</sup>С. Так, об образовании аддуктов Михаэля **4а,b** в спектрах ЯМР <sup>13</sup>С служат сигналы углерода  $C^2$  и  $C^2$ ' при 198.53 [198.17] м.д. и 210.59 [211.42] м.д. соответственно, а также наличие корреляционного пика  $H^{1'}/C^4$  в спектре <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C НМВС в обоих изомерах.

Строение енол-эфира **5** подтверждается сигналами двойной связи 105.68 м.д.  $(C^{12b})$  и 154.33 м.д.  $(C^{6a})$  в спектре ЯМР <sup>13</sup>С, а также корреляционными взаимодействиями H<sup>12c</sup>/C<sup>12b</sup>, H<sup>12c</sup>/C<sup>7</sup> в спектре <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HMBC.

Об образовании кеталей **6а,b** свидетельствуют сигналы кетальных групп при 98.03 [99.64] м.д. (С<sup>13</sup>) и 99.80 [100.63] м.д. (С<sup>11</sup>), а также корреляционный пик  $H^2/C^{11}$  в спектре HMBC. Так как конфигурация центров C<sup>1</sup> и C<sup>17</sup> в ходе реакции не затрагивается, наличие эффекта Оверхаузера между протонами H<sup>2</sup> с протоном H<sup>17</sup> позволяет утверждать о *R*-конфигурации центра C<sup>2</sup> в мажорном диастереомере **6а**, а отсутствие этого NOE-эффекта и наличие взаимодействия между H<sup>Ar</sup>/H<sup>17</sup> свидетельствует об *S*-конфигурации центра C<sup>2</sup> – **6b**. NOE-Эффекты между протонами OMe(C<sup>11</sup>)/H<sup>2</sup>, H<sup>2</sup>/H<sup>5</sup>, H<sup>4</sup>(Ar)/H<sup>17</sup> у эпимера **6а** и OMe(C<sup>11</sup>)/OMe(C<sup>13</sup>), OMe(C<sup>11</sup>)/H<sup>2</sup>, OMe(C<sup>13</sup>)/H<sup>1</sup> у аномера **6b** позволяют утверждать о *S*- и *R*-конфигурации центра C<sup>11</sup> соответственно и *R*-конфигурацию центра C<sup>13</sup> у обоих изомеров.

Расщепление енольного мостика в енол-эфире **5** осуществили действием РСС и с выходом 74% получили целевой деканолид **7**, аннелированный с бензольным кольцом и пирановым фрагментом (схема 2.2).

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

Обработка смеси дикеталей **6а,b** РСС так же, как и в случае с изомерными аддуктами Михаэля левоглюкозенона и циклогексанона [69] привела к аналогичному результату – образованию лактона **7** с выходом 54%. По всей

вероятности, в условиях реакции происходит раскрытие 1,6-ангидромостика и перекетализация диметилкеталей **6а,b**. Превращение завершается расщеплением С-С-связи и образованием лактона **7**.





#### *Реагенты и условия:* а) РСС, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Биологические исследования лактона **7** на клетках 60 линий 9 различных опухолей человека обнаружили его цитотоксическую активность<sup>\*</sup>. Так, в отношении клеток *UO-31* (рака почек) обнаружена способность лактона **7** (при концентрации 100 мкМ в ДМСО) угнетать рост данного типа клеток на 18%.

Таким образом, на основе разработанной ранее методологии получены соединения гибридной структуры, сочетающие фармакофорные фрагменты декарестриктинов, салицилигаламидов-оксимидинов.

# 2.2 Дифференциация кетогрупп в аддукте Михаэля левоглюкозенона и циклогексанона

Как известно, стерически незатрудненные б-дикетоны достаточно гладко претерпевают внутримолекулярные превращения альдольного типа или ацилоиновой конденсации. Циклические кетоны с α-боковой γ-кетонной цепью в случае альдольной конденсации приводят к образованию бициклических производных с карбонильным мостиком, расщепление которого открывает путь к карбоциклическим соединениям различных размеров – базовых субстратов для разработки синтеза практически важных терпеноидов. Стерическая загруженность в аддуктах Михаэля левоглюкозенона и циклоалканонов создаёт

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

значительные затруднения в реализации превращений альдольного типа. Поэтапное устранение стерического противодействия внутримолекулярным превращением аддукта, а также создание альтернативных центров конденсации, является перспективным направлением для разработки новых путей получения хиральных карбоциклических производных на основе аддуктов Михаэля и циклоалканонов.

Для создания задела в этом направлении в первую очередь мы изучили возможности дифференцированной защиты кетогрупп [75]. К сожалению, кипячение раствора дикетонов **1а,b** в этиленгликоле - бензоле в присутствии каталитических количеств *p*-TsOH неконтролируемо приводит к образованию бидиоксоланов **10а,b** (схема 2.3).

Схема 2.3



*Реагенты и условия:* а) (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>(OH)<sub>2</sub>, *p*-TsOH, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>; b) (CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>, BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O; c) (CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, *p*-TsOH, кипячение; d) PPTs, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>; e) ТИБА, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>, 80°C.

При замене этиленгликоля на 1,3-пропандиол [76] в этих условиях превращение сопровождалось значительным осмолением и образованием смеси, из которой выделены монодиоксаны **8a,b** с выходом 30%. С другой стороны, реакция аддуктов **1a,b** со стехиометрическим количеством этиленгликоля при 0°C в присутствии  $BF_3$ ·Et<sub>2</sub>O [77] сопровождается блокированием только C<sup>2</sup>-кетогруппы и за короткое время (порядка 3 мин.) приводит к получению диоксоланов **9a,b**.

Строение диоксоланов **9а,b** установлено методом спектроскопии ЯМР <sup>1</sup>Н и <sup>13</sup>С, а структура диастереомера **9а** доказана рентгенографическими исследованиями<sup>\*</sup> (рисунок 2.3).



Рисунок 2.3 – Строение соединения 9а, установленное методом РСА

Гидролизом бидиоксоланов **10а,b** в присутствии каталитических количеств PPTS их растворов в бензоле путем перемешивания при комнатной температуре также удалось получить монодиоксоланы **9а,b** с выходом 94%. Обработка соединений **10а,b** действием ТИБА [78] привела к тем же диастереомерам **9а,b**, но с выходом 52%.

Схема 2.4



Реагенты и условия: a) MeOH, *p*-TsOH.

Достаточно простым дифференцирующим кетогруппы превращением оказалась реакция получения диметилкеталей **11а,b**, протекающая эффективно и региоспецифично. Доказательством присоединения метоксигруппы только к

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

карбонильному атому в положении  $C^2$  служат корреляционные пики OMe/ $C^2$  и  $H^1/C^2$  в спектрах HMBC.

Взаимодействие дикетонов **1а,b** с тозилгидразином [79] в метаноле привело к гидразонам **12а,b** с выходом 84%, а реакция Виттига [80] – к дихлорпроизводным **13а,b**.

# Схема 2.5



*Реагенты и условия:* а) NH<sub>2</sub>NH- *p*-TsOH, MeOH; b) PPh<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CN, CCl<sub>4</sub>, 0<sup>o</sup>C.

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

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

Весьма эффективной и региоспецифичной оказалась свободнорадикальная реакция α-бромирования циклогексанонового фрагмента с использованием NBS (схема 2.6) [81].

Полученные бромпроизводные **14а,b** в реакции дегидробромирования [82] дают соответствующий енон **16** со средним выходом 67% (схема 2.6), а при обработке поташом в условиях УЗ-облучения – аннелированный спироциклопропан **15**. В спектрах NOESY соединения **15** *R*-конфигурацию центра  $C^2$  и *S*-конфигурацию центра  $C^4$  указывает наличие корреляционного пика в спектрах между протонами  $H^{8a}/H^2$  и  $H^{8a}/H^4$ , а также значение КССВ  ${}^{3}J_{2-4}$  равное 8.3 Гц.



*Реагенты и условия:* а) NBS, CCl<sub>4</sub>, hv; b) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>3</sub>, УЗ-облучение, 18краун-6; c) LiBr-H<sub>2</sub>O, Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, DMFA, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>; d) MeONa, EtOH, Py; e) LDA, THF.

высокой региоселективностью протекает образование оксирановых С производных 17a,b ИЗ ликетонов **1a.b** c использованием диметилсульфонийметилида [83]. Наличие корреляционных пиков в спектрах NOESY между протонами  $H^{1''a}/H^1$  и  $H^{1''B}/H_{ax}^{3B}$  свидетельствуют о R-конфигурации  $C^2$ В оксиране 17a,b. Диастереомерные оксираны 17a,b раскрываются присоединением морфолина к  $C^2$  с образованием первичных спиртов **18a,b** (схема 2.7).

#### Схема 2.7



**Реагенты и условия:** a) NaH, DMSO, THF, Me<sub>3</sub>SOI; b) морфолин, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, *p*-TsOH.

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

# 2.3 Кросс-альдольные реакции левоглюкозенона и его производных с циклогексенолэфиром

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

Известно, что аддукты левоглюкозенона и линейных β-дикарбонильных соединений под действием оснований в результате внутримолекулярной альдольной конденсации превращаются в производные циклогексанона [84]. Трансформации подобного типа для аддуктов Михаэля и циклоалканонов, хотя и проблематичны, но привлекательны в плане выхода к хиральным карбоциклам заданного размера через полициклические интермедиаты, содержащие карбонильные мостики [85,86]. Попытка применения сверхвысокого статического давления, тем не менее, привела к реализации только межмолекулярной альдольной конденсации [87], которую не удавалось осуществить в других условиях.

Одним из возможных путей внутримолекулярной альдольной реакции рассматриваемых аддуктов представляется реакция Мукаямы [88,89] с участием кетогруппы циклогексанонового фрагмента и ацетального центра.

Для изучения этого направления дикетоны **1а,b** вначале в условиях получения кинетического енол-эфира обработали LDA-TMSCl [90, 91, 92], затем – TiCl<sub>4</sub> [93], [94].

Схема 2.8



Реагенты и условия: a) LDA, DME, Et<sub>3</sub>N, TMSCl; b) TiCl<sub>4</sub>, -78°C, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

В результате превращений получили продукт миграции циклогексанонового фрагмента к ацетальному центру с раскрытием 1,6-ангидромостика и регенерацией еноновой системы левоглюкозенона – гидроксидикетон **19** с выходом 50%.

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

Прямое взаимодействие левоглюкозенона 2 и енолсилилового эфира 20 в условиях реакции Мукаямы привело к образованию аддукта Михаэля-Мукаямы 21 (схема 2.9).

## Схема 2.9



Реагенты и условия: a) SnCl<sub>4</sub>, -78°C, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; b) TiCl<sub>4</sub>, -78°C, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Невысокие выходы (42%), по всей вероятности, являются следствием недостаточного количества TMS-эфира 20. Действительно, введение в реакцию 3 эквивалентов TMS-эфира 20 привело к увеличению выхода [1+2] аддукта до 69% (таблица 1).

Таблица 1 – Влияние эквивалента енолсилилового эфира 20 на выход аддукта Михаэля-Мукаямы 21

	Экв.	Выход, %
	1.5	25
SnCl <sub>4</sub>	2.0	25
	3.0	42
	1.5	33
TiCl <sub>4</sub>	2.0	35
	3.0	69

Это превращение позволило сделать предположение о возможности присоединения енолсилилового эфира и к ацетальному центру в дигидропроизводном левоглюкозенона 22.

Однако в этом случае альдольная конденсация протекает с участием кетогруппы дигидролевоглюкозенона 22 с образованием четырёх диастереомеров с общими выходами 51% и 63% при использовании TiCl<sub>4</sub> и SnCl<sub>4</sub> соответственно.

Схема 2.10



Реагенты и условия: a) SnCl<sub>4</sub>, -78°C,CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; b) TiCl<sub>4</sub>, -78°C,CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

В спектре ЯМР <sup>13</sup>С продуктов реакции, полученных с использованием TiCl<sub>4</sub> и SnCl<sub>4</sub>, наблюдаются сигналы 4-х диастереомеров **23а,b,c,d** (схема 2.11), находящихся в соотношении 7:10:2.3:1 и 1:1:2.5:1 соответственно. Химические сдвиги C<sup>7</sup> попарно совпадают и детектируются при ~68.27 м.д. и ~67.0 м.д., что позволяет предположить о попарно одинаковой ориентации гидроксильных групп при C<sup>4</sup>.

#### Схема 2.11



С другой стороны, известно о бо́льшем влиянии экваториальных заместителей, особенно гидроксильных групп, в производных циклогексана на химический сдвиг атома углерода [95], поэтому самые слабопольные сигналы С<sup>4</sup> при 73.73 м.д. и 72.05 м.д. в продуктах, полученных с использованием TiCl<sub>4</sub>,

свидетельствуют об экваториальном расположении гидроксильных групп в диастереомерах **23a** и **23b**.

Аналогично определили конфигурацию  $C^{2'}$  в циклогексаноновом фрагменте диастереомеров **23a** и **23b**. Так, об экваториальном расположении углеводного фрагмента в соединении **23b** свидетельствует слабопольный сигнал  $C^{2'}$  при 53.15 м.д. В аддукте **23a** сигнал аналогичного атома углерода смещён в более сильное поле и составляет 51.53 м.д., что указывает на аксиальную ориентацию углеводного фрагмента.

Отнесение сигналов протонов и оставшихся атомов углерода диастереомеров **23а** и **23b** осуществили на основе спектров HSQC и HMBC.

В диастреомерной смеси, полученной с использованием SnCl<sub>4</sub>, легко вычитаются сигналы найденных диастереомеров **23а,b** и аналогичным образом провели отнесение сигналов для диастереомеров **23с,d**. В спектрах ЯМР <sup>13</sup>С изомеров **23с,d** сигналы C<sup>4</sup> проявляются при 72.33 и 71.52 м.д., что свидетельствует об аксиальном расположении гидроксильных групп, а сигналы  $C^{2'}$  наблюдаются при 53.15 м.д. и 56.48 м.д., что указывает соответственно на аксиальное и экваториальное расположение углеводного фрагмента по отношению к циклогексаноновой части.

Следовательно, при использовании TiCl<sub>4</sub> и SnCl<sub>4</sub> селективность меняется на противоположную: если в первом случае главным продуктом является 4аксиально-2'-экваториальный изомер **23b**, то во втором – 4-экваториально-2'аксиальный аддукт **23c** (схема 2.11).

Таким образом, наличие 4-циклогексанонового заместителя в производных левоглюкозенона оказывает определённое содействие раскрытию 1,6ангидромостика, что придает молекуле гибкость и высвобождает ацетальный центр, по которому становится возможной внутримолекулярная конденсация с участием α-углеродного атома циклогексанонового фрагмента.

С целью получения такого производного левоглюкозенона, в котором реализованы отмеченные выше, факторы смесь диастереомеров **1a,b** обработали Ac<sub>2</sub>O-ZnCl<sub>2</sub> и получили енолэфир **24**. В этом соединении, помимо необходимых

содействующих признаков, реакционные центры «подтянуты» друг к другу, что увеличивает вероятность их взаимодействия.

Действительно, обработка енолэфира **24** SnCl<sub>4</sub> в условиях реакции Мукаямы привела к образованию двух спиранов **25** и **26** с общим выходом 87% (схема 2.12).



*Реагенты и условия:* а) Ac<sub>2</sub>O, ZnCl<sub>2</sub>, 0°C; b) SnCl<sub>4</sub>, -78°C, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

На образование спиродиона **25** в спектрах ЯМР <sup>1</sup>Н и <sup>13</sup>С указывают сигналы четвертичного С<sup>1'</sup> при 65.47 м.д., С<sup>1</sup> при 83.51 м.д. с H<sup>1</sup> при 3.88 м.д. и С<sup>4</sup> при 41.08 м.д. с H<sup>4</sup> при 2.91 м.д. В спектре NOESY о син-расположении кетогрупп, детектируемых при 203.29 м.д. и 211.27 м.д. свидетельствует кросс-пики взаимодействия H<sup>3</sup> с аксиальным H<sup>6'</sup>и H<sup>4</sup> с обоими H<sub>2</sub><sup>6'</sup> в циклогексановом фрагменте, находящемся в конформации кресла.

В спектрах ЯМР <sup>1</sup>Н и <sup>13</sup>С спирокеталя **26** сигналы углеродных атомов кетогруппы ацетильного и  $-C^9=C^{10}-$  проявляются при 196.99 м.д., 110.94 м.д. и 161.34 м.д. соответственно.

Схема 2.13

Схема 2.12



*Реагенты и условия:* а) HCl/MeOH, 0°C; b) Ac<sub>2</sub>O, ZnCl<sub>2</sub>, 0°C.

Можно предположить, что соединение 26, как продукт более глубокого превращения, может образоваться из спиродиона 25. Попытка вызвать эту реакцию действием 5%-ого раствора HCl в MeOH на дикетон 25 привела к получению диметилкеталя 27 (схема 2.13).

О селективной кетализации углеводного фрагмента кеталя **27** в спектре ЯМР  $^{13}$ С свидетельствует сигнал кетального С<sup>6</sup> при 108.18 м.д.; сигнал С<sup>2'</sup> смещается в более сильное поле при 209.34 м.д.

С другой стороны, обработка спиродиона **25**  $Ac_2O$  в присутствии ZnCl<sub>2</sub> (схема 2.13), действительно, привела к триацетату **28**, подобному по своему строению спирокеталю **26** с тем отличием, что вместо метоксигруппы енолэфирного фрагмента в спектрах ЯМР <sup>1</sup>Н и <sup>13</sup>С фиксируется ацетоксигруппа.

Схема 2.14



По всей вероятности, превращение протекает по механизму AdE1 (схема 2.14):

Таким образом, альдольная реакция Мукаямы аддукта Михаэля левоглюкозенона и циклогексанона реализуется путем внутримолекулярного взаимодействия α-углеродного атома циклогексанонового фрагмента С ацетальным центром в отличие от межмолекулярной реакции при сверхвысоком давлении [87].

# 2.4 Раскрытие 1,6-ангидромостика с избирательным восстановлением ацетальной функции в левоглюкозеноне и его производных

Для получения лактонов среднего и большого размеров из аддуктов Михаэля левоглюкозенона и циклоалканонов ключевой стадией является раскрытие 1,6ангидромостика действием HCl/MeOH [69]. Учитывая тот факт, что в результате этой реакции (24-53%) мы продуктов ниже среднего выход изучили альтернативные возможности раскрытия 1,6-ангидромостика в дикетонах 1а,b [96]. С этой целью аддукты Михаэля 1a,b были обработаны Me<sub>3</sub>SiI в толуоле известным способом [97, 98]. В результате реакции нами было обнаружено, что в 1,6-ангидромостика **1a.b** случае дикетонов раскрытие сопровождается блокированием кетогруппы циклогексанонового фрагмента в полукеталь и восстановлением ацетального центра с образованием пиран-3-она 29 с выходом 32%. При замене растворителя на ацетонитрил выход продукта 29 удалось увеличить до 49%, а при обработке дикетонов **1a,b** Me<sub>3</sub>SiCl-NaI в ацетонитриле и 0°С [99] выход пиран-3-она 29 составил 89%.

Мы изучили возможности этого превращения на левоглюкозеноне 2 и его производных. Результаты реакций представлены в таблице 2.

№ п/п	Субстрат	Продукт	Выход, (%)
1	н. о о о о о о о о о о о о о о о о о о о	HO $6 - 5$ H 7 - 6a + H $7 - 10a$ $10b + 39 - 10$ H $10b + 31 - 2$ $10 - 2H 29$	89
2		он о <b>30</b>	84
3	22 0 22	ОН О 31	34

Таблица 2 – Раскрытие 1,6-ангидромостика действием Me<sub>3</sub>SiCl-NaI в CH<sub>3</sub>CN при 0°C



Оказалось, что в непредельных производных это превращение протекает иначе при наличии стерических затруднений вблизи двойной связи. Так, введение в эту реакцию левоглюкозенона с блокированной диоксоланом кетогруппой **41** приводит к получению трёх иодидов, из которых только минорный иодид **43** является продуктом раскрытия-восстановления. К аналогичным результатам приводит обработка Me<sub>3</sub>SiCl-NaI циклопентааннелированного аддукта **44** [100] и норборненового производного **47** [101, 102].

Восстановление пиранозного цикла в пиран, по всей вероятности, происходит аналогично действию НІ на α-дикетоны [103].

Действительно, обработка дикетонов **1а,b** HI в AcOH [104] привела к пиран-3-ону **29** с выходом 20%, что дает основание предположить о протекании процесса через интермедиат **A** по механизму галофильной реакции (схема 2.15).

#### Схема 2.15



Доказательство строения полученных пиран-3-онов установлено на основании спектров ЯМР <sup>1</sup>Н и <sup>13</sup>С и представлено на примере соединения **29**. Так, характеристичными сигналами, указывающими на наличие –СН<sub>2</sub>-О- фрагмента, являются химические сдвиги  $H_2^{3}$ при 4.15 м.д. и 3.97 м.д. с геминальной константой <sup>2</sup>J 16.1 Гц. Малая КССВ между H<sup>10a</sup> и α-H<sup>10</sup> равная 2.6 Гц и большая <sup>3</sup>J 11.0 Гц между H<sup>10a</sup> и β-H<sup>10</sup> служат доказательством R-конфигурации С<sup>10a</sup>-центра. Стереохимическое строение полуацетального С<sup>6a</sup>-центра установлено на основании экспериментов NOE. Взаимодействия H<sup>10b</sup> с β-H<sup>5</sup> и последнего, в свою очередь, с С<sup>6a</sup>-OH свидетельствуют об S-конфигурации С<sup>6a</sup>-центра.

Особенностью превращений соединений **32** – **34** является эпимеризация асимметрического центра в  $\alpha'$ -положении к кетогруппе, в отличие от других аддуктов, в том числе, аннелированных с циклопентановым кольцом. Об этом свидетельствует наличие корреляционных пиков  $H^{1'b}/H^{8a}$ ,  $H^{8a}/H^5$  и  $H^{4a}/H^{CH3}$  в спектре NOESY соединения **35**, что является следствием 1*S*, 8*aS*, 4*aS* и 5*R*-конфигурации этих центров. Кроме того, значения вицинальных констант  ${}^{3}J_{4a,8a}$  12.4 Гц и  ${}^{3}J_{4a,5}$  9.3 Гц указывают на *анти*-расположение этих протонов.

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

# 2.5 Полукеталь 29 как хиральное вспомогательное соединение

По своему строению полукеталь **29** является подходящим объектом для изучения возможности использования его в качестве вспомогательного хирального соединения путем этерификации терминальными виц-алкилдиолами в диастереомерные смешанные кетали, разделение которых с последующим гидролизом позволит получить антиподы. К сожалению, попытка кипячения раствора полукеталя **29** и 1,2-пентандиола в бензоле в присутствии *p*-TsOH оказалась безуспешной. Альтернативная возможность состоит в использовании 1,6-ангидромостика для превращения в альдегидную функцию с последующей этерификацией в смешанный асимметрический ацеталь.

Для реализации возможности необходимо осуществить окисление гидроксильной группы 1,6-ангидромостика углеводного остатка до альдегида.

Однако, при окислении гидроксильной группы в полукетале **29** по Сверну произошло образование оксирана **50** [105]. Очевидно, в условиях реакции вначале протекает  $\alpha$ -хлорирование полукеталя **29** и после обработки Et<sub>3</sub>N происходит замыкание в оксиран **50** (схема 2.16).

Схема 2.16



Реагенты и условия: a) Ac<sub>2</sub>O, ZnCl<sub>2</sub>, 0°C; b) (COCl)<sub>2</sub>, Et<sub>3</sub>N, DMSO, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; c) CF<sub>3</sub>COOH.

Попытка раскрытия оксирана **50** в соответствующий виц-диол путем обработки CF<sub>3</sub>COOH привела к образованию диенона **51**, по всей вероятности, вследствии высокой лабильности промежуточного виц-диола за счёт тенденции к

образованию диеновой сопряжённой системы. Ацетолиз полукеталя **29** под действием Ac<sub>2</sub>O-ZnCl<sub>2</sub> сопровождается образованием енол-эфира **53** и ацилаля **52**.

Предполагалось изучить обходной путь – после восстановительного раскрытия 1,6-ангидромостика в дикетонах **1а,b** TMSCl-NaI [96] перевести полученный полукеталь **29** в бис-диоксолан **54** путем кипячения его раствора с этиленгликолем в бензоле в присутствии *p*-TsOH [75] или обработкой (CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>CN в присутствии щавелевой кислоты. Превращение реализовать не удалось и вместо этого в обоих случаях из реакционной смеси выделили смешанный кеталь **55** с выходами 30% и 92% соответственно. Реакция с 1,3-пропандиолом, протекающая при кипячении полукеталя **29** в бензоле в присутствии *p*-TsOH, привела к кеталю **56** (схема 2.17).

Схема 2.17



**Реагенты и условия:** a) (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>(OH)<sub>2</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, *p*-TsOH; b) (CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>, (COOH)<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>CN; c) C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, (CH<sub>2</sub>OH)<sub>2</sub>, *p*-TsOH, d) CrO<sub>3</sub>, Py, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; e) PCC, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; f) реактив Джонса, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C=O.

Смешанный кеталь **55** представляет собой соединение, содержащее синтетически удобную виц-диольную двухуглеродную частицу [106, 107, 108] и объемный фрагмент, возможности влияния которого на стереохимический результат превращений этой частицы представляет интерес в направлении разработки нового хирального реагента. С этой целью мы изучили возможности наведения оптической активности в продукте алкилирования его альдегидного

производного. Один из примеров обратного стереоконтролирующего влияния хиральной защитной группы на субстрат при разделении рацемической смеси субстрата описан в работе [109].

Окисление по Коллинзу кеталя 55 привело к образованию альдегида 57 с выходом 84%. В отличие от этого, попытки окисления кеталя 55 и полукеталя 38 пиридиний хлорхроматом (РСС) или по Джонсу приводили к деканолиду 58 [96]. Кетон 29 оказался инертным в этих условиях (схема 2.17), несмотря на удаленность кетогруппы от реагирующих центров. Учитывая возможности полученного альдегида 57 как хирального вспомогательного соединения, мы направили наши усилия на раскрытие этих его возможностей. Как известно, использование хиральных вспомогательных соединений основано на их способности достаточно легко давать аддукт с рацемическим субстратом и после необходимых превращений, сопровождающихся образованием асимметрического центра, так же легко его покидать с образованием нерацемического продукта.

Схема 2.18



*Реагенты и условия:* a) EtMgCl, Et<sub>2</sub>O; b) BuLi, Et<sub>2</sub>O; c) Zn,  $\alpha$ -BrCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, I<sub>2</sub>, 1,4диоксан, УЗ-облучение; d) MeNO<sub>2</sub>, MeONa-MeOH.

67

Альдегид **57** гладко вступает в реакции 1,2-присоединения с BuLi, EtMgCl, C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>MgBr, образуя аддукты **59а,b**, **60а,b**, **63а,b** соответственно. Он активно взаимодействует по Реформатскому и по Генри с образованием диастереомерных гидроксипроизводных **61а,b** и **62а,b** соответственно (схема 2.18).

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

При гидролизе смеси эпимеров **63а,b** образуются три соединения: полукеталь **38**, дикеталь **64** и вицинальный диол **65** (схема 2.19).

Низкий выход тетрадекан-1,2-диола **65** ( $[\alpha]_D^{20}$  +6°, (0.65, CHCl<sub>3</sub>)), по всей вероятности, обусловлен необычной фрагментацией продукта присоединения.

Образование соединения **64**, к сожалению, не может быть объяснено в рамках существующих представлений и, по всей вероятности, может быть отнесено к продуктам вторичных превращений.

Схема 2.19



Реагенты и условия: a) C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>MgBr, Et<sub>2</sub>O/ THF; b) CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O, NaI, CH<sub>3</sub>CN.

Хроматографическое разделение на SiO<sub>2</sub> диастереомерных продуктов алкилирования **59а,b**, **60а,b** и **63а,b** оказалось весьма трудоемким, поэтому с целью выяснения эффективности альдегида **57** в качестве синтетического блока и хирального вспомогательного соединения его алкилировали децилмагнийбромидом, диастереомеры которого, по нашему предположению, могут иметь достаточное различие для хроматографического разделения.

Действительно, полученные гидрокси-эпимеры **66а,b**, с диастереомерным избытком 23%, удалось разделить колоночным хроматографированием на SiO<sub>2</sub>. Гидролиз кеталей **66а** и **66b** 30%-ным водным раствором HCl в метаноле привел к энантиомерам **67а** и **67b** с  $[\alpha]_D^{20}$  +11° и -11°, (С 0.9, EtOH), (лит.  $[\alpha]_D^{20}$  +13° и -13°, (С 2.5, EtOH) [110]) (схема 2.20).

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

Попытка гидролиза кеталей **66а** и **66b** в ацетоне в присутствии каталитических количеств PPTs (таблица 3) привела к соответствующим ацетонидам с  $[\alpha]_D^{20}$  +31.8°, 0.67 M в CHCl<sub>3</sub> и  $[\alpha]_D^{20}$  – 41.5°, 0.67 M в CHCl<sub>3</sub>. Завершающий гидролиз полученных ацетонидов в Ac<sub>2</sub>O-H<sub>2</sub>O привел к получению энантиомеров **67a** и **67b** с  $[\alpha]_D^{20}$  +4° и –13°, 1.3 M в EtOH.



Реагенты и условия: a) C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>MgBr, Et<sub>2</sub>O/ THF; b) MeOH/H<sub>2</sub>O/HCl.

В поиске оптимизации выхода виц-диолов мы осуществили гидролиз смеси диастереомеров **66а,b** действием CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O в присутствии NaI, в CH<sub>3</sub>CN и

\* Автор выражает благодарность к.х.н., с.н.с., заведующему лабораторей физикохимических методов анализа УфИХ УФИЦ РАН Иванову С.П. CH<sub>3</sub>COOH, H<sub>2</sub>O (таблица 4). Выход желаемых эпимерных диолов **67а,b** удалось увеличить до 88% при нагревании их растворов в CH<sub>3</sub>COOH-H<sub>2</sub>O.

	38	67	64			
Реагенты	Выход, %					
MeOH-HCI-THF	87*	30	2			
	47**	28	2			
1. ацетон, PPTs	62	47	15			
2. Ac <sub>2</sub> O-H <sub>2</sub> O	60	36	15			

Таблица 3 – Выход продуктов гидролиза диастереомеров 66а и 66b

из диастереомера 66а\*; из диастереомера 66b\*\*;

Τ	`a6	блица 4	- ]	Выход	проду	/КТОВ	ГИД	олиза	диасте	реоме	ров	66a.	,b

	38	67a,b	64			
Реагенты	Выход, %					
CeCl <sub>3</sub> ·7H <sub>2</sub> O, NaI,	67	53	12			
CH <sub>3</sub> CN						
CH <sub>3</sub> COOH, H <sub>2</sub> O	65	88	22			

Таким образом, в реакциях алкилирования гликолевого альдегида **57** с блокированной в оптически активный кеталь гидроксильной группой образуются хроматографически разделимые диастереомеры, что открывает перспективу дальнейшей разработки нового хирального вспомогательного соединения на основе полукеталя **29**.

# 2.6 Синтез нонано-9-лактона, аннелированного с б-лактонным циклом

Хиральные лактоны среднего и большого размеров, получаемые в 2 стадии из аддуктов Михаэля левоглюкозенона и циклоалканонов [69, 111], содержат аннелированный с лактонным кольцом углеводный остаток, привлекательный для его превращения в лактоны обычного размера цикла. Как известно, γ- и δ-

лактоны, конденсированные с центральным карбо- или гетероциклическим кором, вносят существенный вклад в биологическую активность соответствующего природного соединения [112, 113, 114, 115, 116, 117, 118]. С целью получения конденсированного дилактона подобного строения мы изучили возможности превращения углеводного остатка в аддуктах Михаэля левоглюкозенона и циклогексанона в аннелированный в положениях C<sup>6</sup>-C<sup>7</sup> с δ-лактоном нонано-9-лактон.

Схема 2.21



*Реагенты и условия:* а) ZnCl<sub>2</sub>, Ac<sub>2</sub>O.

Для этого 1,6-ангидромостик в бидиоксоланах **10а,b** раскрыли действием ZnCl<sub>2</sub> в Ac<sub>2</sub>O и получили диацетаты **68а,b** [119] (схема 2.21).

Схема 2.22



*Реагенты и условия:* а) 1. КОН, EtOH, H<sub>2</sub>O; 2. MeOH, *p*-TsOH 73% на 2 стадии; b) MeONa-MeOH, 80%; c) PCC, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, кип.; d) окисление по Коллинзу; e) PDC, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; f) PCC, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Гидролиз диацетатов **68а,b** осуществили действием КОН-EtOH-H<sub>2</sub>O. Полученные диолы перевели в кетали **69а,b** действием *p*-TsOH в метаноле. Альтернативный способ гидролиза-кетализации диацетатов **69а,b** действием MeONa в MeOH оказался эффективнее и привёл также к продуктам селективного метилирования только полукетальных центров (схема 2.22).

Об образовании соединений **69а,b** в спектре <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HMBC (рисунок 2.4) свидетельствуют корреляционные пики  $H^{5'}/C^{6'a}$  и OCH<sub>3</sub>/C<sup>6'a</sup>. Наличие эффекта Оверхаузера между протонами метокси-группы и H<sup>10'b</sup> подтверждают *S*-конфигурацию центра C<sup>6'a</sup>, а взаимодействие между H<sup>10'a</sup>/H<sup>4'a</sup> свидетельствуют об *R*-конфигурации центра C<sup>10'a</sup> в обоих изомерах. NOE-Эффекты между протонами H<sup>3'</sup>/H<sup>4'a</sup>, H<sup>3'</sup>/H<sup>1'B</sup>, H<sup>4'a</sup>/H<sup>10'a</sup> у эпимера **69a** и H<sup>3'</sup>/H<sup>1'A</sup> у аномера **69b** позволяют утверждать о *R*- и *S*-конфигурации центра C<sup>3'</sup> соответственно.



Рисунок 2.4 – NOE- взаимодействие в диастереомерах 69 а, b

Попытка окисления аномерных ацеталей **69а,b** действием Br<sub>2</sub> в растворе диоксан-вода завершилась образованием сложной смеси продуктов реакции, тогда как окисление по Коллинзу или действием пиридинийдихромата (PDC) привело к лактону **71** (схема 2.22).

Строение лактона **71** подтверждается сигналом лактонного карбонила при 168.03 м.д. в спектре ЯМР <sup>13</sup>С, а также корреляционными взаимодействиями  $H^{1}/C^{3'}$ ,  $H^{4a}/C^{3'}$  в спектре <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HMBC.

Попытки получения целевого конденсированного дилактона **70** действием окислителей на основе  $CrO_3$  на кеталь **71** при комнатной температуре с целью расщепления смежной C-C-связи, в отличие от [69, 96,74] оказались безуспешны, только при кипячении раствора полуацеталей **69а,b** в  $CH_2Cl_2$  в присутствии РСС с небольшим выходом удалось получить дилактон **70** (схема 2.22). Низкая эффективность превращения, по всей вероятности, обусловлена конкурирующей
реакцией окисления полуацетальной функции, приводящей к образованию нереакционноспособного лактона **71**.

Строение дилактона **70** подтверждается сигналами четвертичных углеродов  $C^2$  при 166.29 м.д.,  $C^5$  при 205.81 м.д. и  $C^{10}$  при 171.95 м.д., а также корреляционными взаимодействиями  $H^4/C^2$ ,  $H^{12}/C^{10}$  и  $H^{4a}/C^5$  в спектре <sup>1</sup>H-<sup>13</sup>C HMBC.

Полученный результат направил наши усилия по альтернативному пути синтеза [120], включающего последовательные стадии защиты ацетальной гидроксильной группы в лактолах **69а,b** действием TBSCl, расщепления мостиковой С-С-связи в силанах, снятия TBS-защиты и окисления ацетального центра.





*Реагенты и условия:* a) TBSCl, Im, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; b) PCC, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; c) MeOH-CSA; d) PCC, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, кип.; e) PDC, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, кип.

Так, обработка лактолов **69а,b** TBSCl в  $CH_2Cl_2$  в присутствии имидазола привела к TBS-эфирам **72а,b**. Окислительным расщеплением C-C-связи в силанах **72а,b** в  $CH_2Cl_2$  действием РСС получили аномерные нонано-9-лактоны **73а,b**. Гидролиз защитной группы в метаноле в присутствии камфорсульфокислоты (CSA) с хорошим выходом привёл к лактолам **74а,b**, стадия окисления полуацеталей **74а,b** завершила синтез дилактона **70** с общим выходом 43% на 4 стадии (схема 2.23).

Для выяснения степени влияния δ-лактонного карбонила на реакцию расщепления С-С-связи в октагидрохромановом фрагменте его метилировали

действием MeMgI. После обработки полученной смеси аномерных полукеталей **75а,b** РСС произошло гладкое расщепление С-С-связи с образованием диастереомерных лактонов **76а,b** с наиболее высоким выходом в этом ряду полукеталей – 78% (схема 2.24).



*Реагенты и условия:* а) MeMgI, Et<sub>2</sub>O; b) PCC, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Об образовании лактонов **76а,b** свидетельствуют сигналы карбоксильной группы при 172.62 [172.47] м.д., а так же корреляционный пик  $H^{12A}/C=O$  в спектре HMBC. Карбонильный атом углерода C<sup>5</sup> регистрируется при 208.01 [208.00] м.д., который в спектре HMBC коррелирует с протонами  $H^{4A}$  и  $H^{12A}$ . Так как конфигурация центра  $C^{12a}$  в ходе реакции не затрагивается, наличие эффекта Оверхаузера между протонами  $H^{12A}$  с протоном  $H^{4a}$  позволяют утверждать о *S*-конфигурации центра  $C^{4a}$ .

Таким образом, наличие карбонильной функции в углеводном остатке полукеталей препятствует расщеплению С-С-связи. Введение метильной группы, несмотря на её удалённость от реакционного центра, как и в [121], способствует этому превращению (таблица 5).

N⁰	Кеталь	Лактон	Выход, %
1 <sup>a</sup>	MeO H H H 77 OMe	$\begin{array}{c} 0 \\ H \\ 0 \\ 78 \\ \overline{} \\ $	42
2 <sup>b</sup>			_

Таблица 5 – Окисление кеталей в лактоны действием РСС

Продолжение таблицы 5



Примечание: <sup>а</sup> [69], <sup>b</sup> [122].

Наличие карбонильной функции В углеводном остатке полукеталей С-С-связи. Введение препятствует расщеплению метильной группы В соединениях 76а, в, несмотря на её удалённость от реакционного центра, способствует этому превращению (таблица 4). Удаленность реакционного центра от карбонильных групп дает основание исключить проявление индукционного эффекта. Учитывая наличие более электронодефицитных атомов углерода в производных 29 и 71, по всей вероятности, громоздкий реагент координируется на этих карбонильных атомах и экранирует реакционные центры.

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

# 2.7 Результаты биологических испытаний лактонов, полученных из левоглюкозенона

Лактоны среднего и большого размеров привлекают внимание химиков уникальностью своего строения, разносторонней биологической активностью и ограниченной доступностью [123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131]. Среди вторичных метаболитов этой группы чаще встречаются  $\beta$ -лактоны, затем  $\gamma$ - и  $\delta$ -лактоны, классические и неклассические макролиды, полиеновые антибиотики, спиро-макролиды и макролактоны. На основе многих лактонов получены важные

препараты самого разнообразного фармакологического действия. Например, Орлистат – специфический ингибитор желудочно-кишечных липаз [132], Ловастатин – гиполипидемический препарат, представляющий собой ингибитор ГМГ-КоА редуктазы [133], Эритромицин – бактериостатический антибиотик [134]. FK 506 – препарат, угнетающий активацию И пролиферацию цитотоксических Т-лимфоцитов [135], Нистатин – противогрибковый препарат полиенового ряда, используемый в терапии кандидозов [136], Амфотерицин – макроциклический антибиотик противогрибковой активностью с [137], Рапамицин – антибиотик, иммунодепрессант, применяемый для борьбы с отторжением пересаженных органов и тканей, особенно почек [138], Ивермек – противопаразитарный препарат [139] и другие.

Известно, что лактоны с размером цикла 10 и более входят в структуру многих противогрибковых, противомикробных препаратов. Например, пиренолиды *A*, *B*, *C*, нонано-9-лактоны, выделенные из возбудителя желтой пятнистости озимой пшеницы *Pyrenophora teres* обладают противогрибковой активностью.

Следует заметить, что профиль биологического действия лактонов различается даже в пределах модификатов, имеющих одинаковый размер цикла [126].

С целью определения связи структура-активность изучены фунгистатическая, бактериостатическая, противоопухолевая *in vitro* активности 5 лактонов **78**, **7**, **58**, **71**, **70**, полученных из аддуктов Михаэля левоглюкозенона и циклоалканонов [140]. Результаты представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Оценка	фунгицидно	й и бакте	рицидной	активностей	лактонов,
Π	олученных и	з левоглю	окозенона		

Соединение	Фунгистатическая активность*	Бактериостатическая активность**
78	Нет зоны действия	Нет зоны действия
7		Нет зоны действия
58		Нет зоны действия
71	Выраженное	Нет зоны действия
70	фунгистатическое действие на развитие грибов <i>Rhizoctonia solani</i>	Оказывает негативное воздействие на рост Bacillus subtilis, Bacillus atrophaeus, Pseudomonas mandelii

\* Фунгистатическая активность соединений по отношению к грибам *Bipolaris sorokiniana, Fusarium oxysporum, Rhizoctonia solani* в концентрации 0,5 % в DMSO изучалась в лаборатории микробиологии УИБ УФИЦ РАН.

\*\* Оценка бактериостатической активности соединений в МИК 0,5% DMSO на развитие актинобактерий Streptomyces xanthophaeus, Streptomyces atroolivaceus, а также грамположительных (Bacillus subtilis, Bacillus atrophaeus) и грамотрицательных (Pseudomonas mandelii, Pseudomonas frederiksbergensis) бактерий изучалась в лаборатории микробиологии УИБ УФИЦ РАН.

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

#### ГЛАВА З. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектры ЯМР <sup>1</sup>Н и <sup>13</sup>С записывали на спектрометре «Вгикег» с рабочими частотами 300 для <sup>1</sup>Н и 75.47 МГц для <sup>13</sup>С соответственно и спектрометре Bruker Avance III, 500 МГц. Для аналитической ТСХ применяли пластины Sorbfil марки ПТСХ-АФ-А, изготовитель ЗАО «Сорбполимер» (г. Краснодар). Температура плавления измерена на приборе БОЭТИУС РНМК 05. Элементный анализ проводили на CHNS(O)-анализаторе Евро-2000. ИК спектры снимали на приборах UR-20 и Specord M-80 (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. Ультразвуковое облучение выполняли на ультразвуковом генераторе УЗДН-2Т в диапазоне 44 Гц при мощности тока 80 мА. Углы оптического вращения измерены на поляриметре Perkin Elmer-341.

**1,6-Ангидро-3,4-дидезокси-4-***С***-**(**2-тетрагидронафтален-1-ил**)-*β-D***эритрогексо-2-улоза (4а,b).** К раствору 0.55 г (4.3 ммоль) левоглюкозенона **2** в



5.0 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> добавили 0.64 г (4.3 ммоль) тетралона **3** и каталитические количества TMG (5%). По окончании реакции (контроль по TCX), в реакционную массу добавили воду, продукты реакции экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×7 мл). Экстракт сушили MgSO<sub>4</sub>, растворитель отогнали, остаток хроматографировали на SiO<sub>2</sub>. Выход 0.45 г (37%) дикетонов

**4а,b**, соотношение R:S, 2:1). Коричнево-красная карамель, *R<sub>f</sub>* 0.4 (петролейный эфир-EtOAc = 1:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 1.17 м (2H, CH<sub>2</sub>), [1.17 м (2H, CH<sub>2</sub>)], 1.95 м (1H, CH, CH<sub>2</sub>), [1.95 м (1H, CH, CH<sub>2</sub>)], 2.15 м (2H, CH, CH<sub>2</sub>), [2.15 м (2H, CH<sub>2</sub>)], 2.30 м (1H, CH), [2.30 м (1H, CH)], 2.35 м (2H, CH<sub>2</sub>), [2.35 м (2H, CH<sub>2</sub>)], 2.45-2.75 м (3H, CH, CH<sub>2</sub>), [2.45-2.75 м (3H, CH, CH<sub>2</sub>)], 2.85 д.д (2H, C<sup>3</sup>H, J 7.6, 16.4 Гц)], 3.98 д.д (1H, C<sup>6</sup>H<sup>экзо</sup>, J 7.3, 7.5 Гц), [3.98 д.д (1H, C<sup>6</sup>H<sup>экзо</sup>, J 7.3, 7.5 Гц)], 4.05 д (1H, C<sup>6</sup>H<sup>эндо</sup>, J 7.5 Гц), [4.05 д (1H, C<sup>6</sup>H<sup>эндо</sup>, J 7.5 Гц)], [4.62 д (1H, C<sup>5</sup>H, J 7.3 Гц)], 4.68 д (1H, C<sup>5</sup>H, J 5.5 Гц), [4.98 с (1H, C<sup>1</sup>H)], 5.04 с (1H, C<sup>1</sup>H). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С, δ, м.д.: [25.33 (C<sup>5</sup>)], 25.48 (C<sup>5</sup>),

 $[28.18 (C^6)], 28.28 (C^6), 31.19 (C^4), [31.42 (C^4)], [33.22 (C^3)], 33.94 (C^3), 33.94 (C^3), 39.32 (C^4), [39.66 (C^4)], [42.86 (C^3)], [51.88 (C^1)], 53.14 (C^1), 68.25 (C^6), [68.54 (C^6)], 101.32 (C^1), [101.32 (C^1)], 200.91 (C^2), [201.00 (C^2)], 211.79 (C^2), [212.06 (C^2)].$ 

(3S,4aS,12cR)-Триметокси-2,3,6,7,8,12с-гексагидро-1*H*,4a*H*-бензо[*f*]пирано[2,3-*c*]изохромен (5) и (14*R*,17S)-11,13-диметокси-12,15,19триоксапентацикло[11.4.1.1<sup>14,17</sup>.0<sup>2,11</sup>.0<sup>3,8</sup>]нонадека-3,5,7-три-ен (6а,b). К раствору 0.45 г (1.7 ммоль) аддуктов 4а,b в 5.0 мл метанола при 0 °С добавили 15.0 мл 15%-ного раствора HCl в метаноле. Раствор перемешивали в течение 5 часов при комнатной температуре (контроль методом TCX). Затем реакционную массу нейтрализовали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (pH = 6), продукты реакции экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Экстракт сушили MgSO<sub>4</sub>, растворитель отогнали, остаток хроматографировали на SiO<sub>2</sub>. Выход 0.24 г (45%) кеталя **5** и 0.03 г (7%) соединений **6а,b**.

Кеталь 5. Бесцветные кристаллы. т.пл. 207 °С, Rf 0.38 (петролейный эфир



EtOAc = 1:1),  $[\alpha]^{20}{}_{D}$  +327.5° (с 1.01, CHCl<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 1.35 д.д (1H, C<sup>1</sup>H<sup>эндо</sup>, <sup>2</sup>J<sub>1B,1A</sub> 13.9, <sup>3</sup>J<sub>1B,12c</sub> 12.8 Гц), 2.18 д.д.д (1H, C<sup>7</sup>H<sup>эндо</sup>, <sup>2</sup>J<sub>7B,7A</sub> 16.6, <sup>3</sup>J<sub>7B,8A</sub> 13.8, <sup>3</sup>J<sub>7B,8B</sub> 1.3 Гц), 2.41 д.д.т (1H, C<sup>7</sup>H<sup>экзо</sup>, <sup>2</sup>J<sub>7A,7B</sub> 16.6, <sup>3</sup>J<sub>7A,8A</sub> 16.6, <sup>3</sup>J<sub>7A,8B</sub> 5.7, <sup>3</sup>J<sub>7A,12c</sub> 3.7 Гц), 2.65 д.д (1H, C<sup>1</sup>H<sup>экзо</sup>, <sup>2</sup>J<sub>1A,1B</sub> 13.9, <sup>3</sup>J<sub>1A,12c</sub>

1.5,  ${}^{3}J_{IA,3}$  0.9 Гц), 2.71 д.д (1H, C<sup>8</sup>H<sup>эндо</sup>,  ${}^{2}J_{8B,8A}$  14.9,  ${}^{3}J_{8B,7A}$  5.7,  ${}^{4}J_{8B,7B}$  1.3 Гц), 2.83 м (2H, C<sup>12</sup>cH, C<sup>8</sup>H<sup>экзо</sup>), 3.25 с (3H, OMe), 3.43 с (3H, OMe), 3.51 с (3H, OMe), 3.82 д.д (1H, C<sup>5</sup>H<sup>эндо</sup>,  ${}^{2}J_{5B,5A}$  9.5,  ${}^{3}J_{5B,4a}$  10.8 Гц), 4.15 д.д.д (1H, C<sup>4a</sup> H,  ${}^{2}J_{4a,12c}$  10.8,  ${}^{3}J_{4a,5B}$  10.8,  ${}^{4}J_{4a,5A}$  3.6 Гц), 4.28 д.д (1H, C<sup>5</sup>H<sup>экзо</sup>,  ${}^{2}J_{5A,5B}$  9.5,  ${}^{3}J_{5A,4a}$  3.6 Гц), 4.75 д (1H, C<sup>3</sup>H,  ${}^{4}J_{3,1A}$  0.9 Гц), 6.95 д.д (1H, C<sup>12</sup>H,  ${}^{3}J_{12,11}$  7.6,  ${}^{3}J_{12,10}$  0.7 Гц), 7.02 д.д.д (1H, C<sup>10</sup>H,  ${}^{3}J_{10,11}$  7.6,  ${}^{3}J_{10,9}$  7.6,  ${}^{3}J_{10,13}$  0.7 Гц), 7.15 д (1H, C<sup>9</sup>H,  ${}^{3}J_{9,10}$  7.6 Гц), 7.20 д.д (1H, C<sup>11</sup>H,  ${}^{3}J_{11,12}$  7.5,  ${}^{3}J_{11,10}$  7.6 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С,  $\delta$ , м.д.: 27.42 (C<sup>7</sup>), 28.72 (C<sup>8</sup>), 31.01 (C<sup>1</sup>), 33.72 (C<sup>12c</sup>), 48.24 (OMe), 48.37 (OMe), 55.00 (OMe), 67.54 (C<sup>5</sup>), 68.51 (C<sup>4a</sup>), 98.43 (C<sup>2</sup>), 99.65 (C<sup>3</sup>), 105.68 (C<sup>12b</sup>), 122.25 (C<sup>12</sup>), 124.36 (C<sup>10</sup>), 126.04 (C<sup>11</sup>), 127.31 (C<sup>9</sup>), 133.97 (C<sup>12a</sup>), 134.51 (C<sup>8a</sup>), 154.33 (C<sup>6a</sup>). Найдено, %: C 63.70, H 7.90. C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: C 63.63, H 7.95.

Соединения **6а,b**.  $R_f 0.25$  (петролейный эфир-EtOAc = 1:1).

Соединение **6a**. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, δ, м.д.: 1.84 м (1H, С<sup>10</sup>Н<sup>эндо</sup>), 2.18 м (2H,



 $C^{18}$ H<sup>эндо</sup>,  $C^{9}$ H<sup>эндо</sup>), 2.53 м (3H,  $C^{18}$ H<sup>экзо</sup>,  $C^{10}$ H<sup>экзо</sup>,  $C^{9}$ H<sup>экзо</sup>), 2.57 д (1H,  $C^{2}$ H,  ${}^{3}$ J<sub>2,1</sub> 11.6 Гц), 3.47 с (3H, OMe), 3.49 с (3H, OMe), 3.76 м (1H,  $C^{1}$ H), 4.01 д.д (1H,  $C^{16}$ H<sup>эндо</sup>,  ${}^{2}$ J<sub>16B,16A</sub> 7.4,  ${}^{3}$ J<sub>16B,17</sub> 1.6 Гц), 4.29 д (1H,  $C^{16}$ H<sup>экзо</sup>,  ${}^{2}$ J<sub>16A,16B</sub> 7.4 Гц), 4.62 м (1H,  $C^{17}$ H), 5.31 д (1H,  $C^{14}$ H,  ${}^{4}$ J<sub>14,18B</sub> 1.8 Гц), 7.12 м (2H,

С<sup>6</sup>H, С<sup>7</sup>H), 7.49 д.д.д (1H, С<sup>5</sup>H, <sup>3</sup>J<sub>5,4</sub>7.9, <sup>3</sup>J<sub>5,6</sub>7.0, <sup>4</sup>J<sub>5,7</sub>1.2 Гц), 7.81 д (1H, С<sup>4</sup>H, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub>7.4 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м.д.: 24.85 (С<sup>18</sup>), 24.85 (С<sup>9</sup>), 25.33 (С<sup>10</sup>), 34.33 (С<sup>1</sup>), 47.95 (С<sup>2</sup>), 49.87 (ОМе), 54.93 (ОМе), 67.95 (С<sup>17</sup>), 68.65 (С<sup>16</sup>), 98.03 (С<sup>15</sup>), 99.80 (С<sup>11</sup>), 104.12 (С<sup>14</sup>), 128.84 (С<sup>4</sup>), 126.74 (С<sup>7</sup>), 126.60 (С<sup>5</sup>), 125.12 (С<sup>6</sup>), 134.39 (С<sup>8</sup>),154.75 (С<sup>3</sup>).

Соединение **6b**. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, б, м.д.: 1.54 д.д (1H, С<sup>18</sup>Н<sup>эндо</sup>, <sup>2</sup>J<sub>18B,18A</sub> 7.4,



<sup>3</sup>J<sub>18B,1</sub> 12.9 Гц), 1.66 м (1Н, С<sup>1</sup>Н), 1.91 д.д.д (1Н, С<sup>18</sup>Н<sup>экзо</sup>, <sup>2</sup>J<sub>18A,18B</sub> 12.9, <sup>3</sup>J<sub>18A,1</sub> 3.2, <sup>4</sup>J<sub>18A,14</sub> 1.0 Гц), 2.18 м (2Н, С<sup>10</sup>Н<sup>эндо</sup>, С<sup>9</sup>Н<sup>эндо</sup>), 2.53 м (3Н, С<sup>10</sup>Н<sup>экзо</sup>, С<sup>9</sup>Н<sup>экзо</sup>), 2.56 д (1Н, С<sup>2</sup>Н, <sup>3</sup>J<sub>2,1</sub> 11.5 Гц), 3.27 с (3Н, ОМе), 3.31 с (3Н, ОМе), 3.77 м (2Н, С<sup>1</sup>Н, С<sup>17</sup>Н), 3.67 д.д (1Н, С<sup>16</sup>Н<sup>эндо</sup>, <sup>2</sup>J<sub>16B,16A</sub> 10.7, <sup>3</sup>J<sub>16B,17</sub> 9.5

Гц), 4.01 д (1H, C<sup>16</sup>H<sup>экзо</sup>, <sup>2</sup>J<sub>164,16B</sub> 10.7 Гц), 4.54 д (1H, C<sup>14</sup>H, <sup>4</sup>J<sub>14,18B</sub> 1.8 Гц), 7.12 м (2H, C<sup>6</sup>H, C<sup>7</sup>H), 7.34 д.д.д (1H, C<sup>5</sup>H, <sup>3</sup>J<sub>5,4</sub> 7.9, <sup>3</sup>J<sub>5,6</sub> 7.0, <sup>4</sup>J<sub>5,7</sub> 1.2 Гц), 7.79 д (1H, C<sup>4</sup>H, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub> 7.9 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С,  $\delta$ , м.д.: 25.32 (C<sup>10</sup>), 27.03 (C<sup>9</sup>), 30.04 (C<sup>18</sup>), 39.31 (C<sup>1</sup>), 48.12 (C<sup>2</sup>), 48.24 (OMe), 48.76 (OMe), 64.45 (C<sup>16</sup>), 77.07 (C<sup>17</sup>), 99.64 (C<sup>15</sup>), 97.70 (C<sup>14</sup>), 100.63 (C<sup>11</sup>), 120.77 (C<sup>4</sup>), 123.33 (C<sup>5</sup>), 126.72 (C<sup>6</sup>), 128.88 (C<sup>7</sup>), 135.59 (C<sup>8</sup>),154.34 (C<sup>3</sup>).



#### (35,4а5,14а5)-2,2,3-триметокси-

1,2,3,4а,5,8,9,14а-октагидропирано[2,3-f][4]-

**бензоксезин-7,14-дион (7)**. К раствору 0.11 г (0.3 ммоль) кеталя **5** (или 0.2 ммоль соединений **6а,b** в 5.0 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> при интенсивном перемешивании

небольшими порциями добавили 0.11 г (0.5 ммоль) РСС. Через 48 ч (контроль по

TCX) в реакционную массу добавили 5.0 мл Et<sub>2</sub>O, осадок отфильтровали на фильтре Шотта через слой SiO<sub>2</sub>, фильтрат упарили, остаток хроматографировали на SiO<sub>2</sub>. Выход 0.09 г (74%) (или 0.03 г (54%)) лактона 7. Бесцветные кристаллы. т.пл. 207 °C,  $R_f$  0.18 (петролейный эфир-EtOAc=3:1),  $[\alpha]_D^{20}$  +141° (с 1.0, CHCl<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, б, м.д.: 2.25 д.д.д (1Н, С<sup>1</sup>Н<sup>экзо</sup>, <sup>2</sup>J<sub>1A,1B</sub> 13.9, <sup>3</sup>J<sub>1A,14a</sub> 3.9, <sup>4</sup>J<sub>1A,3</sub> 0.9 Гц), 2.31 д.д (1Н, С<sup>1</sup>Н<sup>эндо</sup>, <sup>2</sup>Ј<sub>1В.1А</sub> 13.9, <sup>3</sup>Ј<sub>1В.14а</sub> 13.8 Гц), 2.45 д.кв (1Н, С<sup>9</sup>Н<sup>эндо</sup>, <sup>2</sup>Ј<sub>9В.9А</sub> 16.0, <sup>3</sup>J<sub>9В.84</sub> 13.6, <sup>4</sup>J<sub>9В.88</sub> 3.9 Гц), 2.69 д.т (1Н, С<sup>8</sup>Н<sup>эндо</sup>, <sup>2</sup>J<sub>8В.84</sub> 13.6, <sup>3</sup>J<sub>8В.98</sub> 3.9, <sup>4</sup>J<sub>8В.94</sub> 3.9 Гц), 2.75 д.т (1H, C<sup>9</sup>H<sup>экзо</sup>, <sup>2</sup>J<sub>94.98</sub> 16.0, <sup>3</sup>J<sub>94.88</sub> 3.9, <sup>4</sup>J<sub>94.84</sub> 3.9 Гц), 3.25 с (3H, OMe), 3.32 с (3H, OMe), 3.40 д.д.д (1H, C<sup>14a</sup> H, <sup>3</sup>J<sub>14a,1B</sub> 13.8, <sup>3</sup>J<sub>14a,4a</sub> 9.5, <sup>4</sup>J<sub>14a,1A</sub> 3.9 Гц), 3.50 с (3H, ОМе), 3.71 д.д.д (1H, C<sup>8</sup>H<sup>экзо</sup>, <sup>2</sup>J<sub>8A,8B</sub> 13.6, <sup>3</sup>J<sub>8A,9B</sub> 13.6, <sup>3</sup>J<sub>8A,9A</sub> 3.9 Гц), 4.08 м (2H, C<sup>5</sup>H), 4.40 д.т (1H, C<sup>1</sup>H, <sup>14a</sup>, <sup>3</sup>J<sub>4a.5A</sub> 6.3, <sup>3</sup>J<sub>4a.5B</sub> 6.3, <sup>4</sup>J<sub>4a.14a</sub> 9.5 Гц), 4.68 д (1H, C<sup>3</sup>H, <sup>3</sup>J<sub>3.1A</sub> 0.9 Гц), 7.27 д.д (1H, C<sup>10</sup>H, <sup>3</sup>J<sub>10,11</sub>7.5, <sup>3</sup>J<sub>10,12</sub>1.3 Гц), 7.31 д.д.д (1H, C<sup>11</sup>H, <sup>3</sup>J<sub>11,10</sub>7.5, <sup>3</sup>J<sub>11,12</sub> 7.5, <sup>3</sup>J<sub>11,13</sub> 0.9 Гц), 7.38 д.д (1Н, С<sup>13</sup>Н, <sup>3</sup>J<sub>13,12</sub> 7.5, <sup>3</sup>J<sub>13,11</sub> 0.9 Гц), 7.45 д.д.д (1Н, С<sup>12</sup>Н, <sup>3</sup>J<sub>12,13</sub> 7.5, <sup>3</sup>J<sub>12,11</sub> 7.5, <sup>3</sup>J<sub>12,10</sub> 1.2 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С, δ, м.д.: 25.74 (С<sup>8</sup>), 29.99 (С<sup>1</sup>), 37.41 (C<sup>9</sup>), 48.07 (OMe), 48.34 (OMe), 50.22 (C<sup>14a</sup>), 55.35 (OMe), 65.33 (C<sup>5</sup>), 68.98  $(C^{4a})$ , 96.58  $(C^{2})$ , 97.32  $(C^{3})$ , 125.92  $(C^{13})$ , 126.26  $(C^{11})$ , 131.03  $(C^{12})$ , 131.28  $(C^{10})$ , 138.53 (С<sup>9а</sup>), 142.07 (С<sup>13а</sup>), 170.18 (С<sup>7</sup>), 203.88 (С<sup>14</sup>). Найдено, %: С 63.70, Н 7.90. C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 63.63, Н 7.95.

(1*R*,4*R*,5*S*)-4-(2,2'-Этилендиоксициклогексил)-2,2-этилендиокси-7,8диоксабицикло[3.2.1]октан (1а,b) получен по методике [69].

(1*R*,4*R*,5*S*)-4-(2'-Оксоциклогексил)-2,2-пропилендиокси-7,8диоксабицикло[3.2.1]октан (8а, b). К раствору 1.01 г (4.5 ммоль) дикетонов 1а, б



в 10.0 мл бензола, добавляли 1.03 г (13.5 ммоль) 1,3пропандиола, каталитические количества *p*-TsOH и кипятили до исчезновения исходного соединения (контроль по TCX). Затем в реакционную массу добавляли 5.0 мл воды, продукты реакции экстрагировали этилацетатом (3×10.0 мл). Экстракт

сушили MgSO<sub>4</sub>, растворитель отгоняли, остаток хроматографировали на SiO<sub>2</sub>. Выход 0.38 г (30%).  $R_f$  0.2 (этилацетат). Кристаллическое вещество, т.пл. 73°C. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 1.40 м (1H, H<sup>3</sup>'<sup>B</sup>) [1.28 м (1H, H<sup>3</sup>'<sup>B</sup>)], 1.70-2.12 м

(9H, H<sup>4</sup>, H<sup>3A</sup>, H<sup>3B</sup>, H<sup>2''A</sup>, H<sup>2''B</sup>, H<sup>4'A</sup>, H<sup>4'B</sup>, H<sup>5'A</sup>, H<sup>5'B</sup>), 2.35-2.50 м (3H, H<sup>3'A</sup>, H<sup>6'A</sup>, H<sup>6'B</sup>), 3.10 д.д.д (1H, <sup>3</sup>*J*<sub>2'-3'B</sub> 15.2, <sup>3</sup>*J*<sub>2'-4</sub> 9.8, <sup>3</sup>*J*<sub>2'-3'A</sub> 5.5 Гц, H<sup>2'</sup>) [3.05 д.д.д (1H, <sup>3</sup>*J*<sub>2'-3'B</sub> 12.5, <sup>3</sup>*J*<sub>2'-4</sub> 10.8, <sup>3</sup>*J*<sub>2'-3'A</sub> 5.5 Гц, H<sup>2'</sup>)], 3.72-4.01 м (6H, H<sup>6A</sup>, H<sup>6B</sup>, H<sup>1''A</sup>, H<sup>1''B</sup>, H<sup>3''A</sup>, H<sup>3''B</sup>), 4.51 д (1H, <sup>3</sup>*J*<sub>5-6A</sub> 5.0 Гц, H<sup>5</sup>) [4.56 д (1H, <sup>3</sup>*J*<sub>5-6A</sub> 5.0 Гц, H<sup>5</sup>)], 5.11 с (1H, H<sup>1</sup>) [5.36 с (1H, H<sup>1</sup>)]. Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 23.94 [24.12] (C<sup>4'</sup>), 24.50 [24.93] (C<sup>5'</sup>), 24.94 [25.45] (C<sup>2''</sup>), 28.80 [28.94] (C<sup>3</sup>), 32.15 [33.19] (C<sup>3'</sup>), 35.47 [36.05] (C<sup>4</sup>), 42.99 [43.18] (C<sup>6'</sup>), 50.43 [49.69] (C<sup>2'</sup>), 59.23 [60.47] (C<sup>3''</sup>), 59.74 [61.27] (C<sup>1''</sup>), 67.65 [68.15] (C<sup>6</sup>), 73.05 [75.18] (C<sup>5</sup>), 94.59 [94.49] (C<sup>2</sup>), 101.58 [99.73] (C<sup>1</sup>), 213.81 [214.02] (C=O). Масс-спектр, *m*/*z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 283 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 63.76, H 7.75. C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 63.83, H 7.80. *M* 282.162.

## (1R,4R,5S)-4-(2'-Оксоциклогексил)-2,2-этилендиокси-7,8-

диоксабицикло[3.2.1]октан (9а,b). 1.00 г (4.5 ммоль) Дикетонов (1а,b)



растворяли в 1.38 г (22.5 ммоль) этиленгликоля и добавляли 3.21 г (31.5 ммоль) BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O. По окончании реакции (контроль по TCX) реакционную массу обрабатывали водой и небольшим количеством соды, экстрагировали EtOAc (3x10.0 мл). Экстракт сушили MgSO<sub>4</sub>, растворитель отгоняли, остаток

хроматографировали на SiO<sub>2</sub>. Выход 1.00 г (84%). Кристаллическое вещество, т.пл. 97°С.  $R_f$  0.5 (петролейный эфир:этилацетат, 1:1). ИК-спектр (v, см<sup>-1</sup>): 1099, 1377, 1458, 1699, 3000. Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 1.32 м (1H, H<sup>3</sup><sup>B</sup>) [1.22 м (1H, H<sup>3</sup><sup>B</sup>)], 1.60 д (1H, <sup>2</sup>J<sub>3B-3A</sub> 14.5 Гц, H<sup>3B</sup>) [1.69 д (1H, <sup>2</sup>J<sub>3B-3a</sub> 14.5 Гц, H<sup>3B</sup>)], 1.58 м (1H, H<sup>5</sup><sup>B</sup>)], 1.59 м (1H, H<sup>5</sup><sup>B</sup>)], 1.79 м (1H, H<sup>4</sup><sup>B</sup>) [1.78 м (1H, H<sup>4</sup><sup>B</sup>)], 1.91 м (1H, H<sup>4'A</sup>) [1.90 м (1H, H<sup>4'A</sup>)], 2.08 д.д (1H, <sup>3</sup>J<sub>4-2</sub> 9.8, <sup>3</sup>J<sub>4-3</sub> 6.9 Гц, H<sup>4</sup>) [2.12 д.д (1H, <sup>3</sup>J<sub>4-2</sub> 10.8, <sup>3</sup>J<sub>4-3</sub> 6.9 Гц, H<sup>4</sup>)], 2.13 д.д (1H, <sup>2</sup>J<sub>3A-3B</sub> 14.5, <sup>3</sup>J<sub>3A-4</sub> 6.9 Гц, H<sup>3A</sup>), [2.01 д.д (1H, <sup>2</sup>J<sub>3A-3B</sub> 14.5, <sup>3</sup>J<sub>3A-4</sub> 6.9 Гц, H<sup>4</sup>)], 2.13 д.д (1H, <sup>4</sup><sup>TA</sup>) [2.15 м (1H, H<sup>5'A</sup>)], 2.42 м (2H, H<sup>6'A</sup>, H<sup>6'B</sup>) [2.43 м (2H, H<sup>6'A</sup>, H<sup>6'B</sup>)], 2.52 м (1H, H<sup>3'A</sup>) [2.15 м (1H, H<sup>3'A</sup>)], 3.11 д.д.д (1H, <sup>3</sup>J<sub>2'-3'B</sub> 15.2, <sup>3</sup>J<sub>2'-4</sub> 9.8, <sup>3</sup>J<sub>2'-3'A</sub> 5.5 Гц, H<sup>2</sup>)] [3.04 д.д.д (1H, <sup>3</sup>J<sub>2'-3'B</sub> 12.5, <sup>3</sup>J<sub>2'-4</sub> 10.8, <sup>3</sup>J<sub>2'-3'A</sub> 5.5 Гц, H<sup>2</sup>)] [3.04 д.д.д (1H, <sup>3</sup>J<sub>2'-3'B</sub> 12.5, <sup>3</sup>J<sub>2'-4</sub> 10.8, <sup>3</sup>J<sub>2'-3'A</sub> 5.5 Гц, H<sup>2</sup>)], 3.87 д.д (1H, <sup>2</sup>J<sub>6A-6B</sub> 7.5, <sup>3</sup>J<sub>6A-5</sub> 5.0 Гц, H<sup>6A</sup>)] [3.85 д.д (1H, <sup>2</sup>J<sub>6A-6B</sub> 7.5, <sup>3</sup>J<sub>6A-5</sub> 5.0 Гц, H<sup>6A</sup>)], 3.92 д (1H, <sup>2</sup>J<sub>6B-6A</sub> 7.5 Гц, H<sup>6B</sup>)] [3.96 д (1H, <sup>2</sup>J<sub>6B-6A</sub> 7.5 Гц, H<sup>6B</sup>)], 3.91-4.01 м (4H, CH<sub>2</sub>O)] [3.94-4.05 м (4H, CH<sub>2</sub>O)], 4.52 д (1H, <sup>3</sup>J<sub>5-6A</sub> 5.0 Гц, H<sup>5</sup>) [4.55 д (1H, <sup>3</sup>J<sub>5-6A</sub>)]

5.0 Гц, H<sup>5</sup>)], 4.97 с (1H, H<sup>1</sup>) [4.94 с (1H, H<sup>1</sup>)]. Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 25.37 [25.57] (C<sup>4'</sup>), 28.89 [26.09] (C<sup>3</sup>), 30.45 [30.44] (C<sup>5'</sup>), 32.21 [33.02] (C<sup>3'</sup>), 36.09 [36.56] (C<sup>4</sup>), 43.26 [43.33] (C<sup>6'</sup>), 49.28 [50.70] (C<sup>2'</sup>), 64.55 [65.47] (CH<sub>2</sub>O), 64.77 [65.58] (CH<sub>2</sub>O), 67.84 [68.18] (C<sup>6</sup>), 72.90 [75.09] (C<sup>5</sup>), 100.88 [100.93] (C<sup>1</sup>), 104.85 [104.90] (C<sup>2</sup>), 213.42 [213.97] (C=O). Масс-спектр, *m*/*z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 269 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 62.60, H 7.37. С<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 62.69, H 7.46.

(1*R*,1'*RS*,4*R*,5*S*)-4-(2,2'-Этилендиоксициклогексил)-2,2-этилен-диокси-7,8диоксабицикло[3.2.1]октан (10 а,b). К раствору 0.580 г (2.6 ммоль) дикетонов



**1а,b** в 5 мл бензола, добавили 11.35 г (183.0 ммоль) этиленгликоля, каталитические количества *p*-TsOH и кипятили до исчезновения исходного соединения (контроль по TCX). Затем в реакционную массу добавили 1 мл воды, продукты реакции экстрагировали EtOAc (3×5 мл). Экстракт

сушили MgSO<sub>4</sub>, растворитель отогнали, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем. Выход 0.75 г (93%). R<sub>f</sub> 0.3 (петролейный эфир–EtOAc, 3:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 1.25-1.40 м (10H, CH<sub>2</sub>), 1.55-1.70 м (2H, CH, CH<sub>2</sub>), 1.75-1.80 м (2H, CH, CH<sub>2</sub>), 1.95 м (1H, CH), 2.05 д.д (1H, H<sup>3</sup>, *J* 5.7, 12.5 Гц), 2.10-2.30 м (2H, CH<sub>2</sub>), 3.75-4.05 м (20H, CH<sub>2</sub>), 4.60 уш.с (4H, H<sup>6</sup>), 4.95 с (1H, H<sup>1</sup>), [5.00 с (1H, H<sup>1</sup>)]. Спектр ЯМР <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м.д.: 23.35 (C<sup>6</sup>), [24.08 (C<sup>6</sup>)], 24.95 (C<sup>4</sup>), [26.19 (C<sup>4</sup>)], 27.15 (C<sup>5</sup>), [27.8 (C<sup>5</sup>)], 31.13 (C<sup>3</sup>), [31.13 (C<sup>3</sup>)], 33.67 (C<sup>3</sup>), [34.48 (C<sup>3</sup>)], 35.22 (C<sup>4</sup>), [36.47 (C<sup>4</sup>)], 42.26 (C<sup>1</sup>), [43.9 (C<sup>1</sup>)], 64.18 (C<sup>7<sup>\*\*</sup></sup>, C<sup>8<sup>\*\*</sup></sup>), [64.18 (C<sup>7<sup>\*\*</sup></sup>, C<sup>8<sup>\*\*</sup></sup>)], 65.06 (C<sup>7<sup>\*</sup></sup>, C<sup>8<sup>\*</sup></sup>), [65.06 (C<sup>7<sup>\*</sup></sup>, C<sup>8<sup>\*\*</sup></sup>)], 67.85 (C<sup>6</sup>), [68.05(C<sup>6</sup>)], 73.65 (C<sup>5</sup>), [76.71 (C<sup>5</sup>)], 100.4 (C<sup>1</sup>), [100.4 (C<sup>1</sup>)], 104.51 (C<sup>2</sup>), [104.73 (C<sup>2</sup>)], 111.52 (C<sup>2<sup>\*</sup></sup>), [111.60 (C<sup>2<sup>\*</sup></sup>)]. Hайдено, %: C 61.43, H 7.60. C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: C 61.46, H 7.68.

#### Гидролиз бидиоксоланов 10а, b до монодиоксоланов 9а, b.

*а.*) В токе аргона 0.18 г (0.5 ммоль) соединения **10а,b** растворяли в 5.0 мл толуола и добавляли 0.37 г (2.9 ммоль) ТИБА. Перемешивали при 80°С. По окончании реакции (контроль по TCX) реакционную массу обрабатывали водой и 3%-ным водным раствором HCl, экстрагировали этилацетатом (3х10.0 мл).

Экстракт сушили MgSO<sub>4</sub>, растворитель отгоняли, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем. Выход 0.09 г (52%).

б.) 0.52 г (1.7 ммоль) Соединения **7а,b** растворяли в 7.0 мл бензола и добавляли каталитические количества PPTS. По окончании реакции растворитель отгоняли, остаток хроматографировали. Выход 0.47 г (94%) соединений **10а,b**.

## (1R,4R,5S)-4-(2'-Оксоциклогексил)-2,2-диметокси-7,8-

диоксабицикло[3.2.1]октан (11а,b). 0.50 г (4.5 ммоль) Дикетонов 1а,b растворяли



в 5.0 мл абсалютного метанола и добавляли каталитические количества *p*-TsOH. По окончании реакции (контроль по TCX) растворитель отгоняли, остаток хроматографировали на SiO<sub>2</sub>. Выход 0.59 г (98%). Кристаллическое вещество, т.пл. 79°С. R<sub>f</sub> 0.5 (петролейный эфир:EtOAc, 1:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ,

м.д.: 1.29 д.кв (1Н, <sup>3</sup>*J*<sub>3'A-3'B</sub> 12.6, <sup>3</sup>*J*<sub>3'A-2'</sub> 12.6, <sup>3</sup>*J*<sub>3'A-4'B</sub> 12.6, <sup>3</sup>*J*<sub>3'A-4A'</sub> 3.8 Гц, Н<sup>3'A</sup>) [1.18 д.кв (1H, <sup>3</sup>*J*<sub>3'A-3'B</sub> 12.6, <sup>3</sup>*J*<sub>3'A-2'</sub> 12.6, <sup>3</sup>*J*<sub>3'A-4'B</sub> 12.6, <sup>3</sup>*J*<sub>3'A-4A'</sub> 3.6 Гц, H<sup>3'A</sup>)], 1.66 м (1H, H<sup>5'B</sup>) [1.68 м (1Н, Н<sup>5</sup>'<sup>B</sup>)], 1.74 д.д (1Н, <sup>2</sup>*J*<sub>3B-3a</sub> 14.5, <sup>3</sup>*J*<sub>3B-4</sub> 7.2 Гц, Н<sup>3B</sup>) [1.76 д (1Н, <sup>2</sup>*J*<sub>3B-3a</sub> 14.5, <sup>3</sup>*J*<sub>3*B-4</sub> 7.2 Гц, Н<sup>3</sup><i>B*</sup>)], 1.84 м (2H, Н<sup>4'A</sup>, Н<sup>4'B</sup>) [1.92 м (2H, Н<sup>4'A</sup>, Н<sup>4'B</sup>)], 1.91 д (1H, <sup>2</sup>*J*<sub>3A-3B</sub></sub> 14.5 Гц, Н<sup>3a</sup>), [1.93 д (1Н, <sup>2</sup>*J*<sub>3A-3B</sub> 14.5 Гц, Н<sup>3a</sup>)], 1.97 м (1Н, Н<sup>4</sup>) [1.98 м (1Н, Н<sup>4</sup>)], 2.14 м (1H, H<sup>5'A</sup>) [2.15 м (1H, H<sup>5'A</sup>)], 2.39-2.42 м (3H, H<sup>6'A</sup>, H<sup>6'B</sup>, H<sup>3'B</sup>) [2.44 м (3H, Н<sup>6</sup><sup>'A</sup>, Н<sup>6</sup><sup>'B</sup>, Н<sup>3</sup><sup>'B</sup>)], 2.45 м (1Н, Н<sup>5</sup><sup>'B</sup>) [2.50 м (1Н, Н<sup>5</sup><sup>'B</sup>)], 3.10 д.д.д (1Н, <sup>3</sup>*J*<sub>2</sub><sup>'</sup>-3B'</sub>, 15.2, <sup>3</sup>*J*<sub>2</sub><sup>'</sup>-4 10.3, <sup>3</sup>*J*<sub>2'-3'A</sub> 5.5 Гц, Н<sup>2'</sup>) [3.02 д.д.д (1Н, <sup>3</sup>*J*<sub>2'-3'</sub> 12.0, <sup>3</sup>*J*<sub>2'-4</sub> 12.0, <sup>3</sup>*J*<sub>2'-3'A</sub> 5.5 Гц, Н<sup>2'</sup>)], 3.19 с (3H, OMe) [3.22 с (3H, OMe)], 3.23 с (3H, OMe) [3.26 с (3H, OMe)], 3.82 д.д. (1H, <sup>2</sup>*J*<sub>6B-6a</sub> 7.4, <sup>3</sup>*J*<sub>6B-5</sub> 5.9 Гц, Н<sup>6B</sup>) [3.86 д.д (1H, <sup>2</sup>*J*<sub>6B-6A</sub>7.4, <sup>3</sup>*J*<sub>6B-5</sub> 5.9 Гц, Н<sup>6B</sup>)], 3.91 д (1H, <sup>3</sup>*J*<sub>64-5</sub> 5.9 Гц, Н<sup>6A</sup>) [3.88 д (1H, <sup>3</sup>*J*<sub>64-5</sub> 5.9 Гц, Н<sup>6A</sup>)], 4.52 д (1H, <sup>3</sup>*J*<sub>5-64</sub> 5.9 Гц, Н<sup>5</sup>) [4.59 д (1H, <sup>3</sup>*J*<sub>5-6A</sub> 5.9 Гц, H<sup>5</sup>)], 5.25 с (1H, H<sup>1</sup>) [5.28 с (1H, H<sup>1</sup>)]. Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>), б, м.д.: 25.44 [24.95] (С<sup>3</sup>), 28.17 [25.66] (С<sup>4'</sup>), 28.97 [29.08] (С<sup>5'</sup>), 32.37 [33.21] (C<sup>3'</sup>), 35.47 [35.89] (C<sup>4</sup>), 43.25 [43.37] (C<sup>6'</sup>), 47.79 [47.80] (OMe), 48.48 [48.70] (OMe), 50.73 [49.72] ( $C^{2'}$ ), 67.95 [68.38] ( $C^{6}$ ), 73.37 [75.71] ( $C^{5}$ ), 97.20 [97.11] (С<sup>2</sup>), 99.58 [99.86] (С<sup>1</sup>), 213.64 [214.38] (С=О). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 271 [М+Н]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 62.26, Н 8.09. С<sub>14</sub>Н<sub>22</sub>О<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 62.22, Н 8.15. *M* 270.3215.

**Тозилгидразон** (1*R*,4*R*,5*S*)-4-(2'-оксоциклогексил)-7,8-диоксабицикло [3.2.1] октан-2-она (12а,b). К раствору 0.30 г (1.34 ммоль) дикетонов 1а,b в 5.0 мл



МеОН добавляли 0.30 г (1.60 ммоль) тозилгидразина и перемешивали до исчезновения исходного соединения (контроль методом TCX). В результате реакции выпадали кристаллы. Реакционную массу фильтровали, кристаллы промывали холодным метанолом, остаток растворителя

откачивали под вакуумом. Выход 0.44 г (84%). Белые кристаллы, т.пл. 73°С. R<sub>f</sub> 0.3 (петролейный эфир:EtOAc, 2:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (DMSO), δ, м.д.: 1.11 д.кв (1Н, <sup>3</sup>*J*<sub>3'A-3'B</sub> 12.6, <sup>3</sup>*J*<sub>3'A-2'</sub> 12.6, <sup>3</sup>*J*<sub>3'A-4'B</sub> 12.6, <sup>3</sup>*J*<sub>3'A-4A'</sub> 3.6 Гц, Н<sup>3'A</sup>) [1.37 д.кв (1Н, <sup>3</sup>*J*<sub>3'A-3'B</sub> 12.6, <sup>3</sup>*J*<sub>3'A-2'</sub> 12.6, <sup>3</sup>*J*<sub>3'A-4'B</sub> 12.6, <sup>3</sup>*J*<sub>3'A-4A'</sub> 3.6 Гц, Н<sup>3'A</sup>)], 1.46 м (1Н, Н<sup>4'B</sup>) [1.47 м (1Н, Н<sup>4'B</sup>)], 2.0 м (1H, H<sup>4'A</sup>) [1.97 м (1H, H<sup>4'A</sup>)], 2.11 м (1H, H<sup>3'B</sup>) [2.13 м (1H, H<sup>3'B</sup>)], 2.25-2.50 м (11H, H<sup>2</sup>', H<sup>3A</sup>, H<sup>3B</sup>, H<sup>4</sup>, H<sup>5'A</sup>, H<sup>5'B</sup>, H<sup>6'A</sup>, H<sup>6'B</sup>, CH<sub>3</sub>) [2.25-2.63 м (11H, H<sup>2'</sup>, H<sup>3A</sup>, H<sup>3B</sup>, H<sup>4</sup>, Н<sup>5'A</sup>, Н<sup>5'B</sup>, Н<sup>6'A</sup>, Н<sup>6'B</sup>, СН<sub>3</sub>)], 3.70 д.д (1Н, <sup>2</sup>*J*<sub>6B-6a</sub> 7.4, <sup>3</sup>*J*<sub>6B-5</sub> 5.9 Гц, Н<sup>6B</sup>) [3.65 д.д (1Н, <sup>2</sup>*J*<sub>6B-6а</sub> 7.4, <sup>3</sup>*J*<sub>6B-5</sub> 5.9 Гц, Н<sup>6B</sup>)], 3.94 д (1Н, <sup>3</sup>*J*<sub>6A-5</sub> 5.9 Гц, Н<sup>6A</sup>) [3.92 д (1Н, <sup>3</sup>*J*<sub>6A-5</sub> 5.9 Гц, H<sup>6A</sup>)], 4.60 д (1H, <sup>3</sup>J<sub>5-6A</sub> 5.0 Гц, H<sup>5</sup>) [4.51 д (1H, <sup>3</sup>J<sub>5-6A</sub> 5.0 Гц, H<sup>5</sup>)], 5.20 с (1H, H<sup>1</sup>) [5.19 с (1H, H<sup>1</sup>)], 7.38 д.д (2H, H<sup>*m*</sup>-, H<sup>*m*</sup>-) [7.37 д.д (2H, H<sup>*m*</sup>-, H<sup>*m*</sup>-)], 7.71 д.д (2H, H<sup>*o*</sup>-, Н<sup>о'-</sup>) [7.70 д.д (2H, H<sup>o-</sup>, H<sup>o'-</sup>)], 10.49 уш.с (1H, NH) [10.54 уш.с (1H, NH)]. Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (DMSO), б, м.д.: 21.20 [25.09] (С<sup>3</sup>), 21.45 [21.46] (СН<sub>3</sub>), 24.77 [24.78] (С<sup>5'</sup>), 27.29 [28.32] (C<sup>4'</sup>), 29.30 [31.14] (C<sup>3'</sup>), 35.64 [36.05] (C<sup>4</sup>), 42.15 [42.75] (C<sup>6'</sup>), 52.74 [53.46] (C<sup>2'</sup>), 67.37 [68.01] (C<sup>6</sup>), 73.46 [77.24] (C<sup>5</sup>), 101.03 [101.14] (C<sup>1</sup>), 127.75 [127.87] (C<sup>o-</sup>, C<sup>o'-</sup>), 129.89 [129.94] (C<sup>m-</sup>, C<sup>m'-</sup>), 136.48 [136.55] (C<sup>p-</sup>), 143.77 [143.80](С<sup>р'-</sup>), 153.54 [153.75] (С<sup>2</sup>), 211.34 [212.06] (С=О). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 393 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 58.20, Н 6.11. С<sub>19</sub>Н<sub>24</sub> N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S. Вычислено, %: С 58.15, Н 6.16. *M* 392.4703.



#### (1R,4R,5S)-2-(Дихлорметилен)-4-(2'-оксоциклогексил)-

**7,8-диоксабицикло [3.2.1] октан (13а,b).** К раствору 0.05 г (0.22 ммоль) дикетонов **1а,b** и 0.23 г (0.89 ммоль) Ph<sub>3</sub>P в 1.0 мл ацетонитрила при 0°С добавляли 0.04 мл (0.44 ммоль) CCl<sub>4</sub>. Перемешивали при комнатной температуре. По окончании

реакции (контроль по TCX) в реакционную массу добавляли 3.0 мл Et<sub>2</sub>O, 3.0 мл H<sub>2</sub>O, экстрагировали этилацетатом (3x5.0 мл). Экстракт сушили MgSO<sub>4</sub>, растворитель отгоняли, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем. Выход 0.05 г (81%). Маслообразное вещество. R<sub>f</sub> 0.5 (петролейный эфир-EtOAc, 1:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 1.41 м (1H, H<sup>3\*B</sup>) [1.29 м (1H, H<sup>3\*B</sup>)], 1.60-1.75 м (2H, H<sup>3B</sup>, H<sup>5\*B</sup>), 1.91-2.0 м (3H, H<sup>3\*A</sup>, H<sup>4\*A</sup>, H<sup>4\*B</sup>), 2.10-2.22 м (2H, H<sup>5\*A</sup>, H<sup>4B</sup>), 2.33-2.60 м (3H, H<sup>3\*B</sup>, H<sup>6\*A</sup>), 2.72 д.д.д. (1H, <sup>3</sup>J<sub>2'-3\*B</sub> 13.6, <sup>3</sup>J<sub>2'-4</sub> 8.9, <sup>3</sup>J<sub>2'-3\*A</sub> 5.6 Гц, H<sup>2\*</sup>) [2.51 м (1H, H<sup>2\*</sup>)], 3.88 д.д (1H, <sup>2</sup>J<sub>6B-6A</sub> 7.4, <sup>3</sup>J<sub>6B-5</sub> 5.9 Гц, H<sup>6B</sup>) [3.86 д.д (1H, <sup>2</sup>J<sub>6B-6A</sub> 7.4, <sup>3</sup>J<sub>6B-5</sub> 5.9 Гц, H<sup>6B</sup>)], 3.96 д (1H, <sup>3</sup>J<sub>6A-5</sub> 5.9 Гц, H<sup>6A</sup>) [3.97 д (1H, <sup>3</sup>J<sub>6A-5</sub> 5.9 Гц, H<sup>6A</sup>)], 4.56 д (1H, <sup>3</sup>J<sub>5-6A</sub> 5.0 Гц, H<sup>5</sup>) [4.54 д (1H, <sup>3</sup>J<sub>5-6A</sub> 5.0 Гц, H<sup>5</sup>)]. Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 25.33 [23.76] (C<sup>4\*</sup>), 25.38 [28.29] (C<sup>5\*</sup>), 28.41 [27.49] (C<sup>3\*</sup>), 31.98 [31.33] (C<sup>3</sup>), 36.65 [37.34] (C<sup>4</sup>), 42.85 [42.94] (C<sup>6\*</sup>), 51.99 [50.77] (C<sup>2\*</sup>), 68.13 [68.52] (C<sup>6</sup>), 73.58 [76.26] (C<sup>5</sup>), 99.31 [99.32] (C<sup>1</sup>), 116.72 [115.94] (=CCl<sub>2</sub>), 132.59 [132.36] (C<sup>2</sup>), 212.36 [212.63] (C=O). Масс-спектр. *m*/*z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 292 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, %: C 53.59, H 5.41. C<sub>13</sub>H<sub>16</sub> Cl<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 53.62, H 5.54. *M* 291.1697.

#### (1R,4R,5S)-4-(1'-Бром-2'-оксоциклогексил)-7,8-диоксабицикло[3.2.1]



октан-2-он (14а,b). Раствор 0.10 г (0.49 ммоль) дикетонов 1а,b и 0.13 г (0.73 ммоль) NBS в 2.0 мл CCl<sub>4</sub> при комнатной температуре освещали бытовой лампой накаливания с мощностью 100 Вт. По окончании реакции (контроль по TCX) растворитель отгоняли, остаток хроматографировали на колонке

с силикагелем.

Выход 0.12 г (95%). Очень нестабильное маслообразное вещество.  $R_f$  0.6 (петролейный эфир - EtOAc, 3:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 1.55 м (1H, H<sup>5</sup><sup>B</sup>) [1.56 м (1H, H<sup>5</sup><sup>B</sup>)], 1.67 м (1H, H<sup>4</sup><sup>B</sup>) [1.68 м (1H, H<sup>4</sup><sup>B</sup>)], 1.77 м (1H, H<sup>3</sup><sup>B</sup>) [1.79 м (1H, H<sup>3</sup><sup>B</sup>)], 2.02 м (2H, H<sup>3</sup><sup>A</sup>, H<sup>5</sup><sup>A</sup>) [2.03 м (2H, H<sup>3</sup><sup>A</sup>, H<sup>5</sup><sup>A</sup>)], 2.10 д.д (1H, <sup>2</sup>J<sub>3B-3A</sub> 17.5, <sup>3</sup>J<sub>3B-4</sub> 3.8 Гц, H<sup>3B</sup>) [2.23 д.д (1H, <sup>2</sup>J<sub>3B-3A</sub> 17.5, <sup>3</sup>J<sub>3B-4</sub> 3.2 Гц, H<sup>3B</sup>)], 2.35 м (1H, H<sup>6</sup><sup>B</sup>) [2.37 м (1H, H<sup>6</sup><sup>B</sup>)], 2.56 м (1H, H<sup>4'A</sup>) [2.54 м (1H, H<sup>4'A</sup>)], 2.69 д.д (1H, <sup>2</sup>J<sub>3A-3B</sub> 17.5, <sup>3</sup>J<sub>3A-4</sub> 9.2 Гц, H<sup>3A</sup>) [2.78 д.д (1H, <sup>2</sup>J<sub>3A-3B</sub> 17.5, <sup>3</sup>J<sub>3A-4</sub> 8.7 Гц, H<sup>3A</sup>)], 2.88 д.д (1H, <sup>3</sup>J<sub>4-3A</sub> 8.7, <sup>3</sup>J<sub>4-3B</sub> 3.8 Гц, H<sup>4</sup>) [2.86 д.д (1H, <sup>3</sup>J<sub>4-3A</sub> 9.2, <sup>3</sup>J<sub>4-3B</sub> 3.2 Гц, H<sup>4</sup>)], 3.19 д.д.д (1H, <sup>2</sup>J<sub>6'A-6'B</sub> 14.6,

<sup>3</sup>*J*<sub>6'A-5'B</sub> 14.6, <sup>3</sup>*J*<sub>6'A-5'A</sub> 6.2, Н<sup>6'A</sup>) [3.21 д.д.д (1Н, <sup>2</sup>*J*<sub>6'A-6'B</sub> 14.6, <sup>3</sup>*J*<sub>6'A-5'B</sub> 14.6, <sup>3</sup>*J*<sub>6'A-5'A</sub> 6.2, Н<sup>6'A</sup>)], 3.95 д.д (1Н, <sup>2</sup>*J*<sub>6B-6A</sub> 7.5, <sup>3</sup>*J*<sub>6B-5</sub> 5.0 Гц, Н<sup>6B</sup>) [3.93 д.д (1Н, <sup>2</sup>*J*<sub>6B-6A</sub> 7.5, <sup>3</sup>*J*<sub>6B-5</sub> 5.0 Гц, Н<sup>6B</sup>)], 4.01 д (1Н, <sup>2</sup>*J*<sub>6A-6B</sub> 7.5 Гц, Н<sup>6A</sup>) [3.99 д (1Н, <sup>2</sup>*J*<sub>6A-6B</sub> 7.5 Гц, Н<sup>6A</sup>)], 5.05 с (1Н, H<sup>1</sup>) [5.03 c (1H, H<sup>1</sup>)], 5.11 μ (1H,  $^{3}J_{5-6A}$  5.0 Γμ, H<sup>5</sup>) [5.10 μ (1H,  $^{3}J_{5-6A}$  5.0 Γμ, H<sup>5</sup>)]. Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 21.45 [21.68] (С<sup>3'</sup>), 25.70 [25.47] (С<sup>5'</sup>), 34.40 [33.66] (C<sup>3</sup>), 36.97 [37.06] (C<sup>4'</sup>), 37.07 [35.48] (C<sup>6'</sup>), 45.42 [46.06] (C<sup>4</sup>), 69.77 [69.67]  $(C^{6})$ , 74.15 [73.85]  $(C^{2'})$ , 75.45 [75.44]  $(C^{5})$ , 100.30 [100.41]  $(C^{1})$ , 200.49 [200.20] (C=O), 202.95 [23.19] (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 304 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 47.59, Н 4.87. С<sub>12</sub>Н<sub>15</sub>ВгО<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 47.54, Н 4.99. *М* 303.1491.

#### (15,2R,4S,6R)-7,9-Диоксаспиро[циклогексан-1',3-

трицикло[4.2.1.0<sup>2,4</sup>]нонан]-2',5-дион (15). К раствору 0.1 г (0.33 ммоль) бромидов 14а, в 2.0 мл толуола при комнатной температуре добавляли 0.18 г (1.32 ммоль)



К<sub>2</sub>СО<sub>3</sub> и каталитические количества дигексил-18-краун-6. Перемешивали на ультразвуке в течение 4-х ч (контроль по TCX). Реакционную массу отфильтровывали на фильтре Шотта, концентрировали, остаток хроматографировали. Выход 0.015 г (21%). Маслообразное вещество. R<sub>f</sub> 0.6

(петролейный эфир - EtOAc, 3:1).  $[\alpha]_D^{20}$  -94° (с 0.8, CHCl<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>3</sub>), б, м.д.: 1.77 м (1H, H<sup>4'B</sup>), 1.84 м (1H, H<sup>4'A</sup>), 1.88 д (1H, <sup>3</sup>*J*<sub>2-4</sub> 8.3 Гц, H<sup>2</sup>), 1.90 м (1H, H<sup>5</sup><sup>B</sup>), 1.97 м (1H, H<sup>5</sup><sup>A</sup>), 2.18 д (1H, <sup>3</sup>J<sub>4-2</sub> 8.3 Гц, H<sup>4</sup>), 2.29 м (2H, H<sup>3</sup><sup>A</sup>, H<sup>3</sup><sup>B</sup>), 2.48 м (2H, H<sup>6'A</sup>, H<sup>6'B</sup>), 3.86 д.д (1H, <sup>2</sup>J<sub>8B-8A</sub> 6.8, <sup>3</sup>J<sub>8B-1</sub> 4.3 Гц, H<sup>8B</sup>), 4.01 д (1H, <sup>2</sup>J<sub>8A-8B</sub> 6.8 Гц, Н<sup>8A</sup>), 4.97 д (1Н, <sup>3</sup>*J*<sub>1-8A</sub> 4.3 Гц, Н<sup>1</sup>), 4.99 с (1Н, Н<sup>6</sup>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (СDСl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 23.29 (С<sup>4'</sup>), 23.68 (С<sup>5'</sup>), 24.11 (С<sup>2</sup>), 24.69 (С<sup>3'</sup>), 31.13 (С<sup>4</sup>), 38.52 (С<sup>2'</sup>), 39.69 (С<sup>6</sup>), 69.83 (С<sup>8</sup>), 71.70 (С<sup>1</sup>), 99.16 (С<sup>5</sup>), 194.90 (С=О), 207.21 (С=О). Масс-спектр,

*m/z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 304 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 47.59, Н 4.87. С<sub>12</sub>H<sub>15</sub>BrO<sub>4</sub>.



Вычислено, %: С 47.54, Н 4.99. М 303.1491.

(1R,4R,5S)-4-(6'-Оксоциклогекс-1'-ен-1'-ил)-7,8-

диоксабицикло[3.2.1] октан-2-он (16). К суспензии 0.28 г (2.70 ммоль) LiBr·H<sub>2</sub>O и 0.27 г (3.60 ммоль) Li<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> в 4.0 мл DMFA при

перемешивании добавляли 2.0 мл бензола, нагревали до кипения. Затем бензол

отгоняли на роторном испарителе, остаток нагревали до 80°С и добавляли 0.35 г (1.65 ммоль) бромидов 14a,b в 2.0 мл DMFA, продолжали греть до окончания реакции (контроль по TCX). Реакционную массу охлаждали до комнатной температуры, обрабатывали 5.0 мл 3%-ным водным раствором HCl, 7.0 мл насыщенным водным раствором NaCl, экстрагировали Et<sub>2</sub>O (3x5.0 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub>. Растворитель отгоняли, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем. Выход 0.17 г (67%). Маслообразное вещество. R<sub>f</sub> 0.5 (петролейный эфир - EtOAc, 3:1). [а]<sub>D</sub><sup>20</sup> -376° (с 0.9, CHCl<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, б, м.д. (CDCl<sub>3</sub>): 1.95 м (2H, H<sup>5</sup><sup>'</sup><sup>B</sup>, H<sup>5</sup><sup>'</sup><sup>A</sup>), 2.18 д.д (1H, <sup>2</sup>J<sub>3B-3A</sub> 16.6 Гц, H<sup>3B</sup>), 2.39 м (4H, H<sup>4</sup><sup>'</sup><sup>A</sup>, H<sup>4</sup><sup>'</sup><sup>B</sup>, H<sup>6</sup><sup>'</sup><sup>A</sup>, H<sup>6</sup><sup>'</sup><sup>B</sup>), 2.88 д.д (1Н, <sup>2</sup>*J*<sub>3A-3B</sub> 16.6, <sup>3</sup>*J*<sub>3A-4</sub> 8.7 Гц, Н<sup>3A</sup>), 2.44 д (1Н, <sup>3</sup>*J*<sub>4-3A</sub> 8.7 Гц, Н<sup>4</sup>), 3.93 д.д  $(1H, {}^{2}J_{6B-6A}, 7.7, {}^{3}J_{6B-5}, 5.0$  Гц,  $H^{6B}$ ), 4.09 д (1H,  ${}^{2}J_{6A-6B}, 7.7$  Гц,  $H^{6A}$ ), 4.48 д (1H,  ${}^{3}J_{5-6A}, 5.0$ Гц, H<sup>5</sup>), 5.03 с (1H, H<sup>1</sup>), 6.78 т (1H, <sup>3</sup>*J*<sub>3'-4'A</sub> 4.0, <sup>3</sup>*J*<sub>3'-4'B</sub> 4.0 Гц, H<sup>3'</sup>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С, δ, м.д.: 22.54 (С<sup>5</sup>), 26.09 (С<sup>4</sup>), 35.46 (С<sup>3</sup>), 38.24 (С<sup>6</sup>), 39.34 (С<sup>4</sup>), 68.16 (С<sup>6</sup>), 75.37 (C<sup>5</sup>), 101.59 (C<sup>1</sup>), 138.73 (C<sup>2</sup>), 147.48 (C<sup>3</sup>), 198.54 (C=O), 200.91 (C=O). Maccспектр, *m/z* (*I*<sub>отн</sub>, %): 223 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 64.74, Н 6.30. С<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 64.85, Н 6.35. М 222.2372.

#### 2-[(1R,2R,4R,5S)-Спиро[7,8-диоксабицикло[3.2.1]октан-2,2'-оксиран]-4-



ил]циклогексанон (17а,b). Раствор 0.04 г (1.78 ммоль) NaH (отмытого гексаном) в 1.7 мл ДМСО нагревали при 60-70°С, пока раствор не стал желтым. Затем охлаждали до 0°С, добавляли 0.29 г (1.33 ммоль) Ме<sub>3</sub>SOI в 0.5 мл DMSO и 0.2 г (0.89 ммоль) дикетонов **1а,b** в 0.5 мл THF и продолжали

перемешивание при 0°С до окончания реакции (контроль по TCX). Реакционную массу нагревали до комнатной температуры, обрабатывали 3.0 мл воды, экстрагировали этилацетатом (3х3.0 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub>. Растворитель отгоняли, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем. Выход 0.15 г (70%). Кристаллическое вещество, т.пл. 125°С.  $R_f$  0.4 (петролейный эфир - EtOAc, 1:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д: 1.11 д (1H, <sup>2</sup>J<sub>3B-3A</sub> 15.7 Гц, H<sup>3B</sup>) [1.22 д (1H, <sup>2</sup>J<sub>3B-3A</sub>15.7 Гц, H<sup>3B</sup>)], 1.37 д.кв (1H, <sup>3</sup>J<sub>3'A-3'B</sub> 12.6, <sup>3</sup>J<sub>3'A-2'</sub> 12.6, <sup>3</sup>J<sub>3'A-4'B</sub> 12.6, <sup>3</sup>J<sub>3'A-4A'</sub> 3.8 Гц, H<sup>3'A</sup>) [1.25 д.кв (1H, <sup>3</sup>J<sub>3'A-3'B</sub> 12.6, <sup>3</sup>J<sub>3'A-2'</sub> 12.6, <sup>3</sup>J<sub>3'A-4'B</sub> 12.6, <sup>3</sup>J<sub>3'A-4A'</sub> 3.6 Гц, H<sup>3'A</sup>)],



## 2-[(1*R*,2*R*,4*S*,5*R*)-4-(Гидроксиметил)-4-морфолин-4-ил-6,8-диоксабицикло[3.2.1]окт-2-

ил]циклогексанон (18а,b). Раствор 0.10 г (0.42 ммоль) эпоксидов 17а,b и 0.04 г (0.46 ммоль) морфолина в 3.0 мл бензола в присутствии каталитических количеств

0.008 г (0.05 ммоль) *p*-ТsOH кипятили с насадкой Дина-Старка до окончания реакции (контроль по TCX). Реакционную массу охлаждали до комнатной температуры, обрабатывали 3%-ным водным раствором HCl, насыщенным водным раствором NaCl, экстрагировали этилацетатом (3х5.0 мл), сушили над MgSO<sub>4</sub>. Растворитель отгоняли, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем. Выход 0.075 г (56%). Кристаллическое вещество, т.пл. 95°C.  $R_f$  0.3 (петролейный эфир - EtOAc, 1:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 1.19 д.кв (1H, <sup>3</sup>J<sub>3'A-3'B</sub> 12.6, <sup>3</sup>J<sub>3'A-4'B</sub> 12.6, <sup>3</sup>J<sub>3'A-4'B</sub> 12.6, <sup>3</sup>J<sub>3'A-4'B</sub> 3.8 Гц, H<sup>3'A</sup>) [1.28 д.кв (1H, <sup>3</sup>J<sub>3'A-3'B</sub> 12.6, <sup>3</sup>J<sub>3'A-4'B</sub> 12.6, <sup>3</sup>J<sub>3'A-4'A'</sub> 3.6 Гц, H<sup>3'A</sup>)], 1.48 д (1H, <sup>2</sup>J<sub>3B-3A</sub> 15.2 Гц, H<sup>3B</sup>) [1.38 д (1H, <sup>2</sup>J<sub>3B-3A</sub> 15.2 Гц, H<sup>3B</sup>)], 1.54 д.д (1H, <sup>2</sup>J<sub>3A-3B</sub> 15.2, <sup>2</sup>J<sub>3A-4</sub> 6.6, Гц, H<sup>3A</sup>)], 1.60-1.78 м (2H, H<sup>4'B</sup>, 5<sup>5'B</sup>), 2.10 м (2H, H<sup>5'A</sup>, H<sup>1''B</sup>),

2.34 м (2H, H<sup>6'A</sup>, H<sup>6'B</sup>), 2.54 м (6H, H<sup>1''A</sup>, H<sup>1''B</sup>, H<sup>1''A</sup>, H<sup>3'B</sup>, H<sup>5''A</sup>, H<sup>5''B</sup>), 3.14 д.д.д (1H,  ${}^{3}J_{2'\cdot3'}$  12.9,  ${}^{3}J_{2\cdot2}$  11.1,  ${}^{3}J_{2'\cdot3'A}$  5.5 Гц, H<sup>2'</sup>) [3.28 д.д.д (1H,  ${}^{3}J_{2'\cdot3'}$  12.9,  ${}^{3}J_{2\cdot2}$  10.2,  ${}^{3}J_{2'\cdot3'A}$  5.5 Гц, H<sup>2'</sup>)], 3.63 м (4H, H<sup>2''A</sup>, H<sup>2''B</sup>, H<sup>4''A</sup>, H<sup>4''B</sup>), 3.76 д.д (1H,  ${}^{2}J_{7B-7A}$  7.4,  ${}^{3}J_{7B-1}$  5.9 Гц, H<sup>7B</sup>) [3.74 д.д (1H,  ${}^{2}J_{7B-7A}$  7.4,  ${}^{3}J_{7B-1}$  5.9 Гц, H<sup>7B</sup>)], 3.84 д (1H,  ${}^{3}J_{7A-1}$  5.9 Гц, H<sup>7A</sup>) [3.83 д (1H,  ${}^{3}J_{7A-1}$  5.9 Гц, H<sup>7A</sup>)], 4.49 д (1H,  ${}^{3}J_{1-7A}$  5.0 Гц, H<sup>1</sup>) [4.50 д (1H,  ${}^{3}J_{1-7A}$  5.0 Гц, H<sup>1</sup>)], 4.97 с (1H, H<sup>5</sup>) [4.99 с (1H, H<sup>5</sup>)]. Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 25.65 [25.42] (C<sup>4</sup>), 26.89 [31.27] (C<sup>3</sup>), 28.97 [28.91] (C<sup>5</sup>), 32.35 [31.27] (C<sup>3</sup>), 35.49 [35.24] (C<sup>2</sup>), 43.36 [43.30] (C<sup>6</sup>), 50.26 [51.80] (C<sup>2</sup>), 55.58 [55.50] (C<sup>1''</sup>+C<sup>5''</sup>), 64.15 [64.37] (C<sup>1'''</sup>), 67.09 [67.10] (C<sup>2''</sup>+C<sup>4''</sup>), 67.91 [67.54] (C<sup>7</sup>), 69.88 [69.73] (C<sup>4</sup>), 75.07 [72.82] (C<sup>1</sup>), 103.89 [103.95] (C<sup>5</sup>), 213.84 [214.22] (C=O). Масс-спектр, *m*/*z* (*I*<sub>0TH</sub>, %): 325 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, %: C 62.70, H 7.3. C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>5</sub>. Вычислено, %: C 62.75, H 8.36. *M* 325.4.

(2*R*,6*S*)-6-(Гидроксиметил)-2-[(1*R*)-2-оксоциклогексил]-2*H*-пиран-3(6*H*)он (19). К раствору 0.25 мл (1.8 ммоль) диизопропиламина в 5.0 мл ТНГ в



атмосфере аргона при 0°С добавляли 0.88 мл (2.0 ммоль) 2.3 М раствора *n*-BuLi в гексане. Перемешивали 30 минут, добавили раствор 0.2 г (0.89 ммоль) дикетонов **1а,b** в 3.0 мл диметоксиэтана и продолжили перемешивание еще 30 мин.

Добавили по каплям раствор 0.3 мл Et<sub>3</sub>N и 1.06 мл TMSCl в 0.3 мл диметоксиэтана. Реакционную массу обработали смесью насыщенного водного раствора NaHCO<sub>3</sub> и гексана в соотношение 1:1. Органический слой отделили, сушили MgSO<sub>4</sub>, концентрировали на роторном испарителе. Выход сырой массы составил 0.29 г.

0.29 г (0.77 ммоль) Бис-енолсилилового эфира быстро, в атмосфере Ar, перенесли в 2-х горлый реактор и разбавили 5 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Реакционную массу охладили до -78°C и добавили 0.08 мл (0.77 ммоль) TiCl<sub>4</sub> и перемешивали при этой температуре в течение 20 мин. (контроль методом TCX). Затем температуру реакционной смеси довели до комнатной и обработали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>, продукты реакции экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×7.0 мл). Экстракт сушили CaCl<sub>2</sub>, растворитель отогнали, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем. Выход 0.12 г (62%). Бесцветные кристаллы, т.пл. 91°C. [ $\alpha$ ] $_D^{20}$ +107°

(*c* 1.6, CHCl<sub>3</sub>). R<sub>f</sub> 0.25 (петролейный эфир – EtOAc, 1:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 1.75 м (6H, H<sup>6'A</sup>, H<sup>5'</sup>, H<sup>4'</sup>), 2.35 м (2H, H<sup>3'</sup>), 3.15 д.д (1H, H<sup>1'</sup>, <sup>3</sup>J<sub>1',6'B</sub> 12.0, <sup>3</sup>J<sub>1', 6A</sub> 4.6 Гц), 3.55 уш.с (1H, OH), 3.68 д (1H, H<sup>1"A</sup>, <sup>3</sup>J<sub>1"A,6</sub> 2.1, <sup>2</sup>J<sub>1"A,1"B</sub> 12.0 Гц), 4.08 т (1H, H<sup>1"B</sup>, <sup>3</sup>J<sub>1"B,6</sub> 10.3, <sup>2</sup>J<sub>1"B,1"A</sub> 12.0 Гц), 4.55 д.д.д.д (1H, H<sup>6</sup>, <sup>3</sup>J<sub>6,1"A</sub> 2.1, <sup>3</sup>J<sub>6,1"B</sub> 10.3, <sup>3</sup>J<sub>4,6</sub> 1.3, <sup>3</sup>J<sub>5,6</sub> 3.8 Гц), 4.88 с (1H, H<sup>2</sup>), 6.12 д.д (1H, H<sup>4</sup>, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub> 10.4, <sup>3</sup>J<sub>4,6</sub> 1.3 Гц), 6.93 д.д (1H, H<sup>5</sup>, <sup>3</sup>J<sub>5,4</sub> 10.4, <sup>3</sup>J<sub>5,6</sub> 3.8 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 24.73 (C<sup>4</sup>), 26.50 (C<sup>3'</sup>), 27.09 (C<sup>5'</sup>), 25.39 (C<sup>6'</sup>), 42.07 (C<sup>2'</sup>), 49.68 (C<sup>6'</sup>), 59.20 (C<sup>1"</sup>), 71.10 (C<sup>2</sup>), 73.64 (C<sup>6</sup>), 127.81 (C<sup>4</sup>), 146.74 (C<sup>5</sup>), 194.79 (C<sup>3</sup>), 211.48 (C<sup>1'</sup>). Масс-спектр, *m*/*z* (*I*<sub>0тн</sub>, %): 225 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, %: C 64.29, H 7.09. C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: C 64.21, H 7.14. *M* 224.25.

#### (3R,4aS,6aR,10aS,10bR)-6а-Гидрокси-3-[(1'S)-2'-

#### оксоциклогексил]декагидропирано[2,3-с]хромен-2(3H)-он (21).



*а.*) В трехгорлую колбу, снабженную магнитной мешалкой, в атмосфере Ar налили 0.20 г (1.60 ммоль) левоглюкозенона **2** в 5.0 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и 0.73 г (4.76 ммоль)

силоксициклогексена **20**. Реакционную массу охладили до -78°C, добавили 0.21 мл (1.89 ммоль) TiCl<sub>4</sub> и перемешивали при этой температуре в течение  $\approx$  20 минут (контроль методом TCX). Затем температуру реакционной смеси довели до комнатной и обработали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>, продукты реакции экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×7.0 мл). Экстракт сушили CaCl<sub>2</sub>, растворитель отогнали, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем. Выход 0.35 г (69%).

б.) В трехгорлую колбу, снабженную магнитной мешалкой, в атмосфере Ar налили 0.2 г (1.60 ммоль) левоглюкозенона 2 в 5.0 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и 0.40 г (2.40 ммоль) силоксициклогексена 20. Реакционную массу охладили до -78°C и добавили 0.3 мл (2.40 ммоль) SnCl<sub>4</sub> и перемешивали при этой температуре в течение 20 минут (контроль методом TCX). Затем температуру реакционной смеси довели до комнатной и обработали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>, продукты реакции экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×7.0 мл). Экстракт сушили CaCl<sub>2</sub>, растворитель отогнали, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем. Выход 0.12 г (42%). Белые кристаллы, т.пл. 89°C. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> +54.1° (*c* 0.8, CHCl<sub>3</sub>), R<sub>f</sub> 0.3 (петролейный эфир–ЕtOAc, 3:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 1.20 м (3H, H<sup>6'A</sup>, H<sup>10a</sup>, H<sup>9B</sup>), 1.50-1.55 м (2H, H<sup>7A</sup>, H<sup>9A</sup>), 1.60-1.65 м (4H, H<sup>5'A</sup>, H<sup>5'B</sup>, H<sup>4'A</sup>, H<sup>8</sup>), 1.71 м (1H, H<sup>7B</sup>), 1.75 м (1H, H<sup>6'B</sup>), 1.85 м (1H, H<sup>10A</sup>), 1.90 м (2H, H<sup>3'A</sup>, H<sup>4'B</sup>), 1.95 м (1H, H<sup>10B</sup>), 2.0 м (1H, H<sup>8B</sup>), 2.20 м (1H, H<sup>1A</sup>), 2.40 д (1H, H<sup>1B</sup>, <sup>3</sup>J<sub>1A,10b</sub> 5.0, <sup>2</sup>J<sub>1A,1B</sub> 16.3 Гц), 2.81 м (2H, OH, H<sup>3'B</sup>), 2.88 д.д.д (1H, H<sup>10a</sup>, <sup>3</sup>J<sub>106,10a</sub> 10.9, <sup>3</sup>J<sub>106,4a</sub> 10.1, <sup>3</sup>J<sub>106,1B</sub> 5.0, <sup>3</sup>J<sub>106,1A</sub> 0.8 Гц), 3.15 д.д (1H, H<sup>1'</sup>, <sup>3</sup>J<sub>1',3</sub> 3.0, <sup>3</sup>J<sub>1',6'A</sub> 12.0, <sup>3</sup>J<sub>1',6'B</sub> 6.0 Гц), 3.4 д.д.д (1H, H<sup>4a</sup>, <sup>3</sup>J<sub>4a,5A</sub> 10.6, <sup>3</sup>J<sub>4A,10b</sub> 10.1, <sup>3</sup>J<sub>4a,5B</sub> 5.4 Гц), 3.72 д.д (1H, H<sup>5B</sup>, <sup>2</sup>J<sub>5B,5A</sub> 10.6, <sup>3</sup>J<sub>5B,4a</sub> 5.4 Гц), 3.85 т (1H, H<sup>5A</sup>, <sup>2</sup>J<sub>5A,5B</sub> 10.6, <sup>3</sup>J<sub>5A,4a</sub> 10.6 Гц), 3.79 д (1H, H<sup>3</sup>, <sup>3</sup>J<sub>3',1</sub> 3.0 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 22.84 (C<sup>5'</sup>), 24.62 (C<sup>4'</sup>), 24.69 (C<sup>9</sup>), 25.39 (C<sup>6'</sup>), 26.07 (C<sup>8</sup>), 28.19 (C<sup>10</sup>), 35.43 (C<sup>10b</sup>), 38.38 (C<sup>7</sup>), 40.98 (C<sup>3'</sup>), 41.36 (C<sup>1</sup>), 47.20 (C<sup>10a</sup>), 54.0 (C<sup>1'</sup>), 62.24 (C<sup>5</sup>), 74.55 (C<sup>4a</sup>), 81.33 (C<sup>3</sup>), 95.61 (C<sup>6a</sup>), 208.07 (C<sup>2</sup>), 208.19 (C<sup>2</sup>). Масс-спектр. *m/z* (I<sub>отн</sub>, %): 323 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, %: C 66.90, H 8.10. C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: C 66.99, H 8.06. *M* 322.40.

(1*S*,5*R*)-6,8-Диоксабицикло[3.2.1]-октан-4-он (22). получен согласно [141]. 2-[(1*S*,5*R*)-4-Гидрокси-6,8-диоксакбицикло[3.2.1]окт-4-ил]циклогексанон (23a,b,c,d).



*а.*) К раствору 0.30 г (2.34 ммоль) дигидролевоглюкозенона 22 и 0.54 г (3.51 ммоль) триметилсилоксициклогексена 20 в 7.0 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> при -78°C в атмосфере Ar добавили 0.3 мл (2.81 ммоль) TiCl<sub>4</sub> и перемешивали при этой температуре в течение 10

<sup>23а,b,c,d</sup> минут (контроль методом TCX). Затем температуру реакционной смеси довели до комнатной и обработали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>, продукты реакции экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×8.0 мл). Экстракт сушили CaCl<sub>2</sub>, растворитель отогнали, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем. Выход 0.33 г (63%).

б.) К раствору 0.30 г (2.34 ммоль) дигидролевоглюкозенона 6 и 0.54 г (3.51 ммоль) триметилсилоксициклогексена 20 в 7.0 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> при -78°C в атмосфере Ar добавили 0.3 мл (2.81 ммоль) SnCl<sub>4</sub> через 5 мин. 0.28 мл (7.03 ммоль) MeOH и перемешивали при этой температуре в течение 10 мин. (контроль методом TCX). Затем температуру реакционной смеси довели до комнатной и обработали

насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>, продукты реакции экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( $3 \times 8.0$  мл). Экстракт сушили CaCl<sub>2</sub>, растворитель отогнали, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем. Выход 0.27 г (51%). Масло. R<sub>f</sub> 0.3 (петролейный эфир–EtOAc, 1:1).

**23a.** Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 1.40 – 2.00 м (10H, OH, H<sup>2</sup>, H<sup>3A</sup>, H<sup>3'</sup>, H<sup>4'</sup>, H<sup>5'</sup>), 2.03 м (1H, H<sup>3B</sup>), 2.15 м (1H, H<sup>6'A</sup>), 2.39 м (1H, H<sup>6'B</sup>), 2.97 д (1H, H<sup>2'</sup>, <sup>3</sup>J<sub>2',3'</sub> 5.5 Гц), 3.74 м (1H, H<sup>7A</sup>), 3.85 д (1H, H<sup>7B</sup>, <sup>3</sup>J<sub>7B,1</sub> 7.1 Гц), 4.44 м (1H, H<sup>1</sup>), 5.17 с (1H, H<sup>5</sup>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 24.68 – 28.84 (C<sup>4'</sup>, C<sup>3'</sup>, C<sup>5'</sup>, C<sup>3</sup>), 43.90 (C<sup>6'</sup>), 51.53 (C<sup>2'</sup>), 68.27 (C<sup>7</sup>), 73.40 (C<sup>1</sup>), 73.73 (C<sup>4</sup>), 102.30 (C<sup>5</sup>), 216.74 (C=O).

**23b.** Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 1.40 – 2.00 м (11H, OH, H<sup>2</sup>, H<sup>3</sup>, H<sup>3'</sup>, H<sup>4'</sup>, H<sup>5'</sup>), 2.57 м (1H, H<sup>2'</sup>), 3.70 м (1H, H<sup>7A</sup>), 3.81 м (1H, H<sup>7B</sup>), 4.43 м (1H, H<sup>1</sup>), 5.40 с (1H, H<sup>5</sup>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 24.68 – 28.84 (C<sup>4'</sup>, C<sup>3'</sup>, C<sup>5'</sup>, C<sup>3</sup>, C<sup>2</sup>), 43.69 (C<sup>6'</sup>), 53.15 (C<sup>2'</sup>), 67.00 (C<sup>7</sup>), 72.05 (C<sup>4</sup>), 72.87 (C<sup>1</sup>), 102.82 (C<sup>5</sup>), 216.37 (C=O).

**23с.** Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 1.40 – 2.00 м (11H, OH, H<sup>2</sup>, H<sup>3</sup>, H<sup>3'</sup>, H<sup>4'</sup>, H<sup>5'</sup>), 2.16 м (1H, H<sup>6'A</sup>), 2.34 м (1H, H<sup>6'B</sup>), 2.79 д (1H, H<sup>2'</sup>, <sup>3</sup>J<sub>2',3'</sub> 5.5 Гц), 3.73 м (1H, H<sup>7A</sup>), 3.84 м (1H, H<sup>7B</sup>), 4.43 м (1H, H<sup>1</sup>), 5.43 с (1H, H<sup>5</sup>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 24.68 – 28.84 (C<sup>4'</sup>, C<sup>3'</sup>, C<sup>5'</sup>, C<sup>3</sup>, C<sup>2</sup>), 44.00 (C<sup>6'</sup>), 54.22 (C<sup>2'</sup>), 68.27 (C<sup>7</sup>), 72.30 (C<sup>4</sup>), 73.05 (C<sup>1</sup>), 103.50 (C<sup>5</sup>), 216.20 (C=O).

**23d.** Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 1.40 – 2.00 м (13H, OH, H<sup>2</sup>, H<sup>3</sup>, H<sup>3'</sup>, H<sup>4'</sup>, H<sup>5'</sup>, H<sup>6A</sup>), 2.54 м (1H, H<sup>2'</sup>), 3.71 м (1H, H<sup>7A</sup>), 3.80 м (1H, H<sup>7B</sup>), 4.42 м (1H, H<sup>1</sup>), 5.24 с (1H, H<sup>5</sup>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 24.68 – 28.84 (C<sup>4'</sup>, C<sup>3'</sup>, C<sup>5'</sup>, C<sup>3</sup>, C<sup>4</sup>), 43.88 (C<sup>6'</sup>), 56.48 (C<sup>2'</sup>), 67.01 (C<sup>7</sup>), 71.52 (C<sup>4</sup>), 72.99 (C<sup>1</sup>), 101.45 (C<sup>5</sup>), 215.62 (C=O).

#### (9S,10R,12S)-12-[(Ацетилокси)метил]-8,11-диоксатрицикло

[7.3.1.0<sup>2,7</sup>]тридец-2(7)-ен-9,10-диил диацетат (24). К раствору



1.5 г (6.70 ммоль) дикетонов **1а,b** в 20.0 мл Ac<sub>2</sub>O при перемешивании и охлаждении добавили 0.91 г (6.70 ммоль) ZnCl<sub>2</sub> и перемешивали до исчезновения исходного (контроль методом TCX). Затем реакционную массу вылили в ледяной

насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub> (30.0 мл), продукты реакции

экстрагировали этилацетатом (3×25.0 мл). Экстракт сушили MgSO<sub>4</sub>, растворитель отогнали, остаток хроматографировали на SiO<sub>2</sub>. Выход 1.18 г (48%). Белые кристаллы, т.пл. 89°С. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>-10° (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>), R<sub>f</sub> 0.4 (петролейный эфир– EtOAc, 3:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 1.48 – 1.72 м (5H, H<sup>1</sup>, H<sup>4</sup>, H<sup>13</sup>), 2.02 с (3H, OCOC<u>H<sub>3</sub></u>), 2.05 с (3H, OCOC<u>H<sub>3</sub></u>), 2.10 м (4H, H<sub>2</sub><sup>3</sup>, H<sub>2</sub><sup>5</sup>), 2.11 с (3H, OCOC<u>H<sub>3</sub></u>), 2.48 д.д (1H, H<sup>6B</sup>, <sup>2</sup>J<sub>6B,6A</sub> 12.8, <sup>3</sup>J<sub>6B,5A</sub> 8.0 Гц), 3.0 д (1H, H<sup>6A</sup>, <sup>2</sup>J<sub>6A,6B</sub> 12.8, <sup>3</sup>J<sub>6A,5A</sub> 2.6 Гц), 3.38 д.д (1H, H<sup>12</sup>, <sup>3</sup>J<sub>12,1'A</sub> 7.1, <sup>3</sup>J<sub>12,1'B</sub> 7.2 Гц), 4.28 д.д (1H, H<sup>1'B</sup>, <sup>2</sup>J<sub>1'B,1'A</sub> 11.1, <sup>3</sup>J<sub>1'B,12</sub> 7.2 Гц), 4.42 д.д (1H, H<sup>1'A</sup>, <sup>2</sup>J<sub>1'A,1'B</sub> 11.1, <sup>3</sup>J<sub>1'A,12</sub> 7.1 Гц), 6.15 с (1H, H<sup>10</sup>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 20.71 (CH<sub>3</sub>), 21.18 (CH<sub>3</sub>), 21.94 (CH<sub>3</sub>), 22.58 (C<sup>5</sup>), 22.59 (C<sup>4</sup>), 22.60 (C<sup>3</sup>), 26.17 (C<sup>6</sup>), 26.43 (C<sup>13</sup>), 34.78 (C<sup>1</sup>), 64.15 (C<sup>1</sup>), 72.84 (C<sup>12</sup>), 92.25 (C<sup>10</sup>), 97.04 (C<sup>9</sup>), 105.28 (C<sup>2</sup>), 147.72 (C<sup>7</sup>), 168.10 (OCOCH<sub>3</sub>), 168.73 (OCOCH<sub>3</sub>), 170.62 (OCOCH<sub>3</sub>). Macc-спектр, *m*/*z*: 367 [M-H]<sup>+</sup>. Haйдено, %: C 58.62, H 6.50. C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>O<sub>8</sub>. Вычислено, %: C 58.69, H 6.57. *M* 368.38.

[(1R,3S,4R)-2',6-Диоксо-2-оксаспиро[бицикло[2.2.1]гептан-7,1'циклогексан]-3-ил]метил ацетат (25) и [2S,4S,5S,7R]-10-ацетил-7-метокси-3,8-



**диоксатетрацикло[7.4.0.0<sup>1,5</sup>.0<sup>2,7</sup>]тридец-9-ен-4-ил]метил ацетат (26)**. К раствору 1.79 г (4.97 ммоль) ацетата **24** в 15.0 мл абсолютного CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> при комнатной температуре добавили 1.72 мл (15.0 ммоль)

SnCl<sub>4</sub> через 15 минут – 0.6 мл (15.0 ммоль) МеОН и перемешивали до исчезновения исходного (контроль методом TCX). Затем в реакционную массу добавили 20.0 мл насыщенного водного раствора NaHCO<sub>3</sub>, продукты реакции экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×30.0 мл). Экстракт сушили MgSO<sub>4</sub>, растворитель отогнали, остаток хроматографировали на SiO<sub>2</sub>.

Соединение **25**: Выход 0.5 г (49%). Белые кристаллы, т.пл. 98°С.  $R_f$  0.3 (петролейный эфир– EtOAc, 1:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 1.70 – 2.08 м (5H, H<sup>5'</sup>, H<sup>4'</sup>, H<sup>6'A</sup>), 2.00 с (3H, OCOC<u>H</u><sub>3</sub>), 2.05 д (1H, H<sup>5B</sup>, <sup>2</sup>J<sub>5B,5A</sub> 18.6 Гц), 2.24 м (1H, H<sup>6'B</sup>), 2.23 д (1H, H<sup>5A</sup>, <sup>2</sup>J<sub>5A,5B</sub> 18.6 Гц), 2.35-2.38 м (2H, H<sup>3'</sup>), 2.91 м (1H, H<sup>4</sup>), 3.88 с (1H, H<sup>1</sup>), 4.05 д.д (1H, H<sup>1"B</sup>, <sup>2</sup>J<sub>1"B, 1"A</sub> 11.6, <sup>3</sup>J<sub>1"B,3</sub> 7.2 Гц), 4.19 д.д (1H, H<sup>1"A</sup>, <sup>2</sup>J<sub>1"A, 1"B</sub>

11.6,  ${}^{3}J_{I''A, 3}$  5.0 Гц), 4.48 д.д.д (1H, H<sup>3</sup>,  ${}^{3}J_{3, I''B}$  7.2,  ${}^{3}J_{3,I''A}$  5.0,  ${}^{3}J_{3, 4}$  2.2 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 20.73 (CH<sub>3</sub>), 21.63 (C<sup>5'</sup>), 27.77 (C<sup>4'</sup>), 29.17 (C<sup>6'</sup>), 35.55 (C<sup>5</sup>), 41.03 (C<sup>4</sup>), 41.08 (C<sup>3'</sup>), 63.50 (C<sup>1''</sup>), 65.47 (C<sup>1'</sup>), 75.99 (C<sup>3</sup>), 83.51 (C<sup>1</sup>), 170.58 (O<u>C</u>OCH3), 203.29 (C<sup>6</sup>), 211.27 (C<sup>2'</sup>). Масс-спектр, *m/z*: 265 [M-H]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 63.20, H 6.70. C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 63.16, H 6.77. *M* 266.29.

Соединение **26**: Выход 0.6 г (38%). Маслообразное вещество.  $[\alpha]_D^{20}$  +47° (*c* 0.2, CHCl<sub>3</sub>), R<sub>f</sub> 0.4 (петролейный эфир–этилацетат, 1:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 1.39 м (1H, H<sup>12B</sup>), 1.66 д.т (1H, H<sup>13B</sup>, <sup>2</sup>J<sub>13B,13A</sub> 13.5, <sup>3</sup>J<sub>13B,12A</sub> 13.5 Гц, <sup>3</sup>J<sub>13B,12B</sub> 2.8 Гц), 1.85 м (1H<sup>12A</sup>), 1.91 т.д.д (1H, H<sup>6B</sup>, <sup>2</sup>J<sub>6B,6A</sub> 13.5, <sup>3</sup>J<sub>6B,5</sub> 6.0, <sup>4</sup>J<sub>6B,4</sub> 1.5, <sup>4</sup>J<sub>6B,2</sub> 1.5 Гц), 2.01 м (1H, H<sup>13A</sup>), 2.05 т.д.д (1H, H<sup>6A</sup>, <sup>2</sup>J<sub>6A,6B</sub> 13.5, <sup>3</sup>J<sub>6A,5</sub> 1.5, <sup>4</sup>J<sub>6A,2</sub> 1.5 Гц), 2.09 с (3H, C<u>H</u><sub>3</sub>), 2.16 м (1H, H<sup>11B</sup>), 2.37 м (1H, H<sup>11A</sup>), 2.38 с (3H, OCOC<u>H</u><sub>3</sub>), 2.44 д.т (1H, H<sup>5</sup>, <sup>3</sup>J<sub>5,6A</sub> 1.5, <sup>3</sup>J<sub>5,6B</sub> 6.0, <sup>3</sup>J<sub>5,4</sub> 1.5 Гц), 3.53 с (3H, OC<u>H</u><sub>3</sub>), 4.18 т (1H, H<sup>2</sup>, <sup>4</sup>J<sub>2,6A</sub> 1.5, <sup>4</sup>J<sub>2,6B</sub> 1.5 Гц), 4.26 д.д (1H, H<sup>1'B</sup>, <sup>2</sup>J<sub>1'B,1'A</sub> 11.7, <sup>3</sup>J<sub>1'B,4</sub> 7.3 Гц), 4.38 д.д (1H, H<sup>1'A</sup>, <sup>2</sup>J<sub>1'A,1'B</sub> 11.7, <sup>3</sup>J<sub>1'A</sub> 4 4.7 Гц), 4.58 т.д.д (1H, H<sup>4</sup>, <sup>3</sup>J<sub>4,1'A</sub> 4.7, <sup>3</sup>J<sub>4,1'B</sub> 7.3, <sup>3</sup>J<sub>4,5</sub> 1.5, <sup>4</sup>J<sub>4,6B</sub> 1.5 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 19.99 (C<sup>12</sup>), 20.84 (CH<sub>3</sub>), 23.30 (C<sup>11</sup>), 24.51 (C<sup>13</sup>), 31.89 (CH<sub>3</sub>), 32.08 (C<sup>6</sup>), 42.69 (C<sup>5</sup>), 53.69 (OCH<sub>3</sub>), 56.38 (C<sup>1</sup>), 63.73 (C<sup>1'</sup>), 80.08 (C<sup>4</sup>), 84.74 (C<sup>2</sup>), 110.94 (C<sup>10</sup>), 114.99 (C<sup>7</sup>), 161.34 (C<sup>9</sup>), 170.78 (O<u>C</u>OCH<sub>3</sub>), 196.99 (C=O). Maccспектр, *m*/*z*: 321 [M-H]<sup>+</sup>. Найдено, %: C 63.30, H 6.75. C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: C 63.34, H 6.88. *M* 322.353.

#### [(1R,3S,4R)-3-(Гидроксиметил)-6,6-диметокси-2-

оксаспиро[бицикло[2.2.1]гептан-7,1'-циклогексан]-2'-он (27). К раствору 0.16 г



(0.60 ммоль) соединения **25** в 1.0 мл метанола при 0 °C добавили 4.0 мл 5%-ного раствора HCl в метаноле и перемешивали до исчезновения исходного при комнатной температуре (контроль методом TCX). Затем реакционную массу нейтрализовали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> (pH 6), экстрагировали EtOAc (3x5.0 мл), органические

слои объединили, сушили MgSO<sub>4</sub> и концентрировали на роторном испарителе, остаток хроматографировали на SiO<sub>2</sub>. Выход 0.10 г (61%). Маслообразное вещество,  $[\alpha]_D^{20}$  +29.3° (*c* 0.80, CHCl<sub>3</sub>),  $R_f$  0.12 (петролейный эфир–EtOAc, 1:1).

Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 1.45 д.д.д (1H, H<sup>6'A</sup>, <sup>2</sup>J<sub>6'A,6'B</sub> 13.0, <sup>2</sup>J<sub>6'A,5'A</sub> 4.8, <sup>2</sup>J<sub>6'A,5'B</sub> 4.5 Гц), 1.71-1.80 м (3H, H<sup>5'</sup>, H<sup>4'A</sup>), 2.08 с (OH), 2.12 м (1H, H<sup>4'B</sup>), 2.25-2.38 м (3H, H<sup>5</sup>, H<sup>3'A</sup>), 2.42 м (1H, H<sup>4</sup>), 2.43 м (1H, H<sup>6'B</sup>), 2.54 м (1H, H<sup>3'B</sup>), 2.97 с (OCH<sub>3</sub>), 3.23 с (OCH<sub>3</sub>), 3.78 д.д (1H, H<sup>1"B</sup>, <sup>2</sup>J<sub>1"B,1"A</sub> 11.5, <sup>3</sup>J<sub>1"B,3</sub> 7.3 Гц), 3.92 д.д (1H, H<sup>1"A</sup>, <sup>2</sup>J<sub>1"A,1"B</sub> 11.5, <sup>3</sup>J<sub>1"A,3</sub> 4.9 Гц), 4.10 д.д.д (1H, H<sup>3</sup>, <sup>3</sup>J<sub>3,1"A</sub> 4.9, <sup>3</sup>J<sub>3,4</sub> 2.2 Гц), 4.32 с (1H, H<sup>1</sup>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 23.56 (C<sup>5'</sup>), 29.24 (C<sup>4'</sup>), 30.19 (C<sup>6'</sup>), 31.54 (C<sup>5</sup>), 42.76 (C<sup>3'</sup>), 42.96 (C<sup>4</sup>), 46.72 (OCH<sub>3</sub>), 50.23 (OCH<sub>3</sub>), 62.72 (C<sup>1"</sup>), 67.14 (C<sup>1'</sup>), 78.23 (C<sup>3</sup>), 78.46 (C<sup>1</sup>), 108.18 (C<sup>6</sup>), 209.34 (C<sup>2'</sup>). Масс-спектр, *m/z*: 270 [M-H]<sup>+</sup>. Найдено, %: C 63.20, H 6.70. C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>5</sub>. Вычислено, %: C 62.20, H 8.20. *M* 270.3215.



### [25,45,55,75]-10-Ацетил-7-ацетилокси-3,8-

диоксатетрацикло [7.4.0.0<sup>1,5</sup>.0<sup>2,7</sup>] тридец-9-ен-4-ил]метил ацетат (28). Согласно методике для соединения 24 из 0.09 г (0.34 ммоль) спироаддукта 25. Выход 0.11 г (93%). Маслообразное вещество,  $[\alpha]_D^{20}$  +84.9° (*с* 0.83, CHCl<sub>3</sub>),  $R_f$ 0.52 (петролейный эфир-EtOAc, 1:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н

(CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 1.41 м (1H, H<sup>12B</sup>), 1.71 д.т (1H, H<sup>13B</sup>, <sup>2</sup>*J*<sub>13B, 13A</sub> 13.4, <sup>3</sup>*J*<sub>13B,12A</sub> 13.4, <sup>3</sup>*J*<sub>13B,12A</sub> 13.4, <sup>3</sup>*J*<sub>13B,12B</sub> 2.7 Гц), 1.90 м (1H, H<sup>12A</sup>), 2.05 м (1H, H<sup>13A</sup>), 2.09 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.15 т.д.д (1H, H<sup>6B</sup>, <sup>2</sup>*J*<sub>6B,6A</sub> 13.3, <sup>3</sup>*J*<sub>6B,5</sub> 6.0 Гц), 2.17 с (3H, OCOC<u>H</u><sub>3</sub>), 2.19 м (1H, H<sup>11B</sup>), 2.31 т.д.д (1H, H<sup>6A</sup>, <sup>2</sup>*J*<sub>6A,6B</sub>13.3, <sup>3</sup>*J*<sub>6A,5</sub> 1.5, <sup>4</sup>*J*<sub>6A,2</sub> 1.5 Гц), 2.36 с (3H, OCOC<u>H</u><sub>3</sub>), 2.42 м (1H, H<sup>11A</sup>), 2.45 д.т (1H, H<sup>5</sup>, <sup>3</sup>*J*<sub>5,6A</sub> 1.5, <sup>3</sup>*J*<sub>5,6B</sub> 6.0, <sup>3</sup>*J*<sub>5,4</sub> 1.5 Гц), 4.27 д.д (1H, H<sup>1'B</sup>, <sup>2</sup>*J*<sub>1'B, 1'A</sub> 11.7, <sup>3</sup>*J*<sub>1'B,4</sub> 7.3 Гц), 4.37 д.д (1H, H<sup>1'A</sup>, <sup>2</sup>*J*<sub>1'A, 1'B</sub> 11.7, <sup>3</sup>*J*<sub>1'A, 4</sub> 4.7 Гц), 4.48 т (1H, H<sup>2</sup>, <sup>4</sup>*J*<sub>2,6A</sub> 1.5, <sup>4</sup>*J*<sub>2,6B</sub> 1.5 Гц), 4.61 т.д.д (1H, H<sup>4</sup>, <sup>3</sup>*J*<sub>4,1'A</sub> 4.7, <sup>3</sup>*J*<sub>4,1'B</sub> 7.3, <sup>3</sup>*J*<sub>4,5</sub> 1.5 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 19.90 (C<sup>12</sup>), 20.80 (CH<sub>3</sub>), 21.35 (CH<sub>3</sub>), 23.12 (C<sup>11</sup>), 24.28 (C<sup>13</sup>), 31.82 (CH<sub>3</sub>), 33.06 (C<sup>6</sup>), 42.63 (C<sup>5</sup>), 55.94 (C<sup>1</sup>), 63.55 (C<sup>1</sup>), 80.17 (C<sup>4</sup>), 86.83 (C<sup>2</sup>), 109.99 (C<sup>7</sup>), 111.48 (C<sup>10</sup>), 160.43 (C<sup>9</sup>), 168.40 (OCOCH<sub>3</sub>), 170.72 (OCOCH<sub>3</sub>), 196.92 (C=O). Macccnektrp, *m*/*z*: 351 [M+H]<sup>+</sup>. Haйдено, %: C 61.59, H 6.22. C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>7</sub>. Вычислено, %: C 61.71, H 6.28. *M* 350.36.

(4aS,6aS,10aR,10bR)-6а-Гидроксидекагидропирано[2,3-с]хромен-2(3H)-он (29).



*а.*) К раствору 0.1 г (0.45 ммоль) дикетонов **1а,b** в 2.0 мл толуола добавили 0.13 г (0.70 ммоль) Ме<sub>3</sub>SiI и перемешивали при комнатной температуре (контроль методом TCX). Затем реакционную массу обработали насыщенным водным

раствором NaHCO<sub>3</sub> и Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, продукты реакции экстрагировали EtOAc (3×5 мл). Экстракт сушили MgSO<sub>4</sub>, растворитель отогнали, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем. Выход 0.03 г (32%).

б.) К раствору 0.10 г (0.45 ммоль) дикетонов **1а,b** в 2.0 мл ацетонитрила добавили 0.27 г (1.34 ммоль) Me<sub>3</sub>SiI при -10÷-5°C и перемешивали до исчезновения исходного соединения (контроль методом TCX). Затем реакционную массу обработали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> и Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, продукты реакции экстрагировали EtOAc (3×3.0 мл). Экстракт сушили MgSO<sub>4</sub>, растворитель отогнали, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем. Выход 0.05 г (49%).

6.) К раствору 1.2 г (5.31 ммоль) дикетонов **1а,6** в 5.0 мл ацетонитрила при 0°С добавили 3.1 г (20.60 ммоль) NaI и 2.2 г (20.60 ммоль) Me<sub>3</sub>SiCl и перемешивали (контроль методом TCX). Затем реакционную массу обработали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> и Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, продукты реакции экстрагировали Et<sub>2</sub>O (3×7.0 мл). Экстракт сушили MgSO<sub>4</sub>, растворитель отогнали, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем. Выход 1.10 г (89%). Бесцветные кристаллы, Т.пл. 91°С. [ $\alpha$ ] $_D^{20}$  +107° (*c* 1.6, CHCl<sub>3</sub>), R<sub>f</sub> 0.3 (петролейный эфир-EtOAc, 2:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 1.17 м (1H, H<sup>10A</sup>), 1.30 д.д.д (1H, H<sup>10a</sup>, <sup>3</sup> $_{J_{10a,10b}}$  11.0, <sup>3</sup> $_{J_{10a,10B}}$  3.0 Гц), 1.53-1.68 м (5H, H<sup>10B</sup>, H<sup>7.4</sup>, H<sup>7B</sup>, H<sup>9.4</sup>, H<sup>9B</sup>), 1.76 м (1H, H<sup>8.4</sup>), 1.85 с (1H, OH), 1.97 д.д (1H, H<sup>1B</sup>, <sup>3</sup> $_{J_{1A,10b}}$  12.8, <sup>2</sup> $_{J_{1B,1A}}$  16.3 Гц), 2.12 м (1H, C<sup>10b</sup>), 2.63 д.д.д (1H, H<sup>1A</sup>, <sup>3</sup> $_{J_{1A,10b}}$  4.6, <sup>2</sup> $_{J_{1A,1B}}$  16.4, <sup>4</sup> $_{J_{1A,3A}}$  2.8 Гц), 3.45 д.д.д (1H, H<sup>4a</sup>, <sup>3</sup> $_{J_{4a,5B}}$  5.3 Гц), 3.79 д.д (1H, H<sup>5B</sup>, <sup>2</sup> $_{J_{3B,3A}}$  16.1 Гц), 4.15 д.д (1H, H<sup>3A</sup>, <sup>2</sup> $_{J_{3A,3B}}$  16.1, <sup>3</sup> $_{J_{3A,1A}}$  2.8 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С,  $\delta$ , м.д.: 22.74 (C<sup>9</sup>), 24.52 (C<sup>10</sup>), 25.29 (C<sup>8</sup>), 37.68 (C<sup>10b</sup>), 38.32 (C<sup>7</sup>), 41.46 (C<sup>1</sup>), 47.12 (C<sup>10a</sup>), 62.12 (C<sup>5</sup>), 74.43 (C<sup>3</sup>),

74.47 (С<sup>4a</sup>), 95.44 (С<sup>6a</sup>), 206.53 (С<sup>2</sup>). Найдено, %: С 63.70, Н 7.90. С<sub>12</sub>Н<sub>18</sub>О<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 63.63, Н 7.95.

-он 30

(6S)-6-(Гидроксиметил)-2Н-пиран-3(6Н)-он (30). Получен согласно методике (метод в) для соединения 29 из 0.24 г (1.90 ммоль) левоглюкозенона 2. Выход соединения 30 0.19 г (84%). Желтое маслообразное вещество,  $[\alpha]_D^{20}$  -6.8° (*с* 6.9, CHCl<sub>3</sub>), R<sub>f</sub> 0.12 (петролейный эфир-EtOAc, 3:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, δ, м.д.: 2.35 уш.с (OH), 3.76 д.д (1H, H<sup>1'B</sup>, J<sub>1'A,1'B</sub> 11.7, J<sub>1'A,6</sub> 3.9 Гц), 3.83 д.д (1H, H<sup>1'A</sup>,

J<sub>1'B,1'A</sub> 11.7, J<sub>1'B,6</sub> 5.9 Гц), 4.15 д.д (1Н, Н<sup>2B</sup>, J<sub>2B,2A</sub> 16.3, J<sub>2B,4</sub> 1.8 Гц), 4.32 д (1Н, Н<sup>2A</sup>, J<sub>2A,2B</sub> 16.3 Гц), 4.45 м (1Н, Н<sup>6</sup>), 6.21 д.д (1Н, Н<sup>5</sup>, J<sub>5,4</sub> 10.5, J<sub>5,6</sub> 2.5 Гц), 7.01 д.д (1Н, Н<sup>4</sup>, J<sub>4.5</sub> 16.3, J<sub>4.28</sub> 1.8 Гц). Спектр ЯМР<sup>13</sup>С, δ, м.д.: 64.06 (С<sup>17</sup>), 71.28 (С<sup>2</sup>), 74.49 (С<sup>6</sup>), 128.33 (С<sup>4</sup>), 148.43 (С<sup>5</sup>), 194.44 (С<sup>3</sup>). Найдено, %: С 56.13, Н 6.20. С<sub>6</sub>Н<sub>8</sub>О<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 56.19, Н 6.24.

(6S)-6-(Гидроксиметил)-дигидро-2Н-пиран-3(4Н)-он (31). Согласно



методике (метод в) для соединения 29 из 0.24 г (1.90 ммоль) дигидролевоглюкозенона 22 получили 0.03 г (34%) соединения 31. Желтое маслообразное вещество,  $[\alpha]_D^{20}$  -10.2° (*c* 6.0, CHCl<sub>3</sub>), R<sub>f</sub> 0.27 (петролейный эфир-ЕtOAc, 1:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, б, м.д.: 1.93 м (1Н,

H<sup>5B</sup>), 2.01 м (1H, H<sup>5A</sup>), 2.49 м (1H, H<sup>4A</sup>), 2.63 м (1H, H<sup>4B</sup>), 3.65 д.д (1H, H<sup>1B</sup>, J<sub>1B,1A</sub> 11.6, *J*<sub>1'B.6</sub> 7.1 Гц), 3.73 д.д (1Н, Н<sup>1'A</sup>, *J*<sub>1'A.1'B</sub> 11.6, *J*<sub>1'A.6</sub> 3.1 Гц), 4.0 д (1Н, Н<sup>2A</sup>, *J*<sub>24.2B</sub> 16.5 Гц), 4.20 д.д (1Н, Н<sup>2B</sup>, *J*<sub>2B.2A</sub> 16.5, *J*<sub>2B.4B</sub> 1.3 Гц). Спектр ЯМР<sup>13</sup>С, δ, м.д.: 26.89 (C<sup>5</sup>), 37.87 (C<sup>4</sup>), 66.61 (C<sup>1</sup>), 75.34 (C<sup>2</sup>), 77.29 (C<sup>6</sup>), 209.10 (C<sup>3</sup>). Найдено, %: С 55.23, Н 7.60. C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 55.33, Н 7.68.

(1*S*,2*S*,7*R*,9*R*)-10,12-Диоксатрицикло[7.2.1.0<sup>2,7</sup>]додец-4-ен-8-он (32)получен по методике [64].

(1S,2S,6R,7R,9R)-6-Метил-10,12-диоксатрицикло[7.2.1.02,7]додец-4-ен-8он (33) получен по методике [142].

(1S,2S,7R,9R)-4-Метил-10,12-диоксатрицикло[7.2.1.02,7]додец-4-ен-8-он (34) получен по методике [143].

## (1S,4aS,8aS)-1-(Гидроксиметил)-4a,5,8,8а-тетрагидро-1Н-изохромен-

4(3Н)-он (35). Согласно методике (метод в) для соединения 29 получен из 0.14 г



(0.8 ммоль) бутадиенового аддукта **32**. Выход 0.10 г (74%).
Желтое маслообразное вещество, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +108° (*c* 2.5, CHCl<sub>3</sub>), R<sub>f</sub>
0.32 (петролейный эфир–EtOAc, 2:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (CD<sub>3</sub>OD), δ,
м.д.: 2.00-2.25 м (4H, H<sup>8B</sup>, H<sup>8A</sup>, H<sup>5B</sup>, H<sup>8a</sup>), 2.35 д.т (1H, H<sup>5A</sup>, <sup>2</sup>J<sub>54,5B</sub>

18.1,  ${}^{3}J_{5A,4a}$  11.3 Гц), 2.58 д.д.д (1H, H<sup>4a</sup>,  ${}^{3}J_{4a,5A}$  11.3,  ${}^{3}J_{4a,8a}$  11.3,  ${}^{3}J_{4a,5B}$  5.0 Гц), 3.58 д.д. (1H, H<sup>1'B</sup>,  ${}^{2}J_{1'B,1'A}$  10.7,  ${}^{3}J_{1'B,1}$  5.5 Гц), 3.67 м (1H, H<sup>1</sup>), 3.75 д.д (1H, H<sup>1'A</sup>,  ${}^{2}J_{1'A,1'B}$  10.7,  ${}^{3}J_{1'A,1}$  1.2 Гц), 4.09 д (1H, H<sup>3B</sup>,  ${}^{2}J_{3B,3A}$  15.0 Гц), 4.21 д (1H, H<sup>3A</sup>,  ${}^{2}J_{3A,3B}$  15.0 Гц), 4.90 с (1H, OH), 5.59 м (1H, H<sup>6</sup>), 5.68 м (2H, H<sup>7</sup>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С,  $\delta$ , м.д.: 23.74 (C<sup>8</sup>), 27.66 (C<sup>5</sup>), 38.66 (C<sup>8A</sup>), 47.40 (C<sup>4A</sup>), 62.71 (C<sup>1'</sup>), 74.00 (C<sup>3</sup>), 81.27 (C<sup>1</sup>), 124.52 (C<sup>6</sup>), 125.59 (C<sup>7</sup>), 209.10 (C<sup>4</sup>). Найдено, %: C 65.83, H 7.60. C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 65.86, H 7.68.

(1*S*,4a*S*,5*R*,8a*S*)-1-(Гидроксиметил)-5-метил-4а,5,8,8а-тетрагидро-1Низохромен-4(3Н)-он (36). Согласно методике (метод *в*) для соединения 29



получен из 0.14 г (0.8 ммоль) пипериленового аддукта **33**. Выход 0.13 г (84%). Бесцветные кристаллы, т.пл. 84°С.  $[\alpha]_D^{20}$ –0.4° (*c* 3.15, CHCl<sub>3</sub>), R<sub>f</sub> 0.22 (петролейный эфир–EtOAc, 1:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 1.12 д (3H, CH<sub>3</sub>, <sup>3</sup>J<sub>cµ3.5</sub> 6.8 Гц), 1.36 м (1H, H<sup>8B</sup>), 1.61 м

(1H, H<sup>8A</sup>), 1.65 д.д (1H, H<sup>4a</sup>, <sup>3</sup> $J_{8a,4a}$  12.4, <sup>3</sup> $J_{4a,5}$  9.3 Гц), 1.76 м (1H, H<sup>8a</sup>), 2.54 м (1H, H<sup>5</sup>), 3.07 д.д.д.д (1H, H<sup>1</sup>, <sup>3</sup> $J_{1,1'A}$  2.5,  $J_{1,1'B}$  6.1, <sup>3</sup> $J_{1,8a}$  6.1 Гц), 3.34 д (1H, H<sup>1'B</sup>, <sup>2</sup> $J_{1'B,1'A}$  12.0, <sup>3</sup> $J_{1'B,1}$  6.1 Гц), 3.53 д (1H, H<sup>3B</sup>, <sup>2</sup> $J_{3B,3A}$  13.7 Гц), 3.55 д.д (1H, H<sup>1'A</sup>, <sup>2</sup> $J_{1'A,1'B}$  12.0, <sup>3</sup> $J_{1'A,1}$  2.5 Гц), 3.94 д (1H, H<sup>3A</sup>, <sup>2</sup> $J_{3A,3B}$  13.7 Гц), 5.32 м (2H, H<sup>6</sup>, H<sup>7</sup>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>),  $\delta$ , м.д.: 22.00 (CH<sub>3</sub>), 27.94 (C<sup>8</sup>), 30.06 (C<sup>5</sup>), 40.42 (C<sup>8a</sup>), 54.82 (C<sup>4a</sup>), 63.29 (C<sup>1'</sup>), 74.95 (C<sup>3</sup>), 82.29 (C<sup>1</sup>), 123.56 (C<sup>6</sup>), 133.52 (C<sup>7</sup>), 206.36 (C<sup>4</sup>). Найдено, %: C



(1*S*,4*aS*, 8*aS*)-1-(Гидроксиметил)-7-метил-4*a*,5,8,8*a*тетрагидро-1H-изохромен-4(3H)-он (37). Согласно методике (метод *в*) для соединения 29 получен из 0.14 г (0.8 ммоль)

67.23, H 8.10. С<sub>11</sub>Н<sub>16</sub>О<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 67.26, H 8.15.

изопренового аддукта 34. Выход 0.13 г (70%). Желтое маслообразное вещество,

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> +122° (*c* 3.15, CHCl<sub>3</sub>), R<sub>f</sub> 0.22 (петролейный эфир–ЕtOAc, 1:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CD<sub>3</sub>OD),  $\delta$ , м.д.: 1.70 м (3H, CH<sub>3</sub>), 1.90-2.05 м (4H, H<sup>8B</sup>, H<sup>8A</sup>, H<sup>5B</sup>, H<sup>8a</sup>), 2.30 д.т (1H, H<sup>5A</sup>, <sup>2</sup>J<sub>5A,5B</sub> 17.5, <sup>3</sup>J<sub>5A,4a</sub> 10.9 Гц), 2.43 д.д.д (1H, H<sup>4a</sup>, <sup>3</sup>J<sub>4a,5A</sub> 10.9, <sup>3</sup>J<sub>4a,8a</sub> 10.9, <sup>3</sup>J<sub>4a,5B</sub> 4.4 Гц), 3.55 м (1H, OH), 3.62 м (1H, H<sup>1</sup>), 3.64 д.д (1H, H<sup>1'B</sup>, <sup>2</sup>J<sub>1'B,1'A</sub> 9.7, <sup>3</sup>J<sub>1'B,1</sub> 5.6 Гц), 3.80 д.д (1H, H<sup>1'A</sup>, <sup>2</sup>J<sub>1'A,1'B</sub> 9.7, <sup>3</sup>J<sub>1'A,1</sub> 1.5 Гц), 4.05 д (1H, H<sup>3B</sup>, <sup>2</sup>J<sub>3B,3A</sub> 14.7 Гц), 4.16 д (1H, H<sup>3A</sup>, <sup>2</sup>J<sub>3A,3B</sub> 145.7 Гц), 5.43 м (1H, H<sup>6</sup>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С,  $\delta$ , м.д.: 23.44 (CH<sub>3</sub>), 23.94 (C<sup>8</sup>), 32.48 (C<sup>5</sup>), 38.95 (C<sup>8A</sup>), 47.34 (C<sup>4A</sup>), 62.81 (C<sup>1'</sup>), 73.98 (C<sup>3</sup>), 81.29 (C<sup>1</sup>), 119.39 (C<sup>7</sup>), 131.68 (C<sup>6</sup>), 206.96 (C<sup>4</sup>). Найдено, %: C 67.23, H 8.10. C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 67.26, H 8.15.

#### (4aS,6aS,10aR,S,10bR)-2,2'-Этилендиокси-ба-

гидроксидекагидропирано[2,3-с]хромен-(3Н) (38а,b). Согласно методике (метод



в) для соединения 29 получен из 0.13 г (0.40 ммоль)
бидиоксолановых производных 10а,b. Выход соединения
0.08 г (62%) 38а,b в соотношении 5:1. Бесцветные
кристаллы, т.пл. 55°С. R<sub>f</sub> 0.25 (петролейный эфир-EtOAc,

1:1). Cnektp 9MP <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 1.19 м (3H, H<sup>10a</sup>, H<sup>10A</sup>, H<sup>9A</sup>), [1.10 м (3H, H<sup>10a</sup>, H<sup>10A</sup>, H<sup>9A</sup>)], 1.32 д.д. (1H, H<sup>1B</sup>, <sup>3</sup>J<sub>1B,10b</sub> 12.4, <sup>2</sup>J<sub>1B,1A</sub> 12.4 Гц), [1.35 д.д. (1H, H<sup>1B</sup>, <sup>3</sup>J<sub>1B,10b</sub> 12.3, <sup>2</sup>J<sub>1B,1A</sub> 12.3 Гц)], 1.55-1.82 м (6H, H<sup>7A</sup>, H<sup>7B</sup>, H<sup>8A</sup>, H<sup>8B</sup>, H<sup>10B</sup>, H<sup>9B</sup>), [1.45-1.55 м (6H, H<sup>7A</sup>, H<sup>7B</sup>, H<sup>8A</sup>, H<sup>8B</sup>, H<sup>10B</sup>, H<sup>9B</sup>)], 1.91 д.д. (1H, H<sup>1A</sup>, <sup>2</sup>J<sub>1A,1B</sub> 12.4, <sup>4</sup>J<sub>1A,3A</sub> 2.7 Гц), [1.88 д.д. (1H, H<sup>1A</sup>, <sup>3</sup>J<sub>4a,5A</sub> 10.3, <sup>3</sup>J<sub>4A,3A</sub> 2.6 Гц)], 1.98 м (1H, C<sup>10b</sup>), [2.05 м (1H, C<sup>10b</sup>)], 3.12 д.д.д. (1H, H<sup>4a</sup>, <sup>3</sup>J<sub>4a,5A</sub> 10.3, <sup>3</sup>J<sub>4A,10b</sub> 10.3, <sup>3</sup>J<sub>4a,5B</sub> 5.1 Гц), [3.06 д.д.д. (1H, H<sup>4a</sup>, <sup>3</sup>J<sub>4a,5A</sub> 10.2, <sup>3</sup>J<sub>4A,10b</sub> 10.2, <sup>3</sup>J<sub>4a,5B</sub> 5.1 Гц)], 3.30 д (1H, H<sup>3B</sup>, <sup>2</sup>J<sub>3B,3A</sub> 11.6 Гц), [3.27 д (1H, H<sup>3B</sup>, <sup>2</sup>J<sub>3B,3A</sub> 11.5 Гц)], 3.65 д.д. (1H, H<sup>3A</sup>, <sup>2</sup>J<sub>3A,3B</sub> 11.6, <sup>3</sup>J<sub>3A,1A</sub> 2.7 Гц), [3.60 д.д. (1H, H<sup>3A</sup>, <sup>2</sup>J<sub>3A,3B</sub> 11.5, <sup>3</sup>J<sub>3A,1A</sub> 2.6 Гц)], 3.70 д.д. (1H, H<sup>5B</sup>, <sup>2</sup>J<sub>5B,5A</sub> 10.3, <sup>3</sup>J<sub>5B,4a</sub> 5.0 Гц), [ 3.43 д.д. (1H, H<sup>5B</sup>, <sup>2</sup>J<sub>5B,5A</sub> 10.2, <sup>3</sup>J<sub>5B,4a</sub> 5.1 Гц)], 3.89 д.д. (1H, H<sup>5A</sup>, <sup>2</sup>J<sub>5A,5B</sub> 10.3, <sup>3</sup>J<sub>5A,4a</sub> 10.3 Гц), [ 3.61 д.д. (1H, H<sup>5A</sup>, <sup>2</sup>J<sub>5A,5B</sub> 10.2, <sup>3</sup>J<sub>5B,4a</sub> 5.1 Гц)], 3.80 д.д. (1H, H<sup>5A</sup>, <sup>2</sup>J<sub>5A,5B</sub> 10.3, <sup>3</sup>J<sub>5A,4a</sub> 10.3 Гц), [ 3.60 (C<sup>10</sup>)], 3.60 (C<sup>10</sup>), [ 3.43 д.д. (1H, H<sup>5A</sup>, <sup>2</sup>J<sub>5B,5A</sub> 10.2, <sup>3</sup>J<sub>5B,4a</sub> 5.1 Гц)], 3.80 д.д. (1H, H<sup>5A</sup>, <sup>2</sup>J<sub>5A,5B</sub> 10.3, <sup>3</sup>J<sub>5A,4a</sub> 10.3 Гц), [ 3.61 д.д. (1H, H<sup>5A</sup>, <sup>2</sup>J<sub>5A,5B</sub> 10.2, <sup>3</sup>J<sub>5B,4a</sub> 5.1 Гц)], 3.80 д.д. (1H, H<sup>5A</sup>, <sup>2</sup>J<sub>5A,5B</sub> 10.3, <sup>3</sup>J<sub>5A,4a</sub> 10.3 Гц), [ 3.61 д.д. (1H, H<sup>5A</sup>, <sup>2</sup>J<sub>5A,5B</sub> 10.2, <sup>3</sup>J<sub>5A,4a</sub> 10.2 Гц)], 3.80-3.41 м (8H, CH<sub>2</sub>). Cnektrp SMP <sup>13</sup>C,  $\delta$ , м.д.: 22.81 (C<sup>8</sup>), [ 22.01 (C<sup>8</sup>)], 24.13 (C<sup>9</sup>), [24.10 (C<sup>9</sup>)], 25.25 (C<sup>10</sup>), [ 38.49 (C<sup>10</sup>)], 36.03 (C<sup>1</sup>), [ 35.88 (C<sup>1</sup>)], 36.40 (C<sup>10b</sup>), [ 36.39 (C<sup>10b</sup>)], 38.53 (C<sup>7</sup>), [ 24.66 (C<sup>7</sup>)], 46.44 (C<sup>10a</sup>), [ 47.54 (C<sup>10a</sup>)], 62.45 (C<sup>5</sup>), [ 62.66 (C<sup>5</sup>)], 64.59 (C<sup>1'</sup>), [ 64.62 (C<sup>1'</sup>)], 64.88 (C<sup>2</sup>), [ 64.90 (C<sup>2'</sup>)], 71.09 (C<sup>3</sup>), [ 71.64 (C<sup>3</sup>)], 76.80 (C<sup>4a</sup>), [ 76.91 (C<sup>4a</sup>)], 95.81 (C<sup>2</sup>), [ 98.32 (C<sup>2</sup>)], 105.12 (C<sup></sup>

[104.84 (С<sup>6а</sup>)]. Найдено, %: С 62.13, Н 8.15. С<sub>14</sub>Н<sub>22</sub>О<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 62.15, Н 8.14.



#### (1*S*,2*S*,3*R*,6*S*,7*R*,9*R*)-10,12-

**Диоксатетрацикло**[7.2.1.1<sup>3,6</sup>.0<sup>2,7</sup>]**тридец-8-он** (**39**). Раствор 1.0 г (5.20 моль) норборненового аддукта **47** в 10.0 мл этилацетата перемешивали в атмосфере водорода в присутствии катализатора

10% Рd/С в течение 30 минут (контроль методом TCX). Затем реакционную массу отфильтровали, растворитель отогнали, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем. Выход 0.96 г (95%). Бесцветные кристаллы, т.пл. 58°С.  $[\alpha]_D^{20}$ -301.5° (*c* 0.1, CHCl<sub>3</sub>), R<sub>f</sub> 0.7 (петролейный эфир–EtOAc, 2:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 1.23 д.д (1H, H<sup>134</sup>, <sup>2</sup>J<sub>13A,13B</sub> 10.8 Гц), 1.43 м (4H, H<sup>5</sup>, H<sup>4</sup>), 1.95 д.д (1H, H<sup>13B</sup>, <sup>2</sup>J<sub>13B,13A</sub> 10.8 Гц), 2.13 д.д (1H, H<sup>7</sup>, <sup>3</sup>J<sub>7,2</sub> 11.1, <sup>3</sup>J<sub>7,6</sub> 4.2 Гц), 2.48 м (1H, H<sup>3</sup>), 2.65 м (1H, H<sup>2</sup>), 2.75 м (1H, H<sup>6</sup>), 3.82 м (2H, H<sup>11</sup>), 4.53 м (1H, H<sup>1</sup>), 5.0 с (1H, H<sup>9</sup>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С, δ, м.д.: 23.53 (C<sup>5</sup>), 24.85 (C<sup>4</sup>), 39.25 (C<sup>13</sup>), 41.77 (C<sup>7</sup>), 41.93 (C<sup>6</sup>), 42.55 (C<sup>2</sup>), 45.88 (C<sup>3</sup>), 70.29 (C<sup>11</sup>), 74.76 (C<sup>1</sup>), 100.16 (C<sup>9</sup>), 202.63 (C<sup>8</sup>). Найдено, %: С 41.19, H 4.09. С<sub>11</sub>H<sub>13</sub>IO<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 41.23, H 4.06.

(1*S*,2*S*,3*R*,6*S*,7*R*)-3-(Гидроксиметил)-4-оксатрицикло[6.2.1.0<sup>2,7</sup>]унде- кан-6он (40). Согласно методике (метод в) для соединения 29 получен из 0.20 г (1.0



ммоль) дигидропроизводного норборненового аддукта **39**. Выход 0.15 г (73%). Маслообразное вещество.  $[\alpha]_D^{20}$  -112° (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>), R<sub>f</sub> 0.4 (петролейный эфир–EtOAc, 1:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 1.15 м (1H, H<sup>9B</sup>), 1.32 м (3H, H<sup>10A</sup>, H<sup>10B</sup>, H<sup>11B</sup>), 1.42 м (2H, H<sup>9A</sup>, H<sup>11A</sup>),

2.20 м (1H, H<sup>1</sup>), 2.3 д.д.д (1H, H<sup>2</sup>, <sup>3</sup> $J_{2,7}$  12.1, <sup>3</sup> $J_{2,3}$  12.1, <sup>3</sup> $J_{2,1}$  4.1 Гц), 2.55 д.д (1H, H<sup>7</sup>, <sup>3</sup> $J_{7,2}$  12.1,  $J_{7,8}$  3.8 Гц), 2.65 м (1H, H<sup>8</sup>), 2.70 м (1H, H<sup>1</sup>), 2.85 уш. с (OH), 3.35 д.д.д.д. (1H, H<sup>3</sup>, <sup>3</sup> $J_{3,2}$  12.1,  $J_{3,1'B}$  7.3,  $J_{3,1'A}$  2.6 Гц), 3.55 д.д (1H, H<sup>1'B</sup>, <sup>2</sup> $J_{1'A,1'B}$  12.1, <sup>3</sup> $J_{1'B,3}$  7.3, <sup>3</sup> $J_{3,1'A}$  2.6 Гц), 3.70 д.д (1H, H<sup>1'A</sup>, <sup>2</sup> $J_{1'A,1'B}$  12.1, <sup>3</sup> $J_{1'A,3}$  2.6 Гц), 3.74 д (1H, H<sup>5B</sup>, <sup>2</sup> $J_{5B,5A}$ 18.5 Гц), 4.15 д (1H, H<sup>5A</sup>, <sup>2</sup> $J_{5A,5B}$  18.5 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С,  $\delta$ , м.д.: 22.58 (C<sup>11</sup>), 24.31 (C<sup>9</sup>), 38.55 (C<sup>1</sup>), 38.96 (C<sup>10</sup>), 39.11 (C<sup>8</sup>), 39.73 (C<sup>2</sup>), 50.04 (C<sup>7</sup>), 64.58 (C<sup>1'</sup>), 76.89 (C<sup>5</sup>), 79.29 (C<sup>3</sup>), 213.48 (C<sup>6</sup>). Найдено, %: C 67.22, H 8.10. C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>O<sub>3</sub>. Вычислено, %: C 67.26, H 8.15.

#### 2,2-Этилендиокси-1,6-ангидро-3,4-дидезокси-β-D-



глицерогекс-3-енопираноза (41). К раствору 0.008 мл (0.004 ммоль) TMSOTf в 3 мл  $CH_2Cl_2$  при -78°C добавили 0.17 г (0.8 ммоль) ( $CH_2OSiMe_3$ )<sub>2</sub> и 0.05 г (0.4 ммоль) левоглюкозенона **2**, температуру довели до комнатной и перемешивали до исчезновения

исходного соединения (контроль методом TCX). Затем реакционную массу обработали несколькими каплями пиридина, насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>, продукты реакции экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×5 мл). Экстракт сушили MgSO<sub>4</sub>, растворитель отогнали, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем. Выход 0.04 г (60%) соединения **41**. Бесцветные кристаллы, Т.пл. 110°C.  $[\alpha]_D^{20}$ -92.0° (*c* 0.2, CHCl<sub>3</sub>), R<sub>f</sub> 0.14 (EtOAc–петролейный эфир, 3:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 3.72 д (1H, H<sup>6B</sup>, <sup>2</sup>J<sub>6B,6A</sub> 7.8 Гц), 4.10 м (3H, H<sup>6A</sup>, CH<sub>2</sub>), 4.75 м (1H, H<sup>5</sup>), 5.2 д (1H, H<sup>1</sup>, J 2.1 Гц), 5.65 м (1H, H<sup>3</sup>), 6.25 м (1H, H<sup>4</sup>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С, δ, м.д.: 65.26 (CH<sub>2</sub>), 65.39 (CH<sub>2</sub>), 67.68 (C<sup>6</sup>), 70.83 (C<sup>5</sup>), 100.92 (C<sup>1</sup>), 101.99 (C<sup>2</sup>), 125.98 (C<sup>3</sup>), 132.48 (C<sup>4</sup>). Найдено, %: C 56.39, H 5.89. C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: C 56.42, H 5.88.

(1*R*,4*R*,5*R*)-(2,2-Этилендиокси)-4-йод-6,8-диоксабицикло[3.2.1]-октан (42а), (1*R*,4*S*,5*R*)-2,2-этилендиокси)-4-йод-6,8-диоксабицикло[3.2.1]-октан(42b)

и (5R,6R)-(3,3-этилендиокси)-5-йод-6-гидроксиметилпиран (43). Согласно



методике (метод в) для соединения **29** получены из 0.24 г (1.4 ммоль) диоксолана **41**. Выход соединения **42a** 0.12 г (29%), 0.20 г (48%) иодида **42b** и 0.03 г (15%) пирана **43**.

β-изомер **42а**: Бесцветные кристаллы, т.пл.

103°С. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> +8° (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>), R<sub>f</sub> 0.4 (петролейный эфир–ЕtOAc, 1:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 2.40 д.д (1H, H<sup>3B</sup>, <sup>2</sup>J<sub>3B,3A</sub> 13.5, <sup>2</sup>J<sub>3B,4</sub> 5.9, <sup>2</sup>J<sub>3B,1</sub> 1.3 Гц), 2.45 д.д (1H, H<sup>3A</sup>, <sup>2</sup>J<sub>3A,3B</sub> 13.5, <sup>2</sup>J<sub>3A,4</sub> 12.5 Гц), 3.82 д.д (1H, H<sup>6B</sup>, <sup>2</sup>J<sub>6B,6A</sub> 8.0, <sup>2</sup>J<sub>6B,5</sub> 3.0 Гц), 3.87-3.89 м (4H, CH<sub>2</sub>), 4.32 д (1H, H<sup>6A</sup>, <sup>2</sup>J<sub>6A,6B</sub> 8.0 Гц), 4.37 м (1H, H<sup>4</sup>), 4.62 уш.с (1H, H<sup>5</sup>, <sup>2</sup>J<sub>5,6B</sub> 3.0 Гц), 5.18 д (1H, H<sup>1</sup>, <sup>2</sup>J<sub>1,3B</sub> 1.3 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С,  $\delta$ , м.д.: 21.30 (C<sup>4</sup>), 39.99 (C<sup>3</sup>),

65.12 (С<sup>6</sup>), 65.40 (СН<sub>2</sub>), 65.62 (СН<sub>2</sub>), 76.87 (С<sup>5</sup>), 100.85 (С<sup>1</sup>), 105.09 (С<sup>2</sup>). Найдено, %: С 32.19, Н 3.61. С<sub>8</sub>Н<sub>11</sub>IO<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 32.21, Н 3.69.

а-изомер **42b**: Бесцветные кристаллы, т.пл. 203°С. [ $\alpha$ ] $_D^{20}$ -108° (*c* 6.6, CHCl<sub>3</sub>), R<sub>f</sub> 0.27 (петролейный эфир–EtOAc, 3:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 2.10 д (1H, H<sup>3B</sup>, <sup>2</sup>J<sub>3B,3A</sub> 16.0 Гц), 2.52 д.д (1H, H<sup>3A</sup>, <sup>2</sup>J<sub>3A,3B</sub> 16.0, <sup>2</sup>J<sub>3A,4</sub> 6.2 Гц), 3.68 д.д (1H, H<sup>6B</sup>, <sup>2</sup>J<sub>6B,6A</sub> 8.1, <sup>2</sup>J<sub>6B,5</sub> 5.3 Гц), 3.80 д (1H, H<sup>6A2</sup>, J<sub>6A,6B</sub> 8.0 Гц), 3.83-4.00 м (4H, CH<sub>2</sub>), 4.30 д (1H, H<sup>4</sup>, <sup>2</sup>J<sub>4,3A</sub> 6.2 Гц), 4.68 д (1H, H<sup>5</sup>, <sup>2</sup>J<sub>5,6B</sub> 5.3 Гц), 5.09 с (1H, H<sup>1</sup>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С,  $\delta$ , м.д.: 20.78 (C<sup>4</sup>), 36.70 (C<sup>3</sup>), 64.56 (CH<sub>2</sub>), 65.77 (CH<sub>2</sub>), 67.31 (C<sup>6</sup>), 78.74 (C<sup>5</sup>), 101.11 (C<sup>1</sup>), 103.44 (C<sup>2</sup>). Найдено, %: C 32.19, H 3.61. C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>IO<sub>4</sub>. Вычислено, %: C 32.21, H 3.69.

Пиран **43**: Маслообразное вещество.  $[\alpha]_D^{20}$  -79° (*c* 1.03, CHCl<sub>3</sub>), R<sub>f</sub> 0.15 (петролейный эфир–ЕtOAc, 3:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 2.40 д.д (1H, H<sup>4B</sup>, <sup>2</sup>J<sub>4B,4A</sub> 13.0, <sup>2</sup>J<sub>4B,5</sub> 13.0 Гц), 2.45 д.кв (1H, H<sup>4A</sup>, <sup>2</sup>J<sub>4A,4B</sub> 13.0, <sup>2</sup>J<sub>4A,5</sub> 4.6, <sup>2</sup>J<sub>4A,2B</sub> 2.8 Гц), 3.47 д (1H, H<sup>2A</sup>, <sup>2</sup>J<sub>2A,2B</sub> 11.6 Гц), 3.55 кв (1H, H<sup>6</sup>, <sup>2</sup>J<sub>6,1'B</sub> 6.0, <sup>2</sup>J<sub>6,5</sub> 10.6, <sup>2</sup>J<sub>6,1'A</sub> 2.4 Гц), 3.75 д.д (1H, H<sup>1'A</sup>, <sup>2</sup>J<sub>1'A,1'B</sub> 11.7, <sup>2</sup>J<sub>1'A,6</sub> 6.0 Гц), 3.81 д.д (1H, H<sup>2B</sup>, <sup>2</sup>J<sub>2B,2A</sub> 11.6 Гц), 3.94-4.04 м (4H, CH<sub>2</sub>), 4.09 д.д (1H, H<sup>1'B</sup>, <sup>2</sup>J<sub>1'B,1'A</sub> 11.7, <sup>2</sup>J<sub>1'B,6</sub> 2.4 Гц), 4.15 д.кв (1H, H<sup>5</sup>, <sup>2</sup>J<sub>5,6</sub> 10.6, <sup>2</sup>J<sub>5,4B</sub> 13.0, <sup>2</sup>J<sub>5,4A</sub> 4.6 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С,  $\delta$ , м.д.: 20.55 (C<sup>5</sup>), 46.68 (C<sup>4</sup>), 64.57 (CH<sub>2</sub>), 64.70 (CH<sub>2</sub>), 65.08 (C<sup>1'</sup>), 71.64 (C<sup>2</sup>), 81.73 (C<sup>6</sup>), 104.99 (C<sup>3</sup>). Найдено, %: C 31.90, H 4.27. C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>IO<sub>4</sub>. Вычислено, %: C 31.99, H 4.33.

(1*S*,2*R*,3*S*,7*S*,8*R*)-4,4-Диметил-3-нитро-9,11-диоксатрицикло [6.2.1.0<sup>2,6</sup>] ундец-5-ен-7-он (44) получен по методике [61].

(1*S*,2*R*,3*S*,5*R*,6*R*,8*R*)-4,4-Диметил-3-нитро-5-йод-9,11диоксатрицикло[6.2.1.0<sup>2,6</sup>] ундец-7-он (45) и (1*S*,4a*R*,7*S*,7a*R*)-1-(гидроксиметил)-6,6-диметил-7-нитрогексагидроциклопента[с]пиран-4(3H)он (46). Согласно методике (метод в) для соединения **29** получены из 0.26 г (1.1



ммоль) циклопентааннелированного аддукта 44. Выход 0.33 г (82%) соединения 45 и 0.03 г (12%) спирта 46.

Иодид **45**: Маслообразное вещество.  $[\alpha]_D^{20}$ 

-60.5° (с 5.4, CHCl<sub>3</sub>), R<sub>f</sub> 0.4 (петролейный эфир-ЕtOAc, 3:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н, δ,

м.д.: 0.68 с (3H, CH<sub>3</sub>), 0.8 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.67 д.д (1H, H<sup>2</sup>,  ${}^{3}J_{2, 6}$  11.2,  $J_{2,3}$  11.2 Гц), 2.77 д.д (1H, H<sup>6</sup>,  ${}^{3}J_{6, 5}$  9.0,  $J_{6, 2}$  11.2 Гц), 3.12 д (1H, H<sup>10B</sup>,  ${}^{2}J_{10B,10A}$  7.5 Гц), 3.27 д.д (1H, H<sup>10A</sup>,  ${}^{2}J_{10A,10B}$  7.5,  ${}^{3}J_{10A,1}$  4.6 Гц), 3.71 д (1H, H<sup>5</sup>,  ${}^{3}J_{5, 6}$  9.0 Гц), 4.60 д (1H, H<sup>1</sup>,  ${}^{3}J_{1,10A}$  4.6 Гц), 4.18 д (1H, H<sup>3</sup>,  ${}^{3}J_{3, 2}$  11.2 Гц), 4.99 с (1H, H<sup>8</sup>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С,  $\delta$ , м.д.: 24.27 (CH<sub>3</sub>), 25.31 (CH<sub>3</sub>), 34.19 (C<sup>5</sup>), 45.80 (C<sup>2</sup>), 47.49 (C<sup>4</sup>), 49.37 (C<sup>6</sup>), 69.53 (C<sup>10</sup>), 73.96 (C<sup>1</sup>), 89.42 (C<sup>3</sup>), 102.06 (C<sup>8</sup>), 198.27 (C<sup>7</sup>). Найдено, %: С 35.90, Н 3.79. С<sub>11</sub>Н<sub>14</sub>О<sub>5</sub>. Вычислено, %: С 35.95, Н 3.81.

Спирт **46**: Бесцветные кристаллы, т.пл. 252 °С.  $[\alpha]_D^{20}$ -122.2° (*c* 1.8, CHCl<sub>3</sub>), R<sub>f</sub> 0.2 (петролейный эфир–EtOAc, 3:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 0.98 с (3H, CH<sub>3</sub>), 1.23 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.05 м (2H, H<sup>5</sup>), 3.20 д.т (1H, H<sup>4a</sup>, <sup>3</sup>J<sub>4a,5B</sub> 11.6, <sup>3</sup>J<sub>4a,5A</sub> 8.6, <sup>3</sup>J<sub>4a,7a</sub> 8.6 Гц), 3.38 д.т (1H, H<sup>1</sup>, <sup>3</sup>J<sub>1,7a</sub> 9.8, <sup>3</sup>J<sub>1,1'A</sub> 4.9, <sup>3</sup>J<sub>1,1'B</sub> 4.9 Гц), 3.67 м (3H, H<sup>1'B</sup>, H<sup>7a</sup>), 4.02 д (1H, H<sup>3B</sup>, <sup>2</sup>J<sub>3B-3A</sub> 18.3 Гц), 4.30 д (1H, H<sup>7</sup>, <sup>2</sup>J<sub>7,7a</sub> 8.5 Гц), 4.35 д (1H, H<sup>3A</sup>, <sup>2</sup>J<sub>3A,3B</sub> 18.3 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С,  $\delta$ , м.д.: 22.67 (CH<sub>3</sub>), 27.07 (CH<sub>3</sub>), 39.90 (C<sup>5</sup>), 41.30 (C<sup>7a</sup>), 43.97 (C<sup>8</sup>), 44.48 (C<sup>4a</sup>), 60.39 (C<sup>1'</sup>), 73.47 (C<sup>3</sup>), 79.64 (C<sup>1</sup>), 96.63 (C<sup>7</sup>), 210.42 (C<sup>4</sup>). Найдено, %: C 54.20, H 6.88. C<sub>11</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub>. Вычислено, %: C 54.26, H 6.99.

(1*S*,2*S*,3*R*,6*S*,7*R*,9*R*)-10,12-Диоксатетрацикло[7.2.1.1<sup>3,6</sup>.0<sup>2,7</sup>]тридец-4-ен-8он (47) получен по методике [144].

(1*S*,2*S*,3*R*,5*S*,6*R*,7*S*,9*R*)-5-Йод-10,12-диоксатетрацикло[7.2.1.1<sup>3,6</sup>.0<sup>2,7</sup>]тридекан-8-он (48) и (1*S*,2*S*,3*S*,7*S*,8*R*,9*S*)-3-(гидроксиметил)-9-йод-4оксатрицикло[6.2.1.0<sup>2,7</sup>]ундекан-6-он (49). Получены согласно методике (метод



в) для соединения 29 из 0.16 г (0.8 ммоль)
норборненового аддукта 47. Выход 0.23 г (85%)
соединения 48 и 0.01 г (3%) пиранона 49.

Иодид **48**: Маслообразное вещество.  $[\alpha]_D^{20}$  -

166.3° (*с* 7.7, CHCl<sub>3</sub>), R<sub>f</sub> 0.4 (петролейный эфир–EtOAc, 3:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H, δ, м.д.: 1.61 д.д (1H, H<sup>13A</sup>, <sup>2</sup>J<sub>13A,13B</sub> 9.2 Гц), 2.16 м (2H, H<sup>4A</sup>, H<sup>4B</sup>), 2.18 д.д (1H, H<sup>13B</sup>, <sup>2</sup>J <sub>13B,13A</sub> 9.2 Гц), 2.20 д (1H, H<sup>2</sup>, <sup>3</sup>J <sub>2,7</sub> 11.2 Гц), 2.68 д.д (1H, H<sup>7</sup>, <sup>3</sup>J <sub>7,2</sub> 11.2, <sup>3</sup>J <sub>7,6</sub> 4.9 Гц), 2.77 м (1H, H<sup>3</sup>), 3.82-3.86 м (2H, H<sup>11</sup>), 4.75 д (1H, H<sup>5</sup>, <sup>3</sup>J <sub>5,6</sub> 4.8 Гц), 5.05 с (1H, H<sup>9</sup>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С, δ, м.д.: 23.85 (С<sup>5</sup>), 37.82 (С<sup>13</sup>), 40.69 (С<sup>4</sup>), 43.40 (С<sup>2</sup>), 43.54 (С<sup>3</sup>), 43.58 (С<sup>6</sup>), 53.25 (С<sup>7</sup>), 70.16 (С<sup>11</sup>), 74.20 (С<sup>1</sup>), 100.25 (С<sup>9</sup>), 200.88 (С<sup>8</sup>). Найдено, %: С 41.19, Н 4.09. С<sub>11</sub>Н<sub>13</sub>Ю<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 41.23, Н 4.06.

Пиранон **49**: Маслообразное вещество.  $[\alpha]_D^{20} - 12^\circ$  (*с* 0.5, CHCl<sub>3</sub>), R<sub>f</sub> 0.2 (петролейный эфир–ЕtOAc, 3:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H,  $\delta$ , м.д.: 1.59 д.т (1H, H<sup>11A</sup>, <sup>2</sup>J<sub>11A,11B</sub> 10.4, <sup>3</sup>J<sub>11A,1</sub> 1.2, <sup>3</sup>J<sub>11A,8</sub> 1.2 Гц), 2.20 м (3H, H<sup>10A</sup>, H<sup>10B</sup>, H<sup>11B</sup>), 2.48 д.д.д (1H, H<sup>2</sup>, <sup>3</sup>J<sub>2,3</sub> 11.2, J<sub>2,7</sub> 11.2, <sup>3</sup>J<sub>2,1</sub> 4.5 Гц), 2.67 м (1H, H<sup>7</sup>), 2.70 м (1H, H<sup>1</sup>), 2.79 м (1H, H<sup>8</sup>), 3.40 д.д.д.д (1H, H<sup>3</sup>, <sup>3</sup>J<sub>3,1'A</sub> 2.6, <sup>3</sup>J<sub>3,1'B</sub> 7.0, <sup>3</sup>J<sub>3,2</sub> 11.2 Гц), 3.65 д.д (1H, H<sup>1'B</sup>, <sup>2</sup>J<sub>1'B,1'A</sub> 12.0, <sup>3</sup>J<sub>1'B,3</sub> 7.0 Гц), 3.81 д.д (1H, H<sup>1'A</sup>, <sup>2</sup>J<sub>1'A,1'B</sub> 12.0, <sup>3</sup>J<sub>3,1'A</sub> 2.6 Гц), 3.84 д (1H, H<sup>5B</sup>, <sup>2</sup>J<sub>5B,5A</sub> 18.6 Гц), 4.25 д (1H, H<sup>54</sup>, <sup>2</sup>J<sub>5A,5B</sub> 18.6 Гц), 4.3 д.д.д.д (1H, H<sup>9</sup>, <sup>3</sup>J<sub>9,8</sub> 1.9, <sup>3</sup>J<sub>9,10A</sub> 4.9, <sup>3</sup>J<sub>9,10B</sub> 7.0 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С,  $\delta$ , м.д.: 21.32 (С<sup>9</sup>), 37.58 (С<sup>11</sup>), 40.09 (С<sup>10</sup>), 40.50 (С<sup>2</sup>), 40.60 (С<sup>8</sup>), 48.67 (С<sup>7</sup>), 50.13 (С<sup>1</sup>), 64.65 (С<sup>1'</sup>), 74.44 (С<sup>5</sup>), 77.25 (С<sup>3</sup>), 211.63 (С<sup>6</sup>). Найдено, %: С 40.90, H 4.61. С<sub>11</sub>H<sub>15</sub>IO<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 40.98, H 4.66.

(1*S*,2*S*,7*S*,10*S*)-6,9,15-Триоксатетрацикло[8.4.1.0<sup>1,10</sup>.0<sup>2,7</sup>]пентадекан-4-он (50). Раствор 0.55 мл (7.18 ммоль) ДМСО в 1.0 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> медленно добавили к



охлажденному до -60°С раствору 0.4 мл (4.5 ммоль) оксалил хлорида в 10.0 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Полученную смесь перемешивали при -60°С 15 мин и по каплям добавили к ней раствор 0.2 г (0.90 ммоль) полукеталя **29** в 1.0 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Реакционную смесь

выдержали 30 мин при -20°C, охладили до -60°C и прибавили 1.0 мл (7.18 ммоль) Et<sub>3</sub>N. Реакционную массу перемешивали 1 ч при комнатной температуре, разбавили водой, продукт реакции экстрагировали этилацататом (3х30.0 мл). объединили, промыли Органические фракции 5%-ным раствором HC1. насыщенным раствором NaCl, водой, сушили MgSO<sub>4</sub> и концентрировали. Выход 0.14 г (69%). Белые кристаллы, Т.пл. 146°С. [а]<sub>0</sub><sup>20</sup> +15.5° (с 0.8, CHCl<sub>3</sub>). R<sub>f</sub> 0.42 (петролейный эфир-EtOAc, 2:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>3</sub>), б, м.д.: 1.30 д.д.д (1Н, Н<sup>11A</sup>, <sup>2</sup>*J*<sub>11A,11B</sub> 11.0, <sup>3</sup>*J*<sub>11A,12B</sub> 11.0, <sup>3</sup>*J*<sub>11A,12A</sub> 4.0 Гц), 1.36 м (1Н, Н<sup>12A</sup>), 1.40 м (4Н, Н<sup>13</sup>, H<sup>14</sup>), 1.71 м (1H, H<sup>12B</sup>), 2.28 м (1H, H<sup>11B</sup>), 2.40 м (2H, H<sup>3</sup>), 2.57 м (1H, H<sup>2</sup>), 3.45 д.д. (1H, H<sup>8B</sup>, <sup>2</sup>J<sub>8B,8A</sub> 10.5, <sup>3</sup>J<sub>8B,7</sub> 5.3 Гц), 3.87 м (1H, H<sup>7</sup>), 3.90 д (1H, H<sup>5B</sup>, <sup>2</sup>J<sub>5B,5A</sub> 16.1 Гц), 3.92 д (1H, H<sup>5A</sup>, <sup>2</sup> $J_{5A,5B}$  16.1 Гц), 4.05 т (1H, H<sup>8A</sup>, <sup>2</sup> $J_{8A,8B}$  10.5, <sup>3</sup> $J_{8A,7}$  10.5 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 22.75 (С<sup>12</sup>), 24.52 (С<sup>14</sup>), 25.30 (С<sup>13</sup>), 37.69 (С<sup>2</sup>), 38.82 (С<sup>11</sup>),

41.45 (С<sup>3</sup>), 47.13 (С<sup>1</sup>), 62.17 (С<sup>8</sup>), 74.42 (С<sup>5</sup>), 75.50 (С<sup>7</sup>), 95.54 (С<sup>10</sup>), 204.69 (С<sup>4</sup>). Найдено, %: С 64.11; Н 7.21. С<sub>12</sub>Н<sub>16</sub>О<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 64.27; Н 7.19.

(4aS)-4a,5,7,8,9,10-Гексагидропирано[2,3-с]хромен-2(3H)-он (51). 0.22 г

(0.98 ммоль) эпоксида 50 растворили в 3.0 мл СГ<sub>3</sub>СООН при 0-3°С, реакционную массу выдерживали при этой температуре 96 ч (контроль методом TCX) и обработали насыщенным раствором 51 NaHCO<sub>3</sub>. Продукты реакции экстрагировали EtOAc (3×7.0 мл), экстракт сушили MgSO<sub>4</sub>, растворитель отогнали, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем. Выход 0.04 г (36%). Бесцветные кристаллы, т.пл. 78°С.  $[\alpha]_D^{20}$  +652° (*c* 1.00, CHCl<sub>3</sub>), *R<sub>f</sub>* 0.47 (петролейный эфир–ЕtOAc, 2:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 1.24 м (2H, H<sup>7A</sup>), 1.54 м (1H, H<sup>9A</sup>, H<sup>8A</sup>), 1.71 м (1H, H<sup>9B</sup>, H<sup>8B</sup>), 2.01 м (1H,  $H^{10A}$ ), 2.21 м (1H,  $H^{7B}$ ), 2.32 м (1H,  $H^{10B}$ ), 3.72 д (1H,  $H^{5B}$ , <sup>2</sup> $J_{5B,5A}$  10.5, <sup>3</sup> $J_{5B,4a}$  5.3 Γμ), 4.11 д (1H, H<sup>3B</sup>, <sup>2</sup>J<sub>3B,3A</sub> 16.1 Гц), 4.22 д (1H, H<sup>3A</sup>, <sup>2</sup>J<sub>3A,3B</sub> 16.2, <sup>3</sup>J<sub>3A,1A</sub> 2.8 Гц), 4.43 д (1H, Н<sup>5A</sup>, <sup>2</sup>*J*<sub>5A,5B</sub> 10.5, <sup>3</sup>*J*<sub>5A,4a</sub> 10.5 Гц), 4.48 д.д.д (1Н, Н<sup>4a</sup>, <sup>3</sup>*J*<sub>4a,5A</sub> 10.5, <sup>3</sup>*J*<sub>4a,5B</sub> 5.3 Гц), 5.78 с (1H, C<sup>1</sup>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 21.85 (С<sup>9</sup>), 21.86 (С<sup>10</sup>), 22.49 (С<sup>8</sup>), 28.56  $(C^7)$ , 67.25  $(C^5)$ , 68.25  $(C^{4a})$ , 72.13  $(C^3)$ , 104.81  $(C^{10a})$ , 111.23  $(C^1)$ , 154.51  $(C^{6a})$ , 161.99 (С<sup>10b</sup>), 194.78 (С<sup>2</sup>). Найдено, %: С 69.70; Н 6.80. С<sub>12</sub>Н<sub>14</sub>О<sub>3</sub>. Вычислено, %: С 69.88; H 6.84.

(4aS)-1,2,3,4a,5,7,8,9,10,10b-Декагидропирано[2,3-c]хромен-2,2-

диилдиацетат (52) и [(9*S*,12*S*)-9-ацетокси-8,11диоксатрицикло[7.3.1.0<sup>2,7</sup>]тридец-2(7)-ен-12-ил]метилацетат (53). К раствору



0.20 г (0.89 ммоль) полукеталя **29** в 1.5 мл Ас<sub>2</sub>О при перемешивании и 0°С добавили 0.12 г (0.89 ммоль) ZnCl<sub>2</sub> и перемешивали до исчезновения соединения **29** (контроль

методом TCX). Реакционную массу вылили в ледяной насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub> (5.0 мл), продукты реакции экстрагировали этилацетатом (3×7.0 мл). Экстракт сушили MgSO<sub>4</sub>, растворитель отогнали, остаток хроматографировали на SiO<sub>2</sub>. Выход 0.06 г (23%) соединения **52** и 0.05 г (17%) ацетата **53**.

Соединение **52**. Маслообразное вещество.  $[\alpha]_D^{20}$  +28.4° (*c* 1.06, CHCl<sub>3</sub>), *R<sub>f</sub>* 0.41 (петролейный эфир– EtOAc, 2:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 1.45 м (2H, H<sup>9</sup>), 1.47 т (1H, H<sup>1B</sup>, <sup>2</sup>J<sub>1B,1A</sub> 13.1, <sup>3</sup>J<sub>1B,10b</sub> 13.1 Гц), 1.71 м (2H, H<sup>8</sup>), 1.83 м (2H, H<sup>10</sup>), 1.92 м (2H, H<sup>7</sup>), 2.07 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.19 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.49 д.д.д.д (1H, H<sup>10b</sup>, <sup>3</sup>J<sub>10b,3B</sub> 13.1, <sup>3</sup>J<sub>10b,3A</sub> 3.0, <sup>3</sup>J<sub>10b,4a</sub> 10.3, <sup>4</sup>J<sub>10b,10B</sub> 2.6 Гц), 3.07 т.д (1H, H<sup>1A</sup>, <sup>2</sup>J<sub>1A,1B</sub> 13.1, <sup>3</sup>J<sub>1A,10b</sub> 3.0 Гц), 3.42 д.т (1H, H<sup>4a</sup>, <sup>3</sup>J<sub>4a,5B</sub> 10.3, <sup>3</sup>J<sub>4a,5A</sub> 4.0, <sup>3</sup>J<sub>4a,10b</sub> 10.3 Гц), 3.52 д (1H, H<sup>3B</sup>, <sup>2</sup>J<sub>3B,3A</sub> 12.0 Гц), 3.68 д (1H, H<sup>5B</sup>, <sup>2</sup>J<sub>5B,5A</sub> 9.6, <sup>3</sup>J<sub>5B,4a</sub> 10.3 Гц), 4.09 д (1H, H<sup>5A</sup>, <sup>2</sup>J<sub>5A,5B</sub> 9.6, <sup>3</sup>J<sub>5A,4a</sub> 4.0 Гц), 4.72 д.д (1H, H<sup>3A</sup>, <sup>2</sup>J<sub>3A,3B</sub> 12.0, <sup>3</sup>J<sub>3A,1A</sub> 3.0 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 22.43 (CH<sub>3</sub>), 22.55 (CH<sub>3</sub>), 22.59 (C<sup>9</sup>), 22.76 (C<sup>10</sup>), 26.97 (C<sup>8</sup>), 27.03 (C<sup>7</sup>), 34.96 (C<sup>1</sup>), 36.56 (C<sup>10b</sup>), 66.71 (C<sup>5</sup>), 70.42 (C<sup>3</sup>), 76.49 (C<sup>4a</sup>), 101.26 (C<sup>2</sup>), 102.36 (C<sup>10a</sup>), 146.79 (C<sup>6a</sup>), 168.26 (Ac), 168.82 (Ac). Найдено, %: C 61.71; H 7.03. C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: C 61.92; H 7.15.

Соединение **53**. Маслообразное вещество.  $[\alpha]_D^{20} + 21.2^{\circ}$  (*с* 0.94, CHCl<sub>3</sub>), *R*<sub>f</sub> 0.40 (петролейный эфир– EtOAc, 2:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 1.46 м (1H, H<sup>4A</sup>), 1.58 м (1H, H<sup>4B</sup>), 1.70 м (2H, H<sup>5</sup>), 2.00 м (4H, H<sup>6</sup>, H<sup>3</sup>), 2.01 с (3H, CH<sub>3</sub>), 2.02 с (CH<sub>3</sub>), 2.05 м (1H, H<sup>1</sup>), 2.11 д.д (1H, H<sup>13B</sup>, <sup>2</sup>J<sub>13B,13A</sub> 11.9 Гц), 2.18 д.д (1H, H<sup>13A</sup>, <sup>2</sup>J<sub>13A,13B</sub> 11.9 Гц), 3.62 д.д (1H, H<sup>12</sup>, <sup>3</sup>J<sub>12,1'B</sub> 7.5, <sup>3</sup>J<sub>12,1'A</sub> 4.7 Гц), 3.65 д (1H, H<sup>10A</sup>, <sup>2</sup>J<sub>10A,10B</sub> 12.5 Гц), 4.02 д.д (1H, H<sup>1'B</sup>, <sup>2</sup>J<sub>1'B,1'A</sub> 11.6, <sup>3</sup>J<sub>1'B,12</sub> 7.5 Гц), 4.07 д (1H, H<sup>10B</sup>, <sup>2</sup>J<sub>10B,10A</sub> 12.5 Гц), 4.32 д.д (1H, H<sup>1'A</sup>, <sup>2</sup>J<sub>1'A,1'B</sub> 11.6, <sup>3</sup>J<sub>1'A,12</sub> 4.7 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 20.87 (CH<sub>3</sub>), 22.00 (CH<sub>3</sub>), 22.58 (C<sup>4</sup>), 22.75 (C<sup>5</sup>), 26.14 (C<sup>13</sup>), 26.56 (C<sup>3</sup>), 26.62 (C<sup>6</sup>), 34.84 (C<sup>1</sup>), 63.70 (C<sup>6</sup>), 70.80 (C<sup>10</sup>), 73.88 (C<sup>12</sup>), 99.96 (C<sup>9</sup>), 106.65 (C<sup>7</sup>), 146.56 (C<sup>2</sup>), 168.49 (Ac), 170.89 (Ac). Найдено, %: C 61.71; H 7.03. C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: C 61.92; H 7.15.

# 2-[(4a'S,6a'S,10a'R,10b'R)-Октагидроспиро[1,3-диоксолан-2,2'-пирано[2,3-



*с*]хромен]-6а'(1'*H*)-илокси]этанол (55).

а. К раствору 0.5 г (2.21 ммоль) полукеталя **29** в 10.0 мл CH<sub>3</sub>CN добавили 1.7 г (18.9 ммоль) щавелевой кислоты, 4.5 г (72.6 ммоль) этиленгликоля и перемешивали при комнатной температуре ~20 ч

(контроль методом TCX). Реакционную массу обработали насыщенным водным

раствором NaHCO<sub>3</sub>, продукты реакции экстрагировали EtOAc (3×10.0 мл). Экстракт сушили MgSO<sub>4</sub>, растворитель отогнали, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем. Выход 0.64 г (92%).

б. К раствору 0.1 г (0.44 ммоль) полукеталя **29** в 5.0 мл С<sub>6</sub>Н<sub>6</sub> добавили каталитические количества *n*-толуолсульфокислоты (*p*-TsOH), 0.11 г (1.76 ммоль) этиленгликоля и кипятили с насадкой Дина-Страка до исчезновения соединения 29 (контроль методом TCX). Реакционную массу обработали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>, продукты реакции экстрагировали EtOAc (3×10.0 Экстракт сушили MgSO<sub>4</sub>, растворитель отогнали, мл). остаток хроматографировали на колонке с силикагелем. Выход 0.04 г (30%). Белые кристаллы, т.пл. 50°С,  $[\alpha]_D^{20}$  +74.7° (с 0.6, CHCl<sub>3</sub>), R<sub>f</sub> 0.2 (петролейный эфир-ЕtOAc, 1:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 1.25 м (5H, H<sup>1'B</sup>, H<sup>7'B</sup>, H<sup>8'A</sup>, H<sup>10'B</sup>, Н<sup>10</sup>а), 1.33 м (1Н, Н<sup>9'B</sup>), 1.60 м (1Н, Н<sup>9'A</sup>), 1.75 м (2Н, Н<sup>8'B</sup>, Н<sup>10'A</sup>), 1.92 д.д (1Н, Н<sup>1'A</sup>, <sup>3</sup>*J*<sub>1'4,10b</sub> 2.6, <sup>2</sup>*J*<sub>1'4,1'B</sub> 12.6, <sup>4</sup>*J*<sub>1'4,3'A</sub> 2.6 Гц), 2.04 м (2H, H<sup>10b</sup>, H<sup>7'A</sup>), 2.21 уш.с (1H, OH), 3.15 д.д.д (1Н, Н<sup>4</sup>а, <sup>3</sup>J<sub>4а,5'А</sub> 10.2, <sup>3</sup>J<sub>4'А,10b</sub> 10.2, <sup>3</sup>J<sub>4а,5'В</sub> 5.2 Гц), 3.32 д (1Н, Н<sup>3'B</sup>, <sup>2</sup>J<sub>3'B,3'А</sub> 11.6 Гц), 3.43 м (1H, H<sup>1B</sup>), 3.49 м (1H, H<sup>1A</sup>), 3.60 т (1H, H<sup>5'B</sup>, <sup>2</sup>J<sub>5'B,5'A</sub> 10.2, <sup>3</sup>J<sub>5'B,4a</sub> 5.2 Гц), 3.67 д.д (1H,  $H^{3'A}$ ,  ${}^{2}J_{3'A,3'B}$  11.6,  ${}^{4}J_{3'A,1'A}$  2.6 Гц), 3.69 д.д (1H,  $H^{5'A}$ ,  ${}^{2}J_{5'A,5'B}$  10.2, <sup>3</sup>*J*<sub>5'4.4a</sub> 10.2 Гц), 3.70-3.81 м (2H, H<sup>2</sup>), 3.92-4.08 м (4H, H<sup>1"</sup>, H<sup>2"</sup>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>), б, м.д.: 22.23 (С<sup>9'</sup>), 24.55 (С<sup>8'</sup>), 25.32 (С<sup>10'</sup>), 32.14 (С<sup>7'</sup>), 36.13 (С<sup>10b</sup>), 36.43  $(C^{1'})$ , 47.64  $(C^{10a})$ , 60.44  $(C^{1})$ , 62.13  $(C^{2})$ , 62.56  $(C^{5'})$ , 64.60  $(C^{1''})$ , 64.85  $(C^{2''})$ , 71.18 (C<sup>3'</sup>), 77.05 (C<sup>4a</sup>), 98.01 (C<sup>6a</sup>), 105.18 (C<sup>2'</sup>). Найдено, %: С 61.20; Н 8.20. С<sub>16</sub>Н<sub>26</sub>О<sub>6</sub>. Вычислено, %: С 61.13; Н 8.34.

#### 2-[(4a'S,6a'S,10a'R,10b'R)-Октагидроспиро[1,3-диоксан-2,2'-пирано[2,3-



*с*]хромен]-6а'(1'*H*)-илокси]пропан-1-ол (56). К раствору 0.26 г (1.17 ммоль) полукеталя **29** в 7.0 мл С<sub>6</sub>H<sub>6</sub> добавили каталитические количества *p*-TsOH, 0.35 г (4.67 ммоль) 1,3-пропандиола и кипятили с насадкой Дина–Страка до исчезновения соединения **29** 

(контроль методом TCX). Реакционную массу обработали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>, продукты реакции экстрагировали EtOAc (3×10.0 мл).
Экстракт сушили MgSO<sub>4</sub>, растворитель отогнали, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем. Выход 0.17 г (43%). Карамель.  $[\alpha]_D^{20}$  +42.6° (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>), *R*<sub>f</sub> 0.10 (петролейный эфир–EtOAc, 1:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 0.95 т (1H, H<sup>1A</sup>, <sup>3</sup>*J*<sub>1A,10b</sub> 12.9, <sup>2</sup>*J*<sub>1A,1B</sub> 12.9 Гц), 1.18 м (4H, H<sup>7B</sup>, H<sup>8A</sup>, H<sup>10B</sup>, H<sup>10a</sup>), 1.35 м (1H, H<sup>9B</sup>), 1.40 уш.с (1H, OH), 1.59 м (2H, H<sup>8B</sup>, H<sup>9A</sup>), 1.72 м (3H, H<sup>2"</sup>, H<sup>10A</sup>), 1.77 м (1H, H<sup>2'A</sup>), 1.80 д.д (1H, <sup>3</sup>*J*<sub>1b,1A</sub> 12.9, <sup>3</sup>*J*<sub>1b,1B</sub> 2.6, <sup>3</sup>*J*<sub>1b,4a</sub> 10.3 Гц), 1.82 м (1H, H<sup>2'B</sup>), 2.05 м (1H, H<sup>2'A</sup>), 2.45 д.т (1H, H<sup>1B</sup>, <sup>3</sup>*J*<sub>1B,10b</sub> 2.6, <sup>2</sup>*J*<sub>1B,1A</sub> 12.9, <sup>4</sup>*J*<sub>1A,3A</sub> 2.6 Гц), 3.13 д.д.д (1H, H<sup>4a</sup>, <sup>3</sup>*J*<sub>4a,5A</sub> 10.3, <sup>3</sup>*J*<sub>4a,10b</sub> 10.3, <sup>3</sup>*J*<sub>4a,5B</sub> 5.3 Гц), 3.20 д (1H, H<sup>3B</sup>, <sup>2</sup>*J*<sub>3B,3A</sub> 11.6 Гц), 3.43 м (1H, H<sup>1'B</sup>), 3.50 т (1H, H<sup>5B</sup>, <sup>2</sup>*J*<sub>5B,5A</sub> 10.3, <sup>3</sup>*J*<sub>5'B,4a</sub> 5.3 Гц), 3.53 м (2H, H<sup>1''</sup>), 3.91 м (2H, H<sup>3"'</sup>), 4.13 д.д. (1H, H<sup>3</sup>, <sup>2</sup>*J*<sub>3A,3B</sub> 11.6, <sup>4</sup>*J*<sub>3A,1A</sub> 2.6 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 22.31 (C<sup>9</sup>), 23.69 (C<sup>8</sup>), 25.38 (C<sup>2"</sup>), 25.51 (C<sup>10</sup>), 31.95 (C<sup>2'</sup>), 32.23 (C<sup>7</sup>), 33.06 (C<sup>1</sup>), 34.18 (C<sup>10b</sup>), 47.40 (C<sup>10a</sup>), 57.25 (C<sup>1'</sup>), 57.79 (C<sup>3"</sup>), 59.46 (C<sup>3"</sup>), 61.44 (C<sup>3</sup>), 63.12 (C<sup>5</sup>), 70.42 (C<sup>3'</sup>), 77.98 (C<sup>4a</sup>), 94.54 (C<sup>2'</sup>), 98.21 (C<sup>6a</sup>). Найдено, %: C 62.70; H 9.27. C<sub>18</sub>H<sub>32</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: C 62.77; H 9.36.

2-[(4a'S,6a'S,10a'R,10b'R)-Октагидроспиро[1,3-диоксолан-2,2'-пирано[2,3с]хромен]-6a'(1'H)-илокси]этаналь (57). К раствору 11.25 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и 0.60 мл



пиридина в атмосфере Ar добавили 0.4 г (3.96 ммоль) CrO<sub>3</sub> и перемешивали до появления темно-красной окраски. Через 30 мин к полученной реакционной массе добавили 0.1 г (0.3 ммоль) спирта **55** и перемешивали 7 мин (контроль методом TCX). Реакционную смесь

обработали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>, продукты реакции экстрагировали эфиром (2×10.0 мл). Экстракт сушили MgSO<sub>4</sub>, растворитель отогнали, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем. Выход 0.1 г (84%). Белые кристаллы, т.пл. 135°С,  $[\alpha]_D^{20}$  +67.7° (*c* 0.6, CHCl<sub>3</sub>),  $R_f$  0.3 (петролейный эфир–EtOAc, 1:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ , м.д.: 1.18 м (1H, H<sup>10'B</sup>), 1.23 м (3H, H<sup>1'B</sup>, H<sup>7'B</sup>, H<sup>10a</sup>), 1.32 м (2H, H<sup>8'B</sup>, H<sup>9'B</sup>), 1.55 м (1H, H<sup>9'A</sup>, H<sup>8'A</sup>), 1.73 м (1H, H<sup>10'A</sup>), 1.85 д (1H, H<sup>7'A</sup>), 1.91 д.д (1H, H<sup>1'A</sup>, <sup>3</sup>J<sub>1'A,10b</sub> 2.6, <sup>2</sup>J<sub>1'A,1'B</sub> 12.6, <sup>4</sup>J<sub>1'A,3'A</sub> 2.6 Гц), 2.05 м (1H, H<sup>10b</sup>), 3.15 д.д.д (1H, H<sup>4a</sup>, <sup>3</sup>J<sub>4a,5'A</sub> 10.5, <sup>3</sup>J<sub>4'A,10b</sub> 10.5, <sup>3</sup>J<sub>4a,5'B</sub> 5.1 Гц), 3.29 д (1H,

 $H^{3'B}$ ,  ${}^{2}J_{3'B,3'A}$  11.6 Гц), 3.44 т (1H,  $H^{5'B}$ ,  ${}^{2}J_{5'B,5'A}$  10.5,  ${}^{3}J_{5'B,4a}$  5.1 Гц), 3.62 д.д (1H,  $H^{3'A}$ ,  ${}^{2}J_{3'A,3'B}$  11.6,  ${}^{4}J_{3'A,1'A}$  2.6 Гц), 3.69 д.д (1H,  $H^{5'A}$ ,  ${}^{2}J_{5'A,5'B}$  10.5,  ${}^{3}J_{5'A,4a}$  10.5 Гц), 3.82 м (1H,  $H^{1B}$ ), 3.87-4.02 м (4H,  $H^{1''}$ ,  $H^{2''}$ ), 3.93 м (1H,  $H^{1A}$ ), 9.79 м (1H, CHO). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 22.17 (C<sup>9'</sup>), 24.25 (C<sup>8'</sup>), 25.19 (C<sup>10'</sup>), 32.18 (C<sup>7'</sup>), 36.01 (C<sup>10b</sup>), 36.01 (C<sup>1'</sup>), 47.32 (C<sup>10a</sup>), 62.89 (C<sup>5'</sup>), 64.61 (C<sup>1''</sup>), 64.85 (C<sup>2''</sup>), 65.49 (C<sup>1</sup>), 71.14 (C<sup>3'</sup>), 76.75 (C<sup>4a</sup>), 98.69 (C<sup>6a</sup>), 105.02 (C<sup>2'</sup>), 201.00 (CHO). Найдено, %: C 61.49; H 7.69. C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: C 61.52; H 7.74.

## 2-[(4aS,12aS)-Октагидроспиро[1,3-диоксолан-2,3-пирано[2,3-*с*]оксецин]-5,10-дион (58).



*а*. К раствору 0.11 г (0.5 ммоль) спирта **55** в 5.0 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> при тщательном перемешивании небольшими порциями добавили 0.20 г (0.9 ммоль) РСС. Через 48 ч (контроль по TCX) в реакционную массу добавили 2.0 мл Et<sub>2</sub>O и профильтровали

через слой SiO<sub>2.</sub>, Фильтрат упарили, остаток хроматографировали на SiO<sub>2</sub>. Выход 0.09 г (65%).

б. К раствору 0.17 г (0.77 ммоль) спирта **55** в 3.0 мл ацетона добавили по каплям 0.2 мл реагента Джонса (26,72 г СгО<sub>3</sub> в 23 мл H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, разбавили водой до 100 мл) и перемешивали 15 мин (контроль методом TCX). В реакционную массу добавили 1.0 мл пропан-2-ола, раствор профильтровали и упарили, остаток хроматографировали на SiO<sub>2</sub>. Выход 0.07 г (35%). Белые кристаллы, т.пл. 131°С,  $[\alpha]_D^{20}$  -42° (*c* 0.9, CHCl<sub>3</sub>), *R<sub>f</sub>* 0.24 (петролейный эфир–ЕtOAc, 1:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 1.49 м (1H, H<sup>8</sup>), 1.62 м (1H, H<sup>7</sup>), 1.73 д.д (1H, H<sup>4</sup><sup>8</sup>, <sup>2</sup>J<sub>4B,4A</sub> 13.0, <sup>3</sup>J<sub>4B,4a</sub> 3.3, <sup>4</sup>J<sub>4B,2A</sub> 2.7 Гц), 1.82 м (1H, H<sup>7A</sup>), 2.02 т (1H, H<sup>4A</sup>, <sup>2</sup>J<sub>4A,4B</sub> 13.0, <sup>3</sup>J<sub>4A,4a</sub> 13.0 Гц), 2.03 м (1H, H<sup>8A</sup>), 2.24 (1H, H<sup>6B</sup>), 2.33 м (1H, H<sup>9B</sup>), 2.45 м (1H, H<sup>6A</sup>), 2.52 м (1H, H<sup>9A</sup>), 2.81 д.д.д (1H, H<sup>4a</sup>, <sup>3</sup>J<sub>4a,4A</sub> 13.0, <sup>3</sup>J<sub>4a,4B</sub> 3.3, <sup>3</sup>J<sub>4a,12a</sub> 10.4 Гц), 3.38 д (1H, H<sup>2B</sup>, <sup>2</sup>J<sub>2B,2A</sub> 11.7 Гц), 3.62 д.д (1H, H<sup>2A</sup>, <sup>2</sup>J<sub>2A,2B</sub> 11.7, <sup>4</sup>J<sub>2A,4B</sub> 2.7 Гц), 3.83 д.д.д (1H, H<sup>12a</sup>, <sup>3</sup>J<sub>12a,12A</sub> 10.5 Гц), 3.89–4.05 м (4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 4.11 д.д (1H, H<sup>12B</sup>, <sup>3</sup>J<sub>12B,12a</sub> 4.6, <sup>3</sup>J<sub>12B,12a</sub> 10.5 Гц), 4.39 т (1H, H<sup>12A</sup>, <sup>3</sup>J<sub>12A,12a</sub> 10.5, <sup>3</sup>J<sub>12A,12B</sub> 10.5 Гц). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 20.29 (C<sup>7</sup>), 22.48 (C<sup>8</sup>), 34.08 (C<sup>6</sup>), 35.32 (C<sup>4</sup>), 40.79 (C<sup>9</sup>), 52.84 (C<sup>4a</sup>), 64.56 (C<sup>12</sup>), 64.73 (OCH<sub>2</sub>), 65.00 (OCH<sub>2</sub>), 70.72 (C<sup>2</sup>), 76.25 (C<sup>12a</sup>), 103.88

(C<sup>3</sup>), 177.38 (C<sup>10</sup>), 208.01 (C<sup>5</sup>). Найдено, %: С 59.09; Н 7.00. С<sub>14</sub>Н<sub>20</sub>О<sub>6</sub>. Вычислено, %: С 59.14; Н 7.09.

### (2*RS*)-1-[(4a'S,6a'S,10a'*R*,10b'*R*)-Октагидроспиро[1,3-диоксолан-2,2'пирано[2,3-*c*]хромен]-6a'(1'*H*)-илокси]бутан-2-ол (59a,b). К раствору 0.15 г



(0.48 ммоль) альдегида **57** в 3.0 мл Et<sub>2</sub>O при перемешивании добавили 0.3 мл (0.96 ммоль) EtMgCl. Через 15 мин (контроль по TCX) в реакционную массу добавили 1.0 мл насыщенного водного раствора NH<sub>4</sub>Cl, продукты реакции экстрагировали этилацетатом (2×5.0

Экстракт сушили MgSO<sub>4</sub>, мл). растворитель отогнали, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем. Выход 0.15 г (92%) эпимерных спиртов **59а,b**, 1:1. Маслообразное вещество.  $R_f$  0.35 (петролейный эфир-EtOAc, 1:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>3</sub>), б, м.д.: 0. 29 м (3H, CH<sub>3</sub>), 1.13 м (4H, H<sup>8B</sup>, H<sup>10a</sup>, H<sup>10B</sup>, H<sup>9B</sup>), 1.37 м (1H, H<sup>7B</sup>), 1.47 м (2H, H<sup>3'</sup>), 1.50 м (2H, H<sup>1</sup>)], 1.52 м (1H, H<sup>8A</sup>), 1.59 м (1H, H<sup>7A</sup>), 1.72 м (1H, H<sup>9A</sup>) 1.85 м (1H, H<sup>10A</sup>), 1.93 м (1H, H<sup>10b</sup>), 1.97 м (1H, H<sup>9A</sup>), 2.49 уш.с (1H, OH), 3.01 м (1H, H<sup>4</sup>a), 3.09 м (1H, H<sup>3B</sup>), 3.25 м (1H, H<sup>1'B</sup>), 3.42 м (1H, H<sup>3A</sup>), 3.50 т (1H, H<sup>5B</sup>, <sup>2</sup>J<sub>5B.5A</sub> 10.1, <sup>3</sup>J<sub>5B.4a</sub> 5.3 Гц) 3.60 м (1H, H<sup>2</sup>), 3.62 д.д (1H, H<sup>5A</sup>, <sup>2</sup>J<sub>5A.5B</sub> 10.1, <sup>3</sup>*J*<sub>54.4a</sub> 10.0 Гц), 3.64 м (1Н, Н<sup>1′A</sup>), 3.92–4.08 м (4Н, Н<sup>1″</sup>, Н<sup>2″</sup>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>), б, м.д.: 10.00 (CH<sub>3</sub>), 22.12 (С<sup>9</sup>), 24.46 (С<sup>8</sup>), 25.24 (С<sup>10</sup>), 26.12 (С<sup>3'</sup>), 31.38  $(C^7)$ , 36.07  $(C^1)$ , 36.15  $(C^{10b})$ , 47.58  $(C^{10a})$ , 62.56  $(C^5)$ , 64.59  $(C^{1''})$ , 64.65  $(C^{2''})$ , 71.08 (С<sup>1</sup>), 71.99 (С<sup>2</sup>), 77.35 (С<sup>3</sup>), 76.78 (С<sup>4</sup>а), 97.96 (С<sup>6</sup>а), 105.06 (С<sup>2</sup>). Сигналы обоих изомеров совпадали или имели очень близкие значения. Найдено, %: С 63.09; Н



8.79. C<sub>18</sub>H<sub>30</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: С 63.14; Н 8.83.

(2RS)-1-[(4a'S,6a'S,10a'R,10b'R)-

#### Октагидроспиро[1,3-диоксолан-2,2'-пирано[2,3-

*c*]хромен]-6а'(1'*H*)-илокси]гексан-2-ол (60а,b). К

раствору 0.10 г (0.32 ммоль) альдегида 57 в 3.0 мл Et<sub>2</sub>O

при комнатной температуре и перемешивании добавили 0.19 мл (0.38 ммоль) BuLi. Через 15 мин (контроль по TCX) к реакционной массе прибавили 1.0 мл насыщенного водного раствора NH<sub>4</sub>Cl, продукты реакции экстрагировали этилацетатом (2×5.0 мл). Экстракт сушили MgSO<sub>4</sub>, растворитель отогнали, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем. Выход 0.06 г (55%) эпимерных спиртов 60a,b, 1:1.4. Маслообразное вещество. R<sub>f</sub> 0.25 (петролейный эфир-ЕtOAc, 1:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 0.89 т (3H, <sup>2</sup>J<sub>6'A.6'B</sub> 13.5, <sup>3</sup>J<sub>6'A.5'A</sub> 6.7, <sup>3</sup>*J*<sub>6'4,5'B</sub> 7.1 Гц) [0.90 т (3H, <sup>2</sup>*J*<sub>6'4,6'B</sub> 13.4, <sup>3</sup>*J*<sub>6'4,5'A</sub> 6.5, <sup>3</sup>*J*<sub>6'4,5'B</sub> 6.9 Гц)], 1.19–1.33 м (7H, H<sup>7B</sup>, H<sup>10a</sup>, H<sup>10B</sup>, H<sup>8B</sup>, H<sup>1B</sup>, H<sup>9B</sup>, H<sup>5'B</sup>) [1.19–1.33 м (7H, H<sup>7B</sup>, H<sup>10a</sup>, H<sup>10B</sup>, H<sup>8B</sup>, H<sup>1B</sup>, Н<sup>9B</sup>, Н<sup>5'B</sup>)], 1.43–1.51 м (4Н, Н<sup>4'A</sup>, Н<sup>3'B</sup>, Н<sup>5'A</sup>, Н<sup>4'B</sup>) [1.46–1.53 м (4Н, Н<sup>4'A</sup>, Н<sup>3'B</sup>, Н<sup>5'A</sup>, Н<sup>4'В</sup>)], 1.58–1.74 м (4Н, Н<sup>3'A</sup>, Н<sup>9A</sup>, Н<sup>8A</sup>, Н<sup>10A</sup>) [1.58–1.74 м (4Н, Н<sup>3'A</sup>, Н<sup>9A</sup>, Н<sup>8A</sup>, Н<sup>10A</sup>)], 1.91–2.02 м (3Н, Н<sup>10b</sup>, Н<sup>1A</sup>, Н<sup>7A</sup>) [1.91–2.02 м (3Н, Н<sup>10b</sup>, Н<sup>1A</sup>, Н<sup>7A</sup>)], 3.12 м (2Н, Н<sup>1'B</sup>, H<sup>4</sup>a) [3.10 м (2H, H<sup>1'B</sup>, H<sup>4</sup>a)], 3.31 м (2H, H<sup>1'A</sup>, H<sup>3B</sup>) [3.33 м (2H, H<sup>1'A</sup>, H<sup>3B</sup>)], 3.42 уш.с (1H, OH) [3.40 ym.c (1H, OH)], 3.51 T (1H,  $H^{5B}$ ,  ${}^{2}J_{5B,5A}$  10.2,  ${}^{3}J_{5B,4a}$  5.2 Гц) [3.53 T (1H, Н<sup>5B</sup>, <sup>2</sup>*J*<sub>5B,5A</sub> 10.0, <sup>3</sup>*J*<sub>5B,4a</sub> 5.1 Гц), 3.55 д.д (1Н, Н<sup>5A</sup>, <sup>2</sup>*J*<sub>5A,5B</sub> 10.2, <sup>3</sup>*J*<sub>5A,4a</sub> 10.2 Гц) [3.52 д.д (1H, H<sup>5A</sup>, <sup>2</sup>*J*<sub>5A,5B</sub> 10.0, <sup>3</sup>*J*<sub>5A,4a</sub> 10.2 Гц)], 3.55 м (1H, H<sup>2'</sup>) [3.57 м (1H, H<sup>2'</sup>)], 3.61 д.д (1H, Н<sup>3A</sup>, <sup>2</sup>*J*<sub>3A,3B</sub> 11.6, <sup>4</sup>*J*<sub>3A,1A</sub> 2.6 Гц) [3.60 д.д (1Н, Н<sup>3A</sup>, <sup>2</sup>*J*<sub>3A,3B</sub> 11.4, <sup>4</sup>*J*<sub>3A,1A</sub> 2.5 Гц)], 3.92–4.08 м (4H, H<sup>1"</sup>, H<sup>2"</sup>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 14.01 (CH<sub>3</sub>) [14.06 (CH<sub>3</sub>)], 22.30 (C<sup>9</sup>) [22.15 (C<sup>9</sup>)], 22.66 (C<sup>8</sup>) [22.48 (C<sup>8</sup>)], 25.32 (C<sup>10</sup>) [25.32 (C<sup>10</sup>)], 27.73 (C<sup>5'</sup>), 32.15  $(C^7)$  [32.04  $(C^7)$ ], 33.27  $(C^4)$  [32.71  $(C^4)$ ], 36.04  $(C^1)$  [36.08  $(C^1)$ , 36.17  $(C^{10b})$  [36.12  $(C^{10b})$ ], 38.54  $(C^{3'})$ , 46.45  $(C^{10a})$  [47.77  $(C^{10a})$ ], 62.46  $(C^{5})$  [62.60  $(C^{5})$ ], 63.73  $(C^{1'})$  $[62.63 (C^{1'})], 64.59 (C^{1''}) [64.85 (C^{1''})], 64.65 (C^{2''}) [64.88 (C^{1''})], 70.64 (C^{2'}) [70.72]$  $(C^{2'})$ ], 71.09  $(C^{3})$  [71.16  $(C^{3})$ ], 76.78  $(C^{4a})$  [77.03  $(C^{4a})$ ], 95.80  $(C^{6a})$  [97.95  $(C^{6a})$ ], 105.12 (С<sup>2</sup>). Найдено, %: С 64.80; Н 9.07. С<sub>20</sub>Н<sub>34</sub>О<sub>6</sub>. Вычислено, %: С 64.84; Н 9.25.



(3RS)-3-гидрокси-4-[(4a'S,6a'S,10a'R)октагидроспиро[1,3-диоксолан-2,2'-пирано[2,3*с*]хромен]-6а'(1'*H*)-илокси]бутаноат (61а,b). К раствору 0.10 г (0.32 ммоль) альдегида 57 в 1.0 мл 1,4-диоксана при комнатной температуре добавили 0.10 г (1.53 ммоль)

цинковой пыли, 0.37 г (2.20 ммоль) этилового эфира α-бромуксусной кислоты и каталитические количества I2. Смесь облучали 5 мин на ультразвуковом генераторе УЗДН-2Т в диапазоне 44 Гц при мощности тока 80 мА (контроль по TCX). Добавили 2.0 мл воды, продукты реакции экстрагировали (3×5.0) Et<sub>2</sub>O.

Этил

Экстракт сушили MgSO<sub>4</sub>, растворитель отогнали, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем. Выход 0.11 г (85%) эпимерных спиртов **61а,b**, 1:1. Маслообразное вещество.  $R_f$  0.27 (петролейный эфир–EtOAc, 1:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 1.27 м (9H, CH<sub>3</sub>, H<sup>8</sup>B, H<sup>1B</sup>, H<sup>7B</sup>, H<sup>10a</sup>, H<sup>10B</sup>, H<sup>9B</sup>), 1.47 м (2H, H<sup>94</sup>, H<sup>84</sup>), 1.62 м (2H, H<sup>10A</sup>), 1.88 м (3H, H<sup>1A</sup>, H<sup>7A</sup>, H<sup>10b</sup>), 2.49 уш.с (1H, OH), 2.52 м (2H, H<sup>2</sup>), 3.07 д.д.д (1H, H<sup>4a</sup>, <sup>3</sup>J<sub>4a,5A</sub> 10.5, <sup>3</sup>J<sub>4a,5B</sub> 5.2, <sup>3</sup>J<sub>4a,10b</sub> 10.5 Гц), 3.26 м (1H, H<sup>4'A</sup>), 3.27 д (1H, H<sup>3B</sup>, <sup>2</sup>J<sub>3B,3A</sub> 11.6 Гц), 3.41 м (1H, H<sup>4'B</sup>), 3.52 т (1H, H<sup>5B</sup>, <sup>2</sup>J<sub>5B,5A</sub> 10.5, <sup>3</sup>J<sub>5B,4a</sub> 5.4 Гц), 3.61 д.д (1H, H<sup>3A</sup>, <sup>2</sup>J<sub>3A,3B</sub> 11.6, <sup>4</sup>J<sub>3A,1</sub> 2.6 Гц), 3.63 д.д (1H, H<sup>5A</sup>, <sup>2</sup>J<sub>5A,5B</sub> 10.5, <sup>3</sup>J<sub>5A,4a</sub> 5.2 Гц), 3.81-4.02 м (4H, H<sup>1''</sup>, H<sup>2''</sup>), 4.15 к (2H, OC<u>H</u><sub>2</sub>), 4.19 м (1H, H<sup>3'</sup>). Сигналы обоих изомеров совпадали или имели очень близкие значения. Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 14.17 (CH<sub>3</sub>), 22.19 [22.16] (C<sup>9</sup>), 24.44 [24.47] (C<sup>8</sup>), 25.27 (C<sup>10</sup>), 32.03 (C<sup>7</sup>), 36.05 [36.12] (C<sup>10</sup>), 36.16 (C<sup>1</sup>), 38.54 [38.63] (C<sup>2'</sup>), 47.61 [47.64] (C<sup>10a</sup>), 60.72 (O<u>C</u>H<sub>2</sub>), 62.10 [62.37] (C<sup>4</sup>), 62.59 [62.61] (C<sup>5</sup>), 64.63 (C<sup>1''</sup>), 64.85 (C<sup>2''</sup>), 67.21 [67.43] (C<sup>3'</sup>), 71.13 (C<sup>3</sup>), 76.78 [77.02] (C<sup>4a</sup>), 97.99 [98.05] (C<sup>6a</sup>), 105.05 (C<sup>2</sup>), 171.85 [172.38] (C<sup>1'</sup>). Найдено, %: C 60.01; H 8.00. C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>O<sub>8</sub>. Вычислено, %: C 59.98; H 8.05.



#### (2RS)-1-Нитро-3-{(4a'S,6a'S,10a'R,10b'R)-

октагидроспиро[1,3-диоксолан-2,2'-пирано[2,3*с*]хромен]-6а'(1'*H*)-илокси}пропан-2-ол (62а,b). К раствору 0.10 г (0.32 ммоль) альдегида 57 в 5.0 мл CH<sub>3</sub>OH, содержащего 0.02 г (0.32 ммоль) CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> добавили при

перемешивании 0.02 г (0.32 ммоль) CH<sub>3</sub>ONa. После окончания реакции (контроль по TCX) реакционную массу подкислили 1 н. водным раствором HCl, продукты реакции экстрагировали этилацетатом (2×5.0 мл). Экстракт сушили MgSO<sub>4</sub>, растворитель отогнали, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем. Выход 0.09 г (88%) эпимерных спиртов **62а,b**, 1:1.4. Маслообразное вещество.  $R_f$  0.35 (петролейный эфир–EtOAc, 1:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 1.13 м (4H, H<sup>8B</sup>, H<sup>10a</sup>, H<sup>10B</sup>, H<sup>9B</sup>), 1.35 м (1H, H<sup>7B</sup>), 1.49 м (2H, H<sup>1</sup>), 1.51 м (1H, H<sup>8A</sup>), 1.58 м (1H, H<sup>7A</sup>), 1.69 м (1H, H<sup>9A</sup>), 1.80 м (1H, H<sup>10A</sup>), 1.90 м (1H, H<sup>10b</sup>), 1.92 м (1H, H<sup>9A</sup>), 2.30 уш.с (1H, OH), 3.10 м (1H, H<sup>4a</sup>), 3.11 м (1H, H<sup>3B</sup>), 3.45 м (1H, H<sup>3A</sup>), 3.51 т (1H, H<sup>5B</sup>, <sup>2</sup>J<sub>5B,5A</sub> 10.1, <sup>3</sup>J<sub>5B,4a</sub> 5.0 Гц) 3.67 м (1H, H<sup>2</sup>), 3.68 д.д (1H, H<sup>5A</sup>, <sup>2</sup>J<sub>5A,5B</sub> 10.1, <sup>3</sup>J<sub>5A,4a</sub> 10.1

Гц), 3.92–4.08 м (4H, H<sup>1"</sup>, H<sup>2"</sup>), 4.52 м (2H, H<sup>2</sup>), Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 22.22 (С<sup>9</sup>), 24.49 (С<sup>8</sup>), 25.17 (С<sup>10</sup>), 25.42 (С<sup>3'</sup>), 31.92 (С<sup>7</sup>), 36.12 (С<sup>1</sup>), 36.42 (С<sup>10b</sup>), 47.44 (С<sup>10a</sup>), 60.03 [60.31] (С<sup>5</sup>), 62.77 (С<sup>2'</sup>), 64.66 (С<sup>2"</sup>), 64.92 (С<sup>1"</sup>), 67.72 [68.07] (С<sup>1'</sup>), 71.20 (С<sup>3</sup>), 76.84 (С<sup>4a</sup>), 98.33 (С<sup>6a</sup>), 105.03 (С<sup>2</sup>). Сигналы обоих изомеров совпадали или имели очень близкие значения. Найдено, %: С 54.70; Н 7.19. С<sub>17</sub>Н<sub>27</sub> NO<sub>8</sub>. Вычислено, %: С 54.68; Н 7.29.

### (2*RS*)-1-{(4a'S,6a'S,10a'*R*,10b'*R*)-Октагидроспиро[1,3-диоксолан-2,2'пирано[2,3-*c*]хромен]-6a'(1'*H*)-илокси}тетрадекан-2-ол (63a,b). К раствору 0.40



г (1.27 ммоль) альдегида **57** в 7.0 мл ТГФ при перемешивании добавили 0.5 мл (1.91 ммоль)  $C_{12}H_{25}MgBr$  в Et<sub>2</sub>O. Через 15 мин (контроль по TCX) в реакционную массу внесли 1.0 мл насыщенного водного раствора NH<sub>4</sub>Cl, продукты реакции экстрагировали

этилацетатом (2×5.0 мл). Экстракт сушили MgSO<sub>4</sub>, растворитель отогнали, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем. Выход 0.46 г (74%) эпимерных спиртов 63a,b, 1:0.9. Маслообразное вещество. R<sub>f</sub> 0.41 (петролейный эфир-ЕtOAc, 1:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>3</sub>), б, м.д.: 0. 72 м (3H, CH<sub>3</sub>), 1.15 м (27H, Н<sup>1B</sup>, Н<sup>10a</sup>, Н<sup>8B</sup>, Н<sup>10B</sup>, Н<sup>9B</sup>, Н<sup>7B</sup>, Н<sup>3'B</sup>, Н<sup>4'</sup>, Н<sup>5'</sup>, Н<sup>6'</sup>, Н<sup>7'</sup>, Н<sup>8'</sup>, Н<sup>9'</sup>, Н<sup>10'</sup>, Н<sup>11'</sup>, Н<sup>12'</sup>, Н<sup>13'</sup>), 1.32 м (1H, H<sup>8A</sup>), 1.49 м (2H, H<sup>3'A</sup>, H<sup>9A</sup>), 1.62 м (1H, H<sup>10A</sup>), 1.80 м (1H, H<sup>7A</sup>), 1.90 м (1H, H<sup>10b</sup>), 2.60 уш.с (1H, OH), 3.00 м (1H, H<sup>4a</sup>), 3.18 м (2H, H<sup>3B</sup>, H<sup>1'B</sup>), 3.28 м (1H, H<sup>1'A</sup>), 3.43 т (1H, H<sup>5B</sup>, <sup>2</sup>J<sub>5B,5A</sub> 10.1, <sup>3</sup>J<sub>5B,4a</sub> 5.3 Гц), 3.55 м (2H, H<sup>5A</sup>, H<sup>3A</sup>), 3.64 м (1H, H<sup>2'</sup>), 3.80-4.00 м (4H, H<sup>1"</sup>, H<sup>2"</sup>). Сигналы обоих изомеров совпадали или имели очень близкие значения. Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>), б, м.д.: 13.82 [13.89] (CH<sub>3</sub>), 21.90 [22.03] (C<sup>9</sup>), 22.40 (C<sup>13'</sup>), 24.21 [24.32] (C<sup>8</sup>), 25.05 [25.10] (C<sup>12'</sup>), 25.28 [25.34] (C<sup>10</sup>), 29.07-29.49 (C<sup>5'</sup>-C<sup>11'</sup>), 31.63 (C<sup>4'</sup>), 31.79 [31.89] (C<sup>7</sup>), 33.48 [32.92] (C<sup>3'</sup>), 35.72 [35.80]  $(C^{10b})$ , 35.88 [35.92]  $(C^{1})$ , 47.40 [47.52]  $(C^{10a})$ , 60.00 [62.27]  $(C^{5})$ , 63.25 [62.48]  $(C^{1'})$ ,  $64.28 \ [62.31] \ (C^{1''}), \ 64.49 \ [64.52] \ (C^{2''}), \ 70.21 \ [70.28] \ (C^{2'}), \ 70.79 \ [70.83] \ (C^{3}), \ 77.09$ [77.25] (С<sup>4</sup>а), 97.67 [97.54] (С<sup>6</sup>а), 104.84 [104.86] (С<sup>2</sup>). Найдено, %: С 69.59; Н 10.39. С<sub>18</sub>Н<sub>30</sub>О<sub>6</sub>. Вычислено, %: С 69.67; Н 10.44.

### (4a'S,6a'S,10a'R,10b'R)-6a'-(Аллилокси)декагидроспиро[1,3-диоксолан-2,2'-пирано[2,3-с]хромен] (64). К раствору 0.23 г (0.47 ммоль) кеталей 63а,b в 7.0



мл CH<sub>3</sub>CN добавили 0.26 г (0.71 ммоль) CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O, 0.11 г (0.71 ммоль) NaI и перемешивали до исчезновения исходного (контроль методом TCX). Затем реакционную массу обработали насыщенным водным раствором Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, продукты реакции экстрагировали EtOAc (3×10.0 мл). Экстракт сушили MgSO<sub>4</sub>,

растворитель отогнали, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем. Выделили 0.08 г (62%) полукеталя **38**, 0.01 г (9%) соединения **64**, 0.03 г (29%) диола **65**.

Соединение **64**. Маслообразное вещество.  $[\alpha]_D^{20}$  +6° (*c* 0.2, CHCl<sub>3</sub>), *R<sub>f</sub>* 0.50 (петролейный эфир–EtOAc, 1:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 1.23 м (4H, H<sup>1B</sup>, H<sup>7B</sup>, H<sup>10B</sup>, H<sup>10a</sup>), 1.32 м (1H, H<sup>8B</sup>), 1.62 м (3H, H<sup>9</sup>, H<sup>8B</sup>), 1.72 м (1H, H<sup>10B</sup>), 2.05 д.д (1H, H<sup>1A</sup>, <sup>3</sup>*J*<sub>1A,10b</sub> 2.8, <sup>2</sup>*J*<sub>1A,1B</sub> 12.5, <sup>4</sup>*J*<sub>1A,3A</sub> 2.7 Гц), 2.10 м (1H, H<sup>7A</sup>), 3.12 д.д.д (1H, H<sup>4a</sup>, <sup>3</sup>*J*<sub>4a,5A</sub> 10.2, <sup>3</sup>*J*<sub>4a,70b</sub> 10.2, <sup>3</sup>*J*<sub>4a,5B</sub> 5.2 Гц), 3.45 д (1H, H<sup>3B</sup>, <sup>2</sup>*J*<sub>3B,3A</sub> 11.5 Гц), 3.60 т (1H, H<sup>5B</sup>, <sup>2</sup>*J*<sub>5B,5A</sub> 10.0, <sup>3</sup>*J*<sub>5B,4a</sub> 5.0 Гц), 3.68 м (2H, H<sup>3A</sup>, H<sup>5B</sup>), 3.93–4.09 м (6H, H<sup>1'</sup>, H<sup>1"</sup>, H<sup>2"</sup>), 5.11 д (1H, H<sup>3'B</sup>, <sup>2</sup>*J*<sub>3'B,3'A</sub> 10.0 Гц), 5.11 м (1H, H<sup>3'B</sup>), 5.31 м (1H, H<sup>3'A</sup>), 5.92 м (1H, H<sup>2</sup>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 22.38 (C<sup>8</sup>), 24.42 (C<sup>9</sup>), 25.42 (C<sup>10</sup>), 32.23 (C<sup>7</sup>), 36.06 (C<sup>10b</sup>), 36.16 (C<sup>1</sup>), 47.82 (C<sup>10a</sup>), 60.16 (C<sup>1</sup>), 62.68 (C<sup>5</sup>), 64.64 (C<sup>1"</sup>), 64.84 (C<sup>2"</sup>), 71.21 (C<sup>3</sup>), 77.29 (C<sup>4a</sup>), 98.18 (C<sup>6a</sup>), 105.18 (C<sup>2</sup>), 115.70 (C<sup>3</sup>), 135.00 (C<sup>2</sup>). Найдено, %: C 65.70; H 8.28. C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: C 65.78; H 8.44.

**Тетрадекан-1,2-диол (65).** Физико-химические характеристики полученного соединения соответствовали справочным и литературным данным [110].

#### 1-[(4a'S,6a'S,10a'R,10b'R)-Октагидроспиро[1,3-диоксолан-2,2'-пирано[2,3-



*c***]хромен]-6а'(1'***H***)-илокси]додекан-2-ол (66а,b). К раствору 0.42 г (1.35 ммоль) альдегида <b>57** в 7.0 мл ТНГ при перемешивании добавили 0.5 мл (1.91 ммоль) C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>MgBr в Et<sub>2</sub>O. Через 15 минут (контроль по TCX) реакционную массу разложили 1.0 мл NH<sub>4</sub>Cl,

продукты реакции экстрагировали EtOAc (2×5.0 мл). Экстракт сушили MgSO<sub>4</sub>,

растворитель отогнали, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем. Выход 0.25 г (54%) спиртов 66а, b, в соотношении 1:1.6. Маслообразное вещество. R<sub>f</sub> 0.2 (CHCl<sub>3</sub>–*i*-PrOH, 50:1). [α]<sub>D</sub><sup>20</sup>-57° (для изомера **a**) и 43° (для изомера **b**) (*c* 1.0, СНСl<sub>3</sub>). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 0. 80 м (3H, CH<sub>3</sub>), 1.12-1.30 м (24H, H<sup>1B</sup>, Н<sup>10a</sup>, Н<sup>8B</sup>, Н<sup>10B</sup>, Н<sup>9B</sup>, Н<sup>7B</sup>, Н<sup>3'B</sup>, Н<sup>4'</sup>, Н<sup>5'</sup>, Н<sup>6'</sup>, Н<sup>7'</sup>, Н<sup>8'</sup>, Н<sup>9'</sup>, Н<sup>10'</sup>, Н<sup>11'</sup>), 1.31 м (1H, Н<sup>8A</sup>), 1.48 м (2H, H<sup>3'A</sup>, H<sup>9A</sup>), 1.58 м (1H, H<sup>10A</sup>), 1.63 м (1H, H<sup>7A</sup>), 1.98 м (1H, H<sup>10b</sup>), 2.01 м (1H, H<sup>1A</sup>), 2.25 уш.с (1H, OH), 3.12 м (1H, H<sup>4a</sup>), 3.17 м (1H, H<sup>1B</sup>), 3.33 м (1H, H<sup>3B</sup>), 3.39 м (1H, H<sup>1'A</sup>), 3.53 т (1H, H<sup>5B</sup>, <sup>2</sup> $J_{5B,5A}$  10.1, <sup>3</sup> $J_{5B,4a}$  5.3 Гц) [3.60 т (1H, H<sup>5B</sup>, <sup>2</sup> $J_{5B,5A}$ 10.4, <sup>3</sup>*J*<sub>5*B*,4*a*</sub> 5.5 Гц)], 3.55 м (2H, H<sup>5A</sup>, H<sup>3A</sup>), 3.77 [3.82] м (1H, H<sup>2</sup>), 3.91-4.03 м (4H, Н<sup>1"</sup>, Н<sup>2"</sup>). Остальные сигналы второго изомера совпали. Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 14.12 (СН<sub>3</sub>), 22.16 [22.30] (С<sup>9</sup>), 22.68 (С<sup>11</sup>), 24.49 [24.64] (С<sup>8</sup>), 25.26 [25.34]  $(C^{10'})$ , 25.30 [25.37]  $(C^9)$ , 29.33-29.66  $(C^{5'}-C^{7'})$ , 31.91  $(C^4)$ , 32.05 [32.16]  $(C^7)$ , 33.03 [33.62] (C<sup>3'</sup>), 36.13 (C<sup>10b</sup>), 36.21 (C<sup>1</sup>), 47.64 [47.82] (C<sup>10a</sup>), 62.63 [62.69] (C<sup>5</sup>), 63.48 [63.69] (C<sup>1'</sup>), 64.61 [64.66] (C<sup>1''</sup>), 64.84 [64.88] (C<sup>2''</sup>), 70.63 [70.73] (C<sup>2'</sup>), 71.11 [71.18] (C<sup>3</sup>), 77.08 [77.12] (C<sup>4a</sup>), 97.10 [98.03] (C<sup>6a</sup>), 105.09 (C<sup>2</sup>). Найдено, %: С 42.21, Н 5.71. C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: С 42.27, Н 5.76.

Додекан-1,2-диол (67а (67b)). К раствору 0.23 г (0.47 ммоль) кеталей 66а (66b) в метаноле добавили 30% водный раствор (66b) в метаноле добавили 30% водный раствор HCl и перемешивали до исчезновения исходного (контроль методом TCX). Затем реакционную

массу обработали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>, продукты реакции экстрагировали EtOAc (3×10.0 мл). Экстракт сушили MgSO<sub>4</sub>, растворитель отогнали, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем. Выделили в случае **66a**: 0.08 г (87%) полукеталя **38**, 0.01 г (2%) соединения **64**, 0.03 г (30%) диола **67a**, в случае **66b**: 0.08 г (47%) полукеталя **38**, 0.01 г (2%) соединения **64**, 0.03 г (28%) диола **67b**. Физико-химические характеристики полученных диолов **67a** и **676** соответствовали справочным и литературным данным [110].

#### Методики гидролиза кеталей 66 а, b

*а.*) К раствору 0.05 г (0.01 ммоль) кеталей **66а,b** в 7.0 мл CH<sub>3</sub>CN добавили 0.06 г (0.16 ммоль) CeCl<sub>3</sub>·7H<sub>2</sub>O, 0.002 г (0.02 ммоль) NaI и перемешивали до

исчезновения исходного (контроль методом TCX). Затем реакционную массу обработали насыщенным водным раствором  $Na_2S_2O_3$ , продукты реакции экстрагировали EtOAc (3×10.0 мл). Экстракт сушили MgSO<sub>4</sub>, растворитель отогнали, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем. Выделили 0.02 г (67%) полукеталя **38**, 0.004 г (12%) соединения **64**, 0.02 г (53%) диола **67**.

*б.*) Раствор 0.04 г (0.01 ммоль) кеталей **66а,b** в 7.0 мл 70% CH<sub>3</sub>COOH перемешивали при 80°C до исчезновения исходного (контроль методом TCX). Затем реакционную массу обработали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>, продукты реакции экстрагировали EtOAc (3×5.0 мл). Экстракт сушили MgSO<sub>4</sub>, растворитель отогнали, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем. Выделили 0.015 г (65%) полукеталя **38**, 0.006 г (22%) соединения **64**, 0.015 г (88%) диола **67**.

*в.*) К раствору 0.1 г (0.22 ммоль) соединения **66а** в 4 мл ацетона добавили каталитические количества PPTs и перемешивали до окончания реакции (контроль методом TCX). Затем реакционную массу обработали водой и продукты реакции экстрагировали EtOAc ( $3 \times 5.0$  мл), экстракт сушили MgSO<sub>4</sub>, растворитель отогнали. Сухой остаток обработали раствором Ac<sub>2</sub>O:H<sub>2</sub>O (3.0 мл:1.5 мл). По окончании реакции (контроль методом TCX) реакционную массу обработали насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub>, экстрагировали EtOAc ( $3 \times 5.0$  мл). Экстракт сушили MgSO<sub>4</sub>, растворитель упаривали, остаток хроматографировали. Выход 0.002 г (15%) дикеталя **64**, 0.029 г (62%) полукеталя **38**, 0.026 г (47%) диола **67а**.

При гидролизе 0.08 г (0.17 ммоль) соединения **66b** получили 0.002 г (15%) дикеталя **64**, 0.024 г (60%) полукеталя **38**, 0.023 (36%) диола **67b**.

#### ба'-Метоксидекагидро-1'Н-спиро[[1,3]диоксолан-2,2'-пирано[2,3-



с]хромен]-3'-ол (69а,b). К раствору 0.88 г (2.27 ммоль) бидиоксаланов 10а,b в 10.0 мл Ас<sub>2</sub>О при перемешивании и охлаждении добавили 0.38 г (2.27 ммоль) ZnCl<sub>2</sub> и перемешивали до исчезновения исходного (контроль методом TCX). Затем реакционную массу вылили в

ледяной насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub> (15.0 мл), продукты реакции экстрагировали этилацетатом (3×15.0 мл). Экстракт сушили MgSO<sub>4</sub>, растворитель отогнали, остаток хроматографировали на SiO<sub>2</sub>. Выход 0.83 г (77%). Карамель.  $R_f$  0.8 (петролейный эфир–EtOAc, 1:1). ИК-спектр,  $v_{max}$ : 3378, 2940, 2867, 1735, 1706, 1374, 1234, 1123, 1097, 1038, 951, 908 cm<sup>-1</sup>.

Раствор 0.83 г (21.10 ммоль) диацетатов **68а.b** и 2 г КОН в 6.7 мл H<sub>2</sub>O и 13.4 C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH перемешивали 30 МИН (контроль методом TCX). Смесь ΜЛ нейтрализовали 10%-ным раствором HCl до pH=7, экстрагировали EtOAc (3x10.0 мл), объединенные органические слои промыли насыщенным раствором NaCl, сушили MgSO<sub>4</sub>, концентрировали, сырую смесь 0.60 г растворяли в 5 мл абсолютного метанола и добавляли каталитическое количество TsOH. По реакции (контроль TCX) растворитель окончании отгоняли, остаток хроматографировали. Выход 0,42 г (73%) в виде смеси 2-х диастереомеров в соотношении 1:1. Кристаллическое вещество, т.пл. 252°С. *R*<sub>f</sub> 0.17 (петролейный эфир-ЕtOAc, 1:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>3</sub>), б, м.д. (*J*, Гц): 1.06-1.29 м (6Н, Н<sup>1B</sup>, Н<sup>10b</sup>, Н<sup>7B</sup>, Н<sup>8B</sup>, Н<sup>9B</sup>, Н<sup>10B</sup>) [5H, Н<sup>10b</sup>, Н<sup>7B</sup>, Н<sup>8B</sup>, Н<sup>9B</sup>, Н<sup>10B</sup>], 1.51-1.72 м (4H, Н<sup>7A</sup>, Н<sup>8A</sup>, H<sup>9A</sup>, H<sup>10A</sup>) [5H, H<sup>1B</sup>, H<sup>7A</sup>, H<sup>8A</sup>, H<sup>9A</sup>, H<sup>10A</sup>], 1.87-2.02 м (2H, H<sup>1A</sup>, H<sup>10a</sup>) [2H, H<sup>1A</sup>, H<sup>10a</sup>], 3.01 с (3H, CH<sub>3</sub>) [3.18 с (3H, CH<sub>3</sub>)], 3.27 д.т (1H, H<sup>4a</sup>,  ${}^{3}J_{4a,5A}$  5.2,  ${}^{3}J_{4a,5B}$  10.3,  ${}^{3}J_{4a,10b}$ 10.3) [3.68 д.т (1H, H<sup>4a</sup>, <sup>3</sup>J<sub>4a,5A</sub> 5.1, <sup>3</sup>J<sub>4a,5B</sub> 10.2, <sup>3</sup>J<sub>4a,10b</sub> 10.3)], 3.52 т (1H, H<sup>5A</sup>, <sup>2</sup>J<sub>5A,5B</sub> 10.3, <sup>3</sup>*J*<sub>5A,4a</sub> 10.3) [3.53 т (1Н, Н<sup>5A</sup>, <sup>2</sup>*J*<sub>5A,5B</sub> 10.3, <sup>3</sup>*J*<sub>5A,4a</sub> 10.3], 3.65 д.д (1Н, Н<sup>5B</sup>, <sup>2</sup>*J*<sub>5B,5A</sub> 10.3, <sup>3</sup>*J*<sub>5*B*.4*a*</sub> 5.2) [3.60 д.д (1H, H<sup>5*B*</sup>, <sup>3</sup>*J*<sub>5*B*.5*A*</sub> 10.3, <sup>3</sup>*J*<sub>5*B*.4*a*</sub> 5.2)], 3.94-4.12 (8H, м, -CH<sub>2</sub>-O), 4.78 c (1H, H<sup>3</sup>) [4.62 c (1H, H<sup>3</sup>)]. Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 22.26 [22.43]  $(C^9)$ , 24.75 [24.37]  $(C^8)$ , 25.34 [25.31]  $(C^{10})$ , 31.23 [31.29]  $(C^7)$ , 35.83 [35.85]  $(C^{10a})$ , 35.73 [30.86] (C<sup>1</sup>), 46.55 [46.63] (OCH<sub>3</sub>), 47.03 [47.19] (C<sup>10b</sup>), 62.13 [62.58] (C<sup>5</sup>), 65.11 [65.26] (-OCH<sub>2</sub>-), 66.05 [65.60] (-OCH<sub>2</sub>-), 74.96 [67.94] (C<sup>4a</sup>), 96.46 [92.85] (C<sup>3</sup>), 97.93 [98.10] (С<sup>6а</sup>),105.39 [105.80] (С<sup>2</sup>). ИК-спектр, v<sub>max</sub>: 3357, 2932, 2887, 1086, 1050, 990, 869, 649 ст<sup>-1</sup>. Масс-спектр, *m/z*: 301 [М+Н]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 59.95, Н 7.97. С<sub>15</sub>Н<sub>24</sub>О<sub>6</sub>. Вычислено, %: С 59.98, Н 8.05. М<sub>выч</sub> 300.35.

## (4a'S,12a'S)-Гексагидро-2'Н-спиро[[1,3]диоксолан-2,3'-пирано[2,3с]оксицеин]-2',5',10'(12'H,12a'H)-трион (70). Раствор 0.15 г (0.49 ммоль) спирта



**69а, b** и 0.42 г (1.9 ммоль) РСС в 3.0 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> кипятили в течении 12 часов. После исчезновения исходного (контроль по TCX) реакционную массу остудили, добавили 5.0 мл Et<sub>2</sub>O, отфильтровали осадок, фильтрат

упарили, остаток хроматографировали на SiO<sub>2</sub>. Выход 0.4 г (26%). Белые кристаллы, т.пл. 156°С,  $[\alpha]_D^{20}$  –30.1° (*c* 0.86, CHCl<sub>3</sub>), R<sub>f</sub> 0.3 (петролейный эфир-EtOAc, 1:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 1.48-1.52 м (1H, H<sup>8B</sup>), 1.60-1.64 м (1H, H<sup>7B</sup>), 1.89-1.91 м (1H, H<sup>8A</sup>), 2.04 д.д. (1H, H<sup>9B</sup>, <sup>2</sup>*J*<sub>9B,9A</sub> 14.2, <sup>3</sup>*J*<sub>9B,8A</sub> 4.4, <sup>3</sup>*J*<sub>9B,8B</sub> 9.8), 2.09-2.17 м (1H, H<sup>7A</sup>), 2.29 д.д.д.д (1H, H<sup>4B</sup>, <sup>2</sup>*J*<sub>4B,4A</sub> 11.6, <sup>3</sup>*J*<sub>4B,4a</sub> 2.4), 2.45 м (2H, H<sup>9A</sup>, H<sup>6B</sup>), 2.51 д.д.д.д. (1H, H<sup>4A</sup>, <sup>2</sup>*J*<sub>4A,4B</sub> 11.6, <sup>3</sup>*J*<sub>4A,4a</sub> 7.5), 2.62 м (1H, H<sup>6A</sup>), 3.14 д.д.д.д. (1H, H<sup>4a</sup>, <sup>3</sup>*J*<sub>4a,12a</sub> 4.6, <sup>3</sup>*J*<sub>4a,4B</sub> 7.5), 4.05-4.14 (4H, м, -CH<sub>2</sub>-O, H<sup>12B</sup>), 4.37 (1H, м, -CH<sub>2</sub>-O), 4.52 т (1H, H<sup>12A</sup>, <sup>2</sup>*J*<sub>12A,12B</sub> 10.9, <sup>3</sup>*J*<sub>12A,4a</sub> 10.8), 4.78 д.д.д (1H, H<sup>12a</sup>, <sup>3</sup>*J*<sub>12a,4a</sub> 4.6, <sup>3</sup>*J*<sub>12a,12A</sub> 10.8, <sup>3</sup>*J*<sub>12a,12B</sub> 4.6). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: 20.25 (C<sup>8</sup>), 22.52 (C<sup>7</sup>), 33.92 (C<sup>4</sup>), 34.55 (C<sup>9</sup>), 41.09 (C<sup>6</sup>), 50.14 (C<sup>4a</sup>), 63.55 (C<sup>12</sup>), 65.49 (-OCH<sub>2</sub>-), 66.82 (-OCH<sub>2</sub>-), 78.46 (C<sup>12a</sup>), 100.96 (C<sup>2</sup>), 166.29 (C<sup>10</sup>), 171.95 (C<sup>2</sup>), 205.81 (C<sup>5</sup>). ИК-спектр, *v*<sub>max</sub>: 2964, 1737, 1420, 1284, 1229, 1114, 1036, 958, 742 cm<sup>-1</sup>. Масс-спектр, *m*/*z*: 299 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, %: C 56.29, H 6.00. C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>7</sub>. Вычислено, %: C 56.37, H 6.08. M<sub>6667</sub> 298.29.

### (4a'S,6a'S,10a'R,10b'R)-6a'-Метоксиокстагидро-1'Нспиро[[1,3]диоксолан-2,2'-пиран[2,3-с]хромен]-3'(10b'H)-он (71).



*а*) К раствору 38.94 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и 2.02 мл пиридина в атмосфере Ar добавили 1.51 г (14.9 ммоль) CrO<sub>3</sub> и перемешивали 20 мин. Затем к полученной реакционной массе добавили 0.33 г (1.15 ммоль) спирта **69а,b** и перемешивали 7 мин (контроль методом TCX).

Реакционную смесь обработали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>, продукты реакции экстрагировали эфиром (3×10). Экстракт сушили MgSO<sub>4</sub>,

растворитель упаривали, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем. Выход 0.23 г (71%).

б) К раствору 0.076 мг (0.25 ммоль) лактола **69а,b** в 5.0 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> при тщательном перемешивании небольшими порциями добавили 0.19 г (0.5 ммоль) PDC. Через 48 ч (контроль по TCX) в реакционную массу добавили 5.0 мл Et<sub>2</sub>O, отфильтровали осадок, фильтрат упарили, остаток хроматографировали на SiO<sub>2</sub>. Выход 65 мг (87%).

6) К раствору 0.13 г (0.43 ммоль) лактола **69а,b** в 7.0 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> при тщательном перемешивании небольшими порциями добавили 0.19 г (0.86 ммоль) РСС. Через 48 ч (контроль по TCX) в реакционную массу добавили 8.0 мл Et<sub>2</sub>O, отфильтровали осадок, фильтрат упарили, остаток хроматографировали на SiO<sub>2</sub>. Выход 0.09 г (70%). Белые кристаллы, т.пл. 81°С, [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +123.8° (*c* 1.0, CHCl<sub>3</sub>), *R<sub>f</sub>* 0.5 (петролейный эфир–EtOAc, 1:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д. (*J*, Гц): 1.15-1.34 м (5H, H<sup>10b</sup>, H<sup>7B</sup>, H<sup>8B</sup>, H<sup>9B</sup>, H<sup>10B</sup>), 1.55-1.62 м (2H, H<sup>8A</sup>, H<sup>9A</sup>), 1.71-1.76 м (2H, H<sup>1A</sup>, H<sup>10A</sup>), 2.02 м (1H, H<sup>7A</sup>), 2.18-2.24 м (2H, H<sup>1B</sup>, H<sup>10a</sup>), 3.13c (3H, CH<sub>3</sub>), 3.54 т (1H, H<sup>5A</sup>, <sup>2</sup>J<sub>5A,5B</sub> 10.6, <sup>3</sup>J<sub>5A,4a</sub> 10.6), 3.75 д.д (1H, H<sup>5B</sup>, <sup>2</sup>J<sub>5B,5A</sub> 10.6, <sup>3</sup>J<sub>5B,4a</sub> 5.3), 4.05-4.08 (2H, м, -CH<sub>2</sub>-O), 4.05-4.08 (2H, м, -CH<sub>2</sub>-O), 4.18-4.23 м (3H, -CH<sub>2</sub>-O, H<sup>4a</sup>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 22.23 (C<sup>9</sup>), 24.87 (C<sup>8</sup>), 25.24 (C<sup>10</sup>), 31.04 (C<sup>7</sup>), 34.49 (C<sup>10a</sup>), 35.81 (C<sup>1</sup>), 46.77 (OCH<sub>3</sub>), 47.65 (C<sup>10b</sup>), 61.30 (C<sup>5</sup>), 65.48 (-OCH<sub>2</sub>-), 66.09 (-OCH<sub>2</sub>-), 76.82 (C<sup>4a</sup>), 97.88(C<sup>6a</sup>), 102.73 (C<sup>2</sup>), 168.06 (C<sup>3</sup>). ИК-спектр, *v*<sub>max</sub>: 3405, 2964, 1753, 1464, 1245, 1120, 1063, 665 сm<sup>-1</sup>. Масс-спектр, *m*/*z*: 299 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, %: C 60.11, H 7.37. C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub>. Вычислено, %: С 60.39, H 7.43. М<sub>6ы/4</sub> 298.33.

# *трет*-Бутил((4a'S,6a'S,10a'R,10b'R)-6a'-метоксидекагидро-1'Hспиро[[1,3]диоксолан-2,2'-пирано[2,3-с]хромен]-3'-илокси)диметилсилан (72а, b). Раствор 0.15 г (0.5 ммоль) спирта 69а,b, 0.15 г (1.0 ммоль) ТВSC1 и 0.07 г (1.0



ммоль) имидазола в 15.0 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> перемешивали при комнатной температуре. После исчезновения исходного соединения (контроль по TCX) реакционную массу разбавили водой (20.0 мл), затем экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

(3х30.0 мл), экстракт сушили MgSO<sub>4</sub>. Растворитель отогнали, остаток

хроматографировали на SiO<sub>2</sub>. Выход 0.2 г (99%). Маслообразное вещество,  $R_f$  0.45 (петролейный эфир-EtOAc, 1:1).

Эпимер 72а: Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 0.10 с (3H, CH<sub>3</sub>Si), 0.12 с (3H, CH<sub>3</sub>Si) 0.92 (9H, с, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 1.13-1.24 м (3H, H<sup>10b</sup>, H<sup>7B</sup>, H<sup>8B</sup>) 1.27 т (1H, H<sup>1B</sup>, <sup>2</sup>*J*<sub>1B,1A</sub> 13.0, <sup>3</sup>*J*<sub>1B,10b</sub> 12.8) 1.48-1.52 м (1H, H<sup>10B</sup>), 1.54-1.59 м (2H, H<sup>9B</sup>, H<sup>8A</sup>), 1.62-1.67 м (2H, H<sup>9A</sup>, H<sup>10A</sup>), 1.71-1.75 м (1H, H<sup>7A</sup>), 1.89 д.д (1H, H<sup>1A</sup>, <sup>2</sup>*J*<sub>1A,1B</sub> 13.0, <sup>3</sup>*J*<sub>1A,10b</sub> 3.8), 2.04 д.д.д.д (1H, H<sup>10a</sup>, <sup>3</sup>*J*<sub>10a,10B</sub> 12.9, <sup>3</sup>*J*<sub>10a,10A</sub> 2.8), 3.25 д.т (1H, H<sup>4a</sup>, <sup>3</sup>*J*<sub>4a,5A</sub> 5.1, <sup>3</sup>*J*<sub>4a,5B</sub> 10.3, <sup>3</sup>*J*<sub>4a,10b</sub> 10.3), 3.67 д.д (1H, H<sup>5B</sup>, <sup>2</sup>*J*<sub>5B,5A</sub> 10.5, <sup>3</sup>*J*<sub>5B,4a</sub> 5.2), 3.94-4.09 м (4H, H<sup>5A</sup>, -CH<sub>2</sub>-O), 4.20-4.23 м (1H, -CH<sub>2</sub>-O), 4.63 с (1H, H<sup>3</sup>).

Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: -4.16 (CH<sub>3</sub>Si), -4.20 (CH<sub>3</sub>Si), 18.04 ((<u>C</u>H<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 22.87 (C<sup>9</sup>), 24.98 (C<sup>8</sup>), 25.46 (C<sup>7</sup>), 25.72 ((<u>C</u>H<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 36.40 (C<sup>10a</sup>), 36.67 (C<sup>1</sup>), 38.58 (C<sup>10</sup>), 46.45 (C<sup>10b</sup>), 62.30 (C<sup>5</sup>), 65.71 (-OCH<sub>2</sub>-), 67.06 (-OCH<sub>2</sub>-), 75.35 (C<sup>4a</sup>), 95.81 (C<sup>6a</sup>), 98.61 (C<sup>3</sup>), 105.73 (C<sup>2</sup>).

Эпимер 726: Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д. (*J*, Гц): 0.05 с (3H, CH<sub>3</sub>Si), 0.07 с (3H, CH<sub>3</sub>Si), 0.84 (9H, с, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 1.46-1.50 м (2H, H<sup>1B</sup>, H<sup>7B</sup>), 1.60-1.63 м (2H, H<sup>8B</sup>, H<sup>9B</sup>), 1.82-1.93 м (2H, H<sup>1A</sup>, H<sup>9A</sup>), 2.01-2.05 м (2H, H<sup>7A</sup>, H<sup>8A</sup>), 2.18-2.23 м (1H, H<sup>10B</sup>), 2.39-2.41 м (1H, H<sup>10A</sup>), 2.52-2.58 м (1H, H<sup>10a</sup>), 2.72-2.77 м (1H, H<sup>10b</sup>), 3.38 д.т (1H, H<sup>4a</sup>, <sup>3</sup>*J*<sub>4a,5A</sub> 5.4, <sup>3</sup>*J*<sub>4a,5B</sub> 10.2, <sup>3</sup>*J*<sub>4a,10b</sub> 10.2), 3.69 м (1H, H<sup>5B</sup>), 3.92-4.10 м (4H, H<sup>54</sup>, -CH<sub>2</sub>-O), 4.20-4.23 м (1H, -CH<sub>2</sub>-O), 4.52 с (1H, H<sup>3</sup>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: – 3.59 (CH<sub>3</sub>Si), –2.96 (CH<sub>3</sub>Si), 18.29 ((<u>C</u>H<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 22.96 (C<sup>9</sup>), 25.74 ((<u>C</u>H<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 27.09 (C<sup>8</sup>), 27.91 (C<sup>7</sup>), 34.52 (C<sup>1</sup>), 36.59 (C<sup>10a</sup>), 42.29 (C<sup>10</sup>), 49.09 (C<sup>10b</sup>), 65.53 (C<sup>5</sup>), 66.20 (-OCH<sub>2</sub>-), 66.93 (-OCH<sub>2</sub>-), 78.25 (C<sup>4a</sup>), 98.36 (C<sup>3</sup>), 98.59 (C<sup>6a</sup>), 105.44 (C<sup>2</sup>). ИК-спектр, *v*<sub>max</sub>: 3457, 2954, 1715, 1472, 1252, 1075, 838,780, 665 cm<sup>-1</sup>. Масс-спектр, *m*/*z*: 415 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, %: C 60.71, H 9.19. C<sub>21</sub>H<sub>38</sub>O<sub>6</sub>Si. Вычислено, %: C 60.83, H 9.24. М<sub>6644</sub> 414.24.



#### (4a'S,12a'S)-2'-(*mpem*-

Бутилдиметилсилилокси)гексагидро-2'Нспиро[[1,3]диоксолан-2,3'-пирано[2,3-с]оксецин]-5',10'(12'*H*,12a'*H*)-дион (73a,b). К раствору 0.17 г (0.4

ммоль) TBS-эфиров 72a,b в 5.0 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> при тщательном перемешивании

небольшими порциями добавили 0.26 г (1.2 ммоль) РСС. Через 48 ч (контроль по TCX) в реакционную массу добавили 5.0 мл Et<sub>2</sub>O, отфильтровали осадок, фильтрат упарили, остаток хроматографировали на SiO<sub>2</sub>. Выход 0.13 мг (65%) лактонов **73а,b**. Бесцветное маслообразное вещество,  $R_f$  0.42 (петролейный эфир-EtOAc, 1:1).

Эпимер 73а: Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 0.09 (3H, c, CH<sub>3</sub>Si), 0.10 (3H, c, CH<sub>3</sub>Si), 0.92 (9H, c, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 1.42-1.48 м (1H, H<sup>7B</sup>), 1.52-1.58 м (1H, H<sup>8B</sup>), 1.72 д.д (1H, H<sup>4B</sup>, <sup>2</sup>*J*<sub>4B,4A</sub> 13.7, <sup>3</sup>*J*<sub>4B,4a</sub> 3.9), 1.82-1.90 м (1H, H<sup>8A</sup>), 2.01-2.08 м (1H, H<sup>4A</sup>, H<sup>7A</sup>), 2.23-2.34 м (2H, H<sup>6B</sup>, H<sup>9B</sup>), 2.42-2.53 м (2H, H<sup>6A</sup>, H<sup>9A</sup>), 2.82 д.д.д.д (1H, H<sup>4a</sup>, <sup>3</sup>*J*<sub>4a,12a</sub> 5.9, <sup>3</sup>*J*<sub>4a, 4B</sub> 3.9, <sup>3</sup>*J*<sub>4a, 4A</sub> 9.8), 3.92-4.06 м (5H, H<sup>12B</sup>, H<sup>12a</sup>, -CH<sub>2</sub>-O), 4.18-4.20 м (1H, -CH<sub>2</sub>-O), 4.42 т (1H, H<sup>12A</sup>, <sup>2</sup>*J*<sub>12A,12B</sub> 10.7, <sup>3</sup>*J*<sub>12A,12a</sub> 10.7), 4.68 с (1H, H<sup>2</sup>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: –5.28 (CH<sub>3</sub>Si), –4.32 (CH<sub>3</sub>Si), 17.99 ((<u>C</u>H<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 20.38 (C<sup>8</sup>), 22.47 (C<sup>7</sup>), 25.58, 25.65, 25.70 ((<u>C</u>H<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 34.07 (C<sup>9</sup>), 35.83 (C<sup>4</sup>), 41.09 (C<sup>6</sup>), 52.75 (C<sup>4a</sup>), 64.39 (C<sup>12</sup>), 65.74 (-OCH<sub>2</sub>-), 67.06 (-OCH<sub>2</sub>-), 75.12 (C<sup>12a</sup>), 97.94 (C<sup>2</sup>), 104.37 (C<sup>3</sup>), 172.23 (C<sup>10</sup>), 207.96 (C<sup>5</sup>).

Эпимер 73b: Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д. (*J*, Гц): 0.11 (3H, c, CH<sub>3</sub>Si), 0.13 (3H, c, CH<sub>3</sub>Si), 0.90 (9H, c, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 1.52 д.д (1H, H<sup>4B</sup>, <sup>2</sup>*J*<sub>4B,4A</sub> 13.6, <sup>3</sup>*J*<sub>4B,4a</sub> 3.9), 1.56-1.62 м (2H, H<sup>7B</sup>, H<sup>8B</sup>), 1.68 т (1H, H<sup>4A</sup>, <sup>2</sup>*J*<sub>4A,4B</sub> 13.6, <sup>3</sup>*J*<sub>4A,4a</sub> 13.6), 1.92-1.95 м (1H, H<sup>7A</sup>), 2.08-2.11 м (1H, H<sup>8A</sup>), 2.26-2.36 м (2H, H<sup>9B</sup>, H<sup>6B</sup>), 2.44-2.55 м (2H, H<sup>9A</sup>, H<sup>6A</sup>), 2.85-2.89 м (1H, H<sup>4a</sup>), 3.51 т.д (1H, H<sup>12a</sup>, <sup>3</sup>*J*<sub>12a,4a</sub> 10.6, <sup>3</sup>*J*<sub>12a,12A</sub> 10.6, <sup>3</sup>*J*<sub>12a,12A</sub> 5.6), 3.65 д.д (1H, H<sup>12B</sup>, <sup>2</sup>*J*<sub>12B,12A</sub> 10.6, <sup>3</sup>*J*<sub>12B,12a</sub> 5.6), 3.93-4.22 м (5H, H<sup>12A</sup>, -CH<sub>2</sub>-O), 4.54 c (1H, H<sup>2</sup>). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$ , м.д.: –5.33 (CH<sub>3</sub>Si), –4.22 (CH<sub>3</sub>Si), 18.08 ((<u>C</u>H<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 20.31 (C<sup>8</sup>), 23.29 (C<sup>7</sup>), 25.70 ((<u>C</u>H<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C), 34.05 (C<sup>9</sup>), 35.84 (C<sup>4</sup>), 42.47 (C<sup>6</sup>), 52.81 (C<sup>4a</sup>), 62.57 (C<sup>12</sup>), 65.64 (-OCH<sub>2</sub>-), 66.97 (-OCH<sub>2</sub>-), 69.87 (C<sup>12a</sup>), 98.59 (C<sup>2</sup>), 106.12 (C<sup>3</sup>), 172.42 (C<sup>10</sup>), 207.85 (C<sup>5</sup>). ИК-спектр,  $v_{max}$ : 2956, 2857, 1740, 1706, 1472, 1252, 1249,



1193, 1068, 841, 782, 756 ст<sup>-1</sup>. Масс-спектр, *m/z*: 415 [М+Н]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 57.85, Н 8.21. С<sub>20</sub>Н<sub>34</sub>О<sub>7</sub>Si. Вычислено, %: С 57.94, Н 8.27. М<sub>выч</sub> 414.57.

(4а'S,12а'S)-2'-Гидроксигексагидро-2'Н-

### спиро[[1,3]диоксолан-2,3'-пирано[2,3-с]оксецин]-5',10'(12'H,12a'H)-дион

(74a,b). К раствору 0.1 г (0.25 ммоль) ТВЅ-эфиров 73a,b в 5.0 мл МеОН добавили каталитические количества камфарсульфокислоты (CSA). Через 24 ч (контроль по TCX) в реакционную массу добавили воды и экстрагировали EtOAc (3x20.0 мл), экстракт сушили MgSO<sub>4</sub>. Растворитель упаривали, остаток хроматографировали на SiO<sub>2</sub>. Выход 0.07 г (92%) лактолов 74а, b. Белые кристаллы, т.пл. 268°С, R<sub>f</sub> 0.1 (петролейный эфир-EtOAc, 1:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д. (*J*, Гц): 1.45-1.54 м (2H, H<sup>7B</sup> [H<sup>7B</sup>]), 1.57-1.62 м (3H, H<sup>8B</sup>, [H<sup>8B</sup>, H<sup>4B</sup>]), 1.79-1.89 м (3H, H<sup>4B</sup>, [H<sup>7A</sup>, H<sup>7A</sup>]), 2.02-2.09 м (1H, H<sup>4A</sup>, [H<sup>8A</sup>, H<sup>8A</sup>], 2.23-2.37 м (5H, H<sup>9B</sup>, H<sup>6B</sup>, [H<sup>9B</sup>, H<sup>6B</sup>, H<sup>4A</sup>]), 2.44-2.54 м (4H, H<sup>9A</sup>, H<sup>6A</sup>, [H<sup>9A</sup>, H<sup>6A</sup>]), 2.78 д.д.д.д (1H, H<sup>4a</sup>, <sup>3</sup>J<sub>4a,12a</sub> 6.4, <sup>3</sup>J<sub>4a,4B</sub> 3.9, <sup>3</sup>J<sub>4a,4A</sub> 10.3) [2.85 д.д.д.д (1H, H<sup>4a</sup>, <sup>3</sup>*J*<sub>4a,12a</sub> 5.8, <sup>3</sup>*J*<sub>4a,4B</sub> 4.1, <sup>3</sup>*J*<sub>4a,4A</sub> 9.9)], 3.34 с (1H, OH) [3.34 д (1H, ОН, <sup>3</sup>*J*<sub>2.0H</sub> 6.7)], 3.93 – 4.09 м (7Н, Н<sup>12a</sup>, -CH<sub>2</sub>-O) [4.47 д.д.д (1Н, Н<sup>12a</sup>, <sup>2</sup>*J*<sub>12a,12A</sub> 10.6,  ${}^{3}J_{12a,12B}$  4.4)], 4.14 – 4.18 m (3H, H<sup>12B</sup>, [H<sup>12A</sup>], -CH<sub>2</sub>-O), 4.39 t.t (1H, H<sup>12A</sup>,  ${}^{2}J_{124,12B}$  10.7, <sup>3</sup>*J*<sub>124,12a</sub> 10.7), 4.80 с (1H, H<sup>2</sup>) [4.73 д (1H, H<sup>2</sup>, <sup>3</sup>*J*<sub>OH,2</sub> 6.7)]. Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 20.26 [20.26] (С<sup>8</sup>), 22.51 [22.45] (С<sup>7</sup>), 34.06 [34.09] (С<sup>9</sup>), 35.02 [30.21] (С<sup>4</sup>), 41.86 [40.10] (C<sup>6</sup>), 52.86 [52.54] (C<sup>4a</sup>), 64.35 [64.88] (C<sup>12</sup>), 65.30 [65.41] (-OCH<sub>2</sub>-), 65.71 [66.23] (-OCH<sub>2</sub>-), 74.95 [67.55] (C<sup>12a</sup>), 95.96 [92.23] (C<sup>2</sup>), 104.04 [104.61] (C<sup>3</sup>), 172.57 [172.42] (С<sup>10</sup>), 207.81 [207.69] (С<sup>5</sup>). ИК-спектр, v<sub>max</sub>: 3430, 2931, 1734, 1707, 1441, 1248, 1163, 1047, 952, 632 ст<sup>-1</sup>. Масс-спектр, *m/z*: 301 [М+Н]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 55.94, Н 6.68. С<sub>14</sub>Н<sub>20</sub>О<sub>7</sub>. Вычислено, %: С 55.99, Н 6.71. М<sub>выч</sub> 300.30.

## (4a'S,12a'S)-Гексагидро-2'Н-спиро[[1,3]диоксолан-2,3'-пирано[2,3с]оксицеин]-2',5',10'(12'H,12a'H)-трион (70).



б) Раствор 83 мг (0.27 ммоль) спирта 74a,b и 0.12 г (1.1 ммоль) РСС в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> кипятили в течение 3 часов. После исчезновения исходного (контроль по TCX) реакционную массу остудили, добавили 5.0 мл Et<sub>2</sub>O, отфильтровали

осадок, фильтрат упарили, остаток хроматографировали на SiO<sub>2</sub>. Выход 0.06 г (72%).

*в*) К раствору 0.04 г (0.13 ммоль) лактола **74а,b** в 5.0 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> при тщательном перемешивании небольшими порциями добавили 0.02 г (0.53 ммоль)

РDС. Через 48 ч (контроль по TCX) в реакционную массу добавили 5.0 мл Et<sub>2</sub>O, отфильтровали осадок, фильтрат упарили, остаток хроматографировали на SiO<sub>2</sub>. Выход 0.01 г (20%).

### (4a'S,6a'S,10a'R,10b'R)-6a'-Метокси-3'-метилдекагидро-1'Нспиро[[1,3]диоксолан-2,2'-пирано[2,3-с]хромен]-3'-ол (75а,b). К раствору 0.2 г



(0.7 ммоль) лактона **71** в 3.0 мл Et<sub>2</sub>O при перемешивании добавили 0.3 мл (0.7 ммоль) MeMgI. Через 15 мин (контроль по TCX) в реакционную массу добавили 1.0 мл насыщенного водного раствора NH<sub>4</sub>Cl, продукты реакции

экстрагировали этилацетатом (2×5.0 мл). Экстракт сушили MgSO<sub>4</sub>, растворитель отогнали, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем. Выход 0.15 г (69%) эпимерных спиртов 75a,b в соотношении 1:1. Масло,  $R_f 0.33$  (петролейный эфир-ЕtOAc, 1:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>3</sub>), б, м.д. (*J*, Гц): 1.10-1.32 м (6Н, Н<sup>1B</sup>, Н<sup>7B</sup>, Н<sup>8B</sup>, Н<sup>9B</sup>, Н<sup>10B</sup>, Н<sup>10b</sup>) [1.10-1.32 м (5H, Н<sup>7B</sup>, Н<sup>8B</sup>, Н<sup>9B</sup>, Н<sup>10B</sup>, Н<sup>10b</sup>)], 1.49-1.59 м (2H, Н<sup>8A</sup>, Н<sup>9A</sup>) [1.49-1.59 м (3H, Н<sup>IB</sup>, Н<sup>8A</sup>, Н<sup>9A</sup>)], 1.68-1.71 м (2H, Н<sup>7A</sup>, Н<sup>IOA</sup>) [1.68-1.71 м (2H, H<sup>7A</sup>, H<sup>10A</sup>)], 1.89-2.07 м (2H, H<sup>1A</sup>, H<sup>10a</sup>) [1.89-2.07 м (2H, H<sup>1A</sup>, H<sup>10a</sup>)], 3.11 с (3H, ОСН<sub>3</sub>) [3.12 с (3H, ОСН<sub>3</sub>)], 3.29 д.т (1H, H<sup>4a</sup>, <sup>3</sup>J<sub>4a,10b</sub> 10.3, <sup>3</sup>J<sub>4a,5B</sub> 10.3, <sup>3</sup>J<sub>4a,5A</sub> 5.2) [3.81 д.т (1H, H<sup>4a</sup>,  ${}^{3}J_{4a,10b}$  10.3,  ${}^{3}J_{4a,5B}$  10.3,  ${}^{3}J_{4a,5A}$  5.2)], 3.52 т (1H, H<sup>5B</sup>,  ${}^{2}J_{5B,5A}$  10.3,  ${}^{3}J_{5B,4a}$ 10.3) [3.53 т (1Н, Н<sup>5B</sup>, <sup>2</sup>J<sub>5B.5A</sub> 10.3, <sup>3</sup>J<sub>5B.4a</sub> 10.3)], 3.68 д.д (1Н, Н<sup>5A</sup>, <sup>2</sup>J<sub>5A.5B</sub> 10.3, <sup>3</sup>J<sub>5A.4a</sub> 5.2 Гц) [3.62 д.д (1H, H<sup>5A</sup>, <sup>2</sup>*J*<sub>5A,5B</sub> 10.3, <sup>3</sup>*J*<sub>5A,4a</sub> 5.2)], 3.94-4.03 м (4H, -CH<sub>2</sub>O) [3.97-4.17 м (4H, -CH<sub>2</sub>O)], 4.62 с (1H, H<sup>3</sup>) [4.79 с (1H, H<sup>3</sup>)]. Спектр ЯМР <sup>13</sup>С, б, м.д.: 22.25 [25.26] (C<sup>9</sup>), 24.74 [24.37] (C<sup>8</sup>), 25.34 [25.31] (C<sup>10</sup>), 31.29 [31.23] (C<sup>7</sup>), 35.73 [30.86]  $(C^{1})$ , 35.83 [35.85]  $(C^{10a})$ , 46.55 [46.63]  $(OCH_{3})$ , 47.03 [47.19]  $(C^{10b})$ , 62.13 [62.58] (C<sup>5</sup>), 65.11 [65.26] (CH<sub>2</sub>O), 65.60 [66.06] (CH<sub>2</sub>O), 74.96 [67.94] (C<sup>4a</sup>), 96.46 [92.85] (C<sup>3</sup>), 97.93 [98.10] (C<sup>6a</sup>), 105.39 [105.80] (C<sup>2</sup>). ИК-спектр,  $v_{max}$ : 3338, 3082, 2984, 2468, 1309, 1043, 991, 1170, 936, 700 ст<sup>-1</sup>. Масс-спектр, *m/z*: 315 [М+Н]<sup>+</sup>. Найдено,



%: С 61.09, Н 8.27. С<sub>16</sub>Н<sub>26</sub>О<sub>6</sub>. Вычислено, %: С 61.13, Н 8.34. М<sub>выч</sub> 314.37.

(4a'S,12a'S)-2'-Гидрокси-2'-метилгексагидро-2'Нспиро[[1,3]диоксолан-2,3'-пирано[2,3-с]оксецин]- 5',10'(12'H,12a'H)-дион (76a,b). К раствору 0.1 г (0.30 ммоль) лактолов 75a,b в 5.0 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> при тщательном перемешивании небольшими порциями добавили 0.14 г (0.60 ммоль) РСС. Через 48 ч (контроль по ТСХ) в реакционную массу добавили 5.0  $Et_2O$ , отфильтровали осадок, фильтрат ΜЛ упарили, остаток хроматографировали на SiO<sub>2</sub>. Выход 0.08 г (78%) лактонов 76а, b. Белые кристаллы, т.пл. 106°С, R<sub>f</sub> 0.22 (петролейный эфир-EtOAc, 1:1). Спектр ЯМР <sup>1</sup>Н (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д. (*J*, Гц): 1.35 с (CH<sub>3</sub>) [1.53 с (CH<sub>3</sub>)], 1.54-1.62 м ((4H, H<sup>7B</sup>, H<sup>8B</sup>), [H<sup>7B</sup>, Н<sup>8</sup>В]), 1.59 д.д (1Н, Н<sup>4</sup>В, <sup>2</sup>J<sub>4</sub>В 4A, 13.1, <sup>3</sup>J<sub>4</sub>В 4a, 3.8) [1.73 д.д (1Н, Н<sup>4</sup>В, <sup>2</sup>J<sub>4</sub>В 4A, 13.0, <sup>3</sup>J<sub>4</sub>В 4a, 3.7)], 1.82-1.88 м ((2H, H<sup>8A</sup>) [H<sup>8A</sup>]), 1.93-2.01 м (2H, H<sup>7A</sup>) [H<sup>7A</sup>]), 2.23-2.30 м ((2H, Н<sup>9B</sup>), [Н<sup>9B</sup>]), [2.15 д.д (1Н, Н<sup>4A</sup>, <sup>2</sup>J<sub>4A.4B</sub> 13.0, <sup>3</sup>J<sub>4A.4a</sub> 13.8)], 2.23-2.52 м (7Н, Н<sup>6A</sup>, Н<sup>6B</sup>, H<sup>4A</sup>, H<sup>9A</sup>) [H<sup>6A</sup>, H<sup>6B</sup>, H<sup>9A</sup>]), 2.82 д.д.д (1H, H<sup>4a</sup>, <sup>3</sup>J<sub>4a,12a</sub> 10.5, <sup>3</sup>J<sub>4a,4A</sub> 13.8, <sup>3</sup>J<sub>4a,4B</sub> 3.8) [2.78] д.д.д (1H, H<sup>4a</sup>, <sup>3</sup>J<sub>4a,12a</sub> 10.3, <sup>3</sup>J<sub>4a,4A</sub> 13.7, <sup>3</sup>J<sub>4a,4B</sub> 3.7)], 3.96-4.04 м (10H, -CH<sub>2</sub>-O, H<sup>12B</sup>)[-CH<sub>2</sub>-O, H<sup>12B</sup>], 4.07-4.13 M (3H, H<sup>12A</sup>)[H<sup>12A</sup>, H<sup>12a</sup>], 4.30 T (1H H<sup>12A</sup>,  ${}^{2}J_{124,12B}$  10.6, <sup>3</sup>*J*<sub>124,12a</sub> 10.6,) [4.39 т (1H, H<sup>12A</sup>, <sup>2</sup>*J*<sub>124,12B</sub> 10.5, <sup>3</sup>*J*<sub>124,12a</sub> 10.5], 4.48 д.т (1H, H<sup>12a</sup>, <sup>3</sup>*J*<sub>12a,12A</sub> 10.6, <sup>3</sup>*J*<sub>12a,12B</sub> 4.4, <sup>3</sup>*J*<sub>12a,4a</sub> 10.5). Спектр ЯМР <sup>13</sup>С (CDCl<sub>3</sub>), δ, м.д.: 20.26 [20.31] (С<sup>8</sup>), 22.00 [18.19] (CH<sub>3</sub>), 22.49 [22.53] (C<sup>7</sup>), 31.25 [33.33] (C<sup>4</sup>), 34.08 [34.13] (C<sup>9</sup>), 39.95 [40.97] (C<sup>6</sup>), 53.34 [52.91] (C<sup>4a</sup>), 65.02 [65.06] (C<sup>12</sup>), 65.59 [65.80] (-OCH<sub>2</sub>-), 66.01 [66.02] (-OCH<sub>2</sub>-), 68.86 [73.00] (C<sup>12a</sup>), 97.50 [98.50] (C<sup>2</sup>), 106.14 [106.18] (C<sup>3</sup>), 172.61 [172.60] (С<sup>10</sup>), 208.00 [208.01] (С<sup>5</sup>). ИК-спектр, v<sub>max</sub>: 3487, 2954, 2854, 1735, 1706, 1457, 1378, 1249, 1170, 1049, 912, 768, 721 сm<sup>-1</sup>. Масс-спектр, *m/z*: 315 [M+H]<sup>+</sup>. Найдено, %: С 57.29, Н 7.10. С<sub>15</sub>Н<sub>22</sub>О<sub>7</sub>. Вычислено, %: С 57.32, Н 7.05. М<sub>выч</sub> 314.33.

(3*S*,4a*S*,6a*S*,10a*R*,10b*R*)-2,2,3,6а-Тетраметоксидодекагидропирано[2,3с]хромен (77) получен по методике [69].

(2*S*,4a*S*,12a*S*)-2,3,3-Триметоксидекагидропирано[2,3-с]оксицин-5,10-дион (78) получен по методике [69].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

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

#### выводы

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

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

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

4. Предложен новый эффективный способ раскрытия 1,6-ангидромостика в левоглюкозеноне и его производных с избирательным восстановлением ацетального центра действием NaI-Me<sub>3</sub>SiCl в ацетонитриле.

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

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

#### 127

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

128

- Lichtenthaler, F. W. Carbohydrates as green raw materials for the chemical industry / F. W. Lichtenthaler, S. Peters // C. R. Chimie. – 2004. - №. 7. – P. 65.
- Madsen, R. Oxidation, reduction, and deoxygenation / R. Madsen // Glycoscience chemistry and chemical biology. – 2008. – P. 181.
- 3. Röper, H. Selective oxidations of D-glucose: chiral intermediates for industrial utilization / H Röper // Carbohydrates as organic raw materials. 1991. P. 344.
- Besson, M. Catalytic Oxidation of Glucose on Bismuth-Promoted Palladium Catalysts / M. Besson, F. Lahmer, P. Gallezot, P. Fuertes, G. Flèche // J. Catal. – 1995. – V. 152. – P. 116 – 121.
- Biella, S. Selective Oxidation of D-Glucose on Gold Catalyst / S. Biella, L. Prati, M. Rossi // J. Catal. – 2002. – V. 206. –P. 242–247.
- Wenkin, M. The role of bismuth as promoter in Pd–Bi catalystsfor the selective oxidation of glucose to gluconate / M. Wenkin, P. Ruiz, B. Delmon, M. Devillers // J. Mol. Catal. A: Chem. 2002. V. 180. P. 141 159.
- Luzzio F. A. The oxidation of alcohols by modified oxochromium (VI)-amine reagents / F. A. Luzzio // Org. React. – 1998. – V. 53. – P. 12 – 21.
- Tidwell, T.T. Oxidation of alcohols by activated dimethil sulfoxide and reactions: an update / T.T. Tidwell // Synthesis – 1990. – V. 10. – P. 857 – 870.
- Tidwell, T.T. Oxidation of alcohols to carbonyl compounds via alkoxy sulfonium ylides: The moffatt, swern, and related oxidations / T.T. Tidwell // Org. React. – 1990. – V. 39. – P. 297–572.
- Ramachandran, S. Gluconic Acid: Properties, Applications and Microbial Production / S. Ramachandran, P. Fontanille, A. Pandey, C. Larroche // Food Technol. Biotechnol. – 2006. – V. 44. – P. 185 – 195.
- Ireland, R.E. Synthesis of chiral subunits for macrolid synthesis: the Prelog-Djerassi lactone and derivatives / Ireland R.E., Daub J.P. // J. Org. Chem. 1981. V. 46. № 3. P. 479 485.

- 12. Sharma, M. The preparation of 4,6-O-benzylidene-D-glucal and the reaction of methyllithium with methyl 2,3-anhydro-4,6-O-benzylidene-α-D-allopyranoside / M. Sharma, R.K. Brown / Canad. J. Chem. 1966. V. 44. № 23. P. 2825 2835.
- 13. Jarosz, S. A route to Prelog-Djerassi lactone from α-(D)-glucopyranoside / S. Jarosz,
  B. Fraser-Reid // Tetrahedron Lett. 1981. V. 22. № 27. P. 2533 2534.
- 14. Fitzsimons, B. J. Chiral syntons for the multistriatins / B. J. Fitzsimons, D. E. Plaumann, B. Fraser-Reid // Tetrahedron Lett 1979. V. 20. № 41. P. 3925 3928.
- 15. Reddy, A. B. A concise total synthesis of cleistenolide / A. B. Reddy, B. K. Swamy,
  J. S. Yadav // Tetrahedron: Asymmetry. 2016. V. 27. № 16. P. 788 –790.
- Samwel, S. Cleistenolide and cleistodienol: Novel bioactive constituents of Cleistochlamys kirkii / S. Samwel, S. J. M. Mdachi, M. H. H. Nkunya, B. N. Irungu, M. J. Moshi, B. Moulton, B. S. Luisi // Nat. Prod. Commun. – 2007. – V. 2. – № 2. – P. 737 – 741.
- 17. Still, W. S. Direct synthesis of Z-unsaturated esters. A useful modification of the Horner-Emmons olefination / W. S. Still, C. Gennari // Tetrahedron Lett. 1983. V. 24. № 41. P. 4405 4408.
- Masamune, S. Synthesis of macrolide antibiotics.2. Methymycin / S. Masamune, H. Yamamoto, S. Kamata, A. Fukuzawa // J. Amer. Chem. Soc. 1975. V. 97. № 12. P. 3513 3515.
- Masamune, S. Synthesis of macrolide antibiotics.3. Direct ester and lactone synthesis from S-tert-butyl thiolate (thiol ester) / S. Masamune, S. Kamata, W. Schilling // J. Amer. Chem. Soc. 1975. V. 97. № 12. P. 3515 3516.
- 20. Masamune, S. Activation of thiol esters. Partial synthesis of cytochalasins A and B / S. Masamune, Y. Hayase, W. Schilling, W. K. Chan, G. S. Bates // J. Amer. Chem. Soc. 1977. V. 99. № 20. P. 6471 6486.

- 21. Yadav, J. S Total synthesis of 8-methoxygoniodiol related compounds via chiron approach / J. S. Yadav, B. M. Rao, K. S. Rao // Tetrahedron: Asymmetry. 2009.
   V. 20. №. 15. P. 1725 1730.
- 22. Yadav, J. S. Stereoselective and facile total synthesis of (+)-goniodiol, a styryllactone from carbohydrates / J. S. Yadav, S. Das, A. K. Mishra // Tetrahedron: Asymmetry. 2010. V. 21. № 20. P. 2443 2447.
- 23. Yadav, J. S. A concise stereoselective total synthesis of (+)-artemisinin / J. S. Yadav, B. Thirupathaiah, P. Srihari // Tetrahedron. 2010. V. 66. № 11. P. 2005 2009.
- 24. Ramachandran, P. V. Tandem allylboration-ring-closing metathesis reactions for the preparation of biologically active molecules / P. V. Ramachandran, M. V. Reddy, H. C. Brown // Pure Appl. Chem. 2003. V. 75. №. 9. P. 1263 1275.
- 25. Grubbs, R. H. Olefin metathesis / R. H. Grubbs // Tetrahedron. 2004. V. 60 № 34. P. 7117 7140.
- 26. Raghavendra, S. Total syntheses of prelactone V and prelactone B / S. Raghavendra,
  K. Tadiparthi, J. S. Yadav // Carbohydr. Res. 2017. V. 442. P. 17 19.
- 27. Hanessian, S. Total Synthesis of Bafilomycin A1 Relying on Iterative 1,2-Induction in Acyclic Precursors / Hanessian S., Ma J., Wang W. // J. Am. Chem. Soc. 2001. V. 123. № 42. P. 10200 10206.
- 28. Marshall, J. A. Total Synthesis and Structure Confirmation of Leptofuranin D / J. A. Marshall, G. M. Schaaf // J. Org. Chem. 2003. V. 68. № 19. P. 7428 7432.
- 29. Yadav, J. S. Phosphomolybdic Acid Supported on Silica Gel: An Efficient, Mild and Reusable Catalyst for the Chemoselective Hydrolysis of Acetonides / J. S. Yadav, S. Raghavendra, M. Satyanarayana, E. Balanarsaiah // Synlett. 2005. № 16. P. 2461 2164.
- 30. Manoni, F. Unconventional fragment usage enables a concise total synthesis of (-)– callyspongiolide / F. Manoni, C. Rumo, L. Li, G. Harran // J. Am. Chem. Soc. – 2018. – V. 140. – № 4. – P. 1280 – 1284.

- 31. Pham, C-D. Callyspongiolide, a Cytotoxic Macrolide from the Marine Sponge Callyspongia sp / C-D. Pham, R. Hartmann, B. Stork, S.Wesselborg, W. Lin, P. Proksch // Org. Lett. – 2014. – V. 16. – № 1. – P. 266 – 269.
- Schreiber, S. L. Fragmentation Reactions of α-Alkoxy Hydroperoxides and Application to the Synthesis of the Macrolide (±)-Recifeiolide / S. L. Schreiber // J. Am. Chem. Soc. – 1980. – V. 102. – № 19. – P. 6163 – 6165.
- 33. Cao, F. Dehydration of cellulose to levoglucosenone using polar aprotic solvents / F. Cao, T. J. Schwartz, D. J. McClelland, S. H. Krishna, J. A. Dimesic, G. W. Huber // Energy Environ Sci. 2015. V. 8. № 6. P. 1808 1815.
- 34. Li, C. J Organometallic Reactlons in Aqueous Media. 2. Convenient Synthesis of Methylenetetrahydrofurans / C. J. Li, T. H. Chan // Organometallics. 1991. V. 10. № 8. P. 2548 2549.
- 35. Taneja, S. C. Rose Oxides: A Facile Chemo and Chemo-Enzymatic Approach / S.
  C. Taneja, V. K. Sethi, S. S. Andotra, S. Koul, G. N. Qazi // Synth. Commun. 2005. V. 35. № 17. P. 2297 2303.
- 36. Shin, I. Total Synthesis of Swinholide A: An Exposition in Hydrogen Mediated C-C Bond Formation / I. Shin, S. Hong, M. J. Krische // J. Am. Chem. Soc. – 2016. – V. 138. – № 43. – P. 14246 – 14249.
- 37. Bai, Y. Natural Product Synthesis via Palladium Catalyzed Carbonylation / Y. Bai,
  D. C. Davis, M. Dai // J. Org. Chem. 2017. V. 82. № 5. P. 2319 2328.
- 38. Ghosh, A. K. Enantioselective total synthesis and structural assignment of callyspongiolide / A. K. Ghosh, L. A. Kassekert, J. D. Bungard // Org. Biomol. Chem. – 2016. – V. 14. – № 48. – P. 11357 – 11370.
- 39. Sayni, R. Studies of the total synthesis of antibiotic macrolactin S: a conventional approach for the synthesis of the C1-C9 and C10-C24 fragments // R. Sayini, P. Srihari // Synthesis. 2018. V. 50. № 3. P. 663 675.
- 40. Yadav, J. S. Formal synthesis of fostriecin by a carbohydrate-based approach / J. S. Yadav, I. Prathap, B. P. Tady // Tedrahedron Lett. 2006. V. 47 № 22. P. 3773 3776.

- 41. Dess, D. B. A useful 12-I-5 triacetoxyperiodinane (the Dess-Martin periodinane) for the selective oxidation of primary or secondary alcohols and a variety of related 12-I-5 species / Dess D. B., Martin J. C. // J. Am. Chem. Soc. 1991. V. 113. P. 7277 7287.
- 42. Sharma, G. V. M. Studies directed toward the first total synthesis of acremodiol and acremonol / G. V. M. Sharma, S. Mallesham, C. Chandra Mouli // Tetrahedron: Asymmetry. 2009. V. 20. № 21. P. 2513 2529.
- 43. Jacobi, P. A. Dihydropyrromethenones by Pd(0)-Mediated Coupling of Iodopyrroles and Acetylenic Amides. Synthesis of the A,B-Ring Segment of Phytochrome / P. A. Jacobi, J. Guo, S. Rajeswari, W. Zheng // J. Org. Chem. 1997. V. 62. № 9. P. 2907 2916.
- 44. Blakemore, P. R. The modified Julia olefination: alkene synthesis via the condensation of metallated heteroarylalkylsulfones with carbonyl compounds / P. R. Blakemore // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. 2002. № 1. P. 2563 2585.
- 45. Roth, G. Further Improvements of the Synthesis of Alkynes from Aldehydes / G. Roth, B. Liepold, S. Müller, H. J. Bestmann // Synthesis 2004. № 1. P. 59 62.
- 46. Ando, K. Highly Selective Synthesis of Z-Unsaturated Esters by Using New Horner-Emmons Reagents, Ethyl (Diarylphosphono)acetates / K. Ando // J. Org. Chem. – 1997. – V. 62. – № 7. – P. 1934 – 1939.
- 47. Reddy, C. R. Alkyne-Mediated Approach to the Synthesis of (4*R*,5*R*)-5-Hydroxy-4-decanolide and (–)-Muricatacin / C. R. Reddy, D. Suman, N. N. Rao // Helv. Chim. Acta. 2015. V. 98. № 7. P. 967 972.
- 48. Shing, T. K. M. Short Syntheses of Gabosine I and Gabosine G from δ-D-Gluconolactone / T. K. M. Shing, H. M. Cheng // J. Org. Chem. 2007. V. 72. № 17. P. 6610 6613.
- Delaude, L. Metathesis / L. Delaude, A. F. Noels // Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology. – 2005. – P. 920 – 958.

- 50. Srihari, P. First stereoselective total synthesis of stagonolide G / P. Srihari, B. Kumaraswamy, D. C. Bhunia, J. S. Yadav // Tetrahedron Lett. 2010. V. 51. Nº 21. P. 2903 2905.
- 51. Sabitha, G. Stereoselective total synthesis of cryptopyranmoscatone A1 / G. Sabitha,
  S. S. Sankara Reddy, J. S. Yadav // Tetrahedron Lett. 2011. V. 52. № 18. P. 2407 2409.
- 52. Sabitha, G. Total synthesis of cryptopyranmoscatone B1 from 3,4,6-tri-O-acetyl-D-glucal / G. Sabitha, S. S. Sankara Reddy, J. S. Yadav // Tetrahedron Lett. 2010. V. 51. № 48. P. 6259 6261.
- 53. Fuwa, H. A Unified Total Synthesis of Aspergillides A and B / H. Fuwa, H. Yamaguchi, M. Sasaki // Org. Lett. 2010. V. 12. № 8. P. 1848 1851.
- 54. Bolshakov, S. Efficient Asymmetric Synthesis of (+)-SCH 351448 / S. Bolshakov,
  J. L. Leighton // Org. Lett. 2005. V. 7. № 17. P. 3809 3812.
- 55. Trnka, T. M. The Development of L<sub>2</sub>X<sub>2</sub>Ru=CHR Olefin Metathesis Catalysts: An Organometallic Success Story // Trnka T. M., Grubbs R. H. // Acc. Chem. Res. 2001. V. 34. № 1. P. 18 29.
- 56. Chatterjee, A. K. A general model for selectivity in olefin Cross metathesis / A. K. Chatterjee, T. L. Choi, D. P. Sanders, R. H. Grubbs // J. Am. Chem. Soc. 2003. V. 125. № 37. P. 11360 11370.
- 57. Tilekar, J. N. Concise and practical synthesis of (2*S*,3*R*,4*R*,5*R*) and (2*S*,3*R*,4*R*,5*S*)1,6-dideoxy-1,6-iminosugars / J. N. Tilekar, N. T. Patil, D. D. Jadhav //
  Tetrahedron. 2003. V. 59. № 11. P. 1873 1876.
- 58. Michel, K. H. Epipolythiopiperazinedione Antibiotics From Penicillium Turbatum / K. H. Michel, M. O. Chaney, N. D. Jones, M. M. Hoehn, R. Nagarajan // J. Antibiotics. 1974. V. 27. № 1. P. 57 64.
- 59. Babu, B. S. Indium trichloride catalyzed glycosidation. An expeditious synthesis of 2,3-unsaturated glycopyranosides / B. S. Babu, K. K. Balasubramanian // Tetrahedron Lett. 2000. V. 41. № 8. P. 1271 1274.

- 60. Shiina, M. An Effective Use of Benzoic Anhydride and Its Derivatives for the Synthesis of Carboxylic Esters and Lactones: A Powerful and Convenient Mixed Anhydride Method Promoted by Basic Catalysts / M. Shiina, H. Kubota, H. Oshiumi, M. Hashizume // J. Org Chem. 2004. V. 69. № 6. P. 1822 1830.
- Цыпышева, И.П. Перегруппировка Бекмана оксимов левоглюкозенона, его дигидропроизводного и доказательство стереохимического строения полученных продуктов / И.П. Цыпышева, Е.В. Горобец, Л.Х. Калимуллина, Г.Ш. Сингизова, М.Г. Сафаров, Ф.А. Валеев // ХПС. – 2003. – Т. 39. – №6. – С. 563 – 568.
- 62. Flourat, A. L. Chemo-enzymatic synthesis of key intermediates (S)-γ-hydroxymethyl-α,β-butenolide and (S)-γ-hydroxymethyl-γ-butyrolactone via lipase-mediated Baeyer–Villiger oxidation of levoglucosenone / A. L. Flourat, A. A. M. Peru, A. R. S. Teixeira, F. Brunissen, F. Allais // Green Chemistry. 2015. V. 17. №. 1. P. 404 412.
- Bielski, R. Domino and intramolecular rearrangement reactions as advanced synthetic methods in glycoscience, first edition / R. Bielski, Z.J. Witczak // John Wiley and Sons, Inc. – 2016. – P. 244.
- 64. Isobe, M. Synthesis of chiral cyclohexanes from levoglucosenone and its application to an indole alkaloid reserpine / Isobe M, Fukami N., Nishikava T. // Heterocycles. 1987. V. 25. P. 521 532.
- 65. Koshi, K. A method for easy preparation of optically pure (S)-5-hydroxy-2-penten-4-olid and (S)-5-hydroxypentan-4-olide / K. Koshi, E. Takashi, K. Hiroshi, H. Matsushita, Y. Naoi, K. Itoh // Heterocycles. 1990. V. 31. № 3. P. 423 426.
- 66. Davydova, A. N. Synthesis of chiral 2,3-*cis*-fused butan-4-olides from levoglucosenone–1,3-diene Diels–Alder adducts / A. N. Davydova, A. A. Pershin, B. T. Sharipov, F. A. Valeev // Mendeleev Commun. 2015. V. 25. № 4. P. 271–272.

- 67. Ostermeier, M. Total synthesis of (+)-chloriolide / M. Ostermeier, R. Shobert // J. Org. Chem. 2014. V. 79. № 9. P. 4038 4042.
- Drager, G. Decanolides, 10-membered lactones of natural origin / G. Drager, A. Kirschning, R. Thiericke, M. Zerlin // Nat. Prod. Rep. 1996. V. 13. № 5. P. 365 375.
- 69. Халилова, Ю.А. Элеутезиды и их аналоги. V. Лактоны среднего и большого размера циклов на основе левоглюкозенона / Ю.А. Халилова, Л.В. Спирихин, Ш.М. Салихов, Ф.А. Валеев // Журн. орг. химии. 2014. Т. 50. № 1. С. 125 135.
- 70. Nicolaou, K.C. Chemical Biology of Epothilones / K.C. Nicolaou, Fr. Roschangar,
   D. Vourloumis // Angew. Chem. Int. Ed. 1998. V. 37. № 15. P. 2014 2045.
- 71. Thomas, G. B. The synthesis of macrocyclic lactones / G. B. Thomas // Tetrahedron. - 1977. – V. 33. – P. 3041-3059.
- 72. Kim, J. W. Oximidines I and II: novel antitumor macrolides from pseudomonas sp. /
  J. W. Kim, K. Shin-ya, K. Furihata, Y. Hayakawa, H. Seto // J. Org. Chem. 1999.
   V. 64. № 1. P. 153 155.
- 73. Ananchenko, S. N. Syntheses of derivatives of oestrane and 19-norsteroids from 6-methoxytetralone and 6-hydroxytetralone / S. N. Ananchenko, V. Ye. Limanov, V. N. Leonov, V.N. Rzheznikov, I.V. Torgov // Tetrahedron. 1962. V. 18. № 1. P. 1355 1367.
- 74. Тагиров, А.Р. Левоглюкозенон в синтезе хирального бензодеканолида / А.Р. Тагиров, Л.Х. Файзуллина, Ш.М. Салихов, Ф.А. Валеев // Бутлеровские сообщения. 2014. Т. 39. № 10. С. 48 50.
- 75. Галимова, Ю.С. Дифференциация кетогрупп в аддуктах Михаэля левоглюкозенона и циклогексанона / Ю.С. Галимова, А.Р. Тагиров, Л.Х. Файзуллина, Ш.М. Салихов, Ф.А. Валеев // Журн. орг. хим. 2017. Т. 53. –№ 3. С. 377 383.
- 76. Dann, A. E. A rapid and convenient technique for converting ketones into their ethylenedioxy- or trimethylenedioxy-derivatives, and for making acetonides / A.E.

Dann, J. B. Davis, M. J. Nagler // J. Chem. Soc., Perkin Trans. – 1979. – V. 1. – P. 158 – 160.

- 77. Tanaka, M. Novel ring expansion of cyclopentanones to seven membered rings // M. Tanaka, H. Suemune, K. Sakai // Tetrahedron Lett. 1988. V. 29. № 14. P. 1733 1736.
- 78. Keck, G.E. A new one-electron carbon-carbon bond-forming reaction: separation of the chain-propagation steps in free-radical allylation / G.E. Keck, J.H. Byers // J. Org. Chem. – 1985. – V. 50. – № 25. – P. 5442 – 5444.
- 79. Hiegel, G.A. Synthesis of cyclic 2-enones from cyclic 1,3-diketones / G.A. Hiegel
  P. Burk // J. Org. Chem. 1973. V. 38. № 20. P. 3637 3639.
- 80. Burton, G. Acetonitrile: an excellent solvent for the 1,1-dichloromethylenation of certain ketones / G. Burton , J. S. Elder, St. C. M. Fell, A. V. Stachulski, // Tetrahedron Lett. 1988. V. 29. № 24. P. 3003 3006.
- Tietze, L. F. Reaktionen und Synthesen imorganisch-chemischenPraktikum und Forschungslaboratorium / L. F. Tietze, T. Eicher // Stuttgart: Georg. Thieme. 2nd ed. – 1991. – P. 1 – 663.
- Joly, R. Sur La Debromhydratation Des Dibromo-2,4 Ceto-3 Steroides En Presence De Carbonate De Lithium / R. Joly, J. Warnant, G. Nomine, D. Bertine // Bull. Soc. Chim. Fr. – 1958. – P. 366.
- 83. Corey, E.J. Dimethyloxosulfonium Methylide ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SOCH<sub>2</sub>) and Dimethylsulfonium Methylide ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SCH<sub>2</sub>). Formation and Application to Organic Synthesis / E.J Corey, M. Chaykovsky // J. Am. Chem. Soc. 1965. V. 87. № 6. P. 1353 1364.
- 84. Doronina, O. Yu Intramolecular aldol condensation of Michael adducts of levoglucosenone and methylketo-β-carbonyl compounds / O. Yu. Doronina, Yu. A. Khalilova, B. T. Sharipov, L. V. Spirikhin, F. A. Valeev // Russian Journal of Organic Chemistry. 2012. V. 48. № 11. P. 1419 1423.
- 85. Stork, G. A New Alkylation of Carbonyl Compounds / G. Stork, H.K. Landesman //
  J. Amer.Chem. Soc. 1956. V. 78. № 19. P. 5128 5129.

- 86. Guanawardena, G. U. Tandem Enamine Michael Additions to 4-(Mesyloxy)cyclopentenones: Bridged Tricyclic Skeletons via a Net [3 + 2] Construction / G. U. Guanawardena, A. M. Arif, F. G. West // J. Amer.Chem. Soc. - 1997. - V. 119. - № 8. - P. 2066 - 2067.
- 87. Khalilova Yu. A. Interaction of levoglucosenone with enamine of cyclohexanone at high pressure / Yu. A. Khalilova, L.Kh. Faizullina, Yu. S. Galimova, L. V. Spirikhin, V. A. Schamucaev, R. L. Safiullin, F. A. Valeev // Butlerov Communications. 2016. V. 45. № 3. P. 11 12.
- 88. Harrison, Ch. R. Transient titanium enolate aldol condensations / Ch. R. Harrison // Tetrahedron Lett. – 1987. – V. 28. – № 36. – P. 4135 – 4138.
- 89. Mukaiyama, T. New aldol type reaction / T. Mukaiyama, K. Narasaka, K. Banno // Chem.Lett. – 1973. – V. 2. – № 9. – P. 1011 – 1014.
- 90. Stork, G. Isolation of Ketone Enolates as Trialkylsilyl Ethers / G. Stork, D. F. Hundrik // J. Amer. Chem. Soc. 1968. V. 90. № 16. P. 4462 4464.
- 91. House, H. O. Chemistry of carbanions. XVIII. Preparation of trimethylsilyl enol ethers / H. O. House, L. J. Czuba, H. D. Olmstead // J. Org. Chem. 1969. V. 34. № 8. P. 2324 2336.
- 92. Ojima, I. Reduction of Carbonyl Compounds with Various Hydrosilane-Rhodium(I) Complex Combinations / I. Ojima, T. Kogure, M. Nihonyanagi, Y. Nagai // Bull. Chem. Soc. Japan. – 1972. – V. 45. – № 11. – P. 3506 – 3506.
- 93. Reetz, M. T. Chemoselective addition of organotitanium reagents to carbonyl compounds / M. T. Reetz, J. Westermann, R. Steinbach, B. Wenderoth, R. Peter, R. Ostarek, S. Maus // Chem. Ber. 1985. V. 118. № 4. P. 1421 1440.
- 94. Тагиров, А.Р. Кросс-альдольные реакции левоглюкозенона и его производных с эфирами циклогекс-1-ен-1-ола / А.Р. Тагиров, Ю.С. Галимова, Л.Х. Файзуллина, Л.В. Спирихин, Ш.М. Салихов, Ф.А. Валеев // Журн. орг. хим. 2017. Т. 53. № 7. С. 1040 1046.

- 95. Претч, Э. Определение строения органических соединений / Э. Претч, Ф. Бюльман, К. М. Аффольтер // Бином. Лаборатория знании. М. 2006. С. 98.
- 96. Tagirov, A.R. Opening of the 1,6-Anhidro Bridge with Selective Reduction of the Acetal Moiety in Levoglucosenone and Its Derivatives // A. R Tagirov, I.M. Biktagirov, Y. S. Galimova, L. Kh. Faizullina, Sh. M. Salikhov, F. A. Valeev. // Rus. J. Org. Chem. 2015. V. 51. № 4. P. 569 575.
- 97. Thiem, J. Synthesen mit Iod- und Bromtrimethylsilan in der Saccharidchemie / J. Thiem, B. Meyer // Chem. Ber. 1980. V. 113. № 9. P. 3075 3085.
- 98. Ho, T. L. Method for Conversion of α-Ketols to Ketones. Deoxygenation with Iodotrimethylsilane / T. L. Ho // Synth. Commun. – 1979. – V. 9. – № 7.– P. 665 – 668.
- 99. Olah, G. A. Synthetic methods and reactions. 62. Transformations with chlorotrimethylsilane/sodium iodide, a convenient in situ iodotrimethylsilane reagent / G. A. Olah, , S. C. Narang, , B. G. Balaram Gupta, R. Malhotra // J. Org. Chem. 1979. V. 44. № 8. P. 1247 1251.
- 100. Tsypysheva, I. P. Cyclopentane Ring Fusion to α-Iodo and α-Bromo Levoglucosenone Derivatives with 2,2-Dimethyl-1,3-dinitropropane / I. P. Tsypysheva, F. A. Valeev, L. Kh. Kalimullina, L. V. Spirikhin, M. G. Safarov // Russ. J. Org. Chem. 2003. V. 39. № 7. P. 1055 1056.
- 101. Miftakhov, M.S. Levoglucosenone: the properties, reactions, and use in fine organic synthesis / M. S. Miftakhov, F. A. Valeev, I. P. Gaisina // Russ. Chem. Rev. – 1994. – V. 63. – № 10. – P. 869.
- 102. Bhate, P. Stereoselective synthesis of functionalized carbocycles by cycloaddition to levoglucosenone / P. Bhate, D. Horton // Carbohydr. Res. 1983. V. 122. № 2. P. 189 199.
- 103. Reusch, W. A Versatile Ketone Synthesis. The Reduction of α-Diketones and α-Ketols by Hydriodic Acid / W. Reusch, R. LeMahieu // J. Am. Chem. Soc. 1964.
   V. 86. № 15. P. 3068 3072.

- 104. Pecka, J. Stereoselective reduction of 1,6-Anhydro-3,4-dideoxy-β-D-glycero-hex-3-enopyranos-2-ulose (levoglucosenone) and of its 3,4-dihydro derivative with complex hydrides / J. Pecka, M. Černỹ // Collect. Czehoslov. Chem. Commun. – 1978. – V. 43. – № 7. – P. 1720 – 1722.
- 105. Тагиров, А.Р. Аддукт Михаэля левоглюкозенона и циклогексанона. Хиральная защита гидроксигруппы в стереоселективных превращениях гликолевого альдегида / А.Р. Тагиров, Л.Х. Файзуллина, Д.Р. Еникеева, Ю.С. Галимова, Ш.М. Салихов, Ф.А. Валеев // Журн. орг. хим. – 2018. – Т. 54. – № 5. – С. 723 – 730.
- 106. Weygand, F. Homologe α-Hydroxyaldehyde aus Carbonsauren / F. Weygand, H.J. Bestmannz, H. Ziemann, E. Klieger // Chem. Ber. 1958. V. 91. № 5. P. 1043 1049.
- 107. Stassinopoulou, C. I. A study of the dimeric structures of glycolaldehyde solutions by NMR / C. I. Stassinopoulou, C. Zioudrou // Tetrahedron. 1972. V. 28. №. 5. P. 1257 1263.
- 108. Oldenziel, O. H. A general one-step synthesis of nitriles from ketones using tosylmethyl isocyanide. Introduction of a one-carbon unit / Oldenziel O.H., Van Leusen A.M. // J. Org. Chem. – 1977. – V. 42. – № 19. –P. 3114 – 3118.
- 109. Mori, A. Resolution of ketones via chiral acetals. Kinetic approach / A. Mori, H. Yamamoto // J. Org. Chem. 1985. V. 50. № 25. P. 5444 5446.
- 110. Júnior, C. O. Preparation and antitubercular activity of lipophilic diamines and amino alcohols / C. O. Júnior, M. Le Hyaric, C. F. Costa, T. A. Corrêa, A. F. Taveira, D. P. Araújo, E. F. Reis, M. C. Lourenço, F. R. Vicente, M. V. Almeida // Mem. Inst. Oswaldo. Cruz. 2009. V. 104. № 5. P. 703 705.
- 111. Faizullina, L. Kh. Stereocontrolled synthesis of (9S)-ketodecanolide on the basis of Michael adducts obtained from levoglucosenone and cyclohexanone / L. Kh. Faizullina, Y. A. Khalillova, Sh. M. Salikhov, F. A. Valeev // Chem. Heterocycl. Compd. 2018. –V. 54. № 6. P. 598 603.

- 112. Blay, G. Functionality transfer from C6 to C8 in sesquiterpenes. Synthesis of 8-epi-ivangustin and 8-epi-isoivangustin from santonin / G. Blay, M. L. Cardona, B. Garcia, J. R. Pedro // J. Org. Chem. 1991. V. 56. № 21. P. 6172 6175.
- 113. Blay, G. Synthesis of various natural 8,12-elemanolides from artemisin / Blay G., Fernandez I., Gaesia B., Pedro J. R. // Tetrahedron. – 1989. – V. 45. – № 18. – P. 5925 – 5934.
- 114. Patel, R. M. Regio- and stereoselective selenium dioxide allylicoxidation of (*E*)-dialkyl alkylidenesuccinates to (*Z*)-allylicalcohols: Synthesis of natural and unnatural butenolides / R. M. Patel, V. G. Puranik, N. P. Argade // Org. Biomol. Chem. 2011. V. 9. № 18. P. 6312 6322.
- 115. Girard, A. Rapid syntheses of 3-amino-5-hydroxymethyl-γ-lactones from L-allylglycine / A. Girard, Ch. Greck, J. P. Genet // Tetrahedron Lett. 1998. V. 39. №. 24. P. 4259 4260.
- 116. Mehl, F. Hemisynthesis and odour properties of δ-hydroxy-γ-lactones and precursors derived from linalool / F. Mehl, I. Bombarda, N. Vanthuyne, R. Faure, E. M. Gaydou // Food Chemistry. 2010. V. 121. № 1. P. 98 104.
- 117. Negishi, E. Regio- and stereoselective synthesis of γ-alkylidenebutenolides and related compounds / E. Negishi, M. Kotora // Tetrahedron. 1997. V. 53. № 20. P. 6707 6738.
- 118. Grieco, P. A. Total synthesis of (±)-vernolepin and (±)-vernomenin / P. A. Grieco,
  M. Nishizawa, S. D. Burke, N. Marinovic // J. Am. Chem. Soc. 1976. V. 98. –
  № 6. P. 1612 1613.
- 119. Файзуллина, Л.Х. Синтез нонано-9-лактона, аннелированного с δ-лактонным циклом / Л. Х. Файзуллина, А. Р. Тагиров, Ш. М. Салихов, Ф. А. Валеев // Журн. Орг. Хим. – 2019. – Т.55. – №12. – С. 1834 – 1842.
- Файзуллина, Л. Х. Синтез хиральных лактонов из аддуктов Михаэля левоглюкозенона с циклогексаноном / Л. Х. Файзуллина, А. Р. Тагиров, Ю. А. Халилова, Ф. А. Валеев // Известия Уфимского научного центра РАН. 2019. №4. С. 74 77.

- 121. Borowitz, I. J. Synthesis of 6-oxononanolides, 6- and 7-oxodecanolides and 7-oxoundecanolide via enamine reactions / I. J. Borowitz, G. J. Williams, L. Gross, R. D. Rapp // J. Org. Chem. 1968. V. 33. № 5. P. 2013 2020.
- 122. Тагиров, А. Р. Аддукт Михаэля левоглюкозенона и циклогексанона. Хиральная защита гидроксигруппы в стереоселективных превращениях гликолевого альдегида / А. Р. Тагиров, Л. Х. Файзуллина, Д. Р. Еникеева, Ю. С. Галимова, Ш. М. Салихов, Ф. А. Валеев // Журн. Орг. Хим. – 2018. – Т. 54. – №. 5. – С. 723 – 730.
- 123. Omura, S. The search for bioactive compounds from microorganisms / Omura S. // Springer Verlag, New York. – 1992.
- 124. Back, T. G. The synthesis of macrocyclic lactones: Approaches to complex macrolide antibiotics / T. G. Back // Tetrahedron. 1977. V. 33. №. 23. P. 3041 3059.
- 125. Petrzilka, M. A New Method for the Construction of Macrolides Stereoselective Synthesis of (±)-Phoracantholide J. Preliminary communication / M. Petrzilka // Helv. Chim. Acta. – 1978. – V. 61. – № 8. – P. 3075 – 3078.
- 126. Drager, G. Decanolides, 10-membered lactones of natural origin / G. Drager, A. Kirschning, R. Thiericke, M. Zerlin // Nat. Prod. Rep. 1996. V. 13. №. 5. P. 365 375.
- 127. Pettit, G. R. Isolation and structure of the cancer cell growth inhibitor dictyostatin 1 / G. R. Pettit, Zb. A. Cichacz, F. Gao, M. R. Boyd, J. M. Shmidt // J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1994. №. 9. P. 1111 1112.
- 128. Bodo, B. Fungal macrolides: Structure determination and biosynthesis of achaetolide, a lactone from *Achaetomium cristalliferum* / B. Bodo, L. Molho, D. Davoust, D. Molho // Phitochemistry. – 1983. – V. 22. – №. 2. – P. 447 – 451.
- 129. Rivero-Crus, J. F. Conformational Behavior and Absolute Stereostructure of Two Phytotoxic Nonenolides from the Fungus *Phoma herbarum* / J. F. Rivero-Crus, G. Garscia-Aguirre, C. M. Cerda-Garcia-Rojas, R. Matta // Tetrahedron. – 2000. – V. 56. – №. 30. – P. 5337 – 5344.

- 130. Moore, B. P. The chemistry of the metasternal gland secretion of the eucalypt longicorn *Phoracantha synonyma* (Coleoptera: Cerambycidae) / B. P. Moore, W. V. Brown // Aust. J. Chem. 1976. V. 29. №. 6. P. 1365 1374.
- 131. Fischer, B. Humicolactone, A New Bioactive 10-Membered Lactone from the Fungus *Gilmaniella humicola* / B. Fischer, H. Anke, O. Sterner // Nat. Prod. Lett. – 1995. – V. 7. – №. 4. – P. 303 – 308.
- 132. Rogovik, A. L. Pharmacotherapy and Weight-Loss Supplements for Treatment of Paediatric Obesity / A. L. Rogovik, J. P. Chanoine, R. D. Goldman // Drugs. 2010. V.70. №. 3. P. 335 346.
- 133. Istvan, E. S. Structural mechanism for statin inhibition of HMG-Co reductace / E.
  S. Istvan, J. Deisenhofer // Science. 2001. V. 292. №. 5519. P. 1160 1164.
- 134. Rubinstein, E. Comparative safety of the different macrolides. / E. Rubinstein // Int. J. Antimicrob Agents. – 2001. – V. 18. – №. 1. – P. 71 – 76.
- 135. Thompson, A. W. FK-506 How much potential? / A. W. Thompson // Immunol.
   Today. 1989. V. 10. №. 1. P. 6 9.
- 136. Hazen, E. L. Two antifungal agents produced by a soil actinomycete / E. L. Hazen
  R. Brown // Science. 1950. V. 112. P. 2911 2912.
- 137. Белахов, В. В. Синтез и противогрибковая активность N-триалкилсилильных производных нистатина / В. В. Белахов, Ю. Д. Шенин // Химикофармацевтический журнал. – 2008. – Т. 42. – № 6. – С. 15 – 18.
- 138. Schreiber, S. L. Chemistry and biology of the immunophilins and their immunosuppressive ligands / S. L. Schreiber // Science. – 1991. – V. 251. – № 4991. – P. 283 – 287.
- 139. Campbell, W. S. Ivermectin: a potent new antiparasitic agent / W. S. Campbell, M. H. Fisher, E. O. Stapley, G. Albers-Schonberg, T. A. Jacob // Science. 1983. V. 221. № 4613. P. 823 828.

- 140. Файзуллина, Л. Х. Оценка фунгицидной, бактерицидной и цитотоксической активностей лактонов среднего и большого размеров, полученных из левоглюкозенона / Л. Х. Файзуллина, Ю. А. Халилова, А. Р. Тагиров, Ю. С Галимова, А. С. Рябова, Н. Ф. Галимзянова, Ф. А. Валеев // Бутлеровские сообщения. 2019. Т.59. №9. С. 100 105.
- 141. Brimacombe, J. S. The stereochemistry of the reduction of 1,6-anhydro-3,4dideoxy-β-D-glycero-hex-3-enopyranos-2-ulose (levoglucosenone) with lithium aluminium hydride / J. S. Brimacombe, F. Hunedy, L. C. N. Tucker // Carbohydr. Res. – 1978. – V. 60. – № 2. – P. 11 – 12.
- 142. Valeev, F. A. On the [4+2] cycloaddition reaction of the levoglucosenone with piperylene / F. A. Valeev, I. N. Gaisina, M. S. Miftakhov // Rus. Chem. Bull. 1996. T. 45. №. 10. P. 2453 2455.
- 143. Валеев, Ф. А. Необычная региоселективность в реакции Дильса-Альдера изопрена с левоглюкозеноном / Ф. А. Валеев, И. Н. Гайсина, М. С. Мифтахов // Изв. АН СССР. Сер. хим. – 1996. – Т. 8. – С. 2047.
- 144. Bhate P. Stereoselective synthesis of functionalized carbocycles by cycloaddition to levoglucosenone / P. Bhate, D. Horton // Carb. Res. 1983. V. 122. №. 2. P. 189 199.