

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)

**НАУЧНО-КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА
(ДИССЕРТАЦИЯ)**

АЛЬМУХАМЕТОВ АЙДАР ЗУФАРОВИЧ

**ОСОБЕННОСТИ ПРОТЕКАНИЯ РЕАКЦИИ ПРИНСА
ПРОИЗВОДНЫХ [2+2]-ЦИКЛОАДДУКТОВ ДИХЛОРКЕТЕНА С
ЦИКЛОПЕНТАДИЕНОМ И
ТРИМЕТИЛСИЛИЛЦИКЛОПЕНТАДИЕНОМ. АСПЕКТЫ
ПРИМЕНЕНИЯ В НАПРАВЛЕННОМ ОРГАНИЧЕСКОМ СИНТЕЗЕ**

Выполнил:
Аспирант 4 курса очной формы обучения
Направление подготовки: 04.06.01
Химические науки
Направленность: 02.00.03 – Органическая
химия

Допущено к защите
Решением Ученого совета
Протокол ___ от _____
Ученый секретарь УфИХ УФИЦ РАН

подпись / _____
(ФИО)

Научный руководитель

(ученая степень, ученое звание, должность)

подпись / _____
(ФИО)

«___» _____ 20___ г.

Уфа – 2019

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	8
1.1. Введение	8
1.2. Синтез оксациклов силил-Принс циклизацией	9
1.2.1. Синтез тетрагидрофуранов	9
1.2.2. Синтез дигидро- и тетрагидропиранов	13
1.2.3. Синтез метилентетрагидропиранов	16
1.3. Синтез азациклов силил-Принс циклизацией	27
1.3.1. Синтез пирролидинов	27
1.3.2. Синтез пиперидинов	28
ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	34
2.1. Функционализация двойной связи по реакции Принса производных [2+2]-циклоаддукта дихлоркетена с циклопентадиеном	34
2.1.1. Синтез 7,7-дихлоробицикло[3.2.0]гепт-2-ен-6-она	34
2.1.2. Синтез (±)-3,3а,6,6а-тетрагидро-1 <i>H</i> -циклопента[с]фуран-1-онов и их предшественников	34
2.1.3. Реакция Принса (±)-3,3а,6,6а-тетрагидро-1 <i>H</i> -циклопента[с]фуран-1-онов и их предшественников	37
2.1.4. Синтез ((3а <i>R</i> ,4 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,6а <i>S</i>)-5-ацетокси-1-оксогексагидро-1 <i>H</i> -циклопента[с]фуран-4-ил)метил ацетата	42
2.2. Реакция Принса (3а <i>S</i> ,6 <i>S</i> ,6а <i>R</i>)-6-(триметилсилил)-3,3а,6,6а-тетрагидро-1 <i>H</i> -циклопента[с]фуран-1-она и исследование синтетического потенциала продуктов	44
2.2.1. Синтез (±)-6-(триметилсилил)-3,3а,6,6а-тетрагидро-1 <i>H</i> -	44

циклопента[с]фуран-1-онов	
2.2.2. Реакция Принса (3aS,6S,6aR)-6-(триметилсилил)-3,3a,6,6a-тетрагидро-1 <i>H</i> -циклопента[с]фуран-1-она	45
2.2.3. Функционализация (3aS,4S,6aR)-4-(гидроксиметил)-3,3a,4,6a-тетрагидро-1 <i>H</i> -циклопента[с]фуран-1-она	47
ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	50
ВЫВОДЫ	79
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	80

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

TMSOTf – триметилсилилловый эфир трифторметансульфоновой кислоты

TIPS – триизопропилсилил

BINOL – 1,1'-бис(2-нафтол)

One-pot – в одном реакторе

DDQ – 2,3-дихлор-5,6-дициано-1,4-бензохинон

TBS/TBDMS – *трет*-бутилдиметилсилил

AcOH – уксусная кислота

Ac₂O – уксусный ангидрид

TsOH – *p*-толуолсульфокислота

PCC – пиридинийхлорхромат

TEMPO – (2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксил

DCM – хлористый метилен

CAN – нитрат аммония-церия(IV)

PMB – *p*-метилбензил

BPS – *трет*-бутилдифенилсилил

DBMP – дибутилметилфосфонат

Woc – *трет*-бутоксикарбонил

BITIP – BINOL-титанизопропоксид

PPTS – пиридиний *p*-толуолсульфонат

DPS – *трет*-бутилдифенилсилил

Bpin – бис(пинаколато)дифторборон

LA – кислота Льюиса

MS (4A) – молекулярные сита

Im – имидазол

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы.

Широкое распространение биоактивных циклопентаноидов привело к разработке целого ряда подходов к их синтезу [1-6]. При разработке подходов важное значение имеет получение хиральных ортогонально функционализированных циклопентановых (циклопентеновых) блок-синтонов, которые необходимы как при синтезе моноциклических (простагландины, карбануклеозиды, феромоны, циклопентеновые антибиотики), так и более сложных би- и полициклических соединений, содержащих фрагмент циклопентанового кольца (брефельдин А, хитачимицин, дидеменоны, гибридалактон, ретигерановая кислота, квадрон, гинкголид) [68]. Широкое применение в конструировании циклических остовов и функционализации двойной связи находит реакция Принса. Использование как классического, так и модифицированных вариантов этой реакции, такие как оксо-циклизация, силил-Принс циклизация, аза-Принс циклизация, окислительная силил-Принс циклизация и др. отмечено в синтезе биологически активных L-каллипептозы, макролида зампанонида, (-)-экзигуонида, центролобина, (+)-дактилолида. Такая гибкость применения объясняется влиянием на протекание реакции различных факторов: стереохимии субстратов, использования координирующих структур, типа кислот Льюиса, количества реагентов, температуры. Стоит отметить, также, легкость в исполнении реакции, высокие выходы и полную конверсию реагентов.

Изучение реакции Принса циклопентенов расширяет их синтетический потенциал и перспективы использования в направленном синтезе биоактивных циклопентаноидов.

Цель работы

- Изучить функционализацию по реакции Принса двойной связи в производных аддукта [2+2]-циклоприсоединения циклопентадиена и

TMS-циклопентадиена с дихлоркетеном, с выходом к новым хиральным блокам для циклопентаноидов.

В соответствии с целью работы были поставлены следующие **задачи**:

- Изучить реакцию Принса бициклического циклопентенового (3aS,6aR)-3,3a,6,6a-тетрагидро-1*H*-циклопента[с]фуран-1-она, его энантиомера и их предшественников;
- Изучить реакцию Принса TMS-содержащего бициклического циклопентенового (3aS,6S,6aR)-6-(триметилсилил)-3,3a,6,6a-тетрагидро-1*H*-циклопента[с]фуран-1-она.

Научная новизна и практическая значимость. Получены новые хиральные моно-, би- и трициклические циклопентановые и циклопентеновые блоки для синтеза биологически активных циклопентаноидов. Синтезирован региоизомерный аналог лактондиола Кори – известного ретрона в полном синтезе широкого ряда простаноидов. Описано необычное протекание реакции Принса с би- и моноциклическими аминалями, а также образование *син*-эпоксида по реакции йодлактонизации.

Апробация работы. Результаты исследований представлены на X Всероссийской конференции «Химия и медицина» с молодежной научной школой по органической химии (Уфа, 2015), II Всероссийской молодежной конференции «Достижения молодых ученых: химические науки» (Уфа, 2016), II Всероссийской молодежной конференции-школы с международным участием «Достижения химии в агропромышленном комплексе» (Уфа, 2016).

Публикации. По материалам НКР опубликованы 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ, тезисы 4 докладов на Международных и Всероссийских конференциях.

Личный вклад автора состоит в проведении экспериментальных исследований, интерпретации, анализе полученных результатов, написании публикаций.

Структура и объем НКР. НКР состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка

цитируемой литературы. Объем работы составляет 84 страниц компьютерного набора, которая включает 18 схем, 2 рисунка. Список цитируемой литературы состоит из 76 наименований.

ГЛАВА I. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1. Введение

Кислород- и азотсодержащие гетероциклы входят в состав многих биологически активных веществ. Это обеспечивает интерес большого числа исследователей в области синтетической органической химии в разработке эффективных стратегий синтеза этих структур. Среди большого числа различных синтетических подходов, циклизация по реакции Принса нециклических предшественников стала наиболее эффективным способом получения гетероциклов разного размера с высокой стереоселективностью. Было описано множество обзоров по классической реакции Принса и циклизации по Принсу, акцент в которых был сделан на шестичленные оксациклы и их применение в синтезе природных веществ [7].

С другой стороны, органосиланы [8], в частности, аллилсиланы [9] широко используются в синтезе как универсальные высоконуклеофильные реагенты. Их способность влиять на регио- и стереоселективность реакции, а также возможность легко удалять силильную группу из молекул только повышает синтетическую ценность аллилсиланов. Высокая региоселективность в реакциях между органосиланами и электрофилами возможна благодаря способности кремния стабилизировать β -карбокатионы за счет β -эффекта [10]. Это объясняется $\sigma - \pi$ гиперконъюгационной стабилизацией, которая возможна при параллельном расположении связи C-Si и вакантной p-орбитали карбокатиона, при этом C=C связь будет располагаться перпендикулярно к C-Si. Последующая атака электрофилом реакционной конформации аллилсилана будет осуществляется в *анти*-положение к объемной силильной группе (Рис.1).

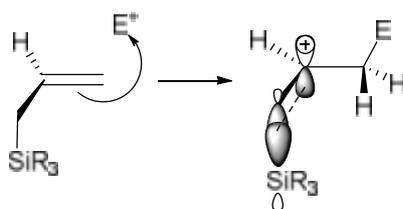


Рис.1. Стабилизация β -карбокатиона кремнием.

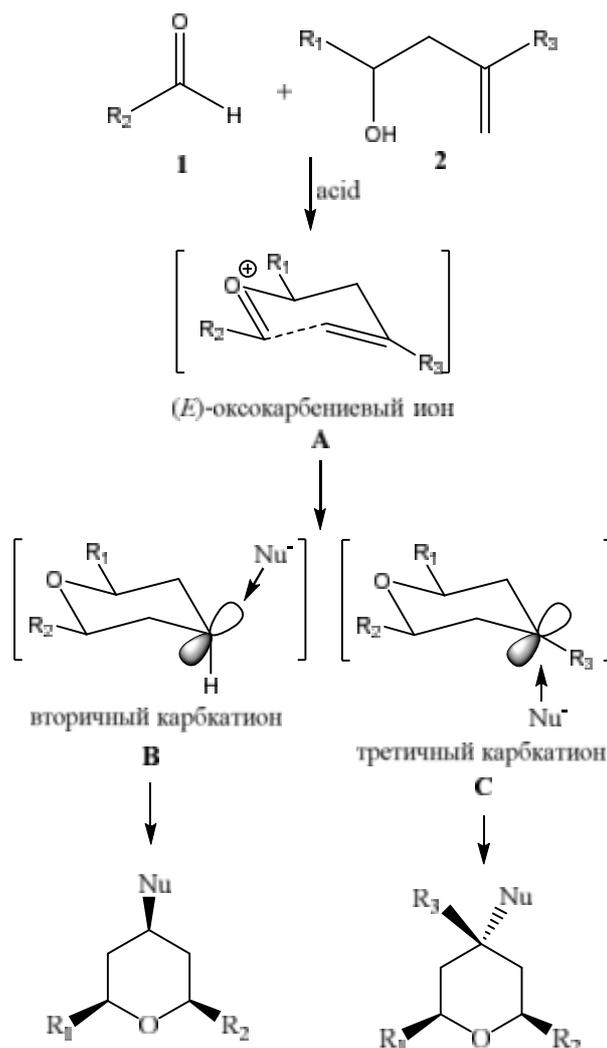
1.2. Синтез оксациклов силил-Принс циклизацией

1.2.1. Синтез тетрагидрофуранов

Реакция циклизации по Принсу представляет собой присоединение алкенола к альдегиду или его синтетическому эквиваленту. Ключевым интермедиатом реакции является оксокарбениевый ион, претерпевающий эндо-циклизацию с образованием циклического карбкатиона который атакуется нуклеофилом с образованием гетероциклического продукта. Эта реакция протекает с отличным стереоконтролем из-за низких энергий переходных состояний. Теоретические расчеты Хоука и Хоффмана [11] показали, что *E*-конфигурация оксокарбениевых ионов, в общем, более стабильна, чем соответствующие *Z*-изомеры. С другой стороны, Альдер [12] провел расчеты в попытке объяснить результаты 6-эндо циклизаций, которые обычно приводили к более стабильным гетероциклам. В его работе предполагается, что циклизация протекает через креслоподобное переходное состояние, в котором заместители располагаются в псевдоэкваториальном положении, с последующим образованием тетрагидропиранильного катиона **A** (схема 1).

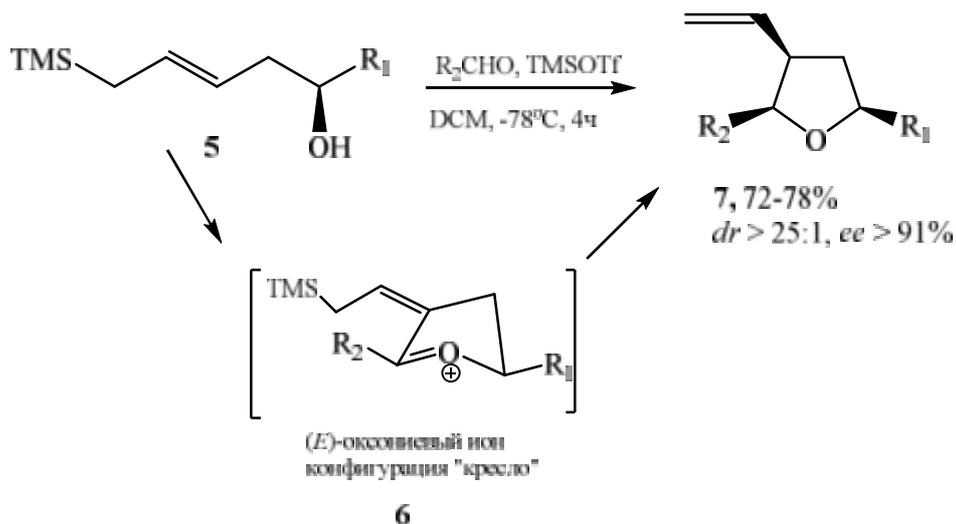
Расчеты показали, что оптимальная геометрия вторичных карбкатионов **B** реализуется в случае псевдоаксиального расположения C-4 атома водорода, благоприятствующего экваториальной атаке нуклеофила. Третичные же карбкатионы **C** являются плоскими, что обуславливает аксиальную атаку нуклеофила. Использование аллилсиланов в качестве электронобогатых производных алкенов, позволяет уменьшить вероятность [3,3]-сигматропной оксо-перегруппировки Коупа или улучшить селективность процесса по отношению к конкретному продукту. Этот тип циклизации обычно используется для получения шестичленных оксациклов и, реже, для получения пяти-, семи- и восьмичленных оксациклов.

Не смотря на то, что 5-эндо-тригональная циклизация является нехарактерной, согласно правилу Болдуина, было описано несколько примеров синтеза тетрагидрофуранов через силил-Принс циклизацию. Халл



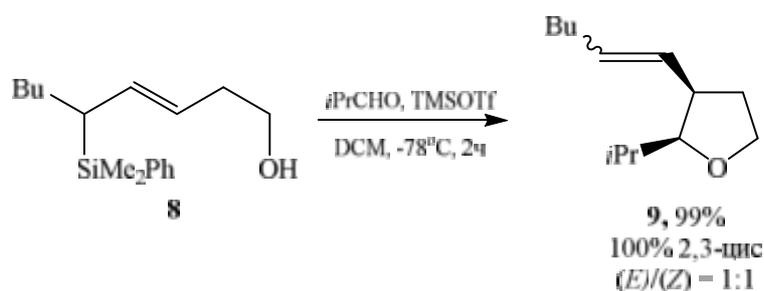
и коллеги [13] описали асимметрический синтез *all-цис*-2,3,5-тризамещенных тетрагидрофуранов кислотнo-катализируемым присоединением энантиомерно обогащенных гомоаллилсилановых спиртов к арил- или алкилальдегидам. Реакции протекали с высокой энантио- и диастереоконтролем, которую объясняли псевдоэкваториальным расположением заместителей в кресло-подобных переходных состояниях **6**. Отмечено, что циклизация была возможна и для кетонов, продуктами которых являлись 2,2,3,5-тетразамещенные фураны с приемлемой диастереоселективностью (схема 2).

Схема 2

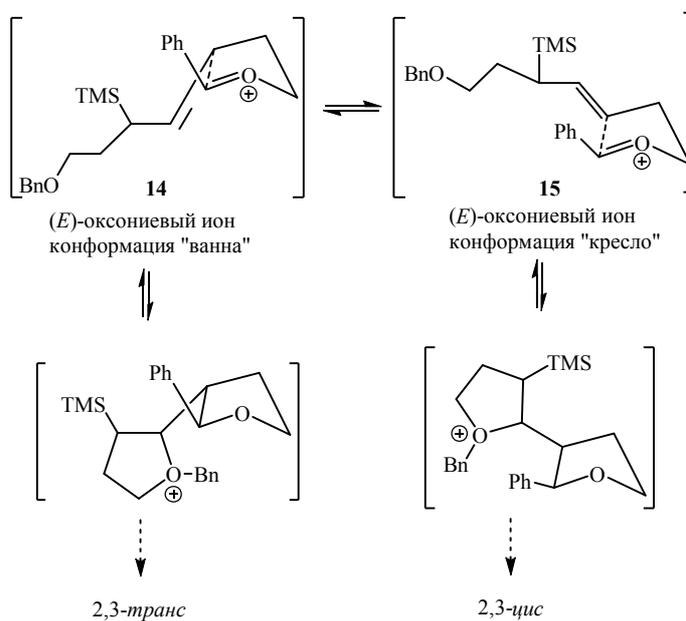
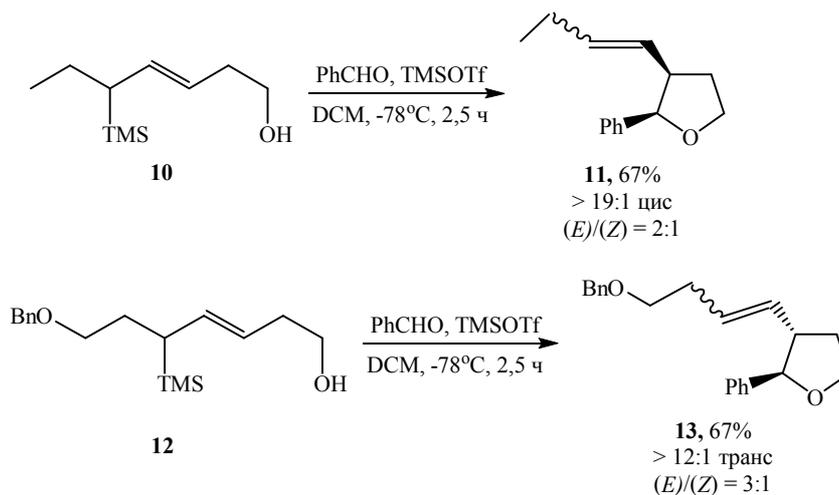


Ито [14] было обнаружено, что реакции аллилсилановых спиртов с альдегидами при -78° в присутствии TMSOTf протекает с образованием *цис*-2,3-дизамещенных тетрагидрофуранов **9** в виде смеси *E/Z*-изомеров в соотношении 1:1 с высоким выходом (схема 3).

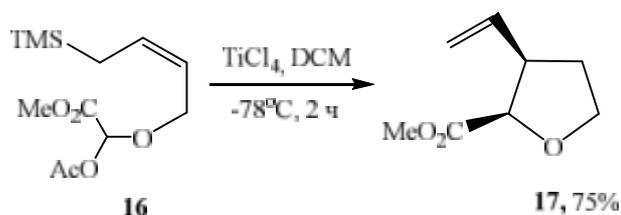
Схема 3



Интересно, что реакция аллилсилановых спиртов имеющих бензилокси-группу в соответствующем положении вызывает инверсию стереоцентра с образованием *транс*-2,3-дизамещенных тетрагидрофуранов как преимущественного продукта [15]. Формирование *транс*-изомера объясняется авторами как результат атаки дистальной алкокси-группы промежуточного силильного карбокатиона с образованием пятичленного оксониевого иона типа «ванна» **14**, из которого образуются 2,3-*транс* продукты (схема 4).

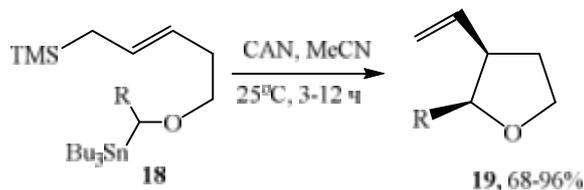


Спекамп [16] описал силил-Принс циклизацию в которой оксониевый ион образовывался *in situ* из аллилсилил α -ацетокси эфира **16** содержащего скрытую альдегидную функцию. Реакция шла с образованием 2,3-цис-дизамещенного тетрагидрофурана **17** с высоким выходом и высокой селективностью (схема 5).



Альтернативный метод, генерирующий оксониевый ион использует окислительную методологию, основанную на обработке аллилсилил α -станнилового эфира **18** солью Ce^{IV} (схема 6) [17].

Схема 6



1.2.2. Синтез дигидро- и тетрагидропиранов

Синтез пирановых систем через силил-Принс циклизацию – хорошо изученный процесс, применяющийся для получения природных веществ. Панек предложил эффективный метод синтеза полизамещенных дигидропиранов из аллилсилановых спиртов, в которых стереохимическая конфигурация силиановых и гидроксидных или эфирных групп в исходной молекуле определяет конфигурацию С-2 и С-6 в конечном тетрагидрофуране. Так, кислотнo-катализируемая конденсация хиральных син-аллилсилановых эфиров с арил-, бензил- или виниловыми альдегидами приводит к *цис*-2,6-дизамещенным дигидропиранам [18]. Эти данные согласуются с креслоподобным переходным состоянием **A** с псевдоэкваториальными заместителями в С-2 и С-6 положении и псевдоаксиальным положением силиановой группы (схема 7).

В тех же условиях хиральные *син*-*E*-кротилсилиловые эфиры дают *цис*-2,6-*транс*-5,6-тризамещенные дигидропираны **24** как преимущественные продукты, что согласуется с протеканием реакции через креслоподобное переходное состояние **23** (схема 8) [19].

Схема 7

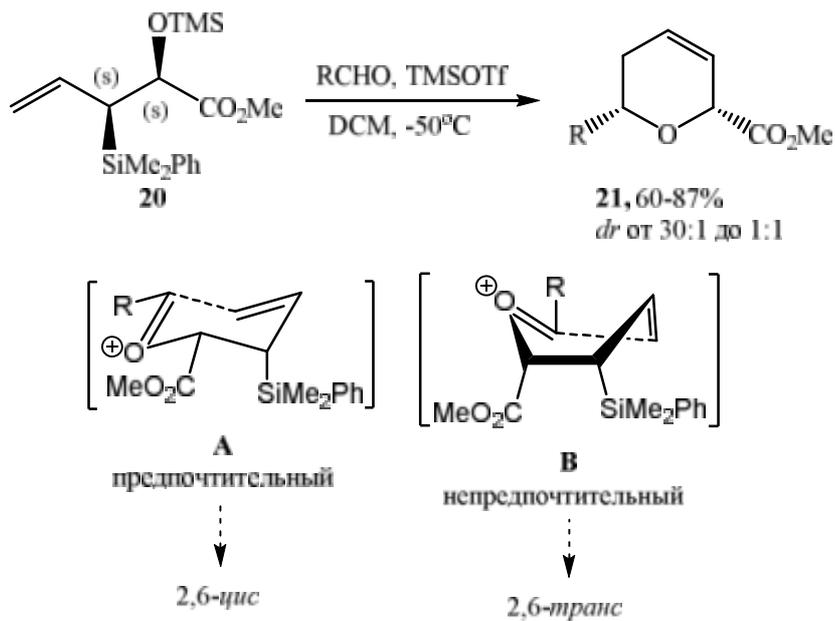
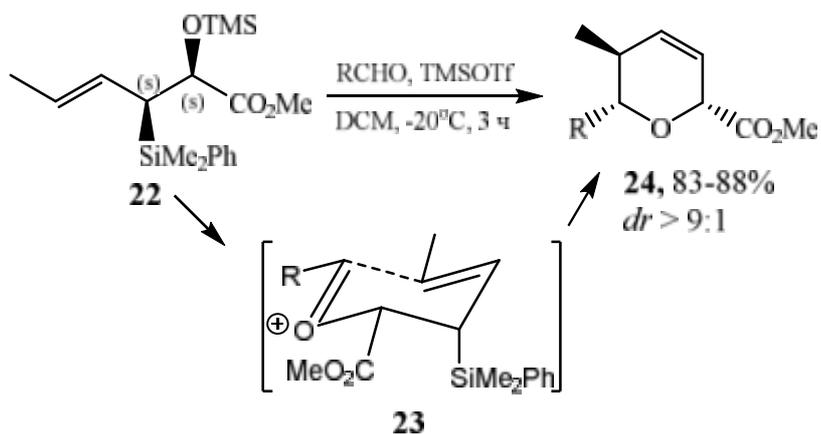
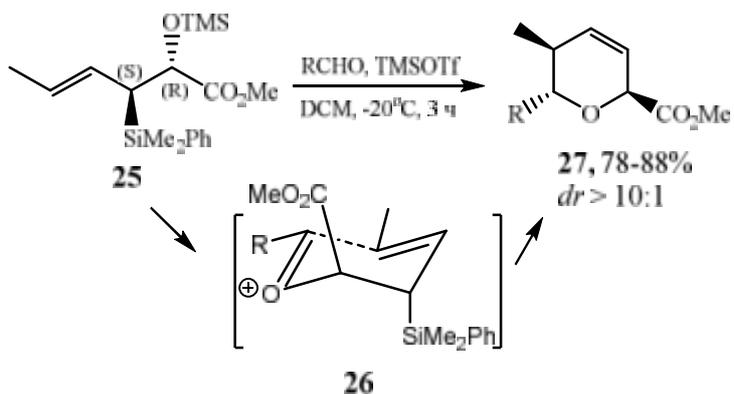


Схема 8



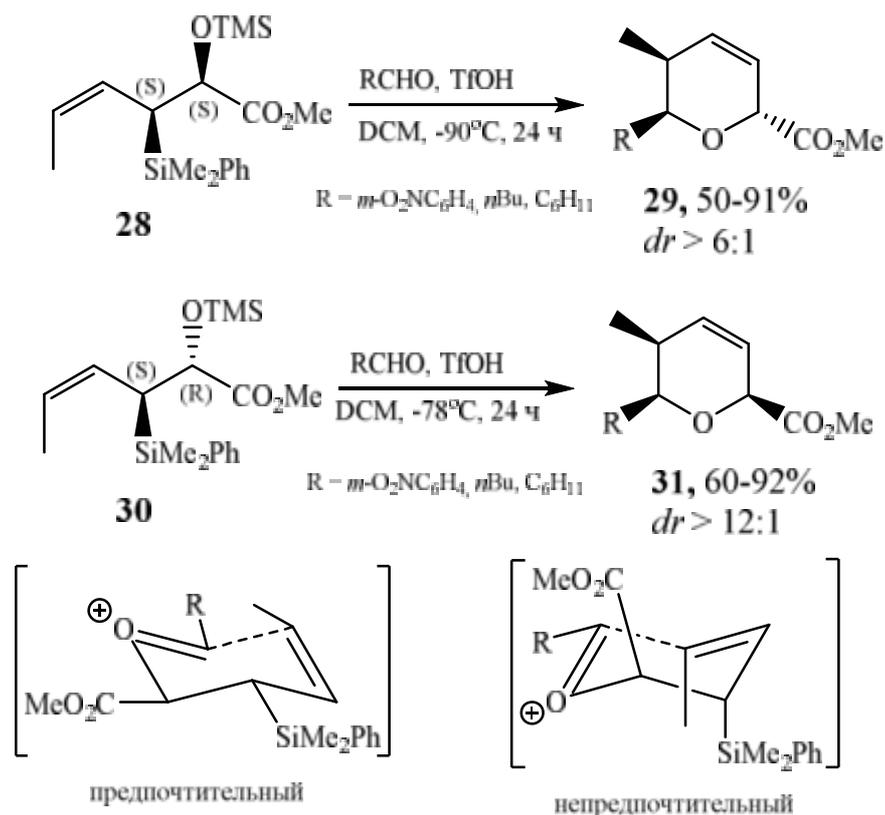
Так же, *транс-2,6-транс-5,6*-тризамещенные дигидропираны **27** получаются в качестве преимущественных продуктов циклизации соответствующих *анти-(E)*-критилсилиловых эфиров (схема 9).

Схема 9



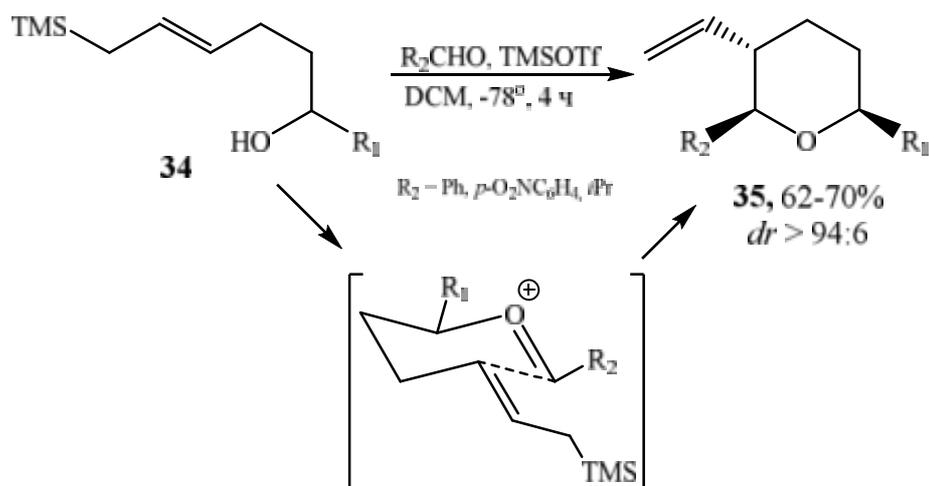
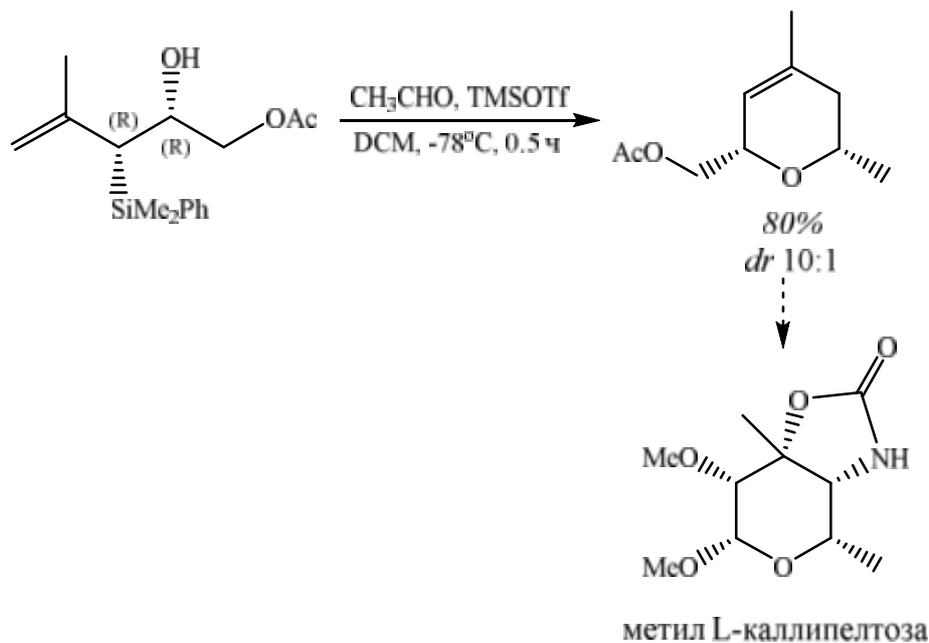
Однако, циклизация стереоизомерных *Z*-кротилсиланов [20] давала неожиданные *цис*-2,6-*цис*-5,6- и *цис*-2,6-*транс*-5,6-тризамещенные дигидропираны. Предполагается, что силановая группа в креслоподобном переходном состоянии, предположительно, принимает псевдоэкваториальную конформацию, чтобы избежать дестабилизирующего 1,3-диаксиального взаимодействия (схема 10).

Схема 10



Панек использовал энантиобогащенные аллилсилановые спирты в полном синтезе гликозида метил *L*-callipeltose [21] (схема 11). 2,6-*цис*-дигидропиран **33** был получен в качестве основного изомера обработкой син-аллилсиланового спирта **32** ацетальдегидом в присутствии TMSOTf.

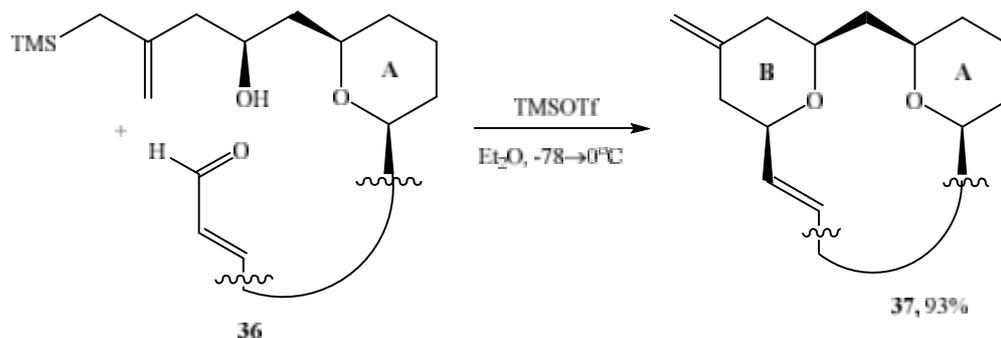
Кьелгреном описан синтез диастереомерно обогащенных тризамещенных тетрагидропиранов из соответствующих аллилсилановых спиртов, стереоконтроль в которых осуществлялся терминальным силановым фрагментом [22] (схема 12).



1.2.3. Синтез метилентetraгидропиранов

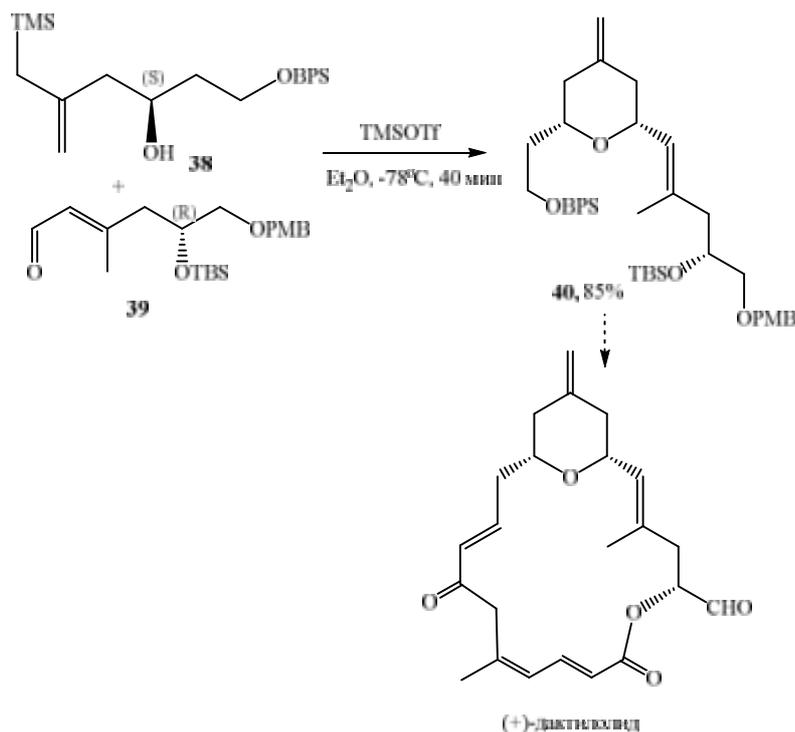
Вендер [23] и Кек [24] использовали силил-Принс макроциклизацию в построении В-кольца аналогов бриостатина. Внутримолекулярная реакция гомоаллилспиртового фрагмента с альдегидным протекала диастереоселективно с образованием *цис*-2,6-дизамещенного тетрагидропиранового кольца **37** с высоким выходом (схема 13).

Схема 13



Кек описал, также, построение пиранового цикла в синтезе цитотоксичного (+)-дактилолида [25] из оптически чистого α,β -ненасыщенного альдегида **39** и хирального аллилсиланового спирта **38**. Циклизация протекала с образованием единственного диастереомера *цис*-2,6-тетрагидропирана **40** с высоким выходом (схема 14).

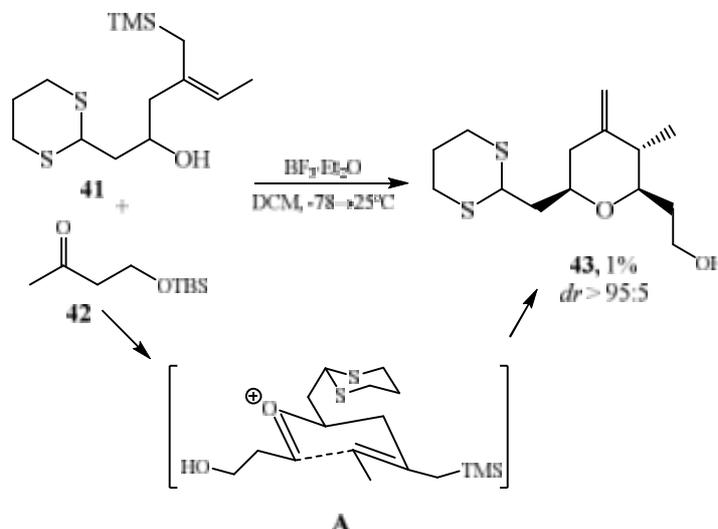
Схема 14



Ключевой стадией В синтезе поликавернозида А, описанного [26] вновь является силлил-Принс циклизация. Тетрагидрапирановое кольцо 13-членного кетолактона поликавернозида А получают реакцией *Z*-аллилсилана **41** с альдегидом **42** в присутствии эфирата трехфтористого бора (схема 15). Объяснением высокой *цис*-2,6-диастереоселективности циклизации может

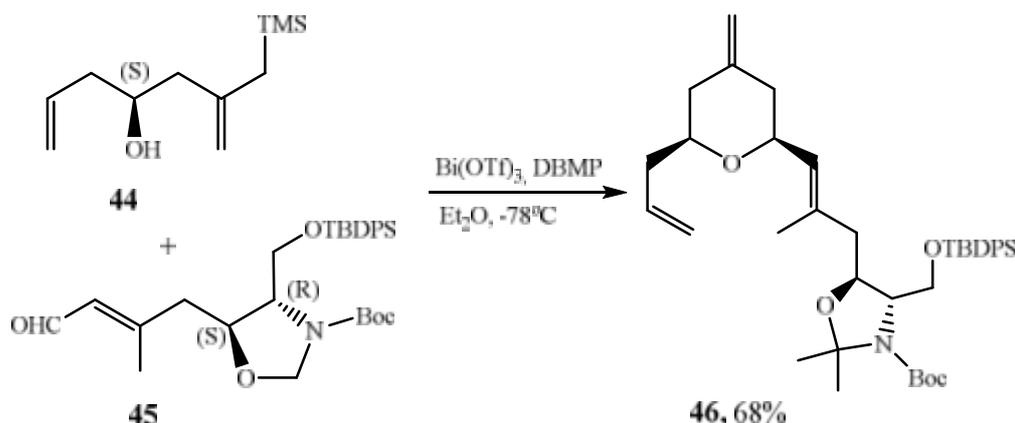
быть экваториальное положение заместителей в переходном состоянии **A**, геометрия аллилсиланового фрагмента в котором осуществляет контроль аллилового атома углерода.

Схема 15



Похожая стратегия была использована Порко Мл. в его исследованиях, посвященных синтезу 20-ти членного макролида зампанолида [27]. Построение 2,6-*цис*-дизамещенного экзометиленпирана **46** осуществлялась присоединением гомоаллилсиланового спирта **44** к ненасыщенному альдегиду **45** в присутствии $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ и 2,6-ди-*трет*-бутилпиридина (схема 16).

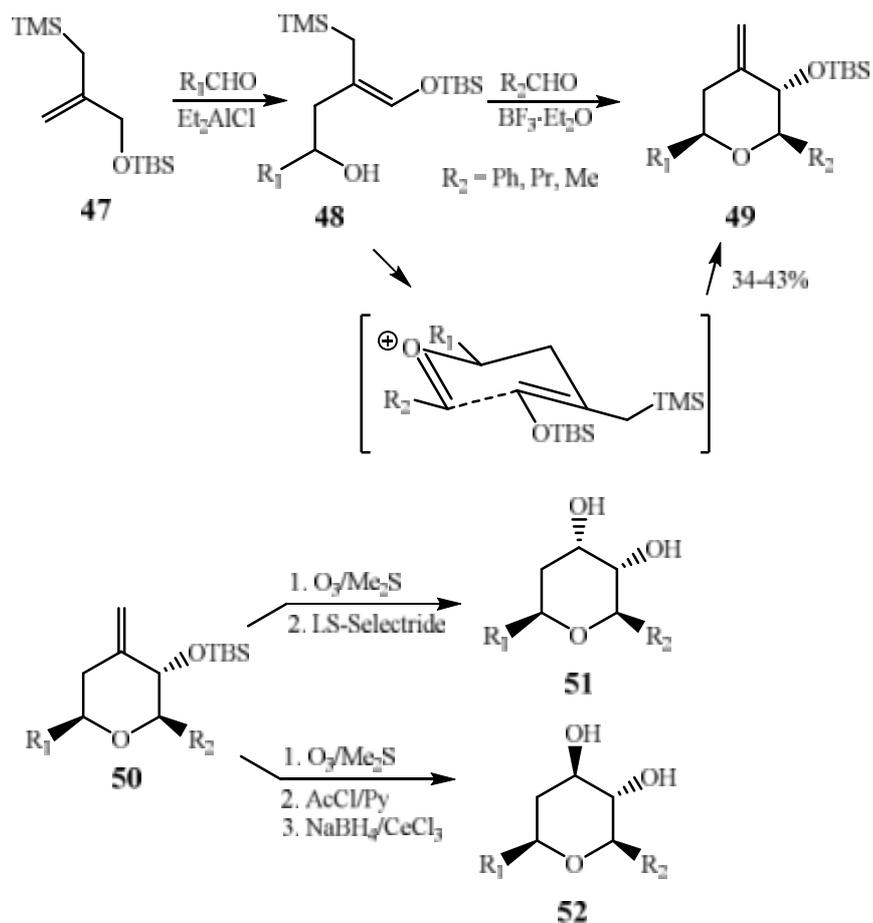
Схема 16



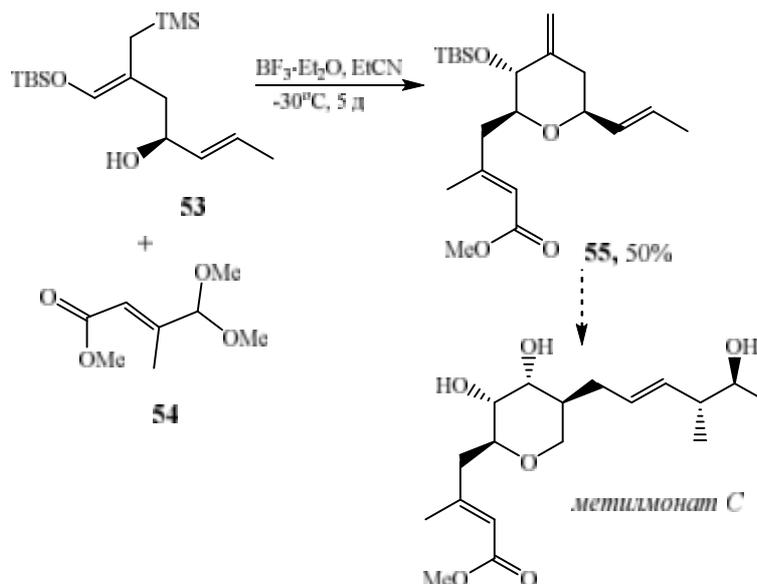
Стереоконтролируемое получение моно- и дигидроксилированных тетрагидропиранов через циклизацию по Принсу было разработано Марко в виде двух различных подходов. Первый подход заключался в

кислотнокатализируемой конденсации силиленолэфиров или карбаматов с альдегидом. Требуемый силил-*Z*-енолэфир **48** был получен Et_2AlCl -промотируемой еновой реакцией между аллилсилиновым эфиром и альдегидом [28]. Конденсация **48** с другим альдегидом в присутствии $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ приводила к единственному диастереомеру экзометилентетрагидропирана **49** (схема 17).

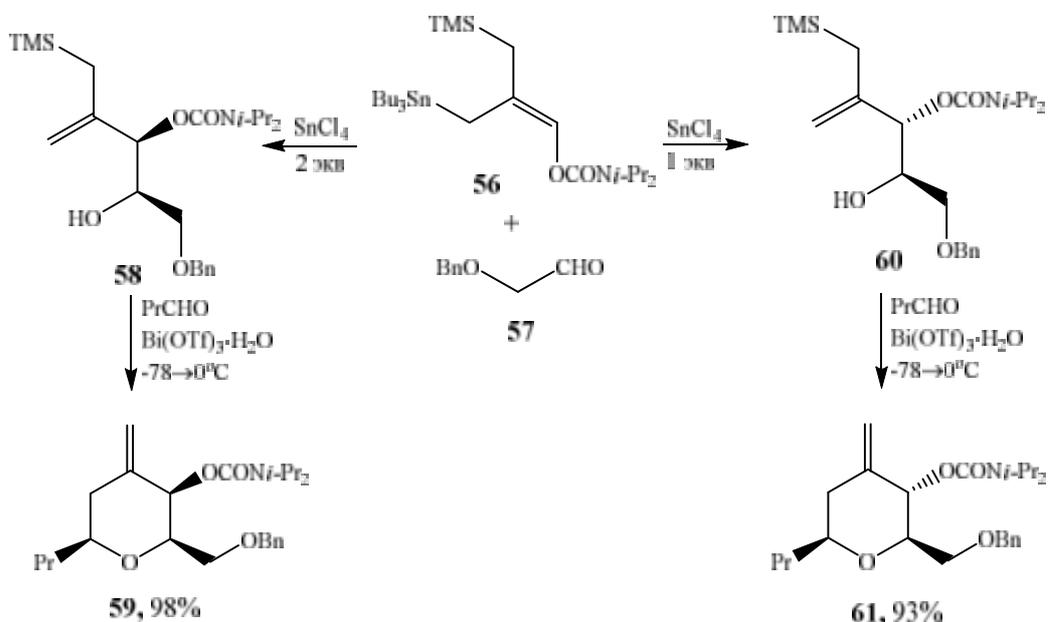
Схема 17



Такая же схема была использована для образования тетразамещенного пиранового кольца в синтезе природного антибиотика метилмоната С [29]. 2,6-*цис*-2,3-*анти*-тризамещенный тетрагидропиран **55** получен реакцией между энантионасыщенным силиловым *Z*-енолэфиром **53** и ацеталем **54** в присутствии эфирата трехфтористого бора (схема 18).



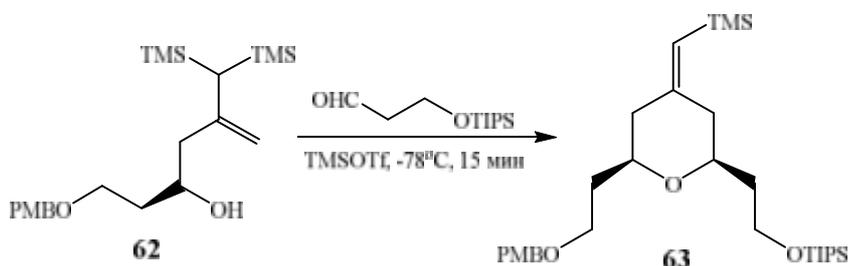
Второй подход Марко основывался на реакции функционализированных аллилстаннанов **56** с α -алкоксизамещенными альдегидами **57** в присутствии 1 и 2 экв. SnCl_4 [30]. Эти реакции протекали с высокой стереоселективностью и приводили к единственным гомоаллиловым спиртам **58** и **60** с высокими выходами (схема 19).



Ли была опубликована работа по синтезу А-цикла природного (-)-эксигуолида реакцией бис-силанового аллилового спирта и $\text{TIPSOCH}_2\text{CH}_2\text{CHO}$ в присутствии TMSOTf . Продуктом реакции являлся

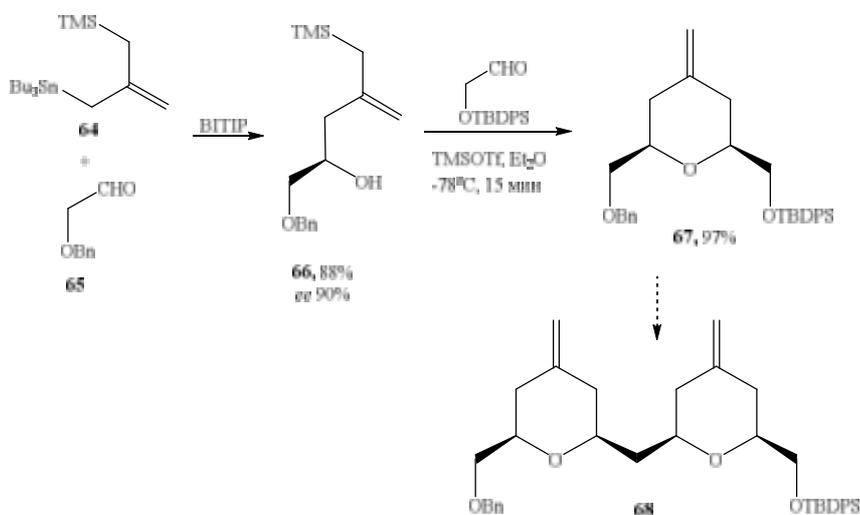
тризамещенный тетрагидрапирановый цикл **63**, содержащий экзоциклическую *Z*-винилсилановую группу [31] (схема 20).

Схема 20

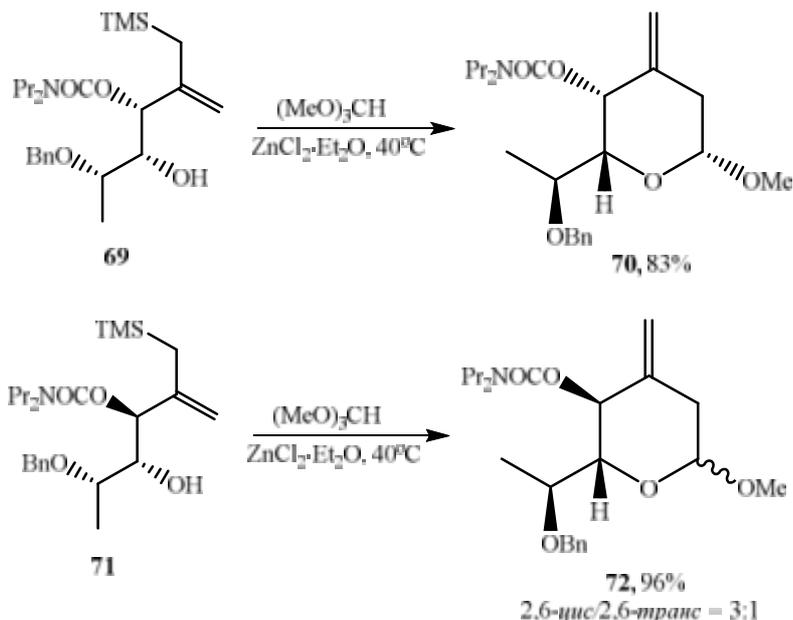


Предложенный Кеком [32] двухэтапный подход к 2,6-дизамещенным тетрагидропиранам состоял в асимметрическом аллилировании 2-силилметилаллилстаннана **64** с альдегидами в присутствии BINOL-тетраизопропоксида титана в качестве катализатора, и последующей циклизацией по Принсу в присутствии TMSOTf. Продуктами были энантиомерно чистые *цис*-2,6-дизамещенные тетрагидропираны (схема 21).

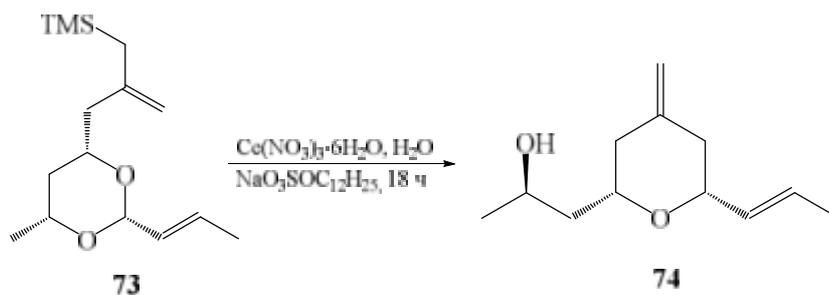
Схема 21



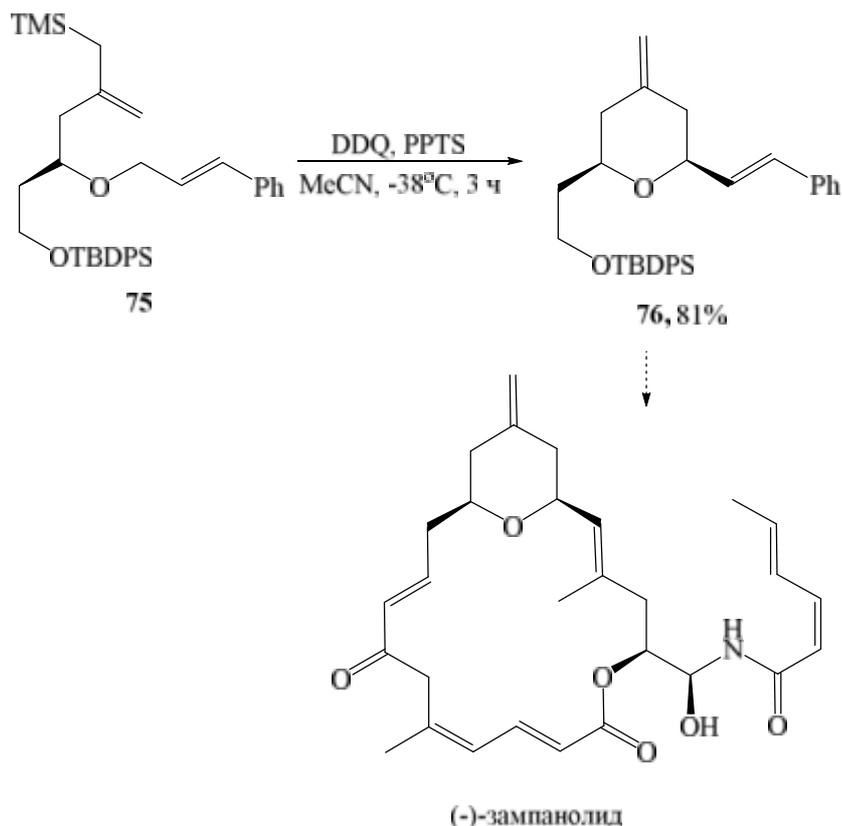
Для циклизаций могут быть использованы не только альдегиды, но и ацетали [33, 34]. Ключевой стадией в синтезе природного амфидинола, описанного Марко [35], является внутримолекулярная реакция между гомоаллилсилановым спиртом **69** и триметилортоформатом в присутствии хлорид цинка-диэтилового эфира. Стереоселективность такой циклизации зависела от конфигурации исходного гомоаллилсиланового спирта. Лучшие результаты получались при использовании *син,син*-спирта (схема 22).



Флореанциг [36] сообщал о циклизации по Принсу α,β -ненасыщенных ацеталей, содержащих аллилсилановый фрагмент в условиях катализа мицеллярными хлоридом скандия или гексагидратом нитрата церия (III) в воде (схема 23). Циклизация протекала очень эффективно внутри мицелл кислот Льюиса. При использовании энантиообогащенных аллилсиланов удавалось избежать рацемизации продуктов.



Альтернативой для чувствительных к кислой среде веществ может быть окислительная циклизация по Принсу. Например, в полном синтезе макроциклического зампанонида по Гошу [37] ключевой являлась стадия окислительной циклизации аллилового эфира **75** с образованием промежуточного 2,5-цис-тетрагидропиридила **76** (схема 24).

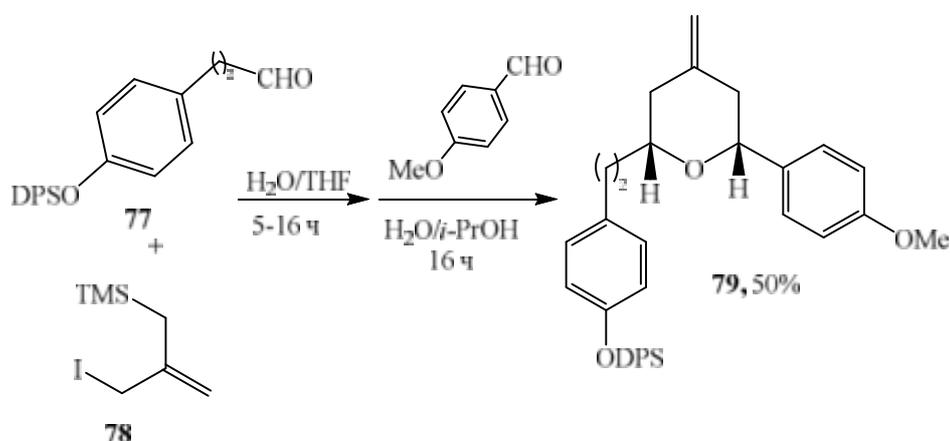


Майнеханом была опубликована работа по короткому синтезу природного центролобина, в которой использовался тандемный процесс аллилирования-циклизации по Принсу. Ключевым моментом этого метода является *in situ* генерирование гомоаллилсиланового спирта [38]. Последовательная реакция 2-силилметилаллил йодида **78** с двумя разными альдегидами в присутствии металлического индия дает несимметричные *цис*-2,6-дизамещенные тетрагидропираны **79** с неплохими выходами (схема 25). Было также показано, что состав растворителей и порядок добавления альдегидов оказывает существенное влияние на выход. Данный метод подходит для веществ, содержащих чувствительные к кислотам защитные группы.

Интересная каскадная последовательность реакций аллилирования, циклизации и внутримолекулярной реакции Фриделя-Крафтса была применена для синтеза трициклических каркасов для молекул с открытой цепью [39]. Последовательная реакция борил-замещенных аллилсиланов **80** с

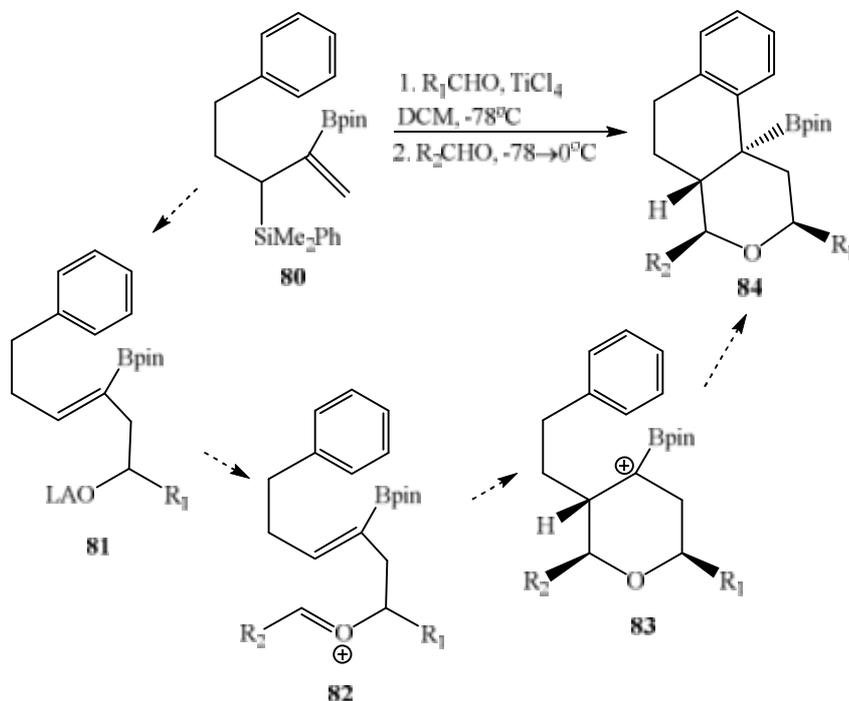
двумя различными альдегидами в присутствии TiCl_4 приводила к трициклическому продукту **84** с высокими выходами (схема 26).

Схема 25



Трансформация включала в себя аллилирование с образованием промежуточного гомоаллилового алкоксида **82**, последующую циклизацию по Принсу с образованием тетрагидропиранильного катиона, который циклизовался по фенильной группе.

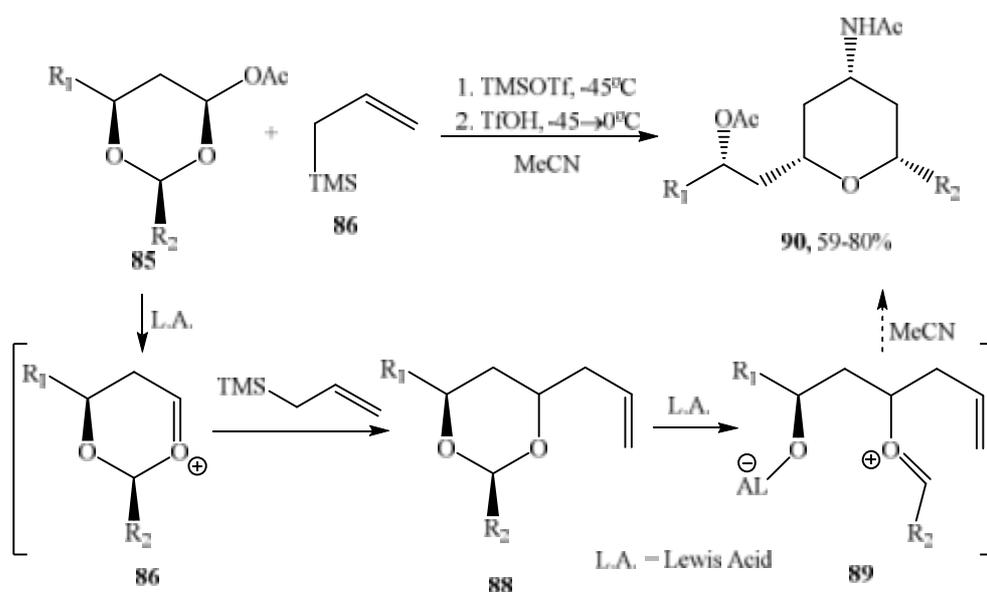
Схема 26



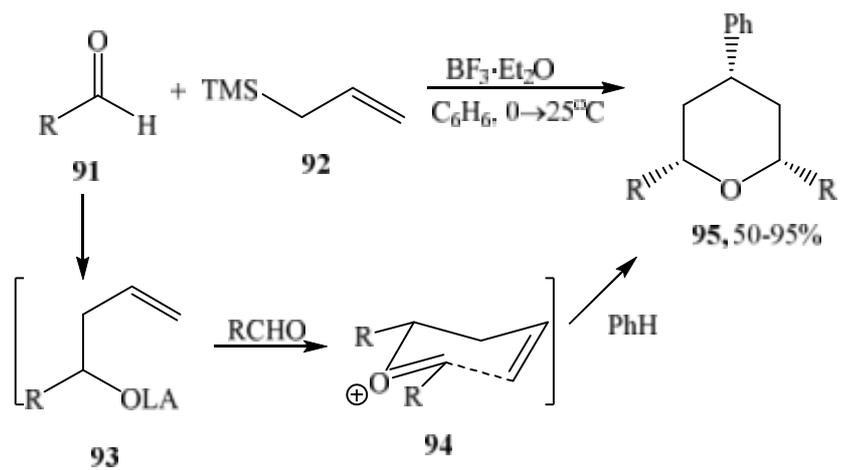
Ровисом [40] и др. [41] была исследована последовательная one-pot трансформация 4-ацетокси-1,3-диоксанов **85** с аллилсиланами реакциями Сакураи, Принса и Риттера. Первым этапом являлась ионизация наиболее

активного ацетального центра с образованием оксокарбениевого иона **87**, аллилируемого далее по Сакураи. Последующая ионизация второй ацетальной функции продолжалась 6-эндо циклизацией по Принсу. Образующийся тетрагидропиранильный катион присоединял ацетонитрил по Риттеру (схема 27). Данный метод позволял получить 2,6-дизамещенные 4-аминотетрагидропираны **90** в которых три новых стереоцентра генерировались в одной стадии с превосходным стереоконтролем. All-*cis*-расположение заместителей может быть объяснено образованием наиболее выгодной креслоподобной конформации тетрагидропиранильного катиона, в которой все заместители занимают экваториальные положения. Финальное присоединение нитрила по Риттеру соотносится с расчетами Альдера [12].

Схема 27



Такого же рода 2,4,6-тризамещенные all-*cis*-4-арилтетрагидропираны были синтезированы тандемной Сакураи/Принс/Фридель-Крафтс последовательностью реакций [42]. Механизм включает в себя начальную кислотно катализируемую реакцию Сакураи между альдегидом **91** и аллилсиланом **92** с образованием гомоаллилового алкоксида **93**. Этот интермедиат претерпевает циклизацию Принса в присутствии избытка альдегида и образует вторичный тетрагидропиранильный катион **94**, который в итоге атакуется арильным нуклеофилом (схема 28).

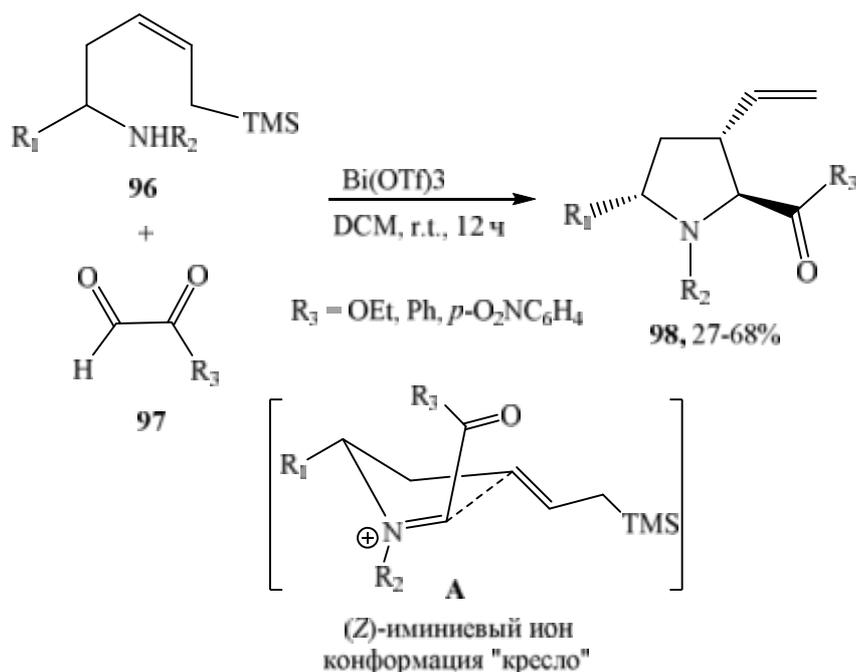


1.3. Синтез азациклов силил-Принс циклизацией

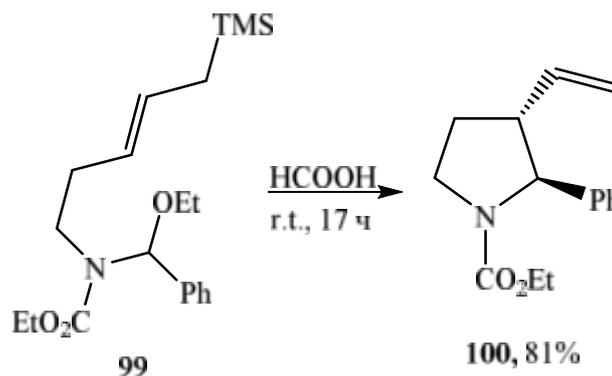
1.3.1. Синтез пирролидинов

В литературе не так много примеров построения пирролидинов силил-аза-Принс циклизацией. Мор [43] описывал стереоселективный синтез пирролидинов кислотнo-катализируемой циклизацией гомоаллилсиланаминов. Обработка таких аминов α -карбонилальдегидами в присутствии $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ приводит к предполагаемым пирролидинам с хорошим выходом и нужной стереохимией. Этот метод работает для бензил- или алкиламинов и требует присутствия активированных альдегидов. Автор предполагает креслоподобное промежуточное состояние **A** в котором и аллилсилан и α -заместитель амина находятся в экваториальном положении, а иминиевый ион в *Z*-конфигурации (схема 29).

Схема 29

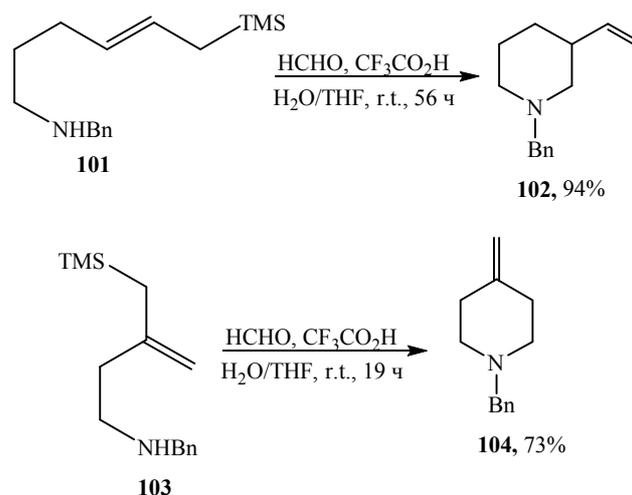


Спекамп [44] получал *транс*-2,3-дизамещенные пирролидины **100** силил-аза-Принс циклизацией из α -этоксиаминов. Реакция протекала с высоким выходом единственного продукта при использовании кислот Брэнстеда (муравьиная кислота) или Льюиса (SnCl_4 , Et_2AlCl ; схема 30).



1.3.2. Синтез пиперидинов

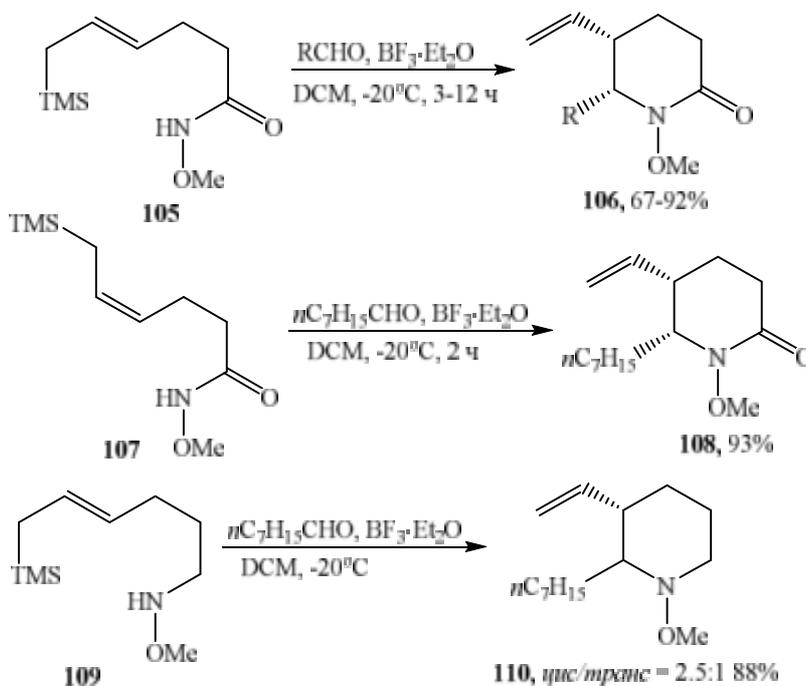
Более распространены публикации, посвященные использованию аллилсиланаминов в синтезе шестичленных азациклов. Одним из примеров служит публикация Грико [45], посвященная получению пиперидинов через аза-Принс циклизацию. Он использовал двухкомпонентный метод, в котором гомоаллилсиланбензиламины **101** и **103** трансформировались в соответствующие 3-винил- **102** или 4-метиленпиперидины **104** через конденсацию с формальдегидом в присутствии трифторуксусной кислоты (схема 31).



Чида в своей работе [46] использовал алкениламины для получения иминиевых ионов. Особенностью трансформации является необходимость присутствия метоксильной группы в исходном N-метоксиамине для

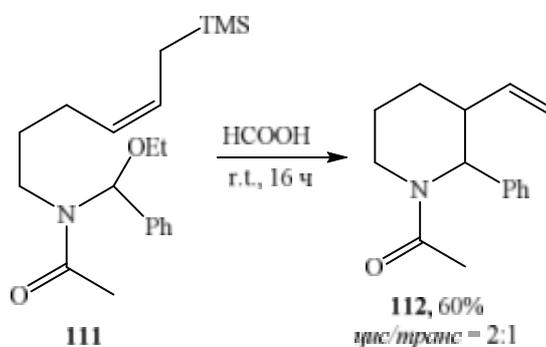
повышения нуклеофильности амидной группы. $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ -катализируемая конденсация с альдегидами дает *цис*-5,6-дизамещенные пиперин-2-оны **106**, **108**, **110** с хорошими выходами и отличной дистереоселективностью (схема 32).

Схема 32



Так же, но при использовании однокомпонентного подхода, были получены 2,3-дизамещенные пиперидины **112** кислотнокатализируемой циклизацией бис(гомоаллил)ациламинов [47]. В этом случае иминиевый ион генерируется *in situ* из исходного α -этоксиамина. Продуктом является смесь 2:1 *цис/транс*-изомеров (схема 33).

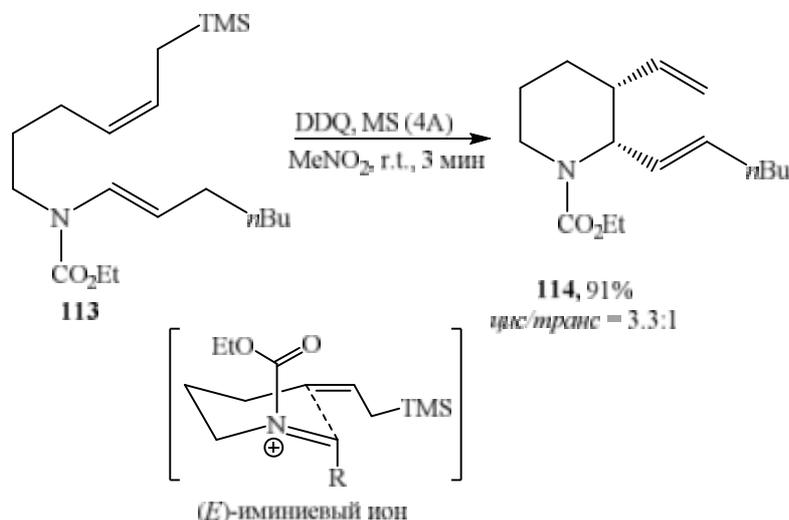
Схема 33



Другой подход однокомпонентного метода заключается в окислительной генерации иминиевого иона. Флореанциг [48] разработал

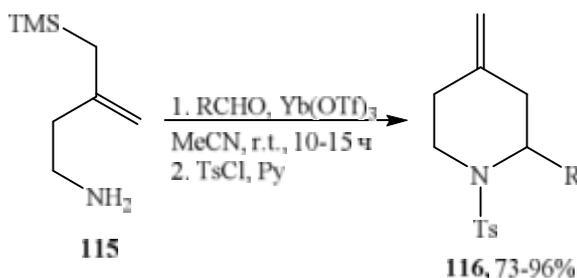
окислительную аза-Принс циклизацию аллилсилилвиниламинов под действием DDQ. Интересно, что геометрия аллилсилана оказывает существенное влияние на стереохимию продукта (схема 45).

Схема 34



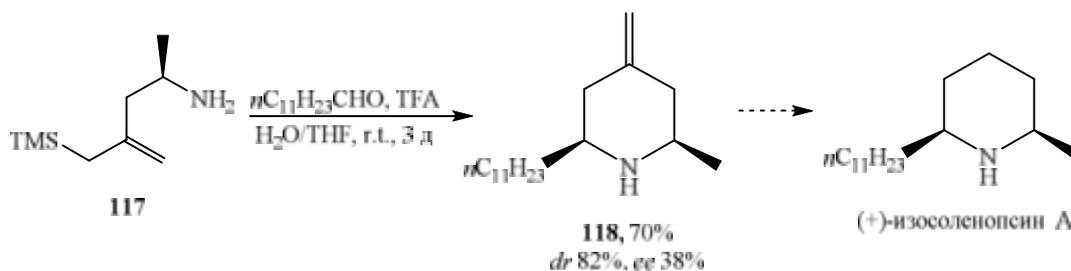
Фурман [49] изучал силил-аза-Принс циклизацию незамещенного гомоаллилового амина. Реакции между первичными аминами **115** и различными арил-, винил- или алифатическими альдегидами в присутствии Yb(OTf)₃, с последующим тозилированием приводили к N-тозилпиперидинам **116** с высокими выходами (схема 35).

Схема 35



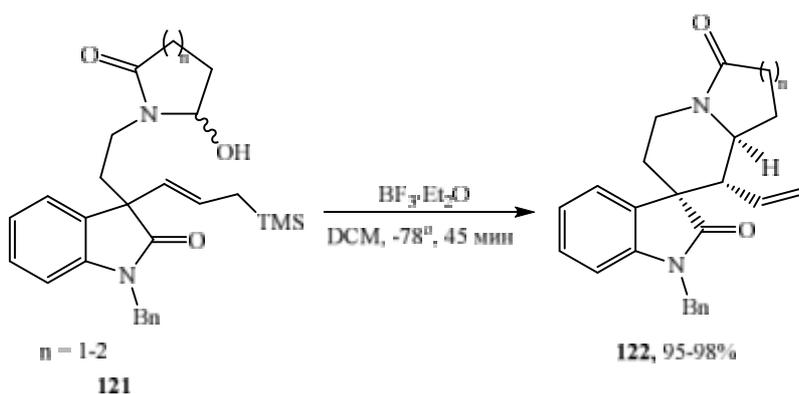
Ремисон [50] описывал подобные реакции с энантиомерно обогащенными первичными гомоаллиловыми аминами в присутствии TFA. Продуктами являлись *цис*- и *транс*-2,6-дизамещенные пиперидины **118** с хорошей диастереомерной чистотой (>82% *цис*-изомера). Этот метод использовался в синтезе алкалоида (+)-изосоленопсина А (схема 36).

Схема 36



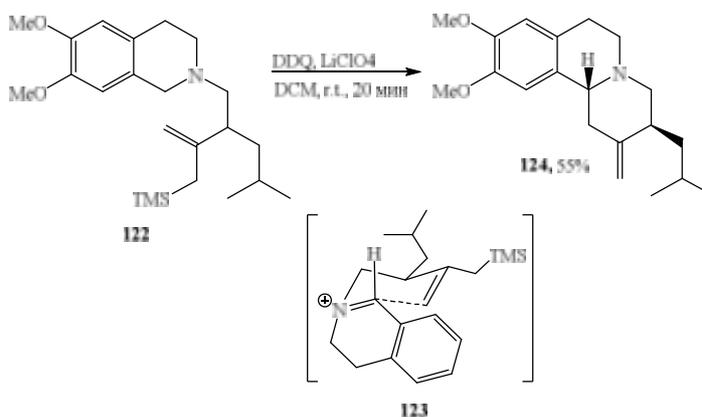
Силил-аза-Принс циклизация может применяться и для получения азабициклов. Один из вариантов однокомпонентного способа использовался Такемото [51] в синтезе тетрациклических спирооксиндолов. Обработкой циклического α -гидроксиамида **120** $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ получали иминиевый ион *in situ*, который захватывался аллилсиланом. Циклизация проходила с образованием единственного изомера **121** (схема 37).

Схема 37



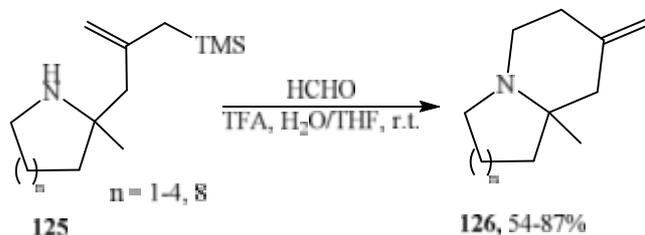
Мин в своей работе [52] использовал похожий метод, но с применением окислительного генерирования иминиевого иона **123** (схема 38).

Схема 38



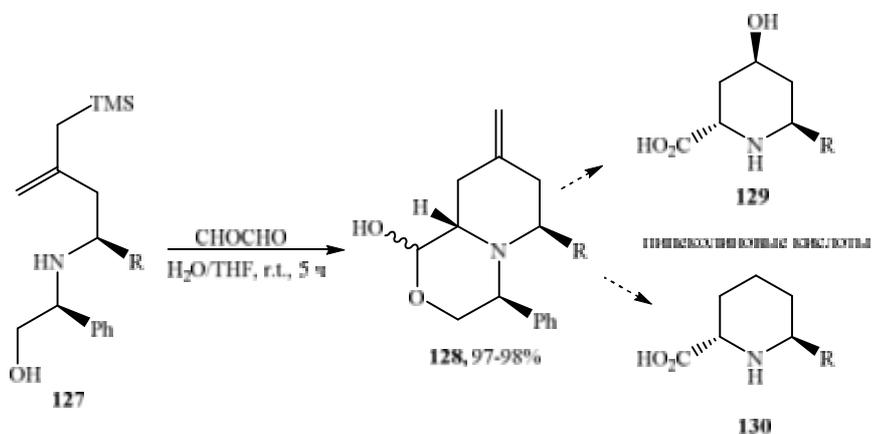
Канг [53] получал 1-азабицикло[*n*.4.0]алканы **126** реакцией между циклическими аллилсилиламинами и формальдегидом в присутствии TFA (схема 39).

Схема 39



Другой подход в построении азабициклов базируется в использовании бис(электрофил)альдегидов. Пашот [54] разработал хороший метод синтеза пипеколиновых кислот **129** и **130** из хиральных аллилсилан β-аминоспиртов **127** и глиоксаля. Двойная конденсация бис(нуклеофил)аминоспирта с глиоксалем приводила к промежуточному полуацетальному иминиевому иону, который захватывался аллилсианом с образованием бициклического продукта с экзоциклической двойной связью (схема 40).

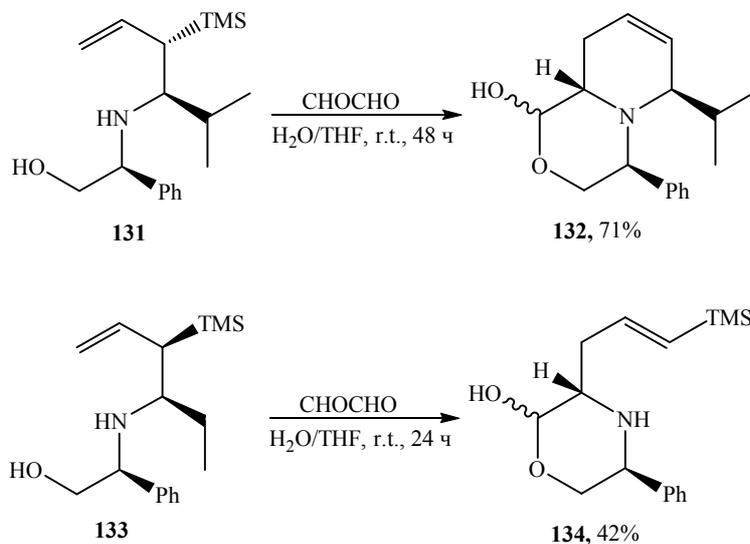
Схема 40



Получение аналогичного бициклического продукта, содержащего эндоциклическую двойную связь, провели, используя интернальное аллилсилановое производное [55]. Авторами отмечено, что конфигурация исходного аллилсилана оказывает влияние на тип продукта. Так, конденсация между глиоксалем и аллилсилановым спиртом **131** с транс-расположением силанового фрагмента и α-заместителя приводит к бициклу

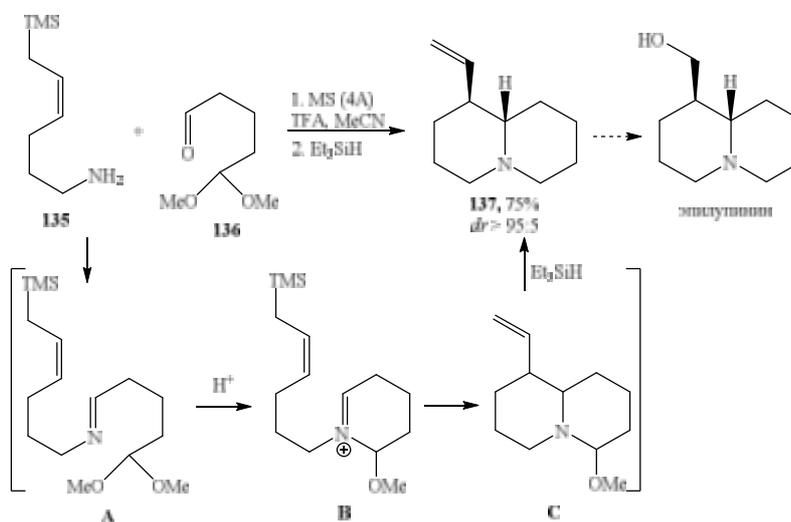
132, тогда как *син*-аллилсилановые спирты **133** дают моноциклические производные **134** (схема 41).

Схема 41



Мартин [56] разработал полезный метод получения замещенных хинолизидинов и индолизидинов через тандемный процесс, в котором три группы участвуют в образовании конечного продукта. Конденсация аллилсилиламина **135** с монозамещенным диальдегидом **136** образует промежуточный имин **В**, который подвергается каскадному превращению при обработке TFA. Добавление в реакцию Et₃SiH приводит к единственному стереоизомерному индолизидину **137**, который может быть легко трансформирован в алкалоид эпилупинин стандартными методами (схема 42).

Схема 42



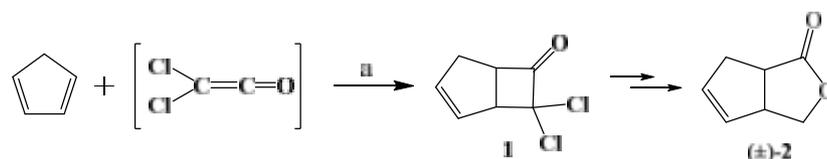
ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

2.1. Функционализация двойной связи по реакции Принса производных [2+2]-циклоаддукта дихлоркетена с цикlopентадиеном

2.1.1. Синтез 7,7-дихлоробикакло[3.2.0]гепт-2-ен-6-она

Легкодоступный в мультиграммовых количествах [2+2]-циклоаддукт цикlopентадиена с *in situ* генерируемым дихлоркетеном ($\text{Cl}_2\text{CHCOCl} + \text{Et}_3\text{N}$ или $\text{Cl}_3\text{CCOCl} + \text{Zn}$) привлек наше внимание как возможный объект для оптического расщепления по следующим причинам. Во-первых, было важно наличие в структуре сильно напряженного и активированного *гем*-дихлорфункцией фрагмента циклобутанона, способного к дециклизации с разрывом связи $\text{C}(\text{O})-\text{CCl}_2$ при действии нуклеофильного характера «источников хиральности», и во-вторых, диастереомерные продукты дециклизации после гидратации *гем*-дихлоридного заместителя могли привести к легко разделяющимся кристаллизацией или хроматографией бициклам.

Схема 1



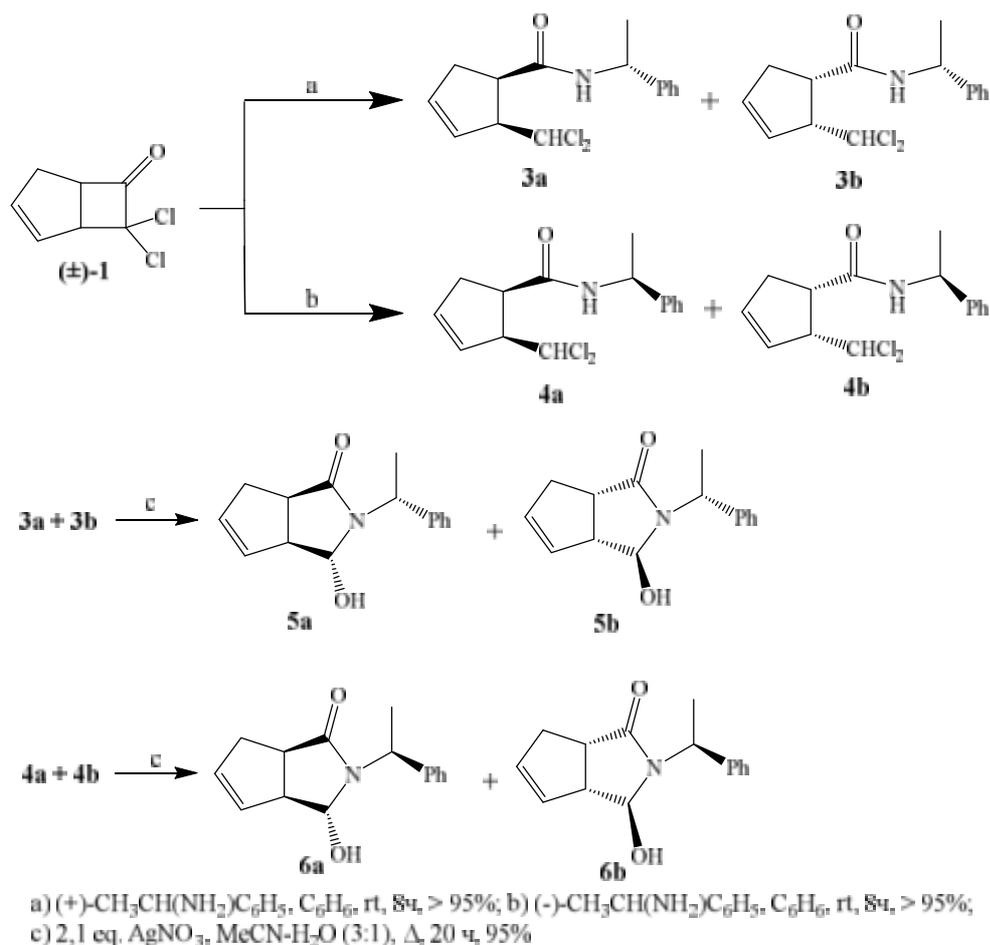
a) Et_3N , hexane, rt, 4ч, 70%

2.1.2. Синтез (±)-3,3a,6,6a-тетрагидро-1H-циклопента[c]фуран-1-онов и их предшественников

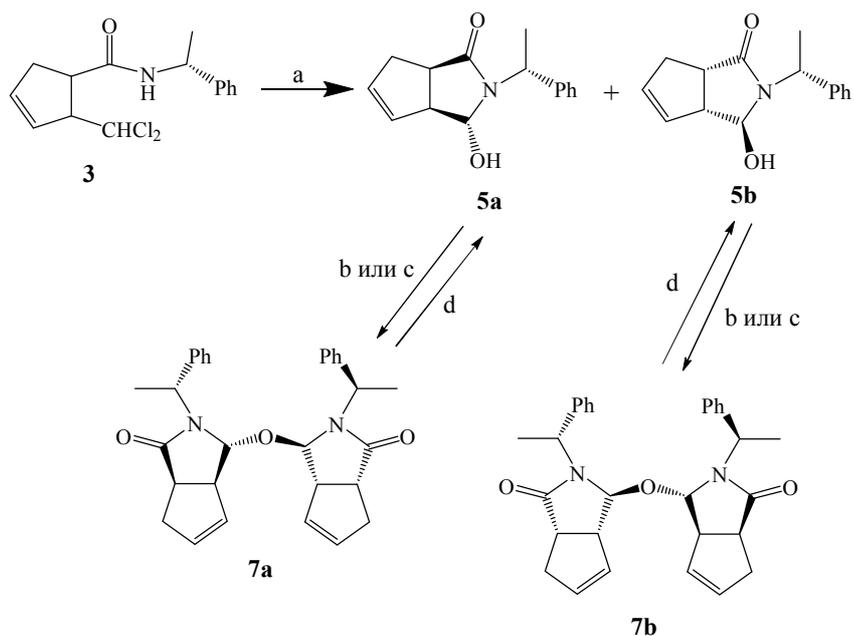
На основе бицикла **1** нам удалось разработать практичный путь синтеза энантиомерных аминалей **5** и **6** (схема 2) для последующего получения (±)-**2**. Для расщепления циклобутананового фрагмента в **1** был использован доступный хиральный вспомогательный агент (+)- или (-)- α -метилбензиламина [57]. Реакции **1** с аминами протекали гладко при комнатной температуре и привели с высокими выходами к диастереомерным амидам **3a,b** и **4a,b**. Гидролиз *гем*-дихлорметильной группы в амидах **3** и **4**

осуществили действием AgNO_3 в кипящем водном MeCN . При этом наблюдалось медленное превращение соединений **3** и **4** в бициклические лактам-аминалы **5a**, **5b** и **6a**, **6b**. Самым важным на этой стадии оказалось то, что в каждой из полученных диастереомерных пар их составляющие по ТСХ имели заметно различающиеся значения ΔR_f и были легко разделены колоночной хроматографией на SiO_2 .

Схема 2

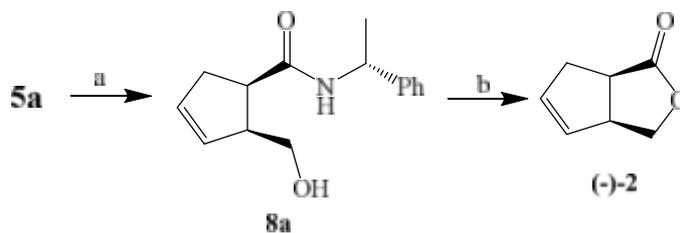


Для превращения дигалогензамещенных соединений **3** в альдегиды были использованы доступные реагенты $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, BaO или NaHCO_3 [58]. В случае гидролиза с каталитическими количествами PdCl_2 наряду с ожидаемыми продуктами **5** происходила быстрая самоконденсация с образованием **7**. Подобное превращение также происходило при упаривании растворов индивидуальных соединений **5a** и **5b** при пониженном давлении и нагревании до 60°C (схема 3).



a) NaHCO_3 , MeCN/ H_2O , Δ , 93-95%; b) 0.1 eq. PdCl_2 /MeCN/ H_2O , Δ , 2 ч, 98%;
 c) 60°C / 20 мин; d) 0.1 eq. $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, THF/ H_2O , Δ , 5 ч, 95%.

Гидролитическое расщепление амидов **5** и **6** явилось серьезной проблемой. В стандартных условиях кислотного и щелочного гидролизом они оказались инертны. Расщепить аминальный цикл удалось борогидридным восстановлением **5a** (схема 4) в среде диоксан-вода при кипячении с образованием амидоспирта **8a**. Кислотной обработкой последнего была получена целевая структура (-)-**2**. Аналогичными превращениями из **5b** был синтезирован лактон (+)-**2**.

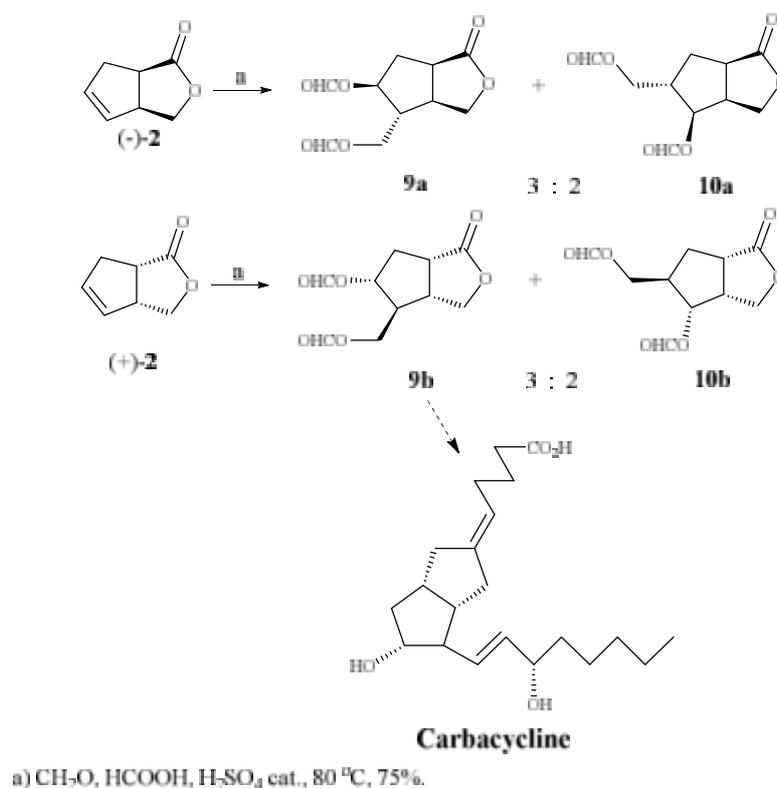


a) NaBH_4 , dioxane/ H_2O , (5:1), Δ , 5ч, 90%; b) $9\text{N H}_2\text{SO}_4$ /dioxane, (1:2), Δ , 4ч, 88%.

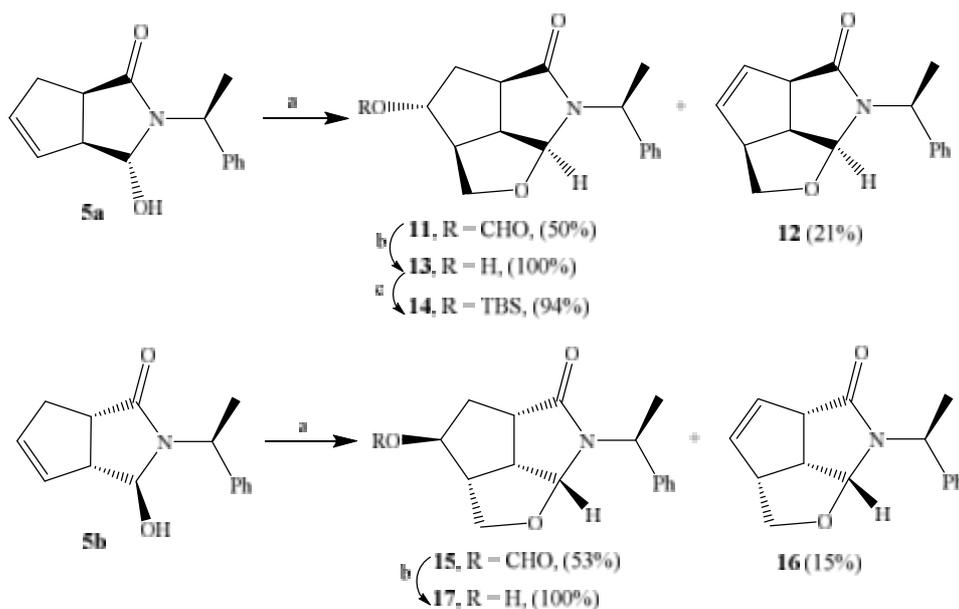
2.1.3. Реакция Принса (\pm)-3,3а,6,6а-тетрагидро-1H-циклопента[с]фуран-1-онов и их предшественников

Мы изучили реакции (-)-**2** и (+)-**2** с формальдегидом в муравьиной кислоте в жестких условиях [59] (схема 8). В результате с хорошими выходами были получены смеси диформиатов **9a+10a** и **9b+10b** [60]. Из них **9b** и **9a** могут быть использованы в синтезе карбааналогов простациклина – карбациклина [61] и его энантиомера соответственно.

Схема 5



Для развития данного подхода и в расчете на больший стереоконтроль в данную реакцию были вовлечены непосредственные предшественники лактонов, описанные выше: лактам-аминалы **5** и амидоспирт **8a** [62]. При экспериментальной проверке реакция Принса каждого из бициклических олефинов **5a** и **5b** в кипящей 99%-ной муравьиной кислоте, содержащей 20-50 эквивалентов параформа при катализе концентрированной H_2SO_4 , привела к парам трициклических аминалей **11**, **12** и **15**, **16** с выходами 50-53% и 15% соответственно (схема 6). Мажорные блоки **11**, **15** и минорные **12**, **16** легко делимы колоночной хроматографией на силикагеле.



Формиаты **11** и **15** щелочным гидролизом были переведены в спирты **13** и **17** соответственно, с количественными выходами, далее спирт **13** трансформировали в TBS-производное **14**. Указанная *S*-конфигурация аминального центра в **11-17** принята с учётом данных для **5a**, **5b** и модельного соединения **18**, где аминальный протон взаимодействует с *цис*-вицинальным мостиковым протоном с $J_{1,2}$ равной приблизительно 7 Гц [63]. Дублетный сигнал аминального протона в трициклах **11-17** обнаруживается с J 6,5-7 Гц в области 5.0-5.5 м.д. Напротив, в бициклах **5a** и **5b** константа расщепления аминального протона составляет около 3 Гц, что указывает на *транс*-ориентацию vicinaльных протонов [57]. В случае *цис*-ориентации упомянутых протонов, например в соединении **10**, значение $J_{1,2}$ заметно больше и составляет примерно 7 Гц [63]. Строение одного из представителей трициклов, а именно TBS-эфира **14** подтверждено также NOESY экспериментом (Рис. 1).

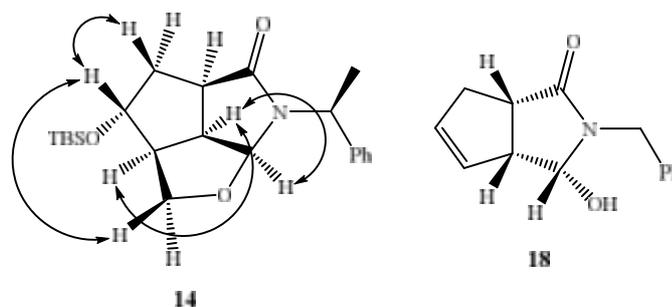
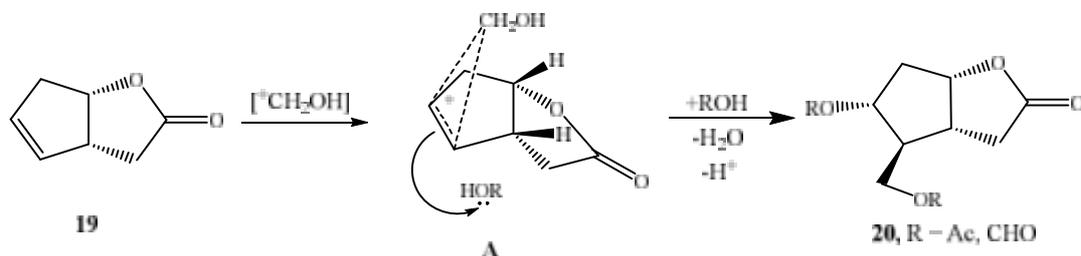


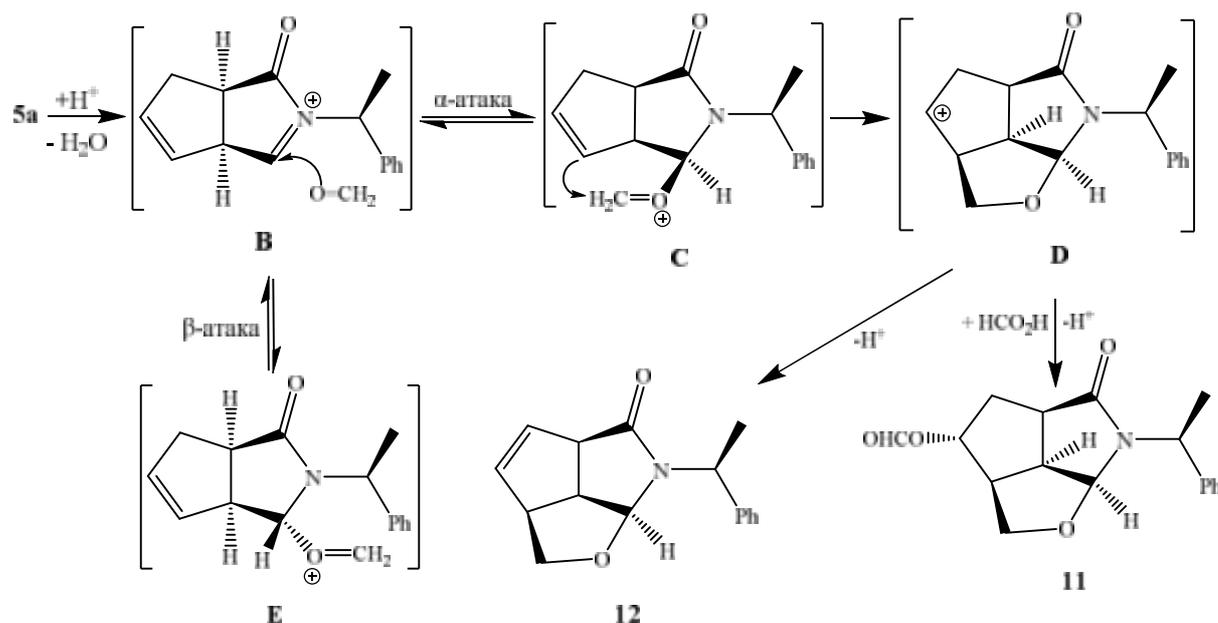
Рис. 1. Характеристичные NOESY корреляции соединения **14**.

Касательно возможных путей образования трициклов **11-17** можно отметить следующее. Как известно, реакция Принса лактона Грико **19** с параформом в AcOH [64] или HCO_2H [65] протекает через оксокарбениевый интермедиат **A** (схема 7). Здесь образованию **A** предшествует атака двойной связи $19^+ \text{CH}_2\text{OAc}(\text{CHO})$ с пространственно незатрудненной β -стороны и последующая за этим атака нуклеофила из α -области также региоселективна и направлена на менее заслоненное положение. Все это и обеспечивает высокую стерео- и регио- селективность в функционализации **19** по Принсу.

Схема 7



В отличие от **19** в функционализации бициклических аминалей **5a** и **5b** атакующий двойную связь оксокарбениевый интермедиат не «обособленный», а связан с аминальным центром. Реакция протекает через оксокарбениевый ион **B**, который образуется *in situ* из гемиаминаля. Ниже на примере гемиаминаля **5a** дан предположительный маршрут образования трициклов **11** и **12** (схема 8).



Генерируемый из **5a** ацилиминиевый катион **B** присоединяет CH_2O , давая оксокарбениевый катион **C**. Хотя в **B** катионный центр плоский и допускает подход CH_2O с обеих сторон и генерирование **C** и **E**, тем не менее, в итоге образуется только **D** в результате «кооптирования» CH_2O из пространственно затрудненной α -области **C**. Стабилизация **D** достигается присоединением внешнего нуклеофила (HCO_2H) из β -области, а также выбросом H^+ с образованием формиата **11** и олефина **12** соответственно. Согласно моделям, в случае атаки CH_2O ацилиминия **B** из β -области образующийся оксокарбениевый катион **E** из-за пространственной недоступности двойной связи не способен к внутримолекулярной циклизации и в равновесии через **E** превращается в **C**. Можно сказать, что здесь имеет место достаточно редкий пример контроля продуктообразованием [66]. По обсуждаемым реакциям Принса бициклов **5a** и **5b**, прежде всего, хотелось бы отметить высокую стереоселективность, что обеспечивается подходом связанного с аминальным центром оксокарбения к двойной связи исключительно с вогнутой стороны бицикла (см. **C**) с образованием *all-cis* трицикла **D**. Как уже отмечалось, внутримолекулярная циклизация **E** с выпуклой стороны бицикла из-за стерических ограничений не возможна. Участие соседней группы, т.е. аминального гидроксила

бициклов **5a**, **5b** в «обеспечении» селективности функционализации двойных связей заключается в региоселективности генерирования карбониевого центра, а именно на аминальном атоме углерода. Последующая за этим стадия циклизации стереоселективна вследствие контроля «продуктообразованием». Более показательный вариант участия соседней группы в реакции Принса продемонстрирован нами на примере функционализации соединения **8a**. В типовых условиях (CH_2O , CO_2H , кислотный катализ, кипячение) реакция Принса амидоспирта **8a** привела к двум основным бициклам **21** и **22** (схема 9).

Схема 9

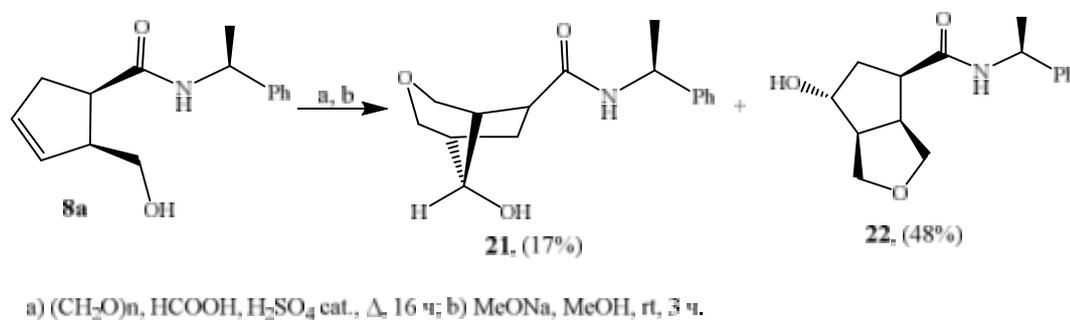
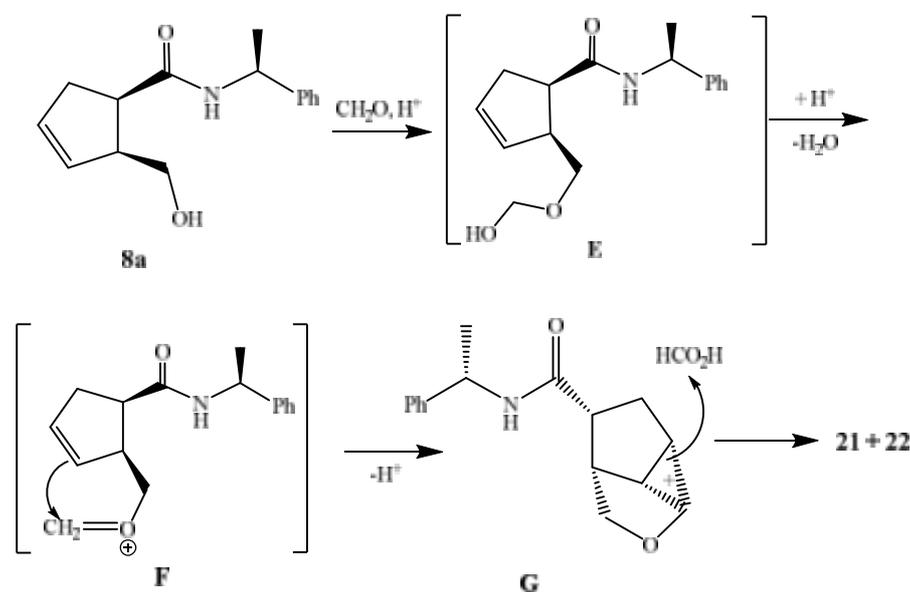


Схема 10



В этом случае из «первичного» полуацетала **E** (схема 10) дегидратацией образуется подобный ранее рассмотренным оксокарбениевый интермедиат **F**, для которого возможны два варианта атаки нуклеофила, приводящие после щелочной обработки к бициклам **21** и **22** соответственно.

Структура амидоспирта **21** была подтверждена спектрами ЯМР ^1H и ^{13}C , а также данными 2D-спектроскопии. В спектрах NOESY соединения **21** обнаружены взаимодействия атомов H-8 с H-4 и H-2 подтверждающими указанную конфигурацию для C-8 (рис. 2).

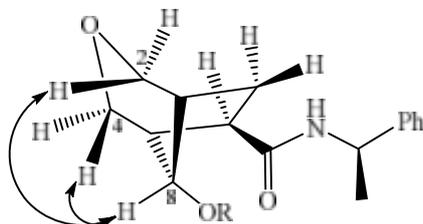


Рис. 2. Характеристичные NOESY взаимодействия соединения **21**.

Таким образом, бимолекулярные циклизационные превращения неперделных аминалей **5** и спирта **8a** с формальдегидом по Принсу в кипящей муравьиной кислоте протекают по различающимся путям. Если в **8a** реализуется вариант направляемой OH-группой регио- и стереоселективного формирования циклов пирана и фурана, то в случае аминалей **5a** и **5b** роль гидроксильной группы сводится к первоочередному генерированию катионного центра только в аминальной позиции. Дальнейшая судьба этого карбокатиона и образующегося из него оксокарбениевого иона связаны пространственной доступностью атакующей двойной связи, тем самым осуществляется «контроль продуктообразованием».

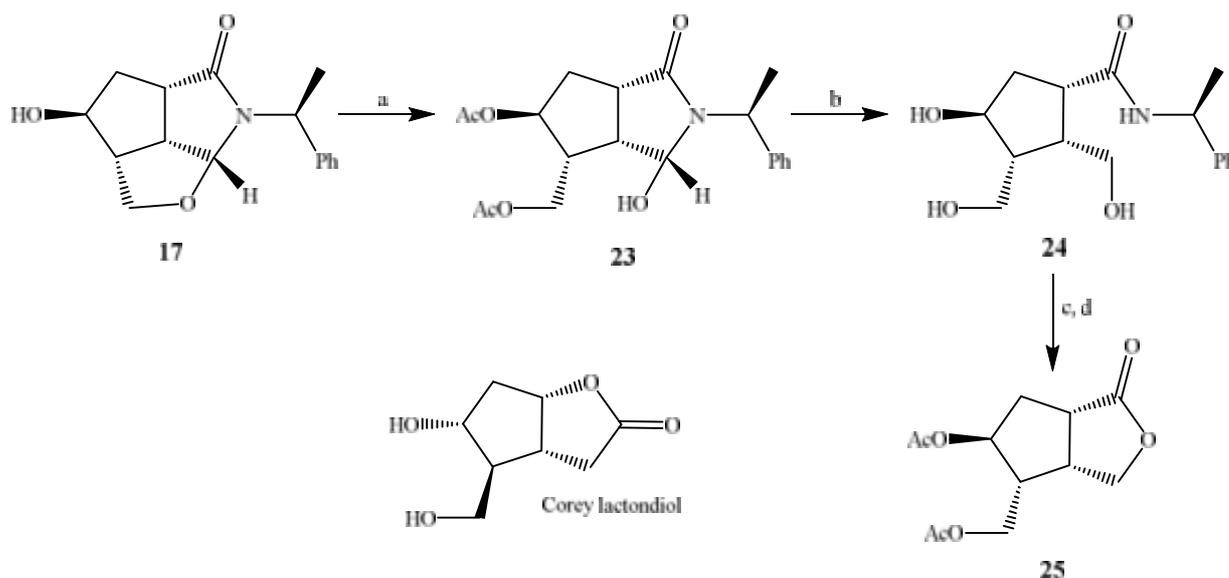
2.1.4. Синтез ((3aR,4R,5S,6aS)-5-ацетокси-1-оксогексагидро-1H-циклопента[c]фуран-4-ил)метил ацетата

Полученные хиральные би- и трициклы могут быть дециклизованы и использованы в направленном синтезе биоактивных циклопентансодержащих природных соединений и других объектов.

Один из таких вариантов был продемонстрирован на примере трициклического спирта **17** [67]. Попытки удаления источника хиральности в жёстких условиях кислотного и щелочного гидролиза амидов, а так же дебензилирования действием гидрогенолиза (H_2 , Pd/C) были безуспешными. Видимо, чашеобразное строение соединения **17** с фенилэтильным

заместителем при атоме азота создавало серьезные пространственные затруднения. Успешное расщепление цикла в соединении **17** произошло в условиях ацетоллиза ($\text{Ac}_2\text{O}-\text{Et}_2\text{O}\cdot\text{BF}_3$), и с выходом 73% был получен диацетат **23**. Далее, используя эффект содействия соседней группы, мы попытались превратить диацетат **23**, в котором возможна активация амидного карбонила соседней группой OH, в триол **24**. Кислотный гидролиз триоламида **24** с последующим ацилированием образующегося лактондиола привёл к диацетату **25** (схема 11). Структура последнего представляет собой стерео- и региоизомер лактондиола Кори – известного предшественника в синтезе многих циклопентаноидов. Таким образом новый лактон **25** представляет собой многоцелевой хиральный блок, перспективный для использования в синтезе изопростанов, карбациклинов, карбануклеозидов и их аналогов.

Схема 11



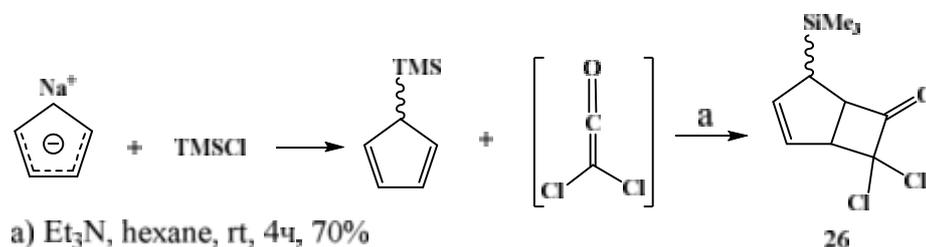
a) $\text{Ac}_2\text{O}/\text{Et}_2\text{O}\cdot\text{BF}_3$, 20 °C, 5 ч, 73%; b) NaBH_4 , $\text{H}_2\text{O}/1,4\text{-dioxane}$, Δ , 8 ч, 86%; c) H_2SO_4 , $\text{H}_2\text{O}/1,4\text{-dioxane}$, Δ , 5 ч; d) $\text{Ac}_2\text{O}/\text{Py}$, 0°C, 3 ч, 90 % (2 steps).

2.2. Реакция Принса (3a*S*,6*S*,6a*R*)-6-(триметилсилил)-3,3a,6,6a-тетрагидро-1*H*-циклопента[с]фуран-1-она и исследование синтетического потенциала продуктов

2.2.1. Синтез (±)-6-(триметилсилил)-3,3a,6,6a-тетрагидро-1*H*-циклопента[с]фуран-1-онов

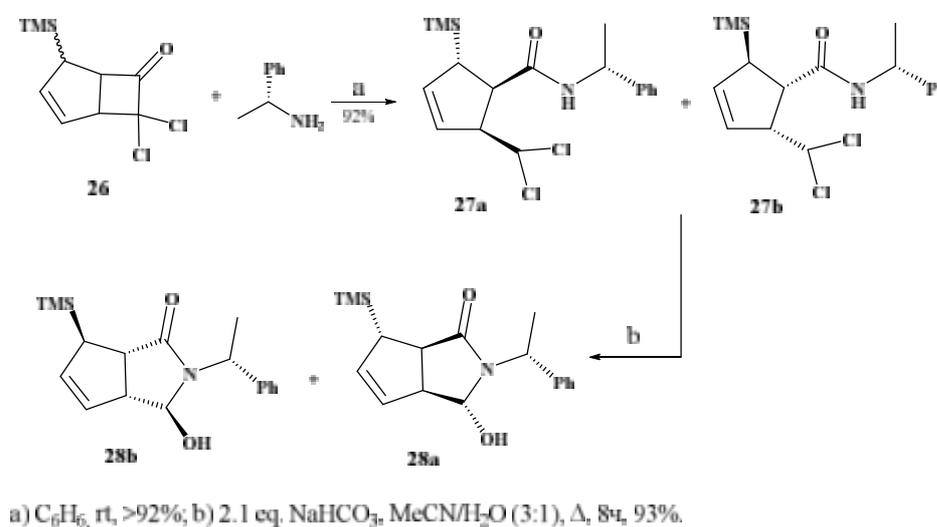
Следующим представителем бициклов, который был испытан в оптическом разрешении через диастереомерные пары, стал аддукт **26** [68] (схема 12).

Схема 12



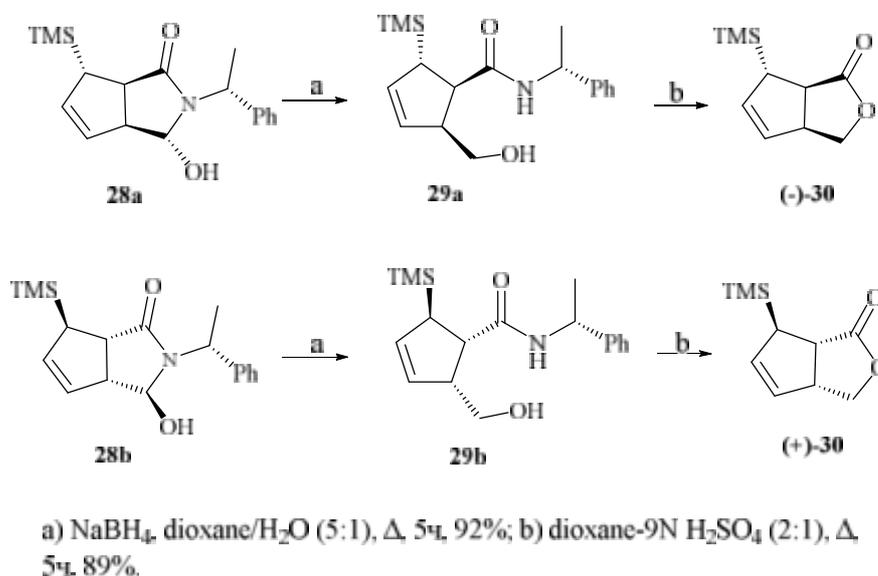
Ключевые моменты подхода: а) раскрытие дихлорциклобутанового кольца **26** (+)- α -метилбензиламином с получением диастереомерных амидов **27**; б) превращение **27** в легкоразделимые простой хроматографией на SiO₂ бициклические аминалы **28**. Каждый из полученных аминалей **28a** и **28b** энантиомерно чист и представляет собой стерически менее затрудненный *экзо*-эпимер. В отнесениях характеристичным в спектре ЯМР ¹H является дублетный сигнал 3-Н при 5.08 м.д. с $J_{3,3a} = 4.0$ Hz (схема 13).

Схема 13



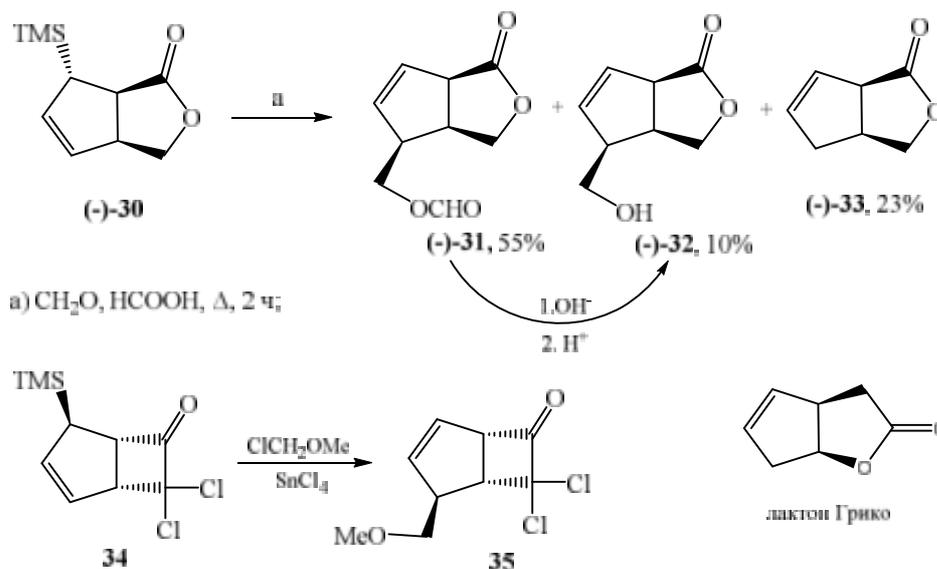
Полученные индивидуальные диастереомеры **28a** и **28b** после боргидридного восстановления в кипящем водном диоксане и последующего кислотного гидролиза гидроксиамидов **29a** и **29b** были превращены в энантиомерные цикlopентеновые блоки **(+)-30** и **(-)-30** (схема 14).

Схема 14



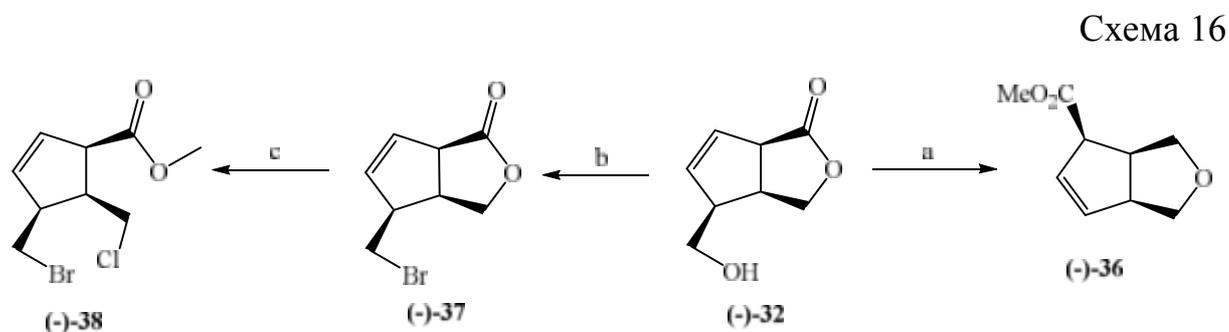
2.2.2. Реакция Принса (3a*S*,6*S*,6a*R*)-6-(триметилсилил)-3,3a,6,6a-тетрагидро-1*H*-циклопента[с]фуран-1-она

Один из возможных вариантов использования **(-)-30** в создании тризамещенных хиральных цикlopентанов – это использование потенциала аллилсилана, в частности введение заместителя электрофильным $\text{S}_{\text{E}}2'$ -замещением силановой группы [69, 70]. С этой целью была проведена реакция Принса **(-)-73** с формальдегидом в 99%-ной HCOOH в присутствии $\text{H}_2\text{SO}_{4(\text{cat})}$ при 80 °C [71]. Эта реакция протекала достаточно быстро и гладко с образованием смеси соединений **31+32+33**, которую обрабатывали MeONa в MeOH и, после подкисления и хроматографической очистки, получали легкоразделимые на SiO_2 спирт **(-)-32** и продукт протодесилилирования **(-)-33** (схема 15), который представляет собой региоизомер вышеупомянутого лактона Грико.



В изученной реакции (-)-30, прежде всего, следует обратить внимание на стереоселективность в образования *all-cis*-(-)-31 и (-)-32. Здесь, как и в сходной ситуации алкилирования по Фриделю-Крафтсу схожего с (-)-30 аллилсилана 34, в переходе (-)-30→(-)-32 [72], следовало бы ожидать атаку электрофила с выпуклой стороны бицикла (-)-30 с образованием соответствующего *цис-цис-транс*-аддукта. Однако в нашем случае происходит образование продуктов оксиметилирования в результате атаки ⁺CH₂OH с противоположной стороны относительно Me₃Si-группы. Вероятно, стереоселективность S_E2'-замещения в (-)-30 и 34 зависит от условий реакции, в частности, если в безводной среде промотируемая SnCl₄ реакция метоксиметилирования 34 хлорметилowym эфиром протекает как *син*-присоединение по отношению к Me₃Si-группе (контроль структурой бицикла), то, в реакции Принса (-)-30 при катализе минеральной кислотой, контроль осуществляется силиановой группой и происходит *анти*-атака ⁺CH₂OH по отношению к силиановой группе. Аналогичные, протекающие по схеме *анти*-замещения, реакции бициклических аллилсиланов с CF₃CO₂D и TsOH можно встретить в работах [73, 74].

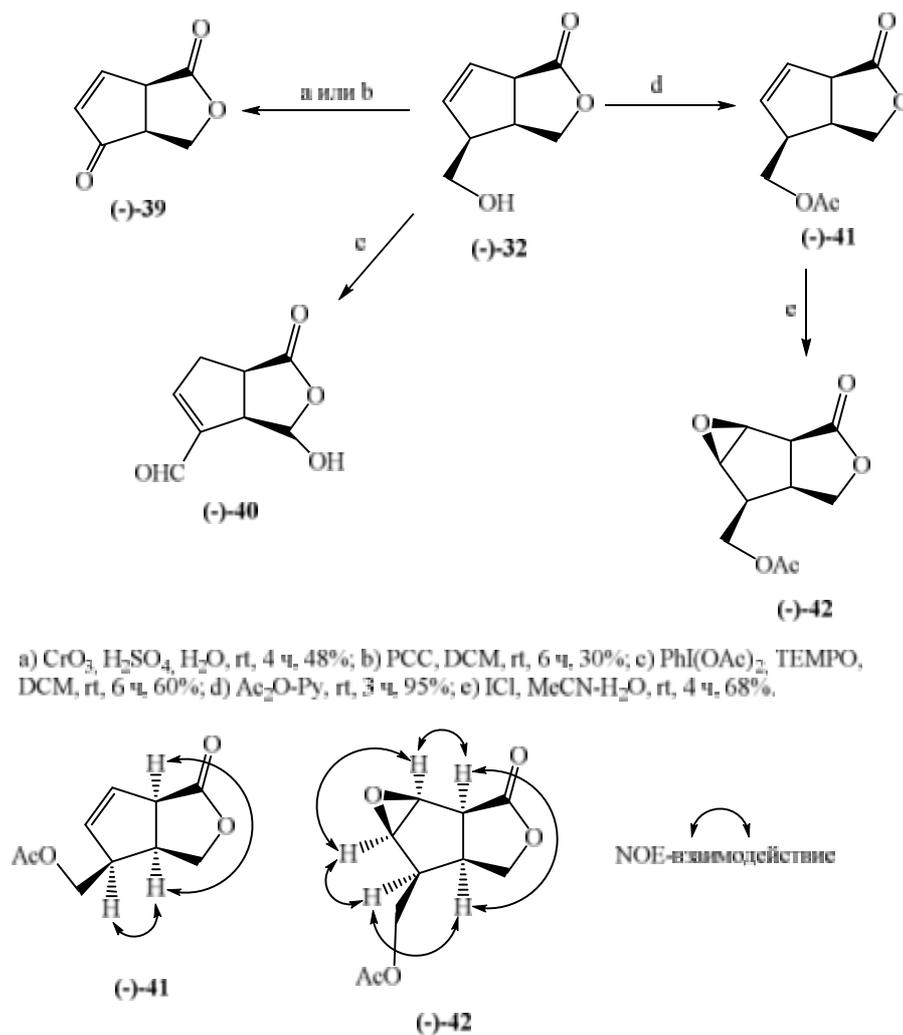
Структура (-)-**32** подтверждена химическими превращениями (схема 16). Так выдерживание (-)-**32** в MeOH-HCl_г привело с высоким выходом к производному тетрагидрофурана (-)-**36**, данные NOE ацетата (-)-**41** также указывают на *all-cis*-расположение заместителей в цикlopентеновом кольце (рис. 3).



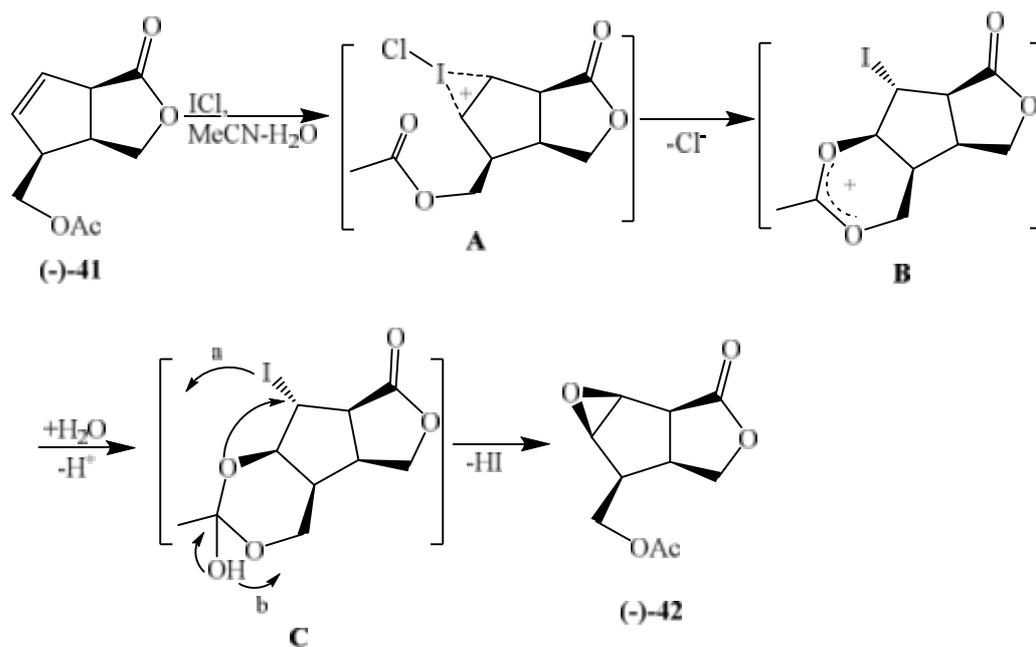
а) HCl-MeOH, -30°C, 3 ч, 85%; б) CBr₄, Ph₃P, DCM, 0°C, 3 ч, 89%; в) HCl-MeOH, -30°C, 3 ч, 85%.

2.2.3. Функционализация (3aS,4S,6aR)-4-(гидроксиметил)-3,3a,4,6a-тетрагидро-1H-циклопента[с]фуран-1-она

Исследование синтетического потенциала (-)-**32** представлено реакциями бромирования (схема 16), окисления и галоидэтерификации (схема 17). Бромлактон (-)-**37**, полученный действием реагента Кори на спирт (-)-**32**, выдерживанием в среде MeOH-HCl_г трансформировали в смешанный галоидэфир (-)-**38**. Окисление (-)-**32** с использованием жестких реагентов (H₂CrO₄, PCC) привело с умеренными выходами к енону (-)-**39**. В мягких условиях при TEMPO-катализируемом окислении иодобензолдиацетатом [75] в результате миграции двойной связи и C-H-окисления был получен альдегид (-)-**40** с выходом 60%. Попытка получения из соединения (-)-**41** продуктов миграции ацетата, индуцируемых йодоний-катионом при действии ICl согласно [76] привели к эпоксилактону (-)-**42**. Данные NOE указывают на *all-cis*-замещение вокруг цикlopentanового кольца (-)-**42** (схема 17).



Из изученных превращений безусловный интерес представляет селективное образование эпоксида (-)-42 в реакции ацетата (-)-41 с ICl в среде $\text{MeCN-H}_2\text{O}$ (4:1). Предлагается следующий возможный постадийный маршрут перехода (-)-41 → (-)-42 (схема 18). Здесь определяющим фактором является участие соседней группы (OAc) на стадии генерирования иодоний-катиона **A**, который координирует карбонил ацетата, образуя при этом карбакатион **B**. Последний, в свою очередь, присоединяя воду приводит к ортоэфирного типа полуацеталу **C**. Далее, из **C** уход I^- (а) или H^+ (б) инициируют тандемный процесс образования эпоксида (-)-42 (контроль продуктообразованием [66]).

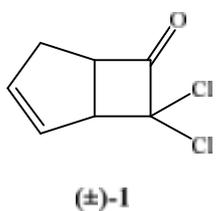


Таким образом, благодаря стерео- и региоселективной функционализации аллилсиланового фрагмента по Принсу, был получен ряд новых перспективных хиральных синтонов (-)-32 и (-)-36-(-)-42 для конструирования различных циклопентаноидов.

ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Растворители очищены и высушены по стандартным методикам. Реагенты имели высокую товарную степень чистоты и использовались без предварительной очистки, если не было сказано иного. Реакции проводились в прокаленной стеклянной посуде. ИК-спектры получены на спектрофотометре UR-20 в тонком слое или в виде суспензии в нуйоле. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на спектрометре Bruker AM-300 [300 (^1H) и 75.47 МГц (^{13}C)] или BrukerAvance III [500 (^1H) и 125 МГц (^{13}C)]; для растворов в CDCl_3 (Aldrich Chemical Company; спектральная чистота), внутренний стандарт – CHCl_3 или TMS, для растворов в CH_3OD (Aldrich Chemical Company; спектральная чистота) внутренний стандарт TMS. Химические сдвиги приведены в миллионных долях (м.д.) относительно сигнала внутреннего стандарта. Масс-спектры сняты в этаноле на спектрометре Shimadzu LCMS-2010 EV. Для ТСХ анализа применяли хроматографические пластины Sorbfil STC-1A 110 μm . Колоночное хроматографирование осуществляли на силикагеле 210–280 mesh. Углы вращения измерены на приборе Perkin-Elmer 241 MC с использованием D-линии натрия 589 нм. Элементный анализ выполнен на приборе Euro EA 3000 CHNS-analyzer. Чистоту исходных соединений контролировали по ГЖХ на приборе CHROM 5.

(±)-7,7-Дихлорбицикло[3.2.0]гепт-2-ен-6-он (1). К непрерывно пере-



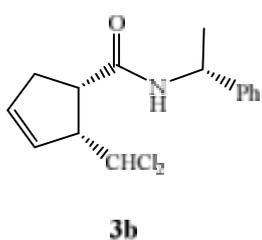
мешиваемому раствору 53 г (0.8 моль) свежеперегнанного циклопентадиена, 60 г (0.4 моль) дихлорацетилхлорида в 400 мл гексана добавляли 59 мл сухого триэтиламина в 300 мл сухого гексана в период 1.5 ч. После чего реакционную массу

перемешивали в течение 15 часов в атмосфере аргона. Полученную смесь фильтровали, осадок (гидрохлорид триэтиламина) промывали на фильтре 300 мл гексана. Растворитель упаривали в вакууме, остаток перегоняли в вакууме, отбирали фракцию, кипящую при температуре 49-50 $^{\circ}\text{C}$ / 0.3 мм. рт. ст. Получали 55.23 г (84%) соединения **1** в виде желтоватой маслообразной

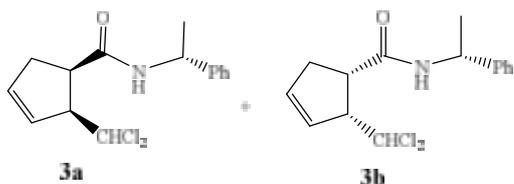
жидкости. ИК спектр, cm^{-1} : 1805 (C=O), 1028, 887, 814, 797, 754, 731, 631. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.48-2.88 м (2H, C^4H), 4.04-4.22 м (1H, C^5H), 4.32-4.42 м (1H, C^1H), 5.78-5.90 м (1H, C^3H), 6.03-6.17 м (1H, C^2H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 35.21 (C^4), 58.60 (C^1), 59.53 (C^5), 88.18 (C^7), 128.41 (C^2 или C^3), 136.88 (C^3 или C^2), 197.79 (C^6). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 177 [(M+H⁺), ^{35}Cl] (100), 149 (13.3). Найдено, %: C 47.23; H 3.09; Cl 39.96. $\text{C}_7\text{H}_6\text{OCl}_2$. Вычислено, %: C 47.46; H 3.38; Cl 40.11.

(1R,2S)-2-(Дихлорметил)-N-[(1R)-1-фенилэтил]циклопент-3-ен-1-карбоксамид (3a) и (1S,2R)-2-(дихлорметил)-N-[(1R)-1-фенилэтил]циклопент-3-ен-1-карбоксамид (3b). К раствору 1.5 г (8.5 ммоль) бициклического дихлоркетона **1** в 40 мл бензола приливали по каплям раствор 1.09 г (9 ммоль) (+)- α -метилбензиламина в 10 мл бензола и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов (контроль по ТСХ). При отстаивании реакционной смеси происходило выпадение белого кристаллического осадка, который осторожно отфильтровывали, промывали гексаном и получали соединение **3b** в количестве 300 мг (11,9%). Оставшийся раствор упаривали, выпавший осадок промывали гексаном и получали 2.1 г (83.1%) смеси соединений **3a** и **3b** в виде желтых кристаллов.

Соединение 3b. М.р. =140-141 °С. $[\alpha]_D^{20} +69.0^\circ$, (c 0.5, MeOH). ИК спектр, cm^{-1} : 3312 (N-H), 2951, 2853, 1922, 1635 (C=O), 1618, 1548, 1456, 1446, 1392, 1375, 1240, 752, 709, 698. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.51 д (3H, CH_3 , J 6.8 Гц), 2.53-2.73 м (2H, C^5H), 3.14 кв (1H, C^1H , J 7.7 и 8.3 Гц), 3.61-3.75 м (1H, C^2H), 5.12 квинтет (1H, CHPh , J 7.1 и 7.05 Гц), 5.78-5.94 м (2H, NH и C^4H), 5.95-6.05 м (1H, C^3H), 6.31 д (1H, CHCl_2 , J 7.1 Гц), 7.18-7.48 м (5H, PhH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 21.29 (CH_3), 36.49 (C^5), 46.65 (C^1), 48.70 (CHPh), 58.95 (C^2), 74.53 (CHCl_2), 126.3, 127.40, 128.65 (Ph), 128.89 (C^4), 133.37 (C^3), 142.8 (Ph), 171.07 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 298 [(M+H⁺),



^{35}Cl] (100), 149 (12.5). Найдено (%): С 60.32, Н 5.55, N 4.69, Cl 23.54. $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{NO}$. Вычислено (%): С 60.40, Н 5.70, N 4.70, Cl 23.83.

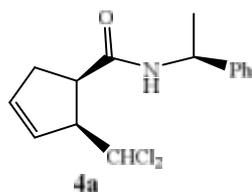


Смесь соединений 3b+3a. М.р.

=114-122 $^{\circ}\text{C}$. $[\alpha]_D^{20} +108.0^{\circ}$, (*c* 0.7, MeOH).

ИК спектр, cm^{-1} : 3311 (N-H), 2953, 2852, 1633 (C=O), 1548, 1446, 1375, 1240, 709, 698. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.52 д (3H, CH_3 , J 6.8 Гц), 2.53-2.73 м (2H, C^5H), 3.17 кв (1H, C^1H , J 7.8 и 8.0 Гц), 3.62-3.74 м (1H, C^2H), 5.13 квинтет (1H, CHPh , J 6.7 и 6.4 Гц), 5.81-5.93 м (2H, NH и C^4H), 5.96-6.08 м (1H, C^3H), 6.30-6.36 м (псевдо дд, 1H, CHCl_2 , J 4.93 и 6.87 Гц), 7.35-7.55 м (5H, PhH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 21.29 (CH_3), 36.49 и 36.22 (C^5), 46.64 и 46.78 (C^1), 48.70 и 48.86 (CHPh), 58.95 и 58.49 (C^2), 74.34 (CHCl_2), 126.3 и 126.13, 127.40 и 127.51, 128.66 и 128.73 (Ph), 128.88 (C^4), 133.40 (C^3), 142.57 и 142.8 (Ph), 171.07 и 171.02 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 298 [(M+H $^+$), ^{35}Cl] (100), 149 (14.5). Найдено (%): С 60.05, Н 5.42, N 4.64, Cl 23.15. $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{NO}$. Вычислено (%): С 60.40, Н 5.70, N 4.70, Cl 23.83.

(1R,2S)-2-(Дихлорметил)-N-[(1S)-1-фенилэтил]циклопент-3-ен-1-карбоксамид (4a) и (1S,2R)-2-(дихлорметил)-N-[(1S)-1-фенилэтил]циклопент-3-ен-1-карбоксамид (4b). По методике аналогичной методике получения карбоксамидов **3** из бициклического 1.0 г (5.7 ммоль) дихлоркетона **1** и 0.72 г (5.95 ммоль) (-)- α -метилбензиламина получали **ба** в количестве 210 мг (12.5%) в виде белых кристаллов и 1.39 г (82.5%) смеси соединений **ба** и **бб** в виде желтых кристаллов.



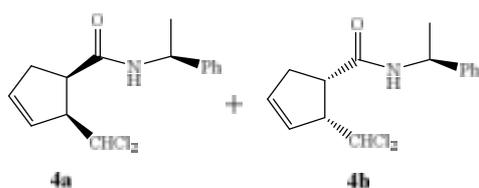
Соединение 4a. М.р. =140-142 $^{\circ}\text{C}$. $[\alpha]_D^{20} -70.0^{\circ}$, (*c* 1.0,

MeOH). ИК спектр, cm^{-1} : 3314 (N-H), 2953, 2853, 1636 (C=O), 1618, 1548, 1458, 1449, 1375, 1240, 754, 710, 698.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.52 д (3H, CH_3 , J 6.9 Гц), 2.54-2.72 м (2H, C^5H), 3.16 кв (1H, C^1H , J 7.8 и 8.2 Гц), 3.64-3.74 м (1H, C^2H), 5.15 квинтет (1H, CHPh , J 7.1 и 7.05 Гц), 5.72-5.86 м (1H, NH), 5.85-5.91 м

(1H, C⁴H), 5.99-6.07 м (1H, C³H), 6.33 д (1H, CHCl₂, *J* 7.0 Гц), 7.23-7.41 м (5H, PhH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 21.28 (CH₃), 36.49 (C⁵), 46.67 (C¹), 48.69 (CHPh), 58.95 (C²), 74.33 (CHCl₂), 126.13, 127.40, 128.68 (Ph), 128.91 (C⁴), 133.37 (C³), 142.50 (Ph), 171.07 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 298 [(M+H⁺), ³⁵Cl] (100), 149 (14.3). Найдено (%): С 60.20, Н 5.60, N 4.65, Cl 23.40. C₁₅H₁₇Cl₂NO. Вычислено (%): С 60.40, Н 5.70, N 4.70, Cl 23.83.

Смесь соединений (4a+4b). М.р. =114-122⁰С. [α]_D²⁰ -110.0°, (*c* 0.9,

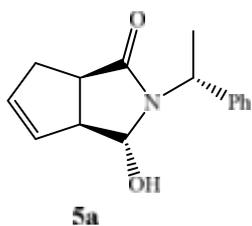


MeOH). ИК спектр, см⁻¹: 3314 (N-H), 2952, 2853, 1633 (C=O), 1548, 1446, 1375, 1240, 709, 699. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.51 д (3H, CH₃, *J* 6.8 Гц), 2.53-2.71 м (2H, C⁵H), 3.15

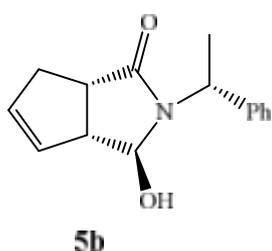
кв (1H, C¹H, *J* 7.7 и 8.1 Гц), 3.63-3.71 м (1H, C²H), 5.14 квинтет (1H, CHPh, *J* 6.8 и 6.5 Гц), 5.71-5.83 м (1H, NH), 5.84-5.90 м (1H, C⁴H), 5.98-6.05 м (1H, C³H), 6.29-6.35 м (псевдо дд, 1H, CHCl₂, *J* 4.64 и 6.19 Гц), 7.35-7.55 м (5H, PhH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 21.28 (CH₃), 36.49 и 36.21 (C⁵), 46.67 и 46.80 (C¹), 48.70 и 48.85 (CHPh), 58.95 и 58.50 (C²), 74.31 (CHCl₂), 126.14 и 126.21, 127.40 и 127.52, 128.64 и 128.72 (Ph), 128.92 (C⁴), 133.37 (C³), 142.50 и 142.8 (Ph), 171.07 и 171.02 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 298 [(M+H⁺), ³⁵Cl] (100), 149 (10.2). Найдено (%): С 60.35, Н 5.52, N 4.67, Cl 23.50. C₁₅H₁₇Cl₂NO. Вычислено (%): С 60.40, Н 5.70, N 4.70, Cl 23.83.

(3a,6a)-3-Гидрокси-2-[(1R)-фенилэтил]-3,3a,6,6a-тетрагидроциклопента[с]пиррол-1(2H)-оны (5). К перемешиваемому раствору 2.7 г (9 ммоль) смеси амидов **4** в соотношении 1:1 в 40 мл CH₃CN добавляли раствор 2.27 г (27 ммоль) NaHCO₃ в 14 мл H₂O и смесь перемешивали при кипячении в течение 20 часов (контроль по ТСХ). После этого упаривали CH₃CN, водную фазу экстрагировали EtOAc 3x40 мл. Объединенные органические экстракты сушили MgSO₄, упаривали и остаток очищали хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир – этилацетат, 7:3). Получили в виде белых кристаллов 1.04 г (47%) **5a** (R_f=0.2) и 1.06 г (48%) желтоватых кристаллов **5b** (R_f=0.45).

(3a*S*,6a*R*)-3-Гидрокси-2-[(1*R*)-фенилэтил]-3,3a,6,6a-тетрагидроцик-



лопента-[c]пиррол-1(2*H*)-он (5a). т.р. = 105-107⁰С. $[\alpha]_D^{20}$ +142.4⁰, (*c* 0.65, CH₃OH). ИК спектр, см⁻¹: 3232 (O-H), 2922, 2852, 1647 (C=O), 1456, 1327, 1290, 1215, 1058, 802, 702. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.68 д (3H, CH₃, *J* 6.8 Гц), 2.54-2.84 м (2H, C⁶H), 3.21-3.33 м (1H, C^{3a}H), 3.39 т (1H, C^{6a}H, *J* 9.08 Гц), 3.73-4.03 уш. с (1H, OH), 4.63-4.73 уш. с (1H, C³H), 5.34 кв (1H, CHPh, *J* 7.05 Гц), 5.35-5.49 м (1H, C⁵H), 5.72-5.84 м (1H, C⁴H), 7.13-7.35 м (5H, PhH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 18.66 (CH₃), 35.70 (C⁶), 42.83 (C^{6a}), 49.96 (CHPh), 54.17 (C^{3a}), 84.83 (C³), 127.316, 127.43, 128.40 (Ph), 128.61 (C⁵), 132.30 (C⁴), 139.79 (Ph), 177.27 (C¹). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 244 [(M+H⁺)] (100), 226 (43), 198 (33.3), 177 (16.7), 161 (15), 121 (11.7), 93 (16.7), 65 (8.3). Найдено (%): С 73.78, Н 6.76, N 5.25. С₁₅Н₁₇NO₂. Вычислено (%): С 74.07, Н 6.99, N 5.76.

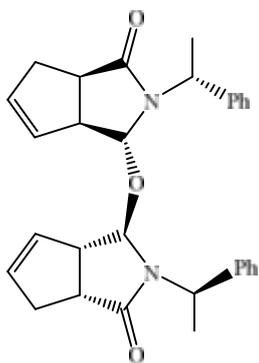


(3a*R*,6a*S*)-3-Гидрокси-2-[(1*R*)-фенилэтил]-

3,3a,6,6a-тетрагидроцик-лопента-[c]пиррол-1(2*H*)-он

(5b). М.р. = 120-121⁰С. $[\alpha]_D^{20}$ +37.8⁰, (*c* 0.8, CH₃OH). ИК спектр, см⁻¹: 3244 (O-H), 2922, 2852, 1651 (C=O), 1616, 1456, 1336, 1303, 1273, 1222, 1058, 805, 698. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.56 д (3H, CH₃, *J* 5.7 Гц), 2.15-2.35 уш. с (1H, OH), 2.54-2.84 м (2H, C⁶H), 3.13-3.22 м (1H, C^{3a}H), 3.23 т (1H, C^{6a}H, *J* 7.08 Гц), 5.11 д (1H, C³H, *J* 3 Гц), 5.35 кв (1H, CHPh, *J* 7.05), 5.59-5.67 м (1H, C⁵H), 5.75-5.85 м (1H, C⁴H), 7.20-7.54 м (5H, PhH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 17.05, 35.64, 42.85, 49.94, 53.32, 84.38, 126.96, 127.23, 128.07, 128.73, 132.65, 141.21, 177.35. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 244 [(M+H⁺)] (100), 226 (43), 198 (33.3), 177 (16.7), 161 (15), 121 (11.7), 93 (16.7), 65 (8.3). Найдено (%): С 73.97, Н 6.63, N 5.37. С₁₅Н₁₇NO₂. Вычислено (%): С 74.07, Н 6.99, N 5.76.

(3a*S*,6a*R*,3a'*S*,6a'*R*)-3,3'-Оксибис[2-[(1*R*)-1-фенилэтил]-3,3a,6,6a-тетрагидроциклопента-[*c*]пиррол-1(2*H*)-он] (7a). К раствору 1.5 г (5 ммоль)



7a

аминала **5a** в 20 мл MeCN добавляли раствор 89 мг (0.5 ммоль) PdCl₂ в 7 мл H₂O и перемешивали полученную смесь при кипячении в течение 2 ч (контроль по ТСХ).

После этого упаривали органический растворитель, водную фазу экстрагировали EtOAc (3x20 мл). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄, упаривали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на

SiO₂ (петролейный эфир – этилацетат, 1:1). Получили 1.42 г (98%) эфира **7a**

(R_f=0.6) в виде оранжевой маслообразной жидкости. $[\alpha]_D^{20} +98.4^\circ$, (*c* 1.25, CHCl₃).

ИК спектр, см⁻¹: 2933, 2922, 2852, 1685 (C=O), 1418, 1375, 1344, 1288,

1261, 1078. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.60 д (3H, CH₃ и C'³H₃, *J* 6.8 Гц),

2.54-2.84 м (3H, C⁶H и C^{3a}H и C^{6'}H и C^{3a'}H), 3.17 т (1H, C^{6a}H и C^{6a'}H, *J* 7.08 Гц),

4.23 с (1H, C³H и C^{3'}H), 5.16-5.23 м (1H, C⁵H и C^{5'}H), 5.32 кватрет (1H,

CHPh и C'³HPh, *J* 7.05 Гц), 5.74-5.81 м (1H, C⁴H и C^{4'}H), 7.13-7.35 м (5H, PhH

и Ph'H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 17.90, 18.66, 35.51, 35.73, 42.80,

42.98, 48.78, 49.82, 54.18, 84.78, 86.79, 127.35, 127.64, 128.01, 128.38, 128.82,

132.33, 133.12, 139.28, 139.81, 177.20, 177.27. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 469

[(M+H⁺)] (68), 246 (31.6), 244 (32), 226 (100), 198 (28). Найдено, %: C 76.48; H

4.36; N 5.55. C₃₀H₃₂N₂O₃. Вычислено, %: C 76.92; H 4.71; N 5.98.

(3a*R*,6a*S*,3a'*R*,6a'*S*)-3,3'-Оксибис[2-[(1*R*)-1-фенилэтил]-3,3a,6,6a-тетрагидроциклопента-

[*c*]пиррол-1(2*H*)-он] (7b). Получали аналогично **7a** из 1.0

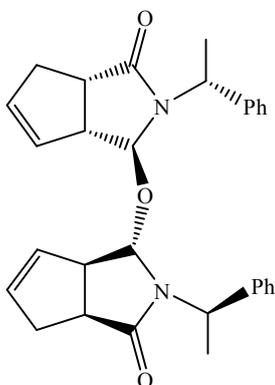
г (3.3 ммоль) аминала **5b** и 60 мг (0.3 ммоль) PdCl₂. Выход

0.95 г (98%) оранжевой маслообразной жидкости **7b**

(R_f=0.6, петролейный эфир – этилацетат, 1:1). $[\alpha]_D^{20} +69.7^\circ$,

(*c* 1.15, CHCl₃). ИК спектр, см⁻¹: 2935, 2922, 2852, 1688

(C=O), 1418, 1375, 1348, 1292, 1267, 1078. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.:



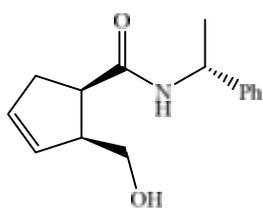
7b

1.55 д (3H, CH₃ и C'H₃, *J* 6.0 Гц), 2.45-2.9 м (4H, C⁶H, C^{3a}H, C^{6'}H, C^{3a'}H, C^{6a}H и C^{6a'}H), 4.66 с (1H, C³H и C^{3'}H), 5.18 кватрет (1H, C_HPh и C'_HPh, *J* 7.05 Гц), 5.37-5.43 м (1H, C⁵H и C^{5'}H), 5.78-5.85 м (1H, C⁴H и C^{4'}H), 7.22-7.50 м (5H, PhH и Ph'H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 17.01, 17.55, 35.43, 35.66, 42.55, 42.82, 50.06, 50.52, 53.30, 84.33, 86.76, 127.00, 127.14, 127.23, 128.04, 128.73, 132.66, 133.60, 140.87, 141.24, 177.26, 177.86. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 469 [(M+H⁺)] (73), 246 (37.6), 244 (35.2), 226 (100), 198 (22.3). Найдено, %: С 76.55; Н 4.43; N 5.64. С₃₀Н₃₂Н₂О₃. Вычислено, %: С 76.92; Н 4.71; N 5.98.

Гидролиз (3a*S*,6a*R*,3a'*S*,6a'*R*)-3,3'-оксибис[2-[(1*R*)-1-фенилэтил]-3,3a,6,6a-тетрагидроциклопента-[с]пиррол-1(2*H*)-она] (7a). К раствору 1.0 г (2.1 ммоль) соединения **7a** в 15 мл THF добавляли раствор 57 мг (0.21 ммоль) FeCl₃*6H₂O в 5 мл H₂O и полученную смесь перемешивали при кипячении в течение 5 ч (контроль по ТСХ). После упаривания органического растворителя, водную фазу экстрагировали EtOAc (3x15 мл) и объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄, упаривали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на SiO₂ (петролейный эфир – этилацетат, 1:1). Получили 0.99 г (95%) соединения **5a** (R_f=0.3) в виде желтых кристаллов. Спектральные характеристики приведены выше.

Гидролиз (3a*R*,6a*S*,3a'*R*,6a'*S*)-3,3'-оксибис[2-[(1*R*)-1-фенилэтил]-3,3a,6,6a-тетрагидроциклопента-[с]пиррол-1(2*H*)-она] (7b). Аналогично соединению **7a** из 1.2 г (2.5 ммоль) эфира **7b** и 68 мг (0.25 ммоль) FeCl₃*6H₂O получали 1.18 г (95%) белых кристаллов соединения **5b** (R_f=0.5, петролейный эфир – этилацетат, 1:1). Спектральные характеристики приведены выше.

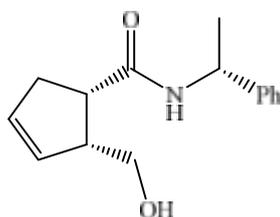
(1*R*,2*S*)-2-(Гидроксиметил)-*N*-[(1*R*)-1-фенилэтил]-циклопент-3-ен-1-карбоксамид (8a). В раствор 85 мг (0.35 ммоль) соединения **5a** в 5 мл диоксана добавляли 1 мл воды и 130 мг (3.4 ммоль) NaBH₄. Полученную смесь кипятили 5 часов (контроль по ТСХ). После чего отгоняли органический растворитель, а водную фазу экстрагировали CH₂Cl₂ (3x10 мл).



8a

Объединенные органические экстракты сушили над $MgSO_4$, упаривали при пониженном давлении и вакуумировали. Остаток очищали хроматографией на SiO_2 в системе петролейный эфир – этилацетат (1:1). Получают 77 мг (90%) белых кристаллов соединения **8a** ($R_f=0.4$) с т. пл. 115–117 °С. $[\alpha]_D^{20} +168.5^\circ$ (c 0.425, CH_3OH). ИК спектр, cm^{-1} : 3261 (ОН), 2951, 2922, 2852, 1639 (C=O), 1556, 1454, 1375, 1232, 1056, 759, 748, 698. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.53 д (3H, CH_3 , J 9.0 Гц), 2.45-2.85 м (2H, C^5H), 2.95-3.03 м (1H, C^2H), 3.05 т (1H, C^1H , J 9.0 Гц), 3.41-3.61 м (3H, ОН и CH_2O), 5.18 квинтет (1H, $CHPh$, J 7.5 и 6.0 Гц), 5.55-5.61 м (1H, C^4H), 5.86-5.92 м (1H, C^3H), 6.04-6.12 м (1H, NH), 7.62-7.78 м (5H, PhH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 21.64, 36.79, 47.49, 49.08, 51.35, 62.62, 126.16, 127.45, 128.70, 130.49, 131.21, 143.05, 174.59. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 246 [($M+H^+$)] (100), 228 (91.3). Найдено, %: С 73.15; Н 7.67; N 5.49. $C_{15}H_{19}NO_2$. Вычислено, %: С 73.47; Н 7.76; N 5.71.

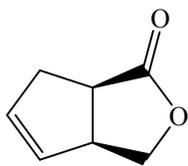
(1S,2R)-2-(Гидроксиметил)-N-[(1R)-1-фенилэтил]-циклопент-3-ен-1-карбоксамид (8b).



8b

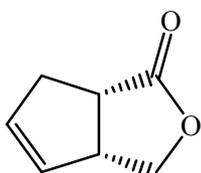
По аналогичной для **10a** методике из 130 мг (0.54 ммоль) **5b** получали 120 мг белых кристаллов (91%) соединения **8b** ($R_f=0.4$, петролейный эфир – этилацетат, 1:1) с т. пл. 132–134 °С. $[\alpha]_D^{20} -1.8^\circ$, (c 1.05, CH_3OH). ИК спектр, cm^{-1} : 3313 (O-H), 2945, 2852, 1643 (C=O), 1531, 1454, 1375, 1276, 1037, 764, 704, 547. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.55 д (3H, CH_3 , J 9.0 Гц), 2.44-2.86 м (2H, C^5H), 2.98-3.10 т (2H, C^2H и C^1H , J 6.0 Гц), 3.53-3.74 м (3H, ОН и CH_2O), 5.19 квинтет (1H, $CHPh$, J 7.5 и 6.0 Гц), 5.58-5.65 м (1H, C^4H), 5.85-5.92 м (1H, C^3H), 6.01-6.12 м (1H, NH), 7.27-7.43 м (5H, PhH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 21.28, 36.64, 47.48, 49.07, 51.29, 62.61, 126.08, 127.43, 128.53, 130.40, 131.14, 142.77, 174.40. Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 246 [($M+H^+$)] (100), 228 (96.5). Найдено, %: С 72.85; Н 7.56; N 5.49. $C_{15}H_{19}NO_2$. Вычислено, %: С 73.47; Н 7.76; N 5.71.

(-)-(3aS,6aR)-3,3a,6,6a-тетрагидро-1H-циклопента[с]фуран-1-он ((-)-2). В раствор 98 мг (0.4 ммоль) амидоспирта **8a** в 2 мл диоксана добавляли 1



(-)-2

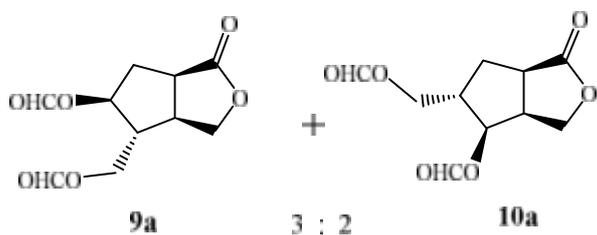
мл 9N H₂SO₄. Реакционную массу выдерживали 4 часа при кипячении (контроль по ТСХ). После чего упаривали органический растворитель, а водную фазу экстрагировали Et₂O (3×10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄, упаривали при пониженном давлении и вакуумировали. Остаток очищали хроматографией на SiO₂ в системе петролейный эфир – этилацетат (1:1). Получали 43 мг (88%) маслообразного светло-желтого соединения (-)-2 (R_f=0.7). $[\alpha]_D^{20}$ -68°, (с 0.9, CHCl₃) (лит. [61] $[\alpha]_D^{20}$ -67.9° (>95% ee)). ИК спектр, см⁻¹: 3058, 2920, 2858, 1762 (C=O), 1446, 1377, 1173, 1142, 1053, 996, 935, 789, 680. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 2.67-2.86 м (2H, C⁶H), 3.10-3.18 тд (1H, C^{6a}H, J 2.36 и 7.76 Гц), 3.54-3.65 м (1H, C^{3a}H), 4.24 д (1H, C³H, J 9.23 Гц), 4.44 ддд (1H, C³H, J 2.08 и 8.3 Гц), 5.63-5.69 м (1H, C⁵H), 5.85-5.90 м (1H, C⁴H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 36.39, 41.53, 46.30, 71.98, 130.52, 132.20, 180.81. Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 125 [(M+H⁺)] (100), 108 (1.8), 97 (9.1). Найдено, %: С 67.54; Н 6.10. C₇H₈O₂. Вычислено, %: С 67.74; Н 6.45.



(+)-2

(+)-(3aR,6aS)-3,3a,6,6a-тетрагидро-1H-циклопента[с]фуран-1-он ((+)-2). По аналогичной для получения (-)-(1R,5S)-1 методике из 70 мг (0.31 ммоль) смеси амидоспирта **8b** получили 31 мг (89%) маслообразной светло-желтой жидкости (+)-2 (R_f=0.7, петролейный эфир – этилацетат, 1:1). $[\alpha]_D^{20}$ +67.4° (с 0.92, CHCl₃). ИК спектр, см⁻¹: 3059, 2920, 2858, 1763 (C=O), 1446, 1377, 1174, 1141, 1053, 995, 935, 789, 680. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 2.67-2.86 м (2H, C⁶H), 3.10-3.18 тд (1H, C^{6a}H, J 3.0 и 6.0 Гц), 3.54-3.65 м (1H, C^{3a}H), 4.24 тд (1H, C³H, J 3.0 и 9.0 Гц), 4.44 ддд (1H, C³H, J 3.0 и 9.0 Гц), 5.63-5.69 м (1H, C⁵H), 5.84-5.91 м (1H, C⁴H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 36.48, 41.62, 46.37, 71.46, 130.53, 132.37, 180.84. Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 125 [(M+H⁺)] (100), 108 (1.5), 97 (8.7). Найдено, %: С 67.49; Н 6.19. C₇H₈O₂. Вычислено, %: С 67.74; Н 6.45.

(3a*S*,4*R*,5*S*,6a*R*)-4-[(Формилокси)метил]-1-оксогексагидро-1*H*-циклопента[с]фуран-5-ил формиат (9a) и (3a*S*,4*S*,5*S*,6a*R*)-5-[(формилокси)метил]-1-оксогексагидро-1*H*-циклопента[с]фуран-4-ил формиат (10a). В



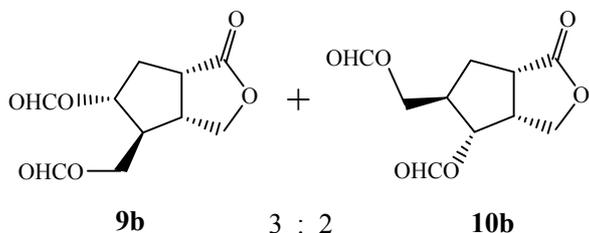
круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой, помещали 90 мг (0.7 ммоль) лактона (-)-**2**, 2 мл НСООН, 135 мг (4.5 ммоль) параформа и 0.012 мл концентрированной Н₂SO₄.

Полученную смесь нагревали до 80⁰С и перемешивали 2 ч при этой температуре (контроль по ТСХ). После чего в реакционную смесь добавляли 2 мл воды и нейтрализовали полученный раствор прибавлением NaHCO₃ до рН=8. Далее реакционную массу экстрагировали СНCl₃ (3x5 мл), сушили над Na₂SO₄, упаривали при пониженном давлении. Хроматографическая очистка на SiO₂ (хлороформ – метанол, 10:1) приводила к 120 мг (75%) желтоватой прозрачной маслообразной смеси 3:2 (по данным ЯМР¹H) соединений **9a** и **10a** (R_f=0.45). ИК спектр, см⁻¹: 2953, 1766, 1720, 1382, 1174, 1035. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.97-2.64 м (3H, C⁶H₂, C⁴H, C^{6'}H₂ и C^{5'}H, J 16.36 Гц), 2.74-2.84 м (0.6H, C^{3a}H), 3.03-3.27 м (1.4H, C^{6a}H, C^{6a'}H и C^{3a'}H, J 3.25 и 7.29 Гц), 4.03-4.51 м (4H, C³H₂, CH₂O, C^{3'}H₂ и C^{3'}H₂O, J 6.21 Гц), 5.01-5.23 м (1H, C⁵H и C^{4'}H), 7.93-8.07 м (2H, HC=O). Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 229 [(M+H⁺)] (28), 201 (68), 173 (100). Найдено, (%): С 52.48; Н 5.03. С₁₀Н₁₂О₆. Вычислено, (%): С 52.60; Н 5.26.

Соединение 9a. Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 34.52, 40.75, 42.23, 51.03, 62.01, 71.83, 76.59, 159.96, 160.42, 179.05.

Соединение 10a. Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 34.14, 38.64, 41.12, 45.96, 60.62, 67.20, 74.55, 160.04, 160.21, 178.65.

(3a*R*,4*S*,5*R*,6a*S*)-4-[(Формилокси)метил]-1-оксогексагидро-1*H*-циклопента[с]фуран-5-ил формиат (9b) и (3a*R*,4*R*,5*R*,6a*S*)-5-[(формилокси)метил]-1-оксогексагидро-1*H*-циклопента[с]фуран-4-ил формиат (10b). По методике аналогичной для получения диформиатов **9a** и **10a** из 150 мг (1.17



ммоль) лактона (+)-**2** получали 198 мг (75%) желтоватой прозрачной маслообразной смеси 3:2 (по данным ЯМР¹H) соединений **9b** и **10b** ($R_f=0.45$,

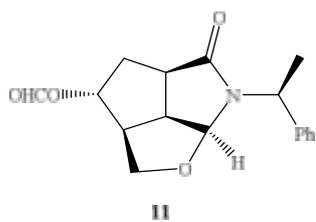
хлороформ – метанол, 10:1). ИК спектр, cm^{-1} : 2953, 1752 (C=O), 1718 (C=O), 1382, 1165, 1035. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.99-2.67 м (3H, C⁶H₂, C⁴H, C⁶H₂ и C⁵H, J 14.38 Гц), 2.75-2.88 м (0.6H, C^{3a}H), 3.02-3.30 м (1.4H, C^{6a}H, C^{6a}H и C^{3a}H, J 2.42 и 8.57 Гц), 4.05-4.54 м (4H, C³H₂, CH₂O, C³H₂ и C³H₂O, J 6.39 Гц), 5.06-5.22 м (1H, C⁵H и C⁴H), 7.91-8.08 м (2H, HC=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 229 [(M+H⁺)] (45), 201 (72), 173 (100). Найдено, (%): C 52.32; H 5.15. C₁₀H₁₂O₆. Вычислено, (%): C 52.60; H 5.26.

Соединение 9b. Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 34.72, 40.94, 42.46, 51.22, 62.01, 72.02, 76.62, 160.14, 160.61, 179.26.

Соединение 10b. Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 34.34, 38.83, 41.31, 46.14, 60.91, 67.96, 74.74, 160.22, 160.40, 178.83.

Реакция Принса аминалей 5a и 5b. К раствору 2.4 г (10.0 ммоль) аминаля **5a** в 30 мл свежеперегнанной муравьиной кислоты (99.7%) добавляли 2 г (66.7 ммоль) параформа и 0.024 мл серной кислоты (98%). Смесь кипятили при перемешивании в течение 24 часов. Реакционную массу охладили до комнатной температуры и упаривали. Полученную массу хроматографировали на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат, 1:1) и получили индивидуальные формиаты **11,15** и олефины **12,16**.

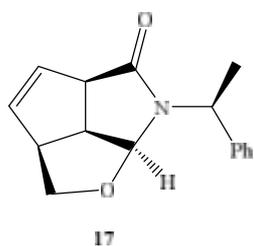
(2aS,2a¹S,3R,4aR,6aS)-5-оксо-6-((S)-1-фенилэтил)октагидро-2H-1-окса-6-азациклопента[cd]пентален-3-ил формиат (11). 1.51 г (50%). Белые



кристаллы, $m.p.$ = 85-87 °C; [Найдено: C, 63.48; H, 6.21; N, 4.54. C₁₇H₁₉NO₄; Вычислено: C, 63.79; H, 6.31; N, 4.65%]; R_f (этилацетат/петролейный эфир=1:1) 0.4; $[\alpha]_D^{20}$ - 129 (с 1.0, CH₂Cl₂); ν^{max} (суспензия в нуйоле) 1182, 1683, 1709, 2925 cm^{-1} ; δ_H (300 MHz, CDCl₃/CHCl₃): 7.98 (1H, с, CHO), 7.30-

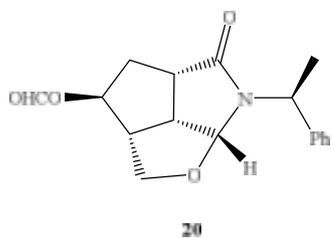
7.50 (5H, м, Ph), 5.36 (1H, кварт, J 7.1 Hz, N-CH-Me), 5.13-5.26 (1H, уш.с, H-3), 5.11 (1H, д, J 6.6 Hz, H-6a), 4.08 (1H, дд, J 8.1, 9.6 Hz, H-2), 3.50 (1H, дд, J 8.1, 9.6 Hz, H-2), 3.26 (1H, тд, J 6.6, 9.3 Hz, H-2a), 3.08 (1H, тд, J 6.4, 9.6 Hz, H-6b), 2.73-2.85 (1H, м, H^a-4), 2.30-2.50 (2H, м, H-4a, H^b-4), 1.60 (3H, д, J 7.2 Hz, Me); δ_C (125 MHz, CDCl₃/CHCl₃): 174.90, 160.19, 139.11, 127.87, 128.62, 128.03, 91.35, 78.71, 68.29, 51.36, 50.97, 47.10, 44.35, 36.77, 18.08; m/z (APCI) 302 (100%, MH⁺), 274 (12%).

(2aS,2a¹S,4aR,6aS)-3-((S)-1-фенилэтил)-1,2a,2a¹,3,4a,6a-гексагидро-4H-2-окса-3-азациклопента[cd]пентален-4-он (12). 0.54 г (21%).



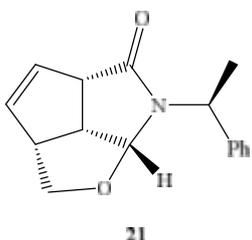
Бесцветные кристаллы, т.р. = 63-65 °С; [Найдено: С, 75.13; Н, 6.46; N, 5.26. C₁₆H₁₇NO₂; Вычислено: С, 75.29; Н, 6.67; N, 5.49%]; R_f (этилацетат/петролейный эфир=1:1) 0.55; $[\alpha]_D^{20}$ - 11.7 (с 1.5, CH₂Cl₂); ν^{\max} (суспензия в нуйоле) 1416, 1678, 1721 cm⁻¹; δ_H (300 MHz, CDCl₃/CHCl₃): 7.25-7.40 (5H, м, C₆H₅), 5.90 (1H, м, H-3), 5.70 (1H, м, H-4), 5.45 (1H, кварт, J 7.2 Hz, N-CH-Me), 4.96 (1H, д, J 6.4 Hz, H-6a), 3.90 (1H, дд, J 6.6, 9.1 Hz, H-2), 3.70 (1H, дд, J 3.5, 9.0 Hz, H-2), 3.50 (1H, дд, J 2.2, 7.7 Hz, H-4a), 3.25-3.40 (2H, м, H-6b, H-2a), 1.55 (3H, д, J 7.2 Hz, Me); δ_C (75.1 MHz, CDCl₃/CHCl₃): 173.78, 139.60, 133.88, 130.61, 128.52, 127.96, 127.71, 90.96, 72.32, 54.00, 50.70, 50.51, 46.07, 18.16; m/z (APCI) 256 (100%, MH⁺), 105 (63%).

(2aS,3R,4aR,6aR,6bS)-5-оксо-6-[(1S)-1-фенилэтил]октагидро-2H-1-оксо-6-азациклопента-[cd]пентален-3-ил-формиат (15). Выход 53 %;



светло-желтое масло; [Найдено: С, 63.54; Н, 6.15; N, 4.42. C₁₇H₁₉NO₄; Вычислено: С, 63.79; Н, 6.31; N, 4.65%]; R_f (этилацетат/петролейный эфир=1:1) 0.3; $[\alpha]_D^{20}$ - 61.1 (с 1.15, CH₂Cl₂); ν^{\max} (жидкая пленка) 1178, 1689, 1723, 2979 cm⁻¹; δ_H (300 MHz, CDCl₃/CHCl₃): 7.95 (1H, с, CHO), 7.22-7.42 (5H, м, Ph), 5.65 (1H, д, J 6.6 Hz, H-6a), 5.12 (1H, кварт, J 7.4 Hz, N-CH-Me), 4.99-5.10 (1H, уш.с, H-3), 4.11 (1H, д, J 7.2 Hz, H-2), 3.93 (1H, дд, J 8.5,

9.5 Hz, H-2), 3.44 (1H, тд, J 6.8, 9.6 Hz, H-2a), 3.03-3.14 (2H, м, H-6b, H-4), 2.81 (1H, кварт.д, J 2.2, 8.6 Hz, H-4a), 2.32 (1H, дд, J 4.6, 7.2 Hz, H-4), 1.68 (3H, д, J 7.1 Hz, Me); δ_C (125 MHz, $CDCl_3/CHCl_3$): 175.70, 160.25, 141.80, 128.25, 127.33, 127.15, 91.32, 78.42, 68.08, 51.65, 51.53, 47.45, 44.26, 37.04, 16.99; m/z (APCI) 302 (100%, MH^+), 274 (17%).



(2aR,4aS,6aR,6bR)-6-[(1S)-1-фенилэтил]-

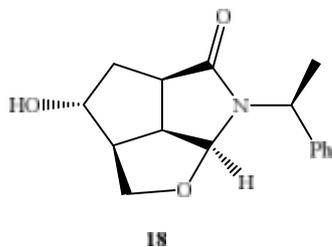
2,2a,4a,6,6a,6b-гексагидро-5H-1-окса-6-аза-

циклопента[cd]пентален-5-он (16). Выход 15 %; светло-коричневое масло; [Найдено: C, 75.08; H, 6.52; N, 5.29

$C_{16}H_{17}NO_2$; Вычислено: C, 75.29; H, 6.67; N, 5.49%]; R_f (этилфцетат/петролейный эфир=1:1) 0.45; $[\alpha]_D^{20}$ -63 (с 1.05, CH_2Cl_2); ν^{max} (жидкая пленка) 1179, 1418, 1674, 1722 cm^{-1} ; δ_H (300 MHz, $CDCl_3/CHCl_3$): 7.20-7.40 (5H, м, Ph), 5.82-5.87 (1H, м, H-3 or H-4), 5.67-5.72 (1H, м, H-4 или H-3), 5.57-5.59 (1H, уш.с, H-6a), 5.12 (1H, кварт, J 8.3 Hz, CH-N), 4.12 (1H, кварт.д, J 1.5, 7.2 Hz, H-2), 3.89 (1H, тд, J 1.7, 7.2 Hz, H-2), 3.36-3.56 (2H, м, H-2a, H-4a), 3.30 (1H, дд, J 5.5, 8.8 Hz, H-6b), 1.69 (3H, д, J 8.3 Hz, CH_3); δ_C (75.1 MHz, $CDCl_3/CHCl_3$): 174.19, 142.05, 133.94, 130.56, 128.42, 128.13, 127.26, 127.07, 91.04, 72.44, 53.72, 51.34, 51.21, 46.86, 17.49; m/z (APCI) 256 (100%, MH^+), 105 (52%).

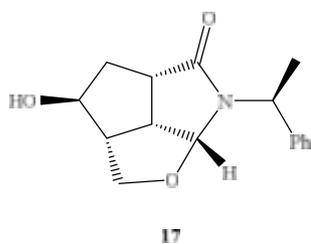
Синтез спиртов 13 и 17. К 0.5 г (1.7 ммоль) формиата **11** в 20 мл абсолютного метанола добавляли 0.47 г (8.7 ммоль) метилата натрия. Реакционную массу перемешивали 3 часа до исчезновения исходного формиата (контроль по ТСХ). Раствор упаривали, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (хлороформ/метанол, 10:1) и получили спирт **13** и **17** с выходами более 95%.

(2aR,3S,4aS,6aS,6bR)-3-гидрокси-6-[(1S)-1-фенилэтил]октагидро-5H-1-окса-6-азациклопента[cd]пентален-5-он (13). 0.45 г (100%). Бесцветные кристаллы, $m.p.$ = 113-114 °C; [Найдено: C, 70.09; H, 6.71; N, 4.94. $C_{16}H_{19}NO_3$; Вычислено: C, 70.32; H, 6.96; N, 5.13%]; R_f ($CHCl_3/MeOH$ =



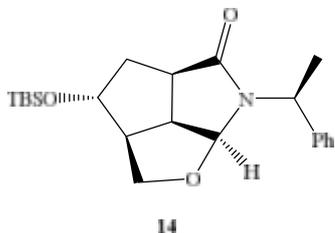
10:1) 0.5; $[\alpha]_D^{20}$ - 64.5 (с 0.8, CH₃OH); ν^{\max} (суспензия в нуйоле) 1158, 1448, 1668, 2853, 3367 cm⁻¹; δ_H (300 MHz, CD₃OD/CH₃OH): 7.29-7.39 (5H, м, Ph), 5.35 (1H, кварт, J 7.2 Hz, N-CH-Me), 5.08 (1H, д, J 6.8 Hz, H-6a), 4.19 (1H, д, J 3.3 Hz, H-3), 3.99 (1H, дд, J 7.7, 9.4 Hz, H-2), 3.45 (1H, дд, J 7.5, 9.4 Hz, H-2), 3.28 (1H, тд, J 7.0, 9.2 Hz, H-2a), 3.08 (1H, тд, J 5.9, 9.0 Hz, H-6), 2.69 (1H, кварт.д, H-4a), 2.00-2.30 (3H, м, 2H-4, OH), 1.59 (3H, д, J 7.2 Hz, Me); δ_C (125 MHz, CD₃OD/CH₃OH): 175.89, 139.22, 128.56, 128.02, 127.81, 91.44, 76.50, 68.74, 53.52, 50.91, 46.75, 44.36, 39.62, 18.14; m/z (APCI) 274 (100%, MH⁺).

(2aR,4aS,6aR,6bR)-3-гидрокси-6-[(1S)-1-фенилэтил]окстагидро-5H-



1-оха-6-азациклопента[cd]пентален-5-он (17). Выход 98 %; светло-коричневое масло; [Найдено: C, 70.15; H, 6.76; N, 4.99. C₁₆H₁₉NO₃; Вычислено: C, 70.32; H, 6.96; N, 5.13%]; R_f (CHCl₃/MeOH = 10:1) 0.4; $[\alpha]_D^{20}$ -55 (с 1.075, CH₃OH); ν^{\max} (жидкая пленка) 1051, 1427, 1668, 2977, 3377 cm⁻¹; δ_H (300 MHz, CD₃OD/CH₃OH): 7.18-7.42 (5H, м, Ph), 5.60 (1H, д, J 6.8 Hz, H-6a), 5.08 (1H, кварт, J 7.2 Hz, N-CH-Me), 3.99 (1H, д, J 3.3 Hz, H-3), 3.86 (1H, т, J 9.2 Hz, H-2), 3.42 (1H, тд, J 7.5, 9.2 Hz, H-2), 3.10 (1H, дд, J 7.9, 9.0 Hz, H-2a), 3.03 (1H, кварт, J 7.9 Hz, H-6b), 2.82-2.87 (1H, уш.с, OH), 2.71 (1H, кварт.д, J 2.9, 8.1 Hz, H-4a), 2.07-2.18 (1H, м, 2H-4), 1.66 (3H, д, J 7.2 Hz, Me); δ_C (125 MHz, CDCl₃/CHCl₃): 176.45, 142.27, 128.58, 128.20, 127.14, 91.41, 76.13, 68.76, 53.66, 51.68, 47.08, 44.33, 39.83, 17.36; m/z (APCI) 274 (100%, MH⁺).

(2aR,3S,4aS,6aR,6bR)-3-(*tert*-{бутил(диметил)силил}окси)-6-[(1S)-1-фенилэтил]окстагидро-5H-1-окса-6-азациклопента[cd]пентален-5-он (14). К раствору 0.2 г (0.7 ммоль) спирта **13** в 5 мл сухого хлористого метилена добавили 0.06 г (0.9 ммоль) имидазола и 0.14 г (0.9 ммоль) кристаллического *tert*-бутилдиметилсилилхлорида. Смесь перемешивали в течение 6 часов при комнатной температуре до исчезновения исходного

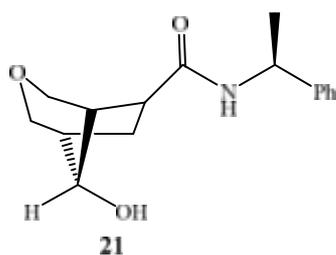


спирта (контроль по ТСХ). Выпавший в реакции осадок отфильтровали и промыли на фильтре Шотта хлористым метилом. Фильтраты объединили, растворитель упарили. Остаток хроматографировали на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат, 10:1). Получили 0.25 г (94%) силилового эфира **14** в виде белых кристаллов. $m.p.$ = 70-72 °C; [найдено: C, 67.83; H, 5.55; N, 3.49. $C_{22}H_{33}NO_3Si$; Вычислено C, 68.11; H, 5.68; N, 3.61%]; R_f (этилфцетат/петролейный эфир, 20:1) 0.5; $[\alpha]_D^{20}$ -11.8 (с 1.07, CH_2Cl_2); ν^{max} (жидкая пленка) 1416, 1678, 1721 cm^{-1} ; δ_H (500 MHz, $CDCl_3/CHCl_3$): 7.40-7.30 (5H, м, Ph), 5.36 (1H, кварт, J 7.0 Hz, CH-N), 5.05 (1H, д, J 6.8 Hz, H-6a), 4.10 (1H, дд, J 2.8, 4.0 Hz, H-3), 3.98 (1H, дд, J 7.1, 9.3 Hz, H^{β} -2), 3.43 (1H, дд, J 7.6, 9.3 Hz, H^{α} -2), 3.25 (1H, тд, J 6.5, 8.3 Hz, H-6b), 3.03 (1H, ддд, J 5.1, 8.0, 8.3, H-4a), 2.62 (1H, дддд, J 2.8, 7.1, 7.6, 8.3 Hz, H-2a), 2.10-2.25 (2H, м, H^{α} -4), 1.6 (3H, д, J 7.2 Hz, Me), 0.85 (9H, уш.с, Me_3C), 0.04 (6H, д, Me_2Si); δ_C (75 MHz, $CDCl_3/CHCl_3$): 175.90, 139.46, 128.52, 127.98, 127.69, 91.30, 77.15, 69.02, 54.06, 50.73, 46.66, 44.29, 39.85, 25.72, 18.12, 17.96, -4.69, -4.86; m/z (APCI) 388 (100%, MH^+).

Реакция Принса амида 8a. К перемешиваемому раствору 0.7 г (2.9 ммоль) амидоспирта **8a** в 30 мл $HCOOH$ (99.7%) добавили 0.87 г (29 ммоль) параформа и 0.012 мл H_2SO_4 (98%). Полученную смесь нагрели до 95 °C, выдерживали 2 часа (контроль по ТСХ) при этой температуре и упарили при пониженном давлении. Остаток, представляющий собой смесь малостабильных формиатов и соответствующих спиртов, без разделения растворили в 20 мл $MeOH$ при перемешивании, добавили раствор 0.47 г (8.7 ммоль) $MeONa$ в 20 мл $MeOH$. Полученную смесь выдержали при комнатной температуре 3 часа, затем упарили растворитель. Хроматографической очисткой остатка ($CHCl_3/MeOH$, 10:1) получили 0.14 г (17%) соединения **21** в виде маслообразного вещества и 0.38 г (48%) соединения **22** в виде белых кристаллов.

(1R,5S,6R,8R)-8-гидрокси-N-[(1S)-1-фенилэтил]-3-

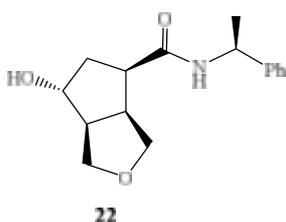
оксабицикло[3.2.1]октан-6-карбоксамид (21). [Найдено: С, 69.69; Н, 7.51;



Н, 4.89. $C_{16}H_{21}NO_3$; Вычислено С, 69.81; Н, 7.64; N, 5.09%; R_f ($CHCl_3/MeOH$, 20:1) 0.35; -29.0 (с 1.03, CH_3OH); ν^{max} (жидкая пленка) 3306, 2936, 1655, 1541, 1450, 1377, 1234, 1111, 1031, 701 cm^{-1} ; δ_H (500 MHz, CD_3OD/TMS): 7.27-7.35 (5H, м, Ph), 7.17-7.22 (1H, м,

NH), 5.09 (1H, кварт, J 7.0 Hz, $NHCHMe$), 4.03 (1H, с, H-8), 3.80 (1H, дд, J 2.5, 11.4 Hz, H-2), 3.69 (1H, дд, J 2.6, 10.7 Hz, H^{α} -4), 3.56 (1H, д, J 10.7 Hz, H^{β} -2), 3.43 (1H, д, J 11.4 Hz, H^{β} -4), 3.15 (1H, дт, J 6.0, 11.4 Hz, H-6), 2.31 (1H, дд, H-5), 2.12 (1H, дд, J 6.0, 11.4 Hz, H^{β} -7), 2.01-2.10 (2H, м, H^{α} -7, H-1), 1.45 (3H, д, J 7.0 Hz, Me); δ_C (125 MHz, CD_3OD/TMS): 175.36, 145.50, 129.51, 129.49, 128.00, 127.21, 127.14, 80.13, 73.63, 69.70, 50.15, 47.97, 45.55, 43.94, 27.88, 22.46. m/z (APCI) 276 (100%, MH^+).

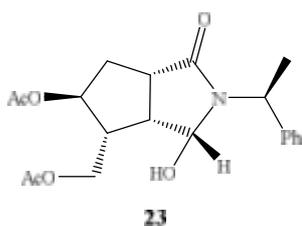
(3aS,4R,6R,6aS)-6-гидрокси-N-[(1S)-1-



фенилэтил]гексагидро-1H-циклопента[с]фуран-4-карбоксамид (22). Бесцветные кристаллы, т.р. 148–150

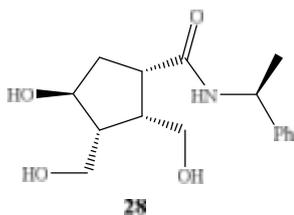
$^{\circ}C$; [Найдено: С, 69.73; Н, 7.47; N, 4.93. $C_{16}H_{21}NO_3$; Вычислено С, 69.81; Н, 7.64; N, 5.09%]; R_f ($CHCl_3-MeOH$, 20:1) 0.35; -21.6 , (с 0.9, CH_3OH); ν^{max} (суспензия в нуйоле) 3291, 2942, 1641, 1537, 1447, 1375, 1258, 1049, 701 cm^{-1} ; δ_H (500 MHz, CD_3OD/TMS): 7.29-7.35 (5H, м, Ph), 7.18-7.22 (1H, м, NH), 5.02 (1H, кварт, J 7.0 Hz, $NHCHMe$), 4.04 (1H, д, J 4.2 Hz, H-6), 3.82 (1H, дд, J 8.3, 9.2 Hz, H^{β} -1), 3.65 (1H, дд, J 4.7, 9.2 Hz, H^{α} -3), 3.62 (1H, дд, J 7.3, 9.1 Hz, H^{β} -3), 3.56 (1H, дд, J 4.5, 9.2 Hz, H^{β} -3), 3.21 (1H, ддд, J 6.2, 8.2, 12.8 Hz, H-4), 3.05-3.12 (1H, м, H-3a), 2.65 (1H, тд, J 4.6, 8.0 Hz, H-6a), 2.02 (1H, тд, J 4.2, 13.1 Hz, H^{α} -5), 1.71 (1H, дд, J 6.2, 13.1 Hz, H^{β} -5), 1.43 (3H, д, J 7.1 Hz, Me); δ_C (125 MHz, CD_3OD/TMS): 174.44, 145.37, 129.51, 128.05, 127.17, 77.88, 73.53, 71.53, 54.69, 50.07, 47.18, 46.85, 36.85, 22.41. m/z (APCI) 276 (100%, MH^+).

{(3R,3aR,4R,5S,6aS)-5-(ацетилокси)-3-гидрокси-1-оксо-2-[(1S)-1-фенилэтиламин]октагидроциклопента[с]пиррол-4-ил} метилацетат (23).



К перемешиваемому раствору 500 мг (1.83 ммоль) спирта **17** в 5 мл свежеперегнанного уксусного ангидрида прикапывали 260 мг эфирата трёхфтористого бора и перемешивали смесь в течение 3 часов. После окончания реакции (контроль по ТСХ) в реакционную смесь добавляли 7 мл воды, перемешивали 1 час, и добавляли сухой NaHCO_3 до прекращения выделения газа. Реакционную массу экстрагировали этилацетатом (3×10 мл), объединённые экстракты сушили MgSO_4 , растворитель упарили, остаток хроматографировали на силикагеле системой (петролейный эфир/этилацетат, 1:3). Получили 502 мг (73%), бесцветных кристаллов вещества **23**, т.р. =60-63 °С. Найдено, %: С, 63.83; Н, 6.56; N, 7.24 $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_6$. Вычислено, %: С, 64.00; Н, 6.67; N, 7.33; R_f (петролейный эфир/этилацетат, 1:3) 0.4; $[\alpha]_D^{20} -19.9$ (с 1.2, CH_2Cl_2). ИК-спектр, ν , cm^{-1} (жидкая плёнка): 3338, 2985, 1733, 1650, 1461, 1372, 1240. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.95 м (1H, $\text{H}^{6\alpha}$), 2.00 с (3H, Me), 2.05 с (4H, Me, OH), 2.40-2.60 м (2H, $\text{H}^{6\alpha}$, $\text{H}^{3\alpha}$), 2.65 м (1H, $\text{H}^{6\beta}$), 3.20 м (1H, H^4), 4.05 д.д (1H, CH_2O , J 5.8, 11.7 Гц), 4.20 д.д (1H, CH_2O , J 8.1, 11.7 Гц), 4.80 к (1H, H^5 , J 6.3 Гц), 5.30 д (1H, H^3 , J 6.4 Гц), 5.38 к (1H, CH-N , J 7.1 Гц), 7.20-7.50 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 17.00, 20.81, 20.95, 33.63, 42.56, 45.28, 45.58, 50.34, 61.74, 74.85, 82.25, 127.33, 128.11, 129.01, 141.00, 170.80, 170.99, 175.81. Масс-спектр m/z ($I_{\text{отн.}}$, %) 257 (100%) $[\text{MH}]^+$.

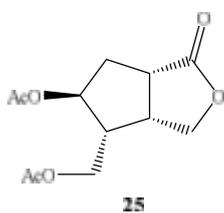
(1S,2R,3R,4S)-4-гидрокси-2,3-бис(гидроксиметил)-N-[(1S)-1-фенилэтил]циклопентанкарбоксамид (24).



К перемешиваемому раствору 375 мг (1.0 ммоль) диацетата **23** в смеси 2 мл воды и 8 мл 1,4-диоксана. Смесь кипятили при перемешивании в течение 8 часов. После смесь охладили, диоксан упарили при пониженном давлении. К водной фазе при перемешивании добавляли 5 мл ТГФ. После водный ТГФ сушили MgSO_4 и фильтровали на фильтре Шотта, фильтрат

упарили. Получили 252 мг (86%) бесцветных кристаллов триоламида **24**, т.р. =113-114 °С. Найдено, %: С, 65.49; Н, 7.79; N, 4.63. C₁₆H₂₃NO₄. Вычислено, %: С, 65.53; Н, 7.85; N, 4.78. R_f (хлороформ/метанол, 5:1) 0.3; [α]_D²⁰ -62.4 (с 0.8, CH₂Cl₂). ИК-спектр, ν, см⁻¹ (жидкая плёнка): 1416, 1678, 1721. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.48 д (3H, Me, J 6.0 Гц), 1.75 д.д.д (1H, H^{5α}, J 3.7, 8.6, 13.5 Гц), 2.24 д.д.д.д (1H, H³, J 7.2, 7.4, 7.6, 13.1 Гц), 2.35 д.д.д (1H, H^{5β}, J 7.4, 8.6, 13.5), 2.65 д.д.д.д (1H, H², J 5.2, 8.0, 8.6, 13.1 Гц), 3.12 к (1H, H¹, J 8.6 Гц), 3.37 д.д (1H, CH₂O при C², J 8.0 Hz, 16.5 Гц), 3.42 д.д (2H, OH, CH₂O при C², J 5.2, 16.5 Гц), 3.70 м (3H, OH, CH₂O при C³), 4.22 д.д.д (1H, H⁴, J 3.7, 7.4, 7.6 Гц), 4.84 с (1H, OH), 4.96 к (1H, CH-N, J 7.0 Гц), 7.15 м (1H, NH), 7.30-7.40 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 22.51, 38.05, 46.29, 46.47, 49.54, 54.08, 60.75, 61.66, 75.14, 127.23, 128.11, 129.53, 145.30, 175.52. Масс-спектр m/z (I_{отн.}, %) 257 (100%) [MH]⁺.

(3aR,4R,5S,6aS)-4-[(ацетилокси)метил]-1-оксогексагидро-1H-цикло-пента[с]фуран-5-ил-ацетат (25). Раствор 250 мг (0.85 ммоль)

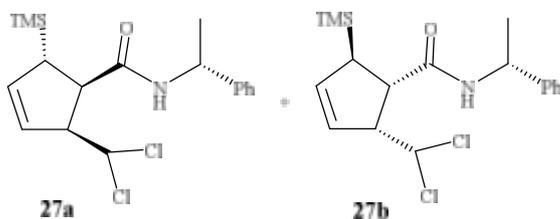


триоламида **24** в смеси 2 мл 9.0 N водного раствора серной кислоты и 4 мл 1,4-диоксана кипятили в течение 5 часов. После добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ до нейтральной реакции. Растворитель упарили, водный слой тщательно экстрагировали этилацетатом (5×5мл), объединённые органические экстракты сушили MgSO₄ и упарили. Сырой продукт без очистки растворили в 5 мл пиридина и при перемешивании добавили 0.05 мл уксусного ангидрида. После 3 часового перемешивания на ТСХ детектировался единственный продукт. Растворитель упарили остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле. Получили 197 мг (90% на две стадии) желтоватого маслообразного вещества **25**. Найдено, %: С, 56.03; Н, 6.15. C₁₂H₁₆O₆ Вычислено, %: С, 56.19; Н, 6.24. R_f (петролейный эфир/этилацетат, 1:1) 0.5; [α]_D²⁰ -21.6 (с 0.9, MeOH). ИК-спектр, ν, см⁻¹ (суспензия в нуйоле): 1768, 1748. Спектр ЯМР ¹H (500 MHz, CD₃OD/TMS), δ, м.д.: 2.05 с (3H, Me), 2.06 с (3H, Me), 2.54 к.д (1H, H⁴, J 3.2, 6.7 Гц), 2.56 д.д

(1H, $H^{6\alpha}$, J 6.7, 9.1, Гц), 3.18 д.д.д (1H, $H^{6\alpha}$, J 3.2, 9.0, 10.1), 3.23 д.д.д.д (1H, $H^{3\alpha}$, J 3.8, 8.3, 8.8, 8.9 Гц), 4.14 д.д (1H, CH_2OAc , J 7.1, 11.9 Гц), 4.22 д.д (1H, CH_2OAc , J 5.1, 11.9 Гц), 4.28 д.д (1H, $H^{3\alpha}$, J 3.8, 10.8 Гц), 4.38 д.д (1H, $H^{3\beta}$, J 8.1 10.8 Гц), 5.05 т (1H, H^5 , J 6.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 MHz, CD_3OD/TMS), δ , м.д.: 20.78, 21.02, 34.42, 39.09, 41.59, 46.28, 61.47, 67.38, 75.94, 170.28, 170.60, 179.14. Масс-спектр m/z ($I_{отн.}$, %) 257 (100%) $[MH]^+$.

(1R,2S,5S)-2-(дихлорометил)-N-((R)-1-фенилэтил)-5-

(триметилсилил)циклопент-3-ен-1-карбоксамид (27a) и (1S,2R,5R)-2-
(дихлорометил)-N-((R)-1-фенилэтил)-5-(триметилсилил)циклопент-3-ен-
1-карбоксамид (27b). К раствору 2.0 г (8 ммоль) **26** в 40 мл бензола при

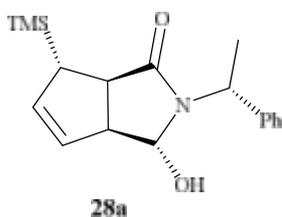


комнатной температуре в атмосфере аргона прикапали раствор 1.09 г (9 ммоль) (+)-[(1R)-1-фенилэтил]амина (ee 99.9 %, Aldrich) в 10 мл бензола. После перемешивания раствора в течение 4

часов (контроль ТСХ) растворитель упарили, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир=1:5). Продукт представлял собой неразделимую смесь 1:1 амидов **27a** и **27b** (2.73 г, 92%) в виде желтых кристаллов. $m.p.$ 126-132°C; Найдено: С, 58.24; Н, 6.62; N, 3.64; Cl, 18.91. $C_{18}H_{25}Cl_2NOSi$; Вычислено: С, 58.38; Н, 6.76; N, 3.78; Cl, 19.11 %; R_f (этилацетат/петролейный эфир=1:5) 0.7; ν^{max} (суспензия в нуйоле): 3332, 2956, 2852, 1635, 1527, 1249, 840, 756, 698 cm^{-1} ; δ_H (300 MHz, $CDCl_3/TMS$): 7.28-7.41 (5H, m, Ph), 6.20 (0.5H, д, J 9.5 Hz, $CHCl_2$), 6.16 (0.5H, д, J 9.3 Hz, $CHCl_2$), 5.89-5.97 (1H, m, $CH=CHCHSi(CH_3)_3$), 5.63-5.83 (2H, m, $CH=CHCHSi(CH_3)_3$ и NH), 5.13 (1H, квинт., J 6.8 Hz, $CHPh$), 3.48-3.69 (1H, m, $CHCHCl_2$), 2.93-2.99 (1H, m, $CHC=O$), 2.23-2.35 (1H, m, $CHSi(CH_3)_3$), 1.51 (3H, д, J 6.9 Hz, CH_3), 0.03-0.08 (9H, m, $Si(CH_3)_3$); δ_C (75 MHz, $CDCl_3/CHCl_3$) 171.9, 143.0, 142.5, 135.3, 129.0, 127.5, 127.4, 126.5, 126.1, 125.9, 125.8, 74.3, 74.1, 61.5, 61.3, 48.9, 48.7, 41.9, 21.3, 21.0, -3.1, -1.9; m/z (APCI) 370 (100, MH^+ , ^{35}Cl).

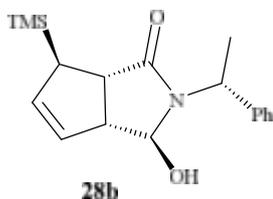
(3R,3aS,6S,6aR)-3-гидрокси-2-((R)-1-фенилэтил)-6-(триметилсилил)-3,3а,6,6а-тетрагидроциклопента[с]пиррол-1(2H)-он (28a) и **(3S,3aR,6R,6aS)-3-гидрокси-2-((R)-1-фенилэтил)-6-(триметилсилил)-3,3а,6,6а-тетрагидроциклопента[с]пиррол-1(2H)-он (28b)**. К раствору смеси **27a** и **27b** массой 1.5 г (4 ммоль) в CH₃CN (20 мл) добавили раствор NaHCO₃ (0.75 г, 11.5 ммоль) в 5 мл воды. После перемешивания раствора при комнатной температуре в течение 30 мин включили нагрев и кипятили 8 часов (контроль ТСХ 1:3 этилацетат/петролейный эфир). После раствор охладили, растворитель упаривали на вакууме, к остатку добавляли 15 мл воды и экстрагировали этилацетатом. Экстракт сушили над сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Полученную массу очищали колоночной хроматографией на силикагеле (1:3 этилацетат/петролейный эфир). В результате выделилось 0.6 г (47%) аминаля **28a** (желтые кристаллы) и 0.59 г (46%) аминаля **28b** (белые кристаллы).

Соединение **28a**. т.р. 134-136 °С. Найдено: С, 68.31; Н, 7.75; N, 4.25.



C₁₈H₂₅NO₂Si; Вычислено: С, 68.57; Н, 7.93; N, 4.44 %; R_f (этилацетат/петролейный эфир=1:3) 0.3; [α]_D²⁰ -0.1 (с 1.01, CH₂Cl₂); ν^{max} (суспензия в нуйоле) 3265, 2925, 2852, 1649, 1444, 1377, 1271, 1247, 1053, 835, 698 cm⁻¹; δ_H (300 MHz, CDCl₃/TMS): 7.23-7.35 (5H, м, Ph), 5.73-5.77 (1H, м, CH=CHCHSi(CH₃)₃), 5.37 (1H, кварт, J 6.9 Hz, CHPh), 5.25-5.30 (1H, м, CH=CHCHSi(CH₃)₃), 4.66-4.69 (1H, уш.с, CHOH), 3.22-3.27 (1H, уш.с, OH), 3.05-3.15 (2H, м, CHCHOH, CHC=O), 2.39-2.81 (1H, уш.с, CHSi(CH₃)₃), 1.69 (3H, д, J 7.1 Hz, CH₃), 0.04 (9H, с, Si(CH₃)₃); δ_C (75 MHz, CDCl₃/CHCl₃): 177.6, 140.0, 132.3, 128.4, 127.4, 125.5, 124.7, 85.2, 54.2, 50.0, 44.9, 38.8, 18.7, -3.3; m/z (APCI) 316 (65, MH⁺), 298 (100), 194 (33%).

Соединение **28b**. т.р. 116-118 °С. Найдено: С, 68.43; Н, 7.77; N, 4.32.

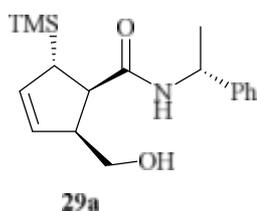


C₁₈H₂₅NO₂Si; Вычислено: С, 68.57; Н, 7.93; N, 4.44 %; R_f

(этилацетат/петролейный эфир=1:3) 0.4; $[\alpha]_D^{20} +54.6$ (c 1.3, CH_2Cl_2); ν^{max} (суспензия в нуйоле) 3250, 2929, 2852, 1651, 1454, 1330, 1274, 1251, 1058, 837, 700 cm^{-1} ; δ_{H} (300 MHz, CDCl_3/TMS): 7.23-7.45 (5H, м, Ph), 5.73-5.77 (1H, м, $\text{CH}=\text{CHCHSi}(\text{CH}_3)_3$), 5.41-5.46 (1H, м, $\text{CH}=\text{CHCHSi}(\text{CH}_3)_3$), 5.35 (1H, кварт, J 7.1 Hz, CHPh), 5.08 (1H, д, J 4.0 Hz, CHOH), 3.04-3.07 (2H, уш.с, CHCHOH , $\text{CHC}=\text{O}$), 2.36-2.39 (1H, уш.с, $\text{CHSi}(\text{CH}_3)_3$), 1.82 (1H, д, J 4.0 Hz, OH), 1.50 (3H, д, J 7.1 Hz, CH_3), 0.0 (9H, с, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$); δ_{C} (75 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CHCl}_3$): 177.7, 141.3, 135.2, 128.9, 127.9, 127.3, 124.6, 84.5, 53.3, 50.0, 45, 38.8, 16.9, -3.3; m/z (APCI) 316 (69, MH^+), 298 (100), 194 (33%).

(1R,2S,5S)-2-(hydroxymethyl)-N-((R)-1-phenylethyl)-5-

(trimethylsilyl)cyclopent-3-ene-1-carboxamide 29a. К суспензии 0.61 г (16



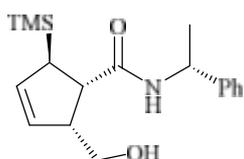
ммоль) борогидрида натрия в смеси 1,4-диоксан/вода 4 мл/20 мл добавили раствор 1 г (3.2 ммоль) аминаля **28a** в 3 мл диоксана. Смесь кипятили в течение 24 ч (контроль ТСХ 1:1 этилацетат/петролейный эфир). Излишек

борогидрида натрия разлагали добавлением 5 мл воды. Полученную суспензию упаривали на вакууме, остаток экстрагировали этилацетатом. Экстракт сушили над сульфатом магния, растворитель упаривали. Очистка колоночной хроматографией на силикагеле в системе 1:1 этилацетат/петролейный эфир дала 0.93 г (92%) амида **29a** в виде белых кристаллов. $m.p.$ = 159-161 °C. Найдено: C, 67.93; H, 8.33; N, 4.35. $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_2\text{Si}$; Вычислено: C, 68.14; H, 8.52; N, 4.42 %; R_f

(этилацетат/петролейный эфир=1:1) 0.3; $[\alpha]_D^{20} +183.5$ (c 1.24, CH_2Cl_2); ν^{max} (суспензия в нуйоле) 3263, 2951, 2852, 1637, 1546, 1455, 1377, 1247, 1056, 839, 696 cm^{-1} ; δ_{H} (300 MHz, CDCl_3/TMS) 7.19-7.30 (5H, м, Ph), 6.22 (1H, д, J 6.4 Hz, NH), 5.75 (1H, д, J 5.5 Hz, $\text{CH}=\text{CHCHSi}(\text{CH}_3)_3$), 5.35-5.39 (1H, м, $\text{CH}=\text{CHCHSi}(\text{CH}_3)_3$), 5.10 (1H, квинт, J 7.1 Hz, CHPh), 3.50 (1H, дд, J 2.8, 12.1 Hz, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{OH}$), 3.40 (1H, дд, J 5.2, 12.3 Hz, $\text{CH}_a\text{H}_b\text{OH}$), 3.10-3.25 (1H, уш.с, OH), 2.81-2.97 (2H, м, J 9.3 Hz, $\text{CHC}=\text{O}$, CHCH_2OH), 2.28-2.33 (1H, м,

$\text{CHSi}(\text{CH}_3)_3$, 1.43 (3H, д, J 6.9 Hz, CH_3), -0.06 (9H, с, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$); δ_{C} (75 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CHCl}_3$): 174.5, 142.8, 133.2, 128.4, 127.6, 127.5, 126.2, 62.9, 52.6, 49.9, 48.9, 39.1, 21.2, -3.1; m/z (APCI) 318 (100, MH^+), 300 (29.2), 229 (13.8), 214 (14.5), 197 (65.7%).

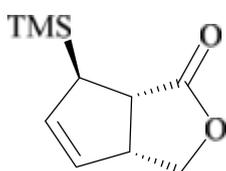
(1S,2R,5R)-2-(hydroxymethyl)-N-((R)-1-phenylethyl)-5-(trimethylsilyl)cyclopent-3-ene-1-carboxamide 29b. Аминаль **28b** (1.5 г, 4.8



29b

ммоль) обработали борогидридом натрия по методике описанной выше. Получили 1.39 г (91%) амида **29b** в виде белых кристаллов. $m.p.$ = 107-109 °C. Найдено: C, 68.03; H, 8.42; N, 4.28. $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_2\text{Si}$; Вычислено: C, 68.14; H, 8.52; N, 4.42 %; R_f (этилацетат/петролейный эфир=1:1) 0.3; $[\alpha]_D^{20}$ +77.8 (c 1.39, CH_2Cl_2); ν^{max} (суспензия в нуйоле) 3292, 2955, 2852, 1629, 1525, 1458, 1377, 1247, 1036, 869, 698 cm^{-1} ; δ_{H} (300 MHz, CDCl_3/TMS): 7.19-7.31 (5H, м, Ph), 6.46 (1H, д, J 7.8 Hz, NH), 5.78 (1H, д, J 5.8 Hz, $\text{CH}=\text{CHCHSi}(\text{CH}_3)_3$), 5.37-5.44 (1H, м, $\text{CH}=\text{CHCHSi}(\text{CH}_3)_3$), 5.11 (1H, квинт, J 6.9 Hz, CHPh), 3.38-3.48 (1H, м, CH_2OH), 2.96-3.02 (1H, м, CHCH_2OH), 2.9 (1H, дд, J 7.3, 9.3 Hz, $\text{CHC}=\text{O}$), 2.29-2.35 (1H, м, $\text{CHSi}(\text{CH}_3)_3$), 1.47 (3H, д, J 6.8 Hz, CH_3), -0.1 (9H, с, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$); δ_{C} (75 MHz, $\text{CDCl}_3/\text{CHCl}_3$): 174.4, 142.8, 133.2, 128.5, 127.4, 127.3, 126.3, 62.9, 52.6, 49.6, 49.6, 49, 38.9, 21.4, -3.2; m/z (APCI) 318 (100, MH^+), 300 (27.4), 229 (12.5), 214 (15.7), 197 (61.2 %).

Синтез лактонов (\pm)-30. К раствору 0.6 г (1.9 ммоль) **29a** в 15 мл



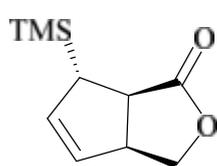
(+)-30

диоксана добавили 3 мл 9н раствора H_2SO_4 , полученную смесь кипятили в течение 4 часов (контроль ТСХ). По окончании реакции раствор охладили, растворитель упарили, остаток экстрагировали хлористым метиленом. Экстракт сушили над сульфатом магния, растворитель упаривали. Очистка продуктов колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир=1:3) дала лактоны (**(+)-30** и **(-)-30**).

Соединение **(+)-30**. Выход 89%. Белые кристаллы, $m.p.$ = 65-67 °C. Найдено: C, 61.08; H, 8.02. $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{Si}$; Вычислено: C, 61.22; H, 8.16 %; R_f

(этилацетат/петролейный эфир=1:5) 0.5; $[\alpha]_D^{20}$ +174.5 (*c* 1.3, CH₂Cl₂); ν^{\max} (суспензия в нуйоле) 3048, 2955, 2862, 1755, 1462, 1377, 1251, 1168, 1053, 981, 960, 839, 717 cm⁻¹; δ_H (300 MHz, CDCl₃/TMS): 5.75-5.84 (1H, м, CH=CHCHSi(CH₃)₃), 5.43-5.48 (1H, м, CH=CHCHSi(CH₃)₃), 4.35 (1H, ддд, *J* 4.2, 7.0, 9.0 Hz, CH_aH_bOC=O), 4.20 (1H, дд, *J* 3.9, 9.0 Hz, CH_aH_bOC=O), 3.44 (1H, т, *J* 6.9 Hz, CHCH=CH), 2.85 (1H, дд, *J* 4.1, 8.0 Hz, CHC=O), 2.35-2.40 (1H, уш.с, CHSi(CH₃)₃), -0.01 (с, 9H, Si(CH₃)₃); δ_C (75 MHz, CDCl₃/CHCl₃): 181.5, 134.9, 126.5, 71.9, 46.6, 43.7, 39.9, -3.4; *m/z* (APCI) 197 (MH⁺).

Соединение (–)-**30**. Выход 89%. Белые кристаллы, *m.p.* = 65-67 °С.



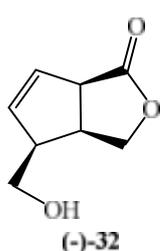
(–)-**30**

Найдено: С, 61.03; Н, 8.10. C₁₀H₁₆O₂Si; Вычислено: С, 61.22; Н, 8.16 %; *R_f* (этилацетат/петролейный эфир=1:5) 0.5; $[\alpha]_D^{20}$ -175.1 (*c* 1.36, CH₂Cl₂); ν^{\max} (суспензия в нуйоле) 3045, 2954, 2862, 1751, 1447, 1379, 1249, 1145, 1051, 987, 958, 835, 715 cm⁻¹; δ_H (300 MHz, CDCl₃/TMS): 5.77-5.84 (1H, м, CH=CHCHSi(CH₃)₃), 5.44-5.49 (1H, м, CH=CHCHSi(CH₃)₃), 4.36 (1H, ддд, *J* 4.4, 7.1, 9.1 Hz, CH_aH_bOC=O), 4.19 (1H, дд, *J* 3.8, 9.2 Hz, CH_aH_bOC=O), 3.45 (1H, т, *J* 6.9 Hz, CHCH=CH), 2.87 (1H, дд, *J* 4.2, 8.0 Hz, CHC=O), 2.37-2.41 (1H, уш.с, CHSi(CH₃)₃), 0.0 (с, 9H, Si(CH₃)₃); δ_C (75 MHz, CDCl₃/CHCl₃): 181.5, 134.9, 126.5, 71.9, 46.5, 43.7, 39.9, -3.4; *m/z* (APCI) 197 (MH⁺).

(3aS,4S,6aR)-4-(гидроксиметил)-3,3a,4,6a-тетрагидро-1H-циклопента[с]фуран-1-он ((–)-**32**), [(3aS,4S,6aR)-1-оксо-3,3a,4,6a-тетрагидро-1H-циклопента[с]фуран-4-ил]метилформиат ((–)-**31**), (3aS,6aR)-3,3a,4,6a-тетрагидро-1H-циклопента[с]фуран-1-он ((–)-**33**). К перемешиваемому раствору (0.7 г, 3.6 ммоль) лактона (–)-**30** в 15 мл HCOOH добавляли (1.08 г, 36 ммоль) параформа и 0.1 мл концентрированной H₂SO₄. Полученную смесь нагревали до 95 °С, выдерживали 2 часа (контроль по ТСХ) при этой температуре и упаривали при пониженном давлении. Хроматографической очисткой остатка (градиентное элюирование системой петролейный эфир-этилацетат, от 3:1 до 1:3) получили 0.1 г (23%) продукта

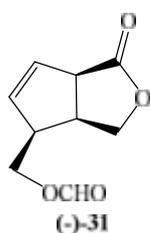
протодесилилирования (–)-**33** в прозрачном маслообразном виде, 0.36 г (55%) малостабильного формиата (–)-**31** в прозрачном маслообразном виде и 0,06 г (10%) спирта (–)-**32**. Выделенный формиат (–)-**31** растворяли в 10 мл MeOH при перемешивании, добавляли раствор (0.8 г, 15 ммоль) MeONa в 10 мл MeOH. Полученную смесь выдерживали при комнатной температуре 3 часа, упаривали, к остатку добавляли 15 мл ТГФ и 15 мл 5%-HCl, массу перемешивали 10 мин, органическую фазу отделяли, водный слой экстрагировали этилацетатом 3×15 мл. Объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄, упаривали при пониженном давлении и получали 0.3 г (98%) спирта (–)-**32**.

(3aS,4S,6aR)-4-(гидроксиметил)-3,3a,4,6a-тетрагидро-1H-циклопента[с]фуран-1-он ((–)-32). Найдено, %: С, 62.13; Н, 6.26; С₈H₁₀O₃.

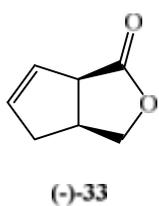


Вычислено, %: С, 62.34; Н, 6.49; R_f (петролейный эфир/этилацетат, 1:3) 0.3; [α]_D²⁰ –88.8 (с 1.05, CH₂Cl₂). ИК-спектр, ν, см⁻¹ (жидкая плёнка): 3446, 2920, 1755, 1383, 1184, 1023, 736. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.84 уш.с (1H, OH), 3.19-3.27 м (1H, H⁴), 3.38 квинт. (1H, H^{3a}, J 8.2 Гц), 3.63-3.70 м (2H, H^{6a}, CH₂O), 3.87 д.д (1H, H^{3a}, J 5.7 Гц), 4.34-4.48 м (2H, H^{3β}, CH₂O), 5.76-5.85 м (2H, H⁵, H⁶). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 39.20, 50.82, 52.44, 61.57, 68.55, 127.47, 133.77, 177.26. Масс-спектр *m/z* (I_{отн.}, %) 155 (100%) [MH]⁺.

[(3aS,4S,6aR)-1-оксо-3,3a,4,6a-тетрагидро-1H-циклопента[с]фуран-4-ил]метилформиат ((–)-31). Найдено, %: С, 59.18; Н, 5.32; С₉H₁₀O₄. Вычислено, %: С, 59.34; Н, 5.49; R_f (петролейный эфир/этилацетат, 3:1) 0.3; [α]_D²⁰ –193.8 (с 0.7, CH₂Cl₂). ИК-спектр, ν, см⁻¹ (жидкая плёнка): 2954, 2929, 1763, 1724, 1177, 1024. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 3.34 м (2H, H^{3a}, H⁴), 3.67-3.73 м (1H, H^{6a}), 4.14-4.26 м (2H, H^{3a}, CH₂O), 4.36-4.46 м (2H, H^{3β}, CH₂O), 5.77-5.92 м (2H, H⁵, H⁶). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 39.29, 47.50, 52.38, 62.03, 67.95, 127.94, 132.81, 160.46, 176.34. Масс-спектр *m/z* (I_{отн.}, %) 183 (100%) [MH]⁺.

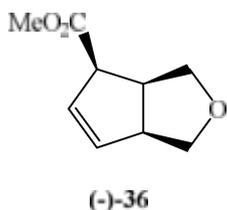


(3aS,6aR)-3,3a,4,6a-тетрагидро-1H-циклопента[с]фуран-1-он ((-)-33).



Найдено, %: С, 67.56; Н, 5.48; $C_7H_8O_2$. Вычислено, %: С, 67.74; Н, 5.64; R_f (петролейный эфир/этилацетат, 3:1) 0.6; $[\alpha]_D^{20} -243.5$ (с 1.1, CH_2Cl_2). ИК-спектр, ν , cm^{-1} (жидкая плёнка): 2921, 1768, 1189, 1168, 1008, 683. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 2.33 д (1H, H^{4a} , J 5.5 Гц), 2.68-2.78 м (1H, H^{4b}), 3.25 квинт. (1H, H^{3a} , J 8.3 Гц), 3.63-3.67 м (1H, H^{6a}), 3.87 д.д (1H, H^{3a} , J 7.2, 9.0 Гц), 4.57 т (1H, H^{3b} , J 9.0 Гц), 5.74-5.76 м (1H, H^5), 5.87-5.89 м (1H, H^6). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 37.13, 39.08, 52.53, 74.28, 126.33, 132.68, 176.95. Масс-спектр m/z ($I_{отн.}$, %) 125 (100%) $[MH]^+$.

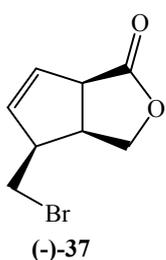
Метилвый эфир (3aS,4S,6aR)-3,3a,4,6a-тетрагидро-1H-циклопента[с]фуран-4-карбоновой кислоты ((-)-36). В круглодонную колбу,



снабженную магнитной мешалкой и обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, помещали (0.3 г, 1.94 ммоль) лактона (-)-32 и 20 мл метанола. Полученную смесь охладили до -30 °С и к ней прикапывали (1 мл, 13.8 ммоль) хлористого тионила. Реакционную массу перемешивали при кипячении в течение 3 ч. После израсходования исходного (контроль методом ТСХ), раствор упаривали при пониженном давлении и остаток очищали хроматографией на SiO_2 (петролейный эфир – этилацетат, 10:1). Получали 0.28 г (85%) прозрачного маслообразного соединения (-)-36. Найдено, %: С, 64.07; Н, 6.99; $C_9H_{12}O_3$. Вычислено, %: С, 64.29; Н, 7.14; R_f (петролейный эфир/этилацетат, 10:1) 0.4; $[\alpha]_D^{20} -18.7$ (с 0.875, CH_2Cl_2). ИК-спектр, ν , cm^{-1} (жидкая плёнка): 2956, 1717, 1437, 1251, 1077, 909. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д.: 3.18 д.д.д.д (1H, H^{3a} , J 6.8, 8.1, 16.2 Гц), 3.36-3.45 м (2H, H^{1a}, H^{6a} , J 6.8, 9.4 Гц), 3.66 д.д (1H, H^{3a} , J 3.5, 8.6 Гц), 3.70 с (3H, CH_3), 3.76-3.81 м (1H, H^4), 3.87 д.д (1H, H^{3b} , J 3.6, 16.0 Гц), 3.87 д.д (1H, H^{1b} , J 1.5, 3.3 Гц), 5.71-5.74 м (1H, H^5), 5.79-5.82 м (1H, H^6). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 43.55, 51.57, 51.68, 53.39, 71.06, 72.63, 128.79, 134.41, 173.01. Масс-спектр m/z ($I_{отн.}$, %) 169 (100%) $[MH]^+$.

(3aS,4S,6aR)-4-(бромметил)-3,3a,4,6a-тетрагидро-1H-

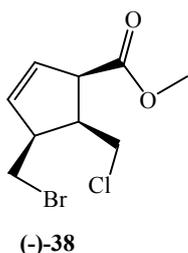
циклопента[с]фуран-1-он ((-)-37). К перемешиваемому раствору (0.2 г, 1.3



ммоль) соединения ((-)-32 в 15 мл CH_2Cl_2 при 0 °С добавляли (0.86 г, 2.6 ммоль) CBr_4 и (0.67 г, 2.6 ммоль) PPh_3 . Массу перемешивали 3 ч (контроль методом ТСХ), упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировали на SiO_2 (петролейный эфир - этилацетат, 3:1). Выход 0.25 г (89%),

бесцветного маслообразного бромида ((-)-37. Найдено, %: С, 44.01; Н, 3.95; Br, 36.58; $\text{C}_8\text{H}_9\text{BrO}_2$. Вычислено, %: С, 44.24; Н, 4.15; Br, 36.87; R_f (петролейный эфир/этилацетат, 3:1) 0.5; $[\alpha]_D^{20} -186.0$ (с 1.2, CH_2Cl_2). ИК-спектр, ν , cm^{-1} (жидкая плёнка): 2954, 2919, 1734, 1437, 1196, 1039. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 3.29 т (1H, H^{3a} , J 9.6 Гц), 3.40-3.60 м (3H, H^5 , H^{6a} , CH_2Br), 3.37-3.72 м (1H, CH_2Br), 4.19 д.д (1H, H^{3a} , J 7.5, 9.5 Гц), 4.50 т (1H, $\text{H}^{3\beta}$, J 9.2 Гц), 5.77-5.79 м (1H, H^6), 5.86-5.89 м (1H, H^5). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 30.30, 40.13, 51.32, 52.19, 67.54, 128.11, 134.22, 176.25. Масс-спектр m/z ($I_{\text{отн.}}$, %) 217 (100%) $[\text{}^{79}\text{Br}, \text{MH}]^+$.

Метилловый эфир (1R,4S,5R)-4-(бромметил)-5-(хлорметил)циклопент-2-ен-1-карбоновой кислоты ((-)-38). В

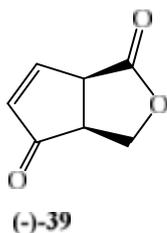


круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой и обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, помещали (0.32 г, 1.5 ммоль) лактона ((-)-37). Полученную смесь охлаждали до -30 °С и к ней прикапывали (1.08 мл, 15.0 ммоль) хлористого тионила. Реакционную массу перемешивали при

кипячении в течение 3 ч (контроль методом ТСХ), упаривали при пониженном давлении и остаток очищали хроматографией на SiO_2 (петролейный эфир – этилацетат, 5:1). Получали 0.34 г (85%) прозрачного маслообразного соединения ((-)-38. Найдено, %: С, 44.01; Н, 3.95; Br, 36.58; $\text{C}_8\text{H}_9\text{BrO}_2$. Вычислено, %: С, 40.37; Н, 4.49; Br, 29.91; Cl, 13.64; R_f (петролейный эфир/этилацетат, 5:1) 0.4; $[\alpha]_D^{20} -73.0$ (с 0.9, CH_2Cl_2). ИК-спектр, ν , cm^{-1} (жидкая плёнка): 2919, 1732, 1439, 1200, 1172. Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.:

2.92 квинт. (1H, H⁵, J 8.3 Гц), 3.16-3.23 м (1H, CH₂Cl), 3.44 т (1H, H⁴, J 9.5 Гц), 3.62-3.71 м (6H, CH₃, CH₂Br, CH₂Cl), 3.83 квинт. (1H, H¹, J 11.0 Гц), 5.83-5.87 м (1H, H²), 6.13-6.17 м (1H, H³). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 33.60, 42.00, 46.56, 48.97, 52.02, 52.13, 130.00, 137.36, 172.73. Масс-спектр m/z (I_{отн.}, %) 266 (100%) [⁷⁹Br, ³⁵Cl, MH]⁺.

(3aS,6aR)- 3a,6a-дигидро-1H-циклопента[с]фуран-1,4(3H)-дион ((-)-39).



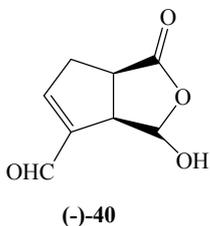
Способ а. К перемешиваемому раствору (0.3 г, 1.9 ммоль) спирта (-)-32 в 10 мл ацетона добавляли реагент Джонса (CrO₃ (0.35 г) + H₂SO₄ (0.125 мл) + H₂O (2.5 мл)) и перемешивали 4 ч при комнатной температуре (контроль методом ТСХ). Затем в реакционную массу добавляли 0.2 мл *i*-PrOH и полученную смесь упаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли 5 мл воды и экстрагировали этилацетатом (3x10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄, упаривали при пониженном давлении и после очистки на силикагеле системой петролейный эфир-этилацетат (5:1) получали 0.13 г (48%) енона (-)-39.

Способ б. К перемешиваемому раствору (0.2 г, 1.3 ммоль) спирта (-)-32 в 10 мл CH₂Cl₂ при комнатной температуре добавляли (0.56 г, 2.6 ммоль) пиридиний хлорхромата. После перемешивания в течение 6 ч (контроль методом ТСХ) добавляли 20 мл Et₂O, фильтровали и упаривали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на силикагеле системой петролейный эфир-этилацетат (5:1) и получали 0.05 г (30%) енона (-)-39. Найдено, %: С, 60.63; Н, 4.12; С₇Н₆О₃. Вычислено, %: С, 60.87; Н, 4.35; R_f (петролейный эфир/этилацетат, 5:1) 0.5; [α]_D²⁰ -317.6 (с 1.09, CH₂Cl₂). ИК-спектр, ν, см⁻¹ (жидкая плёнка): 3078, 2980, 1770, 1714, 1585, 1334, 1174, 1029, 1008, 947. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 3.30 д.д.д.д (1H, H^{3a}, J 3.5, 7.4, 10.0 Гц), 4.0 д.д.д.д (1H, H^{6a}, J 2.2, 3.1, 9.4 Гц), 4.41 д.д (1H, C^{3a}, J 3.3, 9.8 Гц), 4.57 т (1H, H^{3β}, J 9.9 Гц), 6.28 д.д (1H, H⁵, J 2.2, 5.5 Гц), 7.77 д.д (1H, H⁶, J 3.3, 5.5 Гц).

Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 44.61, 47.88, 67.89, 134.70, 159.36, 172.69, 207.15.

Масс-спектр m/z ($I_{\text{отн.}}$, %) 139 (100%) $[\text{MH}]^+$.

(3aS,4S,6aR)-1-оксо-3,3a,4,6a-тетрагидро-1H-циклопента[с]фуран-4-карбальдегид ((-)-40). К перемешиваемому раствору (0.2 г, 1.3 ммоль)



спирта (-)-32 в 15 мл CH_2Cl_2 прибавляли (0.65 г, 2.0 ммоль) йодбензолдиацетата и каталитические количества 2,2,6,6-триметилпиперидин-1-оксина (ТЕМРО). Смесь перемешивали 6 ч при комнатной температуре. После этого реакционную

массу фильтровали, осадок промывали CH_2Cl_2 , фильтрат упаривали и остаток очищали хроматографией на SiO_2 (петролейный эфир – этилацетат, 3:1).

Получали 0.13 г (60%) бесцветного кристаллического альдегида (-)-40. т.р. = 128-130 °С; Найдено, %: С, 56.88; Н, 4.54; $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_4$. Вычислено, %: С, 57.14; Н,

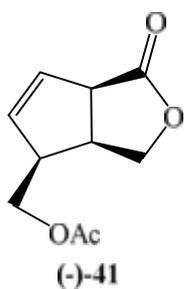
4.76; R_f (петролейный эфир/этилацетат, 3:1) 0.4; $[\alpha]_D^{20} +27.0$ (с 0.5, CH_2Cl_2). ИК-спектр, ν , cm^{-1} (жидкая плёнка): 3343, 2930, 2916, 1763, 1679, 1150, 1037.

Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.17 с (1H, OH), 3.53 д (1H, $\text{H}^{6\alpha}$, J 7.5 Гц), 3.95 т.д (1H, $\text{H}^{6\alpha}$, J 1.5, 7.4 Гц), 4.38 д.д (1H, $\text{H}^{3\alpha}$, J 1.6, 9.7 Гц), 4.47 д.д (1H, $\text{H}^{6\beta}$, J 7.5,

9.9 Гц), 5.29 с (1H, H^3), 7.07 с (1H, H^5), 9.88 с (1H, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м.д.: 33.47, 41.90, 52.38, 90.47, 146.51, 149.00, 175.68, 188.85. Масс-спектр m/z

($I_{\text{отн.}}$, %) 169 (100%) $[\text{MH}]^+$.

[(3aS,4S,6aR)-1-оксо-3,3a,4,6a-тетрагидро-1H-циклопента[с]фуран-4-ил]метилацетат ((-)-41). К перемешиваемому раствору (0.4 г, 2.6 ммоль)



соединения 32 в 15 мл пиридина добавляли (0.8 мл, 7.8 ммоль) Ac_2O и массу перемешивали 3 ч (контроль методом ТСХ).

Раствор упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировали на SiO_2 (петролейный эфир - этилацетат,

3:1). Выход 0.48 г (95%), бесцветного маслообразного ацетата

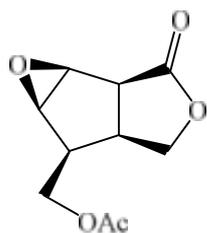
41. Найдено, %: С, 61.01; Н, 5.97; $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_4$. Вычислено, %: С, 61.22; Н, 6.12;

R_f (петролейный эфир/этилацетат, 3:1) 0.6; $[\alpha]_D^{20} -74.0$ (с 1.2, CH_2Cl_2). ИК-спектр, ν , cm^{-1} (жидкая плёнка): 2956, 2921, 1761, 1738, 1380, 1242, 1026.

Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 2.07 с (1H, CH_3), 3.29-3.40 м (2H, H^4 , $\text{H}^{3\alpha}$), 3.65-3.72 м

(1H, H^{6a}), 4.09 д.д (1H, H^{3a}, *J* 7.6, 11.6 Гц), 4.23 д.д (1H, CH₂O, *J* 6.3, 9.8 Гц), 4.28 д.д (1H, H^{3β}, *J* 5.5, 11.6 Гц), 4.35-4.45 м (1H, CH₂O), 5.77-5.79 м (1H, H⁵), 5.85-5.87 м (1H, H⁶). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 20.75, 39.39, 47.65, 52.34, 62.54, 68.01, 127.78, 133.27, 170.64, 176.40. Масс-спектр *m/z* (*I*_{отн.}, %) 197 (100%) [MH]⁺.

[(1aS,1bS,4aS,5S,5aR)-2-оксогексагидро-1aH-оксирено[3,4]циклопента[1,2-с]фуран-5-ил]метилацетат ((-)-42). К



(-)-42

перемешиваемому раствору (0.25 г, 1.3 ммоль) соединения **41** в 15 мл смеси MeCN-H₂O (4:1) при комнатной температуре без доступа света добавляли 0.23 г (1.43 ммоль) кристаллического ICl и массу перемешивали 4 ч (контроль методом ТСХ). Раствор упаривали при пониженном давлении, к остатку добавляли 5 мл насыщенного раствора NaHCO₃ и экстрагировали Et₂O (4x10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄, упаривали при пониженном давлении и после очистки на силикагеле системой петролейный эфир-этилацетат (1:1) получали 0.12 г (68%) титульного соединения в виде прозрачной маслообразной жидкости. Найдено, %: С, 56.27; Н, 8.89; С₁₂Н₂₂О₃Si. Вычислено, %: С, 59.50; Н, 9.09; R_f (петролейный эфир/этилацетат, 1:1) 0.5; [α]_D²⁰ -48.0 (с 0.967, CH₂Cl₂). ИК-спектр, ν, см⁻¹ (жидкая плёнка): 2915, 1756, 1733, 1383, 1251, 1015. Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.08 с (1H, CH₃), 2.73 д.д (1H, H⁵, *J* 7.8, 16.0 Гц), 3.08 д.д (1H, H^{4a}, *J* 1.9, 9.7 Гц), 3.20 квинт. (1H, H^{1b}, *J* 9.1 Гц), 3.66 с (1H, H^{1a}), 3.89 т (1H, H^{5a}, *J* 2.1 Гц), 4.19 д.д (1H, H^{4α}, *J* 8.7, 15.4 Гц), 4.26 м (2H, H^{4β}, CH₂O), 4.41 д.д (1H, CH₂O, *J* 7.5, 11.2 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д.: 20.81, 38.29, 41.58, 46.48, 58.26, 60.50, 61.06, 69.68, 170.59, 175.23. Масс-спектр *m/z* (*I*_{отн.}, %) 213 (100%) [MH]⁺.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что реакция Принса (3aS,6aR)-3,3a,6,6a-тетрагидро-1H-циклопента[с]фуран-1-она, в отличие от лактона Грико, протекает регио- и стерео- неселективно с образованием смеси 3:2 региоизмерных формиатов. Энантиомерный (3aR,6aS)-3,3a,6,6a-тетрагидро-1H-циклопента[с]фуран-1-она в реакции Принса также образует смесь продуктов в соотношении 3:2.
2. Показано, что реакция Принса индивидуальных (3S,3aR,6aS)-3-гидрокси-2-((R)-1-фенилэтил)-3,3a,6,6a-тетрагидроциклопента[с]пиррол-1(2H)-она и (3R,3aS,6aR)-3-гидрокси-2-((R)-1-фенилэтил)-3,3a,6,6a-тетрагидроциклопента[с]пиррол-1(2H)-она привела к парам трициклических тетрагидрофурановых блоков.
3. Обнаружено, что в случае (1R,2S)-2-(гидроксиметил)-N-((S)-1-фенилэтил)циклопент-3-ен-1-карбоксамид реакция Принса приводит к двум бициклическим формиатам.
4. Из полученного (2aR,2a1R,3S,4aS,6aR)-3-гидрокси-6-((S)-1-фенилэтил)октагидро-5H-1-окса-6-аза-циклопента[сd]пентален-5-она был синтезирован новый лактондиол диацетат, который является региоизомером лактондиола Кори – известного базисного блока в полных синтезах простагландинов.
5. Установлено, что реакция Принса (3aS,6S,6aR)-6-(триметилсилил)-3,3a,6,6a-тетрагидро-1H-циклопента[с]фуран-1-она протекает стерео- и региоселективно, приводя к смеси трех продуктов в *all-cis*-конфигурации. На основе синтезированного (3aS,4S,6aR)-4-(гидроксиметил)-3,3a,4,6a-тетрагидро-1H-циклопента[с]фуран-1-она получен ряд ценных синтетических блоков; описано необычное протекание реакции йодлактонизации с образованием эпоксида.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hudlicky, T.; Price, J.D., *Chem. Rev.*, **1989**, *89*, 1467;
2. Trost, B.M., *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 5813;
3. Mikołajczyk, M.; Mikina, M.; Żurawinski, R., *Pure Appl. Chem.*, **1999**, *71*, 473;
4. Krohn, K., *Organic Synthesis Highlights*, **1991**, 96;
5. Trost, B.M., *Chem. Soc. Rev.*, **1982**, *11*, 141;
6. Corey, E.J., *Chem. Soc. Rev.*, **1988**, *17*, 111;
7. a) C. Olier, M. Kaafarani, S. Gastaldi, M. P. Bertrand, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 413–445; b) I. Pastor, M. Yus, *Curr. Org. Chem.* **2007**, *11*, 925–957; c) I. Pastor, M. Yus, *Curr. Org. Chem.* **2012**, *16*, 1277–1312; d) X. Han, G. Peh, P. E. Floreancig, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 1193–1208; e) B. V. Subba Reddy, P. N. Nair, A. Antony, C. Lalli, R. Gr̃e, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 1805–1809;
8. a) I. Fleming, A. Barbero, D. Walter, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2063–2192; b) E. Langkopf, D. Schinzer, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1375–1408;
9. L. Chabaud, P. James, Y. Landais, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 3173–3199;
10. J. B. Lambert, Y. Zhao, R. W. Emblidge, L. A. Salvador, X. Liu, J.-H. So, E. C. Chelius, *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 183–190;
11. J. L. Broeker, R. W. Hoffmann, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5006–5017;
12. R. W. Alder, J. N. Harvey, M. T. Oakley, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4960–4961;
13. F. Peng, D. G. Hall, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3070–3071;
14. M. Suginome, T. Iwanami, Y. Ito, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6096–6097;

15. W. R. Judd, S. Ban, J. Aubř, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13736–13741;
16. L. D. M. Lolkema, H. Hiemstra, H. H. Mooiweer, W. N. Speckamp, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6365–6368;
17. C. Chen, P. S. Mariano, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3252–3254;
18. Q. Su, J. S. Panek, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2425–2430;
19. H. Huang, J. S. Panek, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9836–9837;
20. a) J.T.Lowe, J.S. Panek, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3231-3234; b) I.E. Wrona, J.T. Lowe, T.J. Turbyville, T.R. Johnson, J. Beignet, J.A. Beutler, J.S. Panek, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1897-1916;
21. H. Huang, J. S. Panek, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1991–1993;
22. J. Kjellgren, K. J. Szaby, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1123–1126;
23. a) P. A. Wender, B. A. DeChristopher, A. J. Schrier, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6658–6659; b) P. A. Wender, V. A. Verma, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3331–3334; c) B. A. Loy, A. B. Lesser, D. Staveness, K. L. Billingsley, L. Cegelski, P. A. Wender, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 3678–3685;
24. G. E. Keck, M. B. Kraft, A. P. Truong, W. Li, C. C. Sanchez, N. Kedei, N. E. Lewin, P. M. Blumberg, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6660–6661;
25. C. C. Sanchez, G. E. Keck, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3053–3056;
26. C. Perez-Balado, I. E. Marky, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2331–2349;
27. D. M. Troast, J. Yuan, J. A. Porco Jr., *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1701–1711;
28. a) I. E. Marky, D. J. Bayston, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6595–6598; b) S.Broussy, H. Waldmann, *J. Comb. Chem.* **2007**, *9*, 1138–1143;
29. L. van Innis, J. M. Plancher, I. E. Marky, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 6111–6114;
30. a) B. Leroy, I. E. Marky, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8685–8688; b) B. Leroy, I. E. Marky, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 47–50;

31. H. Li, H. Xie, Z. Zhang, Y. Xu, J. Lu, L. Gao, Z. Song, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 8484–8487; b) J. Lu, Z. Song, Y. Zhang, Z. Gan, H. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 5367–5370; *Angew. Chem.* **2012**, 124, 5463;
32. G. E. Keck, J. A. Covel, T. Schiff, T. Yu, *Org. Lett.* **2002**, 4, 1189–1192;
33. P. Mohr, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2453–2456;
34. M. R. Gesinki, S. D. Rychnovsky, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 9727–9729;
35. C. Dubost, I. E. Maky, J. Bryans, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 4005–4009;
36. D. I. Aubele, C. A. Lee, P. E. Floreancig, *Org. Lett.* **2003**, 5, 4521–4523;
37. A. K. Ghosh, X. Cheng, *Org. Lett.* **2011**, 13, 4108–4111;
38. M. Pham, A. Allatabakhsh, T. G. Minehan, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 741–744;
39. M. Suginome, Y. Ito, *J. Organomet. Chem.* **2003**, 680, 43–50;
40. O. L. Epstein, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 16480–16481;
41. a) U. C. Reddy, B. R. Rayu, E. K. P. Kumar, A. K. Saikia, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 1628–1630; b) G. Sabitha, M. Bhikshapathi, S. Nayak, J. S. Yadav, R. Ravi, A. C. Kunwar, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 5727–5731;
42. U. C. Reddy, S. Bondalapati, A. K. Saikia, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1625–1629;
43. P. Mohr, M.-P. Imhoff, F. Reggiani, *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 2262–2264;
44. H. H. Mooiweer, H. Hiemstra, H. P. Fortgens, W. N. Speckamp, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 3285–3288;
45. P. A. Grieco, W. F. Fobare, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5067–5070;
46. M. Yoritake, T. Meguro, N. Matsuo, K. Shirokane, T. Sato, N. Chida, *Chem. Eur. J.* **2014**, 20, 8210–8216;
47. H. Hiemstra, H. P. Fortgens, W. N. Speckamp, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 3155–3158;
48. G. J. Brizgys, H. H. Jung, P. E. Floreancig, *Chem. Sci.* **2012**, 3, 438–442;

49. B. Furman, M. Dziedzic, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8249–8252;
50. J. Monfray, Y. Gelas-Mialhe, J.-C. Gramain, R. Remuson, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, *16*, 1025–1034;
51. S. M. Hande, M. Nakajima, H. Kamisaki, C. Tsukano, Y. Takemoto, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1828–1831;
52. Y. W. Son, T. H. Kwon, J. K. Lee, A. N. Pae, J. Y. Lee, Y. S. Cho, S.-J. Min, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6500–6503;
53. K.-T. Kang, T. M. Sung, H. C. Jung, J. G. Lee, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2008**, *29*, 1669–1670;
54. a) C. Agami, S. Comesse, C. Kadouri-Puchot, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4435–4439; b) C. Agami, F. Bisaro, S. Comesse, S. Guesnй, C. Kadouri-Puchot, R. Morgentin, *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2385–2389;
55. C. Agami, S. Comesse, C. Kadouri-Puchot, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2424–2428;
56. S. M. Amorde, I. T. Jewett, S. F. Martin, *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 3222–3231;
57. Gimazetdinov, A.M.; Vostrikov, N.S.; Miftakhov, M.S., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2008**, *19*, 1094;
58. Gimazetdinov, A.M.; Miftakhov, M.S., *Russ. J. Org. Chem.*, **2009**, *45*, 694;
59. Толстиков, Г.А.; Мифтахов, М.С.; Валеев, Ф.А.; Востриков, Н.С.; Ахметвалеев, Р.Р., *ЖОрХ*, **1984**, *20*, 1672;
60. Гимазетдинов, А.М.; Колесникова, Т.В.; Мифтахов, М.С.; Биглова, Р.З., *Сборник трудов VIII региональной школы-конференции для студентов, аспирантов и молодых ученых по математике, физике и химии*, Уфа, **2008**, *1*, 141;
61. Skuballa, W.; Vorbrüggen, H., *Angew. Chem.*, **1981**, *93*, 1080;
62. Gimazetdinov, A.M.; Loza, V.V.; Spirikhin, L.V.; Al'mukhametov, A.Z.; Miftakhov, M.S., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2015**, *26*, 608;

63. Толстикова, Г.А.; Мифтахов, М.С.; Ахметвалеев, Р.Р.; Журба, В.М.; Халилов Л.М., *ЖОрХ*, **1990**, *26*, 2234;
64. Tömösközi, I.; Gruber, L.; Covačs, J.; Szekely, I.; Simonides, V., *Tetrahedron Letters*, **1976**, *50*, 4639;
65. Толстикова, Г.А.; Мифтахов, М.С.; Валеев, Ф.А.; Востриков, Н.С.; Ахметвалеев, Р.Р., *ЖОрХ*, **1984**, *20*, 1672;
66. Bruckner, R., in: *Organic Mechanisms*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg **2010**, 14;
67. Гимазетдинов, А.М.; Альмухаметов, А.З.; Лоза, В.В.; Мифтахов, М.С., *ЖОрХ*, **2016**, *52*, 537;
68. Gimazetdinov, A.M.; Gataullin, S.S.; Bushmarinov, I.S.; Miftakhov, M.S., *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 5754 (см. ссылки);
69. Chabaud, L.; James, P.; Landais, Y., *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 3173;
70. Fleming, I.; Barbero, A.; Walter, D., *Chem. Rev.*, **1997**, *97*, 2063;
71. Гимазетдинов, А.М.; Альмухаметов, А.З.; Лоза, В.В.; Мифтахов, М.С., *ЖОрХ*, **2016**, *52*, 685;
72. Au-Yeung, B.-W.; Fleming, I., *Chem. Commun.*, **1977**, 79;
73. Fleming, I.; Williams, R.V., *J. Chem. Soc.: Perkin Trans. 1*, **1981**, 684;
74. Chaudhur, R.K.; Ikeda, T.; Hutchinson, C.R., *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 6004;
75. Siu, T.; Cox, C.D.; Danishefsky, S.J., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42*, 5629;
76. Zanoni, G.; Re, S.; Merrigi, A.; Castranovo, F.; Vidari, G., *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, *12*, 1785.