

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

На правах рукописи



Гимазетдинов Айрат Маратович

**[2+2]-Аддукты циклопентадиенов и дихлоркетена в синтезах
хиральных циклопентаноидов**

1.4.3. Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени
доктора химических наук

Научный консультант:
профессор, д.х.н. М.С. Мифтахов

Уфа – 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
ВВЕДЕНИЕ	5
Глава 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	17
Бициклические лактоны – универсальные предшественники простагландинов	
1.1 Получение бициклических производных γ -лактонов как ключевых интермедиатов в синтезе простагландинов	21
1.1.1 γ -Лактоны Кори, Грико и их производные	21
1.1.2 Оптимизация синтетических процедур получения бициклических γ -лактонов	26
1.1.3 Перспективные «неклассические» методы получения бициклических γ -лактонов и родственных им структур	30
1.1.4 Синтезы производных γ -лактонов Кори для изопропанов	41
1.1.5 Синтезы γ -лактонных интермедиатов других типов	45
1.1.6 δ -Лактоны в синтезе простагландинов	45
1.2. Использование ферментных систем для получения энантиомерно чистых форм ключевых δ - и γ -лактонов как ключевых интермедиатов в синтезе простагландинов	46
1.2.1 Энзиматическое деацетилирование	47
1.2.2 Энзиматическое ацетилирование	49
1.3 δ -Лактоны в синтезах галогенпростагландинов и их предшественников	52
1.4 Производные γ -лактондиола Кори и одноименный подход к получению простагландинов – «нестареющая классика» органического синтеза	59
1.4.1 Классический подход к простагландинам по Кори на основе [4+2]-аддуктов циклопентадиена с акрилатами	61
1.4.2 Последние усовершенствования подхода к простагландинам по Кори на основе [2+2]-аддуктов циклопентадиена с дихлоркетеном	64
1.5 Заключение по литературному обзору	68

Глава 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	71
2.1 1,3-Циклопентадиен. Химические свойства и аспекты приложения в направленном синтезе биоактивных циклопентаноидов	72
2.1.1 Энантиомерные (+)- и (-)-3,3а,6,6а-тетрагидро-1 <i>H</i> -циклопента[с]фуран-1-оны	75
2.1.2 Энантиомерные (+)- и (-)-6-триметилсилил-3,3а,6,6а-тетрагидро-1 <i>H</i> -циклопента[с]фуран-1-оны	82
2.1.3 Энантиомерные (+)- и (-)-6-(1-метилен)-3,3а,6,6а-тетрагидро-1 <i>H</i> -циклопента[с]фуран-1-оны	85
2.2 Возможности функционализации энантиомерных бициклических лактонов	86
2.2.1 Функционализация энантиомерных (+)- и (-)-3,3а,6,6а-тетрагидро-1 <i>H</i> -циклопента[с]фуран-1-онов	86
2.2.2 Функционализация энантиомерных (+)- и (-)-6-триметилсилил-3,3а,6,6а-тетрагидро-1 <i>H</i> -циклопента[с]фуран-1-онов	114
2.3 Полный синтез метилового эфира 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -простагландина J ₂ из (3 <i>aR</i> ,6 <i>R</i> ,6 <i>aS</i>)-6-(триметилсилил)-3,3а,6,6а-тетрагидро-1 <i>H</i> -циклопента[с]фуран-1-она	164
2.3.1 Ретросинтетический анализ: стратегия, ретроны и синтетические эквиваленты	164
2.3.2 Стереоспецифическое эпоксидирование как первый этап функционализации бициклического лактона	170
2.3.3 Восстановительные трансформации лактонного цикла как первый этап функционализации бициклического лактона	175
Глава 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	209
3.1 Эксперимент к разделу 2.1.1	210
3.2 Эксперимент к разделу 2.1.2	219
3.3 Эксперимент к разделу 2.2.1	225
3.4 Эксперимент к разделу 2.2.2	266
3.5 Эксперимент к разделу 2.3.1	321

3.6 Эксперимент к разделу 2.3.2	323
3.7 Эксперимент к разделу 2.3.3	329
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	364
ВЫВОДЫ	365
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	369
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	371

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Циклопентаноиды – общее название соединений, содержащих в своей структуре циклопентановое кольцо, как в виде единственного ядра, так и в сочленении с одним или несколькими другими циклическими фрагментами. Из их числа особый интерес представляют природные и синтетические моноциклические циклопентаноиды (простагландины, карбануклеозиды, циклопентановые антибиотики и др.), благодаря присущим им значительным противовоспалительным, противовирусным, антираковым и другим специфическим видам фармакологической активности (антиглаукомные, антиагрегационные, утеротонические, лютеолитические эффекты).

Хотя, формированию моноциклических циклопентаноидов из ациклических исходных посвящено значительное число публикаций, однако, в направленном синтезе наиболее хеморациональным представляется использование готовых циклопентанов, в частности 1,3-циклопентадиена, получаемого термическим расщеплением его дешевого и доступного димера. Кроме того, в синтезе циклопентаноидов, особенно в перспективе получения конкретных биоактивных субстанций, одна из важнейших проблем заключается в получении энантиомерных чистых продуктов или их ключевых интермедиатов.

В подходах к моноциклическим циклопентаноидам легкодоступные [2+2]-циклоаддукты 1,3-циклопентадиенов и дихлоркетена представляются удобными кандидатами как в плане достижения требуемой функционализации циклопентанового кольца, так и возможностью наведения хиральности. Представленный в работе оригинальный подход оптического расщепления трансформированных продуктов [2+2]-циклоаддуктов с выходом через функционализированные хиральные циклопентановые блоки к конкретным биоактивным циклопентаноидам, в особенности к кросс-сопряженным циклопентенонам и простагландинам, является **актуальным** и составляет предмет настоящего исследования.

Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Уфимского института химии Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук по темам: «Дизайн и направленный синтез органических молекул с заданными свойствами» (№ государственной регистрации 0120.08 01447) (2008-2010 г), «Синтез и исследование хлорсодержащих циклопентаноидов и родственных структур, модифицированных простаноидов, эптоилонов и их аналогов» (№ государственной регистрации 0120.08 01447) (2011-2013 г), «Направленный синтез низкомолекулярных биорегуляторов» (№ государственной регистрации 0120.14 58024) (2014-2016 г), «Синтез эптоилонов и их аналогов» (№ государственной регистрации АААА-А17-117011910032-4) (2017-2019 г), «Направленные синтезы природных и неприродных биоактивных соединений, конструирование новых структур для оптоэлектроники» (№ государственной регистрации АААА-А20-120012090021-4) (2019-2021), при финансовой поддержке РФФИ (гранты № 14-03-00211-р_поволжье_a (2014-2016 г), № 16-03-00559-р_поволжье_a (2016-2017 г), № 17-43-020326-р_поволжье_a (2017-2019 г), № 18-53-00011-бел_a (2018-2019 г)), Государственного контракта «Доклинические исследования нового простагландинового препарата для акушерства и гинекологии» (№14.N08.12.0013) (2013-2015 г), ФЦП Федерального Агентства по Науке и Инновациям «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2007-2012 годы» (госконтракт № 02.512.12.2015) (2007-2012 г) и ФЦП Министерства образования и науки «Научные и научно- педагогические кадры инновационной России на 2009–2013 годы» (госконтракт №14.740.11.0367) (2009-2013), программы Президиума РАН «Направленный синтез веществ с заданными свойствами и создание функциональных материалов на их основе», гранта Президента Республики Башкортостан «Дизайн и разработка эффективных синтезов новых противораковых агентов для терапии раковых заболеваний» (№ 5) (2012 г), а также стипендии Президента Российской Федерации молодым ученым и аспирантам, осуществляющим перспективные научные исследования и

разработки по приоритетным направлениям модернизации российской экономики (2015-2017 г).

Степень научной разработанности темы. На сегодняшний день публикации по получению и изучению свойств циклопентаноидов занимают заметное место в научной литературе. Среди основных направлений особенно выделяются получение новых катализаторов для полимерной химии, а также синтез биологически активных веществ. При этом наибольший практический интерес представляют оптически чистые хиральные соединения, применение которых существенно эффективнее, чем соответствующих им смесей изомеров. Однако, несмотря на относительную простоту строения, выбор природных источников для циклопентаноидов является крайне ограниченным. В связи с этим органический синтез остается единственным путем получения хиральных представителей данного класса веществ. Следует отметить, что в последнее время значительное место занимают исследования, посвященные направленному синтезу хиральных пятичленных карбоциклов из линейных структур и основанные на использовании различных вариантов циклизации в присутствии катализаторов. Тем не менее, сосредоточенные на решении конкретных локальных задач, данные подходы во многом лишены универсальности и удобства для широкого применения. В то же время литературные данные говорят о большом, но далеко не исчерпанном потенциале, легкодоступного из отходов нефтехимической переработки, 1,3-циклопентадиена, как удобной синтетической платформы. Возможности функционализации последнего изучены достаточно хорошо и связаны с кислотными и диеновыми свойствами, присущими данной структуре. Однако основная часть публикаций посвящена общим вопросам реакционной способности циклопентадиена и его производных в различных видах превращений и не описывает способы оптического расщепления получаемых хиральных соединений. Наиболее хорошо изученным направлением асимметризации синтезов на основе циклопентадиена является простагландиновая стратегия, предложенная Э. Кори в 70-х гг и, далее, нашедшая развитие в трудах многих исследователей. Указанный подход основывается на

получении [4+2]-аддуктов Дильса-Альдера C(5)-замещенных циклопентадиенов и последующем разделении энантиомерных производных с использованием, в первую очередь, ферментативных процессов. При этом ряд известных способов, связанных с использованием хиральных вспомогательных реагентов, не получил широкого распространения, ввиду недостаточных практичности и эффективности. В тоже время подходы, связанные с [2+2]-циклоприсоединением производных циклопентадиена по Штаудингеру, в направленном синтезе изучены недостаточно глубоко и существенного развития не нашли. Ряд известных примеров, описанных в два последних десятилетия, касается возможности получения интермедиатов аналогичных ключевым синтонам простагландиновой стратегии Кори и связан с использованием особых бактериальных культур или труднодоступных каталитических систем для оптического расщепления полупродуктов. Следует подчеркнуть, что указанные способы асимметризации синтезов не являются универсальными и в подавляющем большинстве случаев связаны с потерей одного из изомеров исходных рацемических смесей. Таким образом, в химии 1,3-циклопентадиена имеются определенные пробелы, связанные с отсутствием рациональных и практичных способов оптического расщепления его доступных производных для максимально эффективного применения в направленном органическом синтезе практически значимых циклопентаноидов.

Цель работы. Целью настоящей работы является разработка нового способа оптического расщепления легкодоступных [2+2]-циклоаддуктов циклопентадиена и его производных с дихлоркетеном и получение оптически чистых бициклических γ -лактонов топологии 3-оксабицикло[3.3.0]окт-6-ен-2-она, изучение их химических свойств и осуществление оригинальных схем полного синтеза конкретных простаноидов и родственных соединений на основе наиболее перспективных блоков.

Для реализации поставленной **цели** определены следующие **задачи** исследования:

1. Разработка эффективной, практичной и универсальной последовательности превращения *гем*-дихлорциклобутанонового кольца [2+2]-циклоаддуктов в γ -лактон с использованием хирального α -метилбензиламина с итоговым выходом к энантиомерно чистым соединениям;

2. Поиск способов стерео- и региоселективной функционализации полученных хиральных базисных γ -лактонов и/или их диастереомерных предшественников, в том числе:

- изучение возможностей селективного окисгенирования двойной связи в условиях реакций Принса, эпоксидирования, бромгидроксилирования и гидроборирования-окисления;

- подбор методов восстановительного и гидролитического раскрытия γ -лактонного кольца в бициклах;

3. Разработка подходов, исходящих из функционализированных базисных хиральных соединений, к новым и известным циклопентаноидам, в том числе:

- осуществление полных и формальных синтезов ряда циклопентановых антибиотиков;

- разработка общего метода получения кросс-сопряженных циклопентенонов на основе хиральных 3-оксабицикло[3.3.0]окт-6-ен-2-онов, в частности 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -простагландин J₂ и его энантиомера.

Научная новизна состоит в разработке нового универсального способа оптического расщепления легкодоступных рацемических [2+2]-аддуктов циклопентадиена и его производных с дихлоркетеном. Суть предлагаемого подхода заключается в раскрытии напряженного *гем*-дихлорциклобутанонового фрагмента действием нуклеофильных хиральных вспомогательных агентов – (+)- и (-)- α -метилбензиламинов. Разделение оптических изомеров осуществляется хроматографически, на этапе диастереомерных бициклических лактам-аминалей, образующихся после гидролиза *гем*-дихлорметильной группы. Последующие стадии восстановления аминалей и гидролиза сопровождаются удалением

хирального вспомогательного агента и приводят к индивидуальным энантиомерным 3-оксабицикло[3.3.0]окт-6-ен-2-онам.

В ходе изучения химических свойств полученных хиральных соединений обнаружен и изучен ряд стерео- и региоселективных способов введения гидроксильной группы по месту двойной связи циклопентенового фрагмента:

а) реакции бромгидроксилирования диастереомерных 2-(гидроксиметил)-*N*-[(1*R*)-1-фенилэтил]-циклопент-3-ен-1-карбоксамидов под действием NBS в среде ТГФ-вода протекающие стерео- и региоспецифично, приводя к образованию продуктов атаки бромоний-катиона с пространственно менее затрудненной стороны молекулы;

б) реакции контролируемого гидроксиметильной группой стерео- и региоспецифичного гидроборирования-окисления 2-(гидроксиметил)-*N*-[(1*R*)-1-фенилэтил]-циклопент-3-ен-1-карбоксамидов;

в) реакции стереоселективного эпоксидирования аллилсиланового фрагмента бициклических γ -лактонов и их моноциклических производных;

г) промотируемое 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-еном стерео- и региоспецифичное окисление кислородом воздуха (1*R*,4*R*,5*S*)-5-({[*трет*-бутилдиметилсилил]окси}метил)-4-(триметилсилил)циклопент-2-ен-1-карбальдегида, сопровождающегося перегруппировкой и протекающего по «карбанион-енолятному» механизму.

Впервые изучены стереохимические особенности протекания реакции Принса ряда циклопентенсодержащих моно- и бициклических соединений при катализе минеральной кислотой:

а) показано, что в случае моноциклических амидоспиртов реакция осуществляется через оксокарбениевые интермедиаты, приводя к парам бициклических соединений;

б) для бициклических лактам-аминалей, в свою очередь, характерно образование пар трициклических «bowl-type»-производных как результата контроля протекания превращения структурой субстрата;

в) взаимодействие бициклических аллилсилановых лактонов с формальдегидом протекает как *анти*- S_E2' -замещение силановой группы;

г) синтетический потенциал полученных соединений продемонстрирован получением ряда перспективных циклопентеновых соединений, так, например, из (2*aR*,2*a1R*,3*S*,4*aS*,6*aR*)-3-гидрокси-6-((*S*)-1-фенилэтил)октагидро-5*H*-1-окса-6-азациклопента[*cd*]пентален-5-она был синтезирован новый лактондиол диацетат, который является региоизомером лактондиола Кори – известного базисного блока в полных синтезах простагландинов;

д) для синтезированного (3*aS*,4*S*,6*aR*)-4-(гидроксиметил)-3,3*a*,4,6*a*-тетрагидро-1*H*-циклопента[*c*]фуран-1-она описано необычное протекание реакции йодлактонизации с образованием эпоксида.

Впервые обнаружены новые варианты регио- и стереоселективного образования соединений топологии бицикло[3.1.0]гекс-2-ена:

а) внутримолекулярное «пуш-пулл»-типа циклопропанирование аллиловых триметилсилилциклопент-2-енов, содержащих при C(5) заместитель с активированной двойной связью, в системе тетрабутиламмонийфторид-тетрагидрофуран;

б) внутримолекулярное циклопропанирование метилового эфира 2-[(1*S*,4*R*,5*R*)-5-({*трет*-бутилдиметилсилил}окси)метил)-4-гидроксициклопент-2-ен-1-ил]уксусной кислоты при действии гексаметилендисилазида натрия, протекающего по механизму S_N2' -замещения аллильной спиртовой группы эфирным енолятом;

Разработан стратегически новый подход к кросс-сопряженным циклопентенонам на основе энантиомерных 6-(триметилсилил)-3,3*a*,6,6*a*-тетрагидро-1*H*-циклопента[*c*]фуран-1-онов, заключающийся в стереоселективном эпоксидировании аллилсиланового фрагмента и последующей Петерсон-типа фрагментации лабильных эпоксидов до соответствующих аллиловых спиртов - ключевых блоков в формировании циклопентеноновой системы окислением и итоговым элиминированием подходящих β -заместителей.

Теоретическая и практическая значимость. На основе полученных ключевых 3-оксабицикло[3.3.0]окт-6-ен-2-онов предложены оригинальные и эффективные пути получения новых и уже известных циклопентаноидов, представляющих синтетический интерес:

1. Осуществлены оригинальные синтезы ряда соединений, обладающих антибиотическими, противовоспалительными и антираковыми активностями: саркомицина А, циклосаркомицина, гомоциклосаркомицина и их энантиомеров;

2. Разработаны новые подходы к соединениям, имеющим важное практическое значение в медицине и биологии: брефельдина А, преклавулона А, аналогов спинозина А, а также ряда изо- и нейропростанов;

3. Обнаружены новые варианты внутримолекулярного циклопропанирования циклопентеновых аллилсиланов с получением соединений топологии бицикло[3.1.0]гекс-2-ена;

4. Впервые синтезирован ряд новых ди- и трициклических хиральных тетрагидро- и 2-оксотетрагидрофурансодержащих циклопентаноидов, представляющих интерес в химии антибиотиков и поликетидов ацетогениновой серии;

5. Разработана и осуществлена новая схема полного асимметрического синтеза метилового эфира (-)-дидезметилметиленомицина А, как фармакологически перспективного аналога антибиотика метиленомицина А;

6. Впервые, на основе энантиомерных 6-(триметилсилил)-3,3а,6,6а-тетрагидро-1*H*-циклопента[с]фуран-1-онов представлена оригинальная схема синтеза метилового эфира 15-дезоксиде- $\Delta^{12,14}$ -простагландин J₂ и его энантиомера, имеющих всевозрастающий интерес в фармакологии и биомедицинской химии. Ключевыми моментами, определяющими стратегию подхода, являются:

а) образование предшественника циклопентенового остова последовательными реакциями эпоксицирования и Петерсон-типа фрагментации в аллилсилановом участке метилового эфира 2-[(1*R*,2*R*,5*R*)-2-[[*трет*-бутилдиметилсилил]окси]метил]-5-(триметилсилил)циклопент-3-ен-1-ил]уксусной кислоты;

б) «one-pot» процесс [1,5]-миграции силильной защитной группы в 2-[(1*S*,4*R*,5*R*)-5-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]метил]-4-гидроксициклопент-2-ен-1-ил]ацетальдегиде при построении α -цепи реакцией олефинирования по Виттигу;

в) конденсация метилового эфира (*Z*)-7-[(1*S*,4*R*,5*S*)-4-[(*трет*-бутилдиметилсилил)окси]-5-формилциклопент-2-ен-1-ил]гепт-5-еновой кислоты с *E*-1-литийгептеном и последующее формирование ω -боковой цепи путем образования кросс-сопряженной системы в результате окисления C(11)-гидроксильной группы и дегидратации при C(13).

Методология и методы исследования. Для решения задач диссертационного исследования использованы современные принципы планирования синтеза, подготовка и осуществление химических экспериментов с использованием стандартных и модифицированных методов органической химии, направленных на разработку рациональных путей получения известных и новых хиральных цикlopентаноидов. При установлении строения полученных соединений применены общепринятые способы установления строения органических соединений: одномерная (^1H и ^{13}C) и двумерная спектроскопия ЯМР (HSQC, COSY, NOESY, HMBC), масс-спектрометрия, ИК-спектроскопия, поляриметрия, измерение температур плавления, элементный и рентгеноструктурный методы анализа.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Новый способ получения энантиомерных γ -лактонов топологии 3-оксабицикло[3.3.0]окт-6-ен-2-она путем оптического расщепления легкодоступных [2+2]-аддуктов цикlopентадиена и его производных с дихлоркетеном;
2. Окислительные превращения двойной связи моно- и бициклических производных цикlopентанов: реакции эпоксилирования, бромгидроксилирования, Принса и гидроборирования-окисления. Возможности стерео- и региоселективного получения новых и известных цикlopентан- и цикlopентенсодержащих соединений: спиртов, кетонов, эпоксидов и разработка

ряда полных и формальных синтезов соединений обладающих противораковыми, антибиотическими или противовирусными свойствами: метилового эфира саркомицина А, циклосаркомицина, гомоциклосаркомицина, дидезметилметиленомицина А, брефельдина А, преклавулона А и др.;

3. Новые варианты получения би- и трициклических производных циклопентана и циклопентена: топологии бицикло[3.1.0]гексана и [3.3.0]-октана, а также тетрагидро- и 2-оксотетрагидрофурансодержащих циклопентаноидов;

4. Оригинальная стратегия синтеза соединений простагландинового ряда из хиральных γ -лактонов топологии 3-оксабицикло[3.3.0]окт-6-ен-2-она на примере полного синтеза метилового эфира 15-дезоксиде- $\Delta^{12,14}$ -простагландина J₂ – сильнейшего природного ингибитора PPAR γ -зависимых процессов клетки, ответственных за запуск апоптоза и пролиферативных изменений.

Степень достоверности результатов. Положения и выводы сделаны на основе интерпретации собственных экспериментальных данных. Высокая достоверность полученных результатов подтверждается идентификацией исходных веществ и продуктов реакций всеми необходимыми и достаточными физико-химическими методами, в том числе ЯМР ¹H, ¹³C, 2D (¹H-¹H COSY, ¹H-¹H NOESY, ¹H-¹³C HMBSC, ¹H-¹³C HSQC), масс-, ИК-спектрометрией, поляриметрией, измерением температур плавления, данными элементного и рентгеноструктурного анализа.

Апробация работы. Основные результаты работы были представлены на VIII региональной школе-конференции для студентов, аспирантов и молодых ученых по математике, физике и химии (Уфа, 2008), Международной научно-технической конференции «Китайско-российское научно-техническое сотрудничество. Наука-образование-инновации» (КНР, Харбин-Санья, 2008), итоговых конференциях по результатам выполнения мероприятий в рамках приоритетного направления «Живые системы» (Москва, 2008, 2009), VII всероссийской конференции с молодежной научной школой «Химия и медицина, Орхимед-2009» (Уфа, 2009), научно-практической конференции студентов и аспирантов химического факультета, посвященной 100-летию основания

Башкирского государственного университета (Уфа, 2009), I Республиканской конференции молодых ученых «Химия в интересах человека» (Уфа, 2011), Международной школе-конференции для студентов, аспирантов и молодых ученых «Фундаментальная математика и ее приложения в естествознании» (Уфа, 2011, 2012, 2014), XV молодежной школе-конференции по органической химии (Уфа, 2012), Всероссийской молодежной научно-практической конференции «Актуальные вопросы науки и образования» (Уфа, 2013), IX Всероссийской конференции «Химия и медицина» с молодежной научной школой по органической химии (Уфа-Абзаково, 2013), VIII Всероссийской научной интернет-конференции «Интеграция науки и высшего образования в области био- и органической химии и биотехнологии» (Уфа, 2014), Международной заочной научно-практической конференции «Наука, образование, общество: тенденции и перспективы» (Москва, 2014), X Всероссийской конференции «Химия и медицина» с молодежной научной школой по органической химии (Уфа-Абзаково, 2015), II Всероссийской молодежной конференции «Достижения молодых ученых: химические науки» (Уфа, 2016), III Всероссийской молодежной конференции «Достижения молодых ученых: химические науки» (Уфа, 2017), XI Всероссийской научной интернет конференции «Интеграция науки и высшего образования в области био-и органической химии и биотехнологии» (Уфа, 2017), XXI Всероссийской конференции молодых учёных-химиков (с международным участием) (Нижний Новгород, 2018), III Всероссийской молодежной конференции «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений» (Уфа, 2018), Всероссийской молодежной конференции «Современные достижения химии в работах молодых ученых» (Уфа, 2019), XXIII Всероссийской конференции молодых учёных-химиков (с международным участием) (Нижний Новгород, 2020), XV Всероссийской научной интернет-конференции «Интеграция науки и высшего образования в области био-и органической химии и биотехнологии» (Уфа, 2021), 5-ой Российской конференции «МедХим-Россия 2021» (Волгоград, 2022).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано **59** работ, из которых **26** статей (включая **2** обзора) в журналах, рекомендованных ВАК и индексируемых в Web of Science и Scopus, **1** статья в сборнике научных трудов, **1** монография, тезисы **31** доклада на международных и российских научных конференциях, а также получен **1** патент РФ.

Соответствие паспорту заявленной специальности. Тема и содержание диссертационной работы Гимазетдинова А.М. соответствуют паспорту специальности 1.4.3. «Органическая химия»: п.1 «...выделение и очистка новых соединений», п.3 «...развитие рациональных путей синтеза сложных молекул», п.7 «...исследование стереохимических закономерностей химических реакций и органических соединений...».

Личный вклад автора. Выбор темы диссертационного исследования, определение целей и задач, сбор и анализ литературных данных по теме исследования, синтеза всех соединений, расшифровка и интерпретация результатов физико-химических методов анализа и формулирование научных положений и выводов, выносимых на защиту.

Объем и структура работы. Диссертационная работа изложена на **405** страницах машинописного текста и состоит из введения, литературного обзора, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы (**334** наименований). Диссертация содержит также, **10** рисунков, **3** таблицы и **142** схемы.

Глава 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Бициклические лактоны – универсальные предшественники простагландинов

Соединения, содержащие фрагмент циклопентана, являются неотъемлемой частью живой природы и их принято объединять под общим названием – циклопентаноиды. Среди них заметное место занимают простааноиды – важнейшие клеточные регуляторы, которые продуцируются тканями всех живых организмов на молекулярном уровне, играя определяющую роль в гомеостазе. В зависимости от особенностей химической структуры и путей биосинтеза простааноиды делят на несколько основных классов: простагландины, простациклины и тромбоксаны [1,2]. Их предшественниками выступают незаменимые полиненасыщенные производные эйкозановой кислоты, которые уже в зависимости от обстоятельств, как энзиматическими, так и неферментативными путями могут трансформироваться в конкретные виды простааноидов. Некоторые из наиболее распространенных представителей последних, образующихся *in vivo* из арахидоновой кислоты, представлены на рис. 1.1. В общем, простааноиды представляют собой регуляторы, проявляющие локальное действие на клеточном уровне и их богатое структурное разнообразие обуславливает всю широту их биологического действия. При этом интересным является тот факт, что, как правило, если агонистом какого-либо биологического эффекта является один эйкозаноид, то антагонистом – другой. Так, например, тромбоксан A_2 (TXA_2) стимулирует и увеличивает агрегацию тромбоцитов [3,4], а простациклин I_2 (PGI_2), в свою очередь, является сильнейшим ингибитором этих процессов [5,6]. Аналогичная пара простааноидов регулирует работу гладкой мускулатуры, где простагландин E_2 (PGE_2) вызывает ее расслабление [7,8], а простагландин $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) – сокращение [9,10]. Также справедливо и то, что в зависимости от типа ткани продуцирующей конкретный эйкозаноид биологический отклик может быть различен. В этой связи показателен пример 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -простагландина J_2 ($15d-PGJ_2$), который известен и как селективный

лиганд рецептора PPAR γ (peroxisome proliferator activated receptor γ) [11], и как ингибитор «NF- κ B»-пути активации протеосом (nuclear factor κ B) [12]. Важность этих механизмов лучше подчеркивает перечень патологических процессов, относительно которых на данный момент ведутся масштабные биомедицинские исследования активности данного простагландина: раковые заболевания [13,14], артриты [15], атеросклероз [16], ишемическая болезнь [17], диабет 2-го типа [18], ожирение [19] и др.

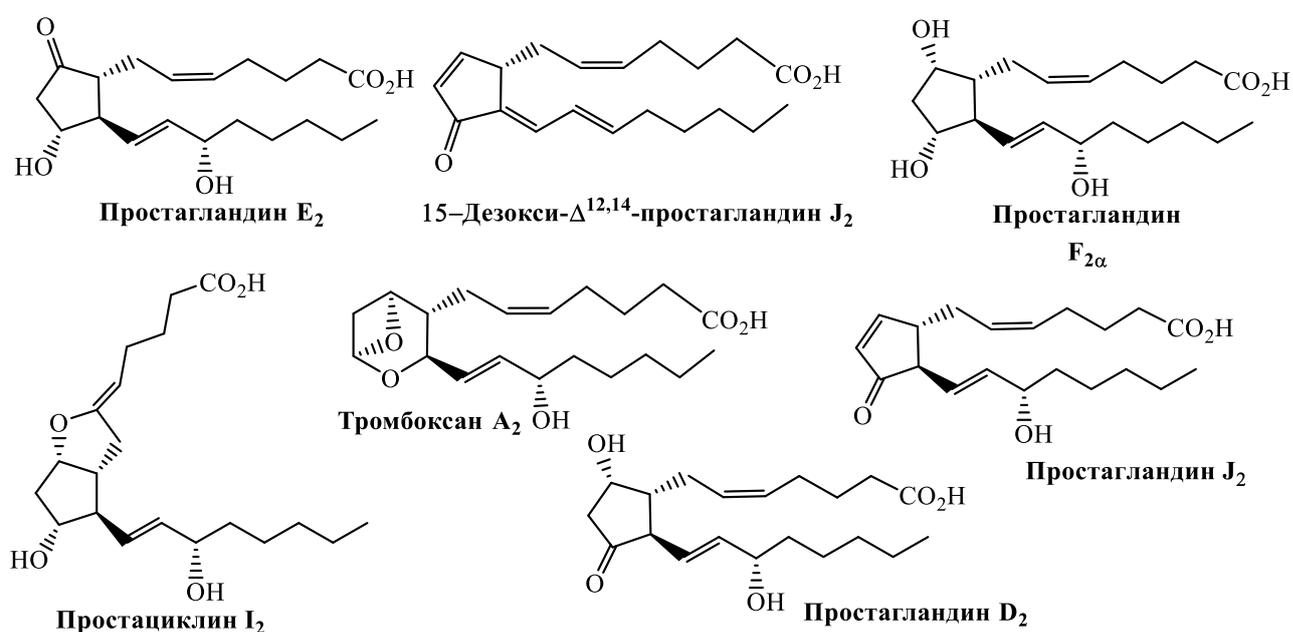


Рисунок 1.1 – Структуры основных представителей простаноидов из арахидоновой кислоты

Таким образом, при рассмотрении простаноидов можно выделить два основных момента: во-первых, они представляют собой достаточно большое число довольно близких по строению соединений и во-вторых, спектр биологических активностей этих эндогенных регуляторов очень широк и уникален по эффективности. Понимание высокой важности этих соединений возникло сразу же после их открытия лауреатом Нобелевской премии Ульфом Свандтом фон Эйлером в 1933-1935 гг. Однако, несмотря на распространенность этих структур во всех живых организмах, для них практически не существует природных источников, которые могли бы обеспечить все возрастающую

потребность в них. В этой связи показателен следующий пример: другой Нобелевский лауреат Сунэ Бергстрём вынужден был на 7 лет с 1949 года приостановить исследования простагландина F из-за сложности его выделения из везикулярных желёз барана. Для решения этой проблемы была организована специальная программа по сбору биоматериала по всему северному полушарию [20]. Основной причиной дефицита является именно внутриклеточный, буквально «поштучный», биосинтез этих гормонов в ответ на определенные внешние факторы. Несмотря на то, что ряд простагландинов все же научились получать трудоемким ферментативным путем, потребности медицины и биологии на начальных этапах их изучения смог удовлетворить лишь органический синтез. Первый синтез простагландинов $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) и E_2 (PGE_2) был представлен в 1970 году еще одним Нобелевским лауреатом Элайасом Джеймсом Кори и этот успех в значительной степени подстегнул всестороннее изучение этих соединений [21]. На сегодняшний день, благодаря усилиям химиков-синтетиков, известны способы получения практически всех известных простаноидов и на их основе в клиническую практику внедрен ряд фармакологических препаратов (Динопрост [22,23], Латанопрост [24,25], Мизопростол [26,27], Вазапростан [28,29] и др. [30]). Однако, при рассмотрении синтезов подобных соединений, становится очевидным то, что *a priori* относительная простота строения и небольшие размеры не означают легкость их получения. Основная проблема, как и для синтеза всех циклопентаноидов, заключается в отсутствии доступных подходящих хиральных исходных соединений. Это обстоятельство, в свою очередь, привело к возникновению достаточно большого числа подходов, принципиально отличающихся способами получения нужным образом функционализированного циклопентанового блока. Так или иначе, все известные синтетические пути к простаноидам можно разделить на две группы. Первая из них включает в себя синтезы, основанные на использовании циклопентадиена и его производных в качестве матриц, несущих базовый циклопентановый фрагмент. Главная проблема этих подходов заключается в необходимости оптического расщепления при асимметризации ахиральных базовых соединений.

При этом в качестве положительного момента можно выделить высокую универсальность данных методов, позволяющую получать на их основе большое число, как самих простагландинов, так и их аналогов. В свою очередь, другая группа подходов, связанных с формированием циклопентенового остова из линейных молекул при использовании различных специфически катализируемых циклизационных процессов, во многом решает проблему многостадийности синтезов. Однако, данные варианты, зачастую, лишены определенной гибкости и многовариативности результатов, так как линейные структуры, используемые в подходах, сами требуют довольно трудоемкого получения и достаточно ограничены в возможностях разнотипной базовой функционализации. Однако, несмотря на значительные различия в подходах к формированию циклопентенового остова, большинство известных путей получения простаноидов проходят стадию формирования бициклов, одним из которых является γ - или δ -лактонное кольцо. Следует отметить, что подобные интермедиаты, учитывая структурные особенности целевых соединений, представляют собой удачные синтетические решения, которые в значительной степени облегчают дальнейшую работу. В первую очередь это вызвано необходимостью введения одной или двух гидроксильных групп, а также формирования двух боковых цепей простаноидов. В этом контексте лактонная группа в бицикле играет своеобразную блокирующую роль сразу двух реакционноспособных участков, фиксируя пространственную конфигурацию их центров и обеспечивая возможность преобразования других частей циклопентанового остова. Кроме того, образование γ - и δ -лактонных циклов зачастую происходит спонтанно, вследствие высокой устойчивости данных структур, что, в свою очередь, уменьшает вероятность протекания неожиданных побочных трансформаций в данной части молекулы при работе с другими функциональными группами. В представленном далее литературном обзоре основное внимание будет уделено описанию формирования указанных выше бициклических интермедиатов и их последующее использование в качестве хиральных матриц при синтезе целевых структур простагландинов.

1.1 Получение бициклических производных γ -лактонов как ключевых интермедиатов в синтезе простагландинов

1.1.1 γ -Лактоны Кори, Грико и их производные

Преимущества γ -лактонных интермедиатов отчетливо проявились в первых же синтезах простагландинов представленных Элайасом Кори. В предложенной им стратегии полного конвергентного стереоселективного синтеза δ - или γ -лактоны, наряду с линейными фрагментами α - и ω -боковых цепей, являлись одними из трех параллельно синтезируемых интермедиатов. Этот, в свое время новаторский, подход в дальнейшем был трансформирован в эффективный метод синтеза γ -лактонного бицикла **1**, имеющего четыре хиральных атома углерода, подходящих для формирования боковых цепей заместители, а также 9α - и 11α -гидроксильные группы простагландинового остова (схема 1.1). γ -Лактон Кори **1**, как один из трех ключевых интермедиатов, был успешно использован для синтеза трех серий простагландинов: PG₁, PG₂ и PG₃, впоследствии став общим методом. На сегодняшний день известно большое число вариантов получения как рацемических, так и оптически активных лактонов **1**, исходя из различных базовых соединений. Многие из них далее были улучшены и успешно масштабированы, подобно первой из известных последовательностей представленной на схеме 1. Так, многократно был оптимизирован ее первый этап – катализируемая Cu(BF₄)₂ реакция Дильса-Альдера производного циклопентадиена **2a** с 2-хлоракрилонитрилом в качестве кетенового эквивалента, приводящая к рацемическому соединению **5a** с выходом 80% [31]. Высокая энантиоселективность этой стадии была достигнута при использовании в реакции с бензиловым эфиром **2b** акрилата 8-фенилментола **3a** и хлорида алюминия [32] или 3-ацилоил-1,3-оксазолидин-2-она **3b** и 10% (мол.) катализатора **7** [33], приводящих к производным **4a** и **4b** соответственно (также описано использование и других хиральных акрилатов [34]). Для энантиоселективных реакций Дильса-Альдера в дальнейшем были предложены и другие более

эффективные катализаторы (например, **8**) [35], которые давали превосходные выходы и оптическую чистоту продуктов взаимодействия диена **2b** с 2-бромакрилоиновым альдегидом [36]. В результате трех последующих стадий с выходом 83% был получен бициклический кетон **5b**, который после реакций Байера-Виллигера, раскрытия лактонного цикла и йодолактонизации приводил к лактону **6** с высоким выходом. Радикулярное восстановительное дегалогенирование действием гидроксида трибутиллолова в бензоле при комнатной температуре [37] и хорошо известная последовательность снятия и введения защитных групп по вторичному и первичному гидроксилам позволяет получить целевой лактон Кори **1** с высокой эффективностью. В этом примере, как и во многих других, необходимо отметить, что целевой γ -лактон был получен из малостабильной кислоты, образующейся в результате расщепления соответствующего δ -лактонного цикла.

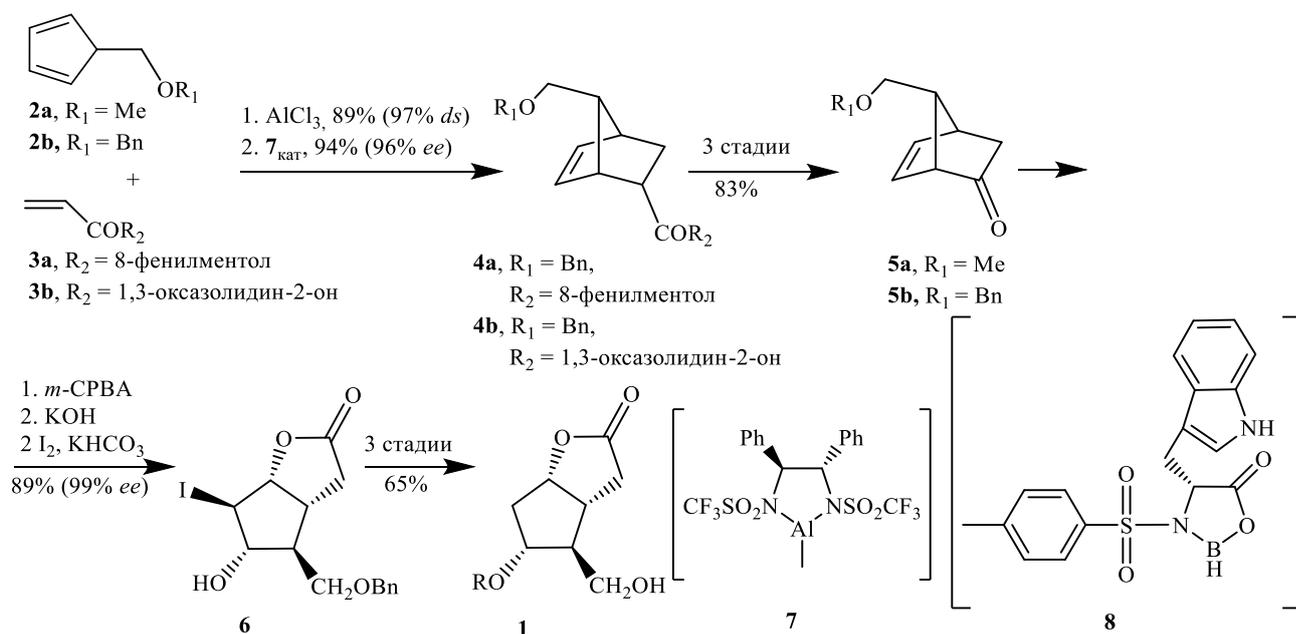
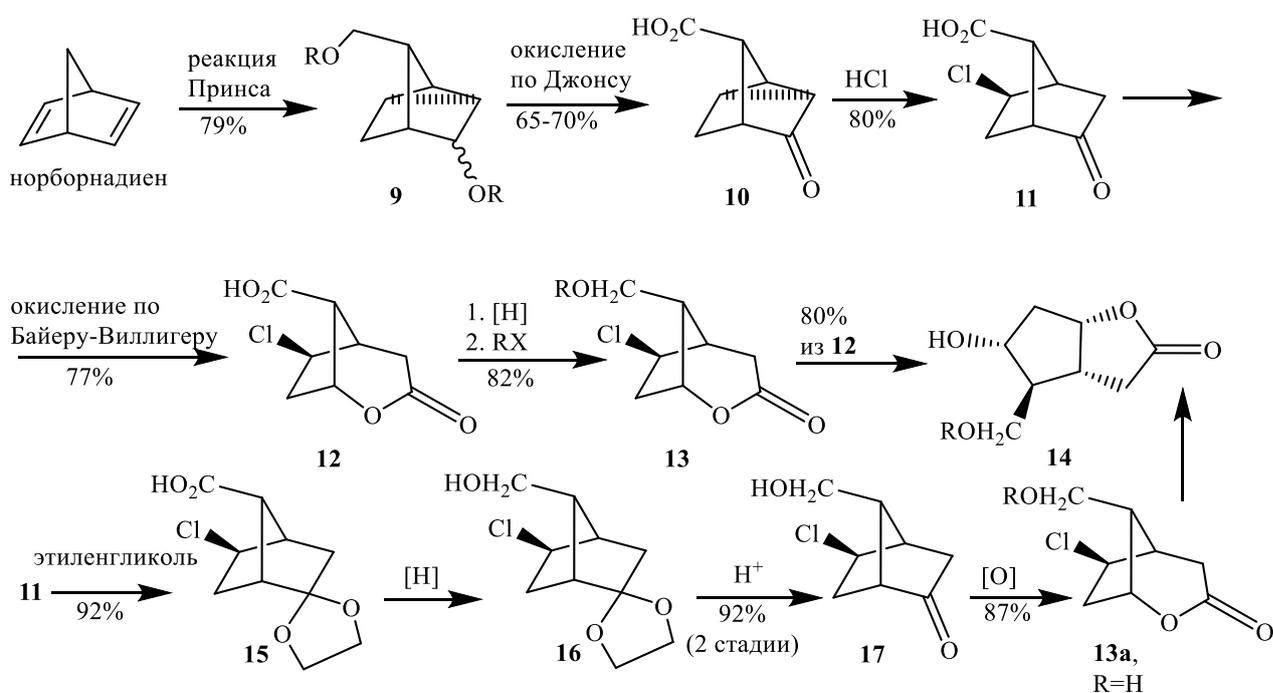


Схема 1.1

Другой, но также широко применяемый, подход к эффективному получению лактона Кори **14** представлен на схеме 1.2. Эта последовательность исходит из норборнадиена и приводит к хлорпроизводному **11** в три этапа с хорошими выходами: реакция Принса с образованием трицикла **9**, окисление по

Джонсу до кислоты **10** и раскрытие циклопропанового кольца действием HCl (также HBr и HI) [38, 39]. Дальнейшее окисление по Байеру-Виллигеру приводит к лактону **12**, который восстановлением карбоксильной и последующей защитой гидроксильной функции успешно трансформируется в интермедиат **13** [40, 41]. Альтернативный вариант перехода **11** → **15** → **16** → **17** → **13a**, заключающийся в защите кето-группы в виде этиленкетала, восстановление бораном кислотной функции, снятие защитной группы, а также окисление по Байеру-Виллигеру, сделал последовательность трансформации норборнена в лактон **13a** одним из самых используемых методов, наряду с упомянутым ранее, для получения δ -лактона **13** и γ -лактона Кори **14** [42].



В представленном подходе хиральные промежуточные продукты были получены путем оптического расщепления рацемических соединений в виде диастереоизомерных солей кислот **10**, **11** и **15** с такими аминами, как (-)-(*S*)-1-фенилэтиламин, эфедрин, хинин (см., например, разделение **10** и **15** с помощью (-)-(*S*)-1-фенилэтиламина и эфедрина [39, 43] или лактона Кори **14** ($R_1 = \text{TBS}$ или Et_3Si) при взаимодействии с альтернативным скаффолдом (-)-(1*R*,4*R*,5*S*)-4-

гидрокси-6,6-диметил-3-оксабицикло[3.1.0]гексан-2-она [44]). В другом варианте исполнения взаимодействию с упомянутыми аминами предшествовала стадия взаимодействия лактона **1** ($R=p\text{-Ph-Bz}$) с ангидридами [45]. По сравнению с первой процедурой, в этом способе δ -лактон образуется путем внедрения атома кислорода, а последующая трансформация в γ -лактон осуществляется путем внутримолекулярного S_N2 -замещения атома хлора карбоксилат-анионом.

Другой, глубоко изученный и широко применяемый в последнее время, синтез рацемического лактона Кори **1** исходит из циклопентадиена, который в результате циклоприсоединения по Дильсу-Альдеру приводит к аддукту **18** [42–47]. Последующие реакции дегалогенирования и окисления по Байеру-Виллигеру позволяют получить с очень хорошим выходом *цис*-2-оксабицикло[3.3.0]окт-6-ен-3-он **20** (также известный как лактон Грико), который имеет два атома углерода с корректной стереохимией, требуемой в структуре γ -лактона Кори **1**. Два других стереоцентра образуются путем вовлечения двойной связи в стерео- и региоспецифическую реакцию Принса с образованием диацетата лактона **21** и небольших количеств моноацетилированных продуктов [48, 49]. Далее, гидролиз полученной смеси приводит к диолу **22**, который уже известными способами может быть легко трансформирован в монозащищенный по первичной или вторичной гидроксильной группе целевой продукт **1** (схема 1.3).

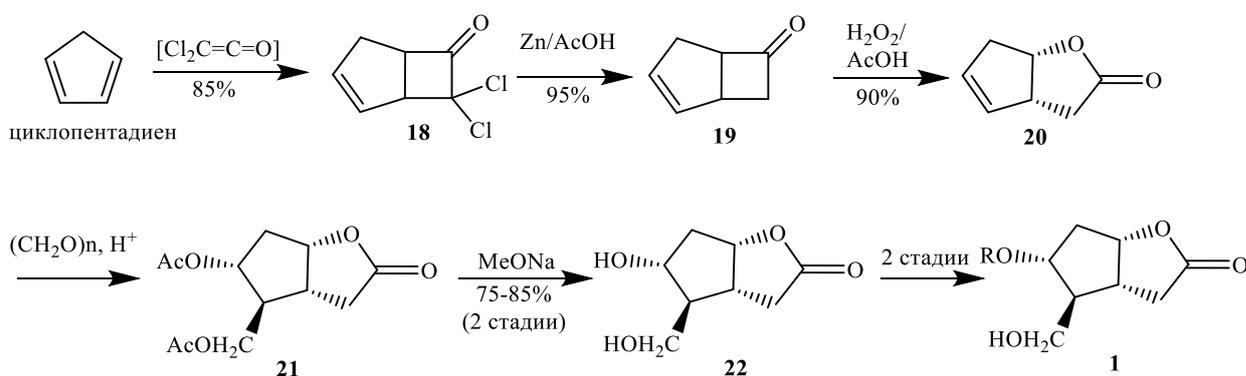
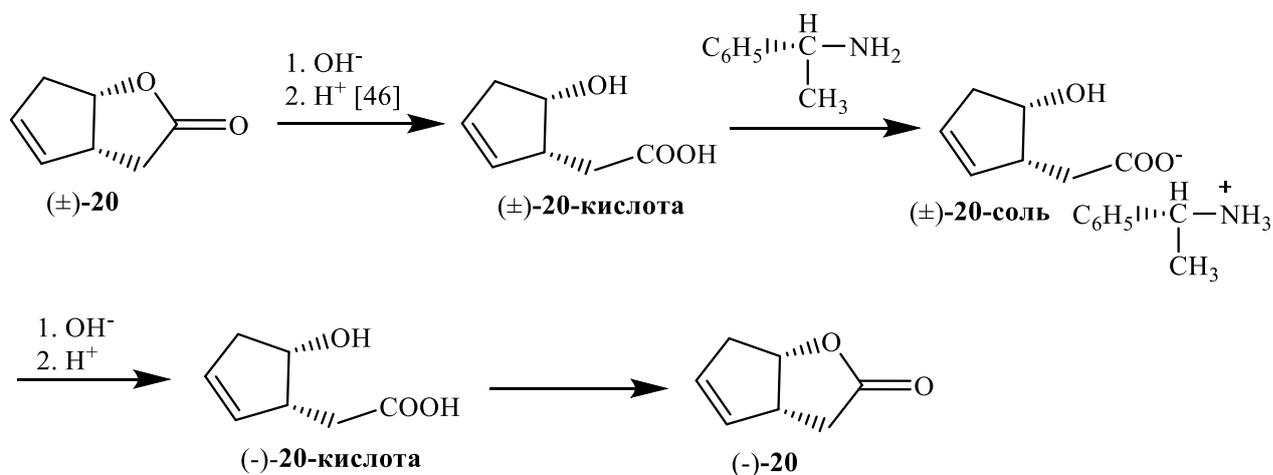


Схема 1.3

Для получения оптически активного лактона Грико **20**, рацемат (\pm)-**20** последовательными обработками основанием и кислотой (до $\text{pH} = 3.5\text{--}4$)

трансформируется в соответствующую смесь гидроксикислот, расщепление которой осуществляется путем фракционной кристаллизации ее диастереомерных солей с (+)- α -метилбензиламином. Удаление хирального вспомогательного вещества и получение оптически чистой лактонной формы (-)-**20** достигается последовательными обработками основанием и кислотой [50, 51] (схема 1.4). В недавно опубликованных патентах также были описаны подобные варианты расщепления энантиомеров кислотной формы соединения **20** [52, 53].



Оптически активный лактон **20** также может быть получен и другой реакционной последовательностью: циклопентадиен \rightarrow **23** \rightarrow (-)-**20**, в которой ключевой стадией является асимметрическое гидроборирование-окисление алкена **23** при действии (+)-ди-пинанилборана с выходом к хиральному гидроксиэфиру (-)-**24** с выходом 45% [51] (схема 1.5). Далее, мезилирование до соединения **25** и его обработка щелочной перекисью водорода позволяет получить требуемую энантиомерно чистую структуру с очень высоким выходом [47]. Благодаря доступности исходного соединения, эффективности и последующим улучшениям, этот метод в настоящее время широко используется для получения хирального лактона Грико **20**.

Следует отметить то, что среди последних обзоров [54-58], посвященных использованию лактонов Грико **20** и Кори **1** (с различными защитными группами)

в синтезах простагландиновых лекарственных средств, аналогов на разных клинических этапах или других производных, нет работ, подробно рассматривающих процедуры получения самих исходных соединений.

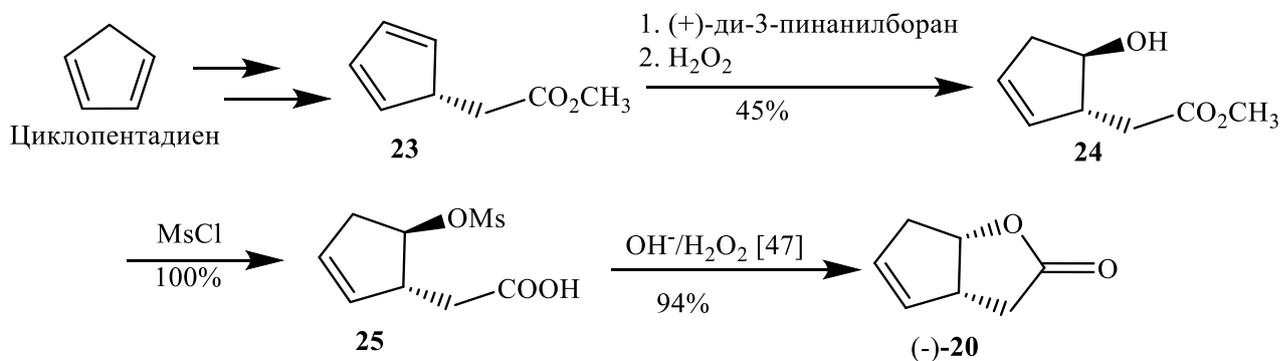


Схема 1.5

1.1.2 Оптимизация синтетических процедур получения бициклических γ -лактонов

Несмотря на достаточно высокую эффективность предложенных методов синтеза лактонов Грико и Кори, растущие потребности в этих универсальных как для синтеза простаноидов, так и для многих других циклопентаноидов, привели к необходимости более глубокого и детального изучения некоторых ключевых стадий этих последовательностей. Основными задачами были упрощение процедур или уменьшение их количества, исследования возможностей одновременного осуществления ряда этапов, смена реагентов и растворителей, а также использование стереоконтролируемых превращений. Эти работы выходят за рамки лишь теоретических изысканий и имеют прямое отношение к технологизации процесса, что однозначно подчеркивает высокую практическую значимость данного направления исследований. В случае простаноидов, имеющих значительный и всевозрастающий интерес со стороны биомедицинской химии и фармакологии, единственным приемлемым путем их масштабного получения является органический синтез. Далее будут рассмотрены наиболее

значимые результаты, полученные в последние десятилетия, направленные на развитие методов получения наиболее важных протаноидных интермедиатов.

Китайскими учеными был предложен улучшенный метод получения лактона Кори в виде кислоты **26** исходя из хорошо известного производного норборнена **11**. Суть заключается в «one-pot» процедуре, протекающей при действии моноперсульфата калия (Oxone®) как в присутствии катализатора межфазного переноса 4-бутиламмония бромида, так и без него, и состоящей из окисления по Байеру-Виллигеру и раскрытия δ -лактона **12** с последующей γ -лактонизацией с высоким выходом (не указан) (схема 1.6) [59].

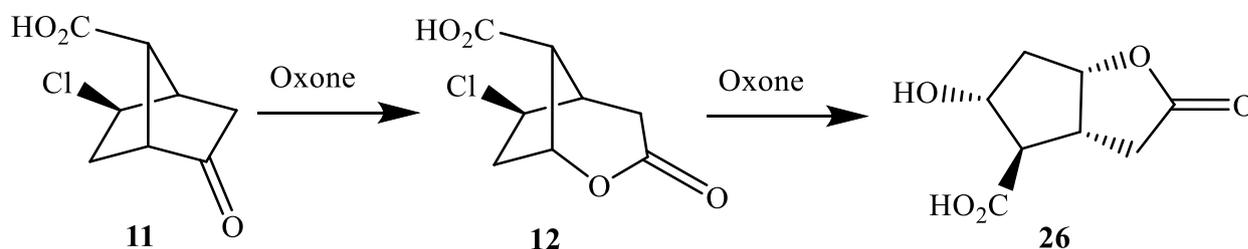


Схема 1.6

Другой вариант улучшения перехода δ -лактон \rightarrow γ -лактон представлен на схеме 1.7 на примере соединений **27** и **29**. Группой румынских ученых в ходе изучения расщепления лактонного кольца метанолизом (*p*-TSA или Amberlyst IRC 50W(2), кипячение) у ряда производных норборнена **27** были получены производные диолов **28** с количественным выходом. Далее, после защиты вторичной гидроксильной группы обработка щелочью приводила к монозащищенному лактондиолу Кори **29**. Аналогично, в случае незащищенного производного **30**, при его выдерживании при комнатной температуре в 1:1-смеси CH₂Cl₂-MeOH в присутствии *n*-толуолсульфокислоты (*p*-TSA) в течении двух дней был получен интермедиат **31** [60]. После дальнейшего селективного введения защитных групп по первичной и вторичной гидроксильным группам щелочная обработка также приводила к соответствующим производным **33** с высокими выходами. Этот, в целом, высокоэффективный подход представляет

собой хорошую альтернативу классической процедуре, основанной на использовании для данной трансформации большого избытка щелочной перекиси водорода.

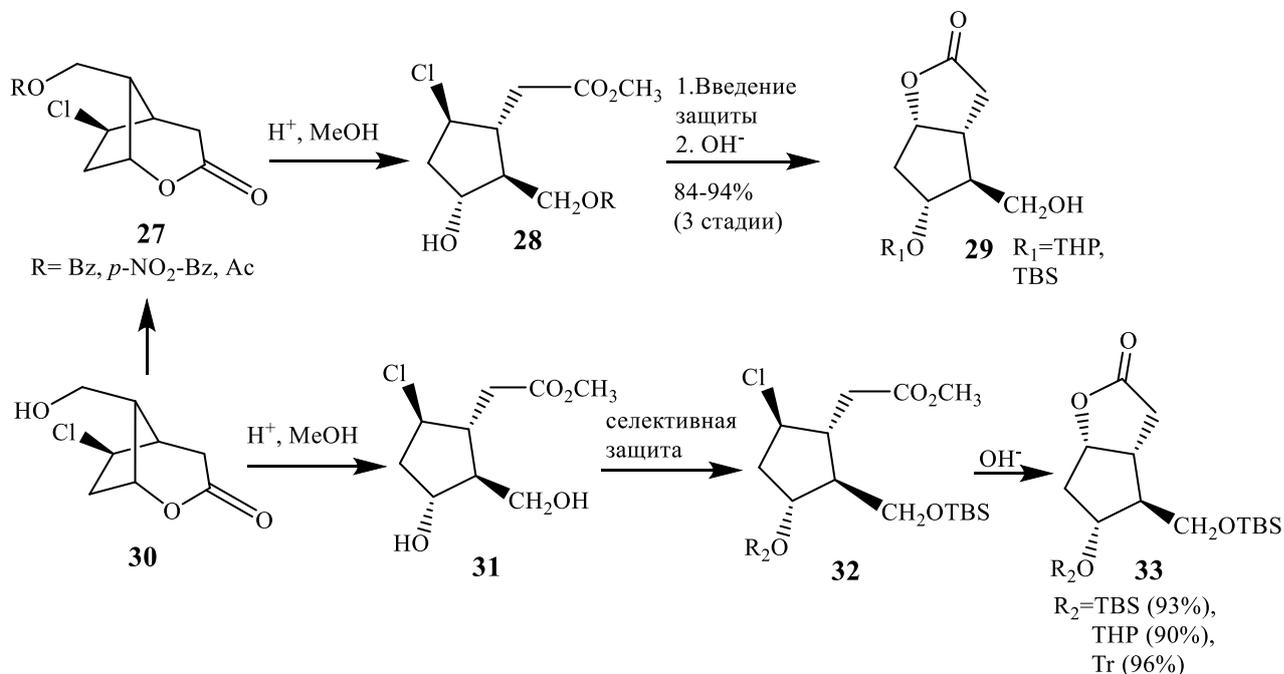


Схема 1.7

Китайскими учеными был описан метод получения γ -лактона (+)-**34** с высокими выходами и оптической чистотой при стереоконтролируемом окислении по Байеру-Виллигеру рацемического *гем*-дихлорциклобутанона **18** в присутствии каталитических количеств производного фосфорной кислоты (*R*)-**37** (схема 1.8). При этом другой стереоизомер приводил к другому региоизмерному лактону **35**, который, далее, был использован для получения дикислоты **36**. Использование другого энантиомера катализатора ожидаемо дало соответствующие антиподы, из которых (-)-**34** в две эффективные стадии восстановительного дехлорирования действием $\text{Zn}/\text{NH}_4\text{Cl}$ и реакции Принса был трансформирован в оптически чистый лактондиол Кори (-)-**22**. Данный метод был успешно распространен и на другие циклобутаноны, сопряженные с различными моно- и полициклами, приводя к соответствующим γ -лактонам с выходами 60-94% и 90-99% *ee* [61].

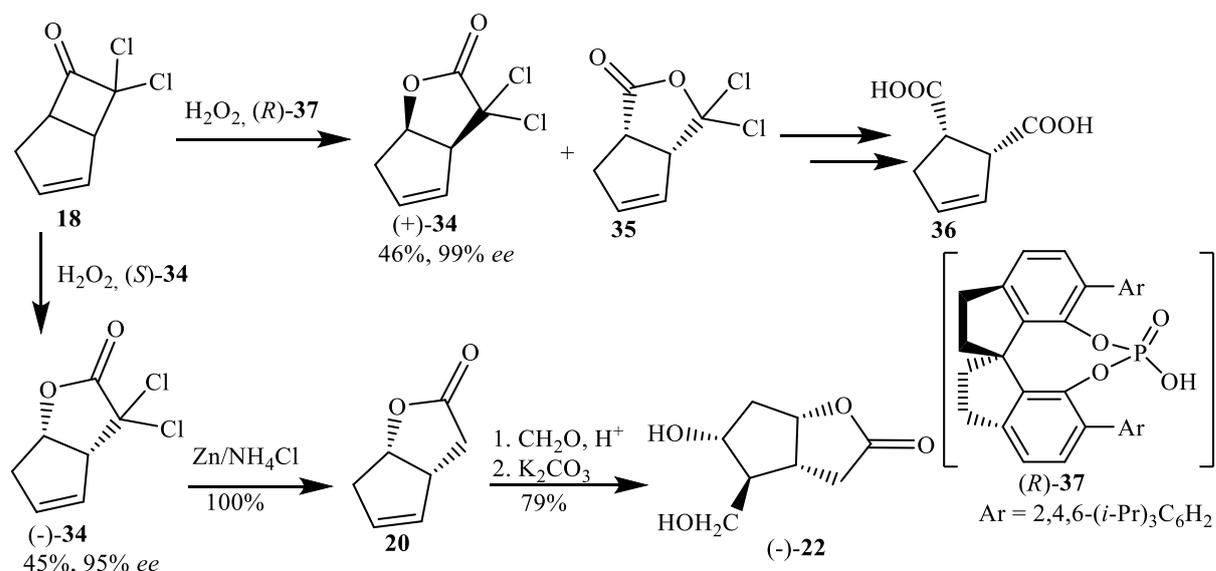


Схема 1.8

В классических подходах лактон Кори **1** как правило окислялся до альдегида и, далее, вовлекался в стереоселективную реакцию олефинирования по Хорнеру-Виттигу-Эвансу (*E*-HWE) для построения ω -цепи простагландинов. Однако, альдегидная группа может быть также защищена в виде диметилацетала и в этом виде вовлекаться в стадии построения α -цепи, т.е. в те реакции, где обычно использовались защищенные производные спиртов. Подобный вариант был представлен на примере получения соответствующих этиленкетальных производных **38** из лактона **1** и дальнейший синтез блоков **39** [62] (схема 1.9).

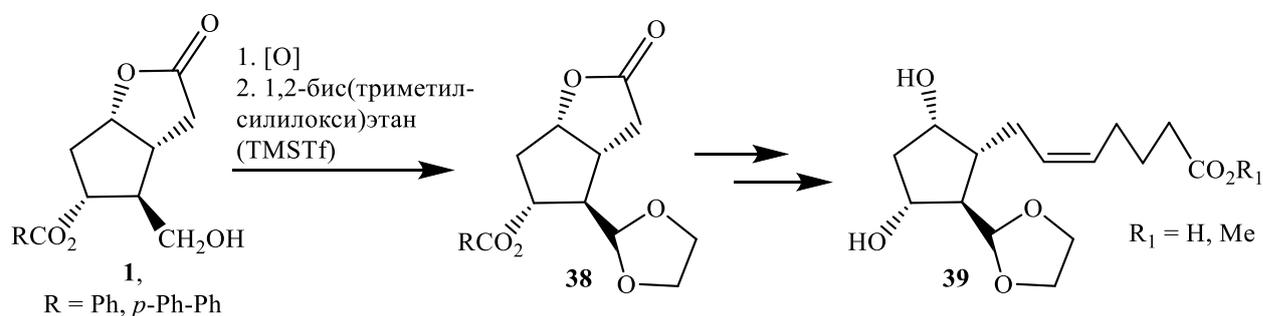


Схема 1.9

Аналогичные производные были получены для альдегида **40**, доступного окислением лактона **13** ($\text{R}=\text{H}$, схема 1.2), алкоголизом с диолами ($\text{X}=\text{O}$) и

дитиолами ($X=S$) при кислотном катализе, сопровождающемся раскрытием δ -лактонного кольца с образованием галогенированных соединений **41**. Далее, щелочной гидролиз сложноэфирной группы приводит к γ -лактонам **42** с альдегидными группами защищенными в виде кеталей, где $X=O$ и $X=S$ ($n = 0$ и 1 в обоих случаях) (схема 1.10) [63]. В дальнейшем защита гидроксильной группы соединений **41** в виде эфиров (PG = THP, TBS) позволила значительно упростить процедуру получения соответствующих производных **43**. Аналогичным образом могли быть защищены гидроксильные группы и самих соединений **42** как в виде простых, так и сложных эфиров. Также стоит отметить, что соединения **42** в рацемических или энантимерно чистых формах представляют собой кристаллы, стабильные при хранении в течение многих лет и являются отличными прекурсорами для синтеза простагландинов.

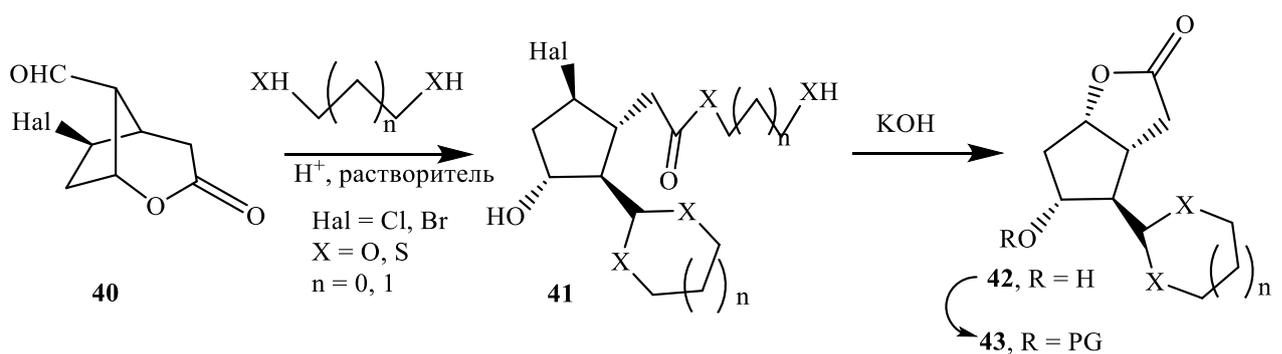


Схема 1.10

1.1.3 Перспективные «неклассические» методы получения бициклических γ -лактонов и родственных им структур

Существует значительное количество различных вариаций классических методов получения оптически активного γ -лактона Кори с различными вариантами защит по первичной и вторичной гидроксильным группам. Общим для этих методов является использование достаточно похожих исходных моно- и бициклических исходных соединений. Однако, отдельно можно выделить целый ряд перспективных альтернативных методов, основанных на применении разного

рода циклизационных процессов базовых ациклических субстратов. Большая часть этих подходов представлена исследователями уже довольно давно [56], однако, в последнее время они также претерпели ряд значительных изменений, направленных на их улучшение. Данные результаты касаются повышения эффективности методов, применение новых исходных соединений, региоселективных и энантиоселективных реакций, ферментативных стадий для получения оптически активных соединений, а также оригинальные стратегии построения лактонных интермедиатов, имеющих значительные перспективы для будущего применения.

Вероятно, наиболее оригинальным является метод, недавно разработанный группой индийских ученых, согласно которому альдольная конденсация янтарного альдегида **44** с каталитическими количествами *L*-пролина и трифторацетата дибензиламмония (по 2% каждый) приводит к ключевому бициклическому еналю **46** с выходом 14% (схема 1.11) [64]. Первый этап представляет собой катализируемую *L*-пролином энантиоселективную межмолекулярную альдольную реакцию между двумя молекулами янтарного альдегида с образованием промежуточного продукта **45**, который, далее, при участии DBA претерпевает вторую уже внутримолекулярную альдольную реакцию и дегидратацию **45** до γ -лактола **46** с высокой энантиоселективностью. В дальнейшем общий выход этого превращения удалось поднять до 29% [65], а достаточно лабильный интермедиат **46** превращали либо в метоксипроизводное **47**, либо в соответствующий лактон. Несмотря на довольно низкий выход ключевого интермедиата **47**, высокая доступность исходных соединений, а также быстрота последующего выхода к целевым структурам латанопроста и биматопроста в 4-5 стадий, этот метод довольно перспективен для будущего эффективного синтеза различных аналогов простагландинов. Так же как соединение **47**, соответствующий лактон был использован в реакциях сопряженного присоединения в синтезах альфапростота и $\text{PGF}_{2\alpha}$ [66]. В перспективе ожидается, что данный метод приведет к значительному снижению стоимости простагландинов и их уже разработанных лекарственных аналогов.

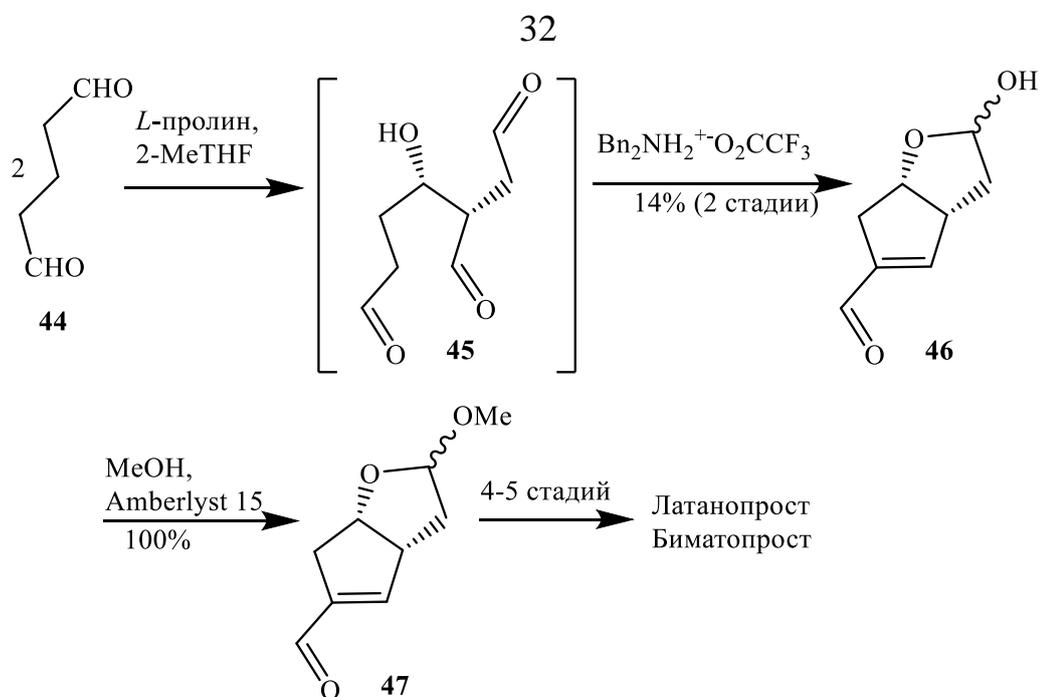
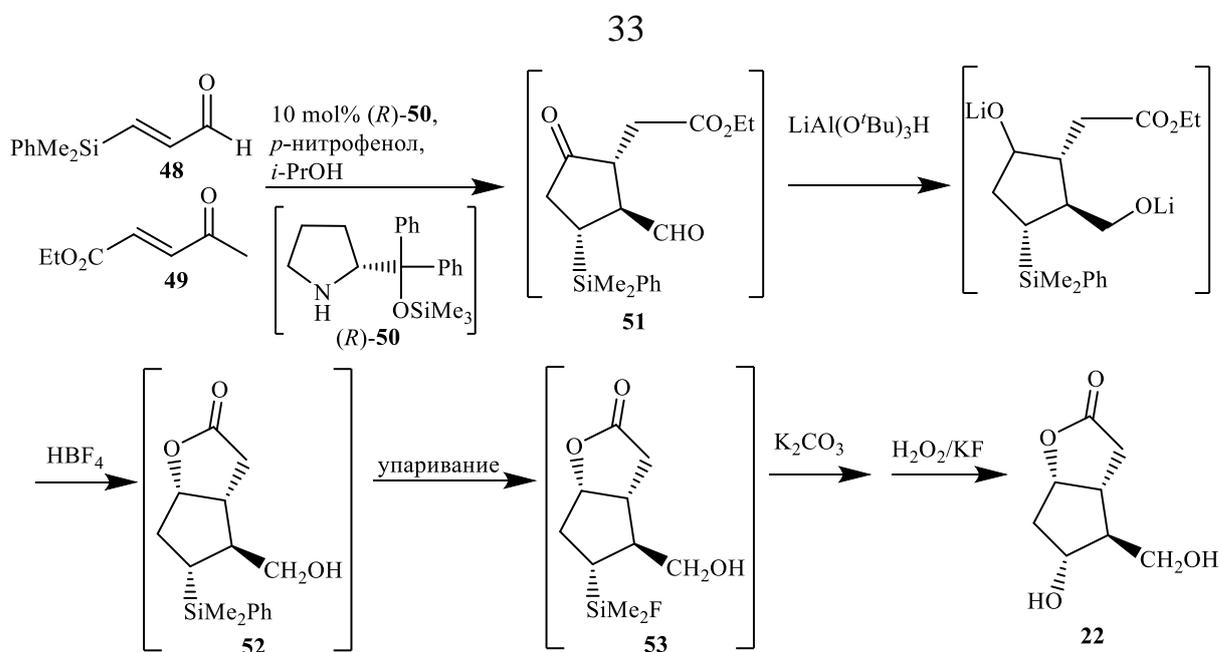


Схема 1.11

В одной из недавних публикаций описан эффективный «one-pot» синтез лактона Кори **22** [67], основанный на домино-реакции Михаэля/Михаэля в присутствии катализатора (*R*)-**50** и *n*-нитрофенола в *i*-PrOH, при котором три соседних стереоцентра: C(3a), C(4) и C(5) вместе с необходимыми для конечной структуры группами формируются в промежуточном соединении **51** (схема 1.12). Далее, в ходе одновременного диастереоселективного восстановления кетона и альдегида объемным гидридом $\text{LiAlH}(\text{O}-t\text{-Bu})_3$ происходит образование лактонной структуры **52**. Формирование целевой молекулы завершается после трансформации связи Si-Ph в Si-F в соединении **53** и последующего окисления силильной группы до спирта **22** с сохранением конфигурации. В общем, вся последовательность, исходящая из коммерчески доступных рацемических исходных 3-(диметилфенилсилил)пропеналя **48**, этилового эфира 4-оксо-2-пентеновой кислоты **49** и хирального катализатора (*R*)-**50**, может быть реализована за два с половиной часа приводя к энантиомерно чистому лактондиолу **22** с выходом 58% [68].



Интересный подход, основанный на использовании внутримолекулярной RCM-реакции (Ring Closing Methathesis) *in situ* генерируемого ацетоацетата диена **54**, представлен американскими авторами [69]. Согласно данному методу ключевой циклопентеноновый интермедиат **55** практически с одинаковыми выходами в 88% может быть получен как при использовании катализатора Граббса первого **57a**, так и второго поколения **57**. Последующие стадии обработки метансульфонил азидом и деацетилирования приводят к диазопроизводному **56** с выходом 52%. Энантиоселективное внутримолекулярное C-N-внедрение в присутствии хирального родиевого катализатора (*S*)-**58** позволяет, далее, получить лактон Грико (-)-**20** с выходом 73% и 91% *ee*. Аналогичное использование на последней стадии *R*-изомера **58** приводит к антиподу целевой структуры (+)-**20** с выходом 59% (89% *ee*) (схема 1.13).

Отдельно стоит выделить целую группу методов получения оптически активного лактона Грико, исходящих из доступных из циклопентадиена хиральных монозащищенных диолов, подобных производному **59** [70-75]. Типовая реализация представляет собой ферментативное расщепление изомеров (-)- и (+)- **59** при использовании липазы PS (*Pseudomonas sp.*) с высокими выходами и энантиомерной чистотой и последующую эффективную энантиокон-

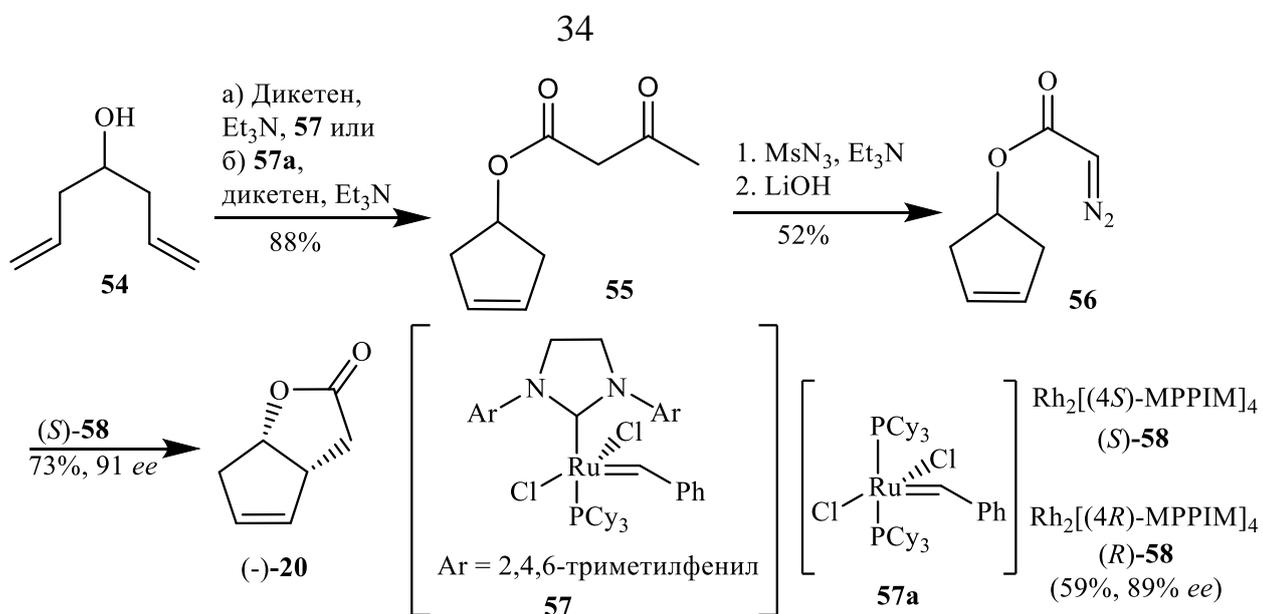


Схема 1.13

вергентную трансформацию в один и тот же требуемый энантиомер **(-)-20** (схема 1.14). При этом антипод **(+)-59** вовлекается в двухстадийную последовательность реакции Эшенмозера с диметилацетамидом диметилацетала и гидролиза обеих защитных групп в кислой среде с лактонообразованием до структуры **(-)-20** с выходом 73%. В свою очередь, другой энантиомер **(-)-59**, выделяющийся в виде ацетата **(-)-60** из раствора фермента, количественно гидролизуется, его гидроксильная группа превращается в *трет*-бутилдиметилсилиловый эфир (TBS), а кумулоксиэфирная группа элиминируется в ходе реакции Берча (Na в жидком NH₃) с образованием **(-)-61**. Далее, трансформации, аналогичные проведенным для **(+)-59**, позволяют получить то же целевое соединение с выходом 67% на две стадии. Описанная процедура, а также ряд аналогичных подходов, открывают новые и эффективные возможности получения важного в синтезе простаноидов промежуточного продукта – лактона Грико **(-)-20**, энантиоконвергентным путем из обоих энантиомеров исходных монозащищенных диолов.

Схожее использование ферментативного расщепления было представлено японскими учеными и касалось использования липазы в десимметризации доступного из циклопентенона **63** *мезо*-диола **64** с количественным выходом (схема 1.15) [76]. Дальнейшая смена защитных групп (**(+)-65** → **(+)-66**) и этерифи-

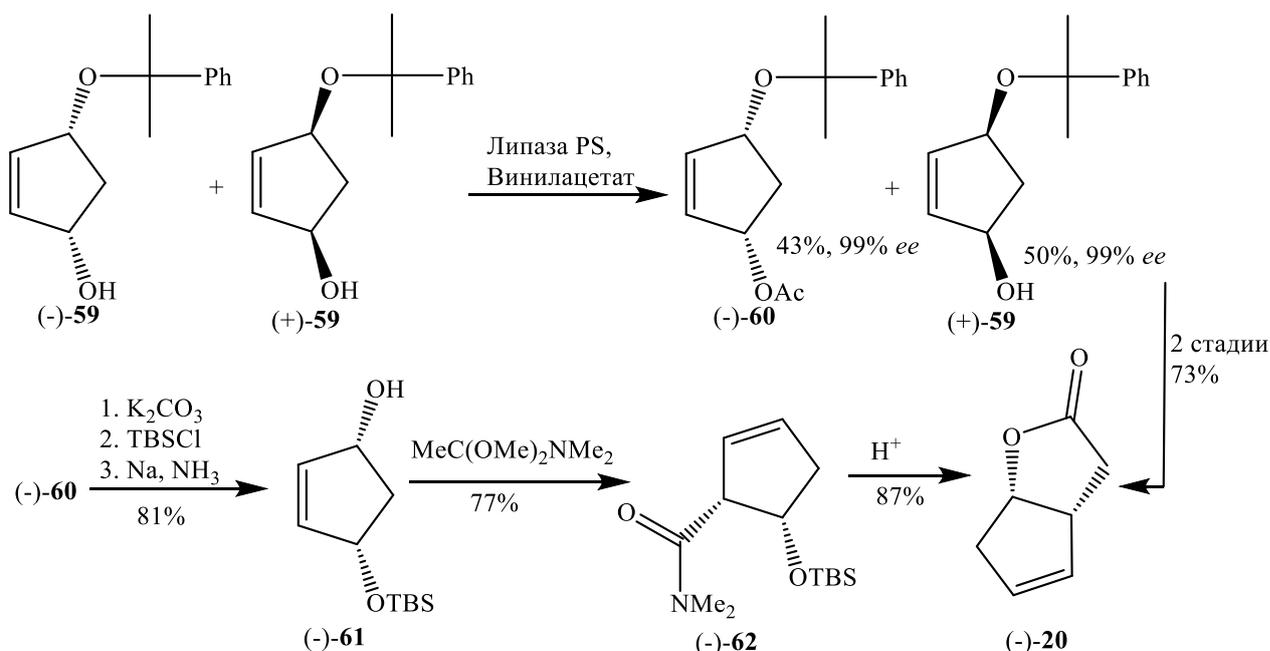


Схема 1.14

кация свободного гидроксила фенилвинилдиметилсульфоксидом приводит к цвиттер-иону **66**. Итоговое формирование лактонной структуры реализуется стадиями термоллиза, снятия защитной группы и окисления пиридиийхлорхроматом с высокими выходами.

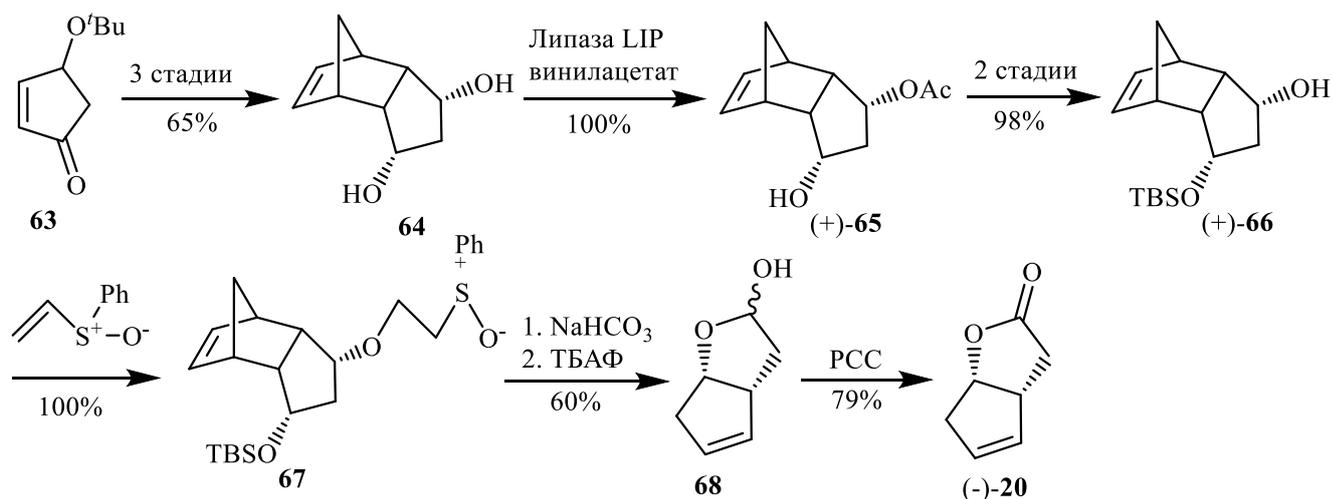


Схема 1.15

Также, среди последних работ, можно упомянуть довольно продолжительный способ получения рацемических γ -лактонов **79** и **80**,

исходящий из коммерчески доступного монобензилового эфира *cis*-1,4-бут-2-ендиола **63** (схема 1.16) [77, 78]. Последовательность начинается с взаимодействия с этилортоацетатом в присутствии 10% (вес.) гидрохинона при 150 °С, приводящего к защищенному аллилкетенацеталу **70**, который в ходе термической обработки перегруппировывается в ненасыщенный сложный эфир **71** с хорошим выходом. Восстановление с помощью диизобутилалюминий гидрида при низкой температуре (-78 °С, 90%) или литийалюмогидрида (24 °С, 91%), а также последующее окисление (24 °С, 88%) приводят к альдегиду **72**. Далее, реакции удлинения цепи реагентом Гриньяра, полученным из *трет*-бутилового эфира α -бромуксусной кислоты и магния при активации йодистым метилом, или этилдиазоацетатом в присутствии хлорида олова (II) в качестве катализатора, в свою очередь позволяют получать β -гидроксиэфир **73b** или β -кетозфир **73a** с хорошими выходами. Хемоселективное восстановление интермедиата **73a** борогидридом натрия в этаноле приводит к образованию 3-гидроксиэфира с выходом 85% в виде смеси диастереоизомеров, которые щелочным гидролизом, как и соединение **73b**, трансформируются в кислоту **74**. Последнюю переводят в 3:1-смесь *эндо*- и *экзо*-изомерных бициклов **75** с выходом 93% выдерживанием с ацетатом калия в уксусном ангидриде при комнатной температуре в течение 2 ч, а затем при кипячении в течение 3 ч. Полученные изомеры разделяются в виде бромгидринов **77** и **78**, после реакций Байера-Виллигера (AcO_3H , 90%) до γ -лактона **76** и его бромгидроксилирования с выходом 70%. Целевое производное лактона Кори **79**, а также его важный в синтезе изопропанов *all-cis*-стереоизомер **80**, образуются в ходе восстановительного радикального дебромирования действием 1-гипофосфита этилпиперидина и азобисизобутиронитрила (AIBN). Несмотря на ряд недостатков, таких как низкая селективность при получении циклобутанона **75** в виде смеси *эндо*- и *экзо*-изомеров, которая сохраняется до получения конечных бромгидринов **79** и **80**, и итоговое формирование рацемических продуктов, данный подход определенно представляет интерес и заслуживает внимания своей изобретательностью.

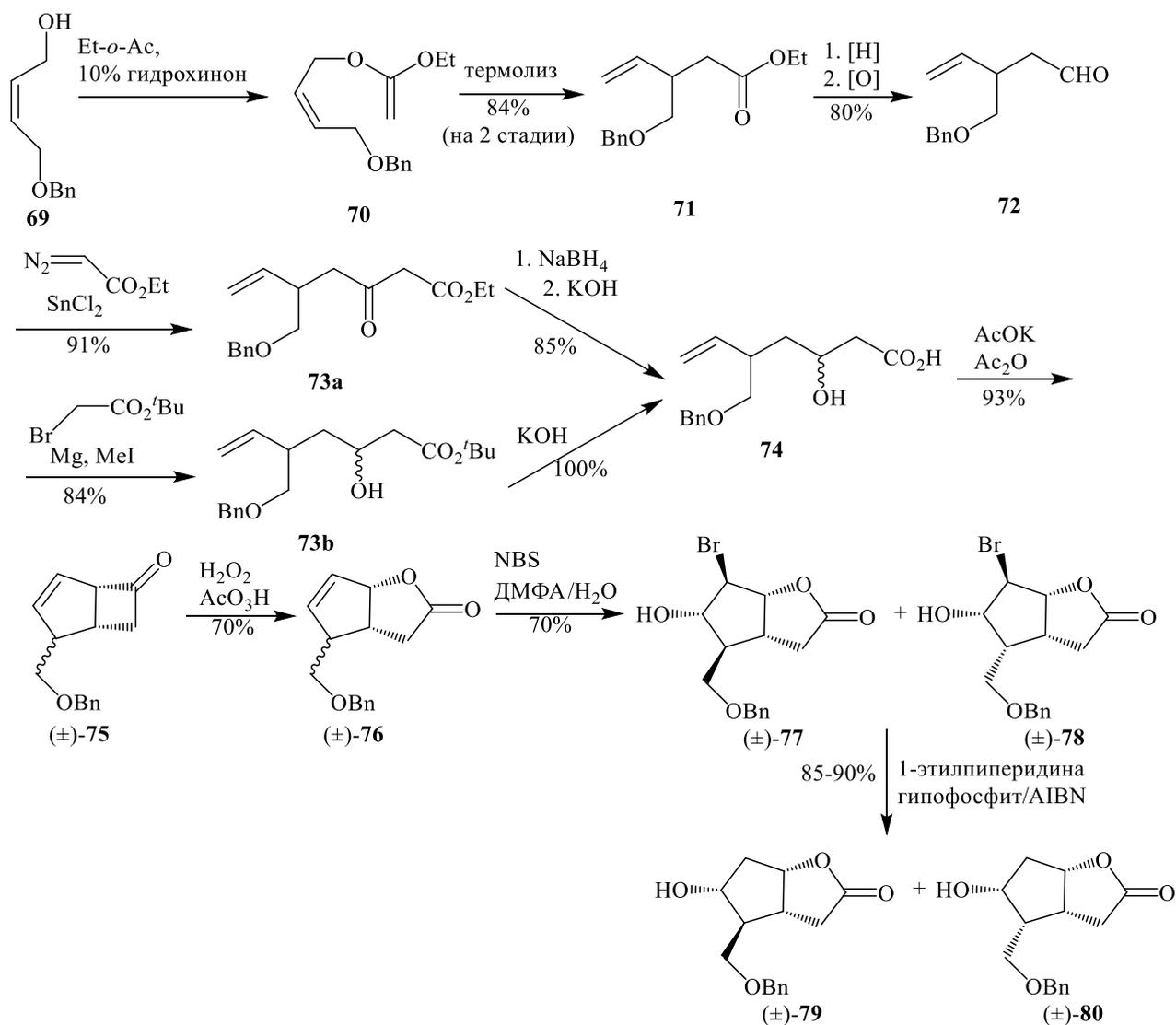


Схема 1.16

Еще один интересный подход был продемонстрирован японскими учеными, исходя из легкодоступного по реакции Вайсса между диметилловым эфиром 2-оксоглутаровой кислоты **81** и глиоксаля **82** C²-симметричного соединения **83** [79]. Последнее в ходе катализируемого липазой деметоксикарбонилирования с умеренным выходом и высокой оптической чистотой приводило к диолу (+)-**84**, который в ходе контролируемого восстановления трансформировался в интермедиат (+)-**85**. Далее, последовательные обработки щелочью и кислотой, а также реакции введения защитных групп позволили получить ключевой бициклический кетон (+)-**86** с выходом 62%. К сожалению, общая невысокая эффективность подхода, а также довольно большое число стадий (получение

производного лактона Кори (-)-**87** требует еще 7 стадий, включая две реакции озонлиза), не позволяют рассматривать серьезные перспективы его широкого применения в синтезе простаноидов (схема 1.17) [80, 81].

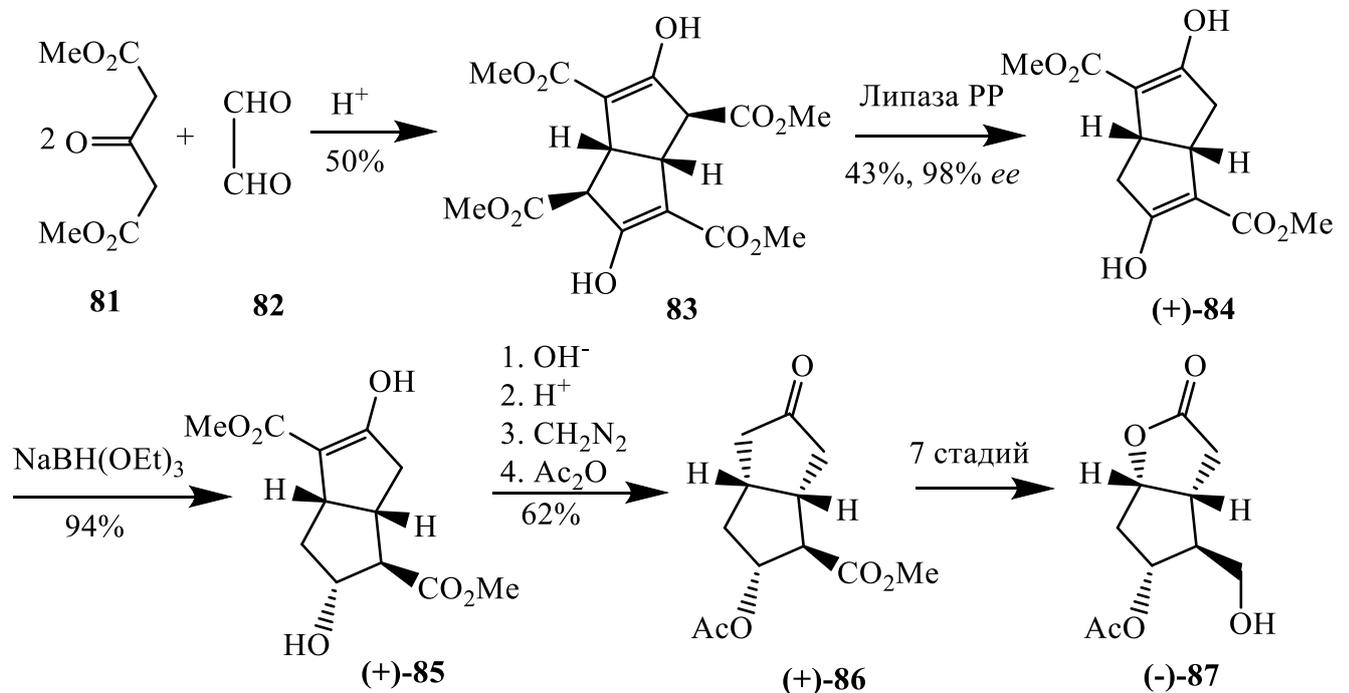


Схема 1.17

Также заслуживает внимания радикальная реакция внутримолекулярной циклизации каскадного типа для синтеза различных циклопентановых производных. Она представляет собой 5-экзо-диг циклизацию в радикале **88**, последующий перенос водорода в молекуле **89** с получением кремнийцентрированного радикала **90**, далее, 5-эндо-триг циклизацию с образованием радикала **91**, который, присоединяя атом водорода, превращается в бицикл **92** (схема 1.18).

Реализация данного превращения на примере соединения **93** привела к образованию бицикла **94** с выходом 79% [82]. Последний, в свою очередь, в три стадии десилилирования в **95**, гидрирования и перманганатного окисления трансформировался в дезащищенный лактондиол **96**. Доступность исходного соединения **93** демонстрирует 9-ти стадийный синтез его предшественника (+)-**98**

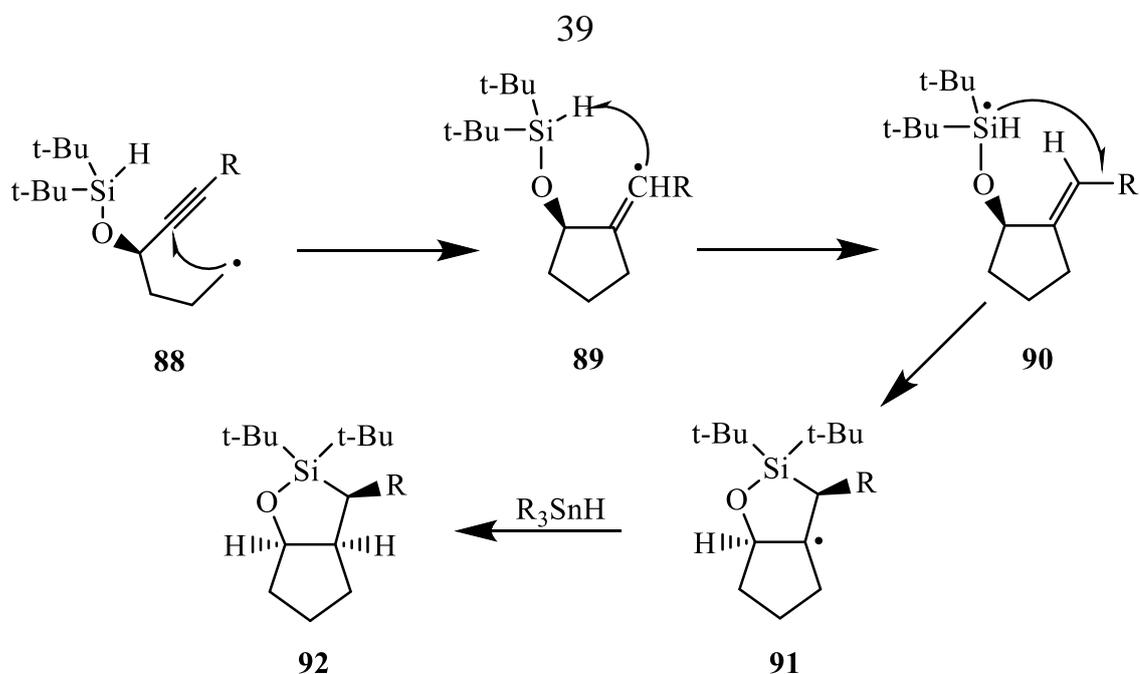


Схема 1.18

из бензилового ацетата 2-дезокси-*D*-рибозы **97** с общим выходом 15% (схема 1.19).

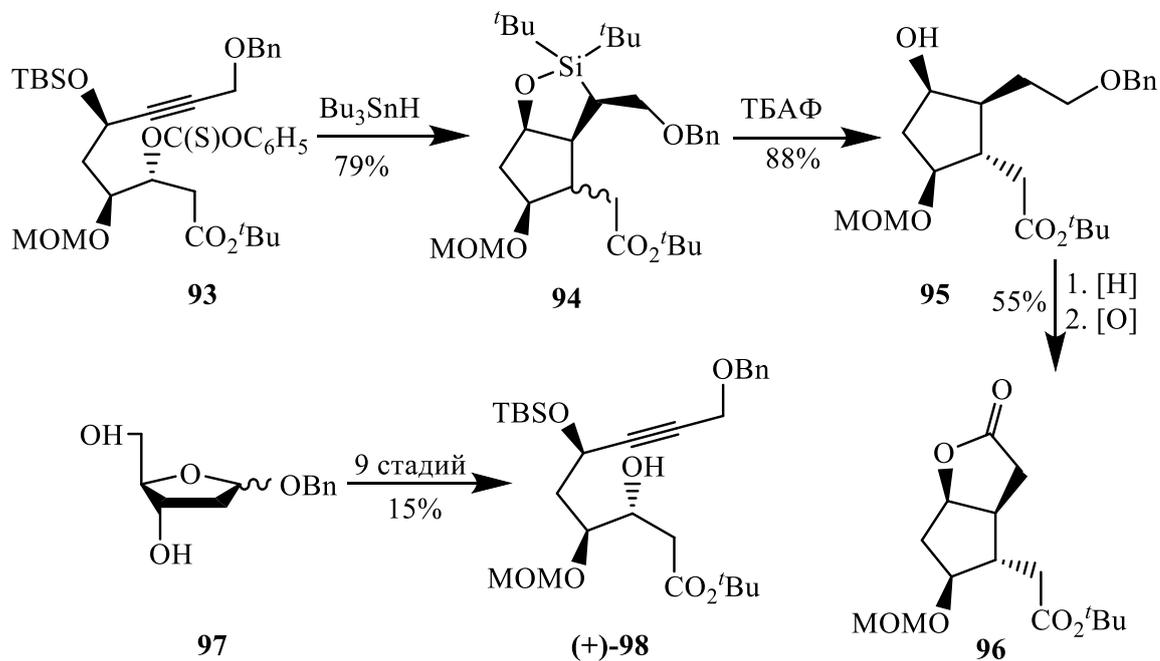


Схема 1.19

Использование для получения производных лактона Кори внутримолекулярной реакции внедрения карбеноидов по С-Н-связи в ходе

катализируемой Rh(II)-циклизации α -диазо- β -оксоэфира **99** описано в работе японских авторов [83]. В ходе этого превращения с хорошей стереоселективностью (4:1) и выходом 50% образовывался ключевой циклопентанон **100**, первичная гидроксильная группа которого после восстановления до диола **101** была селективно защищена в виде силилового эфира в **102** (схема 1.20). Требуемый оптически чистый лактон (-)-**104**, был получен после защиты вторичной гидроксильной группы в **103**, периодатного окисления и кислотного гидролиза с выходом 48%.

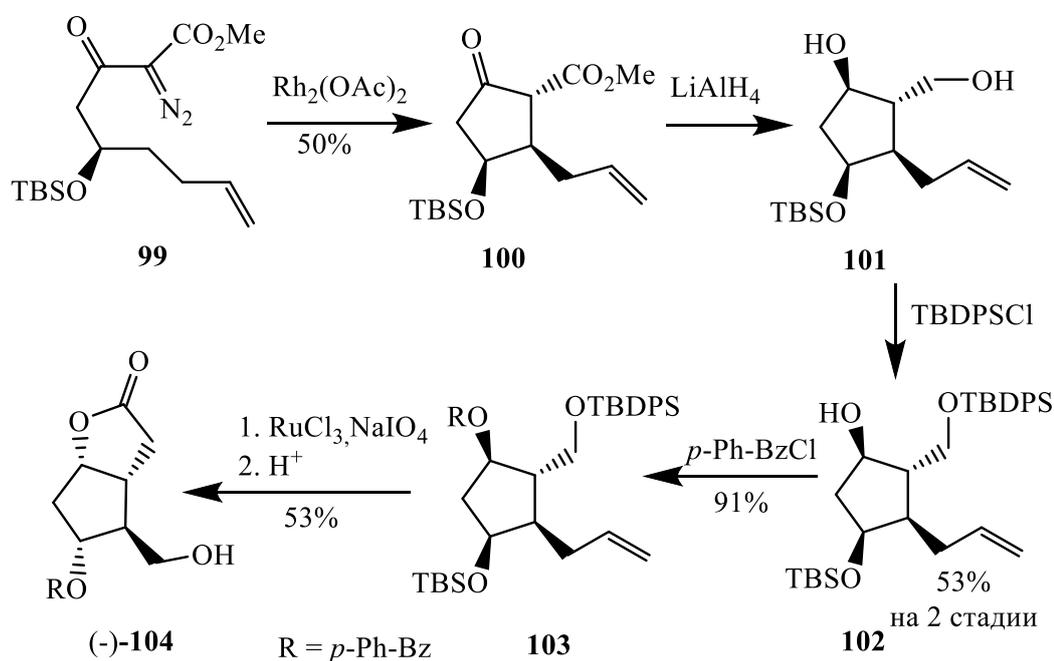


Схема 1.20

Интересный вариант использования реакции [4+2]-циклоприсоединения доступных 3-карбометокси-2-пирона **105** и винилселенида **106** с обратными электронными требованиями в синтезе производных лактона Кори описан в публикации бельгийских ученых [84]. Получаемый аддукт **107** в ходе радикального деселенирования претерпевает скелетную перегруппировку с образованием бицикла **108**, который на силикагеле, далее, превращается в лактон **109** с общим выходом 78% (схема 1.21). Дальнейшие стадии декарбоксилирования по Крапчо до **110**, бромгидроксилирования под действием

N-бромацетамида (NBA) и ацилирования до **111**, а также радикального восстановительного дебромирования приводят к целевому производному **112** с выходом 56%.

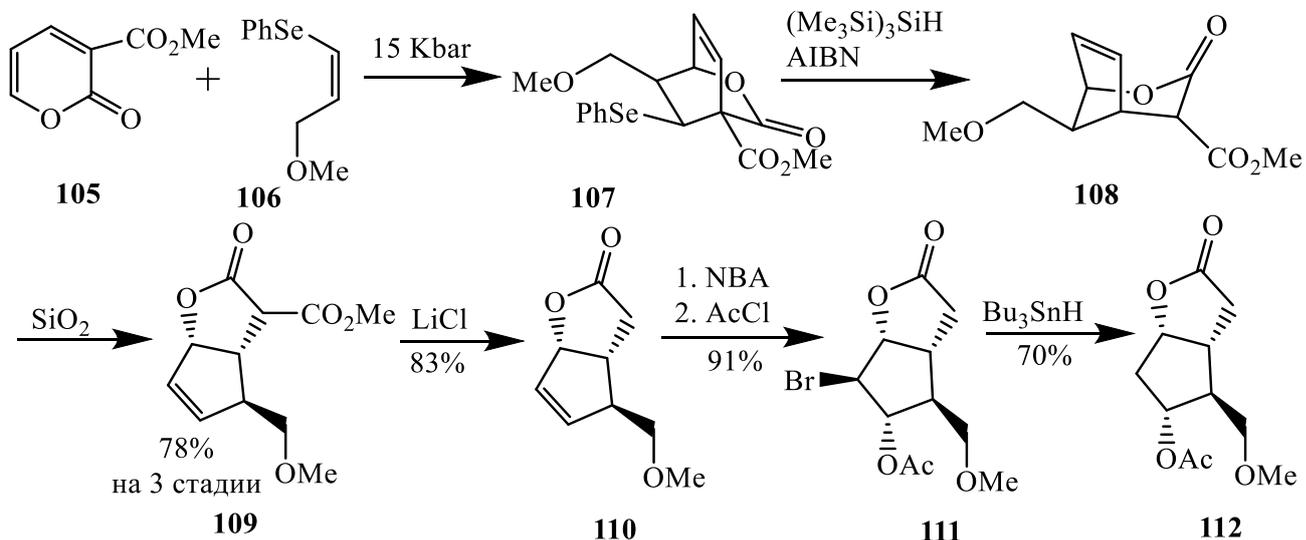


Схема 1.21

1.1.4 Синтезы производных γ -лактонов Кори для изопростанов

Лактон Кори является ключевым промежуточным продуктом, содержащим циклопентановый фрагмент, подходящим для синтеза всех аналогов простагландинов, согласно одноименной процедуре. Однако, для получения изопростанов (IsoP), отдельного семейства простагландинов, характеризующегося главным образом *цис*-расположением двух боковых цепей [85], требуются *all-cis*-изомерные производные лактона Кори (например, **119** в схеме 1.22). Синтезы подобных соединений имеют ряд особенностей, которые отличают их от подходов, реализованных для получения других типов простаноидов, и поэтому заслуживают отдельного внимания. Некоторые методы, как представленный на схеме 15, могут одновременно обеспечить получение, как лактона Кори, так и его *all-cis*-изомера, но, учитывая важность конечных структур, существуют также примеры направленного синтеза именно изопростановых интермедиатов.

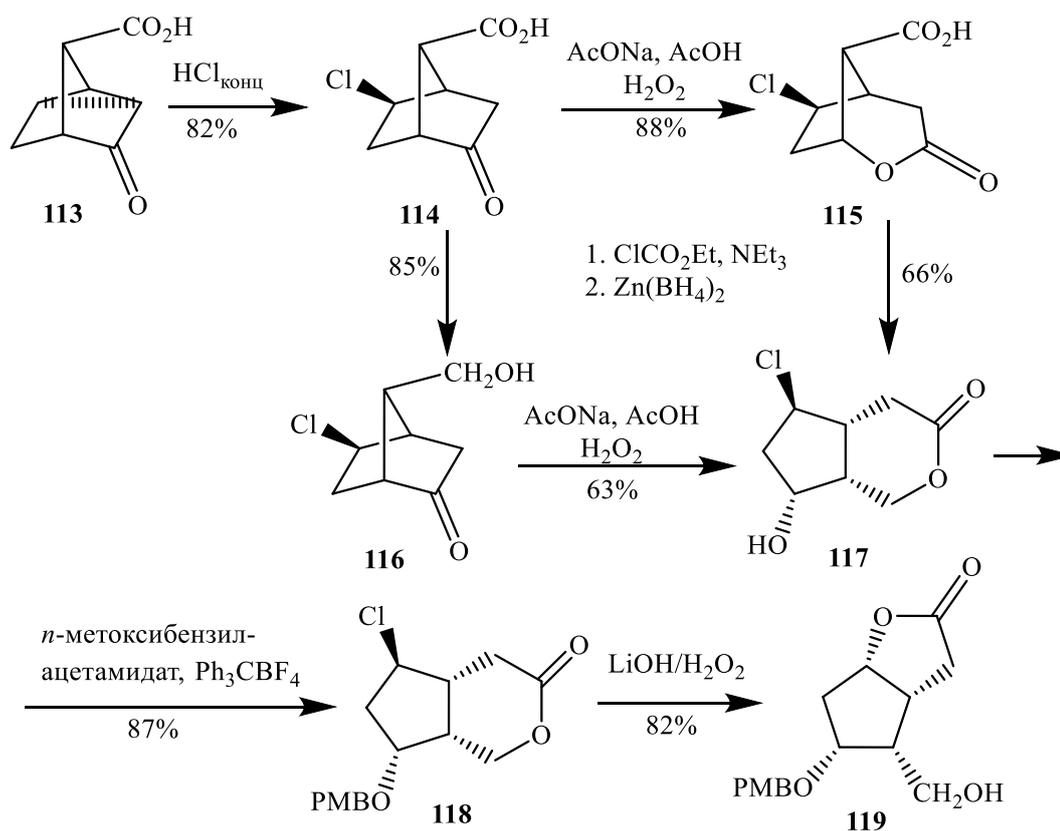


Схема 1.22

Немецкие авторы сообщали о получении ключевого интермедиата **119** для синтеза *ent*-5-F_{2c}-IsoP и *5-epi-ent*-5-F_{2c}-IsoP, исходя из оптически активного трициклического кетона **113**. Сначала это соединение обрабатывали HCl, как и в случае соединения **10** на схеме 2, с получением хлорпроизводного **114** с выходом 82% (99% *ee*) (схема 1.22) [86, 87]. Затем они предложили два варианта выхода к δ -лактону **117**, отличающиеся лишь порядком проведения процедур. Согласно первому из них, в переходе **114**→**115**→**117**, по реакции Байера-Виллигера кетона **114** первоначально региоселективно получали δ -лактон **115** с выходом 88%, а последующее восстановление кислотной группы до спиртовой через образование диформиата приводило к спирту **117** с выходом 66%. По второму варианту **114**→**116**→**117**, порядок процедур был обратным и они характеризовались несколько более низкими выходами (85% и 63%, соответственно). Дальнейшее введение *n*-метоксибензиловой (PMB) защитной группы по гидроксигруппе в **118** было осуществлено обработкой *n*-метоксибензилтрихлорацетимидатом в

присутствии каталитического количества трифенилметилтетрафторбората с выходом 87%. Ключевая структура *all-cis*-лактона **119** формировалась в ходе последующего гидролиза и повторной лактонизации действием LiOH/H₂O₂ в среде ТГФ-вода с выходом 82%.

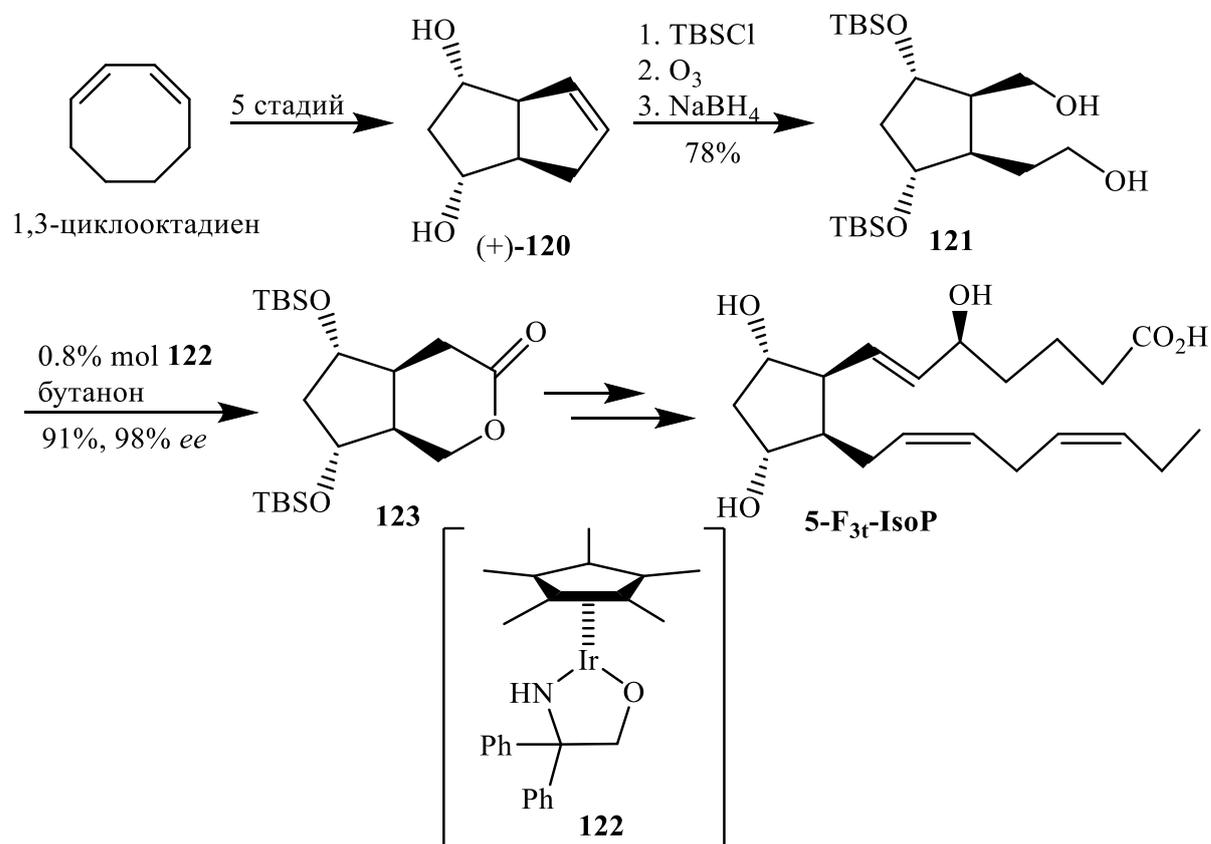


Схема 1.23

Для синтеза изопростанов типа 15-F_{3t}, характеризующихся взаимным попарным *cis*-расположением гидроксильных групп и боковых цепей относительно циклопентанового кольца, но *trans*-ориентацией между самими парами, была разработана несколько иная стратегия получения ключевых промежуточных соединений **121** и **123** (схема 1.23) [88]. Так, δ -лактон **123**, для синтеза 15-F_{3t}-изопростана и его 15-эпимера, был синтезирован из оптически активного промежуточного продукта (+)-**120**, легко получаемого из 1,3-циклооктадиена в пять стадий, включая оптическое расщепление ферментативным ацилированием. После защиты гидроксильных групп, озонлиза двойной связи и восстановления

был получен бициклический диол **121** с выходом 78%. Дальнейшее селективное окисление 1,5-диола в присутствии эффективного катализатора **122** [89] сопровождалось лактонизацией в интермедиат **123** с выходом 91%. Кроме того, соединение **121** также подвергали энзиматическому региоселективному моноацетилированию по гидроксилу, связанному с более длинной цепью [90] и, далее, использовали для синтеза *ent*-7-*epi*-F_{2t}-дигомо-IsoP, 17-F_{2t}-дигомо-IsoP, а также 5-F_{3t}-IsoP [91].

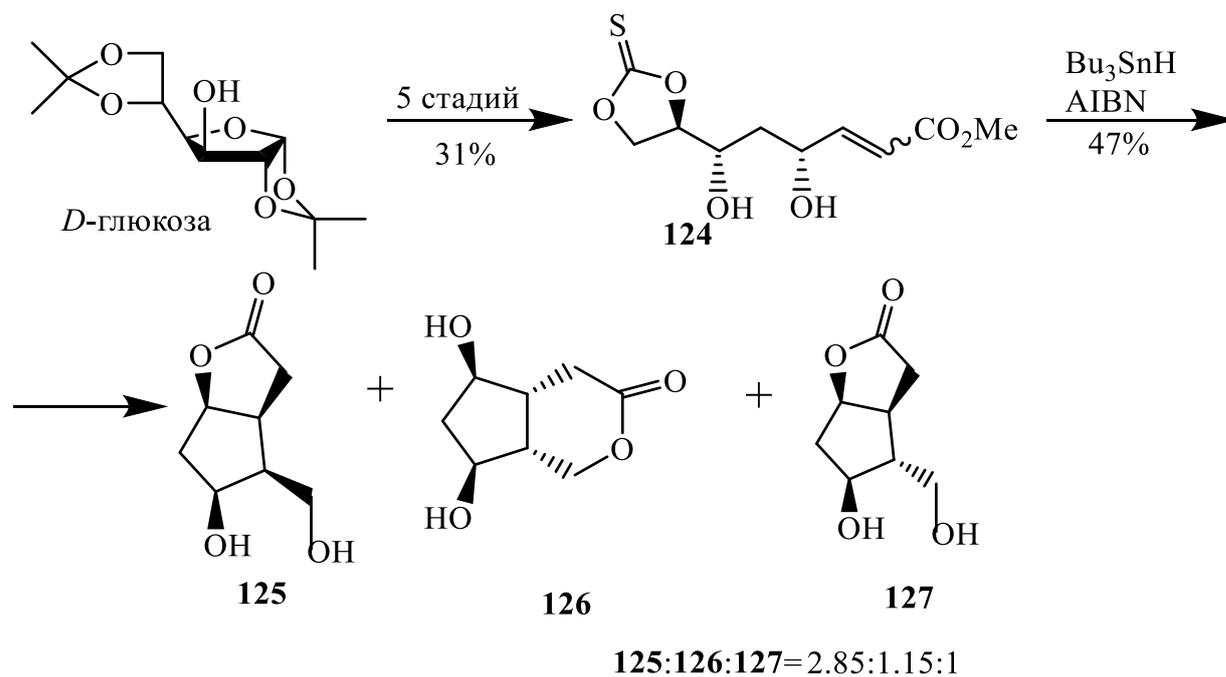


Схема 1.24

Еще один интересный вариант одновременного получения блоков для простаноидов разного типа, основанный на использовании реакции внутримолекулярной радикальной циклизации, был продемонстрирован французскими авторами [92]. Так, циклизация, доступного в пять стадий с общим выходом 31% из *D*-глюкозы тионокarbonата **124** привела к смеси трех лактонов (схема 1.24). Здесь, минорный лактон **125** энантиомерен производным лактона Кори, а **128** и основной изомер **127** – это ключевые интермедиаты для Iso-P.

1.1.5 Синтезы γ -лактонных интермедиатов других типов

Недавно китайскими исследователями был представлен новый подход к γ -лактонам **129**, содержащим в своей структуре ω -боковые цепи конечных соединений [93]. Основная идея заключается в восстановлении кетогруппы соединений общего вида **128** при действии три-*секо*-бутилборгидрида лития при температурах ниже -70 °С, что в щелочных условиях сопровождается лактонообразованием в **129** с выходом более 80% (схема 1.25). Этот достаточно интересный подход предполагает дальнейшее использование данных соединений для синтеза простагландинов путем построения α -цепей согласно типовым процедурам.

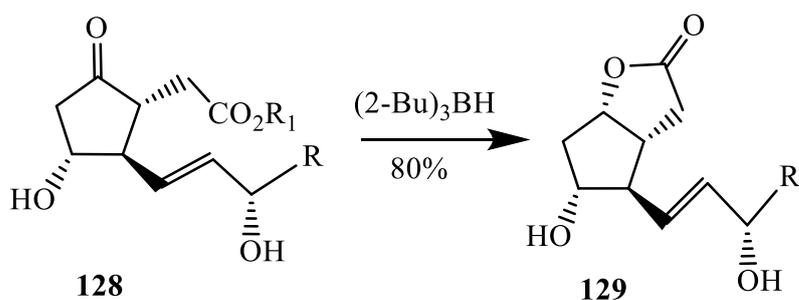


Схема 1.25

1.1.6 δ -Лактоны в синтезе простагландинов

Соединения общего типа **130**, с заместителями в виде кислотной, сложноэфирной, альдегидной или гидроксиметильной группами с различными видами защит (эфиры или ацетали), широко используются в процедурах синтеза соответствующих лактонов Кори, исходящих из норборнадиена. В этих последовательностях δ -лактоны **130** являются лишь переходными промежуточными продуктами для γ -лактонов **131**, как это представлено в общем виде на схеме 1.26 (см. также схемы 1.2, 1.6, 1.7, 1.10 и 1.22).

Ряд полных синтезов простагландинов основан на преимуществах использования альдегидной формы **130** ($R = \text{CHO}$), которая может быть

непосредственно вовлечена в *E*-HWE олефинирование с образованием ω -боковой цепи в енонах **132**. Данный вариант приводит к сокращению последовательности на одну стадию, так как селективное *E*-HWE олефинирование альдегида **131** ($R = \text{CHO}$) до енона **133** требует введение защитной группы по вторичному гидроксилу. Это преимущество было использовано, например, в синтезе димоксапроста через енон **132a** [39, 94, 95], клопростенола, флупростенола, травопроста через еноны **132b** [39, 96, 97], $\text{PGF}_{2\alpha}$ через енон **132c** [39] и др. Также эти соединения были использованы для получения 9β -галогенированных аналогов простагландинов (см. раздел 1.3) или 9β -галогенированных циклопентановых интермедиатов (см. схемы в разделе 1.3 [60, 98]). В общем необходимо отметить, что как δ -лактоны, так и γ -лактоны являются ключевыми промежуточными продуктами при построении циклопентанового остова простагландинов и их аналогов.

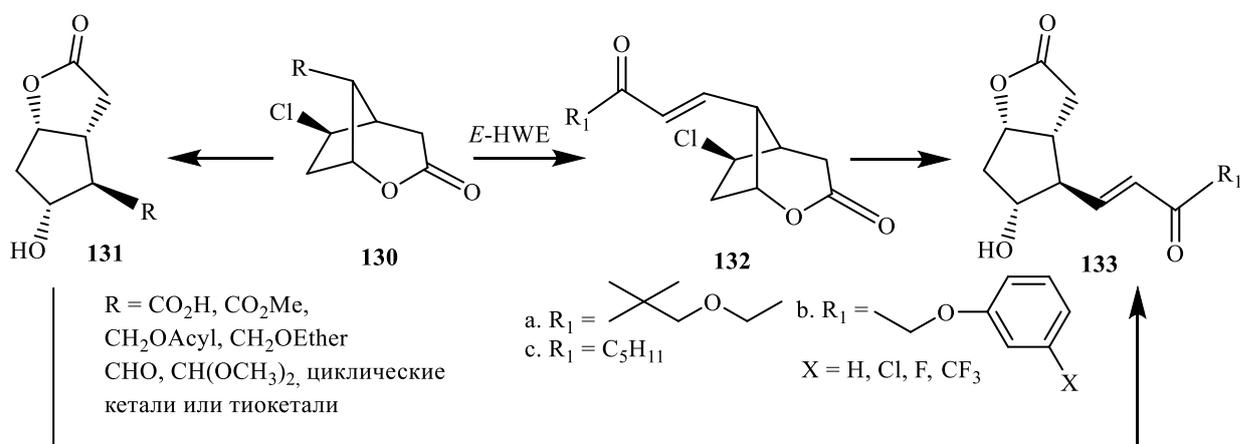


Схема 1.26

1.2 Использование ферментных систем для получения энантиомерно чистых форм ключевых δ - и γ -лактонов как ключевых интермедиатов в синтезе простагландинов

Химическое разделение рацемических промежуточных продуктов путем расщепления кислотных интермедиатов оптически активными аминами, такими как *R*-(+)-фенилэтиламин, *L*-эфедрин и др. эффективно используется для

получения оптически чистых энантиомеров ключевых соединений, необходимых для синтеза природных простагландинов и их синтетических аналогов. Биокаталитические энзиматические превращения также широко востребованы в подходах к аналогичным базовым хиральным интермедиатам. Несмотря на то, что известно довольно большое число примеров, касающихся синтеза энантиомерно чистых производных, применяемых для непосредственного введения ω -боковых цепей, далее будут рассмотрены лишь исследования, посвященные использованию ферментативных систем при получении оптически чистых δ - и γ -лактонов Кори. В основе этих работ лежит применение энзимов либо для селективного ацетилирования, либо избирательного гидролиза ацетата одного из энантиомеров рацемической смеси. Данные принципы разделения лежат в основе многих схем синтеза интермедиатов необходимых для конечного выхода к хиральным производным лактондиола Кори (-)-**22**.

1.2.1 Энзиматическое деацетилирование

В одном из исследований представлена последовательность получения лактондиолов Кори, основанная на применении липазы свиной поджелудочной железы PPL (Porcine Pancreatic Lipase) для селективного гидролиза ацетатной группы в рацемическом соединении **134** до энантиомерного интермедиата (-)-**135** в водном фосфатном буфере при комнатной температуре [99]. По завершении процесса итоговое соотношение энантиомеров составляет почти 1:1 с энантиомерным избытком (+)-**134** более 98% *ee*. Во время последующей обработки ацетат требуемого изомера (+)-**134** экстрагируется в органическую фазу (этилацетат-гексан, 1:1), а гидролизованный энантиомер (-)-**135** остается в водной, что обеспечивает легкое разделение изомерных соединений. Три последующие стадии типовые и приводят к получению обоих антиподов ацетата лактондиола Кори (-)- и (+)-**138** (схема 1.27).

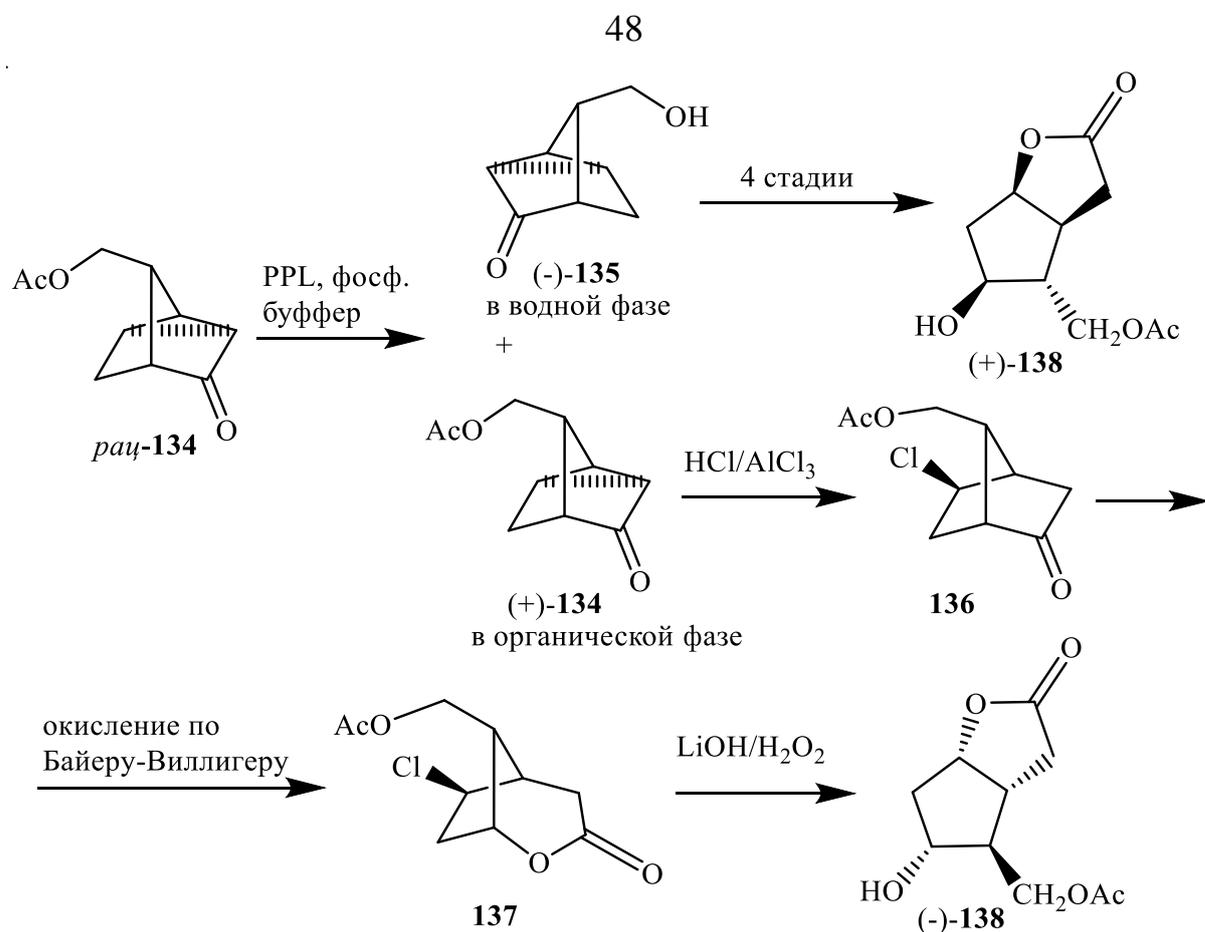


Схема 1.27

Более ранний пример ферментативного гидролиза ацетата был представлен для разделения рацемического соединения Кори **139** японскими авторами [100]. В этом случае была использована липаза PS (Amano®, *Pseudomonas sp.*) в 0,1 М фосфатном буфере при pH 7,6 при 30 °С в течение 48 ч, а целевой спирт $(-)\text{-140}$ и негидролизированный ацетат $ent\text{-}(+)\text{-139}$ были выделены с хорошими выходами и оптической чистотой более чем 99% *ee* (схема 1.28).

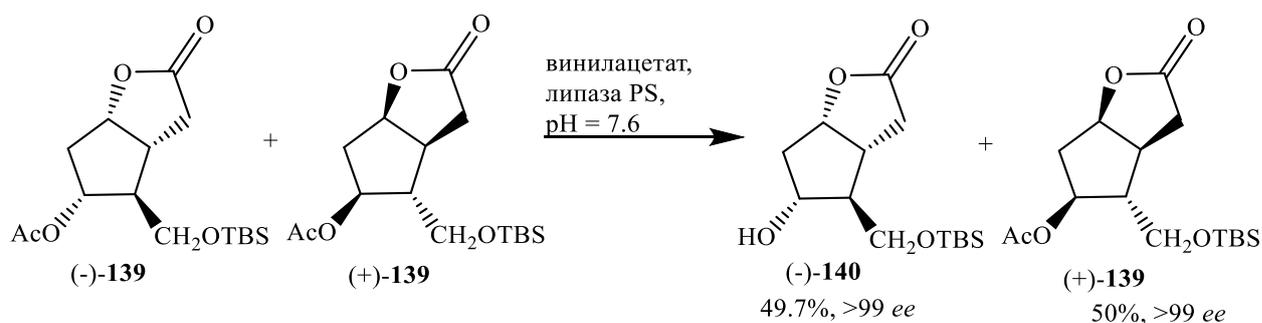


Схема 1.28

1.2.2 Энзиматическое ацелирование

Подобные процедуры, согласно литературным источникам были использованы как для лактона Кори (\pm)-**22**, так и для его более раннего предшественника лактона Грико (\pm)-**20**. Так, например, оптическое расщепление рацемического лактона (\pm)-**22** было осуществлено селективным ферментативным ацелированием только нужного энантиомера (-)-**22** с помощью разных липаз, но наиболее важные результаты были получены при применении липазы Amano® АК в хлористом метиле и винилацетата в качестве ацилирующего реагента (схема 1.29) [101].

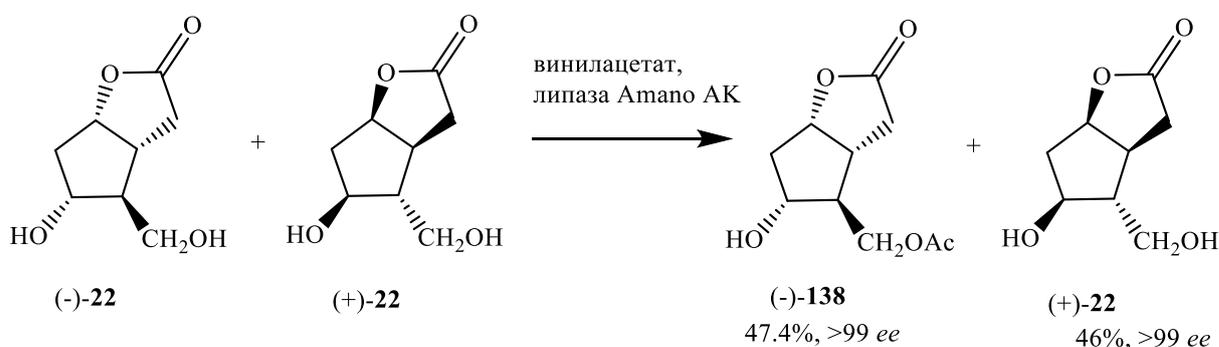


Схема 1.29

Другой вариант ацилирования был реализован путем энзиматической переэтерификации рацемической смеси 5-*n*-фенилбензоата (\pm)-**104** с трибутирином (трибутират глицерола) с помощью липазы (триацилглицерин-ацилгидролазы EC 3.1.1.3, тип VII из рода *Candida cylindracea* от Sigma®) [102, 103]. В этом случае требуемый энантиомер сохранял свободную первичную спиртовую группу, а другой образовывал 5-*n*-фенилбензоат-4-бутирилоксиметиллактон (+)-**141** (схема 1.30).

Что касается лактона Грико **20**, то недавно китайскими авторами была представлена работа по эффективному разделению его энантиомеров с помощью ферментативных систем [104]. При этом, при использовании различных липаз,

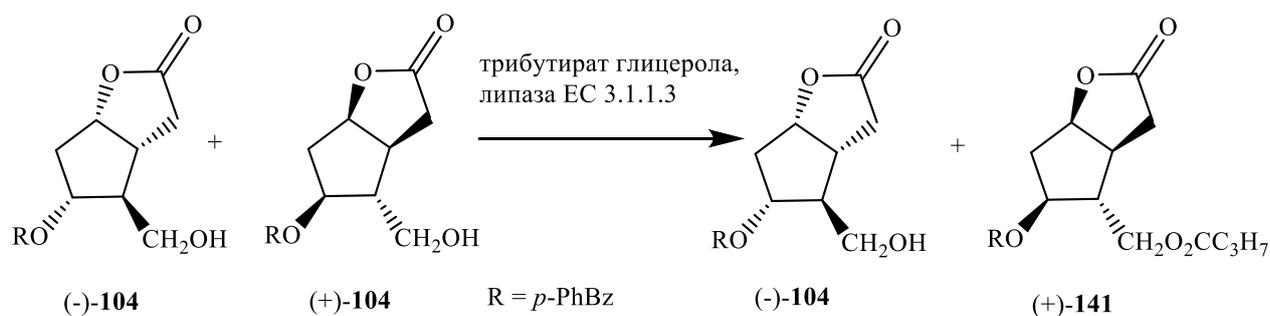


Схема 1.30

таких видов как АК, PS, Amano M10, Т, AP6, MY, CP, AL, PL266 и PL697 происходило селективное ацетилирование только одного энантиомера (+)-**20** с образованием соответствующей ацетатокислоты **142**. Последняя была обработана основанием до соли **143**, которая, далее, в ходе гидролиза трансформировалась в энантиомер (+)-**20**. Выходы целевого антипода (-)-**20** варьировались от 91.6% до 98.5%, а оптическая чистота от 90.0% до 99.7% *ee*, при этом наилучшие результаты были получены для липазы АК (98.5%, 99.7% *ee*) (схема 1.31).

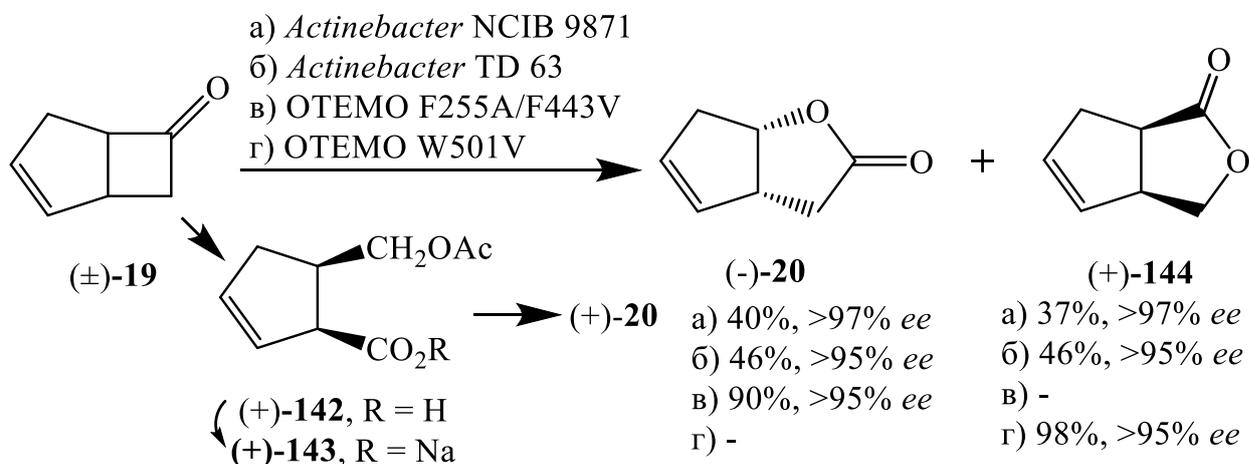


Схема 1.31

Ферменты *Actinobacter* TD 63 и NCIB 9871 использовались французскими авторами при микробиологическом окислении по Байеру-Виллигеру рацемического циклобутанона (±)-**19** для получения оптически активного (-)-**20** с выходом 40% и оптической чистотой более 97% *ee* (схема 1.31) [105].

Впоследствии им удалось несколько улучшить процедуру и увеличить выход до 46% [106] при использовании цельноклеточных культур клеток *Actinobacter* TD 63. При этом другим продуктом во всех случаях был «аномальный» лактон (+)-**144**, который также образовывался с высокими выходами и оптической чистотой. Здесь следует подчеркнуть, что данный неожиданный региоизомер на тот момент был получен впервые и имел особенные перспективы, так как не мог быть получен путем химического окисления [107]. В дальнейшем немецкими авторами была проведена серия экспериментов по изучению возможности региоселективного окисления по Байеру-Виллигеру того же рацемического *цис*-бицикло[3.2.0]гепт-2-ен-6-она **19** с использованием 2-оксо- Δ^3 -4,5,5-триметилциклопентенилацетил-коафермента А монооксигеназы из клеток *Pseudomonas putida* (ОТЕМО) [108]. При этом было обнаружено, что направление окисления может быть откорректировано путем использования различных видов мутированных клеток данной культуры: до «нормального» оптически активного лактона (-)-**20** с выходом 90% при использовании штаммов F255A/F443V или до «аномального» продукта (+)-**144** с выходом до 98% со штаммом W501V. Кроме того, также было изучено поведение индивидуальных энантиомеров (+)- и (-)-**19** в условиях окисления различными штаммами ОТЕМО, в ходе которых, в частности, было установлено, что исходный, «дикий» тип фермента приводит изомер (-)-**19** к практически эквивалентной смеси региоизомерных лактонов.

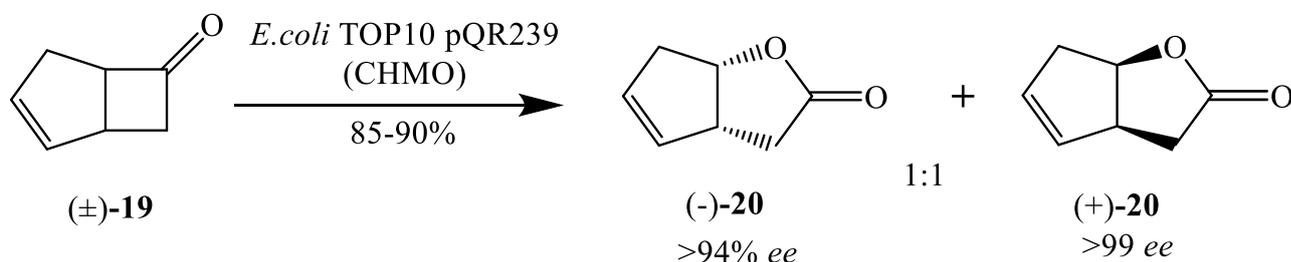


Схема 1.32

Ряд исследователей при изучении реакции окисления по Байеру-Виллигеру рацемического бициклического кетона **19** выбрали несколько иной путь

оптимизации действия ферментов [109, 110]. Так, они предложили использование рекомбинантного цельноклеточного биокатализатора *Escherichia coli* TOP10 pQR239, экспрессирующего циклогексанонмонооксигеназу из культуры *Acinetobacter calcoaceticus* NCIMB 9871 (СНМО) для региоспецифического получения обоих энантиомеров лактона Грико **20**. Разделение полученных антиподов производилось с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии на хиральной колонке (схема 1.32). В перспективе, представленные методы могут быть улучшены как в сторону снижения конечной стоимости целевых хиральных лактонов Грико для синтеза простагландинов, так и в сторону оптимизаций условий получения его «аномальных» региоизмеров, синтетически интересных и малодоступных другими путями.

1.3 δ -Лактоны в синтезах галогепростагландинов и их предшественников

В некоторых из представленных ранее подходов описано использование атомов галогена в различных производных норборнена как уходящей группы в ходе внутримолекулярного замещения карбоксилат-анионом с одновременным формированием ключевых γ -лактонных структур. В связи с этим, отдельного внимания заслуживают работы по синтезу наиболее перспективных синтетических аналогов простаноидов – галоидпростагландинов, в которых упомянутые атомы галогена сохраняются вплоть до получения конечных структур. Многие из таких $9\alpha,\beta$ - и $11\alpha,\beta$ -галогенпроизводных, согласно проведенным биологическим испытаниям, проявляют перспективные цитопротекторные [110, 111] или антитромботические свойства [112-114]. Кроме того, известно об их многообещающих результатах при лечении проблем фертильности [115] и глаукомы [116]. Что касается самого механизма биологического действия, то атом галогена в структуре может имитировать кетогруппу, что обеспечивает высокое сродство к рецепторам PGD_2 [131, 112], PGE_2 [112] и его подтипу EP_2 [117].

Первые подходы к синтезу этих соединений были основаны на использовании базовых простагландиновых структур и они осуществлялись в

рамках типовой последовательности реакций. Вначале получали мезилаты или тозилаты по гидроксильной группе, которые, являясь хорошо уходящими группами, вступали в реакции S_N2 -замещения с неорганическими или органическими солями галогеновых кислот [112, 113, 118-121]. В качестве альтернативных вариантов можно отметить примеры использования реакции Мицунобу или фторирования свободной гидроксильной группы [112, 113]. Однако указанные варианты, учитывая использование исходных готовых простагландинов, представляются менее рациональными по сравнению с исходящими из более простых галогенированных интермедиатов.

Один из интересных примеров был представлен авторами [118] в синтезе ноклопроста и был основан на использовании различных производных норборнадиена **145** (схема 1.33). В отличие от стандартных процедур раскрытие δ -лактонного цикла в **145** происходило после восстановления действием диизобутилалюминий гидрида (DIBAL-H) до лактола **146**, чья таутомерная альдегидная форма **147**, далее, вовлекалась в типовые реакции построения α -цепи в **148**. Стоит особо обратить внимание на то, что атом хлора в исходном соединении **145** имеет подходящую конфигурацию, располагается в правильном месте и на протяжении всей последовательности не претерпевает изменений.

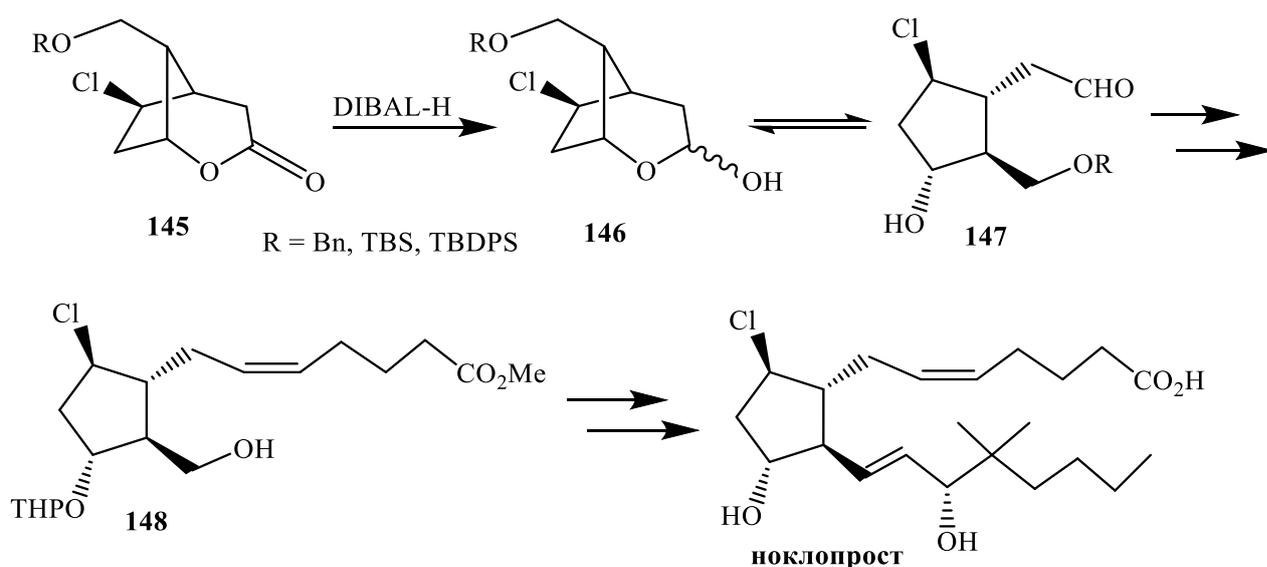


Схема 1.33

Недавно румынские ученые представили общий метод получения различных 9β -галогенированных аналогов простагландинов **150** и **151**, основанный на использовании исходных производных δ -лактона **149**, уже имеющих ω -боковую цепь с 15-кетогруппой. Общая идея заключалась в раскрытии лактонного цикла действием насыщенных диолов ($n = 2-5$) или 2-бутин-1,4-диола при кислотном катализе, например *p*-толуолсульфокислотой (*p*-TSA), с инертным растворителем или без него (схема 1.34) [122, 123].

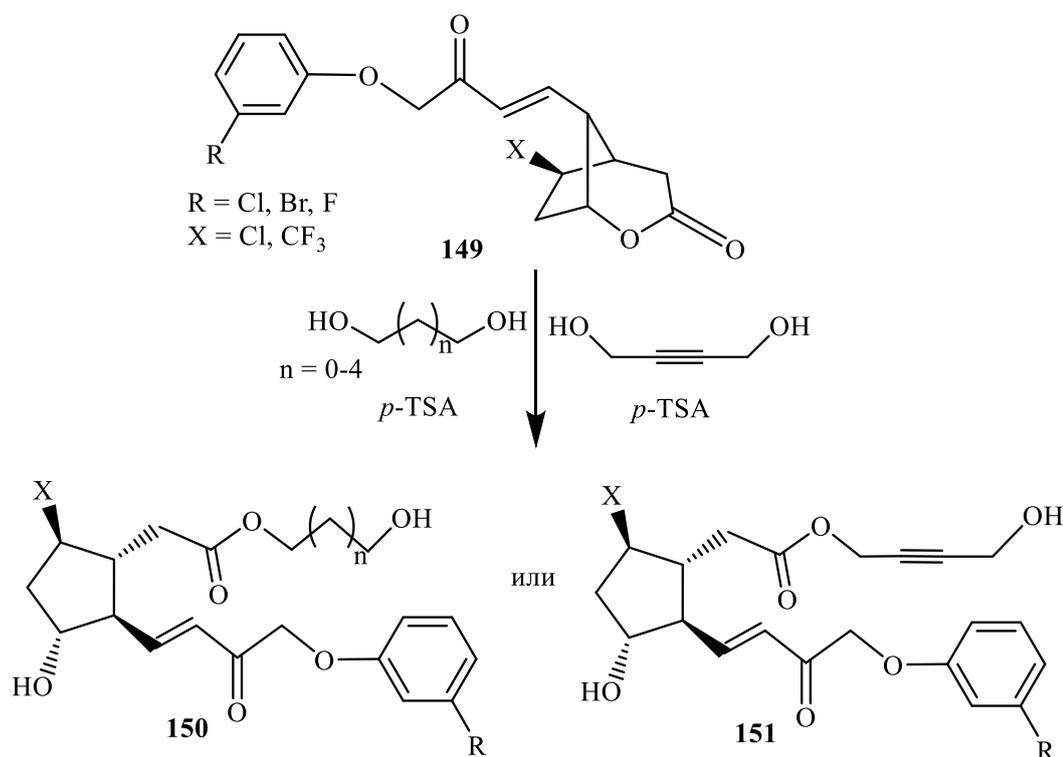


Схема 1.34

Соединения **150** и **151**, полученные согласно схеме 1.34, в отличие от нативных форм простагландинов характеризуются наличием в α -боковой цепи сложноэфирного фрагмента в положении C(6) и гидроксила вместо карбоксильной группы при C(1), отстоящего от кислорода на 2-6 углеродных атома. Наилучшие результаты были получены при реакции с 1,4-бутандиолом, при этом следует обратить внимание, что общая длина полученного участка в этом аналоге совпадает с нативной. Однако, синтетические возможности данного подхода не ограничиваются только упомянутыми производными **150** и **151** и

могут быть существенно расширены путем получения различных производных как базовой, так и уже конечной структур. Так, например, еноновый фрагмент в **152** или **153** может быть восстановлен до аллильного спиртового в **154** и **155**, соответственно (схема 1.35). Следует отметить, что использованные восстановители, такие как изопропоксид диизоборнилалюминия (DIBALiP), $\text{NaBH}_4\text{-CeCl}_3$ или $\text{NaBH}_4\text{-DOWEX 1X8}^\circledR$, действовали неселективно, приводя во всех случаях к практически эквимольным смесям эпимерных продуктов с высокими выходами. δ -Лактонный цикл в полученных соединениях **154**, далее, раскрывался в типовых условиях при взаимодействии с диолом до конечных продуктов **155**, которые были разделены с помощью хроматографии низкого давления (LPC) [123].

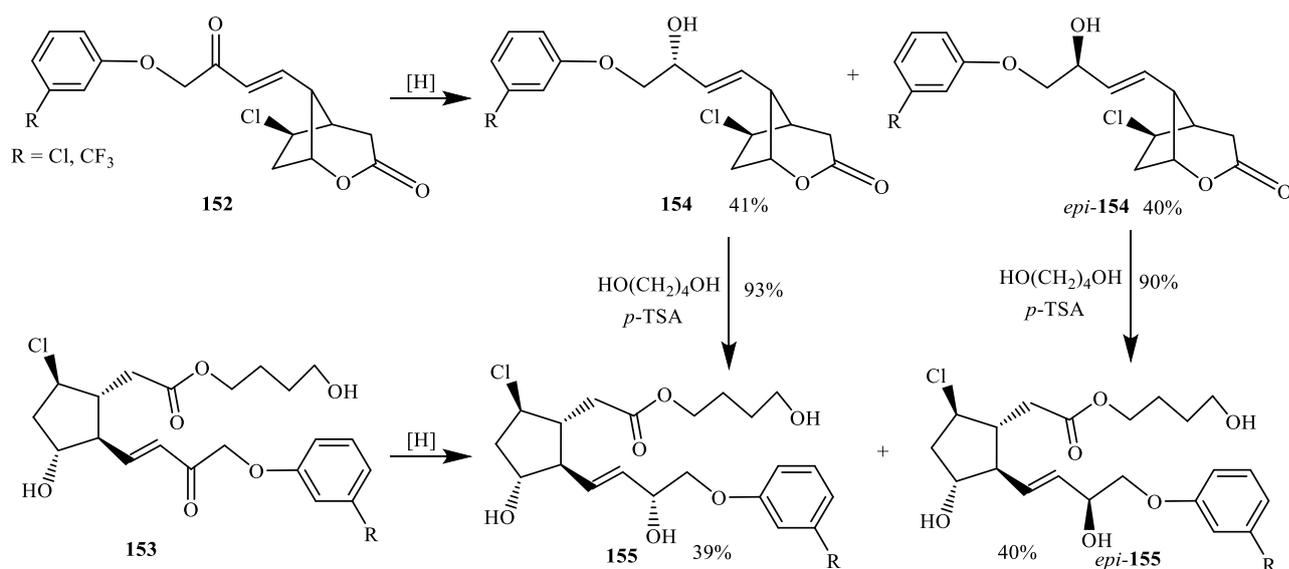


Схема 1.35

Полученные галогенированные аналоги простагландинов **150-155** были исследованы методом молекулярного докинга на наличие цитопротекторной (противоязвенной) активности с использованием омепразола и ноклопроста в качестве стандартов. Интересно, что омепразол при этом проявил наименьшую активность, в то время как основная часть 9β -галогенированных аналогов (12 соединений) продемонстрировали большую величину энергии связывания с белком-мишенью, чем ноклопрост.

Другим вариантом предварительной подготовки исходных δ -лактоновых производных типа **149** может быть восстановление двойной связи енона гидрогенолизом в присутствии различных катализаторов. Так, например, при использовании никеля Ренея (Ni-Ra) из производного **156**, после очистки хроматографией низкого давления, был получен предшественник 13,14-дигидроаналогов простагландинов **157** с высоким выходом (схема 1.36) [97].

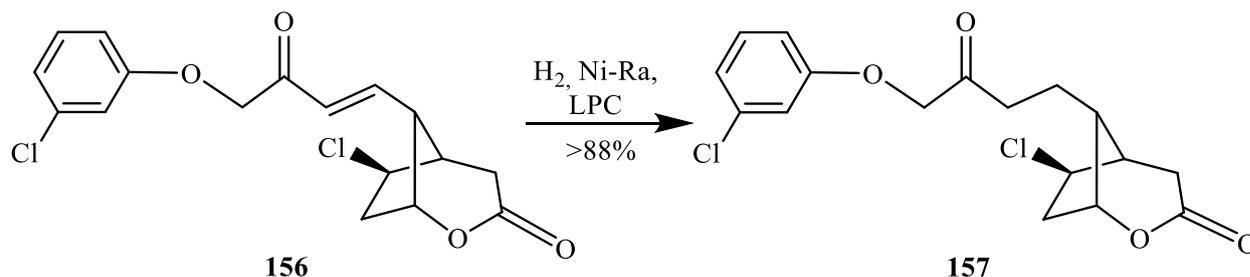


Схема 1.36

Согласно другим работам, δ -лактоны также были преобразованы в другие полезные галогенированные циклопентановые интермедиаты для использования в качестве базисных соединений в тонком органическом синтезе. Ранее уже была описана последовательность перехода из δ -лактона **30** и его защищенных производных **27** в лактондиолы Кори **159** с различными вариантами защиты первичной гидроксильной группы. Последние, в ходе дальнейших превращений, касающихся введения и снятия защитных групп по первичному и вторичному гидроксилам легко могут быть трансформированы в удобные интермедиаты для ковергентного синтеза простагландинов с любым порядком введения боковых цепей. В этой процедуре атому галогена определена роль исключительно уходящей группы во внутримолекулярном замещении карбоксилат-анионом с формированием γ -лактонного цикла. Однако, описанные ранее перспективные аналоги простагландинов, позволяют рассматривать промежуточные хлорированные циклопентены в контексте развития других синтетических последовательностей. Поэтому дальнейшее развитие процедур получения,

выделения и функционализации этих интермедиатов является перспективным направлением [124].

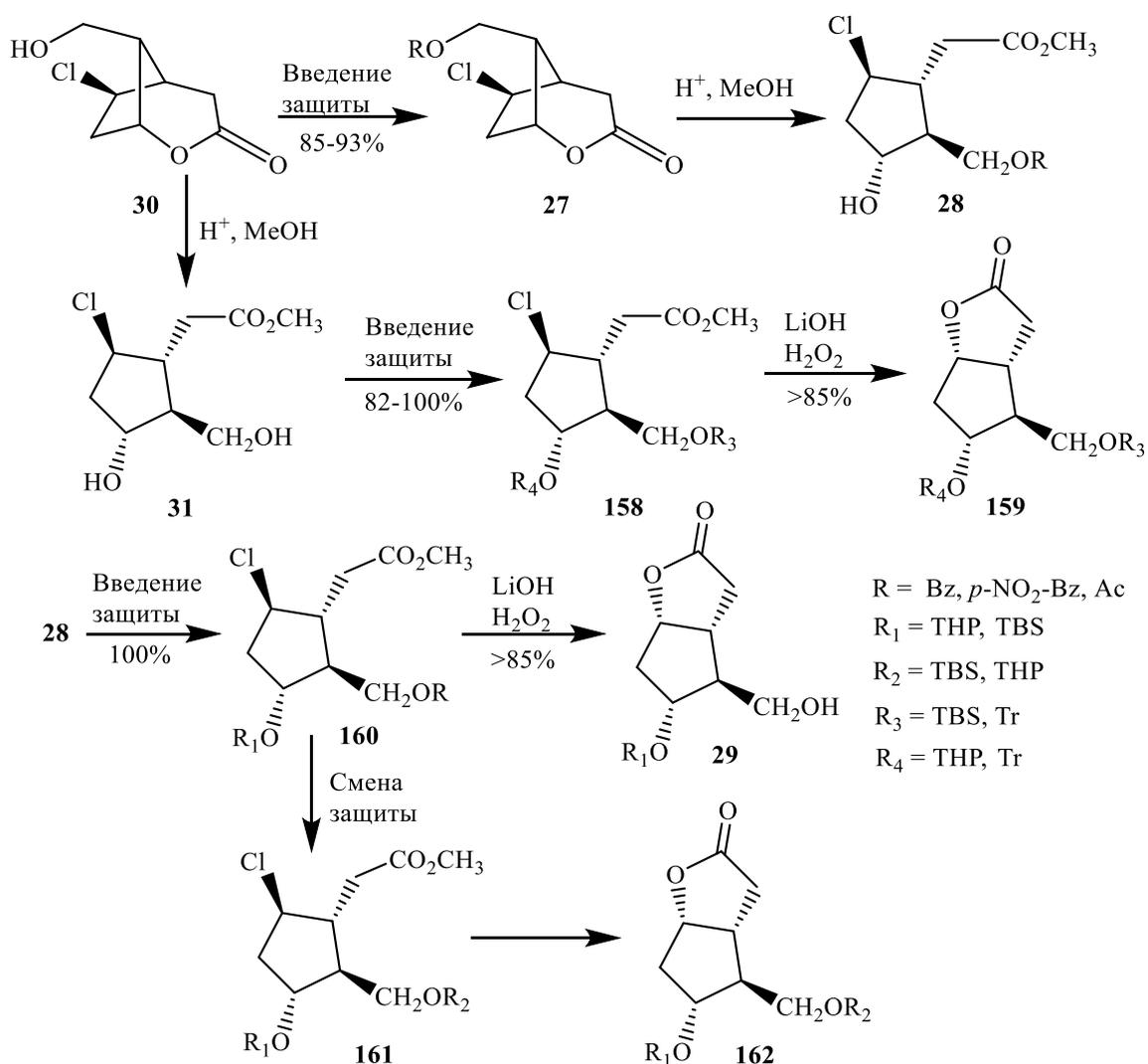


Схема 1.37

В этой связи разными авторами были изучены особенности кислотного метанолиза ряда производных лактона **27**. Так, в случае бензоатного эфира, реакция сопровождалась нежелательным снятием защитной группы, а в 1:1-смеси метанол-хлористый метилен в течение двух дней получался исключительно целевой эфир **28** с количественным выходом. *n*-Нитробензоат в этих же условиях давал соответствующий продукт с выходом около 95%, а ацетат при частичном гидролизе только 69% (схема 1.37) [54, 55]. В свою очередь незащищенный δ -лактон **30** количественно приводил к хлорэфиру **31**. Кроме того, полученные

хлороэфиры **28** далее были защищены в виде простых эфиров **160** по вторичному гидроксилу, а после гидролиза сложноэфирной группы и по первичному в **161**. В то же время спиртовые группы хлорэфира **31** превращали в силиловые (TBSO) или трифенилметилловые (TrO) в **158** как избирательно, так и одновременно.

Стоит упомянуть также получение ряда других перспективных производных хлороэфиров **165** [125] путем переэтерификации действием K_2CO_3 в метаноле соединений **164**, получаемых из δ -лактона **40** (схема 1.10) в результате перехода **40**→**163**→**164** (схема 1.38) [63]. При этом силильная (TBS) и бензоатная (Bz) защитные группы оказались неустойчивыми в данных условиях и реакции приводили к производному **165a** с высокими выходами (из производных **164a** и **164b**, для $n=0$ и 1: 70% и 75%, соответственно). Здесь интересно то, что если гидролиз бензоатной функции вполне возможен, то отщепление силильной группы было менее ожидаемо. Однако, в некоторых работах все же можно найти упоминание о неожиданных процессах десилилирования в щелочных средах [126, 127]. В свою очередь, переэтерификация хлороэфиров **164c** бис-защищенных тетрагидропиранильными группами (THP) с хорошими выходами приводила к продуктам **165c** (для $n=0$ – 83%, а для $n=1$ – 72%). Вторичные гидроксильные группы соединений **165a** при их дальнейшем применении легко могут быть защищены в виде соответствующих производных. В общем, представленные производные **31**, **28**, **158**, **161** и **165** могут быть широко использованы как хлорциклопентановые скаффолды при дизайне и синтезе новых перспективных аналогов простагландинов.

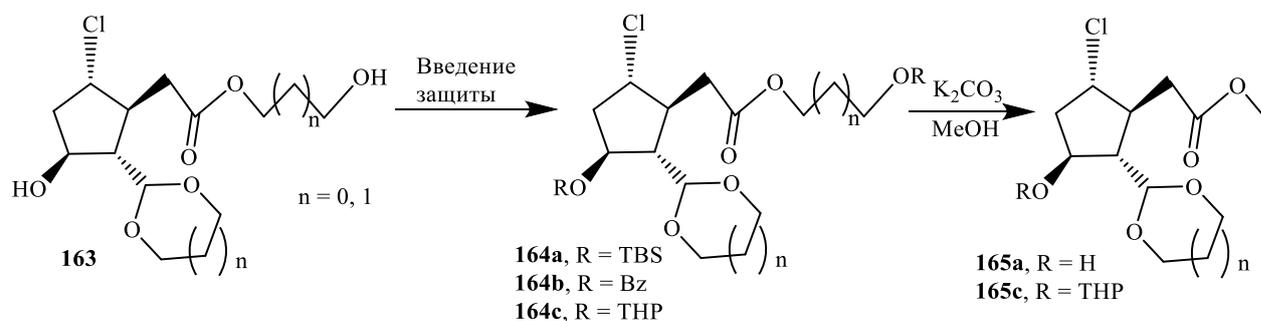


Схема 1.38

1.4 Производные γ -лактондиола Кори и одноименный подход к получению простагландинов – «нестареющая классика» органического синтеза

Универсальный предшественник, хиральная матрица, скаффолд, «краеугольный камень» – термины в полной мере соответствующие роли лактондиола Кори и его производных в синтезе простагландинов. В данном контексте, структурная взаимосвязь целей и средства их достижения уже была упомянута в предыдущих разделах. Однако, разнообразие подходов к получению бициклических γ -лактонных интермедиатов могло отвлечь внимание от главного – уникальности стратегии Кори, которая, в первую очередь, заключена в ее универсальности. В полном органическом синтезе природных соединений, пожалуй, нет больше подобных примеров, где одно доступное промежуточное соединение может обеспечить возможность получения практически всех представителей целого класса соединений. И, если в поиске новых способов получения лактона Кори и его производных различные исследовательские группы

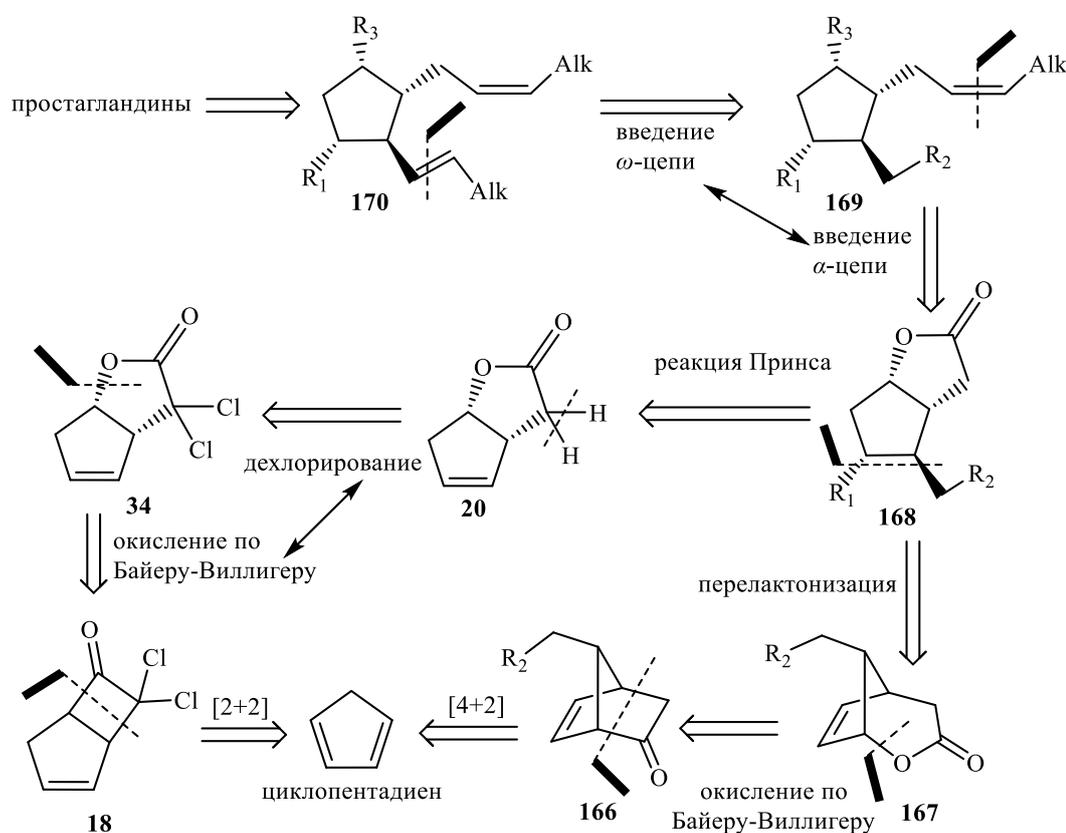


Схема 1.39

конкурируют до сих пор, то дальнейшая судьба полученных блоков, в значительной степени схожа. Причиной этому послужила блестящая прозорливость Элайаса Кори, который впервые продемонстрировал всю мощь своей ретросинтетической концепции именно в синтезе простаноидов. Конечно, на сегодняшний день существует много альтернативных подходов, не касающихся промежуточного получения бициклических лактонов, но в практическом применении они зачастую проигрывают классическому варианту из-за заметной ограниченности круга потенциальных продуктов. В противоположность этому, стратегия, предложенная Кори, с момента возникновения и по сегодняшний день практически не претерпела изменений, за исключением некоторой конкуренции в выборе ключевого превращения базового циклопентадиена ([4+2]- или [2+2]-циклоприсоединение), а также порядка введения боковых цепей (схема 1.39).

На схеме 39 в упрощенном варианте представлена общая схема подходов, реализуемых по настоящее время в рамках классической стратегии Кори и основанных на использовании циклопентадиена. Основные вариации, как уже было упомянуто, связаны с выбором базовой функционализации исходного соединения. Первые подходы использовали [4+2]-циклоприсоединение по Дильсу-Альдеру в **166**, как ключевую стадию выхода к напряженной δ -лактонной структуре **167**, которая в ходе дальнейших процедур приводила к ключевому γ -лактону Кори **168**. Полученный в результате блок, обладающий удобной функционализацией и подходящей стереохимией, далее, в ходе типовых процедур олефинирования для введения боковых цепей, а также ряда трансформаций остова, мог быть легко преобразован в разные типы простагландинов. С другой стороны, многие из реализуемых в настоящее время синтетических последовательностей основываются на реакции [2+2]-циклоприсоединения дихлоркетена к 1,3-циклопентадиену. Получающийся в результате гем-дихлорбициклобутанон **18**, далее может быть вовлечен в окисление по Байеру-Виллигеру до γ -лактона **34** и, далее, в восстановительное дехлорирование до лактона Грико **20**. В этом переходе известны различные вариации, касающиеся, как порядка проведения этих реакций, так и способов окисления (энзиматическое

или с помощью хиральных катализаторов: льюисовских, бренstedовских или спиро-фосфониевых кислот). Кроме того, последние изменения также связаны с обратным порядком введения боковых цепей. Однако стоит особенно подчеркнуть, что концептуально стратегия Кори, учитывая обязательное прохождение этапа формирования бициклического γ -лактона, не претерпела серьезных изменений за свою более чем пятидесятилетнюю историю.

Так или иначе, описание всех известных подходов из лактонов Кори в рамках общей идеи представляемого литературного обзора не представляется особенно значимым. Конечно, каждый из описанных примеров имеет свои достоинства и интересные синтетические находки, но все они связаны с решением частных проблем, касающихся построения структур конкретных представителей простагландинов, что не выводит эти подходы за рамки представленной общей схемы синтеза. Поэтому целесообразным будет рассмотрение лишь нескольких примеров, демонстрирующих всю эволюцию данной стратегии за её историю.

1.4.1 Классический подход к простагландинам по Кори на основе [4+2]-аддуктов циклопентадиена с акрилатами

Первая реализация стратегии Кори была представлена синтезом рацемических простагландинов $\text{PGF}_{2\alpha}$ и PGE_2 , основанном на использовании [4+2]-аддукта циклопентадиена и 2-хлоракрилонитрила **171** [21] (схема 1.40). Предварительно полученное производное циклопентадиена вовлекалось в реакцию циклоприсоединения в присутствии тетрафторбората меди(II) с образованием соединения **171** с высоким выходом. После генерации кетогруппы в щелочной среде в **172** следовала стадия окисления по Байеру-Виллигеру с получением бициклического δ -лактона **173**, который после гидролиза и йодлактонизации был трансформирован в производное γ -лактона **174** с общим выходом 41%. Ключевая структура дизащищенного лактондиола Кори **175** была получена после ацилирования и радикального восстановительного дегалогенирования. Последующее удаление метоксигруппы и окисление реаген-

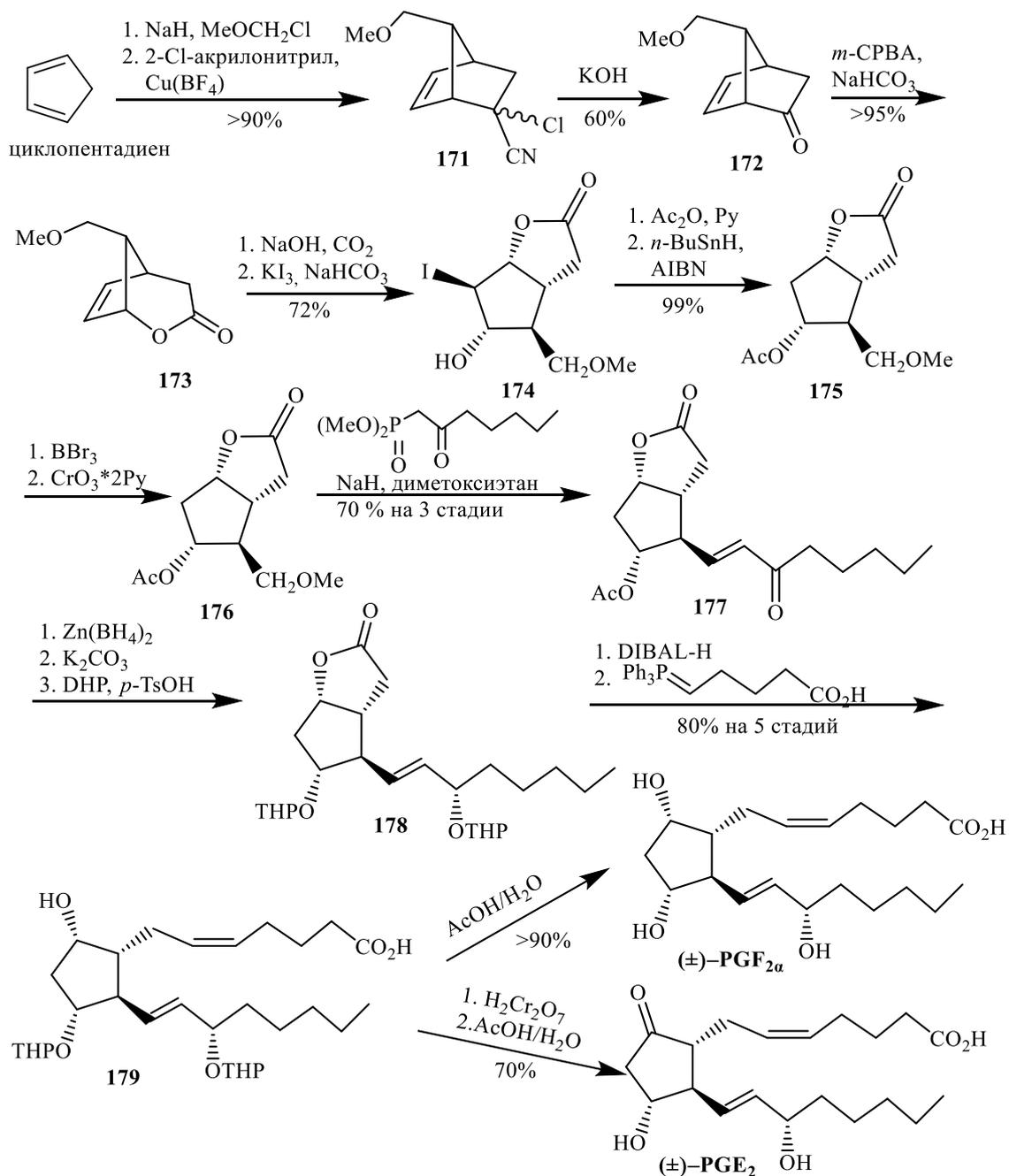


Схема 1.40

том Коллинза до альдегида **176** позволили перейти к стадии введения ω -боковой цепи олефинированием по Хорнеру-Виттигу-Эвансу (HWE) подходящим фосфонатным реагентом с образованием производного **177**. Введению верхней цепи предшествовали реакции восстановления кетогруппы, гидролиза ацетата и защита гидроксильных групп соединения **178** в виде тетрагидропиранильных эфиров. Далее, восстановление до лактола и вовлечение его в реакцию Виттига с илидом из 5-бромпентановой кислоты привели к производному **179**, содержащему

практически сформированные α - и ω -боковые цепи простагландинов. Удаление защитных групп в соединении **179** непосредственно приводило к рацемическому $\text{PGF}_{2\alpha}$ (18% на 17 стадий), а после предварительного окисления к PGE_2 (14% на 18 стадий).

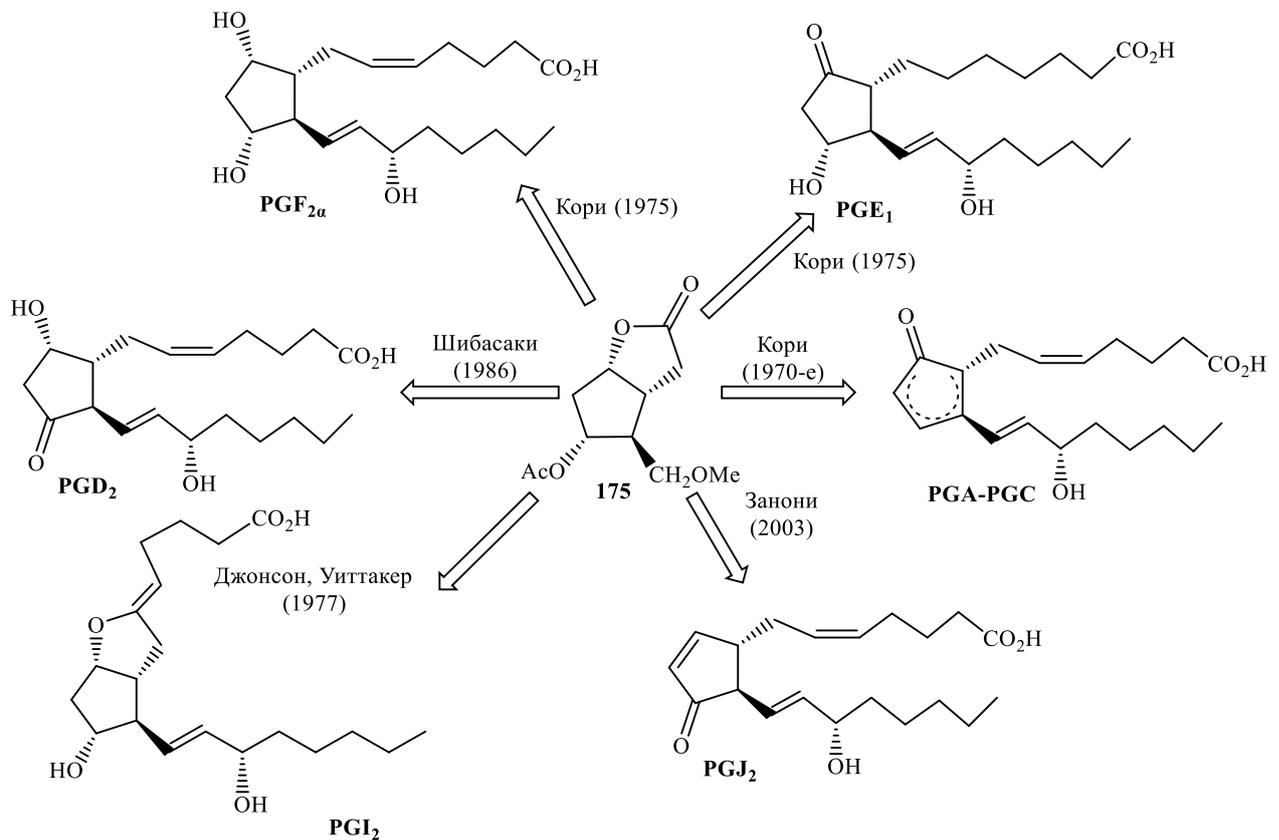


Схема 1.41

Не касаясь деталей, можно отметить, что практически сразу этот подход, основанный на производном **175**, был применен, как в хиральном варианте, так и для синтезов других простагландинов PGA-PGC , PGE_1 (Кори в 1970-х) [50, 128-130], PGD_2 (Шибасаки, 1986) [131], PGI_2 (Джонсон и Уиттакер, 1977) [132, 133], а также PGJ_2 (Робертс и Ньютон, 1980; Занони, 2003) [134-136] (схема 1.41). Отмеченные работы не вносили существенных корректив в общую стратегию Кори и, в принципе, отличались лишь в деталях, в основном касающихся трансформаций циклопентанового остова. За прошедшее время появилось достаточно много синтезов протаноидов и родственных им структур, не

опирающихся на использование интермедиатов Кори, однако, высокая практическая значимость одноименного подхода за это время лишь усилилась.

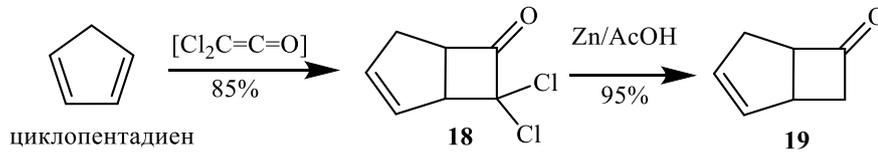
Реакции циклизации, тандемные превращения, мультикомпонентные сочетания, «one-pot» процедуры, несомненно, являются украшением органического синтеза, однако, высокая потребность фармакологии и биомедицинской химии требует создания высокоэффективных препаративных методов получения простагландинов. Эта необходимость отчетливо прослеживается на всем протяжении развития химии простаноидов в многочисленных работах, посвященных разработке новых и усовершенствованию старых подходов к интермедитам Кори во всем их разнообразии.

1.4.2 Последние усовершенствования подхода к простагландинам по Кори на основе [2+2]-аддуктов циклопентадиена с дихлоркетеном

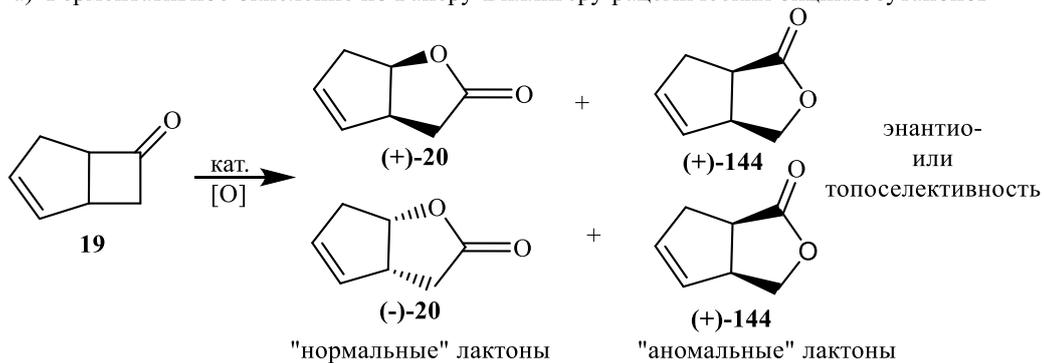
Как уже было отмечено, с момента своего возникновения было предпринято большое число попыток усовершенствования классической схемы синтеза простагландинов по Кори. При этом, универсальность этой стратегии, основанная на удобстве строения ключевых бициклических γ -лактонных интермедиатов не вызывает сомнения. Однако, в вопросе их получения за прошедшее время отмечается устойчивое смещение интересов в сторону использования вместо [4+2]-аддуктов циклопентадиена по Дильсу-Альдеру [2+2]-аддуктов по Штаудингеру. Это связано, как с сокращением числа необходимых стадий, так и с достижениями по использованию ферментов и катализаторов как альтернативы чисто химическому окислению по Байеру-Виллигеру при создании γ -лактонной структуры. Эволюция этих подходов представлена на схеме 1.42 и связана она с первым переходом циклопентадиен \rightarrow **18** \rightarrow **19**.

Ранние работы были посвящены использованию различных культур микроорганизмов для осуществления реакции окисления по Байеру-Виллигеру циклобутанона **19**, результатом чего явилось возникновение топо- или энантиоселективных способов получения энантиомеров **20**, так называемых

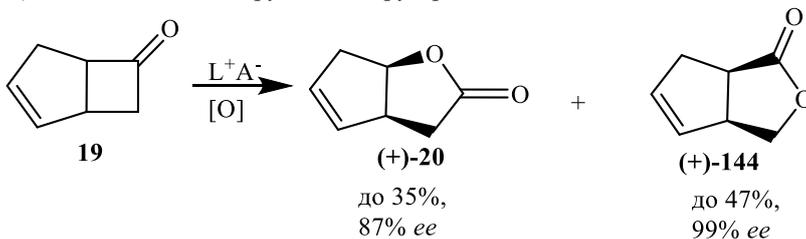
«нормальных» лактонов [105-107] и продуктов «аномального» строения **144** (см. «а», схема 1.42). Последующее изучение данных процессов при катализе кислотами Льюиса привело к созданию соответствующих топоселективных мето-



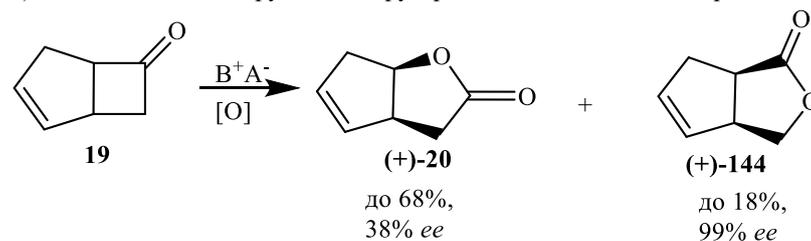
а) Ферментативное окисление по Байеру-Виллигеру рацемических бициклобутанонов



б) Окисление по Байеру-Виллигеру при катализе кислотами Льюиса



в) Окисление по Байеру-Виллигеру при катализе кислотами Брэнстеда



г) Окисление по Байеру-Виллигеру при катализе производными спиро-фосфониевой кислоты

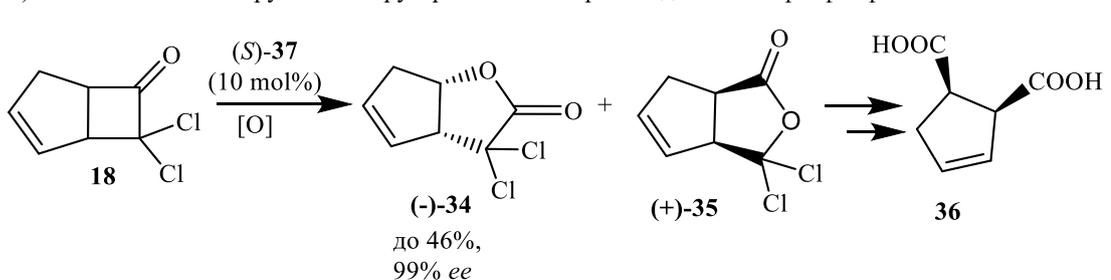


Схема 1.42

дов, в которых, однако, образование побочных продуктов происходило заметно быстрее [137-139] (см. «б», схема 1.42). Кроме того, отделение требуемых региоизомеров представлялось крайне затруднительным. В последующем энатиоселективность процедуры окисления удалось повысить путем использования кислот Брэнстеда, что было хорошо продемонстрировано при использовании прохиральных субстратов (см. «в», схема 1.42). Однако в случае рацемических бициклобутанонов энантиомерная чистота ключевого лактона Грико была довольно низкой [140-142], что привело к дальнейшему поиску. Как оказалось, данный метод оказался достаточно успешен при окислении предшественника циклобутанона **18**, содержащему *gem*-дихлорзамещенный атом углерода (см. «г», схема 1.42). Влияние этого фрагмента оказалось очень важным при образовании переходного комплекса и позволило существенным образом увеличить энантиомерную чистоту целевого γ -лактонного производного [61]. Кроме того, «аномальный» региоизомер оказался легко отделим, путем перевода его в дикислоту **35**, которая отмывалась в ходе экстракции.

Что касается, «второй» части стратегии Кори, то она практически не претерпела изменений, за исключением улучшений ряда реакций, касающихся повышения выходов продуктов. В этой связи будет показателен общий подход к простагландинам представленный два года назад уже упомянутыми авторами [61] и содержащий в себе практически все лучшие из разработанных за это время методы (схема 1.43). Так, дехлорирование хирального бицикла (-)-**34** при использовании цинковой пыли и хлорида аммония приводит к образованию лактона Грико (-)-**20** с количественным выходом. Далее, для получения лактондиола Кори (-)-**22** используется высокоэффективная стерео-и региоселективная последовательность реакций Принса и деформилирования. Следует отметить, что представляемый подход основан на использовании непосредственно лактондиола Кори и не требует дополнительной работы с защитными группами. Селективное окисление первичной гидроксильной группы осуществляется действием йодбензолдиацетата при катализе (2,2,6,6-тетрамилпиперидин-1-ил)оксидом (TEMPO) и получаемый альдегид без

выделения вводят реакцию НВЕ-олефинирования с образованием соответствующего производного **180**. Усовершенствования следующей стадии касаются использования метилового производного хирального катализатора Кори-Бакши-Шибата (CBS) при восстановлении бораном кетогруппы нижней боковой цепи до аллильного спирта **181**. Последующие две типовые стадии восстановления до лактола и реакции Виттига позволяют получить требуемый простагландин $\text{PGF}_{2\alpha}$ с выходом 20% на 8 стадий.

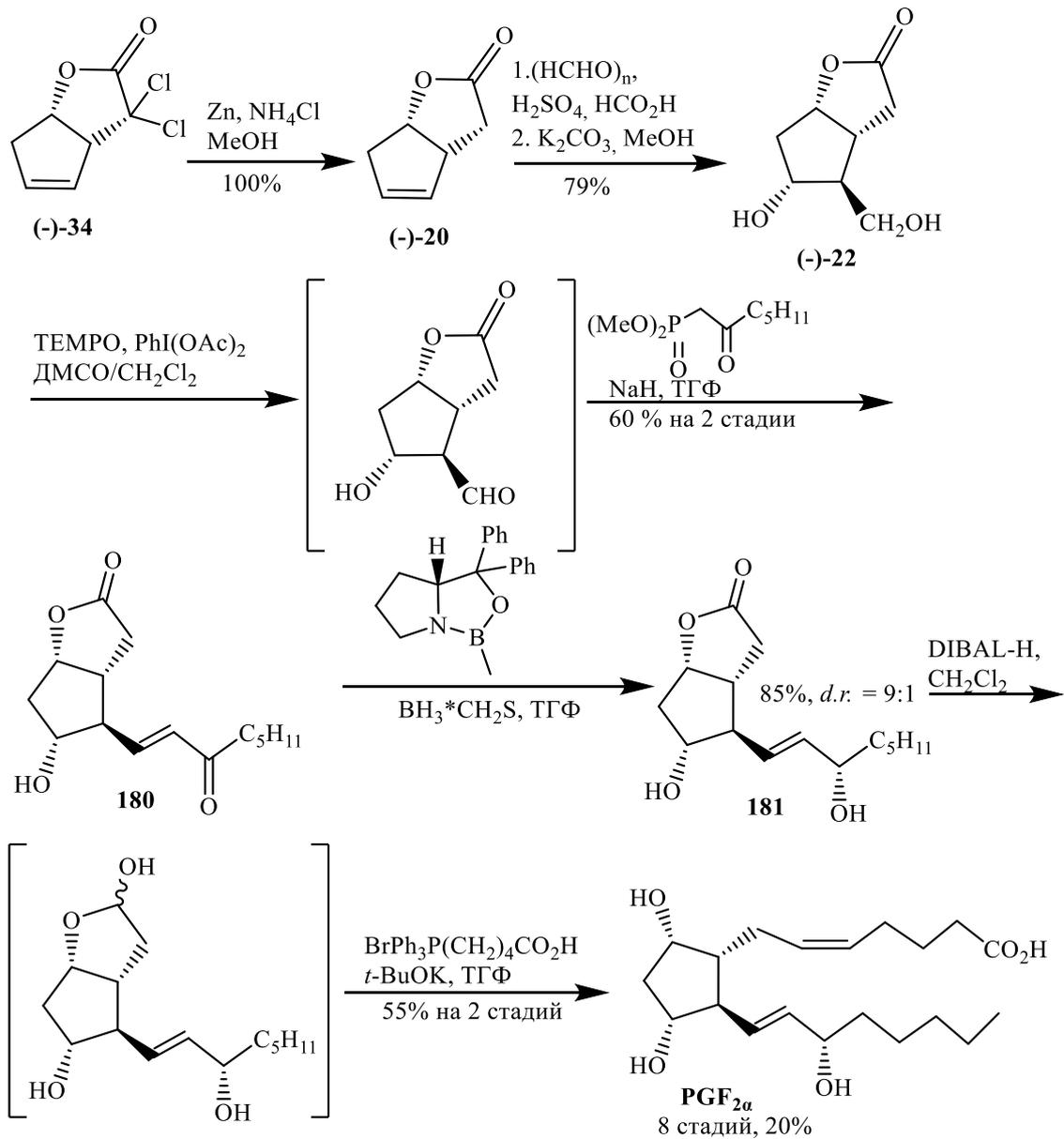


Схема 1.43

При сравнении описанного выше примера с классическим синтезом Кори (см. схему 1.40) нетрудно заметить, что концептуальных изменений, начиная с производного лактондиола Кори, он не претерпевает, однако, оказывается существенно сокращенным благодаря использованию ряда селективных превращений. Также, стоит отметить, что авторы сразу же применили разработанный метод в синтезах целого ряда простагландинов: латанопроста, биматопроста, PGE₂, PGA₂ и PGC₂ с выходами 15-22% на 8-13 стадий (схема 1.44). Последнее обстоятельство в очередной раз подчеркивает практическую важность простагландинового синтеза по Кори для удобного препаративного применения.

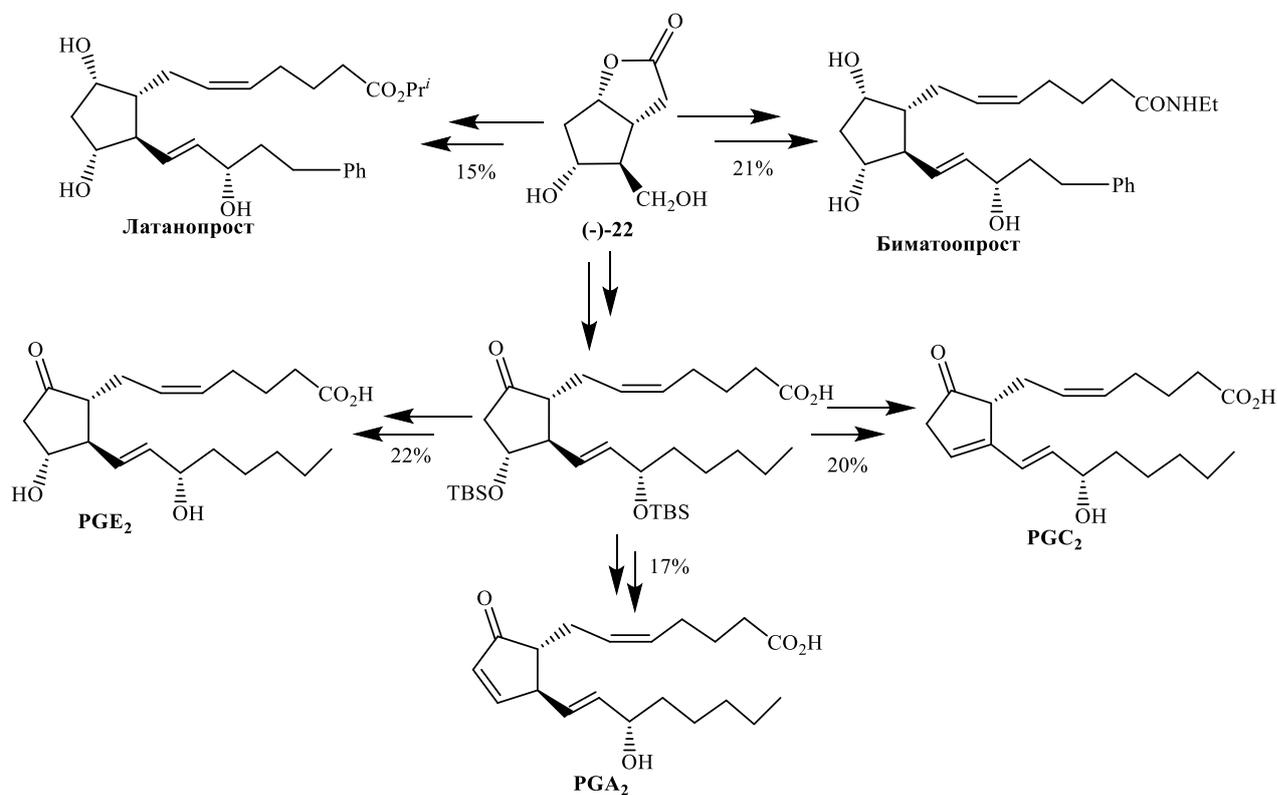


Схема 1.44

1.3 Заключение по литературному обзору

Данный обзор посвящен классическим и новым методам получения ключевых предшественников в направленном синтезе простаноидов, а именно

различных производных бициклических δ - и γ -лактонов [143-151]. При этом стоит заметить, что на сегодняшний день известно достаточно большое число альтернативных способов синтеза этих ценных природных объектов [64, 152-162], но масштабированными и широко востребованными остаются только те последовательности, которые основаны на применении лактонных форм в конвергентных синтезах простагландинов в подходе Кори. Главными особенностями этих соединений являются соответствующие нативным конфигурация, расположение и характер функционализации четырех стереоцентров цикlopentanового остова, которые идеально подходят для формирования целевых структур. Последнее обстоятельство послужило основной причиной для проведения тех исследований, которые были представлены в обзоре. При описании данного направления была выбрана следующая стратегия изложения результатов: во-первых, описание классических, «опорных» процедур, во-вторых, их последующие улучшения и стандартизация, в-третьих, представление новых методов, интересных с практической и/или исследовательской точки зрения, и, в-четвертых, общие представления о стратегии синтеза простагландинов по Кори с последними изменениями. Особое внимание было уделено описанию перспективных катализируемых энантио- или стереоспецифических реакций, а также способам химического и ферментативного оптического расщепления. Так или иначе, в обзоре представлены способы получения ключевых интермедиатов как для природных PG, так и для ряда их перспективных аналогов.

Представленные в литературном обзоре результаты явно свидетельствуют о важности бициклических δ - и γ -лактонных структур в синтезе цикlopentanовидов, а в особенности природных простагландинов и их аналогов. Кроме того, большое число недавно опубликованных работ так же говорит об актуальности и высокой практической важности данного направления исследований. Предложенные в последние годы подходы к синтезу хиральных производных лактона Кори, несмотря на оригинальность, основаны на использовании дорогих реагентов, а также довольно сложны для масштабирования и широкого практического

применения. Основной причиной этого является необходимость получения энантиомерно чистых интермедиатов, которое в большинстве случаев осуществляется путем использования специальных мутантных культур ферментов или труднодоступных каталитических систем. Единичные примеры использования чисто химических способов оптического расщепления с хиральными вспомогательными соединениями, к сожалению, не получили должного развития, так как не смогли в необходимой степени обеспечить относительную простоту получения энантиомерно чистых соединений. Слабым местом известных примеров остается необходимость достаточно длительного и многоступенчатого разделения диастереомеров, основанного на применении процесса дробной кристаллизации и многочисленных процедур кислотно-основных обработок. Кроме того, подобные способы зачастую не обеспечивают достаточную оптическую чистоту обеих энантиомерных форм. Таким образом, поиск новых способов использования хиральных вспомогательных реагентов, способных осуществлять быстрый, эффективный и масштабируемый выход к оптически чистым интермедиатам по-прежнему является актуальной задачей в синтезе простагландинов.

Глава 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ¹

Для реализации сформулированных во введении цели и задач в рамках диссертационной работы исследования проводились по трем основным направлениям. Первое было связано с разработкой общего метода оптического расщепления [2+2]-аддуктов дихлоркетена с циклопентадиеном и его производными, содержащим различные заместители при C(5). Наиболее рациональным представлялось использование нуклеофильных хиральных вспомогательных агентов, например α -метилбензиламинов, для расщепления циклобутанонового фрагмента с целью выхода к соответствующим диастереомерам. Последующая работа с полученными продуктами, включающая разделение оптических изомеров с помощью одного из классических методов (кристаллизация, хроматография или перегонка) и удаление вспомогательного источника хиральности, предполагала решение первой задачи в виде выхода к энантиомерно чистым бициклическим γ -лактонам топологии 3-оксабицикло[3.3.0]окт-6-ен-2-она или родственным им производным. Анализ строения некоторых из наиболее практически значимых циклопентаноидов (рис. 2.1) позволил определить в качестве второй части исследования изучение возможности окислительных трансформаций двойной связи полученных интермедиатов для формирования ключевых гидроксидных, эпоксидных и кетонных фрагментов циклопентанового остова. Кроме того, важным этапом являлось осуществление дециклизации лактонного фрагмента с образованием перспективных для последующей работы синтонов. В рамках третьей задачи исследования предполагалась закрепление полученных результатов в виде получения известных циклопентаноидов и их предшественников, т.е. осуществление полных и формальных синтезов целевых структур. В этой связи наибольшее значение представляла разработка на основе хиральных 3-оксабицикло[3.3.0]окт-6-ен-2-онов общего метода получения кросс-сопряженных циклопентенонов, например 15-дезоксиде- $\Delta^{12,14}$ -простагландина J₂ и его аналогов.

¹ В этой главе используется независимая нумерация соединений, схем, таблиц и рисунков

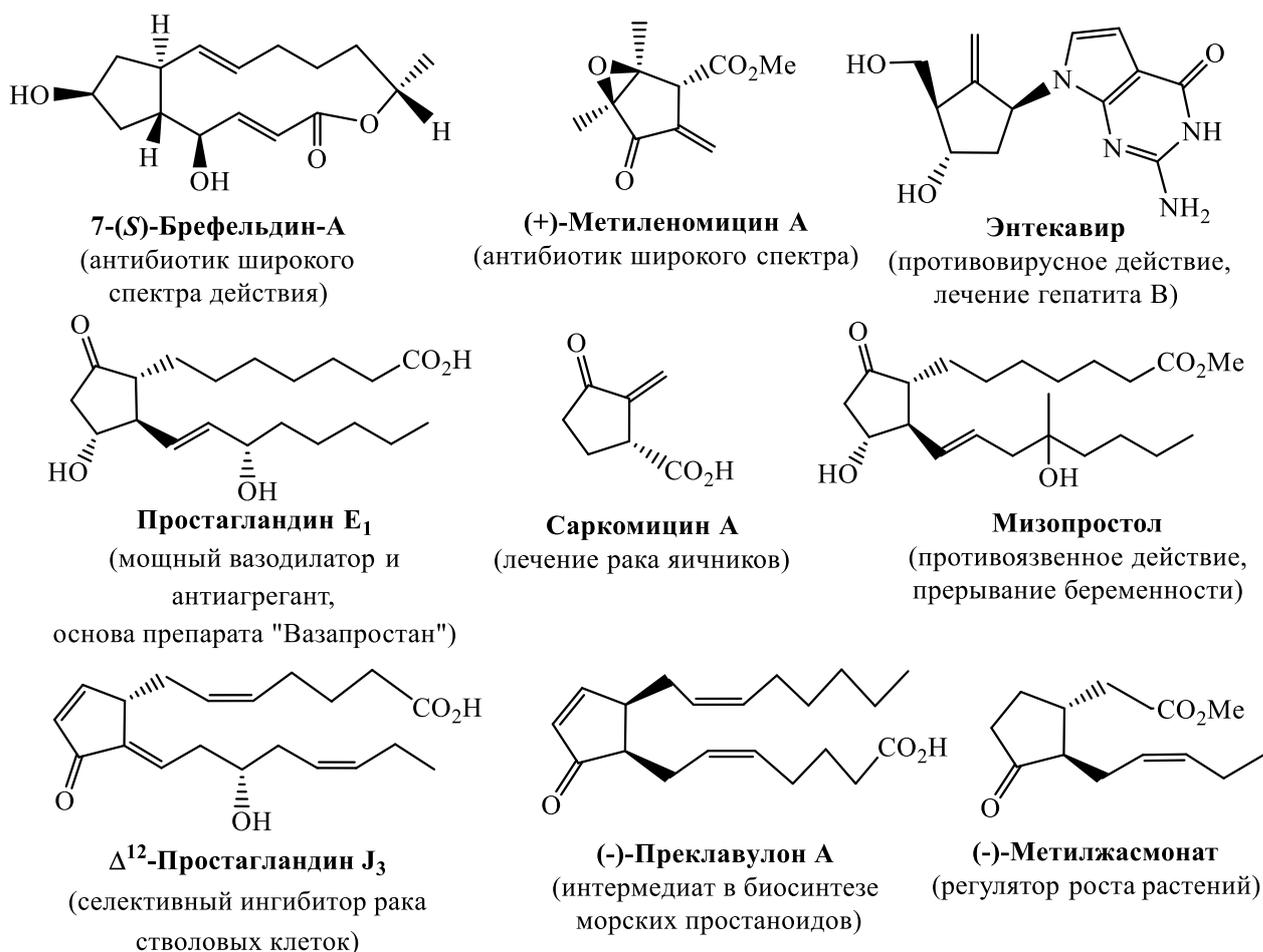


Рисунок 2.1 – Биоактивные циклопентаноиды

2.1 1,3-Циклопентадиен. Химические свойства и аспекты приложения в направленном синтезе биоактивных циклопентаноидов

Реализация первой задачи диссертационного исследования заключалась в разработке оригинального и универсального метода получения энантиомерных субстратов на основе ахиральных производных циклопентадиена **1** (схема 2.1). Данное соединение было выбрано в качестве исходного как легкодоступный из дициклопентадиена (крупнотоннажного отхода нефтехимического производства) продукт, содержащий циклопентановое кольцо и представляющий из себя диеновую систему, замкнутую на метиленовое звено. Что касается реакционной способности циклопентадиена, то, с одной стороны, он обладает свойствами классических диенов и, как следствие, склонностью легко вступать в реакции циклоприсоединения с непредельными соединениями. В реакциях

циклоприсоединения, в зависимости от типа используемого субстрата, результатом взаимодействий могут быть два типа бициклических аддуктов: норборненовой природы (см. *rac-A*), как результат [4+2]-реакции Дильса-Альдера [163, 164], или топологии бицикло[3.2.0]гепт-2-ена (*rac-B*) в ходе [2+2]-циклоприсоединения кетенов по Штаудингеру [165, 166]. С другой стороны, цикlopентадиен легко подвергается депротонированию под действием сильных оснований с образованием достаточно стабильного цикlopентадиенил-аниона **C** [167]. Последнее обстоятельство объясняется приобретением ароматичности, согласно концепции Хюккеля, и широко используется как для синтеза различных производных цикlopентадиена (*rac-E*) [168], так и для получения ряда металлоценовых катализаторов (**D**) [169]. Последние обладают рядом выдающихся свойств и находят широкое применение в полимеризационных [170] и конденсационных процессах, в том числе и в синтезе различных производных цикlopентадиена из ациклических непредельных соединений [171].

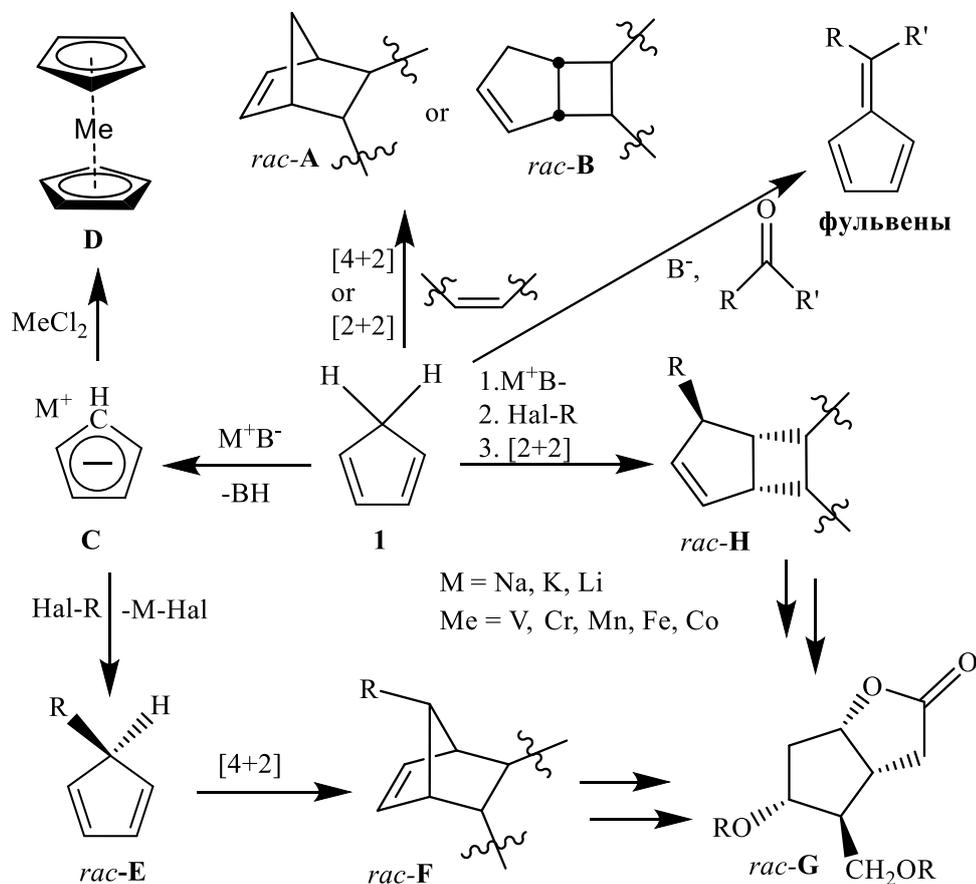


Схема 2.1

Таким образом, для циклопентадиена имеется достаточный набор эффективных превращений, комбинация которых позволяет осуществить полную функционализацию циклопентанового кольца. При этом наибольшее применение нашли варианты сочетания C(5)-функционализации с одним из типов циклоприсоединения. Здесь необходимо подчеркнуть, что во всех случаях введенный заместитель и вновь образующийся цикл обладали взаимной *анти*-ориентацией и, таким образом, три возникающих стереоцентра реализовывались только в паре энантиомеров. Последнее обстоятельство значительно упрощает реализацию асимметрических подходов, сокращая число возможных изомеров. Среди известных осуществленных формальных и полных синтезов хиральных биоактивных циклопентаноидов подавляющее большинство примеров связаны с использованием «норборненового» (C(5)/[4+2]) варианта базовых функционализаций циклопентадиена. Первым наиболее эффективным вариантом стала стратегия Кори [172], приводящая в итоге к производному так называемого лактондиола Кори. Необходимое в последствии оптическое расщепление достигалось кристаллизацией на промежуточной стадии путем образования соответствующих диастереомерных солей с такими хиральными вспомогательными реагентами как эфедрин или амфетамин. Специфические сложности применения последних, а также необходимость использования таллия на стадии C(5)-замещения накладывают определенные сложности на широкое применение данного подхода. Впоследствии на основе лактондиола Кори самим автором были осуществлены синтезы практически всех типов простагландинов и данное соединение, в общем, известно как универсальный предшественник циклопентаноидов. Это утверждение подтверждают многочисленные работы различных авторов, во многом базирующиеся на стратегии предложенной Кори. Тем не менее, следует подчеркнуть, что подобная комбинация начальных превращений позволяет селективно функционализировать C(1)-, C(4)- и C(5)-положения исходного циклопентадиена. Что касается альтернативной последовательности превращений через производные бицикло[3.2.0]гепт-2-ена (C(5)/[2+2]), то данное направление изучено незначительно и широкого

распространения, кроме некоторых, упомянутых далее, подходов, синтеза на этом основании не получили. Однако, учитывая то, что в этом случае изменения затрагивают C(1)-, C(2)- и C(5)-положения исходной структуры, развитие данного направления химии циклопентадиена несомненно представляет синтетический интерес. Кроме того, поиск эффективного способа оптического расщепления и применение полученных изомеров для синтеза известных биоактивных циклопентаноидов или их предшественников является практически значимым.

2.1.1 Энантиомерные (+)- и (-)-3,3а,6,6а-тетрагидро-1Н-циклопен-та[с]фуран-1-оны

Самым известным и легкодоступным в мультиграммовых количествах [2+2]-циклоаддуктом циклопентадиена **1** является *гем*-дихлорпроизводное циклобутанона **2** (схема 2.2) [173, 174]. Химические свойства данного соединения изучены достаточно хорошо и на его основе разработано несколько, в том числе и асимметрических, синтезов циклопентаноидов [175].

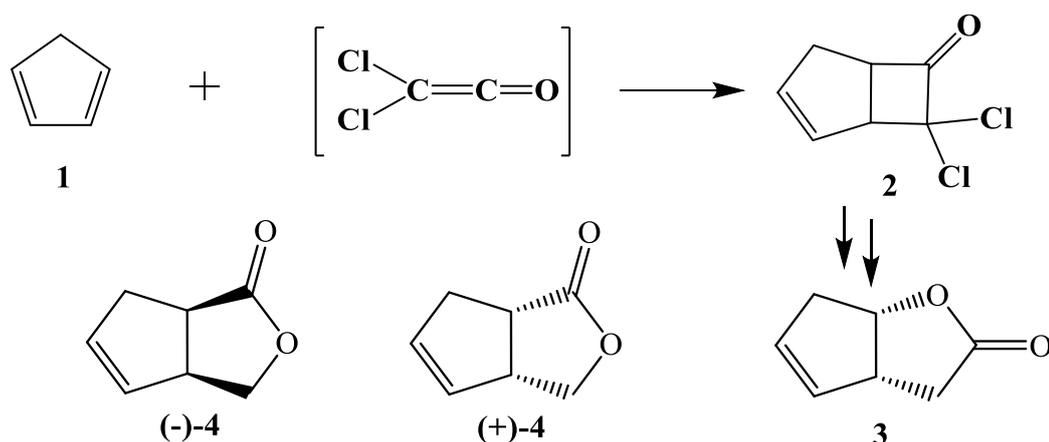


Схема 2.2

В этой связи необходимо подчеркнуть, что большинство из них основано на окислении по Байеру-Виллигеру циклобутанонового фрагмента и значительная часть синтетических последовательностей связана с получением лактона Грико **3**

[46] и, далее, производных лактондиола Кори [176]. Здесь необходимо обратить внимание на то, что описанный в ряде подходов регио- и стереоизомерный лактон (-)-**4** крайне мало использовался в направленном синтезе. Кроме того, литературные данные по его энантиомеру (+)-**4** отсутствуют совсем.

Синтез и использование рацемического лактона **4** на основе дегалогенированного [2+2]-аддукта циклопентадиена и дихлоркетена **5** ранее были описаны Худлицким [177] и Вангом [178]. В последствии, Фурштосс разработал более удобный способ получения рацемического лактона **4** [106], а также его (-)-энантиомера, используя микробиологическое окисление по Байеру-Виллигеру бицикло[3.2.0]гепт-6-ен-2-она. Хиральный (-)-**4** был использован той же группой лишь в синтезе некоторых феромонов *Marine brown algae* [179] (схема 2.3). Здесь стоит отметить, что отсутствие данных по (+)-энантиомеру, очевидно, связано со спецификой ферментативного способа окисления как варианта оптического расщепления.

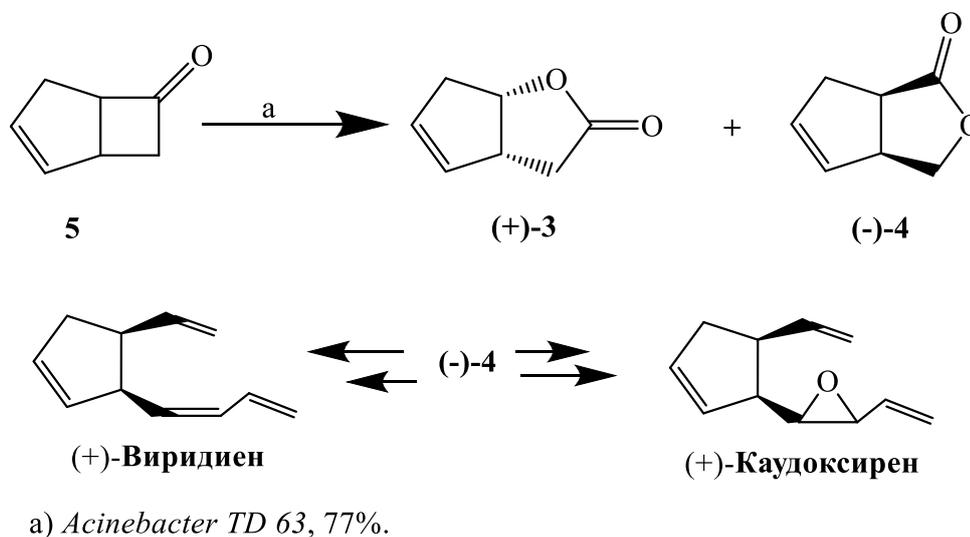
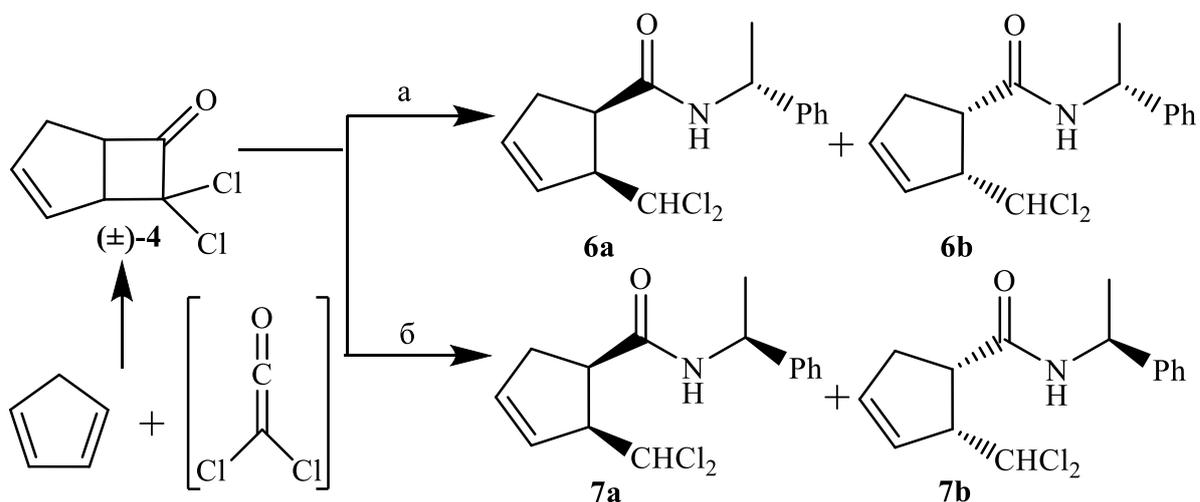


Схема 2.3

Упомянутые выше обстоятельства во многом предопределили выбор обоих энантиомерных бициклических лактонов **4** в качестве ключевых соединений при разработке оригинального метода оптического расщепления [2+2]-аддуктов дихлоркетена и циклопентадиена **2**. Основная идея была связана с наличием в структуре сильно напряженного и активированного *гем*-дихлорной функцией

фрагмента циклобутанона, способного к дециклизации с разрывом связи C(O)-CCl₂ при действии различных нуклеофилов [180, 181]. Расчет был сделан использование в качестве последних доступных хиральных вспомогательных агентов с последующим получением диастереомерных продуктов, различающихся по физико-химическим характеристикам (хроматографическая подвижность, склонность к кристаллизации и т.п.).

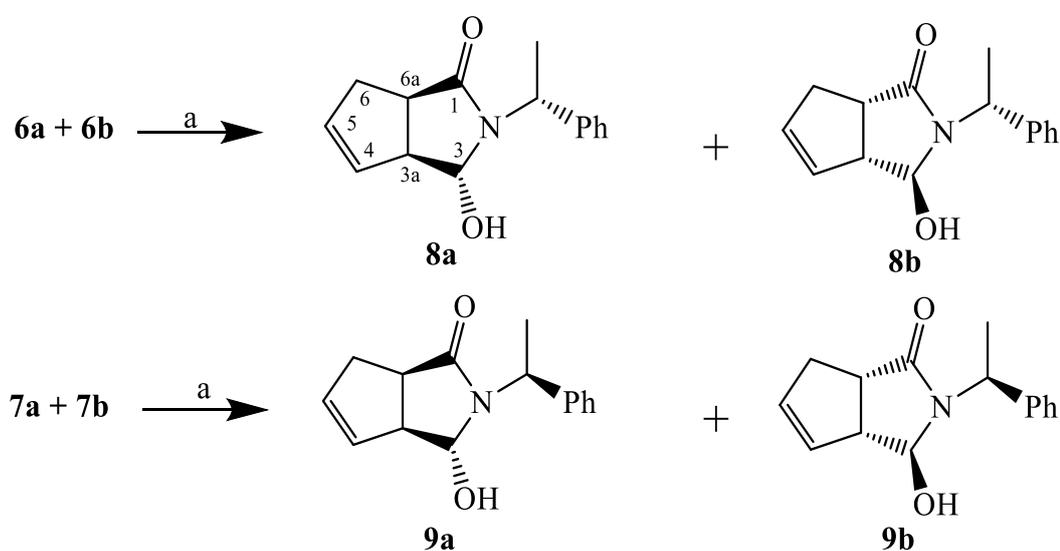
В качестве подходящих нуклеофилов были выбраны достаточно легкодоступные хиральные α -метилбензиламины [182-186]. Взаимодействия с ними аддукта **2** с высокими выходами приводили к продуктам циклораскрытия – диастереомерным амидам **6a,b** и **7a,b**. При этом, согласно ТСХ, обе пары этих соединений не проявляли сколь-нибудь заметных признаков разделения, тем не менее, кристаллизацией диастереомерных смесей **6a,b** и **7a,b** из бензола удалось выделить по одному из индивидуальных изомеров (**6b** и **7a**) в каждом из случаев с выходами 10-13%. Однако дальнейшее разделение этим способом оказалось неэффективным и, таким образом, от данного варианта оптического расщепления пришлось отказаться (схема 2.4).



a) (+)-CH₃CH(NH₂)C₆H₅, C₆H₆, 20 °C, 8 ч, > 95%; б) (-)-CH₃CH(NH₂)C₆H₅, C₆H₆, 20 °C, 8 ч, > 95%

Схема 2.4

Следующим этапом стало гидролитическое удаление *гем*-дихлорметильной группы в амидах **6** и **7**. При использовании нитрата серебра в кипящем водном ацетонитриле происходило медленное превращение смесей **6** и **7** в бициклические лактам-аминалы **8a,b** и **9a,b**. Движущей силой циклизации, очевидно, выступала пространственная сближенность *цис*-ориентированных амидного и альдегидного фрагментов. Полученные на этой стадии диастереомерные пары, согласно ТСХ, имели достаточно различающиеся хроматографические подвижности и были легко разделены простой колоночной хроматографией на SiO₂ (схема 2.5).



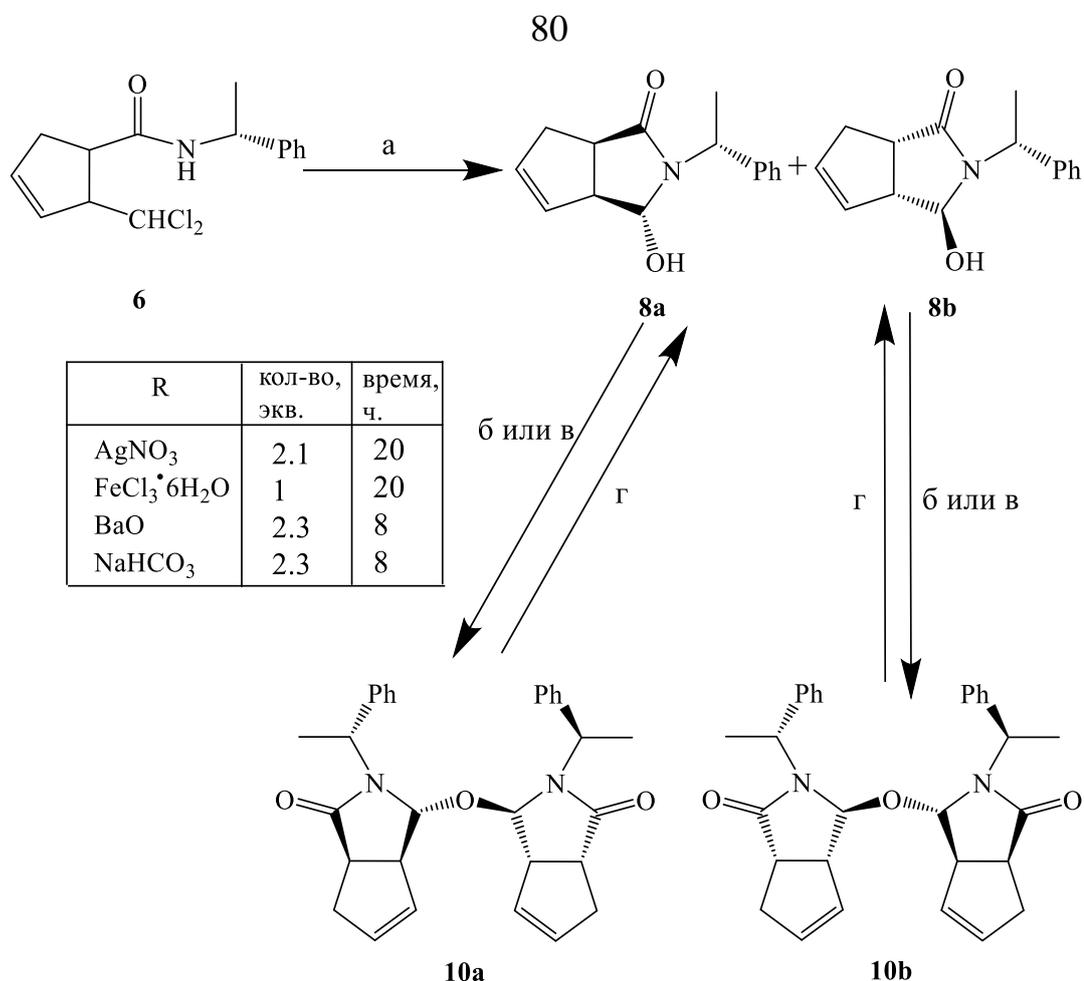
a) 2.1 экв. AgNO₃, MeCN-H₂O (3:1), кипячение, 20 ч, 95%.

Схема 2.5

Таким образом, был осуществлен важнейший для оптического расщепления шаг. Также необходимо отметить, что успешность хроматографического разделения была обусловлена, в том числе, и тем, что образование бициклических аминалов протекало стереоспецифично с получением менее затрудненных *экзо*-гидроксиэпимеров. Например, для **9a** в спектре ЯМР ¹H характеричен дублетный сигнал C³H при 5.12 м.д. с $J_{3,3a} = 8$ Гц. Также следует подчеркнуть и то, что пары амидов **8a** и **9a**, а также **8b** и **9b**, после удаления хирального вспомогательного агента, должны приводить к одним и тем же энантиомерам в каждом случае. Последнее обстоятельство, очевидно, является плюсом данного

подхода, так как отпадает необходимость работы с обоими энантиомерами α -метилбензиламина. Поэтому в дальнейшем применялся наиболее доступный (+)-энантиомер хирального вспомогательного агента.

Следующий промежуточный этап исследований заключался в оптимизации стадии гидролиза *гем*-дихлорметильной группы соединений **6**, так как первоначальный вариант характеризовался довольно большой продолжительностью и требовал использование достаточно дорогого реагента – нитрата серебра. Было установлено [187], что для трансформации дигалогензамещенных соединений **6** в альдегиды можно применять недорогой реагент $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (схема 2.6). В этом случае реакция гидролиза также приводит к ожидаемым соединениям **8** с выходом и продолжительностью сравнимыми с таковыми для опытов с AgNO_3 . Интересный результат был получен при использовании на стадии гидролиза каталитических количеств PdCl_2 . При этом наряду с ожидаемыми соединениями **8** имело место быстрое образование продуктов межмолекулярной самоконденсации **10**. Аналогичный процесс происходил также при упаривании растворов индивидуальных соединений **8a** и **8b** при пониженном давлении и нагревании до 60°C . Впоследствии мы выяснили, что наиболее практичными и эффективными реагентами для гидролиза **6** являются оксид бария (точнее $\text{Ba}(\text{OH})_2$) и, в особенности, обычная сода, так как её использование позволяет определить момент завершения реакции по прекращению газовой выделению. Использование последних не только приводило к образованию с высоким выходом исключительно соединений **8**, но и позволяло в 2.5 раза сократить время проведения реакции. В ходе дальнейших экспериментов было установлено, что обратный переход **10**→**8** можно с количественным выходом осуществлять при кипячении эфиров **10** в водном тетрагидрофуране в присутствии каталитических количеств хлорида железа(III). По-видимому, соль железа в этом случае играет роль кислоты Льюиса. В целом же, сочетание солей Pd(II)-Fe(III) позволяет эффективно осуществить взаимопревращения **8**↔**10**, хотя наиболее похожие известные примеры применения $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ и PdCl_2 связаны только с гидролизом защитных групп [188-193].

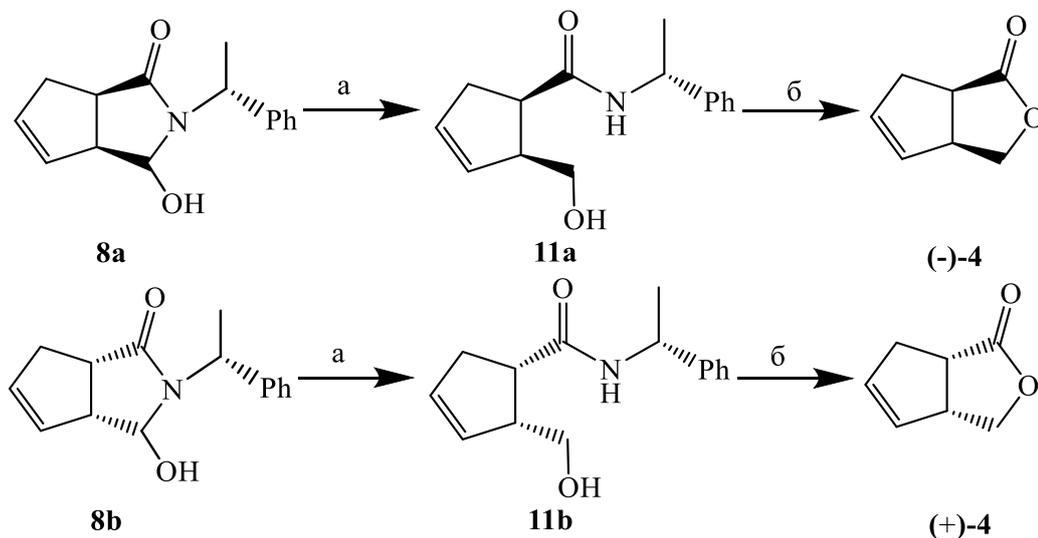


а) R, MeCN-H₂O (3:1), кипячение, 93-95%; б) 0.1 экв. PdCl₂, MeCN-H₂O (3:1), кипячение, 2 ч, 98%; в) 60 °C/20 mm; г) 0.1 экв. FeCl₃·6H₂O, THF-H₂O (4:1), кипячение, 5 ч, > 95%.

Схема 2.6

Касательно различных результатов гидролиза, мы придерживаемся следующего объяснения как для инициируемых PdCl₂ (образование **10**), так и AgNO₃, FeCl₃, NaHCO₃ или Ba(OH)₂ (образование **8**). Очевидно, затрагиваемые в переходах **6**→**8**→**10** реакции гидролиза и этерификации катализируются Н⁺ или кислотами Льюиса. Примечательно, что в одинаковых условиях (MeCN-H₂O, кипячение) лишь для PdCl₂-катализируемой реакции происходит образование эфира **10**. Этот факт, вероятно, связан с особенностями солей палладия, когда из-за возможной N-координации атомом палладия(II) облегчается межмолекулярное эфириообразование, а, тем временем, уровень кислотности среды недостаточен для протекания обратной реакции гидратации **10** в **8**. В случае же с AgNO₃ и FeCl₃ кислотность среды достигает оптимального значения и накопления **10** не происходит вследствие предпочтительности гидратации **10** в **8**.

Таким образом, основная задача, собственно оптическое расщепление, была решена. Однако, с целью выхода к энантиомерным циклопентаноидам, необходимо было также удалить хиральный вспомогательный агент. Фрагмент фенилэтиламина в бициклических лактамах был двоевязанным: с одной стороны, амидной связью, а с другой – аминальной. Попытки высвобождения кислотной функции в стандартных условиях кислотного или щелочного гидролиза амидов **8** не приводили к необходимому результату. Тогда решено было восстановить латентную альдегидную группу в **8a**, что было выполнено при действии борогидрида натрия при кипячении в водном диоксане с образованием амидоспирта **11a**. Использование растворителей с меньшими температурами кипения (метанол, этанол, ацетонитрил) не давало никаких результатов, видимо, вследствие термодинамических характеристик таутомерного перехода из циклической в ациклическую форму аминальной части. Далее, полученный классический амид, ожидаемо, оказался легко гидролизуем в кислотной среде и, в результате, трансформировался в целевой бициклический лактон (-)-**4**. Аналогичные трансформации из **8b** приводили к энантиомеру (+)-**4** (схема 2.7).



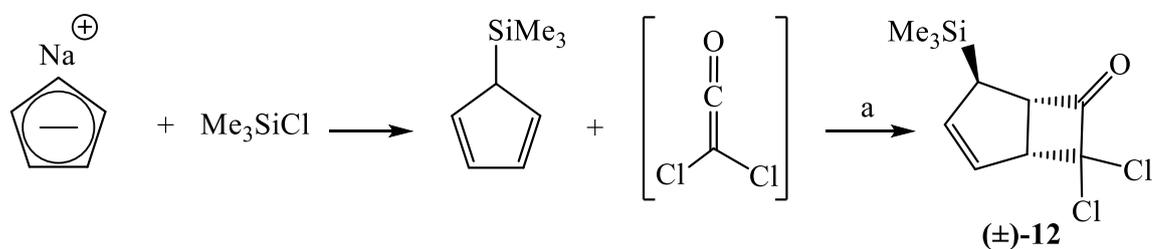
а) NaBH_4 , диоксан- H_2O (5:1), кипячение, 5 ч, 90%; б) 9N H_2SO_4 -диоксан (1:2), кипячение, 4 ч, 88%.

Схема 2.7

Так, фактически, была достигнута важнейшая из промежуточных целей, которая заключалась в разработке оригинального способа оптического расщепления рацемического аддукта [2+2]-циклоприсоединения циклопентадиена и дихлоркетена. В результате четырехстадийной последовательности был осуществлен выход к перспективным энантимерно чистым бициклическим лактонам **4**. Однако, важным также представлялось определение возможности применения этой методологии и для других C(5)-замещенных производных циклопентадиена, в частности, триметилсилилциклопентадиена и диметилфульвена.

2.1.2 Энантимерные (+)- и (-)-6-триметилсиллил-3,3а,6,6а-тетрагидро-1H-циклопента[с]фуран-1-оны

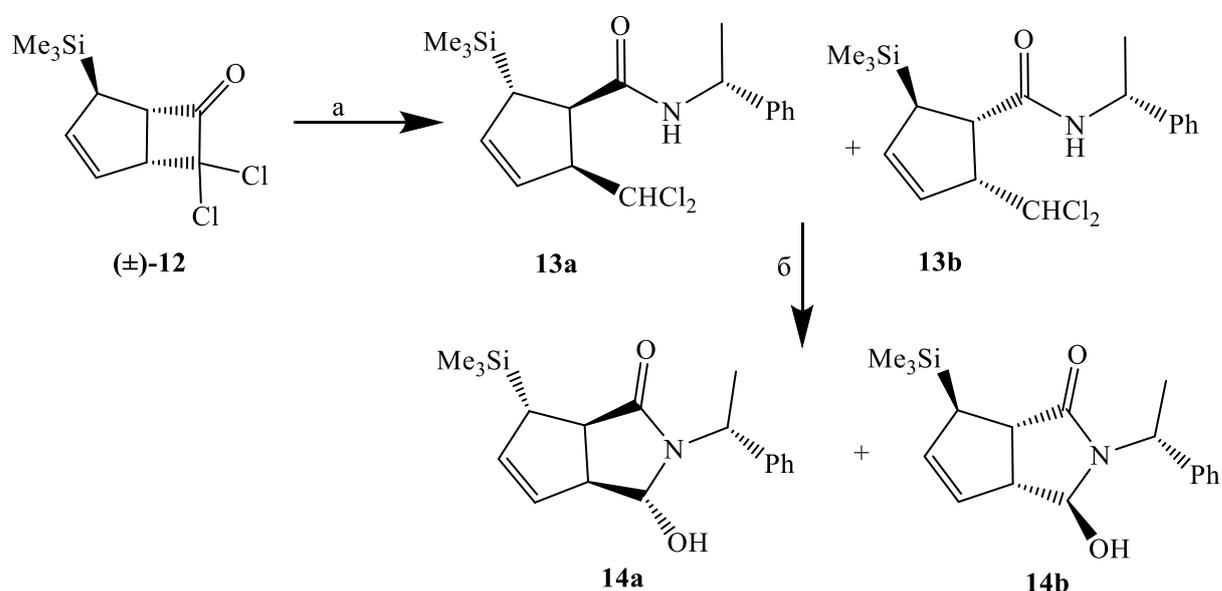
Следующим этапом работы послужило применение разработанного метода оптического расщепления к более функционализированным 5-замещенным циклопентадиенам. В ряду возможных кандидатов наше внимание привлекли легкодоступные триметилсилилциклопентадиен и его аддукт с дихлоркетеном **12** [194]. Основанием для этого выбора послужили два обстоятельства: интересная и многосторонняя химия аллилсиланов и полный стереоконтроль реакции циклоприсоединения, приводящей к рацемической смеси *экзо*-аддуктов (схема 2.8).



a) Et₃N, гексан, 20 °С, 4 ч, 70%.

Схема 2.8

Проведение, описанных для аддукта циклопентадиена, процедур с использованием (+)- α -метилбензиламина аналогичным образом последовательно приводили к диастереомерным амидам **13a,b** и, далее, к легкоразделимым простой колоночной хроматографией на SiO_2 бициклическим аминалям **14a** и **14b** (схема 9) [185, 195]. Каждый из полученных аминалей **14a** и **14b** также был индивидуален и представлял собой стерически менее затрудненный экзо-эпимер. В отнесениях характеристичным в спектре ЯМР ^1H является дублетный сигнал C^3H при 5.08 м.д. с $J_{3,3a} = 4.0 \text{ Hz}$.



а) (+)- $\text{CH}_3\text{CH}(\text{NH}_2)\text{C}_6\text{H}_5$, C_6H_6 , 20 °C, 8 ч, 92%; б) 2.1 экв. NaHCO_3 , $\text{MeCN-H}_2\text{O}$ (3:1), кипячение, 8 ч, 93%.

Схема 2.9

Полученные индивидуальные диастереомеры **14a** и **14b** после боргидридного восстановления в кипящем водном диоксане и последующего кислотного гидролиза **15a** и **15b** были превращены в энантиомерные аллилсилановые циклопентеновые блоки (+)-**16** и (-)-**16** соответственно (схема 2.10). Стереохимия последних, а именно лактона (-)-**16**, была установлена методом рентгеноструктурного анализа (рис. 2.2) [196].

Таким образом, была продемонстрирована применимость метода оптического расщепления, разработанного для аддукта циклопентадиена и для 5-

триметилсилилциклопентадиена. В последствии аналогичное оптическое расщепление было осуществлено также на примере диметилфульвена и в следующем разделе кратко будут представлены основные результаты этих исследований.

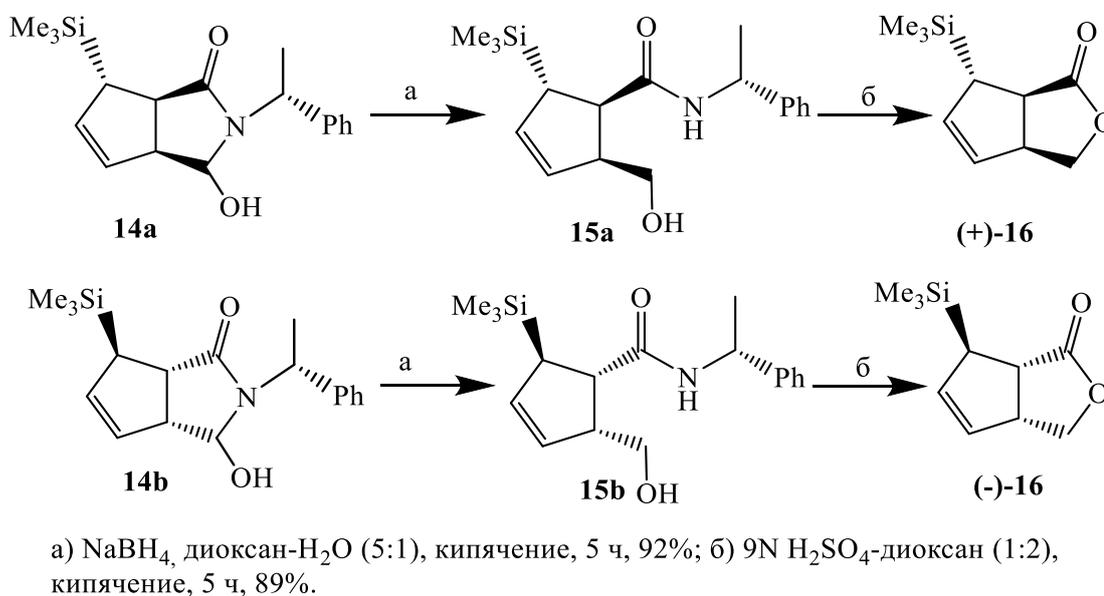


Схема 2.10

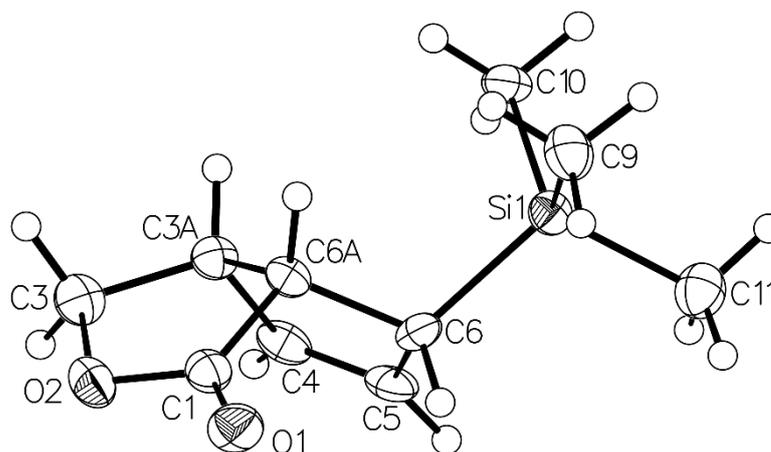


Рисунок 2.2 – Структура соединения (+)-16

2.1.3 Энантиомерные (+)- и (-)-6-(1-метилен)-3,3а,6,6а-тетрагидро-1H-циклопента[с]фуран-1-оны

Приложением разработанного метода оптического расщепления к диметилфульвону **17**, легкодоступного из ацетона и циклопентадиена [197] были получены ожидаемые энантиомерные лактоны **18** с экзоциклическими двойными связями в циклопентеновом фрагменте [198] (схема 2.11). Перспективность использования данного производного циклопентадиена в направленном синтезе была подтверждена рядом последующих работ [185, 199-202].

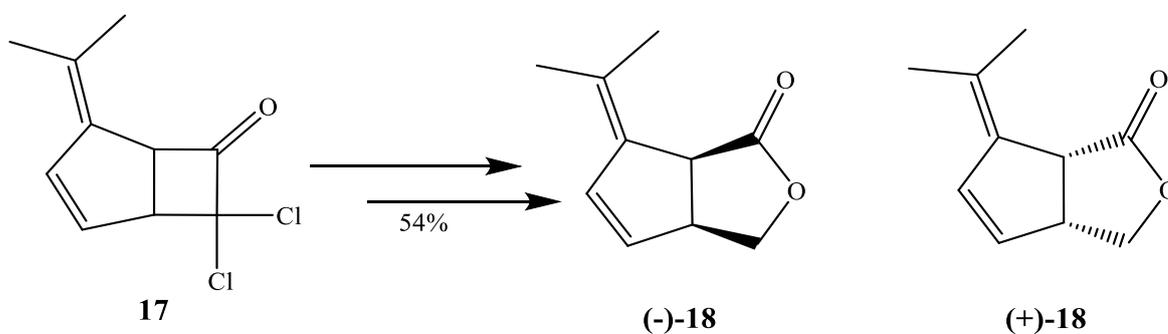


Схема 2.11

Таким образом, фактически была реализована первая задача диссертационного исследования, связанная с разработкой оригинального метода оптического расщепления [2+2]-аддуктов производных циклопентадиена с дихлоркетеном. Очевидным является также общность данного подхода и следующим этапом стало изучение возможностей дальнейшего использования полученных энантиомерных синтетических блоков из циклопентадиена и его триметилсилильного производного в направленном синтезе. При этом необходимо было принимать во внимание существенные различия самих циклопентеновых остовов ключевых лактонов, что определенно должно было оказывать значительное влияние как на реакционную способность функциональных групп, так и на стереохимию рассматриваемых процессов.

2.2 Возможности функционализации энантиомерных бициклических лактонов

На этом, во многом определяющем этапе, предстояло определить, насколько перспективны в синтетическом отношении полученные ранее энантиомерные циклопентеновые блоки. Как уже было представлено, остовы многих известных биоактивных циклопентаноидов содержат один или два окисленных в разной степени углеродных атома (рис. 2.1), а также дополнительные структурные фрагменты в виде боковых цепей, сопряженных циклов и т.д. Таким образом, при изучении химических свойств ключевых блоков в первую очередь были выбраны реакции, касающиеся как функционализации двойной связи, так и раскрытия лактонного цикла.

2.2.1 Функционализация энантиомерных (+)- и (-)-3,3a,6,6a-тетрагидро-1H-циклопента[с]фуран-1-онов

Структуры полученных из циклопентадиена энантиомерных лактонов достаточно перспективны в синтетическом плане вследствие своей разнотипной базовой функционализированности: с одной стороны, аллильный фрагмент, а с другой – карбоксильная и гидроксиметильная группы, связанные сложноэфирной связью (схема 2.12). Так, лактонный фрагмент представляется удобным для последующего введения боковых цепей некоторых циклопентаноидов, в частности простагландинов. Кроме того, ряд биоактивных соединений представляют собой циклопентановые карбоновые кислоты (например метиленомицин и саркомицин). Поэтому, в этой части молекулы, основные усилия были направлены на расщепление лактонного цикла в кислотной или основной средах (см. **A**). Что касается двойной связи, то этот фрагмент рассматривался как удобный для изучения возможности введения окси-функций (см. **B**), требуемых во многих целевых структурах. При этом следует подчеркнуть то, что важным моментом был выбор наиболее эффективных вариантов, а также

их последующее комбинирование с целью выхода к более «продвинутым» и/или известным блокам [182, 185, 186].

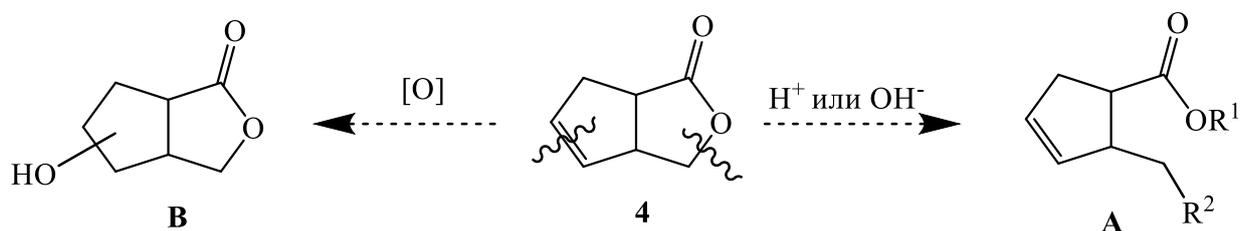


Схема 2.12

Расщепление лактонного цикла в кислотной и основной средах. Формальный синтез преклавулона А, спинозина А, изо-, нейространов и их энантиомеров. Наличие γ -лактонного цикла в структурах энантиомерных блоков имеет как положительный, так и отрицательный моменты: с одной стороны, он играет роль своеобразной внутримолекулярной защитной группы для гидроксиметильной и карбоксильной функций, а, с другой – его размеры и пространственная ориентация затрудняют работы с раскрытыми формами лактона приложением классических методов основного и кислотного катализа из-за обратимости реакций. Так или иначе, для успешной реализации поставленных задач переход к моноциклическим производным являлся одной из приоритетных задач. Так, вариант раскрытия лактонного кольца цианид-анионом рассматривался как возможный путь получения из энантиомерных γ -лактонов (-)-**4** и (+)-**4** соответствующих топологически сходных гомологовых δ -лактонов (+)-**19** и (-)-**19** (схема 2.13) [182, 203].

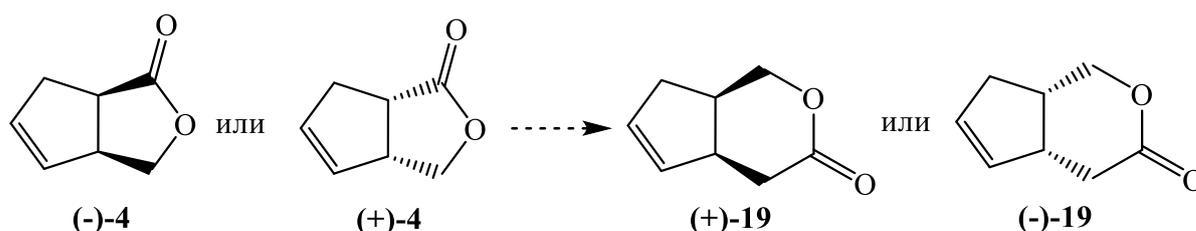
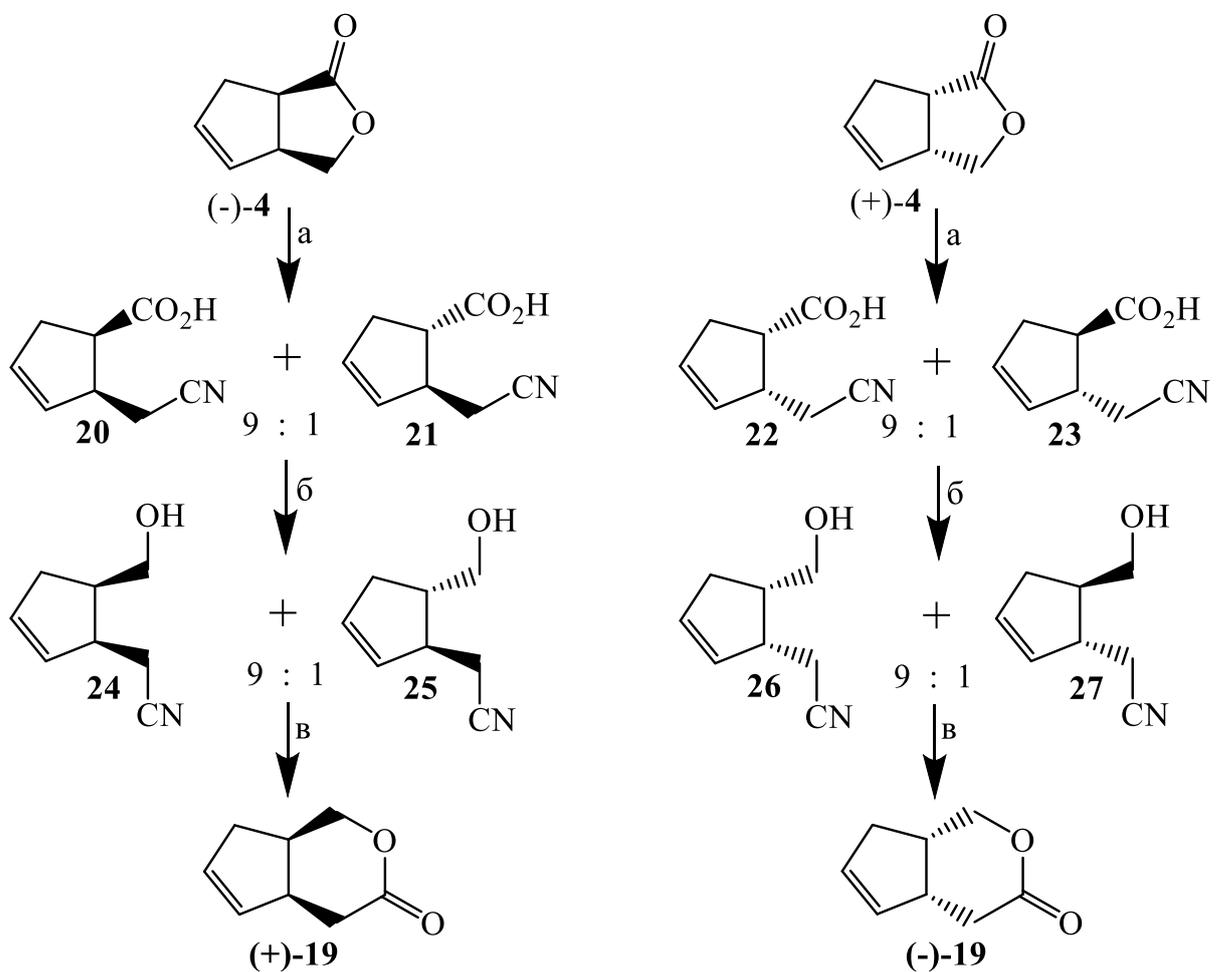


Схема 2.13

Как видно из структур, соединения (+)-**19** и (-)-**19** могут найти разностороннее приложение в синтезе энантиомерно чистых циклопентаноидов. Синтезы хирального лактона (+)-**19** и его использование для получения простагландиновых прекурсоров и далее преклавулона А, изо- и нейпропростанов приведены в публикациях Занони и Видари [204-207]. В публикации Титце [208] описан достаточно трудоемкий хемоэнзиматический способ получения соединений (+)-**19** и (-)-**19**, им же энантиомерно чистый (+)-**19** использован в синтезе аналога спинозина А [209].



а) NaCN, ДМСО, 180 °С, 1 ч, 85%; б) ClCO₂Et, Et₃N, NaBH₄, ТГФ, 20 °С, 1.5 ч, 95%; в) 9N H₂SO₄-диоксан (1:2), кипячение, 4 ч, 85%.

Схема 2.14

В разработке гомологизации γ -лактон \rightarrow δ -лактон соединения (-)-**1** и (+)-**1** были испытаны в термических реакциях циклораскрытия с цианид-ионом, которые протекали при нагревании растворов (-)-**1** и (+)-**1** с NaCN в диметилсульфоксиде до 180 °С, приводя к образованию продуктов **20-23** (схема 2.14). Образование эпимерных *транс*-цианокислот **21** и **23** объясняется изомеризацией в их карбоксинесущих центрах в довольно жестких условиях реакции. Без разделения, 9:1-смеси цианокислот **20+21** и **22+23** обработкой хлоругольным эфиром в присутствии акцептора HCl были превращены в соответствующие смешанные ангидриды и, далее, восстановлены борогидридом натрия до спиртов **24+25** и **26+27**, соответственно. В ходе последующего кислотного гидролиза соединения **24** и **26** приводили к лактонам (+)-**19** и (-)-**19**. *Транс*-цианоспирты **25** и **27** не претерпевали изменений и были легко отделены от основных δ -лактонов колоночной хроматографией на силикагеле. Наблюдаемые различия в поведении эпимерных соединений, свидетельствуют о наличии внутримолекулярного содействия в ходе взаимодействия с кислотой пространственно сближенных *цис*-расположенных функциональных групп.

Полученные энантиомерные δ -лактоны (+)-**19** и (-)-**19** представляют собой бесцветные кристаллические соединения, плавящиеся в узком интервале температур (65.5-66.5 и 67.5-68.5 °С) и имеющие величины удельного вращения равные -73.1° (*c* 1.15, CH₂Cl₂) для (-)-**19** и $+72.8^\circ$ (*c* 1.125, CH₂Cl₂) для (+)-**19**. Что касается сведений из литературных источников, то в работе Занони для (+)-**19** указывается величина $[\alpha]_D^{20} +77.8^\circ$ (*c* 1.25, CH₂Cl₂) и при этом отсутствуют данные о температуре плавления [205].

Таким образом, был продемонстрирован вариант гомологизации полученных новых энантиомерных γ -лактонов **4** в хорошо известные и зарекомендовавшие себя в полных синтезах δ -лактоны **19**. Однако, более значительное расширение синтетического потенциала было связано с изучением вариантов функционализации циклопентенового фрагмента базовых лактонов **4**, а, конкретнее, с возможностями селективного введения окси-функций по месту двойной связи.

Окислительные трансформации двойной связи (+)- и (-)-3,3a,6,6a-тетрагидро-1H-циклопента[с]фуран-1-онов и их предшественников. Переходя к введению окси-функции в циклопентановый остов, в качестве приоритета решено было выбрать достаточно тривиальные варианты трансформаций двойной связи: эпоксицирование, гидроборирование-окисление, бромгидроксилирование и реакцию Принса. Следует отметить, что данные реакции не являются селективными и зачастую приводят к смесям стерео- и региоизомеров. Кроме того, структура базовых лактонов также не представлялась подходящей для обеспечения необходимого пространственного контроля упомянутых превращений. Поэтому для повышения селективности или улучшения возможностей разделения получающихся продуктов, в качестве альтернативных вариантов, рассматривалось введение в данные процессы диастереомерных предшественников полученных базовых синтонов.

Эпоксицирование бициклических лактонов *m*-хлорнадбензойной кислотой. Синтетические блоки для карбануклеозидов. Синтетический потенциал эпоксисоединений, особенно циклических, является достаточно высоким (реакции изомеризации и нуклеофильного раскрытия, инициируемые электрофилами перегруппировки и др. [210-212]) и это существенно расширяет возможности дальнейшей разносторонней функционализации циклопентеновой части молекулы. В качестве эпоксицирующего агента для выбранных соединений было решено использовать достаточно легкодоступную и стабильную *m*-хлорнадбензойную кислоту (*m*-CPBA). Что касается лактонов **4**, то в реакцию с данным реагентом они вовлекались быстро и гладко с образованием двух пар стереоизомерных эпоксилактонов **28a**, **29a** и **28b**, **29b** с преобладанием в каждой паре (~2:1) более полярных на силикагеле диастереомеров **29a** и **29b** (схема 2.15) [182, 186]. Полученные продукты в каждом случае имели большие значения ΔR_f и были легко разделены простой колоночной хроматографией.

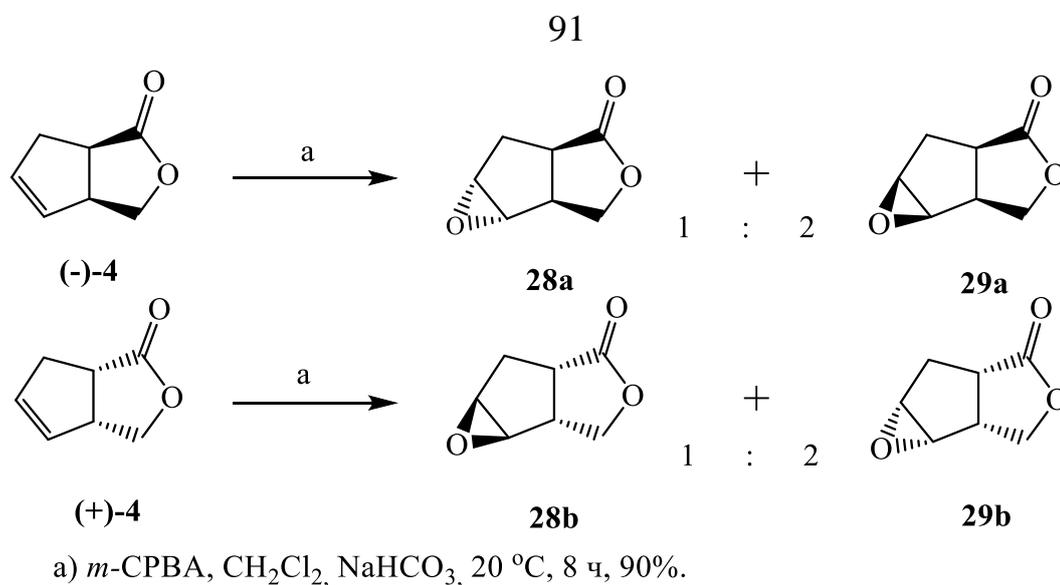


Схема 2.15

Один из возможных вариантов дальнейшего синтетического применения полученных соединений **28** и **29** – это реакции с нуклеиновыми основаниями (**Nu-H**), предоставляющими потенциальный выход к новой серии карбануклеозидов **A** (схема 2.16).

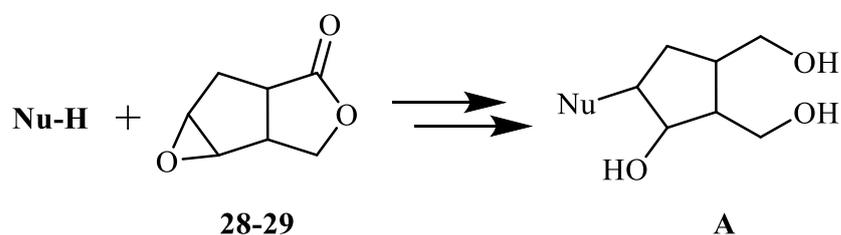
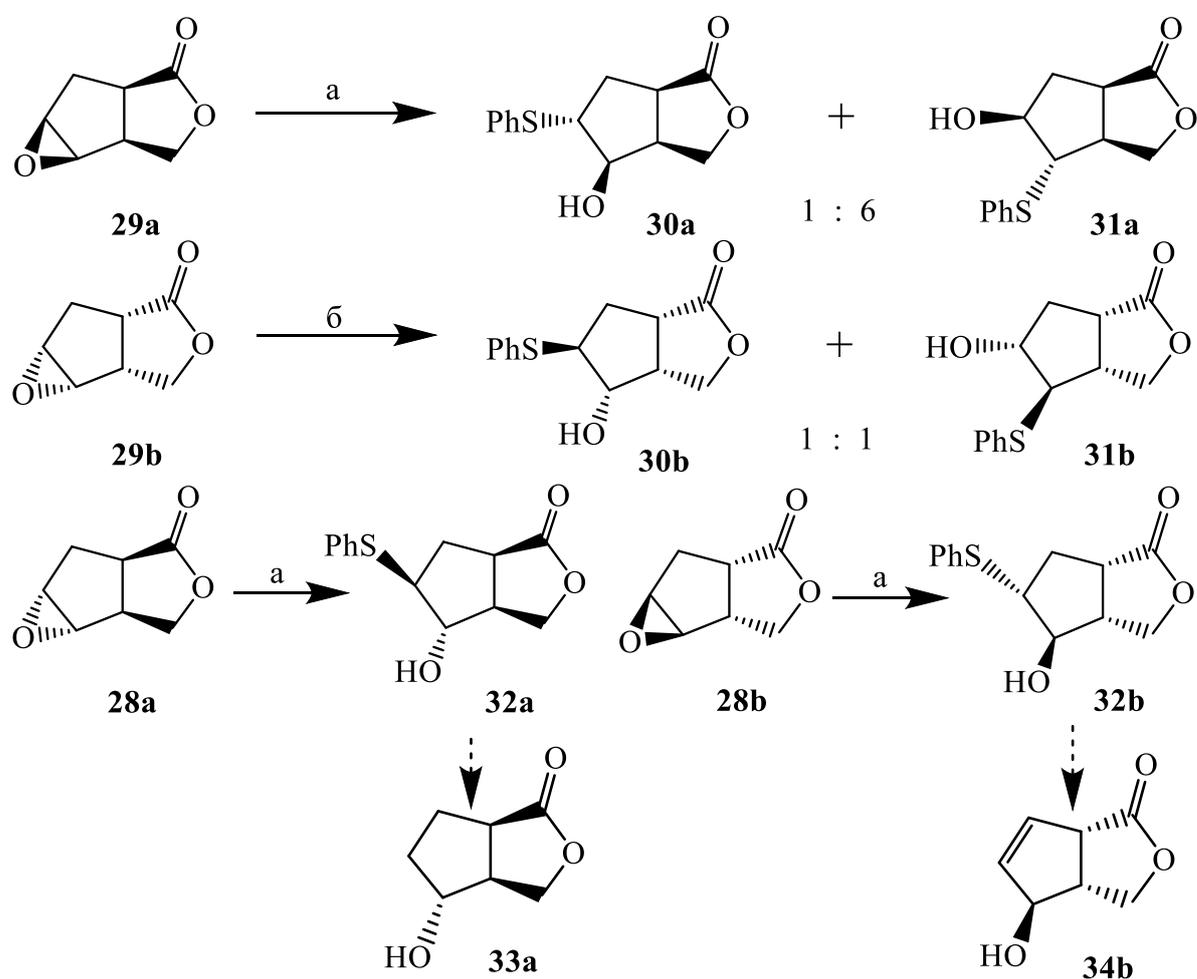


Схема 2.16

Для дальнейшего раскрытия потенциала полученных эпоксидов и для оценки регио- и стереоселективности раскрытия оксиранового цикла был проведен ряд опытов с тиофенолом (PhSH) в качестве модельного нуклеофила. Реакции S_N2-замещения *эндо*-эпоксилактонов протекали гладко с достаточно хорошей региоселективностью давая циклопентановые α-гидроксисульфиды **30a+31a** и **30b+31b** в соотношении **30a:31a=30b:31b=1:6**. В случае *экзо*-эпоксилактонов **28a** и **28b** раскрытие эпоксидного кольца действием PhS⁻ происходило исключительно региоселективно с образованием соединений **32a** и **32b** соответственно. Следует отметить, полное отсутствие региоселективности

раскрытия эпоксида **29b** при проведении реакции с тиофенолом в ионной жидкости. При этом продукты раскрытия **30b** и **31b** образовывались в равных соотношениях (схема 2.17).

Таким образом, для синтеза серии карбануклеозидов **A** (схема 2.16) наиболее удобными представляются *экзо*-эпоксилактоны **28a** и **28b**. Кроме того, полученные сульфиды, например **32a** и **32b** восстановительным удалением тиофенильного заместителя или элиминированием фенилсульфиновой кислоты могут быть достаточно легко трансформированы в соединения типа **33a** и **34b** для саркомицина **A** и ряда циклопентеноновых простагландинов (схема 2.17).

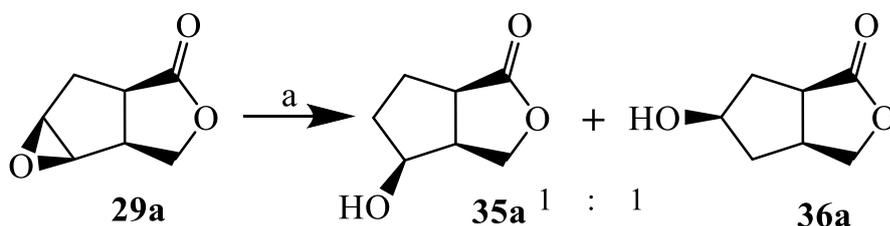


a) PhSH, NaH, ТГФ, 20 °С, 2 ч, 80%; б) PhSH, [bmim]BF₄, 80 °С, 2 ч, 60%.

Схема 2.17

Далее был рассмотрен вариант восстановительной трансформации оксиранового цикла до окси-группы. Для этого был выбран *эндо*-эпоксилактон **29a**, стерическая загруженность которого в большей степени могла бы повлиять на стереоселективность трансформации. Однако, вопреки ожиданиям, при использовании алюмогидрида лития при $-78\text{ }^\circ\text{C}$ реакция приводила к образованию эквимолярной смеси региоизомерных продуктов **35a** и **36a**, неразделимых в условиях колоночной хроматографии (схема 2.18). Также следует отметить и то, что в этих условиях не происходило нежелательного побочного процесса восстановления лактонного кольца.

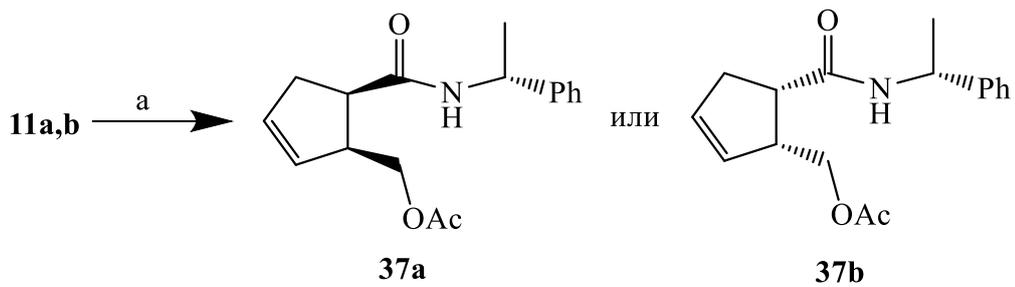
Следующая часть работы была связана изучением реакций эпоксицирования непосредственных предшественников бициклических лактонов. Здесь основной интерес заключался в увеличении возможностей влияния на итоговый стереохимический результат боковых заместителей с противоположной стороны циклопентенового кольца.



a) LiAlH_4 , THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 2 ч, 87%.

Схема 2.18

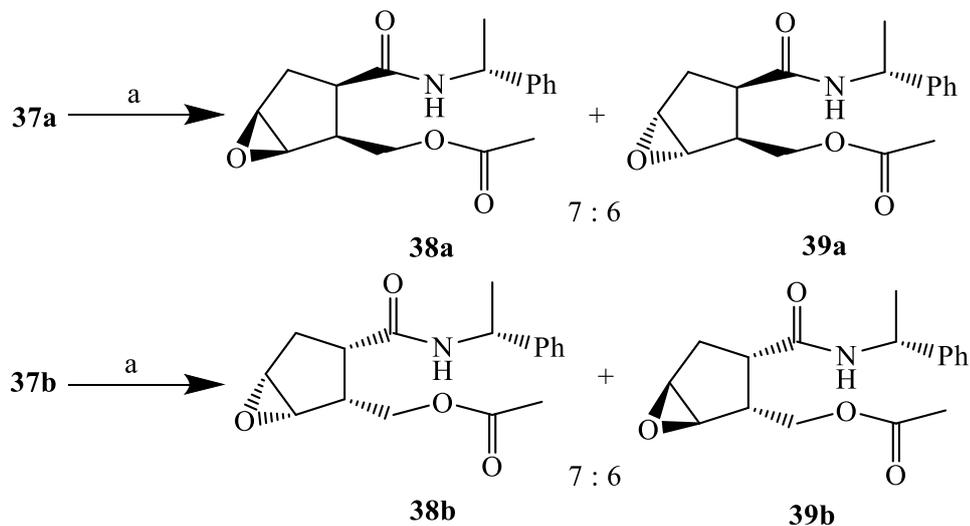
Эпоксицирование моноциклических диастереомерных предшественников лактонов *m*-хлорнадбензойной кислотой. Вопреки ожиданиям, эпоксицирование моноциклических амидоспиртов **11a,b**, приводило к образованию сложной смеси соединений [182, 213]. Поэтому они были ацилированы до более удобных для исследований ацетатов **37a,b** (схема 2.19).



a) Ac_2O , Py , 20°C , 5 ч, 98%.

Схема 2.19

Эпоксидование ацетатов **37a** и **37b** протекало быстро и гладко с образованием двух пар стереоизомерных эпоксидов **38a+39a** и **38b+39b** с незначительным преобладанием в каждой паре (~7:6) более полярных диастереомеров (схема 2.20). Эпоксиды **38a** и **39a**, а также **38b** и **39b** достаточно хорошо различались по хроматографической подвижности на силикагеле и были легко разделены с помощью простой колоночной хроматографии.



a) *m*-CPBA, CH_2Cl_2 , NaHCO_3 , 20°C , 8 ч, 90%.

Схема 2.20

Что касается стереоселективности эпоксибования, то для циклопентеновых систем в реакциях с *m*-CPBA известен *цис*-направляющий эффект аллиловых NHVос-групп и трихлорацетамидатов, а также гомоаллильной

гидроксильной группы OH [214-216]. Тем не менее, в случае «дигомоаллиловых» амидов **37a,b** такое влияние оказалось незначительным. Очевидно, что стереохимический результат изученного превращения зависит не только от направляющего эффекта гетероатома, но и от факторов стерического контроля, действующих в противоположных направлениях.

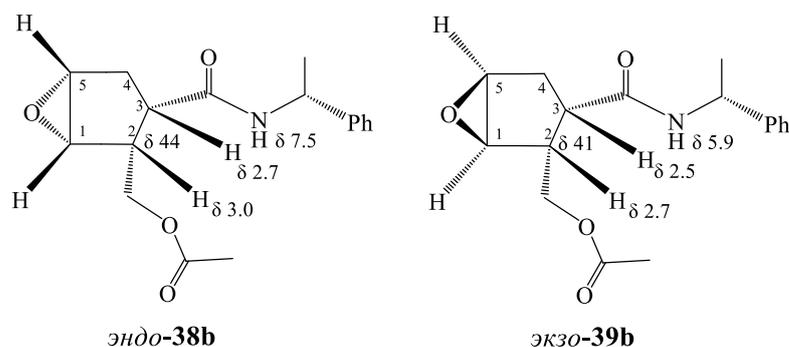


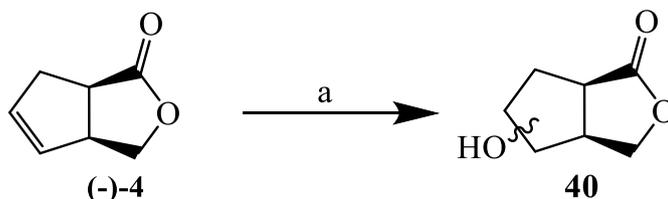
Рисунок 2.3 – Характеристичные сигналы изомерных эпоксидов **38b** и **39**

Структуры стереоизомерных эпоксидов **38a**, **39a** и **38b**, **39b** подтверждаются данными ЯМР ^1H и ^{13}C . Так, в спектре ЯМР ^1H *эндо*-эпоксида **38b** сигнал протона при C(2) более слабополен (δ 3.03 м.д.), чем у изомерного *экзо*-эпоксида **39b** (δ 2.70 м.д.). Это может быть объяснено электрононегативным (через поле) действием эпоксидного атома кислорода на вицинальный водород при C(2) в *экзо*-изомере **39b**. Сильнопольный сдвиг вицинального, *цис*-ориентированного по отношению к атому кислорода, протона адекватно отражается и на самом углеродном атоме C(2): если для *эндо-38b* δ_{C}^2 составляет 44 м.д., то для *экзо-39b* δ_{C}^2 – 41 м.д. (рис. 2.3). Эти признаки отнесения эпоксидов в паре **38b** и **39b** корректно прослеживаются и в случае изомерной пары соединений **38a** и **39a**. Кроме того, в *эндо*-эпоксидах **38a** и **38b** амидный протон резонирует в более слабом поле ($\delta_{\text{NH}} \sim 7.5$ м.д.) в сравнении с *экзо*-изомерами **39a** и **39b** ($\delta_{\text{NH}} \sim 5.9$ м.д.). Слабопольный сдвиг амидного протона в *эндо*-производных может быть объяснен его участием в образовании внутримолекулярной водородной связи с атомом кислорода оксирана. В *экзо*-эпоксидах подобная ситуация невозможна. И, наконец, необычно сильные различия в хроматографических подвижностях на

силикагеле *эндо*- и *экзо*-изомеров связаны с большей полярностью первых и с их лучшей сорбционной способностью на поверхности SiO₂ из-за расположения функциональных групп по одну сторону плоскости циклопентанового кольца.

В целом, несмотря на невысокую стереоселективность, реакции эпоксицирования как бициклических лактонов, так и ацетатов, предшествующих им амидоспиртов, во всех случаях приводили к хорошо разделяющимся хроматографически продуктам. Учитывая это, данный вид трансформаций представляется достаточно перспективным для дальнейшего использования в направленном синтезе. Однако, наличие оксиранового цикла влечет за собой необходимость поиска селективных способов его раскрытия для реализации задачи введения окси-функции в циклопентановое ядро и поэтому дальнейшие исследования были посвящены превращениям позволяющим непосредственно вводить гидроксильную группу по месту двойной связи.

Реакция гидроборирования-окисления бициклических лактонов. Реакция гидроборирования-окисления является хорошо зарекомендовавшим себя методом тандемной окислительно-восстановительной трансформации двойной связи во фрагмент, содержащий гидроксильную группу. Однако, согласно литературным данным [177], в случае проведения этого превращения с бициклическим лактоном (-)-**4**, процесс протекал с отсутствием как стерео-, так и региоселективности (схема 2.21). Одним из возможных решений данной проблемы стало вовлечение в данную реакцию непосредственных предшественников – амидоспирты **11**.



a) (i) BF₃•THF, THF, 0 °C, 1 ч; (ii) 20%-NaOH, 35%-H₂O₂, 0 °C, 3 ч, 92%.

Схема 2.21

Реакция гидроборирования-окисления диастереомерных моноциклических амидоспиртов. Синтетические блоки для энантиомерных саркомицинов А.

Выбор этих предшественников лактонов в качестве субстратов для реакции гидроборирования-окисления был не случайным, так как при использовании соединений **11a,b** становится возможной реализация ситуации

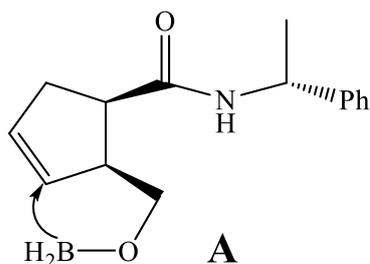
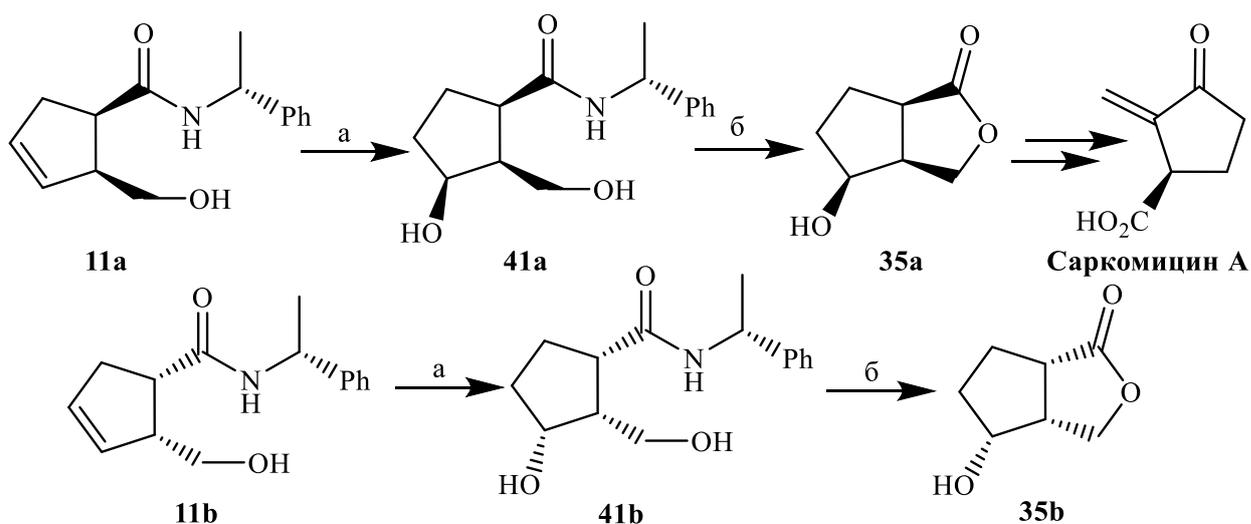


Рисунок 2.4 – Предполагаемая модель внутримолекулярного гидроборирования амидоспирта **10a**

внутримолекулярного гидроборирования контролируемого ОН-группой (см. **A** на рис. 2.4) [217]. При экспериментальной проверке, действительно, соединения **11a** и **11b** трансформировались исключительно в диолы **41a** и **41b**, кислотный гидролиз которых приводил к гидроксилактонам **35a** и **35b** (схема 2.22) [182, 218].

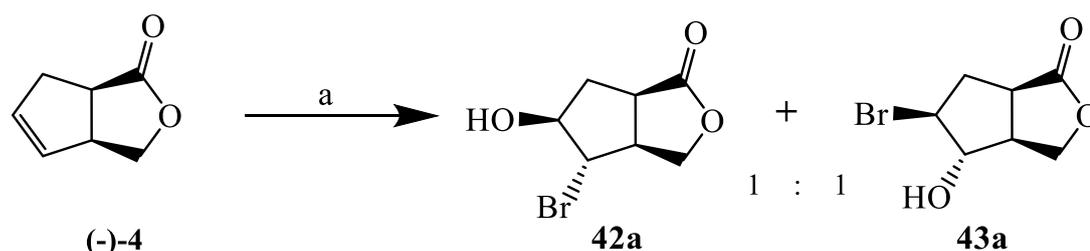


а) (i) $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$, ТГФ, 0 °С, 1 ч; (ii) 20%- NaOH , 35%- H_2O_2 , 20 °С, 3 ч, 92%; б) 9N H_2SO_4 -диоксан (1:2), кипячение, 4 ч, 85%.

Схема 2.22

Один из наиболее очевидных вариантов синтетического приложения соединений **35a,b** – получение энантиомерных саркомицинов и их аналогов, которые известны своими антимикробными, противораковыми и противовирусными свойствами [219]. Подробные результаты работы в данном направлении исходя из блоков эпимерных соединениям **35** по гидроксильной группе будут представлены в следующих разделах посвященных альтернативному способу введения окси-функции по месту двойной связи.

Реакция бромгидроксилирования бициклических лактонов. Данный тип превращения не только предоставляет возможность разнотипной функционализации углеродных атомов двойной связи, благодаря одновременному введению атома брома и гидроксильной группы, но и обладает определенным стереоконтролем, приводя исключительно к *транс*-замещенным продуктам. Последнее обстоятельство значительно сокращает число возможных изомеров и, при наличии дополнительных электронных и/или стерических факторов в субстрате, позволяет рассчитывать на высокую стерео- и/или региоселективность процесса.



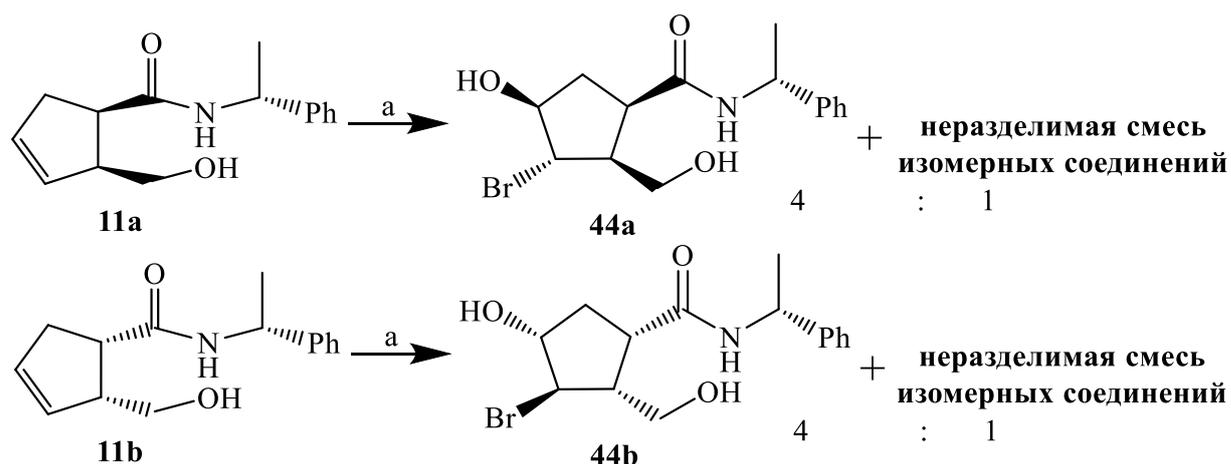
a) NBS, MeCN-H₂O (4:1), 20 °C, 4 ч, 90%.

Схема 2.23

Однако, в нашем случае, атака броммоний-катиона по двойной связи бициклического лактона **(-)-4** хотя и осуществлялась беспрепятственно с обеих сторон цикла, но, тем не менее, протекала стереоселективно, приводя к образованию эквимольной смеси лишь двух изомеров **42a** и **43a** (схема 2.23).

Причиной этому служил стерический фактор соседнего к двойной связи углеродного атома, связанного с гидроксиметильным остатком лактона. Полученные в результате эксперимента бромгидрины были неразделимы в условиях простой колоночной хроматографии на силикагеле, что послужило основным поводом для вовлечения в данное превращение предшественников лактонов – диастереомерных амидоспиртов **11a,b** и их ацетатов **37a,b**.

Реакция бромгидроксилирования диастереомерных моноциклических амидоспиртов и их ацетатов. Формальные синтезы энантиомеров брефельдина А и саркомицина А. Результаты опытов с бициклическими лактонами указывали на значительную ограниченность влияния взаимно связанных карбоксильной и гидроксиметильных заместителей на селективность трансформаций двойной связи циклопентенового остова. Для усиления стерических факторов в реакции бромгидроксилирования были вовлечены моноциклические амидоспирты **11a,b**. В отличие от лактонов **4**, эти превращения протекали с высокой стерео- и региоселективностью и приводили к бромгидринам **44a** и **44b** в качестве основных продуктов (схема 2.24) [220].



a) NBS, MeCN-H₂O (4:1), 20 °C, 4 ч, 88%.

Схема 2.24

Две последующие стадии кислотного гидролиза и радикального восстановительного дебромирования привели к известному предшественнику

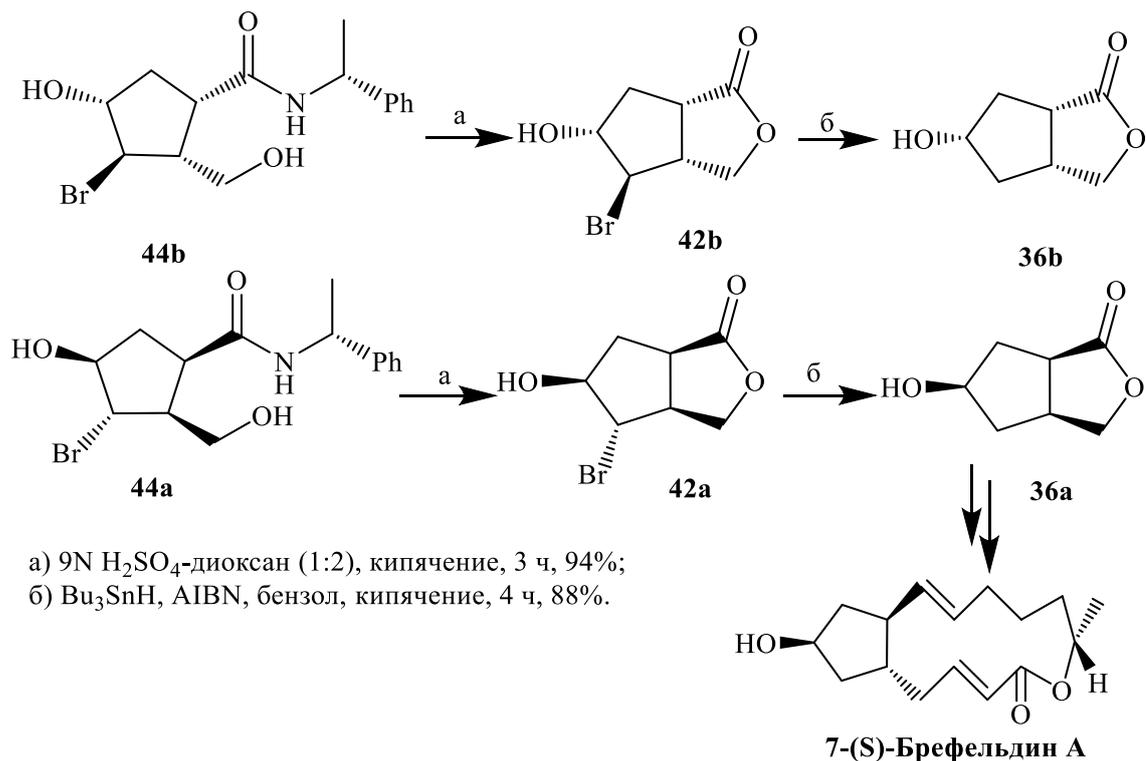


Схема 2.25

антибиотика противоракового действия брефельдина А [221] - гидроксилактону **36a** и его антиподу **36b** (схема 2.25). Полученные соединения имели одинаковые спектральные характеристики и температуры плавления равные 70-71 °С и противоположные значения $[\alpha]_D^{18}$: -59.8° (c 1.0, CH₂Cl₂) для **36b** и $+59.3^\circ$ (c 1.245, CH₂Cl₂) для **36a**. Что касается литературных данных, то для гидроксилактона **36a** известны температура плавления 71 °С и величина удельного угла оптического вращения $[\alpha]_D^{20} +61.2^\circ$ (c 2.64, CH₂Cl₂) [222].

Наблюдаемая высокая стерео- и региоселективность бромгидроксилирования может быть объяснена как чисто стерическим фактором, так и электростатическим действием атома водорода гидроксильной группы, влияющим и на первичную атаку бромманий-катионом, и на последующее присоединение ОН-группы. Для прояснения этого вопроса были проведены аналогичные реакции бромгидроксилирования ацетатов **37a,b**, в ходе которых с высоким выходом происходило образование стерео- и региоизомерных бромгидринов **45a,b** и **46a,b** в соотношении 2:1, легкоразделяющихся колоночной хроматографией на силикагеле. (схема 2.26). В случае же замены водорода на аце-

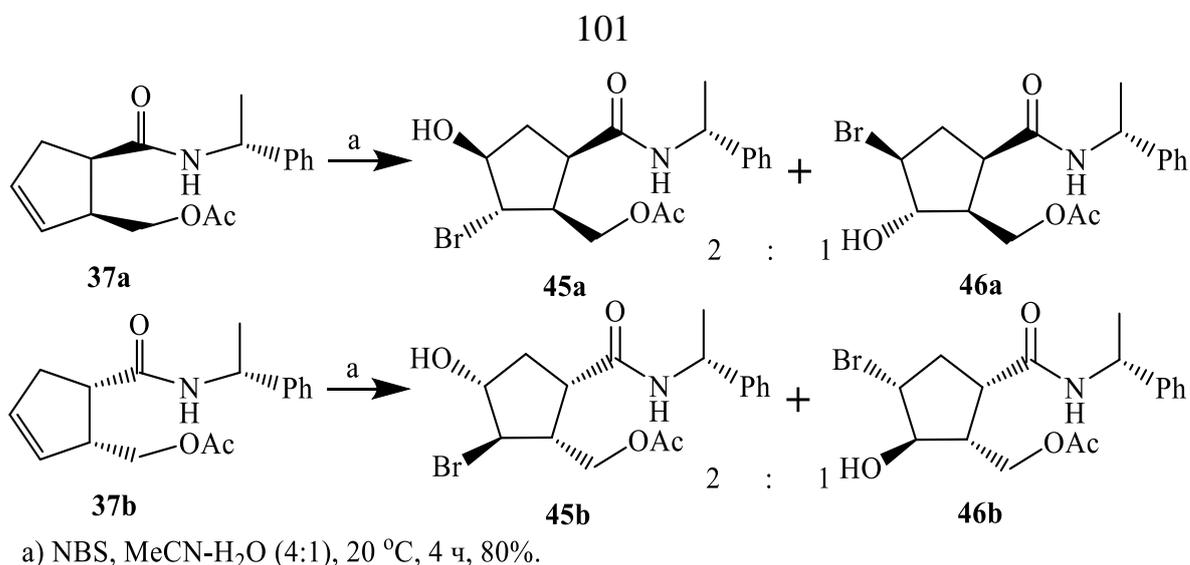
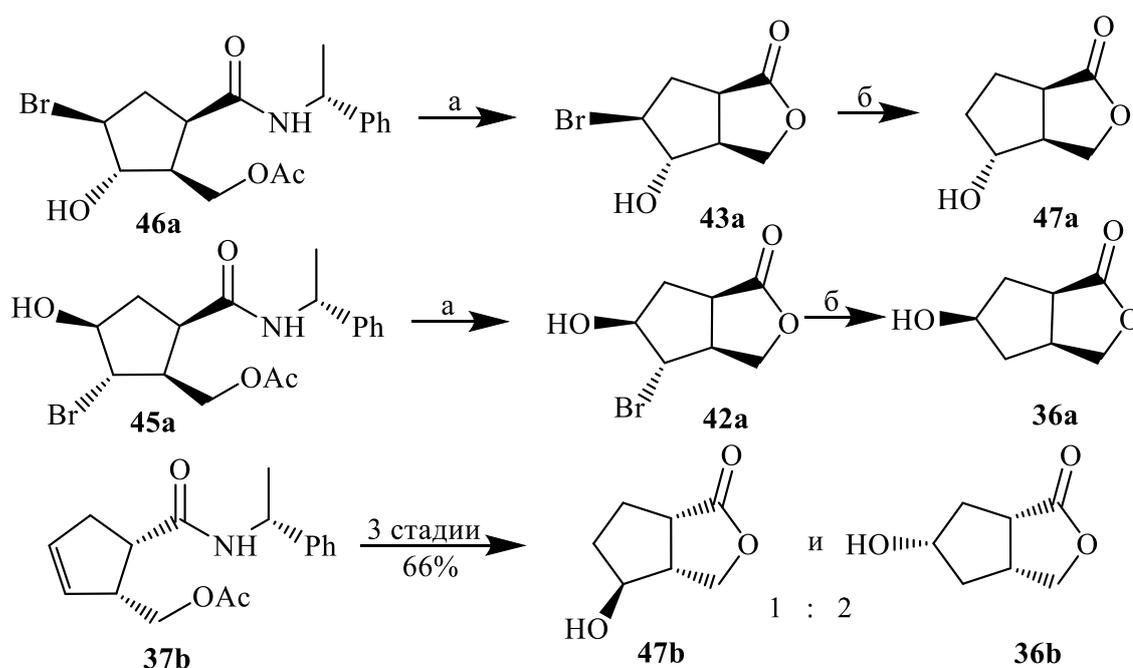


Схема 2.26

тат,наблюдалось преимущественно стерическое влияние на результат превращения, что косвенно указывает на электростатическое взаимодействие в качестве основного фактора, обуславливающего селективность бромгидроксилирование амидоспиртов **11a,b**. После ряда превращений, аналогичных приведенным на схеме 25, также были получены изомерные гидроксилактоны **36a, 47a** и их антиподы **36b, 47b** (схема 2.27).



а) 9N H₂SO₄-dioxane (1:2), кипячение, 3 ч, 94%; б) Bu₃SnH, AIBN, бензол, кипячение, 4 ч, 88%.

Схема 2.27

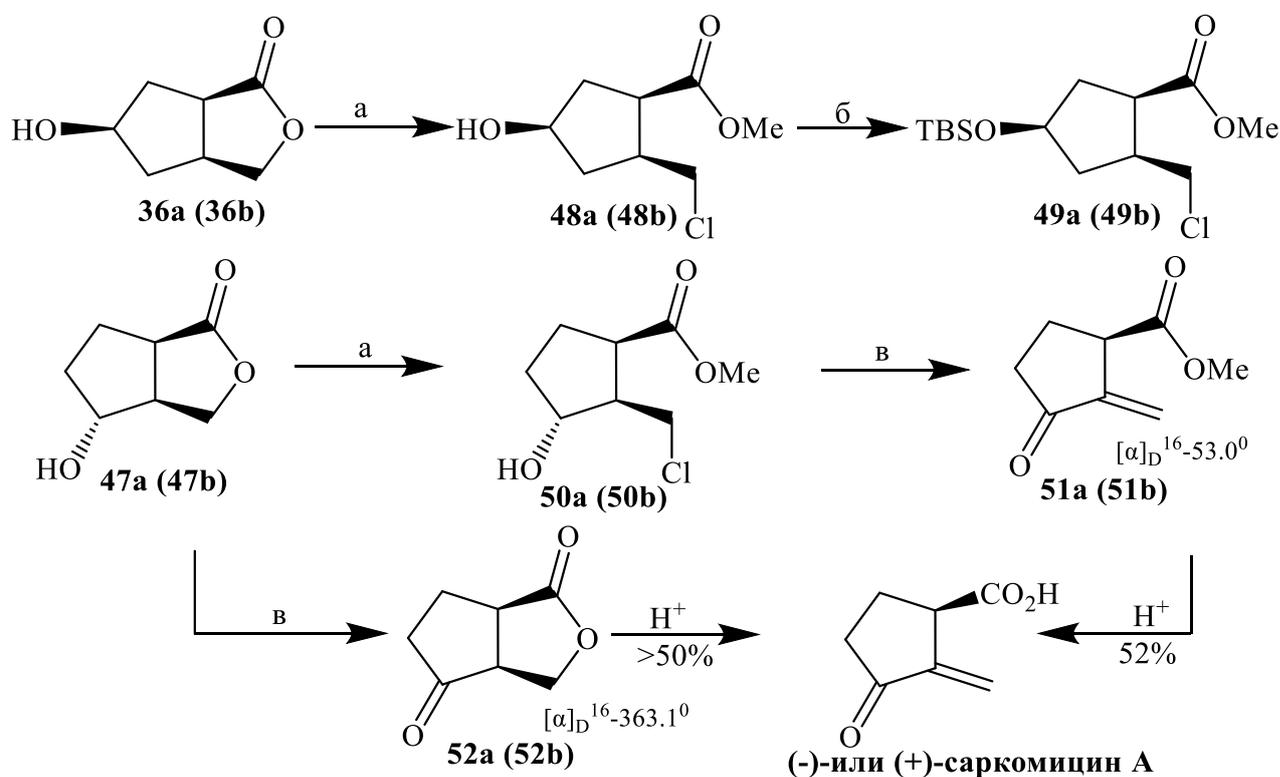
Следует отметить, что соединения **47** являются эписмерами по гидроксильной группе полученных ранее блоков **35** при изучении реакции гидроборирования-окисления двойной связи. В общем, полученные бициклические гидроксилактоны, как уже было упомянуто ранее, представляют собой ценные циклопентановые блоки с тремя корректными стереоцентрами: энантиомеры **36** могут быть использованы в синтезе брефельдина А, а лактоны **47** являются предшественниками энантиомерных саркомицинов.

Кислотное расщепление сложноэфирной связи бициклических гидроксилактонов. Синтезы метилового эфира саркомицина А, циклосаркомицина и их энантиомеров. Полученные в ходе изучения реакций бромгидроксилирования и гидроборирования-окисления предшественников лактонов **4** результаты означали одновременное выполнение двух промежуточных задач, а, именно, введение гидроксильной группы по месту двойной связи с получением энантиомерно чистых соединений. Следующим шагом на пути к упомянутым выше целевым структурам стало изучение возможности расщепления лактонного кольца (схема 2.28). Без удовлетворительных результатов были опробованы методы раскрытия тиофенолят анионом и щелочного гидролиза с последующей дифференциацией кислотной и спиртовой групп реакцией с TBDMSCl. Более перспективным оказался кислотный вариант с использованием метанольного хлористого водорода, который исключал возможность повторного лактонообразования. Так, из гидроксилактонов **36** и **47** с высокими выходами были получены метиловые эфиры **48** и **50**. Соединения **48a** и **48b** после защиты гидроксильной группы в виде силилового эфира (соединения **49a** и **49b**) представляют интерес в развитии подходов к энантиомерам брефельдина А.

Эфиры **50a** и **50b** были испытаны в реакциях окисления PCC, в ходе которых, наряду с окислением гидроксильной группы, происходило самопроизвольное элиминирование хлористого водорода с образованием метилового эфира саркомицина А **51a** и его антипода **51b**. Непосредственное

окисление PCC гидросилактонов **47** в свою очередь приводило к другим предшественникам саркомицинов – циклосаркомицинам **52a** и **52b** (схема 2.28). Метилловые эфиры саркомицинов **51**, а также соединения **52** могут быть превращены в (-)- и (+)-саркомицины А известными методами [177, 223].

В целом, реакция бромгидроксилирования лактонов продемонстрировала достаточно высокий синтетический потенциал для данного типа функционализации в случае предшественников бициклических лактонов. В продолжение изучения возможностей окислительных трансформаций двойной связи, далее, нами были проведены исследования еще одного перспективного варианта – реакции Принса.

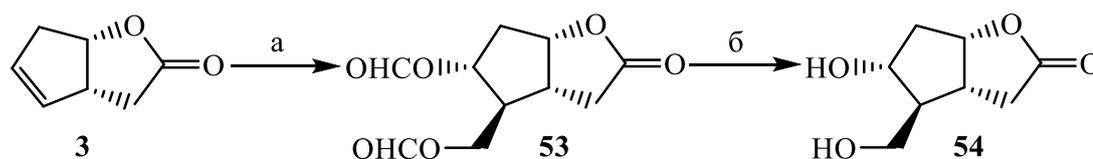


а) SOCl_2 , MeOH, кипячение, 3 ч, 88%; б) TBSCl, имидазол, CH_2Cl_2 , 20 °С, 4 ч, 95%;
в) PCC, CH_2Cl_2 , 20 °С, 4 ч, 75-80%.

Схема 2.28

Реакция Принса бициклических лактонов. Подходы к аналогам лактондиола Кори. Данный тип функционализации, в отличие от других рассматриваемых вариантов окислительного превращения двойной связи

циклопентенового остова, представлялся как существенно более глубокий вариант трансформации, приводящий не только к формальному образованию двух гидроксильных функций, но и сопровождающийся гомологизацией исходной структуры. Кроме того, согласно результатам, полученным ранее сотрудниками нашей лаборатории для лактона Грико, при проведении данной реакции можно было ожидать высокую стерео- и региоселективность [64]. Дело в том, что в случае соединения **3** при катализе минеральной кислотой взаимодействие с формальдегидом протекало с образованием единственного продукта – диформиата **53**, который далее был трансформирован в диацетат известного лактондиола Кори **54** – универсального предшественника практически всех типов простагландинов (схема 2.29).

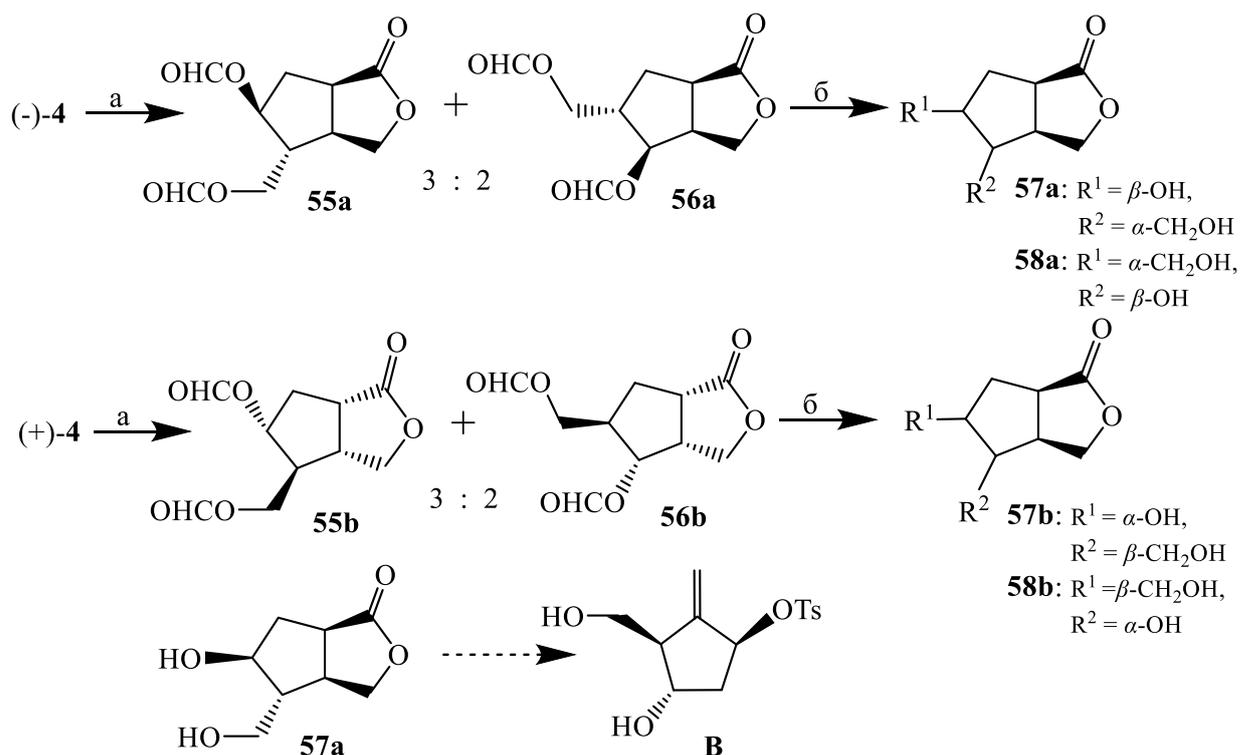


а) CH₂O, HCOOH, H₂SO₄, 20 °С, 90%; б) CH₃ONa, CH₃OH, 0 °С, 67%.

Схема 2.29

Рассчитывая на аналогичную селективность, в данной реакции были изучены бициклические лактоны **4** (схема 2.30) [182]. Однако, в тех же условиях проведения реакции Принса, в обоих случаях, наблюдалось образование 3:2-смесей диформиатов **55a+56a** и **55b+56b**, которые после взаимодействия с метилатом натрия в метаноле трансформировались в соответствующие лактондиолы **57a+58a** и **57b+58b**. Таким образом, в отличие от лактона Грико **3**, изомерные ему соединения (-)-**4** и (+)-**4** в аналогичных условиях превращались хотя и стерео-, но не региоселективно. Возможная причина различающихся результатов может заключаться в наличии или отсутствии координационного контроля со стороны атома кислорода сложноэфирной связи. Так, в случае лактона Грико, пространственная близость последнего может обуславливать направление атаки формилоксид-аниона, а для лактонов **4** влияние подобной

координации маловероятно. Тем не менее, полученные смеси соединений **57a+58a** и **57b+58b** представляют собой блоки регио- и стереоизомерные лактондиолу Кори и после дальнейшего оптического расщепления перспективны для использования как при конструировании тех же энантимерно чистых простагландинов, так и карбануклеозидов, в частности энтекавира через блок **B**.

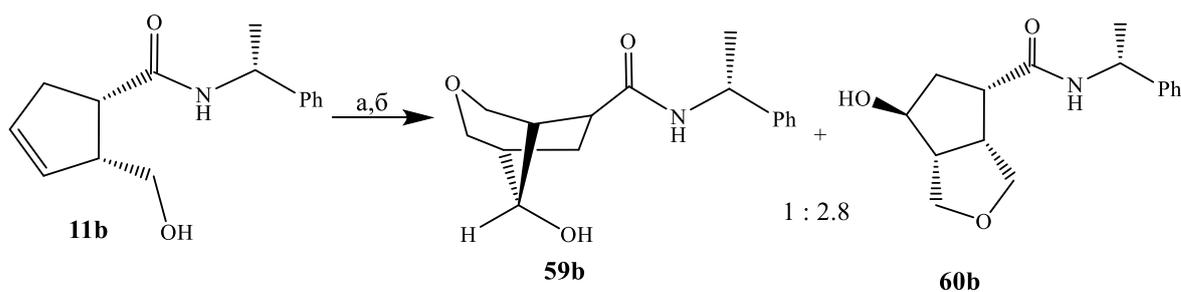


а) CH_2O , HCOOH , H_2SO_4 , $80\text{ }^\circ\text{C}$, 2 ч, 75%; б) CH_3ONa , MeOH , $24\text{ }^\circ\text{C}$, 30 мин, 80%.

Схема 2.30

Рассматривая в качестве одного из вариантов функционализации реакцию Принса, кроме известной селективности в случае лактона Грико, также интересовала сложность и многоступенчатость данного превращения, результат которого мог существенно зависеть от структуры самого субстрата и часто приводить к неожиданным результатам. Таким образом, было принято решение исследовать в данных условиях поведение как прямых моноциклических диастереомерных предшественников лактонов, так и более ранних – бициклических лактам-аминалей.

Реакция Принса предшественников лактонов – моноциклических амидоспиртов. В расчете на большую региоселективность, за счет участия соседней группы – свободного гидроксила, в данное превращение был вовлечен моноциклический амидоспирт **11b**. В стандартных условиях (CH_2O , HCO_2H , кислотный катализ, кипячение) реакция Принса амидоспирта **11b** приводила к смеси малостабильных формиатов и соответствующих им спиртов, которые без выделения были подвергнуты обработке метилатом натрия в метаноле, что приводило к двум основным бициклам **59b** и **60b** с высоким выходом в соотношении 1:2.8 (схема 2.31). Последние имели достаточно сильно различающиеся хроматографические подвижности и были легко разделены на силикагеле [225].



- а) $(\text{CH}_2\text{O})_n$, HCOOH , H_2SO_4 кат., кипячение, 16 ч;
 б) MeONa , MeOH , 24 °С, 3 ч, 65% (на 2 стадии).

Схема 2.31

Что касается полученного результата, то следует отметить, что хотя образование бициклической структуры и было неожиданным, вероятность такого пути трансформации несомненно была. В этой связи стоит упомянуть то, что реакции циклизации по Принсу в классическом и улучшенных вариантах широко используются в качестве ключевых в направленном синтезе [226-229]. В первую очередь, это стереоселективное конструирование в мягких условиях тетрагидропирановых производных и, далее, многих значимых природных соединений, содержащих данный фрагмент [230-233]. Реакцией Принса могут быть получены не только производные тетрагидрофурана, но и циклы

существенно больших размеров [226, 229, 234]. В меньшей степени известны аза- и тио-циклизации Принса, приводящие к пиперидинам и тетрагидротиопиранам [235-237]. Кроме того, вовлечением промежуточного карбокатиона Принса в tandemные последовательности (Принс-пинаколовый каскад Овермана [238, 239], tandemная последовательность аза-Принс-Риттер/Фридель-Крафтса [24, 241], Принс-еновые реакции [242], Принс-2-оксония-Коупа перегруппировки [243, 244] и т.д.) разработаны эффективные стратегически новые подходы к целому ряду природных соединений.

Рассматривая возможные пути образования бициклов **59b** и **60b**, мы отталкивались от предложенного механизма упомянутой ранее реакции Принса лактона Грико (схема 2.32). В этом случае взаимодействие с параформом в уксусной [176] или муравьиной кислоте [224] протекало через оксокарбениевый интермедиат **A**, образованию которого предшествует атака двойной связи **3** $^+\text{CH}_2\text{OAc}(\text{CHO})$ с пространственно незатрудненной β -стороны. Дальнейшая атака нуклеофила из α -области также была региоселективна и направлена в менее заслоненное положение. Таким образом, функционализация лактона Грико по Принсу происходила с высокой стерео- и региоселективностью.

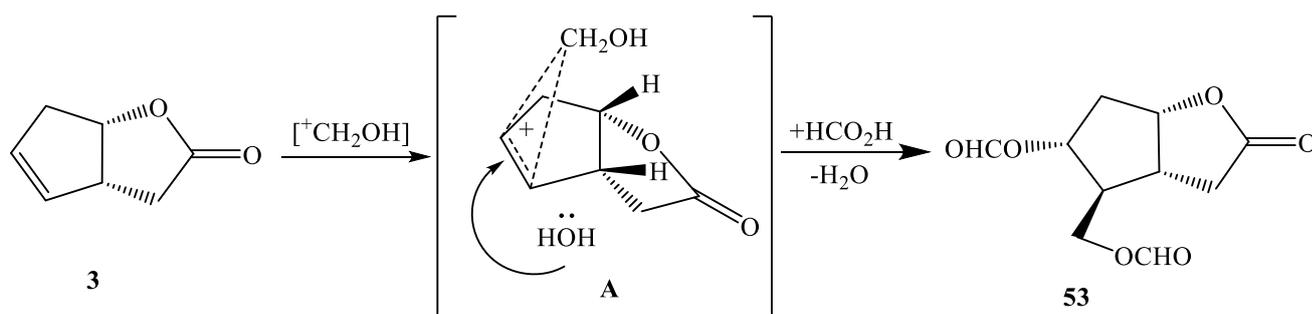


Схема 2.32

В случае соединения **11b** из «первичного» полуацетала **B** (схема 2.33) после дегидратации также образуется аналогичный оксокарбениевый интермедиат **C**, для которого, в общем, возможны два варианта атаки нуклеофила, приводящие после щелочной обработки к бициклам **59b** и **60b** соответственно. Структура амидоспирта **59b** была подтверждена спектрами ЯМР ^1H и ^{13}C , а также данными

2D-спектроскопии. В спектрах NOESY этого соединения обнаруживались взаимодействия атомов H-8 с H-4 и H-2 подтверждающими указанную конфигурацию для C(8)-углеродного атома (рис. 2.5).

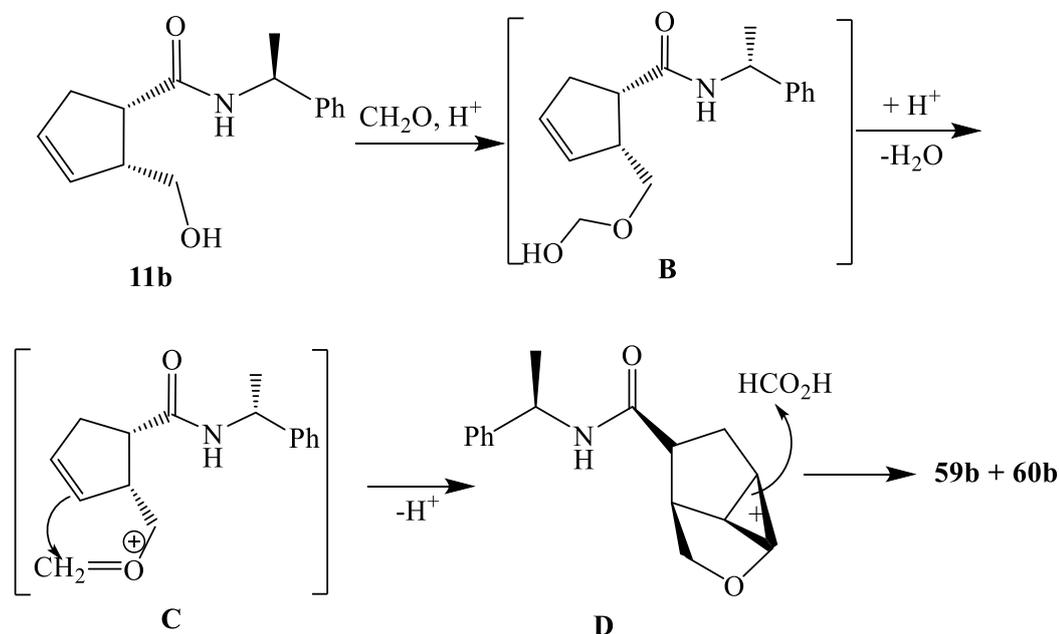


Схема 2.33

Таким образом, взаимодействие amidоспирита **11b** с формальдегидом по Принсу в кипящей муравьиной кислоте контролируется ОН-группой и приводит к регио- и стереоселективному формированию циклов пирана и фурана. Учитывая это обстоятельство, определенный интерес представляло изучение в этих условиях бициклических предшественников amidоспиритов – лактам-аминалей **9**, так как при этом возможности влияния гидроксильной группы должны были быть серьезно ограничены жесткостью структуры.

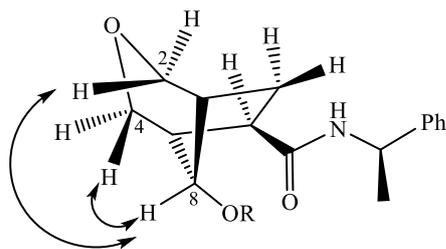
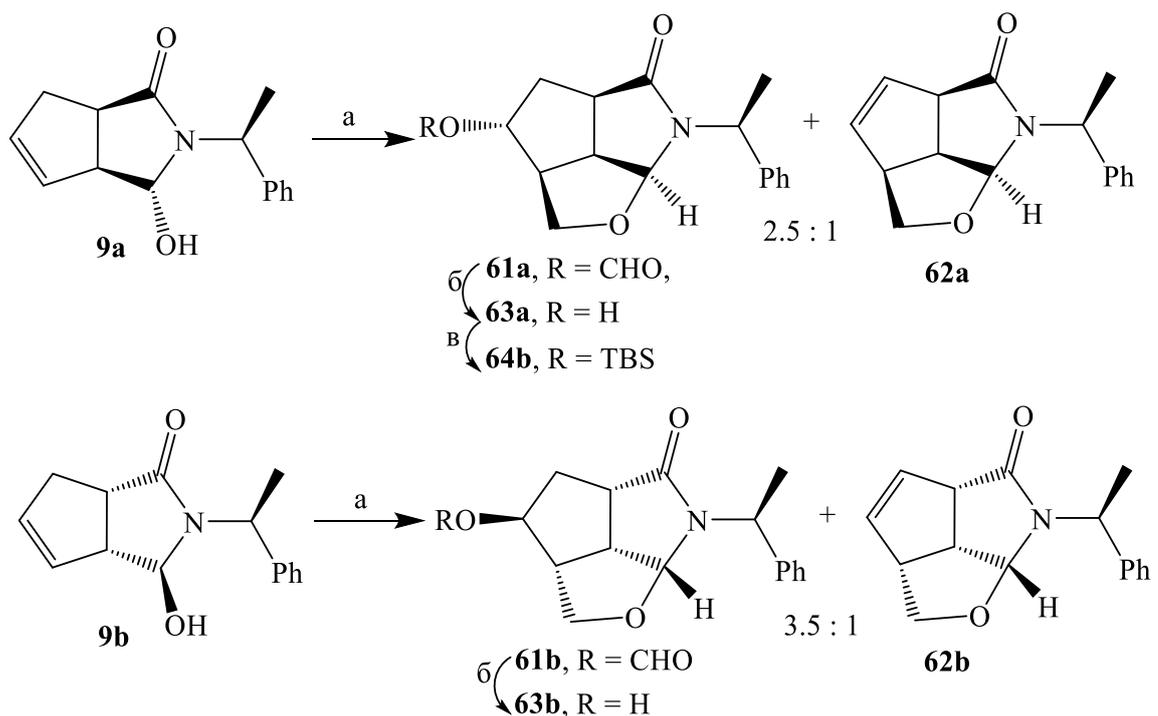


Рисунок 2.5 – Характеристичные NOESY взаимодействия соединения **59b**

Реакция Принса предшественников лактонов – бициклических лактам-аминалей. Синтез аналогов лактондиола Кори. Несмотря на изменение природы гидроксильной группы и ограничение её подвижности, реакция Принса каждого из бициклических олефинов **9a** и **9b** в кипящей 99%-ной муравьиной кислоте, содержащей 20-50 эквивалентов параформа при катализе концентрированной H_2SO_4 , также сопровождалась циклизацией, с образованием соответствующих пар соединений: **61a**, **62a** и **61b**, **62b** (схема 2.34). Мажорные блоки **61a**, **61b** были легко отделены хроматографически от минорных трициклов **62a**, **62b** и последующим взаимодействием реакцией с метилатом натрия в метаноле переведены в соответствующие спирты **63a** и **63b**. Далее, для удобства структурного анализа, спирт **63a** стандартным силилированием был трансформирован в соответствующее TBS-производное **64a**.



а) $(CH_2O)_n$, $HCOOH$, H_2SO_4 кат., кипячение, 24 ч, 68-71%; б) $MeONa$, $MeOH$, 24 °C, 3 ч, 100%; в) $TBSCl$, имидазол, CH_2Cl_2 , 24 °C, 6 ч, 94%.

Схема 2.34

Для установления структур полученных трициклических продуктов были использованы двумерные корреляционные спектры ядерного магнитного резонанса (2D NMR). *S*-Конфигурация аминального центра в соединениях **61a** и **62a** была выбрана с учётом данных для **9a**, **9b** и модельного соединения **65**, в котором аминальный протон взаимодействует с *цис*-вицинальным мостиковым протоном с $J_{1,2}$ равной приблизительно 7 Гц [245]. В свою очередь, дублетный сигнал аминального протона в продуктах **61a** и **62a** обнаруживается с J 6,5-7 Гц в области 5.0-5.5 м.д. При этом, в исходных бициклах **9a** и **9b** константа расщепления аминального протона составляет около 3 Гц, что указывает на *транс*-ориентацию аналогичных вицинальных протонов. В дополнении к этому и NOESY эксперимент одного из представителей трициклов, а именно TBS-эфира **64b**, также указывает на правильность выбранных пространственных конфигураций продуктов реакции Принса (рис. 2.6).

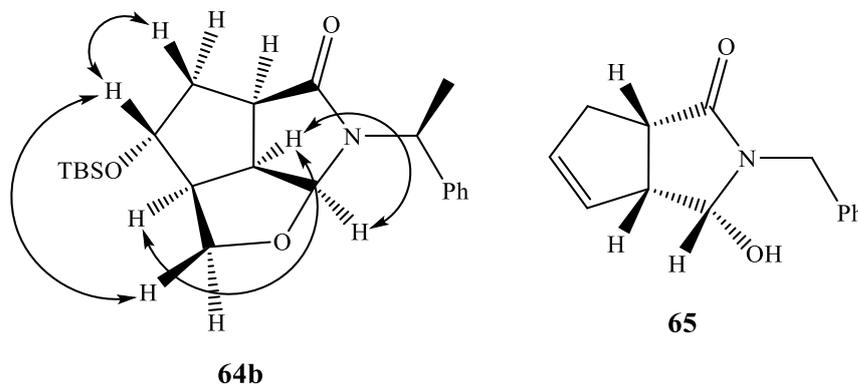


Рисунок 2.6 – Характеристичные NOESY корреляции соединения **64b**

Что касается возможного механизма превращений, то, в отличие от лактона Грико **3**, при функционализации бициклических аминалей **9a** и **9b** атакующий двойную связь оксокарбениевый интермедиат вероятнее всего не свободен, а связан с аминальным центром. Реакция протекает через оксокарбениевый ион **F**, который образуется *in situ* из гемиаминаля. Ниже на примере бицикла **9a** представлен предположительный маршрут образования трициклов **61a** и **62a** (схема 2.35).

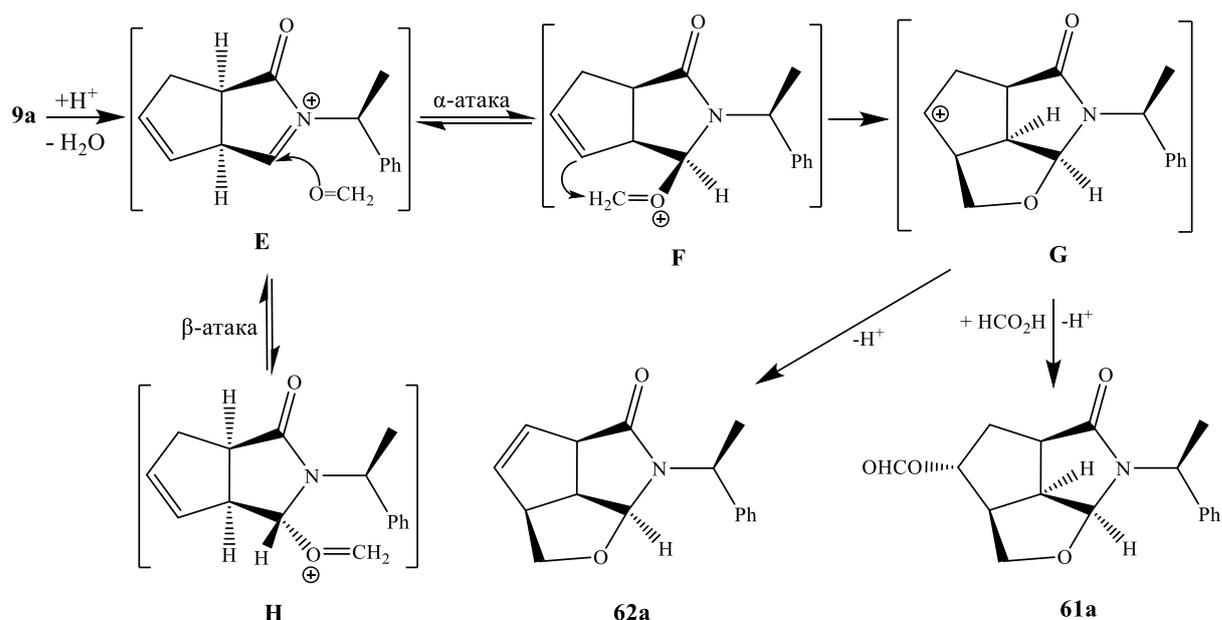
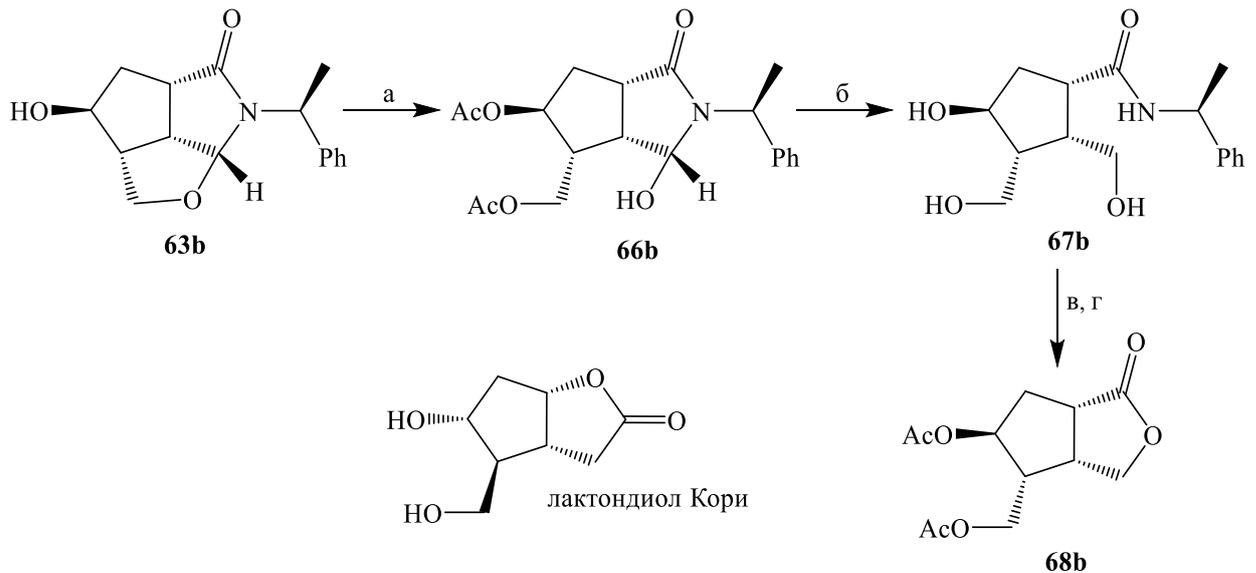


Схема 2.35

Сперва генерируемый из **9a** ацилиминиевый катион **E** присоединяет CH_2O , давая оксокарбениевый катион **F**. Хотя в **E** катионный центр плоский и допускает подход CH_2O с обеих сторон и генерирование **H** и **F**, тем не менее, в итоге образуется только интермедиат **G** в результате присоединения CH_2O из пространственно затрудненной α -области **E**. Далее, стабилизация **D** может представлять собой как присоединение внешнего нуклеофила (HCO_2H) из β -области (**61a**), так и выброс H^+ с образованием олефина **62a**. Согласно построенным моделям, в случае возможной атаки CH_2O ацилиминия **E** из β -области образующийся оксокарбениевый катион **H** из-за пространственной недоступности двойной связи не вступает во внутримолекулярную циклизацию и равновесным переходом, через **E**, превращается в **F**. Таким образом, в данном случае речь идет о случае стереохимического контроля структурой субстрата [246].

По представленным результатам реакций Принса бициклов **9a** и **9b**, прежде всего, хотелось бы отметить высокую стерео- и региоселективность, что обеспечивается атакой оксокарбениевого иона, связанного с аминальным центром, по двойной связи исключительно с вогнутой стороны бицикла (см. **F**) с образованием «чашеобразной» структуры **G**. Как уже отмечалось, внутримолекулярная циклизация для интермедиата **H** с выпуклой стороны

бицикла из-за стерической недоступности невозможна. Что касается участия соседней группы, а, именно, аминального гидроксила бициклов **9a**, **9b** в обеспечении селективности функционализации двойных связей, то она заключается в региоселективности генерирования карбониевого центра исключительно на аминальном атоме углерода. И, далее, уже сама циклизация протекает стереоселективно вследствие термодинамического контроля.



а) $\text{Ac}_2\text{O}/\text{Et}_2\text{O}\cdot\text{BF}_3$, 24 °С, 5 ч, 73%; б) NaBH_4 , диоксан-вода, кипячение, 8 ч, 86%;
 в) H_2SO_4 , диоксан-вода, кипячение, 5 ч; г) $\text{Ac}_2\text{O}/\text{Py}$, 0 °С, 3 ч, 90 % (2 стадии).

Схема 2.36

Полученные в результате реакции Принса аминалей трициклические производные, как и бициклические из амидоспиртов, представляются удобными хиральными матрицами, которые могут найти применение в синтезе различных оптически активных циклопентаноидов. Один из таких вариантов был рассмотрен нами на примере трициклического спирта **63b**. При этом, попытки удаления источника хиральности в жёстких условиях кислотного и щелочного гидролиза амидов, а также дебензилирования действием гидрогенолиза (H_2 , Pd/C) были безуспешными. Вероятно, «чашеобразное» строение соединения **63b** с фенилэтильным заместителем при атоме азота создавало серьезные пространственные затруднения. Однако, расщепление фуранового кольца удалось

успешно осуществить в условиях ацетоллиза ($\text{Ac}_2\text{O}-\text{Et}_2\text{O}\cdot\text{BF}_3$), в результате которого с выходом 73% был получен диацетат **66b**. Дальнейшее борогидридное восстановление латентной альдегидной группы соединения **66b** сопровождалось отщеплением ацетатных групп и приводило к триолу **67b**. Стандартный кислотный гидролиз триоламида **67b** и последующее ацилирование образующегося лактондиола приводило к диацетату **68b** (схема 2.36) [247].

Полученное в результате четырехстадийной последовательности соединения **68b** в дезацетилированном виде представляет собой брутто-изомер лактондиола Кори – самого известного предшественника в синтезе многих циклопентаноидов. Таким образом, нами была осуществлена успешная трансформация хиральной матрицы **63b** в новый лактон **68b**, представляющий собой многоцелевой хиральный блок, перспективный для использования в синтезе различных циклопентаноидов, в том числе изопростанов, карбациклинов, карбануклеозидов и их аналогов.

В целом, на основе продуктов оптического расщепления [2+2]-аддукта дихлоркетена и циклопентадиена был получен ряд важных циклопентаноидов, использование которых перспективно в синтезе сложных биологически активных соединений. Однако, следует отметить, что выбранные нами в качестве ключевых бициклические энантиомерные лактоны в изученных нами подходах к функционализации проявили себя неоднозначно. С одной стороны, успешными оказались варианты кислотного и основного расщеплений лактонного цикла, но, с другой – рассмотренные нами типовые реакции введения окси-группы по месту двойной связи протекали с невысокой селективностью. Кроме того, за исключением эпоксидов, продукты изученных превращений оказывались трудноразделимыми в условиях простой колоночной хроматографии. Более эффективными для использования оказались диастереомерные предшественники лактонов, на основе которых и были получены самые многообещающие результаты. Так или иначе, исследования свойств энантиомеров из циклопентадиена позволили выделить ряд перспективных вариантов превращений как двойной связи, так и лактонной части. На следующем этапе

работы наше внимание было посвящено более функционализированным, а, следовательно, более перспективным бициклическим лактонам на основе триметилсилилциклопентадиена. Последние, за счет большей стерической загруженности, имеют значительно больший потенциал для обеспечения селективности различного рода превращений.

2.2.2 Функционализация энантиомерных (+)- и (-)-6-триметилсилил-3,3а,6,6а-тетрагидро-1*H*-циклопента[с]фуран-1-онов

Накопленный экспериментальный материал, касающийся возможных синтетически важных вариантов функционализации энантиомерных бициклических лактонов **4**, позволил перейти к изучению реакционной способности их аллилсилановых аналогов **16**. Наличие сразу трех фиксированных стереоцентров и полная базовая функционализированность циклопентанового фрагмента последних значительно усиливает перспективность использования их в полном синтезе. Кроме того, своеобразная химия аллилсиланов представляет самостоятельный интерес для исследования в подобных структурах. Однако, последнее обстоятельство в свете предполагаемых исследований, ранее рассмотренных для производных циклопентадиена, могло сыграть двоякую роль. С одной стороны, становилась возможной нежелательная потеря функциональной группы в случае протодесилилирования, как побочного процесса при изучении расщепления лактонного цикла в кислой среде (схема 2.37), а с другой – наличие силановой группы должно было значительно повысить стерео- и региоселективность трансформаций двойной связи. Так, например, согласно литературным данным [248], эпоксидирование аллилсиланов протекает селективно, с образованием соответствующих малостабильных *эндо*-эпоксидов, которые легко подвергаются Петерсон-типа фрагментации как в кислой, так и в основной среде с образованием аллиловых спиртов. Строго говоря, именно эта особенность послужила причиной детального изучения особенностей образования малостабильного оксиранового цикла, позволяющего в конечном итоге

осуществить селективное введение гидроксильной группы в цикlopентеновое кольцо (переход (+)-**16**→**69a**). Основной синтетический интерес в данной трансформации для нас заключался в перспективе последующего легкого формирования цикlopентенового остова многих практически значимых соединений, в частности целого ряда простагландинов, широко применяемых в фармакологии и биомедицинских исследованиях.

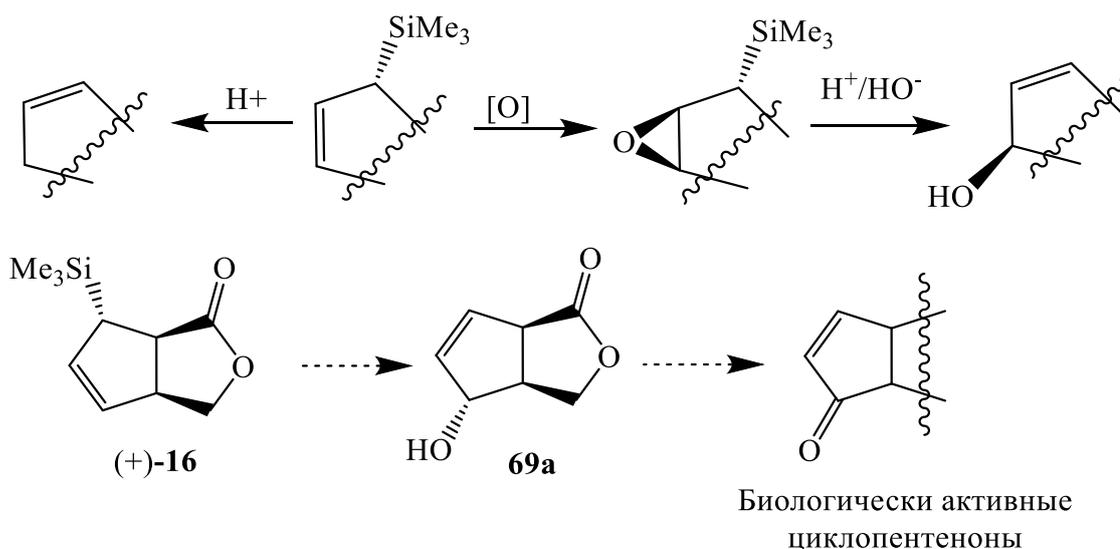


Схема 2.37

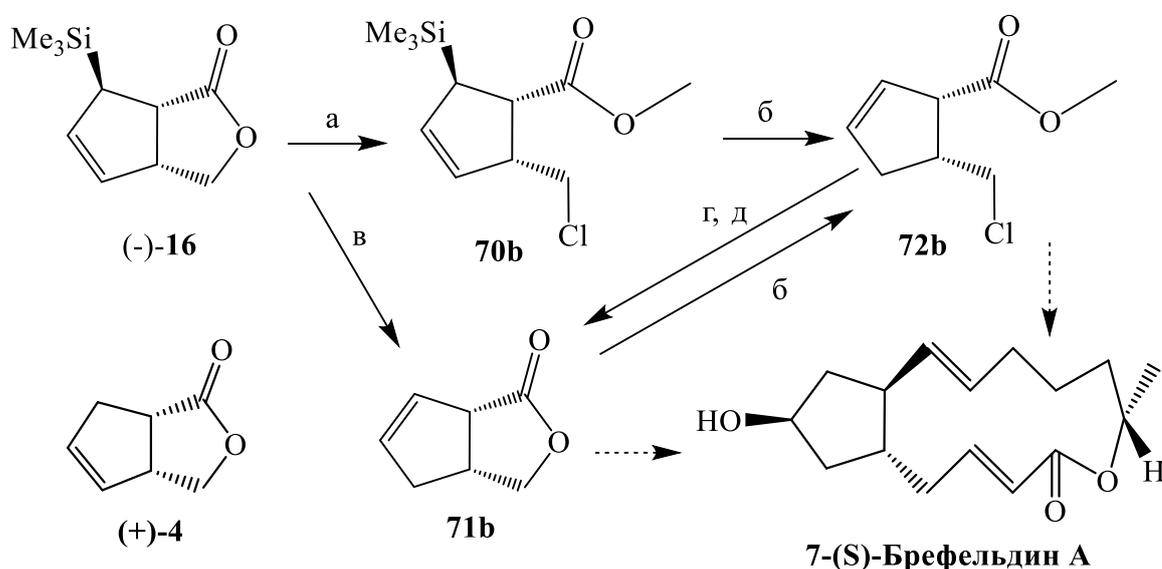
Что касается исследований других возможных путей трансформации соединений **16**, то одним из важных вопросов был связан с выбором подходящего варианта расщепления лактонного фрагмента. Здесь наше внимание было уделено способам кислотной и восстановительной дециклизаций и дальнейших превращений на пути к боковым участкам биоактивных цикlopентаноидов. Также, кроме эпексидирования, определенный интерес был связан с изучением поведения данного типа двойной связи в ранее представленных условиях реакции Принса, с целью гомологизации и выхода к структурам подобным лактондиолу Кори. Переходя к следующему этапу работы, необходимо отметить, что основной вектор дальнейших исследований лежал в направлении к конкретному классу соединений, а, именно, к цикlopентеновым простагландинам. Основными причинами для этого послужили два обстоятельства: высокая практическая

значимость данных структур и удобное базовое расположение функциональных групп аллилсилановых лактонов. Так, как уже отмечалось ранее, эпоксидирование давало потенциально легкую возможность формирования циклопентенового остова, а, связанные сложноэфирной связью, карбоксильный и гидроксиметильный фрагменты могут являться предшественниками будущих боковых цепей. Поэтому все рассматриваемые ниже варианты функционализации и последовательности, так или иначе, подчинены данным целям.

Особенности кислотного расщепления лактонного кольца бициклических аллилсиланов. Как уже было отмечено ранее, вариант классического кислотного гидролиза внутреннего сложноэфирного фрагмента в случае γ -лактонов был исключен из-за предпочтительности в данном, по сути равновесном, процессе циклической формы по сравнению с ациклической. Более перспективным был способ дециклизации аналогичный по механизму, но осуществляющийся в безводной среде хлористого тионила и метанола, хорошо зарекомендовавший себя для производных циклопентадиена. При этом необходимо было учитывать возможное протекание нежелательного процесса протодесилилирования по S_N2' -механизму.

Результаты проведенных экспериментов показали, что при обработке метанольным хлористым водородом при 0 °С реакция приводила исключительно к продукту раскрытия лактонного кольца – метиловому эфиру **70b** (схема 2.38). В тоже время, повышение температуры взаимодействия, вплоть до кипячения, действительно сопровожалось протодесилилированием приводя к циклопентену **72b**. Также при кипячении в среде 10%-ного хлористого водорода и тетрагидрофурана лактон (-)-**16** ожидаемо приводил к бициклу **71b**, региоизомеру по двойной связи производного циклопентадиена (+)-**4**. В этой связи также необходимо отметить, что аналогичные более жесткие температурные условия при использовании 9N H₂SO₄ в диоксане не затрагивали аллилсилановый фрагмент (схема 10). Также продукт **71b** был получен в ходе последовательных щелочной и кислотной обработок из циклопентена **72b** [195, 249]. Синтетический

потенциал полученных соединений может быть использован в разработке новых подходов к брефельдину А. Что касается синтеза циклопентеноновых простагландинов, то определенные трудности могли быть связаны с хлорметильной группой, т.к. атом хлора является достаточно неудобной уходящей группой. Попытки замещения его на атомы брома и йода, в типовых условиях использования NaI или NaBr, успехом не увенчались. В это же время, фактически успешная замена на гидроксильную группу щелочным гидролизом сопровождалась циклизацией на стадии кислотной обработки.



а) $\text{SOCl}_2\text{-MeOH}$ (1:5), 0°C , 7 ч, 80%; б) $\text{SOCl}_2\text{-MeOH}$ (5:1), кипячение, 2 ч, 85-90%;
 в) 10% HCl-TГФ (1:5), кипячение, 15 ч, 78%; г) KOH , MeOH , кипячение, 6 ч; д) 9N $\text{H}_2\text{SO}_4\text{-диоксан}$, кипячение, 2 ч, 82% (две стадии).

Схема 2.38

Указанные выше обстоятельства, привели к необходимости рассмотрения альтернативных вариантов трансформации лактонного кольца, таких как восстановления различной глубины. Здесь основная идея состояла в том, чтобы, сохранив окиснированность этой части молекулы, в дальнейшем иметь возможность ввести боковые цепи через альдегидные функции, как наиболее удобные группы для подобного рода трансформаций.

Восстановительные трансформации лактонного кольца бициклических аллилсиланов. Подходы к формированию боковых цепей простагландинов.

Рассматривая варианты синтеза различных хиральных циклопентаноидов с позиции практической целесообразности необходимо отметить, что своеобразной проверкой потенциала несомненно является разработка подходов к довольно многочисленному и важному классу биоактивных веществ – простагландинам (схема 2.39).

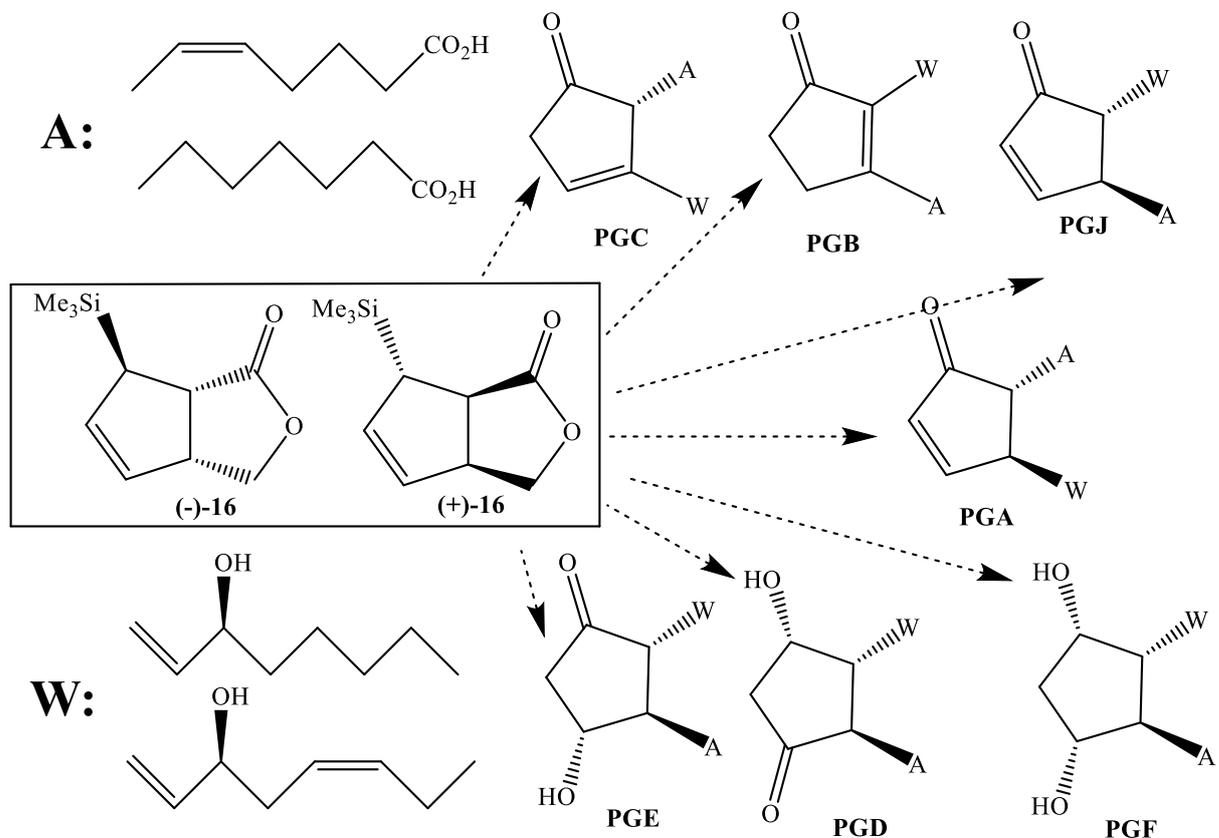


Схема 2.39

Рассматривая аллилсилановые лактоны **16** в качестве перспективных хиральных матриц, наибольший интерес был связан с изучением таких аспектов их функционализации, которые, так или иначе, в своей перспективе предполагали приближение к предшественникам простаноидов. Однако, помимо необходимости формирования циклопентанового остова различной степени ненасыщенности и окисненности, не менее важным моментом является введение боковых цепей. В связи с этим, лактонный цикл представляется

подходящим местом для их построения и одним из наиболее рациональным решением является подбор трансформаций сохраняющих окисненность обеих групп, с целью последующего достраивания этих фрагментов с помощью различных металлоорганических реагентов (реакции олефинирования, алкилирования и т.п.). Поэтому мы рассмотрели два варианта восстановления внутреннего сложноэфирного участка в соединении (-)-**16**: действием диизобутилалюминий гидрида до лактола **73b** и при взаимодействии с алюмогидридом лития до диола **74b** (схема 2.40) [250-254].

Таким образом, нами было успешно осуществлено восстановление лактонного цикла в двух вариантах, различающихся разной степенью глубины превращения. Следующим этапом исследования стало изучение синтетических перспектив полученных блоков на пути к построению боковых цепей простагландинов. При этом пришлось учесть как «плюсы», так и «минусы» обоих полученных соединений. Так, если диол **74b**, несмотря на фактически осуществленную дециклизацию, требовал последующей дифференциации двух гидроксиметильных групп, то лактол **73b** сохранял бицикличность строения при разнотипной функционализации боковых участков.

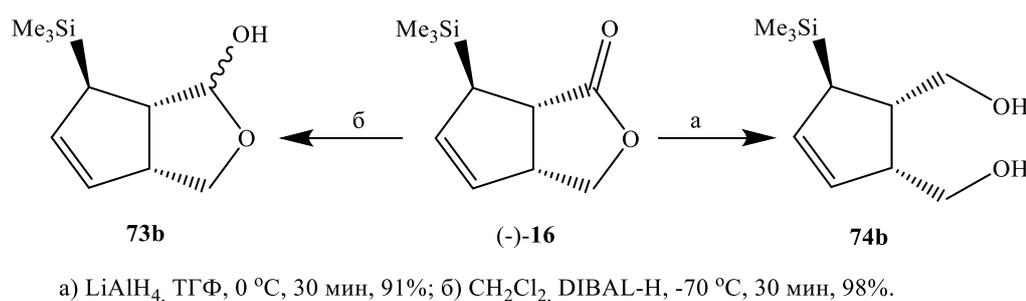


Схема 2.40

γ-Лактолы в построении боковых цепей простагландинов. При изучении синтетического потенциала аллилсилана **73b** мы, в первую очередь, обратили внимание на то, что, по существу, он представляет собой термодинамически более выгодную ацетальную форму таутомерной пары лактол/альдегидоспирт (см. взаимопереход **73b** ↔ **A**, схема 2.41).

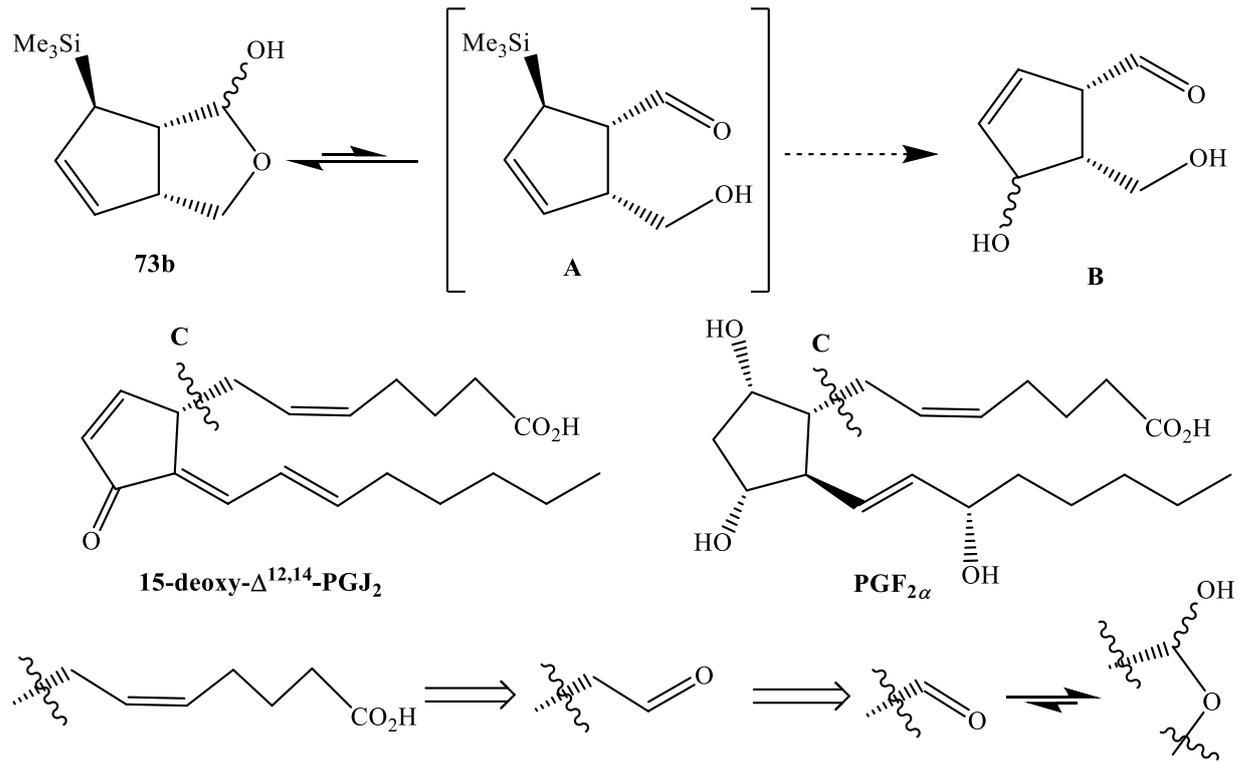
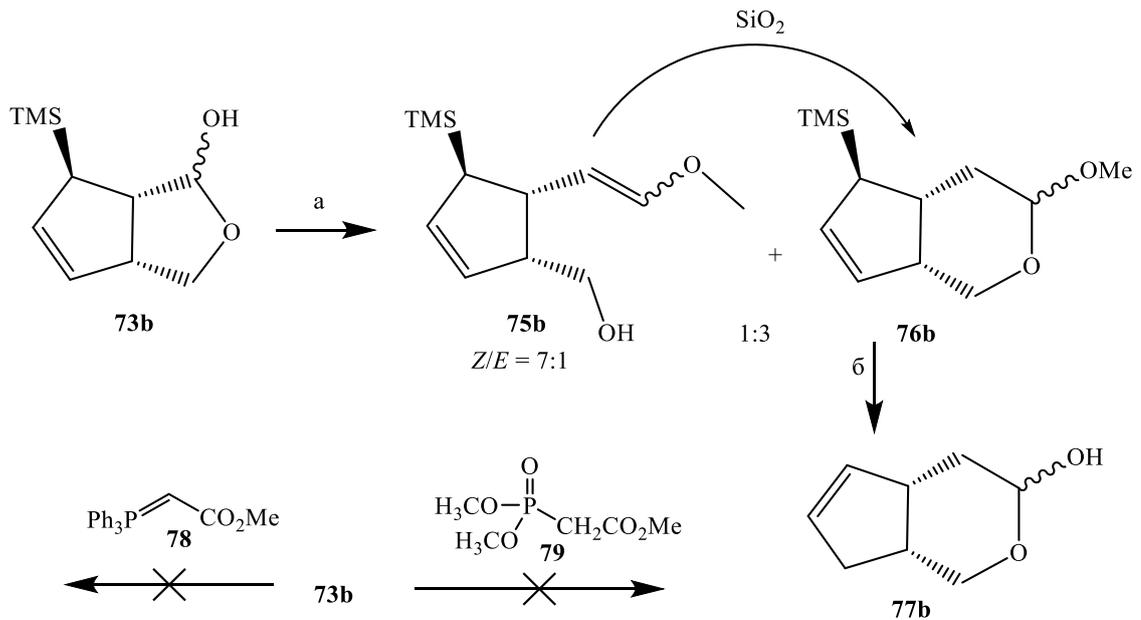


Схема 2.41

С синтетической точки зрения для соединения **73b** самым рациональным решением представляется непосредственное вовлечение альдегидной группы при С(6 α)-углеродном атоме в стадию введения боковой цепи олефинированием. Таким образом, учитывая в перспективе трансформацию аллилсилан→аллиловый спирт (см. **B**), данный участок молекулы является подходящим для построения верхней α -цепи ряда простагландинов. Что касается нативных форм целевых биологически активных соединений, то наибольший интерес представляют те из них, которые содержат в этом положении остаток *Z*-гекс-5-еновой кислоты (см. **C**). Так, с учетом местоположения двойной связи рассматриваемого фрагмента и структуры исходного лактола **73b** нами была выбрана двухэтапная стратегия по формированию верхней боковой цепи, которая подразумевала гомологизацию альдегидной группы и последующее олефинирование с производным пентановой кислоты.



a) $[\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_2\text{OCH}_3]\text{Cl}^-$, NaHMDS, ТГФ, -78 °С, 90%; б) HCl, ТГФ, кипячение, 4 ч, 87%.

Схема 2.42

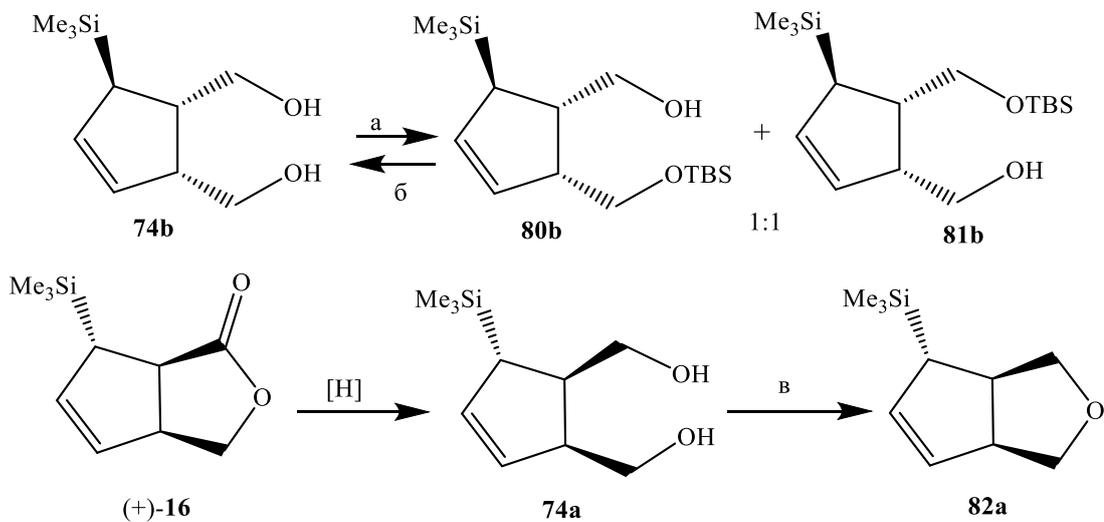
При экспериментальной реализации выбранного подхода, требуемое одноуглеродное удлинение было решено осуществить путем реакции олефинирования по Виттигу с использованием фосфониевой соли метоксиметилхлорида (схема 2.42). Как оказалось, реакция Виттига лактола **73b** с илидом из метоксиметилтрифенилфосфоний хлорида протекала с образованием сложной смеси *Z*- и *E*-изомерных енолэфиров **75b** и эпимеров метоксилактола **76b** с высоким выходом. Однако, соединения **75b** оказались лабильными в условиях колоночной хроматографии на силикагеле, образуя при данном способе очистки смесь δ -метоксилактолов **76b**. Что касается дальнейших перспектив использования лактола, то вариант гидролитического удаления метоксигруппы **76b** в кислой среде, с целью соответствующего получения бициклического δ -лактола, сопровождалась нежелательным протодисилированием, приводя к циклопентену **77b**. Последний, в рамках синтеза циклопентеноновых простагландинов, представляется малоперспективным ввиду потери необходимой функционализации. Кроме того, латентная альдегидная группа соединения **73b** оказалась инертной при попытках введения двухуглеродных фрагментов олефинированием как по Виттигу с илидом **78**, так и по Хорнеру-Уодсворту-

Эммонсу с фосфонатом **79**, что привело к дальнейшему переходу к рассмотрению диольного варианта построения боковых участков [253].

Циклопентеновый диол. Возможности дифференцированной функционализации гидроксиметильных групп в рамках построения боковых цепей простагландинов. Описанные ранее сложности использования γ -лактольного фрагмента при построении боковых цепей, связанные, прежде всего, со структурными особенностями, привели нас к рассмотрению свойств диола **74b** – продукта более глубокого восстановления лактонного цикла. Однако, в этом варианте, две очень похожие гидроксиметильные группы представляли определенную синтетическую проблему ввиду отсутствия возможности их дифференцированных трансформаций. Одним из решений этой проблемы могло стать введение достаточно объемной и легко удаляемой защитной группы и последующее разделение региоизомеров за счет различия в физико-химических характеристиках. Указанным критериям вполне соответствовала *трет-*бутилдиметисилильная группа, введение которой хотя и не происходило селективно, но позволяло получить пару соединений **80b** и **81b**, имеющих достаточно различающиеся хроматографические подвижности для их успешного разделения (схема 2.43). Также необходимо отметить то, что близость и одинаковая пространственная ориентированность гидроксиметильных групп в случае диола оказывали влияние на результаты химических превращений. Так, в альтернативном варианте с соединением **74a**, попытка введения тозилатной защитной группы была безрезультатной. В это же время введение менее объемной мезильной группы сопровождалось спонтанным образованием производного тетрагидрофурана **82a** [253, 254].

Что касается довольно неожиданного процесса спонтанной фуранизации отметим, то кислотный гидролиз силиловых эфиров **80b** и **81b** на смеси ионообменных смол DOWEX[®] и Amberlyst15[®] приводил исключительно к исходному диолу **74b**. Здесь следует подчеркнуть, что использование этих реагентов по отдельности приводило к значительному увеличению времени

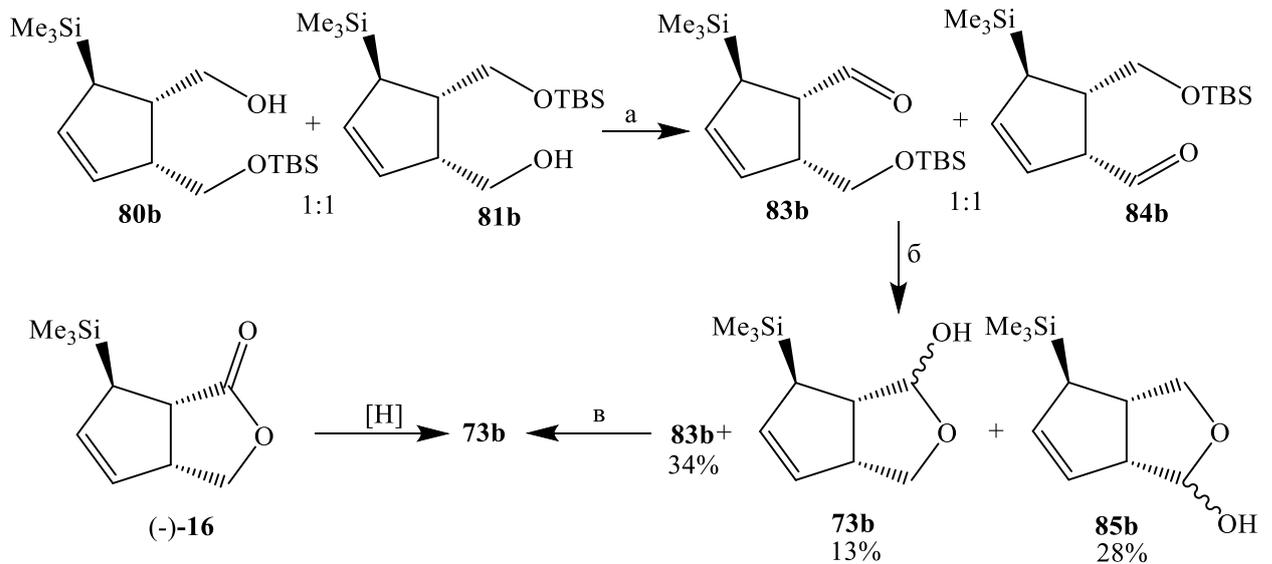
реагирования до 20 ч. Вероятной причиной является размер частиц, на поверхности которых и осуществляется взаимодействие. Так, для малых гранул DOWEX наблюдается их прилипание к стенкам посуды и друг к другу, что приводит к уменьшению эффективной площади межфазного взаимодействия, а в случае Amberlyst частицы изначально слишком крупные. При комбинированном использовании мелкие частицы распределяются по поверхности крупных и не осаждаются на стекле, синергично влияя на активность обоих видов смол.



а) TBSCl, имидазол, CH₂Cl₂, 0 °С, 5 ч, 96%; б) DOWEX-Amberlyst, MeOH, 3ч, 98%; в) MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂, от 0 °С до кипячения, 3 ч, 85%.

Схема 2.43

Что касается самих полученных региоизомерных моноэфиров **80b** и **81b**, то довольно неожиданным оказалось их поведение в дейтерированном хлороформе при приготовлении проб. Как оказалось, при хранении в течении трех суток растворы индивидуальных соединений **80b** и **81b** переходили в эквимольные смеси **80b+81b**. В это же время при использовании апротонных растворителей (ацетон, хлористый метилен), а также при хранении в концентрированном виде подобного взаимоперехода отмечено не было.



а) оксалил хлорид, ДМСО, Et₃N, CH₂Cl₂, от -78 °С до 24 °С, 1 ч, 96%; б) SiO₂, 75% (2 стадии);
 в) DOWEX-Amberlyst, MeOH, 3 ч, 92%.

Схема 2.44

Таким образом, путем моносилилирования была обеспечена возможность дифференцированной работы по гидроксиметильным функциям диола **74b**. В рамках последующей работы по введению боковых цепей была изучена возможность трансформации полученных спиртов в соответствующие альдегиды. Кроме того, в целях упрощения синтетической работы, нами было рассмотрен вариант прямого окисления смеси полученных региоизомеров **80b+81b**, в расчете на более позднее разделение их производных. Действительно, в ходе их окисления по Сверну происходило гладкое образование соответствующих региоизомерных альдегидов **83b+84b**, которые характеризовались достаточно различающимися хроматографическими подвижностями согласно тонкослойной хроматографии (схема 2.44). Однако, стандартная очистка на силикагеле сопровождалась гидролизом силильных защитных групп с образованием соответствующих лактолов **85b+73b**, которые, в свою очередь, уже были неразделимы. При этом оказалось, что альдегид **84b** полностью подвергался данной трансформации, тогда как его региоизомер образовывал лактол лишь отчасти. Отнесение спектральных характеристик полученных соединений не вызвало особых проблем, так как лактол **73b** был получен нами ранее в ходе прямого восстановления лактона **(-)-16** действием диизобутилалюминий гидроксида. К этой же структуре приводил

гидролиз на ионно-обменных смолах единственного альдегида **83b**, выделяющегося в результате колоночной хроматографии. Описанные ранее сложности работы с γ -лактолами привели к отказу от стадии хроматографической очистки альдегидов, а также к необходимости введения в реакции окисления индивидуальных монозащищенных спиртов **80b** и **81b**.

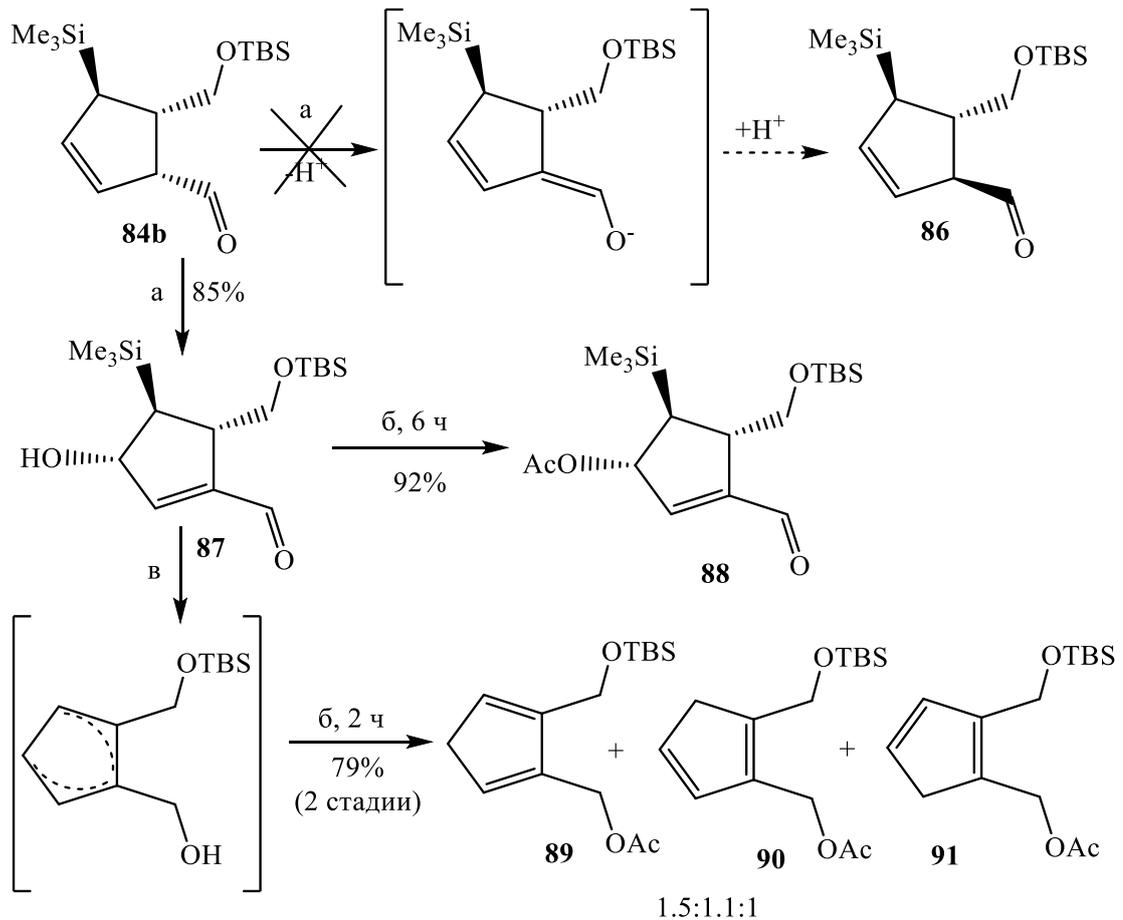


Схема 2.45

Рассматривая ближе побочный процесс лактолизации альдегидов **83b+84b**, мы обратили внимание на то, что для альдегида **83b** суммарный выход продуктов был достаточно высоким, тогда как его региоизомер, очевидно, претерпевал более глубокие изменения, что приводило к существенному снижению количества очищенного лактола. Следовательно, соединение **84b** было значительно лабильнее в условиях колоночной хроматографии и претерпевало изменения в нескольких направлениях. Собственно процесс лактолизации, происходящий с

обоими региоизомерами, очевидно протекал вследствие координации неподеленной электронной пары атома кислорода по атому углерода карбонильной группы. В это же время альдегид **84b**, вероятно также претерпевал енолизацию благодаря удобному для сопряжения расположению двойной связи в цикле. Этот процесс, в общем, объясняет высокую нестабильность этого соединения, так как может впоследствии приводить к различным нежелательным процессам, таким как полимеризация, деструкция и т.п. Однако, в рамках разработки подходов к простагландинам, подобная кето-енольная таутомерная активность может быть использована для эпимеризации в центре, несущем альдегидную функцию. Все дело в том, что структуры большинства нативных простаноидов характеризуются взаимным *транс*-расположением боковых цепей и одним из вариантов расширения синтетического потенциала полученного блока **84b**, стало изучение возможности его трансформации в соответствующий эпимер **86b** в типовых условиях для подобных переходов (схема 2.45) [255].

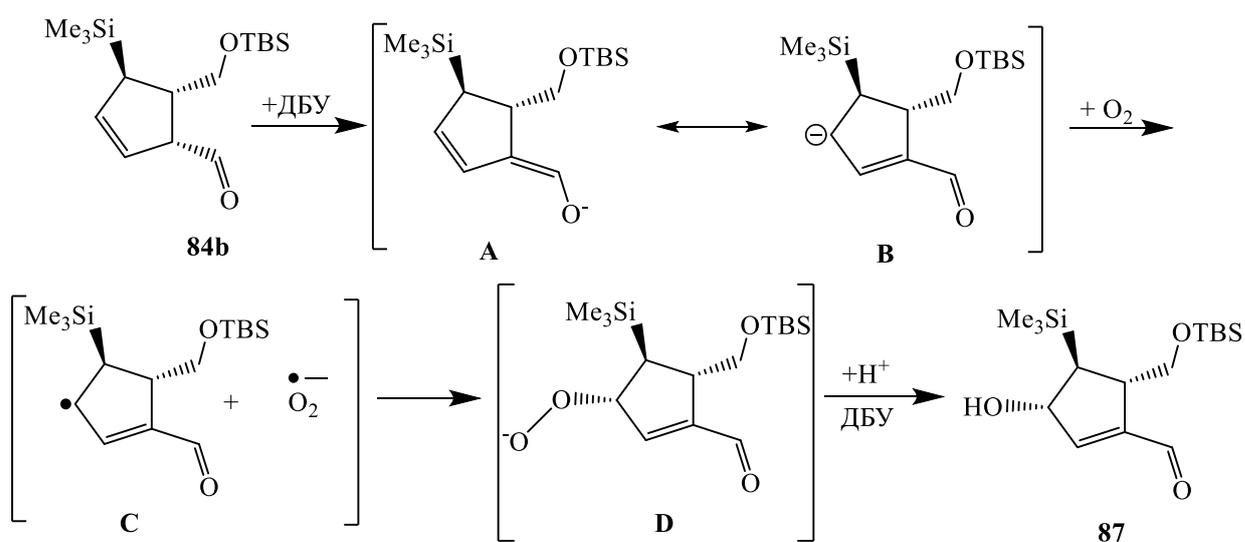
Сырой циклопентеновый альдегид **84b**, полученный в ходе окисления спирта **81b** реагентом Десса-Мартина, был испытан в условиях реакции изомеризации действием 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (ДБУ) в кипящем толуоле. Однако в результате был получен гидроксиеналь **87**, образующийся в ходе необычного регио- и стереоселективного оксигенирования аллилсиланового фрагмента. Структура данного соединения была подтверждена данными спектров ЯМР и ИК. В пользу взаимного *транс*-расположения гидроксильной и триметилсилильной групп говорит наличие NOE-взаимодействия между протонами C³H и C⁵H с метильными протонами силановой группы и отсутствие такового с протоном C⁴H согласно двумерным спектрам ЯМР. В то же время, в масс-спектрах полученных при химической ионизации отсутствовали пики, соответствующие молекулярному иону, но в области положительных ионов имелся пик с молекулярной массой 311⁺, который, вероятно, образовывался в результате отщепления гидроксильной группы после ионизации. Несмотря на высокий выход данного соединения, оно было достаточно лабильным при хранении как в индивидуальном виде, так и в виде растворов (хлороформ,

хлористый метилен, ацетон). Поэтому для более точного подтверждения наличия в структуре гидроксильной группы, а также с целью повышения стабильности гидроксильная группа альдегида **87** была ацилирована до ацетата **88**. Стабильность полученного соединения была сравнительно выше, однако в масс-спектре присутствовал лишь тот же пик с молекулярной массой 311⁺. В альтернативном варианте в ходе борогидридного восстановления альдегида **87** происходило быстрое образование нестабильного при хранении и в условиях колоночной хроматографии соединения. Аналогичная попытка стабилизации ацилированием этого спирта без выделения приводила к (1.5:1.1:1)-смеси ацетатов **89+90+91**. При доказательстве структур изомерных **89–91** характеристичными оказались сигналы CH₂-групп в спектрах ЯМР ¹³C (dept135), соответствующих кольцевых метиленовых звеньев [253, 255].

В целом, полученная структура **87** свидетельствовала о протекании автоокисления кислородом воздуха, типу реакций довольно известных в органическом синтезе в особенности для разнообразных ненасыщенных соединений, в том числе и для β,γ-ненасыщенных альдегидов. Чаще всего в результате происходит сдвиг кратной связи и образование в разных случаях перекисей, спиртов или карбонильных соединений [256, 257]. Наиболее вероятными представляются два возможных механизма данных превращений: «кислородный» [258] и «енолятный» [259]. Первого придерживаются во всех случаях самопроизвольного окисления в присутствии атмосферного воздуха и он заключается в атаке синглетным кислородом непосредственно самой кратной связи. При этом из α,β-непредельных соединений образуются соответствующие γ-гидропероксопроизводные [260]. В случае же окисления простых двойных связей направление атаки и вид конечного продукта сильно зависит от характера замещенности и стереохимии самой связи [261, 262]. Так, например у *E*-аллилсилана происходит сдвиг двойной связи к силановой группе, а в случае *Z*-производного от нее [263]. «Енолятный» механизм окисления характерен для карбонильных соединений и он инициируется основаниями, при этом атаке кислорода подвергается β-положение двойной связи енолизированной формы

[263-265]. Если рассматривать β,γ -непредельные карбонильные соединения, то известные случаи касаются «кислород-енового» окисления и региоселективность процесса сильно зависит от типа соединений. Так, в случае эфиров преимущественно окисляется β -положение карбонильной группы [258], а альдегидов и кетонов γ -положение [266, 267].

Рассматривая возможные пути получения соединения **87**, мы пришли к выводу, что результат превращения принципиально согласуется с механизмом «кислород-енового» окисления как β,γ -непредельных карбонильных соединений, так и *Z*-аллилисиланов. Тем не менее, длительное выдерживание соединения **84b** в кипящем толуоле при обеспечении доступа воздуха не приводило к видимым изменениям согласно результатам ТСХ реакционной массы. Таким образом, стало очевидно, что ДБУ в этом процессе выступает в качестве основания, инициируя достаточно редкого варианта «карбанион-енолятного» окисления. При этом вначале происходит енолизация альдегидной функции соединения **84b** с генерированием диенолята **A** и далее через интермедиат **B**, который в свою очередь окисляется до **C** молекулой кислорода с переносом электрона и образованием пероксид-аниона **D**, стабилизирующегося протонированной формой ДБУ до **87** (схема 2.46).

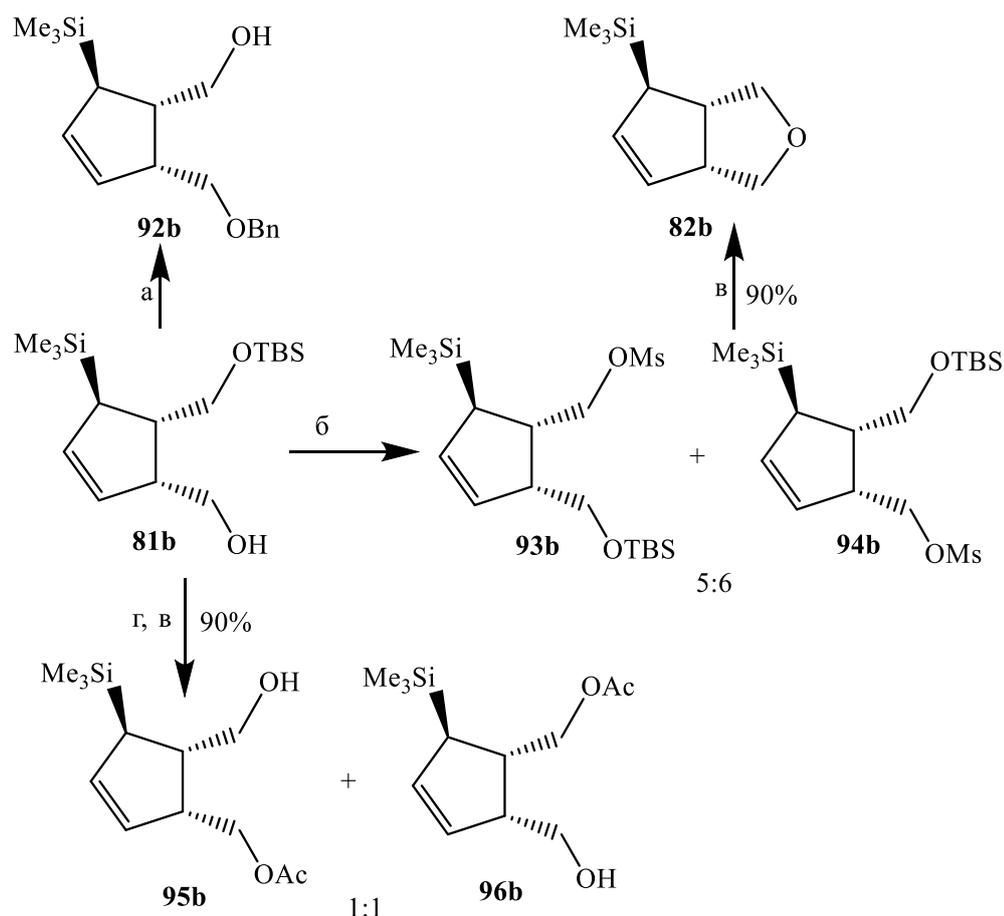


Кроме того, движущей силой оксигенирования **84b** также является и стабилизация α -карбаниона **B** близлежащей силильной группой (α -эффект) [268], а её пространственное расположение оказывает непосредственное влияние на стереоселективность данного превращения. Кроме ДБУ был испытан и ряд сильных оснований (KOH, NaOH или MeONa) в среде ацетонитрил-метанол. В этих случаях наблюдалось достаточно быстрое расходование исходного соединения (при детектировании методом ТСХ) и появление в реакционной массе продукта **87**, но без видимых признаков накопления при длительном выдерживании. Напротив, его содержание относительно первоначально детектирующегося лишь уменьшалось в ходе реакции и после исчезновения исходного практически не обнаруживалось. Основной причиной быстрого роста содержания продукта на начальном этапе превращения, видимо, является первоначальное присутствие определенного количества кислорода в растворе, а последующее его расходование, вероятно, происходит в ходе катализируемой основанием олефинирования по Петерсену, особенно характерной для вицинальных *транс*-гидроксисиланов [269-272]. Отсутствие подобного результата для случая с ДБУ мы связываем, прежде всего, с его малой нуклеофильностью.

Таким образом, вместо ожидаемого процесса эимеризации альдегида **84b** в присутствии ненуклеофильного основания ДБУ было обнаружено протекание стерео- и региоселективного «карбанион-енолятного» окисления, сопровождающееся сдвигом кратной связи в сопряжение с карбонильной функцией и приводящее к соответствующему γ -гидроксипроизводному.

Другим направлением исследований на этом этапе послужил подбор других защитных групп альтернативных *трет*-бутил(диметил)силильной. Здесь следует подчеркнуть, что нами подразумевалась последующее введение дополнительной функции в структуры монозащищенных диолов после хроматографического разделения с целью дальнейшего десилилирования. Основными критериями для выбора послужили такие условия постановки и снятия функциональных групп, которые не должны были бы затрагивать довольно чувствительный

аллилсилановый фрагмент. Таким образом варианты связанные с кислотным катализом и восстановлением были исключены. Кроме того, кислые условия введения защитной группы могли привести также к десилилированию исходных монозащищенных диолов. Типовая реакция введения в соединение **81b** бензильной группы, подходящей указанным критериям, протекала с невысокой конверсией при кипячении с избытком хлористого бензила и сопровождалась одновременным гидролизом TBS-защитной группы с образованием блока **92b**. В это же время, постановка тозильной защитной группы не увенчалась успехом, а мезилирование **81b** сопровождалось миграцией TBS-группы с образованием неразделимой в условиях колоночной хроматографии 5:6-смеси региоизомерных продуктов **93b+94b**. Дальнейшая обработка последних с тетрабутиламмонийфто-



а) $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{Cl}$, NaH, ТГФ, кипячение, 20 ч, 40 %; б) MsCl, Et_3N , CH_2Cl_2 , 0°C , 30 мин, 95 %; в) ТБАФ, ТГФ, 24°C , 4-5 ч; г) Ac_2O , Py, 24°C , 3 ч.

Схема 2.47

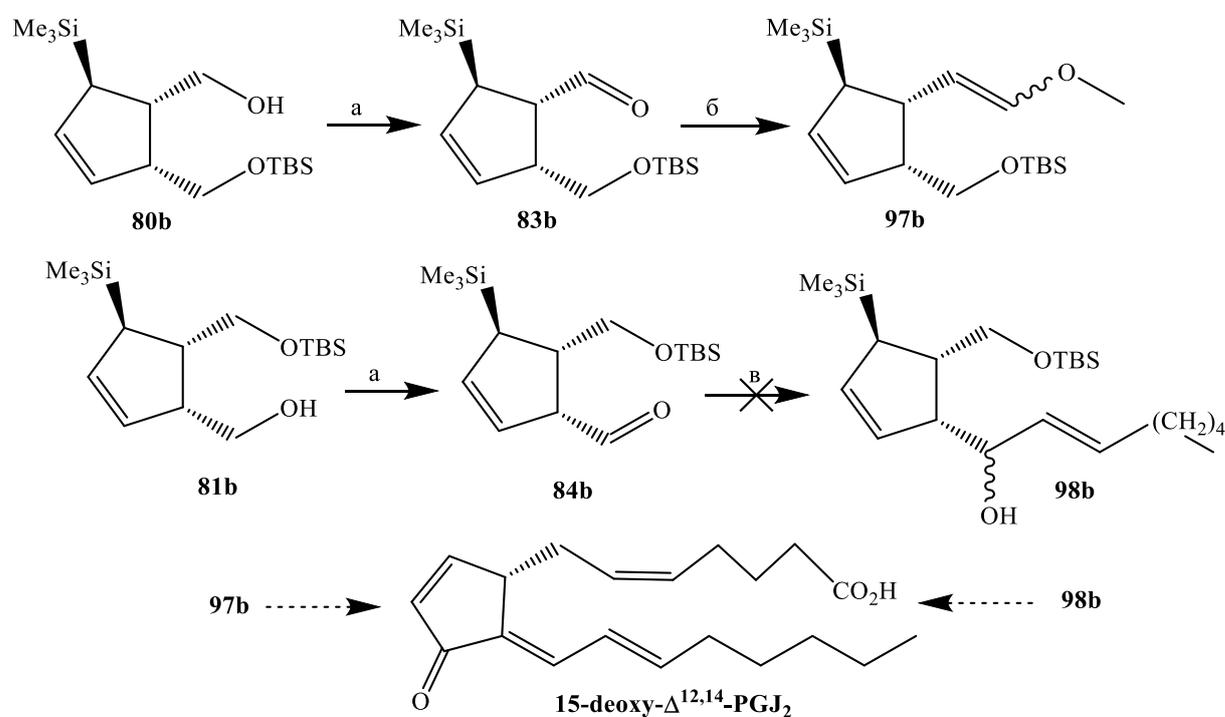
ридом (ТБАФ) приводила к энантиомеру ранее описанного тетрагидрофуранового производного **82b**. Также миграцией защитной группы сопровождалось и ацилирование, приводящее в итоге к неразделимой 1:1-смеси региоизомерных ацетатов **95b+96b** (схема 2.47) [253].

Таким образом, полученные результаты изученных вариаций защитных групп оказались малоперспективными для дальнейшего развития и силилированные диолы были выбраны в качестве ключевых синтетических блоков для дальнейшего построения боковых цепей в развитии подходов к биологически активным простаноидам.

Одноуглеродное удлинение боковых участков в рамках развития двухэтапной стратегии построения ненасыщенной α -цепи простагландинов. Представленные в предыдущем разделе результаты в определенной степени ограничивали свободу выбора синтонов для последующей работы. Тем не менее, несмотря на лабильность в условиях очистки колоночной хроматографии на силикагеле альдегидов **83b** и **84b**, получаемых из монозащищенных диолов **80b** и **81b**, было принято решение использовать их в дальнейших реакциях без предварительной подготовки.

Что касается конкретных синтетических перспектив рассматриваемых альдегидов, то в качестве первоочередной задачи был выбрана разработка способа получения 15-дезоксидельта^{12,14}-простагландина J₂. Основными причинами для этого послужил ряд обстоятельств: во-первых, высокая практическая значимость данного соединения для биомедицины и фармакологии и, во-вторых, относительная простота структуры, не требующая трансформации боковых фрагментов из исходной *цис*- в *транс*-взаимную ориентацию. Таким образом, альдегидная функция соединения **83b** была удобной для построения ненасыщенной α -цепи, однако, как уже упоминалось ранее, наиболее удобным вариантом представлялось двухэтапная стратегия. Первый этап требовал одноуглеродного удлинения, и он был успешно реализован аналогично представленной на схеме 41 реакцией Виттига с илидом из

метоксиметилидентрифенилфосфониевой соли с получением 5:1-смеси *E*- и *Z*-изомерных енолэфиров **97b** (схема 2.48) [253, 272, 273]. При этом наличие силильной защитной группы исключило возможное образование, как в случае с соединением **73b**, нежелательного лактола. Альдегид **84b**, в свою очередь, был испытан в реакции алкилирования с литиевым производным 1-*транс*-йодгептена. В типовых условиях реализации данного превращения нам не удалось осуществить данную трансформацию с сырым альдегидом и, учитывая отмеченную ранее лабильность данного соединения, его дальнейшее изучение было приостановлено.



а) оксалил хлорид, ДМСО, Et₃N, CH₂Cl₂, -78 °С, 1 ч; б) [Ph₃P⁺CH₂OCH₃]Cl⁻, NaHMDS, ТГФ, -78 °С, 3 ч, 81% (2 стадии); в) 1-*транс*-йодгептен, *n*-BuLi, ТГФ, -78 °С.

Схема 2.48

Енолэфир **97b**, согласно выбранной стратегии, представлял собой латентного гомолога альдегида **83b**, который был необходим для второй, завершающей стадии построения верхней цепи выбранного ранее целевого простагландина (схема 2.49). Однако, как уже было упомянуто, прямой переход к альдегиду **99b** кислотным гидролизом был невозможен, вследствие параллельно

протекающих процессов десилилирования и лактолизации (см. схему 2.42). Также безуспешным оказался двухступенчатый вариант с использованием N-бромсукцинимид и цинка, очевидно, из-за присутствия в молекуле достаточно активной аллилсилановой группы. Таким образом, итоговый выбор был сделан в пользу несколько нерационального, но, тем не менее, достаточно эффективного перехода через сложный эфир **100b** путем окисления действием пиридинийхлорхромата и последующего восстановления диизобутилалюминий гидридом. Ключевой альдегид после взаимодействия с илидом из фосфониевой соли бромпентановой кислоты гладко трансформировался в блок **101b**, содержащий в своей структуре необходимую α -цепь с требуемой Z-конфигурацией двойной связи [252].

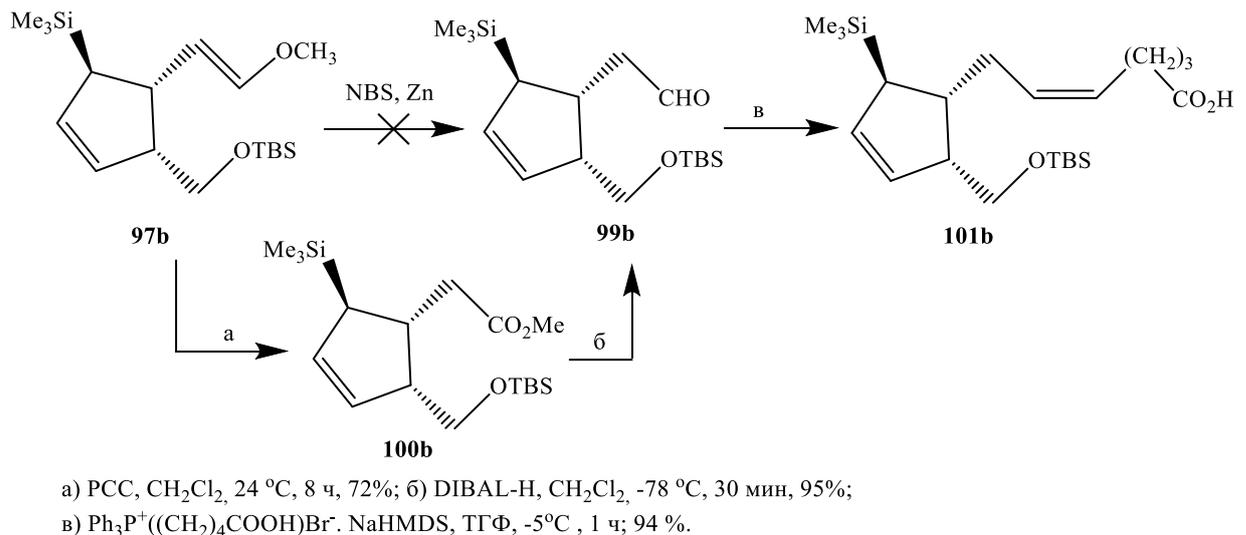


Схема 2.49

Таким образом, нами было осуществлено модельное построение верхней боковой цепи 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -простагландина J₂. Однако, здесь необходимо подчеркнуть, что непосредственное вовлечение блока **101b** в дальнейшие превращения было нецелесообразным ввиду необходимости использования реакции эпоксицирования, необходимой для формирования циклопентенонового остова – процесса не отличающегося избирательностью по отношению к ненасыщенным фрагментам. Тем не менее, нами был сделан необходимый задел

путем успешной реализации двухэтапной стратегии построения ненасыщенной α -цепи простагландинов.

Двухуглеродное удлинение боковых участков в перспективе выхода к карбацклиновому остову. Индуцируемое фторид-анионом циклопропанирование как новый вариант построения функционализированных бицикло[3.1.0]гекс-2-енов. Следующим вариантом расширения синтетического потенциала ключевых альдегидов **83b** и **84b** стала двухуглеродная гомологизация олефинированием по Хорнеру-Уодсворту-Эммонсу с фосфонатом **102** с получением соответствующих эфиров **103b** и **104b** в виде 1:9-смесей *Z/E*-изомеров (схема 2.50). Что касается применения полученных блоков **103b** и **104b**, то нами предполагался последующий синтез бициклов **105b** и **106b** путем внутримолекулярной реакции Мориты-Бейлиса-Хиллмана соответст-

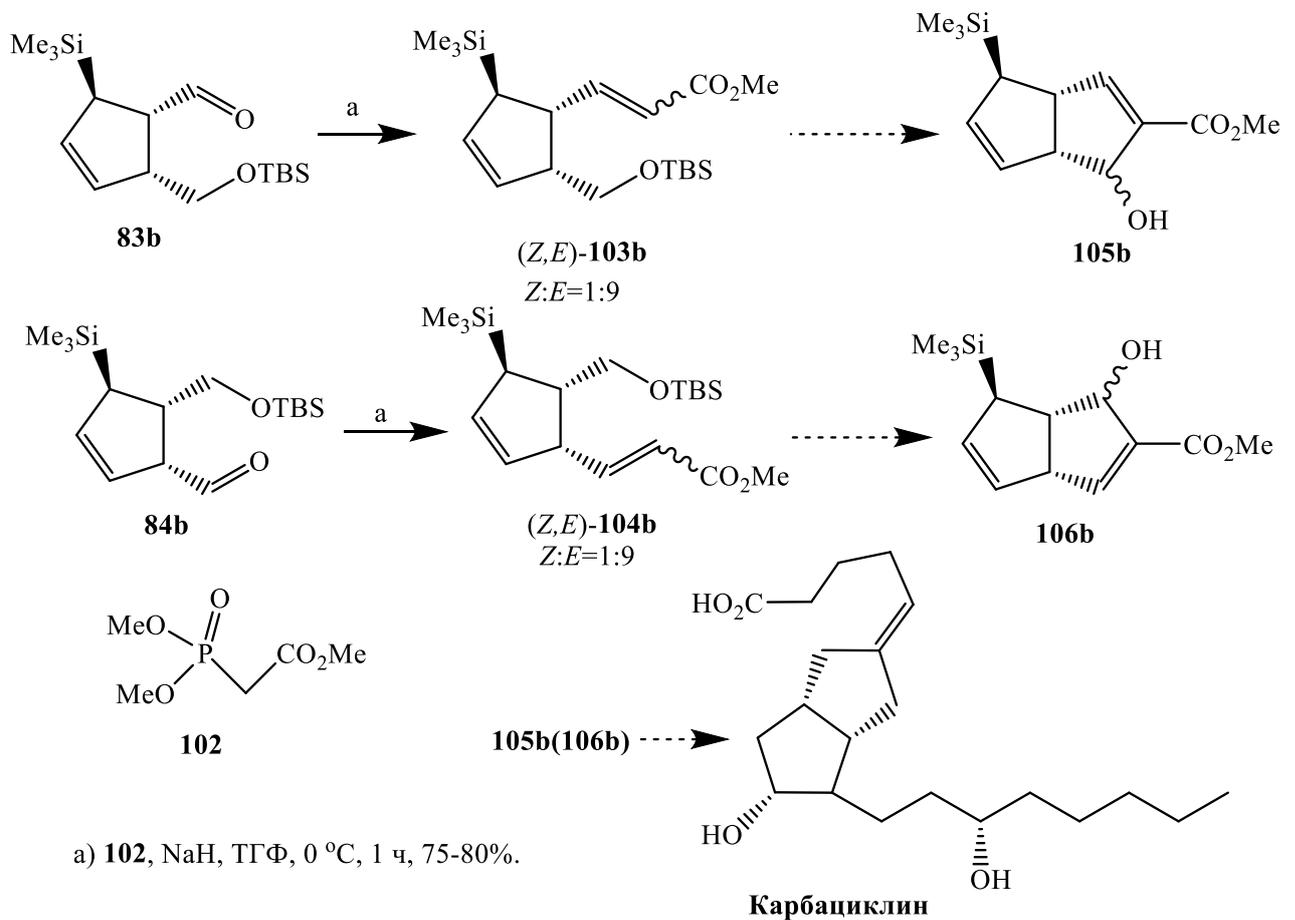


Схема 2.50

вующих альдегидов, образующихся после снятия защитных и окисления спиртовых групп. Соединения **105b** и **106b**, в свою очередь, представляют собой перспективные интермедиаты для развития подходов к практически значимому карбациклину и его аналогам.

Однако, попытка гидролиза силильной защитной группы эфира **103b** действием тетрабутиламмоний фторида (ТБАФ) в тетрагидрофуране вместо ожидаемого спирта приводила к бициклу **107b** с выходом 82% [250, 251, 253, 274]. Также необходимо отметить и то, что при введении в данное превращение индивидуальных изомеров *Z*-**103b** или *E*-**103b** получающиеся результаты были одинаковы. В это же время реакция региоизомерного аллилсилана **104b** с ТБАФ протекала с образованием неразделимой смеси продуктов и сопровождалась осмолением реакционной массы (схема 2.51).

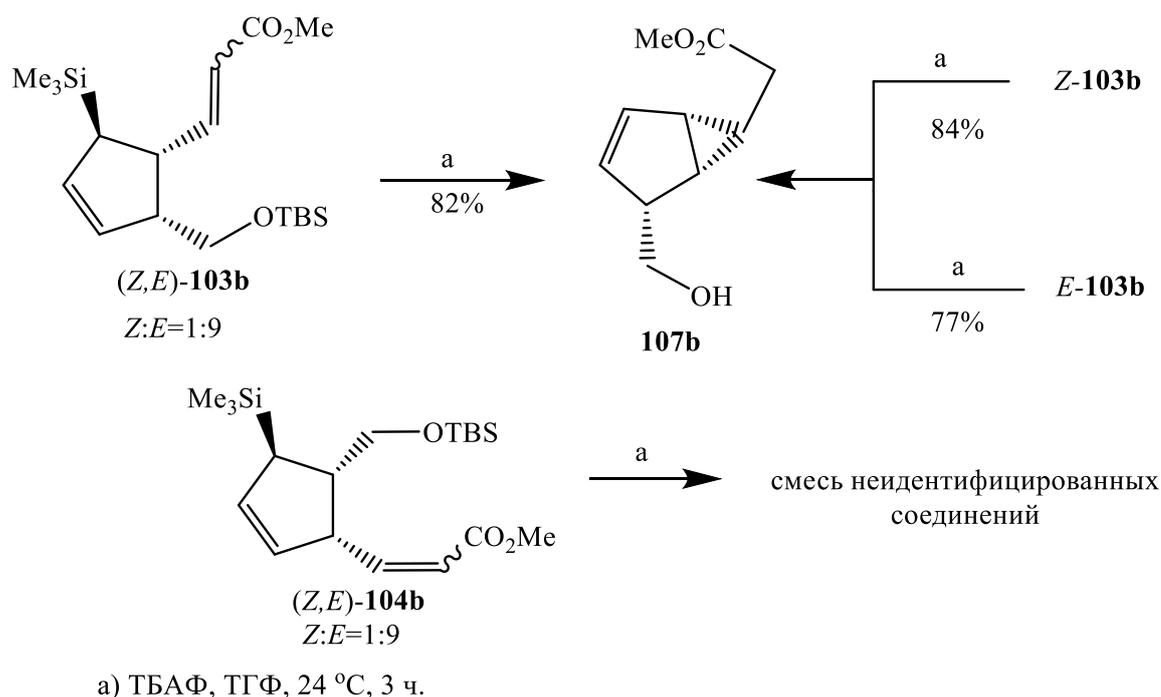


Схема 2.51

Что касается вероятного механизма наблюдаемого циклопропанирования, то, очевидно, оно реализуется при участии промежуточного аллилового аниона. Генерирование последних из аллилсиланов и их реакции с альдегидами были впервые описаны японскими авторами [275, 276]. В дальнейшем был представлен

внутримолекулярный вариант данного превращения, открывший выход к различным моно- и полициклическим производным [277, 278]. Обычно эти трансформации осуществляются при повышенных температурах, однако известны случаи альтернативной активации (бис-аллилсиланы [279], «пуш-пульный» вариант [280, 281]), когда реакции идут и в стандартных условиях.

Мы предположили, что в переходе **103b**→**107b** наличие в исходной структуре акрилатного фрагмента в пространственно благоприятном для циклизации расположении способствует протеканию циклопропанирования по «пуш-пульному» механизму (путь «а») (схема 2.52). В это же время, подобный

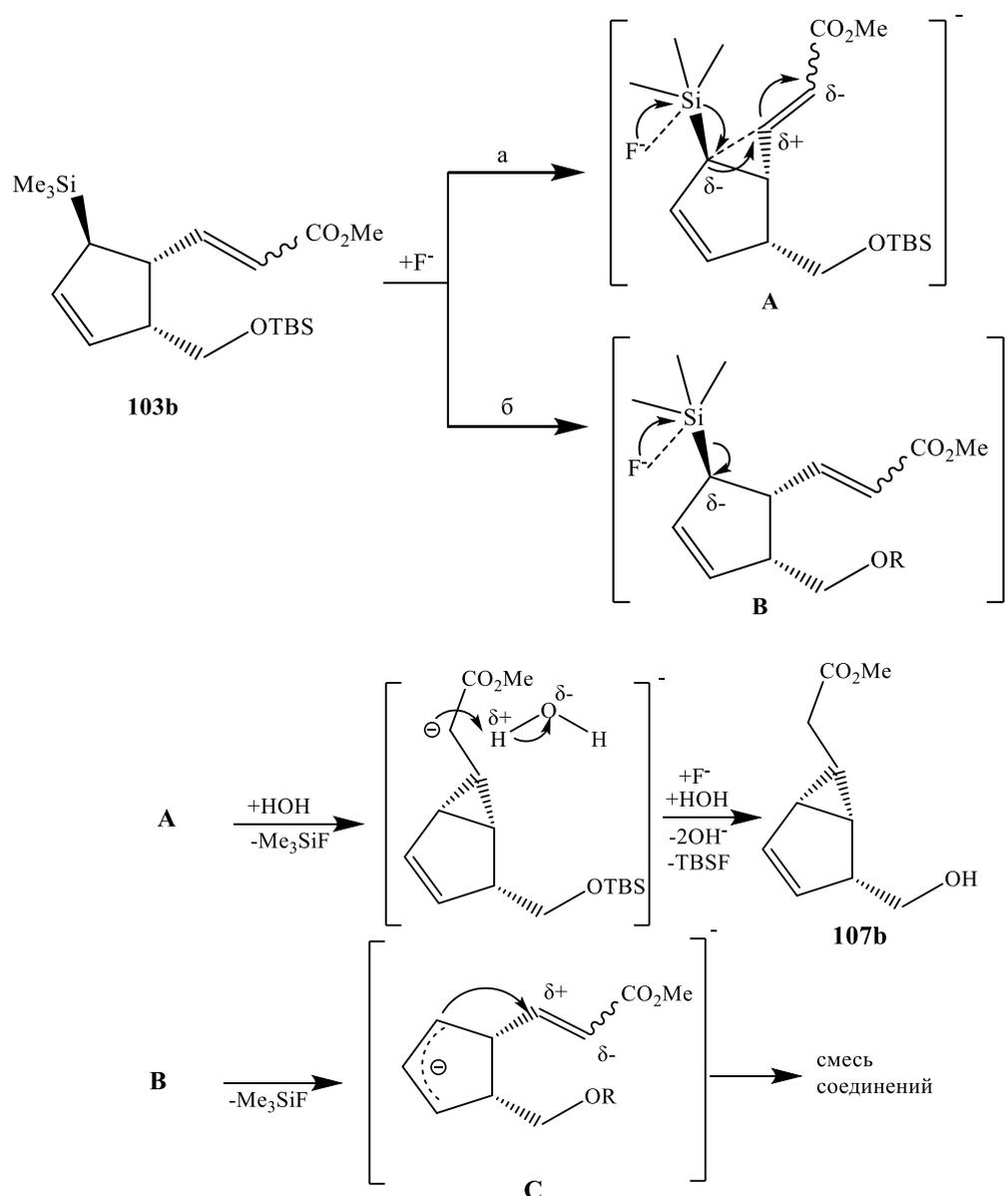


Схема 2.52

комплекс невозможен при использовании региоизомера **104b**. Кроме того, образование из **103b** исключительно соединения **107b** также указывает на согласованный механизм превращения, протекающий через промежуточное образование переходной структуры подобной **A**. В качестве альтернативного может выступать вариант ступенчатого превращения через интермедиат **B** (путь «б»). Образующийся в этом случае делокализованный карбанион **C** может стабилизироваться различными путями, например взаимодействием с водой (из раствора реагента ТБАФ) или в ходе аналогичной атаки алкена. Результатом данных процессов, очевидно, должно быть получение сложной смеси продуктов, как в случае с соединением **104b**, для которого реализация «пуш-пульного» варианта невозможна.

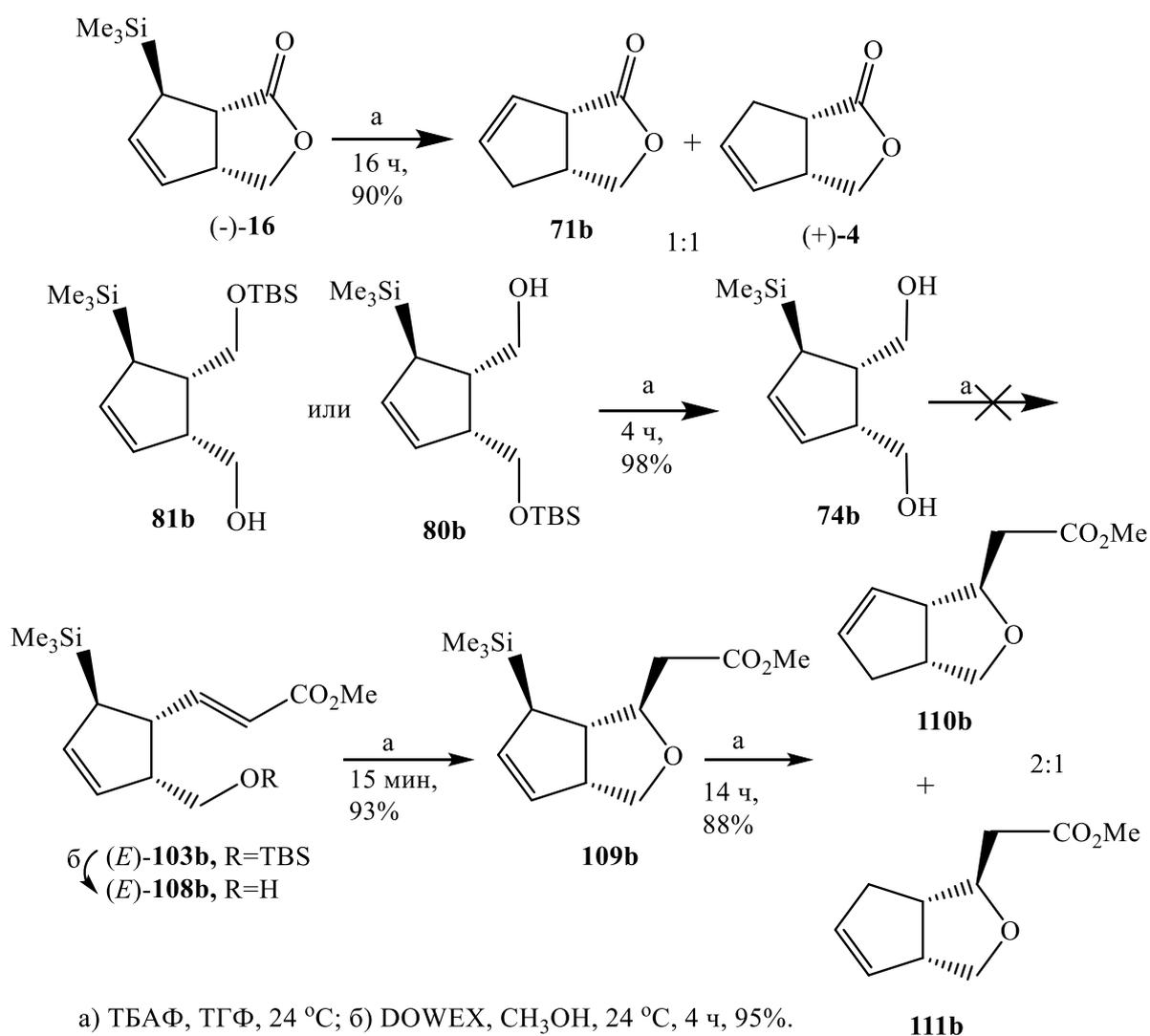


Схема 2.53

Далее, для определения степени влияния структуры на прочность связи углерод-кремний была проведена серия аналогичных экспериментов. Реакция лактона (-)-**16** с ТБАФ в тетрагидрофуране гладко протекала при комнатной температуре с образованием 1:1-смеси региоизомерных лактонов **71b** и (+)-**4** (схема 2.53). В тех же условиях спирты **80b** и **81b** приводили к диолу **74b**, который далее уже не изменялся. Спирт (*E*)-**108b**, который был получен в ходе гидролиза (*E*)-**103b** с ионообменными смолами DOWEX[®] в метаноле, при взаимодействии с ТБАФ быстро трансформировался в аддукт окса-Михаэля **109b**, а при дальнейшем более продолжительном выдерживании в смесь соединений **110b** и **111b**. Таким образом стало очевидно, что присутствие электронодефицитного ненасыщенного γ -углеродного атома приводит к ослаблению связи атомов углерода и кремния. В то же время, карбоциклизация незащищенного спирта (*E*)-**108b** является менее предпочтительной, чем оксоциклизация по Михаэлю.

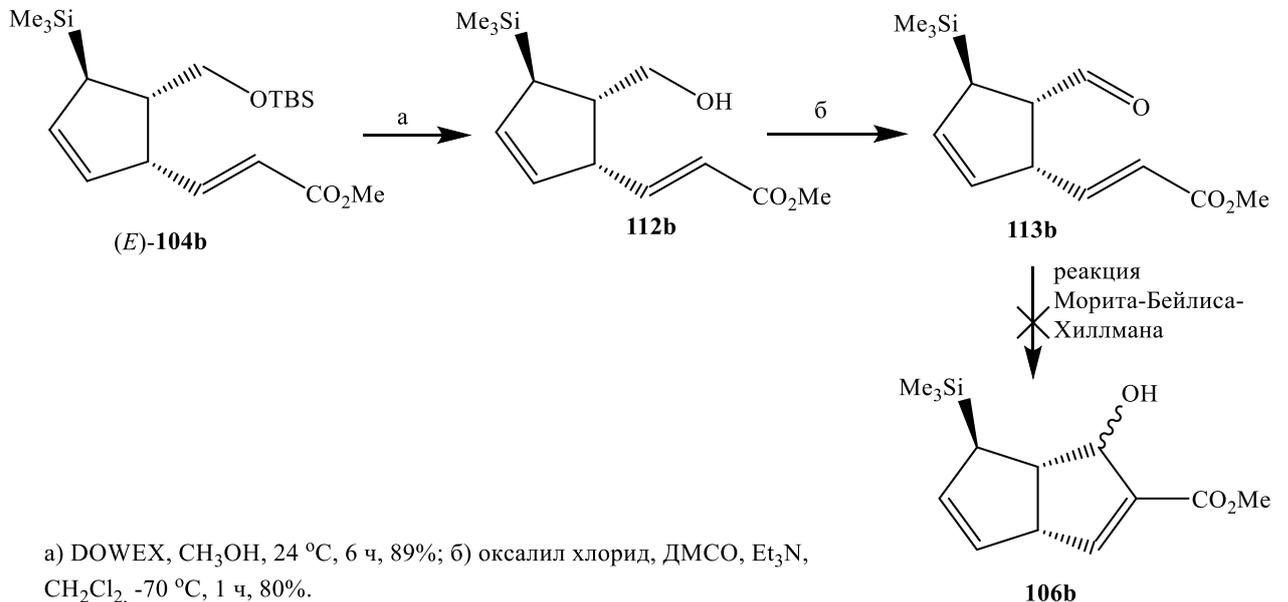


Схема 2.54

Что касается первоначальной идеи выхода к предшественникам карбациклинов, то вместо гидролиза силильной защитной группы действием ТБАФ для этой цели были использованы ионообменные смолы. Кроме того,

опираясь на предыдущий опыт, исходным соединением был выбран тот региоизомер, чья необходимая альдегидная функция располагалась в наибольшем удалении от двойной связи цикла. Однако, несмотря на успешное десилилирование (*E*)-**104b** в присутствии DOWEX® до спирта **112b** и его последующее окисление по Сверну с образованием требуемой карбонильной группы в **113b**, ожидаемой карбоциклизации в **106b** достичь не удалось. Различные вариации условий (активаторы: DABCO, NR₃, PR₃; растворители: метанол, ацетонитрил, толуол; температура: 0-80 °C; время: от 10 ч до нескольких дней) [282-284] были безуспешны, видимо, из-за стерических факторов затрудняющих доступ активатора к активированной двойной связи **113b** (схема 2.54).

Из-за отсутствия удовлетворительных результатов в синтезе предшественников карабациклина, мы сосредоточили свои усилия на определении подходящих методов для олефинирования ключевого альдегида **83b**. Одновременно с этим было запланировано подтвердить предлагаемый механизм обнаруженной индуцируемой фторид-анионом внутримолекулярной реакции циклопропанирования [151, 153]. Для этого был синтезирован ряд аллилсиланов с подходящими для карбоциклизации фрагментами, а силильная защитная группа была заменена на метоксиметильную, устойчивую к действию ТБАФ. Таким образом, монозащищенный диол **81b** трансформировали в альдегид **116b** посредством синтеза дезащищенного производного **114b**, гидролизом TBS-защитной группы и окислением по Сверну соединения **115b** (схема 2.55).

Необходимо отметить, что сам альдегид **116b** также соответствовал требуемым, согласно нашим представлениям, условиям для протекания реакции внутримолекулярного циклопропанирования. И, действительно, соединение **116b** в аналогичных условиях реакции с ТБАФ трансформировалось в 10:1-смесь продуктов циклопропанирования **117b** и протодесилилирования **118b**. Из-за нестабильности циклопропанола **117b** в условиях колоночной хроматографии, полученные соединения без выделения были ацилированы в стандартных условиях с итоговым получением соединений **119b** и **118b**. Возможно, что нали-

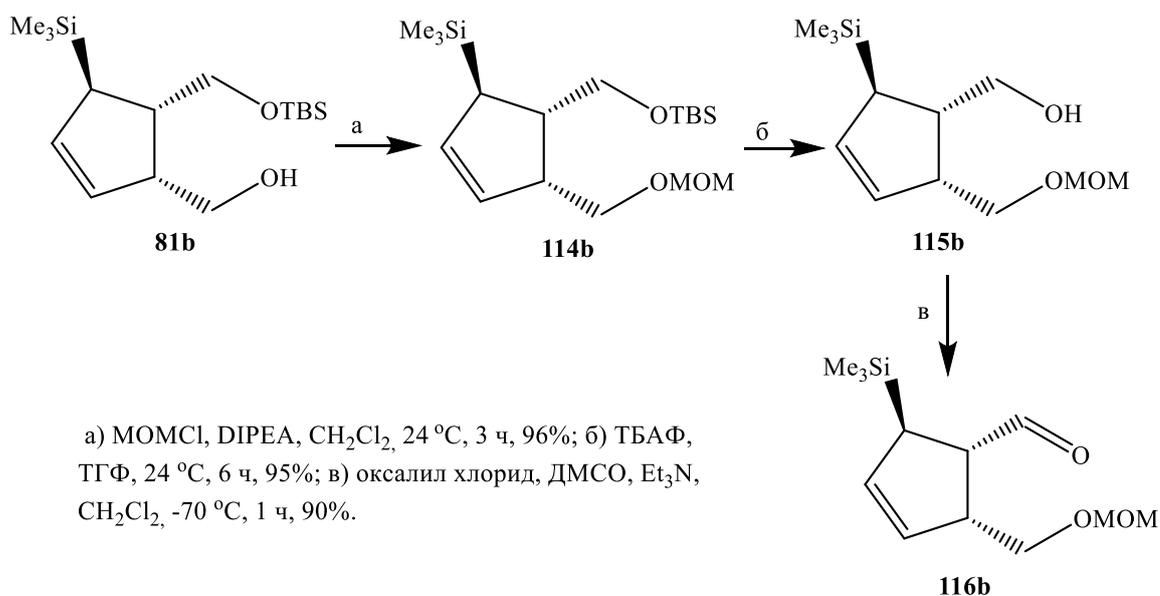
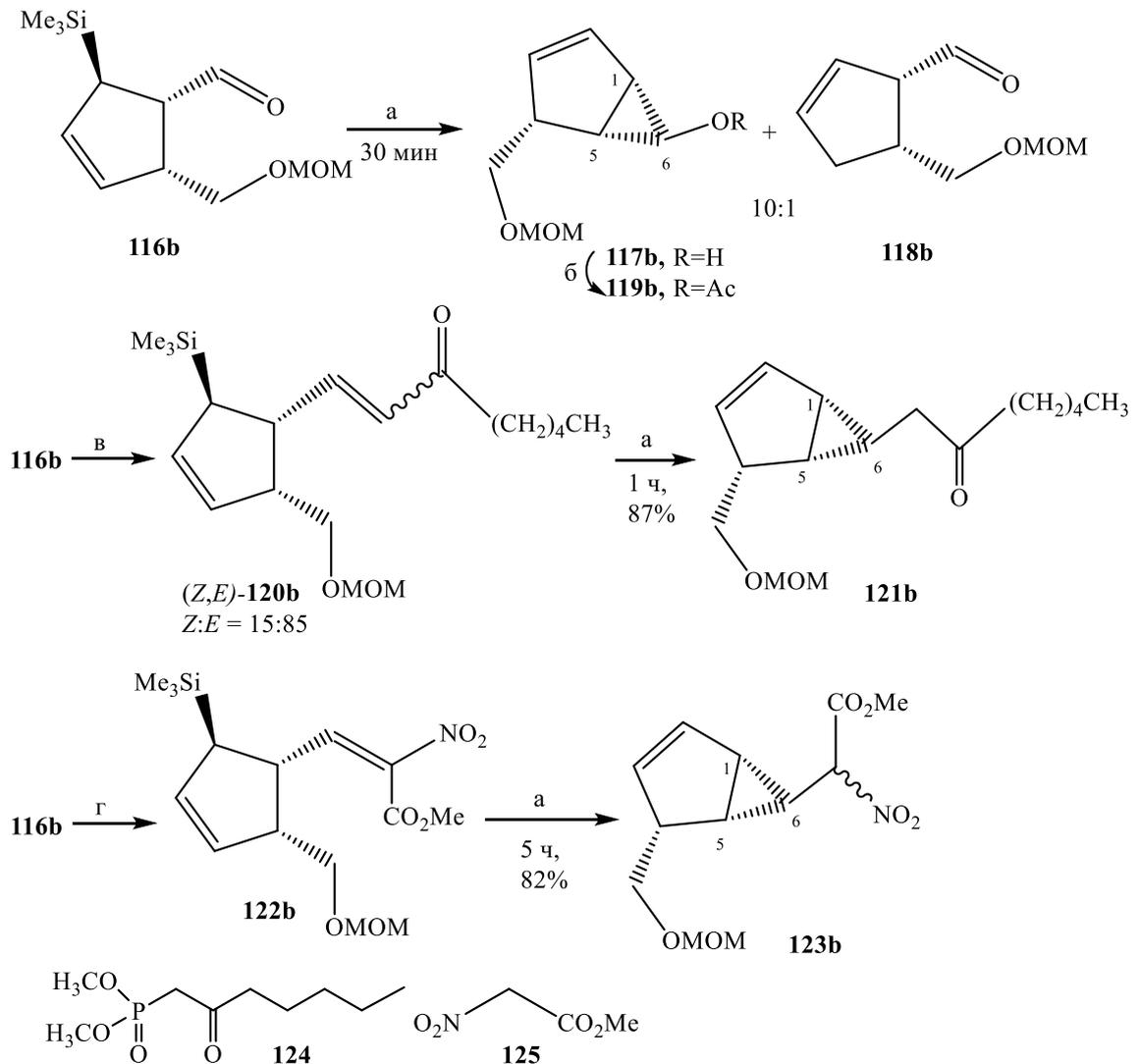


Схема 2.55

чие γ -альдегидной группы способствует частичному превращению **116b**→**118b** в соответствии с вариантом «б» через образование аллильного аниона **C** (см. схему 2.52). Что касается синтеза других подходящих соединений, то олефинированием **116b** по Хорнеру-Уодсворту-Эммонсу была получена 15:85-смесь *Z,E*-енонов **120b**, а конденсацией **116b** с метиловым эфиром нитроуксусной кислоты **125** было получено нитросоединение **122b**. Далее, при действии ТБАФ еноны **120b** трансформировались в производное циклопропана **121b**. Таким же образом была получена диастереомерная смесь **123b** из нитропроизводного **122b** (схема 2.56). По поводу стереохимии процесса отметим, что внутримолекулярное циклопропанирование под действием фторид-аниона протекает стереоселективно с образованием исключительно одного изомера с *транс*-ориентацией протона при атоме C(6) относительно протонов при C(5) и C(1), что подтверждается отсутствием NOE-взаимодействий протона C⁶H с C⁵H и C¹H в 2D-спектрах ЯМР.

Таким образом, в ходе выполнения этой части работы были успешно реализованы несколько вариантов олефинирования ключевого альдегида **83b**, а также описан новый вариант построения функционализированных бицикло[3.1.0]гекс-2-енов. Ключевым моментом последнего типа превращений является стерео- и региоселективное внутримолекулярное циклопропанирование

аллилсилана электронно-дефицитным ненасыщенным γ -углеродным атомом под действием фторид-аниона. Этот результат, очевидно, является перспективной синтетической находкой и вполне заслуживает дальнейшего более масштабного самостоятельного изучения.



а) ТБАФ, ТГФ, 24 °С; б) As_2O_3 , Ру, 24 °С, 3 ч, 86% (на 2 стадии); в) NaH, **124**, ТГФ, 6 ч, 93%; г) бета-аланин, **125**, MeOH, 5 °С, 1 день, 85%.

Схема 2.56

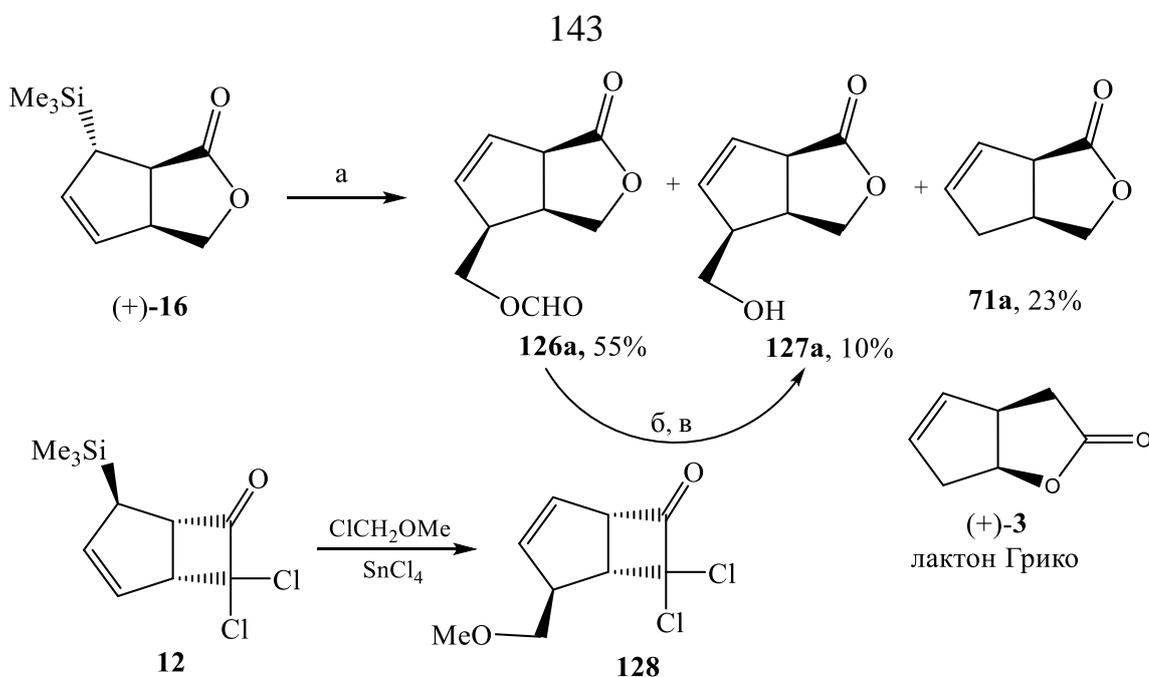
Окислительные трансформации двойной связи аллилсиланов.

Проведенные исследования позволили выбрать синтетически перспективные варианты трансформации лактонной части ключевых блоков **4**. Однако, наличие в структуре аллилсиланового фрагмента накладывало определенные ограничения

на использование полученных соединений. К этому можно отнести как неожиданную реакцию внутримолекулярного циклопропанирования, так и ограничения возможности работы с альдегидными группами в боковых частях в случае их сближенности с двойной связью цикла. Таким образом, следующим закономерным этапом стала работа по изучению функционализации аллилсилановой части. Здесь, как и в случае с несиллированными производными, наибольший интерес для нас представляли окислительные превращения, как открывающие доступ к максимально большому количеству практически значимых циклопентаноидов. При этом значительные усилия были приложены к изучению реакций Принса и эпоксидирования.

Особенности реакции Принса бициклических аллилсилановых лактонов.

Что касается реакции Принса, то она представляла для нас особый интерес: во-первых, в контексте сравнения с уже известными результатами данного превращения для лактона Грико и для стерео-и региоизомерных ему лактонов **4** и, во-вторых, как возможность выхода к тризамещенным хиральным циклопентанам введением заместителя электрофильным S_E2' -замещением силановой группы [270, 271]. Также, с одной стороны мы опасались возможного инициирования побочного процесса протодесилилирования в достаточно жестких типовых условиях протекания реакции Принса, но, с другой, рассчитывали на высокий стерео- и региоконтроль со стороны силановой группы. В ходе экспериментальной проверки, действительно, трансформация осуществлялась стереоспецифично и лишь с незначительным протеканием нежелательного процесса, приводя к итоговому образованию смеси соединений **126a+127a+71a**. Последняя в ходе дальнейших последовательных взаимодействий с метилатом натрия в метаноле и 10%-ной хлороводородной кислотой в тетрагидрофуране привела к спирту **127a** и, региоизомерному лактону Грико (+)-**3**, продукту протодесилилирования **71a** (схема 2.57) [285].

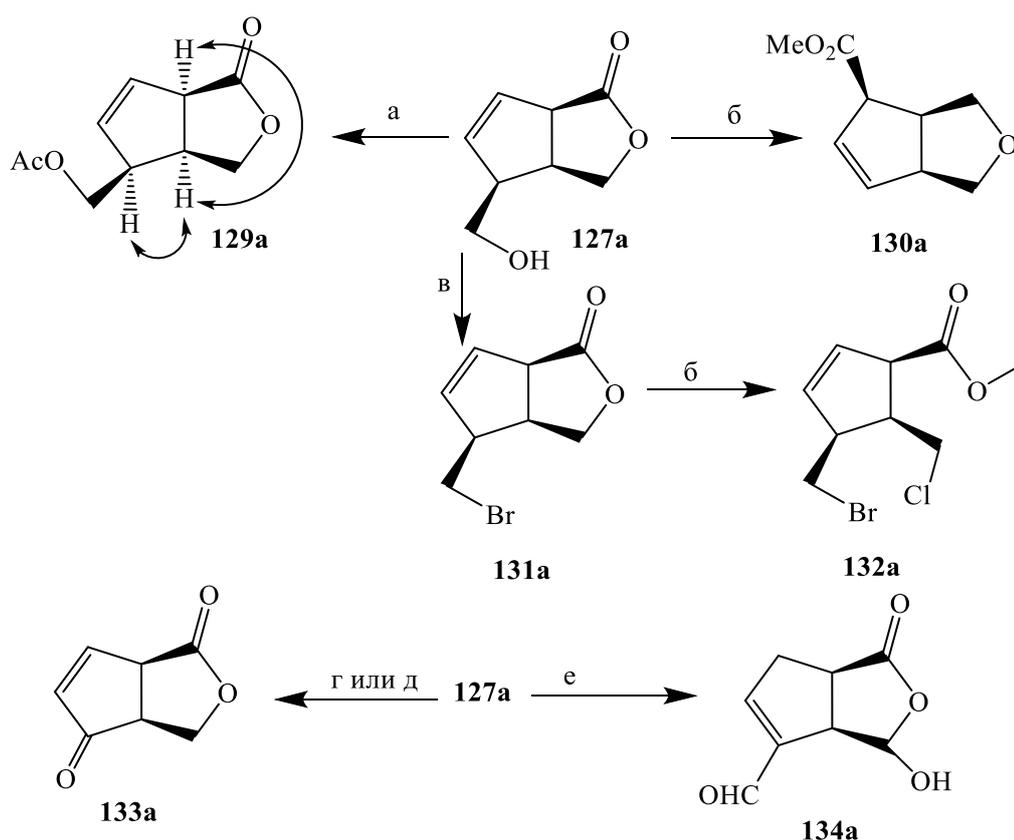


а) $(\text{CH}_2\text{O})_n$, HCO_2H , H_2SO_4 , кипячение, 2 ч; б) CH_3ONa , MeOH , 24 °С, 2 ч;
в) 10% HCl , ТГФ, 24 °С, 10 мин, 87% (3 стадии).

Схема 2.57

Что касается стереохимии изученного превращения, то результат оказался достаточно неожиданным, так как по аналогии с алкилированием по Фриделю-Крафтсу схожего с (+)-16 аллилсилана **12** [286] следовало бы ожидать атаку электрофила с выпуклой стороны бицикла (+)-16 с образованием соответствующего экзо-производного. Однако, в нашем случае происходит образование продуктов оксиметилирования в результате атаки $^+\text{CH}_2\text{OH}$ со стороны противоположной Me_3Si -группе и, вероятно, стереоселективность S_E2^- -замещения в (+)-16 и **12** зависит от условий реакции. Так, если в безводной среде промотируемая SnCl_4 реакция метоксиметилирования хлорметиловым эфиром протекает как *син*-присоединение по отношению к Me_3Si -группе при контроле структурой бицикла, то в реакции Принса (+)-16 при катализе минеральной кислотой влияние оказывает ориентация силановой группы, что приводит к *анти*-атаке $^+\text{CH}_2\text{OH}$ по отношению к ней. Следует отметить, что известны примеры подобных, протекающих по схеме *анти*-замещения, реакций бициклических аллилсиланов с дейтерированной трифторуксусной ($\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$) и *n*-толуолсульфоновой кислотами (*p*-TSA) [287, 288].

Что касается доказательства структуры **127a**, то она была подтверждена как данными NOESY-спектра его ацетата **129a**, так и химическим путем, когда при взаимодействии с метанольным HCl было получено производное тетрагидрофурана **130a**. Последнее обстоятельство привело к необходимости трансформации гидроксиметильной группы пространственно сближенной с лактонной частью. Для этого были изучены возможности вовлечения спирта **127a** в реакции окисления и бромирования. Реакция бромирования рассматривалась нами в контексте изучения кислотного расщепления лактонного кольца для избежания нежелательного процесса фуранообразования. В типовых условиях обработки реагентом Кори реакция гладко протекала с образованием соответствующего бромпроизводного **131a**, а последующее взаимодействие с метанольным хлороводородом привело к ожидаемому моноциклическому сме-

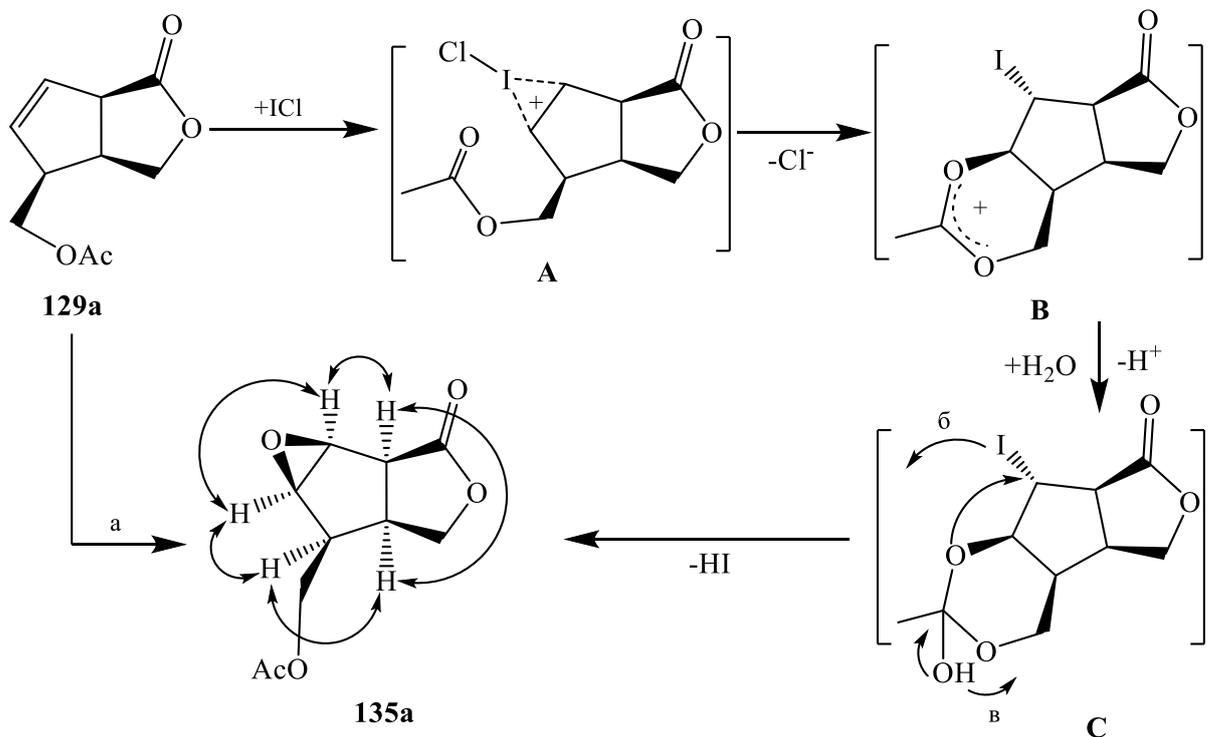


а) Ac_2O , Py, 24 °C, 3 ч, 95%; б) HCl-MeOH, -30 °C, 3 ч, 85%; в) CBr_4 , Ph_3P , CH_2Cl_2 , 0 °C, 3 ч, 89%; г) CrO_3 , H_2SO_4 , H_2O , ацетон, 24 °C, 4 ч, 48%; д) PCC, CH_2Cl_2 , 24 °C, 6 ч, 30%; е) $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, TEMPO, CH_2Cl_2 , 24 °C, 6 ч, 60%.

Схема 2.58

шанному галоидэфиру **132a** (схема 2.58).

Другим вариантом трансформации гидроксильной группы стали реакции окисления спирта **127a**. Однако, использование жестких реагентов (H_2CrO_4 , PCC) сопровождалось фрагментацией и приводило к енону **133a** с умеренными выходами, а в мягких условиях при TEMPO-катализируемом окислении йодбензолдиацетатом [289], в результате миграции двойной связи и C-H-окисления, был получен альдегид **134a** с выходом 60% (схема 58). Очевидной причиной нежелательных структурных трансформаций в ходе окисления было наличие двойной связи в цикле, что во всех случаях приводило к образованию сопряженной карбонильной функции. Далее была предпринята попытка вовлечения ненасыщенной связи в ацетате **129a** в реакцию йодлактонизации, индуцируемую йодоний-катионом при действии ICl [204], которая привела к эпоксилактону **135a** (схема 2.59).



а) ICl , MeCN, H_2O , 24 °C, 4 ч, 68%.

Схема 2.59

Данные NOESY-спектра указывают на *all-cis*-замещение вокруг циклопентанового кольца данного соединения, что свидетельствует в пользу следующего предполагаемого механизма этого необычного превращения. Определяющим фактором, вероятно, является участие соседней ацетатной группы 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 полуацеталю **C**. Далее, из **C** уход Γ (маршрут «б») или H^+ (маршрут «в») инициируют тандемный процесс образования эпоксида **135a**. Таким образом, в ходе изучения стерео- и региоселективной функционализации аллилсиланового фрагмента по Принсу, в итоге был получен ряд новых перспективных хиральных циклопентаноидов **127a** и **129a-135a** представляющих несомненный практический интерес для применения в разработке подходов к биоактивным соединениям.

Реакции эпоксидирования моноциклических и бициклических аллилсиланов. Переходя к рассмотрению реакции эпоксидирования необходимо отметить, что данное направление исследований изначально рассматривалось нами как одно из наиболее приоритетных для аллилсилановых производных по двум обстоятельствам: во-первых, наличие соседнего хирального атома углерода, связанного с достаточно объемной триметилсилильной группой и, во-вторых, получающиеся лабильные эпоксисиланы имеют склонность претерпевать катализируемую основаниями и кислотами Петерсон-типа фрагментацию с переносом двойной связи по *анти-S_E'*-механизму и итоговым образованием аллиловых спиртов [269, 290]. Иными словами, в результате данного превращения мы ожидали региоспецифичное и стереоселективное введение гидроксильной группы в циклопентеновый остов. Таким образом, в перспективе это обеспечивало выход к ряду биоактивных циклопентенонов, а, кроме того, смещение двойной связи позволяло переходить к изучению функционализации нижнего бокового гидроксиметильного фрагмента без опасности нежелательных трансформаций из-за возможного сопряжения в ходе таутомерных переходов.

Также, подразумевая в качестве главной цели реализацию полного синтеза 15-дезоксиде- $\Delta^{12,14}$ -простагландина J₂, мы понимали, что провести подобную «рокировку» двойной связи имелась лишь одна возможность. Это обстоятельство имело ключевое значение при построении боковых цепей, так как близость двойной связи цикла к их центрам, в случае их превращений, очевидно, негативно влияло на стабильность всей структуры в целом. В связи с этим было проведено достаточно масштабное исследование по изучению реакций эпоксициклирования не только самих лактонов **16**, но и других как би-, так и моноциклических производных.

Особенности эпоксициклирования бициклических аллилсиланов.

Наибольшую стереоселективность реакции эпоксициклирования мы ожидали увидеть для хиральных субстратов, имеющих напряженную бициклическую структуру. Несмотря на то, что в структурах целевых циклопентенонов пространственная конфигурация образующейся аллильной спиртовой функции не имела значения, тем не менее, она всё же имела потенциальную возможность влияния на ход превращений, не подразумевающих её прямого участия. В качестве первых кандидатов были взяты сами лактоны **16**. Выбор в качестве эпоксициклирующего агента *мета*-хлорнадбензойной кислоты, в свою очередь, был обусловлен не столько её большей изученностью для данного рода превращений, сколько довольно большим размером, способным оказывать дополнительное пространственное влияние, а также относительно легкой доступностью этого реагента. В результате типового превращения лактоны **16** стереоспецифично приводили к лабильным эпоксидам **136a** и **136b**, которые постепенно трансформировались в аллиловые спирты **137a** и **137b** как в условиях самой реакции, так и при очистке колоночной хроматографией на силикагеле. Поэтому сырые эпоксиды без выделения подвергались кислотной обработке, приводящей к быстрой фрагментации с итоговым получением целевых несилилированных производных (схема 2.60) [195, 196]. Кроме того, мы оценили возможности трансформации аллильного спиртового фрагмента в еноновый путем окисления

соединения **137a** реагентом Десса-Мартина, которое с хорошим выходом привело к ожидаемому циклопентенону **133a** [253, 254]. Касательно наблюдаемой стереоспецифичности процесса эпексидирования необходимо подчеркнуть, что такая исключительно высокая селективность оказалась достаточно неожиданной. Для нас данный факт недостаточно обосновывался лишь стерическими взаимодействиями молекулы реагента и триметилсилильной группой и, в качестве дополнительного фактора, мы предположили наличие внутримолекулярного координирующего действия со стороны сложноэфирного фрагмента.

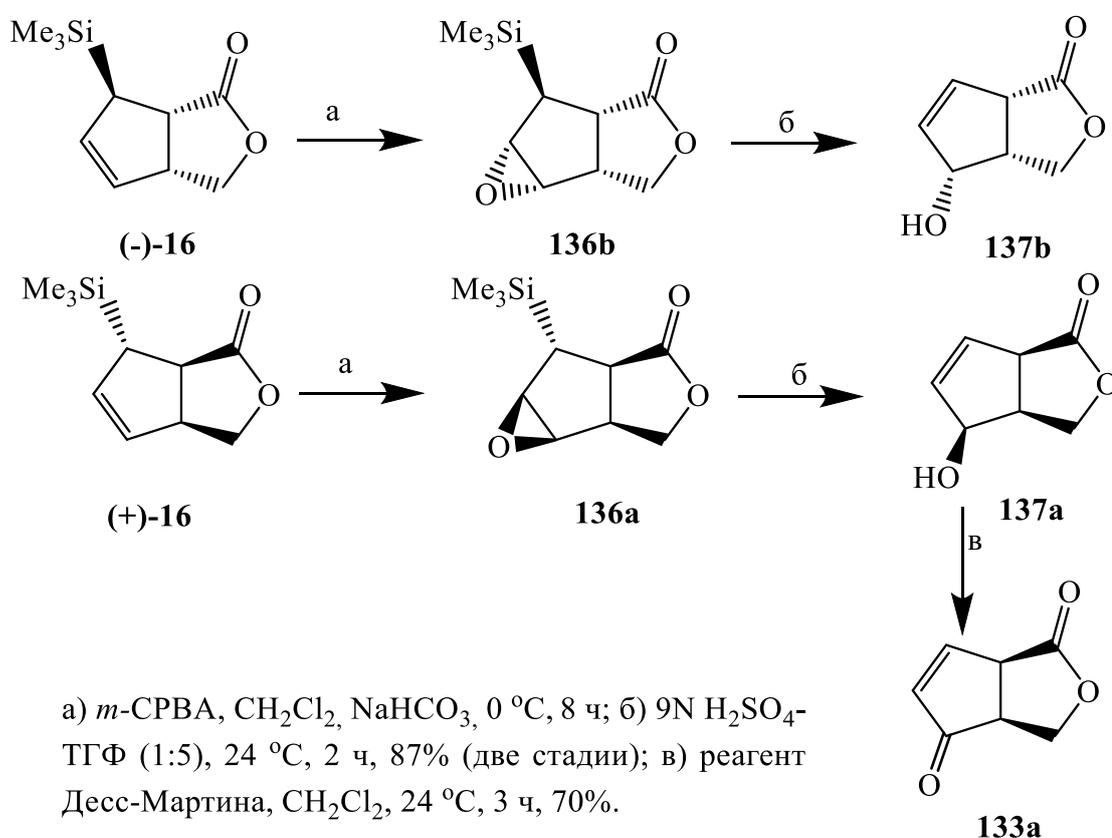
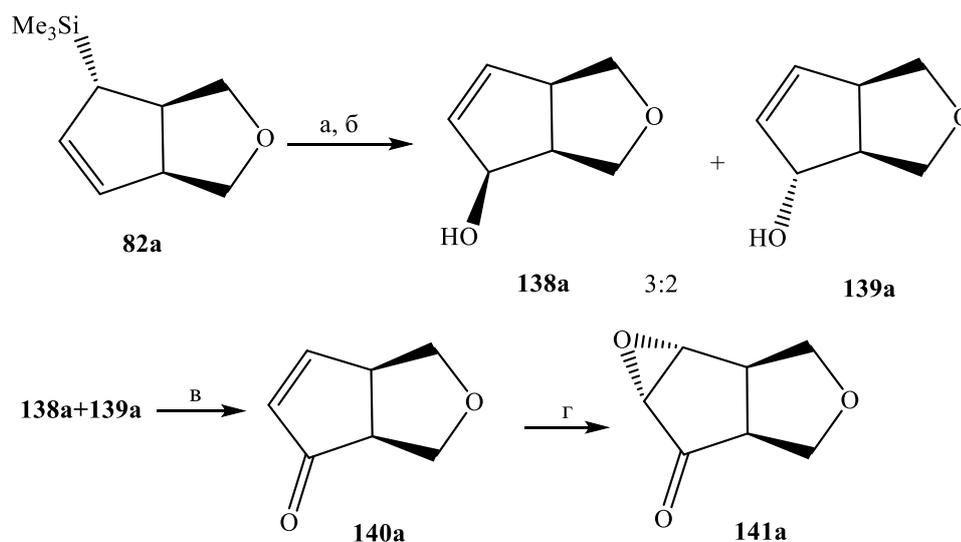


Схема 2.60

Для оценки влияния сложноэфирной группы лактонного цикла на стереохимический результат эпексидирования аллилсиланового фрагмента хорошо подходило ранее описанное бициклическое тетрагидрофурановое производное **82a**. Однако, попытки его окисления как *m*-хлорнадбензойной, так и надуксусной и надщевелевой кислотами сопровождались образованием сложной смеси неразделимых соединений. Вероятной причиной этого послужило наличие

лабильной в кислых условиях простой эфирной связи и для нивелирования этого фактора, в качестве альтернативного оксидирующего агента, было решено использовать *in situ* генерируемый диметилдиоксиран (DMDO). В этом случае окисление соединения **82a** с умеренной стереоселективностью приводило к 3:2-смеси аллиловых спиртов **138a** и **139a**, легкоразделяемых в условиях простой колоночной хроматографии на силикагеле (схема 2.61). Окисление этих соединений как в индивидуальном виде, так и виде смеси реагентом Десса-Мартина приводило с хорошим выходом к циклопентенону **140a**. В рамках расширения синтетического потенциала последнего, его сопряженная двойная связь была также оксидирована гидроперекисью *трет*-бутила при катализе ДБУ с получением перспективного эпоксипроизводного **141a**, представляющего самостоятельный синтетический интерес как базис для разработки подходов к



а) KHSO_5 , ацетон, вода, NaHCO_3 , от 0 °С до 24 °С; б) SiO_2 , 70% (две стадии); в) реагент Десс-Мартина, CH_2Cl_2 , 24 °С, 3 ч, 70%; г) ГПТБ, ДБУ, CH_2Cl_2 , 24 °С, 3 ч, 63%.

Схема 2.61

широкому ряду природных соединений: полиэфирного антибиотика иономицина [291, 292], ионофоров Лазалосида [293] и Нонактина [294], поликетидов ацетогенинового ряда [295] и др. [296].

Что касается стереохимии эпоксицирования соединения **82a**, то пространственные конфигурации диастереомерных спиртов **138a** и **139a** определены на основании данных NOE спектров ЯМР, где сильные взаимодействия протонов при атомах C(4) и C(3a) обнаруживаются как для *эндо*-изомера **138a**, так и в случае *экзо*-**139a** между 4^{β} -H и 3^{β} -H соответственно. Характеристичными также являются вицинальные КССВ протонов при углеродах C(4) и C(3a): для **138a** ${}^3J_{4,3a} = 7.8$ Гц и для **139a** ${}^3J_{4,3a} = 2.0$ Гц (рис. 2.7).

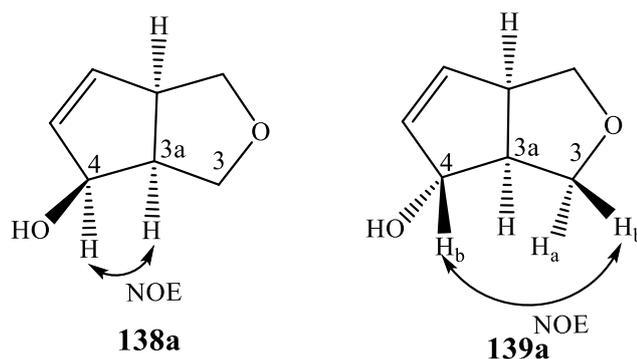


Рисунок 2.7 – Корреляционные взаимодействия в спектрах соединений **138a** и **139a**

Таким образом, эпоксицирование тетрагидрофуранового производного **82a** DMDO характеризовалось небольшой селективностью, что явно свидетельствовало о слабой координации молекулы окислителя со стороны простогоэфирной связи или полной ее отсутствии. Кроме того, благодаря меньшим размерам молекулы диметилдиоксирана по сравнению с *мета*-хлорнадбензойной кислотой, эпоксицирование протекало заметно быстрее и без образования побочных продуктов. Что касается координирующей способности пероксидной группы γ -лактонным фрагментом, то это предположение решено было проверить на гомологичном δ -лактоне **142b**. Последний достаточно неожиданно получался при попытке мягкого кислотного гидролиза силильной защитной группы соединения **100b** с участием ионнообменных смол DOWEX+Amberlyst в метаноле (схема 62). Эпоксицирование аллилсилана **142b** диметилдиоксираном и последующая очистка на силикагеле приводили к индивидуальным эписмерам **143b** соотношением изомеров *эндо/экзо* = 3:1. Следует отметить то, что подобный

стереохимический результат был ожидаем и подтвердил наличие координирующего влияния сложноэфирной группы, хотя и ослабленного вследствие большей удаленности от двойной связи. Далее, эта смесь была окислена до бициклического енона **144b**, который был трансформирован в гомоаналог циклосаркомицина **145b**, обладающий антираковыми и антибиотическими свойствами [253, 273, 297]. Кроме того, нас заинтересовала возможность получения на его основе экзометилиденциклопентенона **146b**, представляющего собой простейшего представителя ряда биоактивных кросс-сопряженных простанаидов, обладающих противораковыми свойствами [298]. Однако попытка кислотного расщепления лактонного цикла действием метанольного хлористого водорода приводила лишь к осомолению реакционной массы, вероятно, из-за нестабильности енонового фрагмента в кислой среде. Тем не менее, были проведены предварительные биоиспытания на цитотоксичность

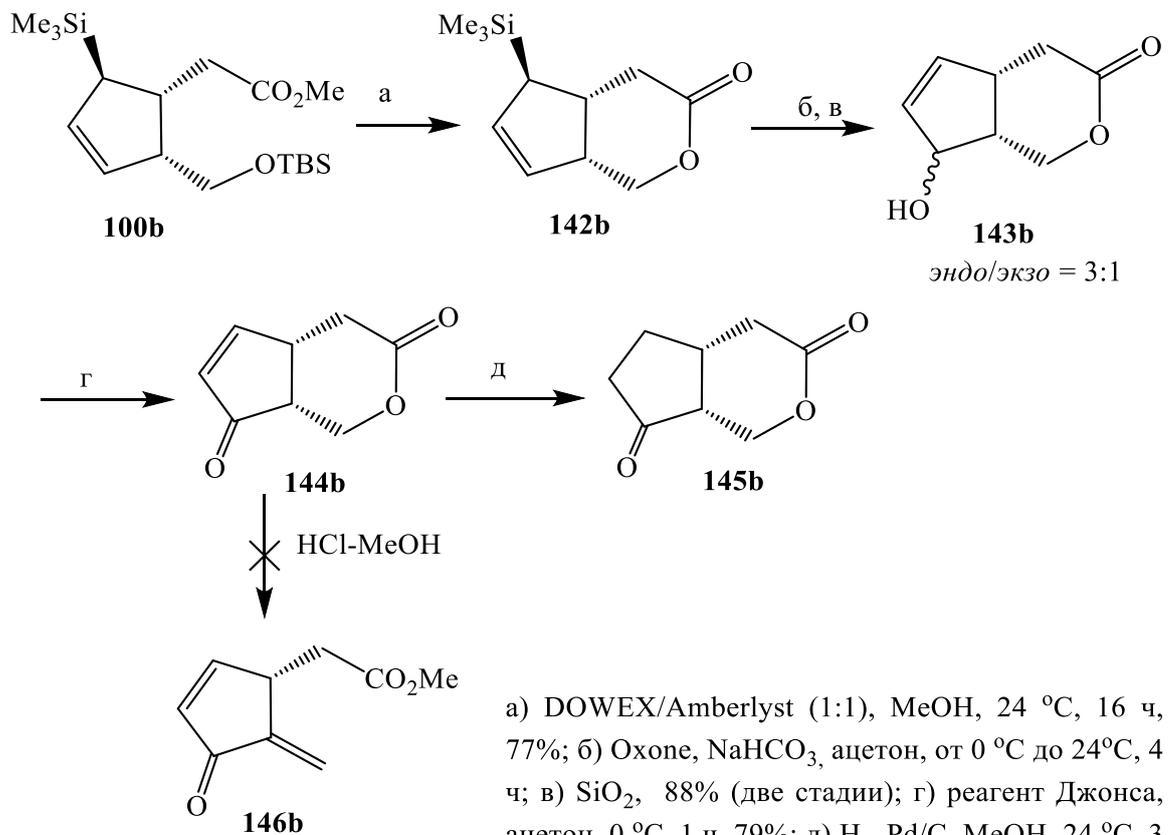


Схема 2.62

самого лактона **144b** [273, 310], которые продемонстрировали его активность (IC₅₀, мкМ) по отношению к линиям раковых клеток MCF (30.14) и SH-SY5Y (21.30) сравнимую с показателями общей цитотоксичности НЕК293 (25.84), что указывает на перспективность дальнейшего поиска подобных структур, содержащих циклопентеноновый фрагмент.

Таким образом, в ходе изучения эпоксицирования бициклических аллилсиланов, нами был получен ряд важных результатов. Во-первых, была оценена возможность использования в качестве эпоксилирующих агентов *m*-хлорнадбензойной кислоты и диметилдиоксирана *in situ*. Во-вторых, были определены стереохимические факторы реакции: отталкивающий со стороны триметилсилильной группы и координирующий со стороны сложноэфирного фрагмента, наиболее явно проявляющихся в случае бициклических γ -лактонов, приводя к стереоспецифичному образованию *эндо*-эпоксидов. Также результатом этой части работы явился синтез ряда перспективных бициклических циклопентаноидов, например тетрагидрофурановые производные или гомоциклосаркомицин. Однако, для рассмотрения возможности синтеза более сложных соединений, требующих наращивания боковых частей, необходим был переход к моноциклическим производным. Кроме того, двойная связь в цикле, в зависимости от своего расположения оказывала влияние на результаты превращений боковых участков. В связи с этим, «рокировка» двойной связи при переходе аллилсилан→аллиловый спирт представлялась наиболее целесообразной после одноуглеродного удлинения верхнего бокового участка.

Особенности эпоксицирования моноциклических аллилсиланов.

Несмотря на положительные результаты, полученные при изучении эпоксицирования ряда бициклических аллилсиланов, появление аллильного спиртового или енонового фрагмента на таком раннем этапе накладывало серьезные ограничения на возможность дальнейшей работы с другими частями циклопентанового остова, что представлялось особенно важным в рамках работ по многостадийному направленному синтезу биоактивных циклопентаноидов.

Здесь, более правильным являлось осуществление эпоксирирования моноциклических соединений с необходимым образом подготовленными боковыми фрагментами. Подтверждением этого служил тот же синтез гомциклосаркомицина **145b**, осуществленный после гомологизации лактонной части через моноциклическое производное. Таким образом, в качестве подходящих субстратов решено было выбрать соединения полученные кислотным и восстановительным расщеплениями лактонного цикла.

Эпоксирирование продукта кислотного расщепления лактонного цикла.

Синтез метилового эфира (+)-дидезметилметиленомиицина А. Ярким примером синтетической перспективности моноциклических аллилсиланов также может послужить короткий синтез аналога циклопентенонового антибиотика метиленомиицина А, осуществленный нами в ходе изучения эпоксирирования соединения **70b** – продукта кислотного расщепления лактонного цикла блока (-)-**16**. Сам метиленомиицин А, выделенный из сред ферментаций бактерий *Streptomyces*, привлекает внимание функциональной нагруженностью структуры и наличием нескольких электрофильных центров [299] и проявляет активность против грамм-положительных и грамм-отрицательных бактерий, а также эффективен против легочной карциномы Льюиса у мышей [300, 301]. Как известно, биологическая активность подобных данному соединению кросс-сопряженных структур связана с их способностью к ковалентному связыванию с SH- и NH₂-группами белков-мишеней [302]. Мы предположили, что присутствующие в структуре метиленомиицина А вицинальные метильные группы могут заметно заслонять и ослаблять активированный карбонилем электрофильный оксирановый фрагмент молекулы и решили синтезировать, вероятно, более активный, за счет уменьшения стерической нагруженности, дидезметильный аналог **147b** (схема 2.63). Также, в отличие от метиленомиицина А, в соединении **147b** исключен и положительный индуктивный эффект метильных групп понижающих акцепторные свойства другого экзометиленового электрофильного центра. Кроме того, моноциклический аллилсилан **70b** хорошо

подходил для изучения возможностей трансформации силанового фрагмента в аллильный спиртовой и, далее, в циклопентенон. Согласно ретросинтетической схеме переход планировался быть осуществленным в несколько простых стадий, включающих в себя эпексидирование/фрагментацию, эпексидирование, окисление и дегидрогалогенирование.

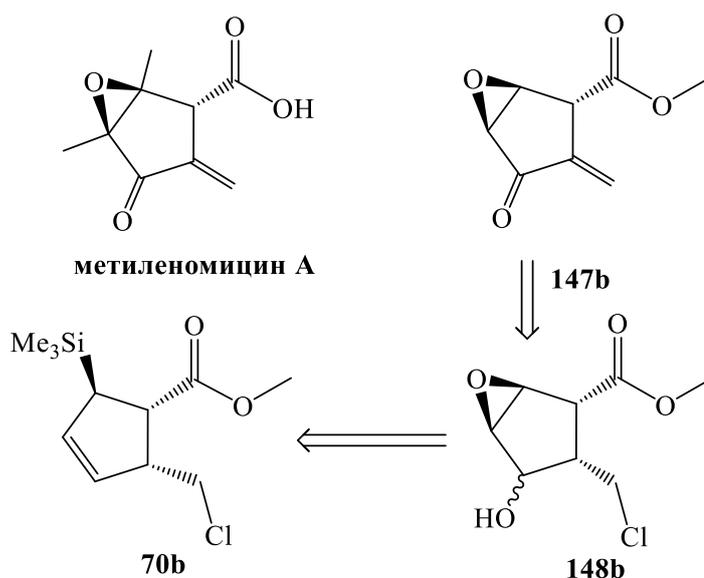
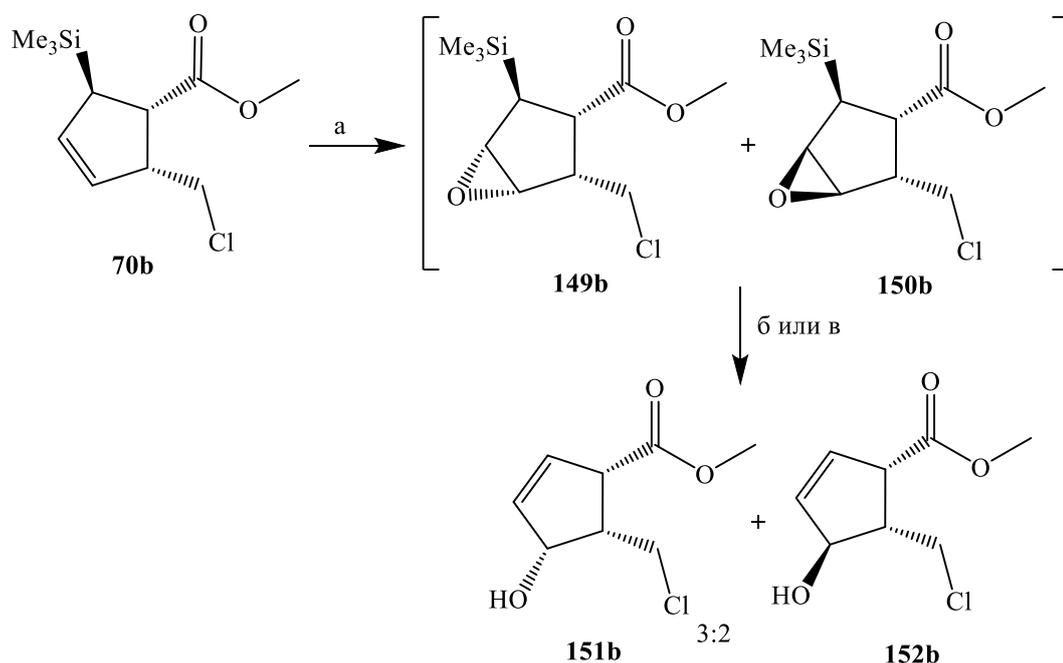


Схема 2.63

При реализации синтеза соединения **147b** эпексидирование **70b** осуществляли *m*-хлорнадбензойной кислотой, ожидая, согласно нашим предположениям, дополнительного координирующего контроля со стороны сложноэфирной группы и, следовательно, высокой стереоселективности превращения. Однако, при контроле за ходом реакции методом ТСХ, реакция протекала быстро (1 ч) с образованием смеси малостабильных эпексидов **149b** и **150b**. Дальнейшее выдерживание реакционной смеси в этих же условиях показывало полную конверсию *эндо*-изомера **149b** в спирт **151b** в течении 12 часов, а в случае другой аналогичной пары производных **150b** и **152b** лишь за двое суток. Эти различия подтверждают хорошо известные данные о большей легкости фрагментации в случае *транс*-расположения силильной группы к оксирановому циклу. Здесь необходимо отметить и то, что устойчивость этих производных оказалась несколько большей, чем полученных из бициклических

аллилсиланов. Так, кислотности силикагеля при хроматографической очистке было недостаточно для их фрагментации, а стандартная обработка серной кислотой протекала хотя и достаточно быстро, но сопровождалась образованием побочных соединений помимо основных эпимерных аллиловых спиртов **151b** и **152b**. Удовлетворительные результаты были достигнуты при использовании более мягких условий катализа *p*-толуолсульфонатом пиридиния (*p*-PTS), которые с высоким выходом приводили к 3:2-смеси целевых соединений (схема 2.64).



а) *m*-CPBA, CH₂Cl₂, от 0 °С до 24 °С, 1 ч; б) 9N H₂SO₄, диоксан, 24 °С, 3 ч, 40%; в) диоксан, вода, *p*-PTS, 6 ч, 24 °С, 87%.

Схема 2.64

Позднее нам удалось оптимизировать условия перехода **70b**→**151b**+**152b** путем добавления этого катализатора непосредственно при эпоксирировании. Что касается стереохимического результата, то снижение ожидаемой селективности, вероятно, обусловлено отталкивающим эффектом атома хлора, затрудняющим подход окислителя с этой же стороны молекулы. Что касается установления абсолютной конфигурации полученных эпимерных спиртов **151b** и **152b**, то, помимо косвенных доказательств в виде ожидаемой стереоселективности и различий в стабильности получаемых промежуточных эпоксидов, также были

получены подтверждающие данные спектров ЯМР. Так, сигналы атомов углерода C(4) и C(5) изомера **151b** из-за эффекта стерического сжатия являются более сильнополюсными (рис. 8).

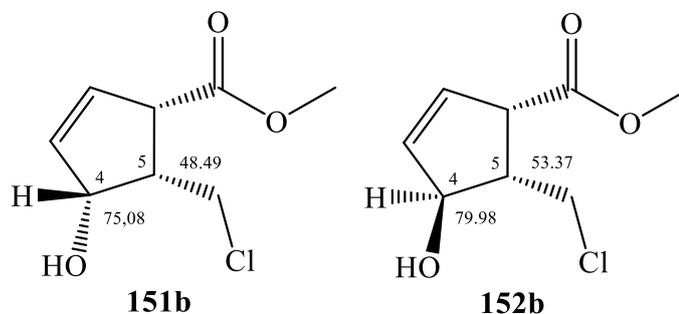
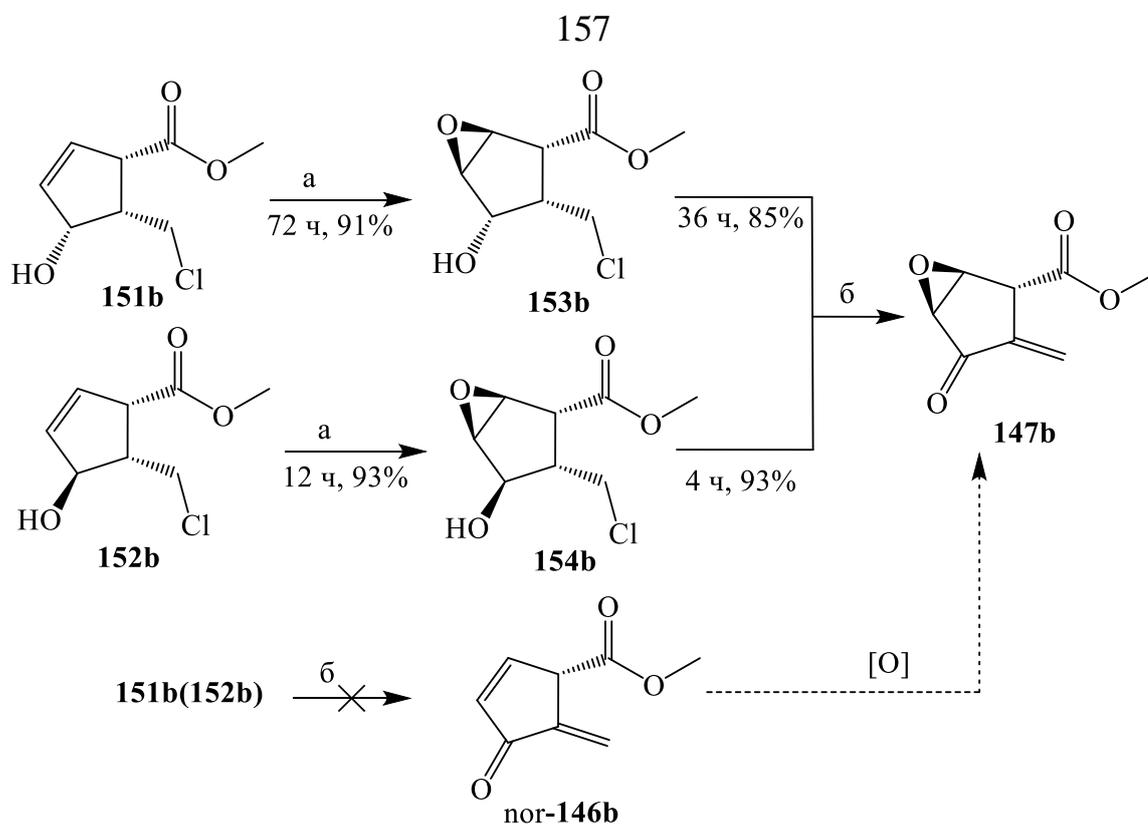


Рисунок 2.8 – Характеристичные сигналы углеродных атомов в эписимерах **151b** и **152b**

Следующим шагом стало введение индивидуальных аллиловых спиртов **151b** и **152b** в еще одну реакцию эпоксицирования с *m*-хлорнадбензойной кислотой. При этом наблюдалось селективное образование эпокиспиртов **153b** и **154b**, что может быть интерпретировано как результат стерического контроля атаки надкислоты из β -области в случае *цис*-ориентации всех заместителей в циклопентене **151b** и направляющего влияния гидроксила в **152b** (подобный координационный контроль в **151b** затруднен из-за стерических факторов и возможного внутримолекулярного $\{-O-H\cdots Cl-\}$ -связывания). Последующие реакции окисления хлорхроматом пиридиния в обоих случаях сопровождались элиминированием хлористого водорода и приводили к образованию целевого аналога метиленомицина А **147b**. Интересно также и то, что попытка изменения порядка проведения реакций эпоксицирования и окисления, через промежуточное получение экзометилиденциклопентенона *пог*-**146b** успехом не увенчалась, вероятно, вследствие лабильности кросс-сопряженной структуры при взаимодействии с окислителем (схема 2.65).



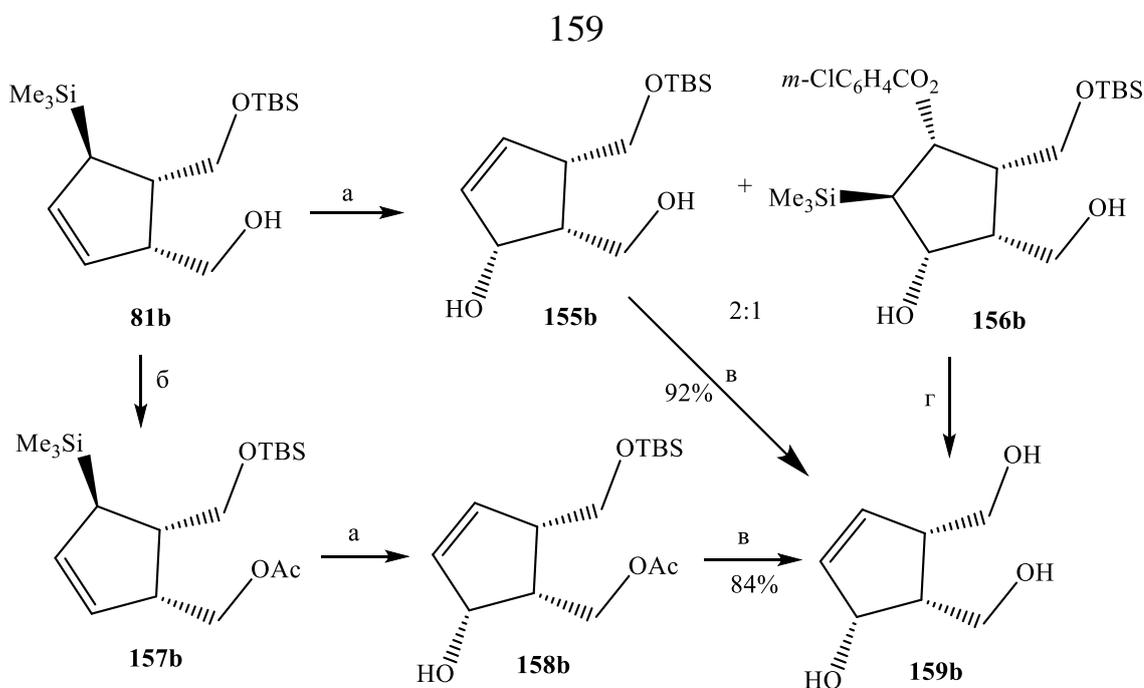
a) *m*-CPBA, CH₂Cl₂, 24 °C; б) PCC, CH₂Cl₂, 24 °C.

Схема 2.65

Таким образом, нам удалось осуществить простой и эффективный синтез дидезметильного аналога циклопентенового антибиотика метиленомицина А на основе моноциклического продукта кислотного расщепления лактонного цикла. Также отметим то, что, несмотря на низкую стереоселективность первой стадии эпексидирования, повторная реакция протекала исключительно специфично в обоих случаях приводя к одной и той же пространственной ориентации оксиранового цикла [195, 249]. Осуществленный синтез вносит весомый вклад в общий результат синтетического приложения рассматриваемых нами хиральных исходных соединений. Тем не менее, рассматривая вариант кислотного расщепления лактонного цикла, следует признать его недостаточно удобным для «развертывания» на его основе широкого подхода к различным циклопентаноидам. Так, если сложноэфирная группа представляется удобной для дальнейшей работы, то хлорметильный фрагмент, в свою очередь, является довольно проблемным участком. Наиболее перспективными путями его трансформации могут быть дегидрохлорирование с выходом к *экзо*-метилену и

дальнейшее его кросс-сочетание или получение фосфониевой соли для взаимодействия по Виттигу. В этом смысле синтоны полученные восстановлением лактонного цикла, несомненно, представляются более перспективными и универсальными для синтеза самого широкого ряда циклопентаноидов, в том числе и простагландинов.

Особенности эпоксидирования производных восстановительного расщепления лактонного цикла. Ранее уже было отмечено то, что вариант перехода от бициклического лактола путем восстановления до диола и последующее разделение его моносилиловых эфиров в рамках направленного синтеза циклопентенонов сложного строения был выбран нами в качестве наиболее удобного и перспективного. Следующим важным шагом для реализации выбранной стратегии стало изучение особенностей эпоксидирования этих моноциклических производных с дифференцированными гидроксильными группами. Этот момент является основным для формирования циклопентенонового остова целевых структур и первым кандидатом стал непосредственно один из монозащищенных диолов – соединение **81b**. Эпоксидирование спирта **81b** в типовых для *m*-хлорнадбензойной кислоты условиях привело к образованию 2:1-смеси двух продуктов раскрытия оксиранового цикла: аллилового спирта **155b** и побочного пентазамещенного циклопентана **156b**. Очевидной причиной образования последнего послужило участие гидроксильной группы. Для сравнения координирующих способностей сложноэфирной и спиртовых групп в аналогичном превращении был испытан также ацетат **157b**, который с высоким выходом трансформировался исключительно в аллиловый спирт **158b**. Примечательно, что обработка пентазамещенного производного тетрабутиламмонийфторидом, как и гидролиз ацетата **158b** на ионнообменных смолах приводили к одному и тому же триолу **159b**, что, в свою очередь, косвенно подтверждало установленную стереохимию продуктов (схема 2.66).



а) *m*-CPBA, CH_2Cl_2 , 24 °C, 2 ч, 92%; б) Ac_2O , Py, 24 °C, 1 ч, 87%; в) DOWEX, MeOH, 24 °C, 6 ч; г) TBAF, THF, 24 °C, 4 ч, 89%.

Схема 2.66

Что касается установления абсолютной конфигурации полученных соединений **155b** и **156b**, то, помимо ожидаемой стереохимии процесса эпексидирования хиральных аллилсиланов, структуры были также подтверждены данными двумерных (2D) спектров ЯМР (рис. 2.9). Кроме того, неожиданная

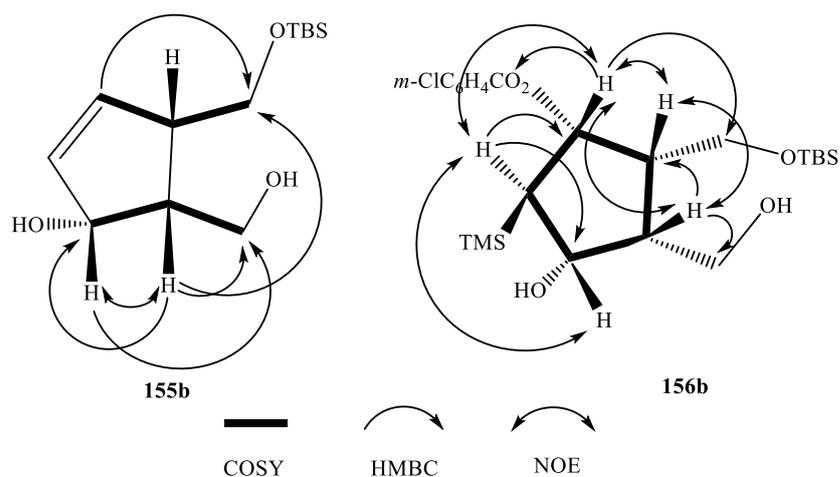


Рисунок 2.9 – Корреляционные взаимодействия в спектрах соединений **155b** и **156b**

«легкость» фрагментации соединения **156b** с образованием триола **156b** при взаимодействии с тетрабутиламмонийфторидом также говорит в пользу выбранного *транс*-расположения уходящих групп (силановой и карбонильной), что подтверждается литературными данными для подобного рода превращений [271].

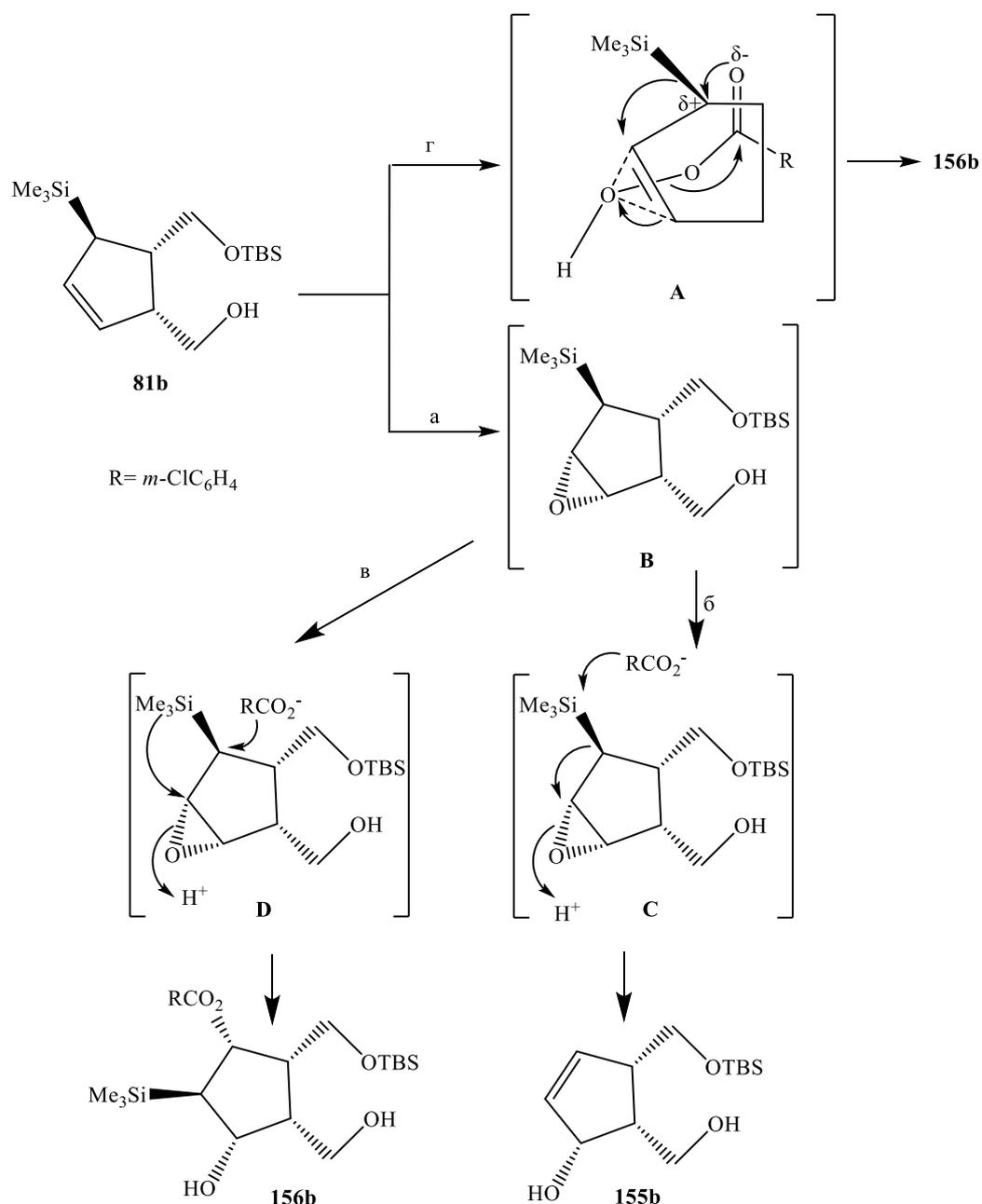


Схема 2.67

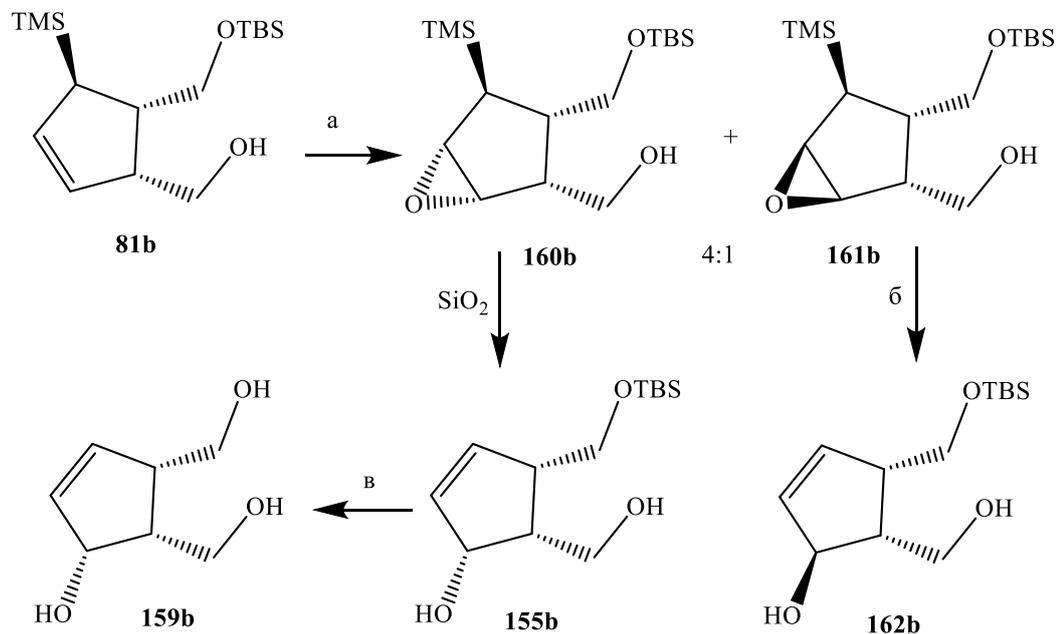
Установленные конфигурации полученных соединений **155b-157b** позволили предположить возможные варианты получения пентазамещенного

производного. Так, если образование аллилового спирта **155b** легко объясняется известным процессом протодесилилирования нестабильного эпоксида **B** (путь «а-б», схема 2.67), то второй продукт **156b** может быть получен двумя различными путями: по процессу схожему с протодесилилированием (путь «а-в») [303] или в ходе самого эпоксилирования по согласованному механизму (путь «г»). В пользу согласованности превращения также может говорить и то, что проведение реакции в присутствии NaHCO_3 не изменило итогового результата. Впрочем, это могло быть связано со сложностью нейтрализации *m*-хлорбензойной кислоты в двухфазной реакционной среде.

Таким образом, очередной опыт с использованием *m*-хлорнадбензойной кислоты продемонстрировал определенную неоднозначность ее действия, что вместе с довольно высокой продолжительностью реакций в случае ряда соединений привел к необходимости выбора в качестве эпоксилирующего агента более предсказуемого реагента. Диметилдиоксиран, генерируемый *in situ*, хорошо показал себя в предыдущих опытах, приводя исключительно к эпоксидам без следов образования побочных соединений. Останавливая свой итоговый выбор на этом реагенте, как базовом для функционализации аллилсилановых фрагментов, на примере соединения **81b** также было принято решение сравнить стереоселективность обоих процессов окисления.

При стандартном использовании диметилдиоксирана *in situ* в случае монозащищенного диола **81b** происходило образование 4:1-смеси эпоксидов **160b** и **161b**, из которых **160b** после взаимодействия с силикагелем при выделении колоночной хроматографией приводил к аллиловому спирту **155b**, а **161b** выделялся в неизменном виде (схема 2.68). В подтверждение установленной конфигурации, гидролиз силильной защитной группы соединения **155b** ожидаемо приводил к триолу **159b**. Здесь необходимо подчеркнуть то, что в направленном синтезе подобное удаление защитной группы нерационально и поэтому для оксирана **161b** было важно найти приемлемые условия для фрагментации, незатрагивающие другие участки молекулы. Подходящей обработкой явилось взаимодействие соединения **161b** с 9:1-смесью метанола и уксусной кислоты,

которое, несмотря на довольно большую продолжительность, приводило исключительно к эпимеру **162b** [253, 304].



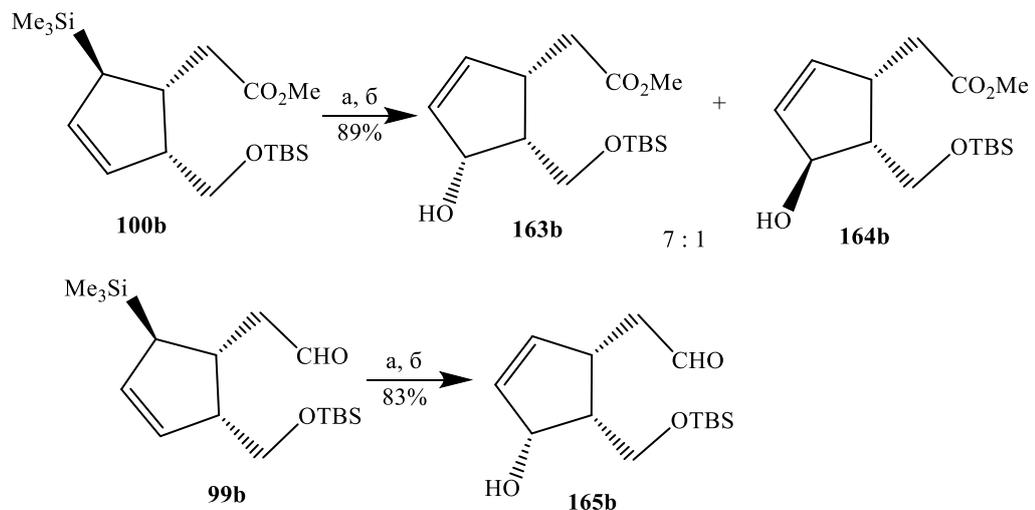
а) Oxone, ацетон, вода, от 0 до 24 °С, 1 ч, 85%; б) AcOH, MeOH, 24 °С, 56 ч, 88%; в) DOWEX, MeOH, 24 °С, 1 ч, 92%

Схема 2.68

Что касается сравнения стереоселективности действия двух эпоксилирующих агентов, то можно сделать вывод, что *m*-хлорнадбензойная кислота, обладая большим размером по сравнению с диметилдиоксираном, атакует более специфично с пространственно менее затрудненной стороны. Гидроксильная и сложноэфирная группы, на подходящем удалении от двойной связи, обладают координирующим действием по отношению к окислителям. Однако отсутствие кислоты в реакционной среде делает использование диметилдиоксирана более контролируемым, при сокращении времени процесса и отсутствии побочных продуктов. Кроме того, говоря о синтезе циклопентенонов, ориентация образующейся в итоге, после фрагментации, гидроксильной группы не имеет существенного значения, так как в итоге она должна быть окислена.

В общем, окисление монозащищенного диола **81b** позволило сделать выбор подходящего реагента, но на следующем этапе решено было проверить сделанные

выводы на более продвинутых и синтетически перспективных соединениях. Среди таковых мы остановились на синтонах, прошедших первый этап построения верхней цепи простагландинов: сложном эфире **100b** и альдегиде **99b** (схема 2.69). Также необходимо подчеркнуть, что в обоих случаях обе стадии перехода от аллилсилана к аллиловому спирту проводились без выделения эпоксидов, ввиду их плохой разделимости согласно анализу методом ТСХ и, в принципе, в отсутствие в этом прямой необходимости. При этом, если метиловый эфир приводил к итоговому получению двух эписомов **163b** и **164b** в соотношении 7:1, то после взаимодействия альдегида с несколько меньшим выходом удалось выделить лишь основной изомер **165b**. Поэтому, несмотря на то, что последний представляет собой уже готовый для достраивания верхней цепи синтон, сложноэфирный блок оказался более стабильным и, следовательно, предпочтительным для проведения эпексидирования [252, 253].



а) Охоне, ацетон, вода, от 0 до 24°C, 1 ч; б) АсОН, МеОН, 24 °С, 6 ч.

Схема 2.69

Итак, были определены все ключевые моменты функционализации базовых аллилсилановых бициклических лактонов на пути к циклопентеноновым простагландинам, включая трансформацию остова и подготовку введения боковых цепей. Самым важным этапом работы стало последующее

непосредственное использование полученного опыта для реализации проекта полного синтеза.

2.3 Полный синтез метилового эфира 15-дезоксидельта^{12,14}-простагландина J₂ из (3a*R*,6*R*,6a*S*)-6-(триметилсилил)-3,3a,6,6a-тетрагидро-1*H*-циклопента[с]фуран-1-она

Представленные в предыдущих разделах результаты исследований позволили перейти следующему очень важному шагу, а именно реализации полного асимметрического синтеза биологически активного циклопентаноида. Конечно, до этого были представлены интересные варианты синтеза как уже известных структур, так и их аналогов, однако, они были выполнены за счет незначительного усложнения базовых соединений. Действительно серьезная проверка, которая бы доказывала перспективность всего разрабатываемого подхода, на наш взгляд, должна была заключаться в полном использовании всех полученных результатов, касающихся и трансформации остова, и подготовки боковых участков, а также введения самих цепей с итоговым получением нативной формы целевого соединения. Ранее уже было неоднократно упомянуто то, что наиболее интересным и удобным для синтеза для нас представлялся 15-дезоксидельта^{12,14}-простагландин J₂, как очень перспективный циклопентаноид, обладающий значительным потенциалом в фармакологических и биомедицинских областях.

2.3.1 Ретросинтетический анализ: стратегия, ретроны и синтетические эквиваленты

Целевая структура имеет три ключевых фрагмента: циклопентеноновый остов и сочлененные с ним две боковые α - и ω -цепи. Анализ полученных ранее данных по функционализации выбранного исходного аллилсиланового лактона (-)-**16** привел нас к следующим наиболее рациональным трансформациям,

необходимым в рамках реализации схемы полного синтеза (схема 2.70). С одной стороны, две последовательные реакции Виттига для наведения верхней цепи: одноуглеродное удлинение (A_1) и сшивка с илидом пентановой кислоты (A_2), а с другой – алкилирование с производным 1-гептена для получения предшественника нижней цепи (W). Кроме того, важная часть работы заключалась в подготовке циклопентанового остова базисного соединения. Последнее требовало как функционализацию лактонной части с целью получения альдегидных или других подходящих групп по местам введения боковых цепей, так и трансформацию аллилсиланового участка в аллильный спиртовой, как прообраз циклопентенового ядра. Что касается этого момента, то проведенные ранее исследования позволили выделить в качестве наиболее перспективных вариантов функционализации базовых структур реакцию восстановления (H) и последовательность эпоксидирование-фрагментация по Петерсену (E). Таким образом, следующим этапом стало определение на основании имеющихся результатов наиболее оптимальной последовательности проведения обозначенных ключевых трансформаций (A_1), (A_2), (W), (E) и (H) на пути к целевому соединению.

Следует отметить, что в ходе дальнейшего изложения будет рассматриваться максимально возможное количество вариантов построения целевой молекулы, однако потенциал реализации каждого из них будет оцениваться в соответствии с полученными ранее результатами исследований. Так, очевидно, что восстановление (H) должно предшествовать стадиям введения цепей, но может быть осуществлено как до, так и после эпоксидирования (E). Последнее, в свою очередь, наиболее рационально осуществлять до появления других двойных связей в молекуле. В любом случае, работа по формированию остова представлялась наиболее сложной и сильно зависела от порядка проведения тех или иных трансформаций. Таким образом, нами был выбран базовый ретрон E/H для остова, непосредственное получение которого представлялось нецелесообразным и маловероятным из-за одновременного наличия большого количества ненасыщенных связей при малых размерах

молекулы. Тем не менее, появление этих фрагментов для реализации полного синтеза было необходимо и дальнейшая работа заключалась в построении подходящей последовательности их формирования.

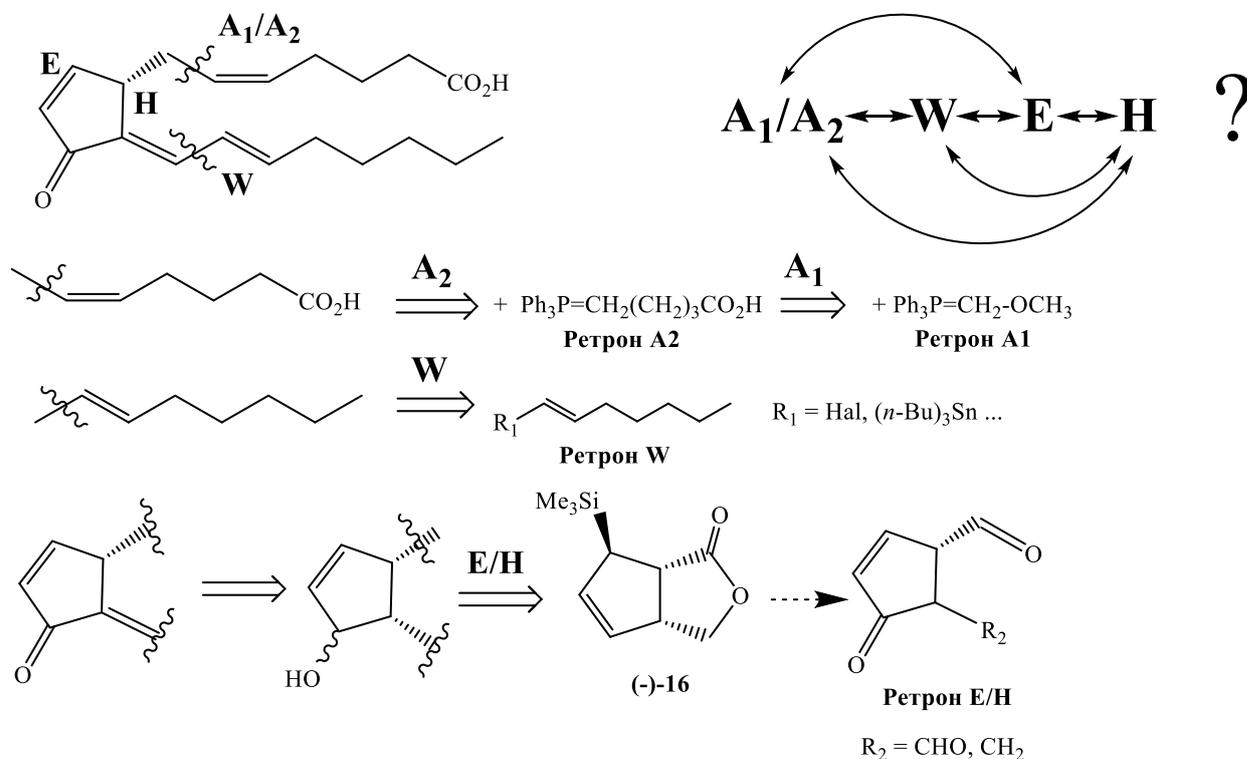
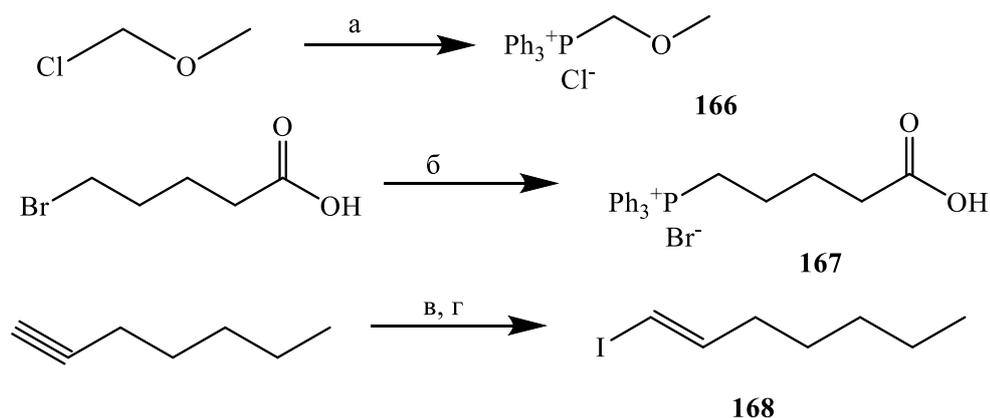


Схема 2.70

При рассмотрении ретронов боковых цепей следует подчеркнуть, что они, в свою очередь, вполне реальны и их выбор основывался из следующих соображений: во-первых, быстрая и легкая доступность и, во-вторых, их использование должно было обеспечить свободу для возможных вариаций и подбора подходящих условий. Так, для верхней цепи, как уже было упомянуто, наиболее рациональной и эффективной представлялась последовательность двух реакций Виттига: одноуглеродное удлинение с ретроном **A1** и образование участка, содержащего двойную связь в необходимой *Z*-конфигурации с **A2** (схема 2.70). В качестве синтетических эквивалентов в типовых условиях были получены фосфониевые соли метоксиметилхлорида **166** и 5-бромпентановой кислоты **167** (схема 2.71). В свою очередь для введения нижней цепи, учитывая ее особенности строения, в качестве наиболее вероятных вариантов мы рассматривали реакции

алкилирования альдегида или олефинирования по Хеку экзо-метиленовой группы. Для этого из достаточно легкодоступного 1-гептина было решено синтезировать эквивалент ретрона **W**, подходящий для обоих вариантов сочетания. Так, путем восстановления действием диизобутилалюминийгидрида и последующей обработкой молекулярным йодом *in situ* был получен *транс*-1-йодгептен **168** с высоким выходом.



а) Ph_3P , C_6H_6 , 24 °С, 16 ч, 90%; б) Ph_3P , MeCN, кипячение, 20 ч, 95%;
 в) DIBAL-H, C_6H_{14} , от -30 до 50 °С, 3 ч; г) I_2 , ТГФ, -10 °С, 2 ч, 84%
 (две стадии)

Схема 2.71

После достижения определенной ясности относительно структур синтетических эквивалентов, а также вариантов введения боковых цепей, мы перешли к более детальному анализу имеющихся возможностей по подготовке самого остова молекулы. Учитывая компактность циклопентанового кольца, у нас отсутствовала возможность точно спрогнозировать результат тех или иных последовательных превращений в зависимости от порядка их осуществления. В первую очередь решено было рассмотреть возможные сочетания выбранных базовых вариантов функционализации. Так, если для получения аллильной спиртовой функции реакция эпексидирования (Е) была, в принципе, безальтернативной, то восстановительное превращение лактонной части в зависимости от типа реагента, как это уже было показано ранее, осуществлялось на различную глубину. Во-первых, до лактольного фрагмента действием

диизобутилалюминийгидрида – (H_D), а, во-вторых, до диола при восстановлении алюмогидридом лития – (H_L). Отметим, что трансформация (H_D) представлялась более рациональной, так как в этом случае сразу образовывался латентный альдегидный участок по месту введения верхней боковой цепи. В случае же получения диола происходило удлинение синтетической последовательности из-за необходимости создания условий для дифференцированной работы с каждой из полученных гидроксиметильных групп. Однако, следует отметить, что в этих обстоятельствах ситуация становилась более контролируемой с одновременным увеличением количества следующих потенциально перспективных шагов. Таким образом, набор синтетических эквивалентов был обусловлен разным порядком проведения окислительной и восстановительной трансформаций, а также степенью глубины последней из них. При этом важно было учитывать стадии введения боковых цепей A_1 , A_2 и W , которые следовало бы осуществлять в случае появления потенциально благоприятных для этого условий. Далее, учитывая ряд обстоятельств, например стереоспецифичность и высокий выход последователь-

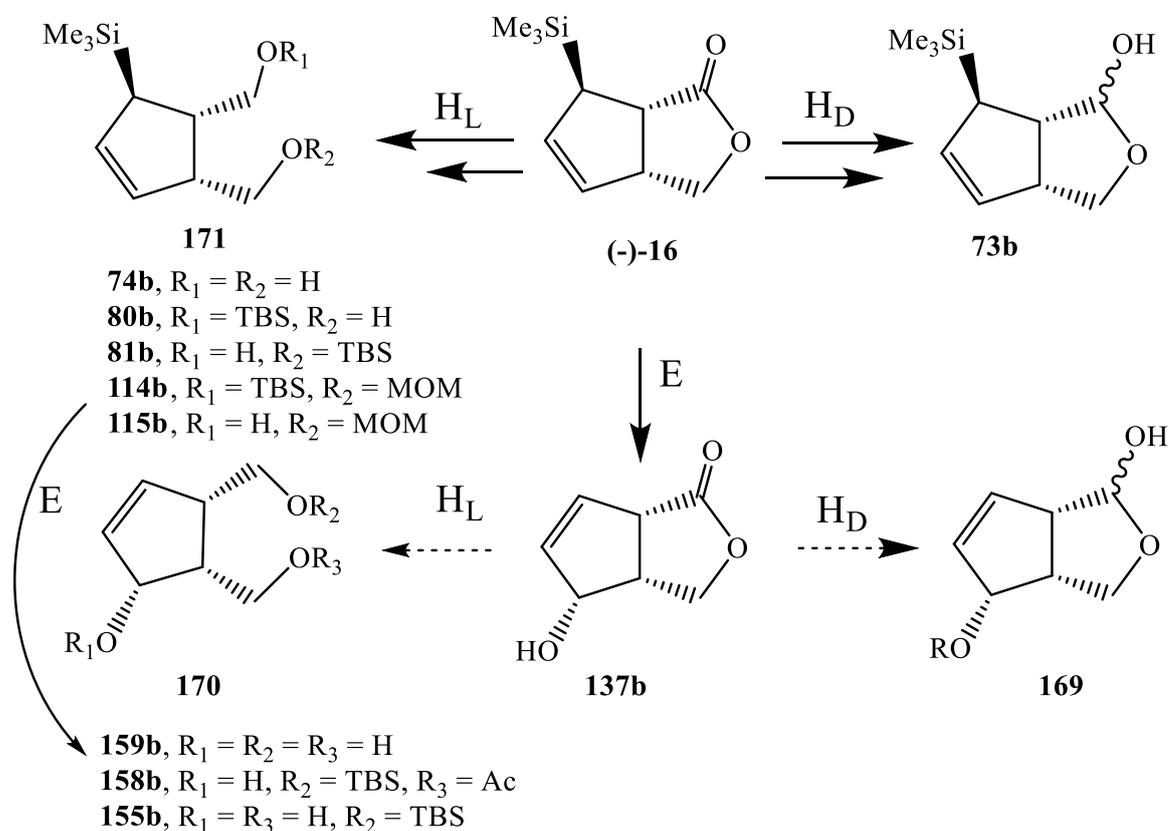


Схема 2.72

ности эпоксидирования-фрагментации (соединение **137b**), удобство лактольной функции и ожидаемое общее число стадий, нами был определен следующий ряд синтетических эквивалентов в порядке возрастания приоритетности изучения: **169 (E-H_D)**, **170 (E-H_L)**, **73b (H_D)** и **171 (H_L)**. Следует отметить, что в ходе предыдущей работы уже был получен целый ряд соединений, обладающих подходящими к выбранным синтетическим эквивалентам структурами (схема 2.72).

Так или иначе, переходя к разработке схемы полного синтеза, у нас имелся достаточно солидный задел экспериментальных данных, которые уже к этому моменту позволяли сформулировать определенные выводы, касающиеся перспектив рассматриваемых направлений. Тем не менее, представляется целесообразным последовательно рассмотреть все эти варианты исключительно в контексте реализации полного синтеза целевой молекулы. К тому же, полученные ранее результаты в основном относились, на наш взгляд, к самому многообещающему, перспективному и продуктивному способу первичной функционализации исходного лактона (-)-**16** путем глубокого восстановления (**H_L**). Нетрудно обратить внимание на то, что в разрабатываемом полном синтезе этому варианту был отдан наименьший приоритет, так как при планировании многостадийных последовательностей существенную роль играет максимально возможное сокращение числа превращений и увеличение селективности. Таким образом, следующая часть работы заключалась в анализе возможностей реализации полного синтеза целевой молекулы последовательно через синтетические эквиваленты **169**, **170**, **73b** и **171**, согласно ранее определенной последовательности [253].

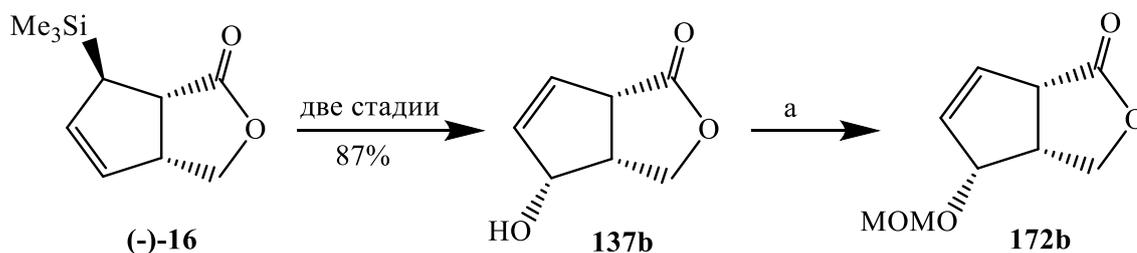
2.3.2 Стереоспецифическое эпоксидирование как первый этап функционализации бициклического лактона

Как уже было обозначено ранее, эпоксидирование аллилсиланового участка базового бициклического лактона представляло значительный интерес по целому ряду причин:

- стереоспецифичность превращения, означающее отсутствие необходимости, пусть даже и временной, работы с изомерными соединениями, анализа большего числа структур, а также решения вопросов, связанных с возможными различиями в реакционной способности;
- высокий выход реакции;
- проведение этого превращения на ранней стадии требовала необходимость последующего введения боковых цепей, содержащих двойные связи.

Таким образом, принимая во внимание очевидные положительные моменты, рассмотрение этого превращения в качестве первичного было для нас приоритетным. Так как в результате эпоксидирования/фрагментации, по существу, решался вопрос подготовки циклопентанового остова, то следующим этапом являлось изучение и выбор подходящего варианта восстановления лактонного цикла из рассмотренных ранее для аллилсиланового производного. При этом также возникала необходимость защиты образующейся аллильной спиртовой группы, во избежание, в дальнейшем, нежелательного влияния на металлоорганические реагенты и сложностей с дифференциацией с новыми спиртовыми группами. Однако, несмотря на разнообразие защитных групп, в нашем случае выбор был крайне ограничен. Помимо доступности самих реагентов, определяющими оказались еще несколько факторов: во-первых, выбранные варианты построения боковых цепей делали невозможным использование групп чувствительных к действию оснований и, во-вторых, присутствие в молекуле ненасыщенных участков также ограничивало

использование гидронолиза для снятия защитных групп. По сути, наиболее подходящими представлялись те, которые могли быть удалены в дальнейшем достаточно мягкой кислотной обработкой. При этом например создание довольно нестабильного мезилатного участка на столь ранней стадии было бесперспективным, а использование силильных реагентов, учитывая вероятное использование их объемных представителей в диольном варианте также пришлось отклонить. В итоге наш выбор пал на метоксиметильную защитную группу достаточно удобную как при постановке, так и при удалении. Так, обработкой в типовых условиях метоксиметилхлоридом, гидроксилактон **137b** с высоким выходом был трансформирован в соответствующий эфир **172b** (схема 2.73). Таким образом, нами был получен ключевой блок, содержащий прообраз енонового фрагмента и готовый для дальнейшего изучения возможностей восстановительных трансформаций лантонного цикла [253].

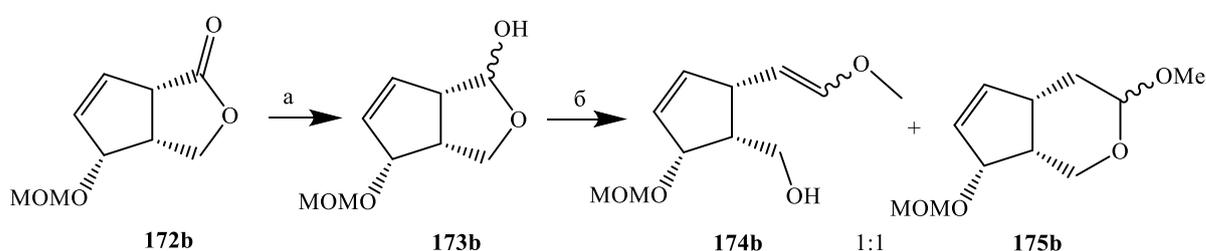


а) MOMCl, DIPEA, CH₂Cl₂, 24 °C, 3 ч, 95%.

Схема 2.73

Лактольный вариант функционализации лактонного кольца (E-H_D). Приоритетность в выборе данного варианта функционализации лактонного цикла в первую очередь была связана с известной активностью в реакциях олефинирования по Виттигу внутримолекулярных полуацетальных групп, по сути, представляющих собой латентные альдегидные функции. Кроме того, у нас также имелся положительный опыт вовлечения данного участка в одноуглеродное удлинение в случае аллилсиланового производного **73b**, описанный ранее. При этом также необходимо было принять во внимание довольно неожиданную

легкость и спонтанность повторного лактолообразования образующегося енолэфира. Тем не менее, учитывая возможное упрощение реакционной последовательности, а также в контексте сравнения реакционной способности лактольного фрагмента в зависимости от функционализации циклопентановой части, рассмотрение данного варианта подхода представляло определенный интерес. Кроме того, одним из главных факторов, приводящих к преимущественному протеканию нежелательного побочного процесса, мы считали наличие γ -двойной связи цикла. Как и ожидалось, двухстадийное превращение соединения **172b**, включающее в себя восстановление до лактола **173b** и последующее типовое олефинирование по Виттигу, протекало быстро и с высоким выходом. Однако и этот опыт характеризовался образованием побочного метилового эфира δ -лактола **175b** в ходе реакции (схема 2.74). При этом его содержание было существенно ниже, чем для аллилсиланового аналога – соотношение енолэфира **174b** к смешанному ацеталю **175b** составляло 1:1 [253]. Конечно, в рамках запланированного нами синтеза этот результат был неудовлетворительным, так как активность δ -лактолов существенно ниже в реакциях олефинирования, а попытка гидролиза его метилового эфира в стандартных кислотных условиях, однозначно, приводила бы нас к потере более лабильной защитной группы и существенному усложнению маршрута в целом. Однако указанные проблемы имеют место только в рамках одноуглеродного удлинения и связаны, в первую очередь, с малой стабильностью енолэфирной группы. Рассматривая же данный вариант функционализации в общем смысле



a) DIBAL-H, CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 1 ч, 92%; б) $\text{Cl}[\text{Ph}_3\text{P}^+\text{CH}_2\text{OCH}_3]$, NaHMDS, толуол, от -78 до $0\text{ }^\circ\text{C}$, 2 ч, 90%.

Схема 2.74

стоит заметить, что он сохраняет значительные перспективы и, несомненно, может быть использован для реализации других синтетических сценариев.

Диольный вариант функционализации лактонного кольца (E-H_L).

Первоначально обозначенные преимущества лактольного пути синтеза оказались нивелированы сложностями, связанными, в первую очередь, с малыми размерами цикла, что послужило причиной перехода к рассмотрению следующего варианта. Он заключался в сохранении эффективности эпексидирования начальной бициклической структуры и трансформации лактонного фрагмента в диол глубоким восстановлением литийалюмогидридом. В этом случае мы рассчитывали на последующее получение и разделение моноэфиров при использовании объемных силильных групп, что успешно было продемонстрировано ранее в случае аллилсиланового аналога. В ходе экспериментальной реализации этой последовательности с высоким выходом был осуществлен переход от исходного лактона **172b**, через диол **176b**, до 1:3-смеси региоизомерных моноэфиров **177b** и **178b**. Здесь необходимо отметить, что, в отличие от аллилсиланового производного, моносилилирование которого протекало без видимой стереоселективности, в этом случае результат превращения был обусловлен стерическим контролем со стороны *син*-ориентированной метоксиметильной защитной группы. Далее, очевидное использование гидроксиметильной группы в мажорном компоненте для построения нижней цепи посредством окисления до альдегида **179b** и последующего алкилирования значительно осложнялось по ряду причин. Во-первых, даже при мягком окислении по Дессу-Мартину очистка продукта колоночной хроматографией сопровождалась серьезным снижением выхода и нежелательной эимеризацией карбонильной группы и, во-вторых, попытка алкилирования его действием литийпроизводного йодгептена в типовых условиях оказалась безуспешной (схема 2.75).

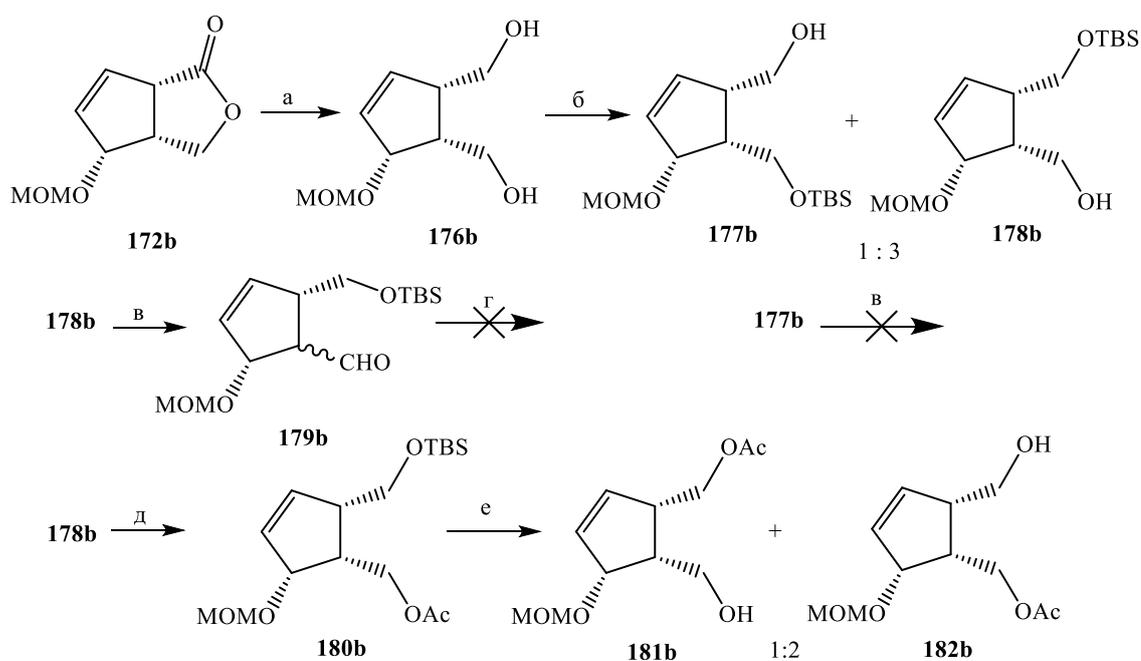


Схема 2.75

В качестве альтернативного варианта был рассмотрен переход к введению верхней цепи путем замены защитной группы. Однако из-за ограниченности необходимостью отдельного снятия, введение подходящей ацетатной группы в основной изомер, несмотря на высокий выход продукта **180b**, при последующем десилилировании осложнялось миграцией защитной группы, приводящей к образованию неразделимой 1:2-смеси региоизомеров **181b** и **182b**. Более того, попытка непосредственного окисления минорного изомера **177b** была также безуспешной, сопровождаясь осмолением реакционной массы. Среди возможных причин лабильности получаемых альдегидов в данном варианте подхода наиболее вероятной представляется кето-енольная таутомерия, провоцируемая в случае соединения **179b** стерическими факторами, а при получении альдегида из **177b** возможностью сдвига и сопряжения с двойной связью цикла [253].

Таким образом, было целесообразно отказаться от проведения эпоксицирования-фрагментации (Е) в качестве первого этапа синтеза и

рассмотреть варианты более позднего проведения данного превращения, после функционализации латонного цикла.

2.3.3 Восстановительные трансформации лактонного цикла как первый этап функционализации бициклического лактона

Реализация данного подхода первоначально рассматривалась нами в двух альтернативных вариантах: «удобном» лактольном и, более длительном, диольном. При этом необходимо отметить, что при изучении химических свойств базисного соединения к этому моменту нами была уже проведена оценка перспектив обоих вариантов и осуществлен выбор последнего из них. Тем не менее, представляется целесообразным, в рамках разработки полного синтеза, представить лактольный путь, кратко обозначив основные проблемы его реализации.

Лактольный подход (H_D). Сложности реализации данного маршрута обнаружились еще на этапе изучения аспектов реакционной способности базового соединения при изучении возможности олефинирования лактола, как латентного альдегида [253]. Несмотря на высокие выходы двухстадийный переход, включающий восстановление лактона **16** и одноуглеродное удлинение по Виттигу, как и в случае с аллильным спиртовым производным сопровождался побочным процессом образования смешанного ацеталя **76b**, в качестве основного продукта на стадиях обработки и очистки колоночной хроматографией. При этом основная проблема заключалась в том, что дальнейшие попытки получения лактола гидролизом метоксигруппы приводили к протодесилилированию и, следовательно, утрате необходимой функционализации. Тем не менее, мы решили рассмотреть вариант исключения стадии очистки, очевидно, провоцирующей нежелательный процесс внутримолекулярной ацетализации. Рассматривая достаточно мягкие условия силилирования, как подходящего варианта стабилизации образующейся структуры *in situ*, мы изучили в данных условиях чистый енолэфир **75b**. Как

оказалось, проведение данного превращения в типовых условиях также сопровождалось достаточно чувствительными потерями субстрата, приводя к требуемой структуре **97b** с умеренным выходом (схема 2.76).

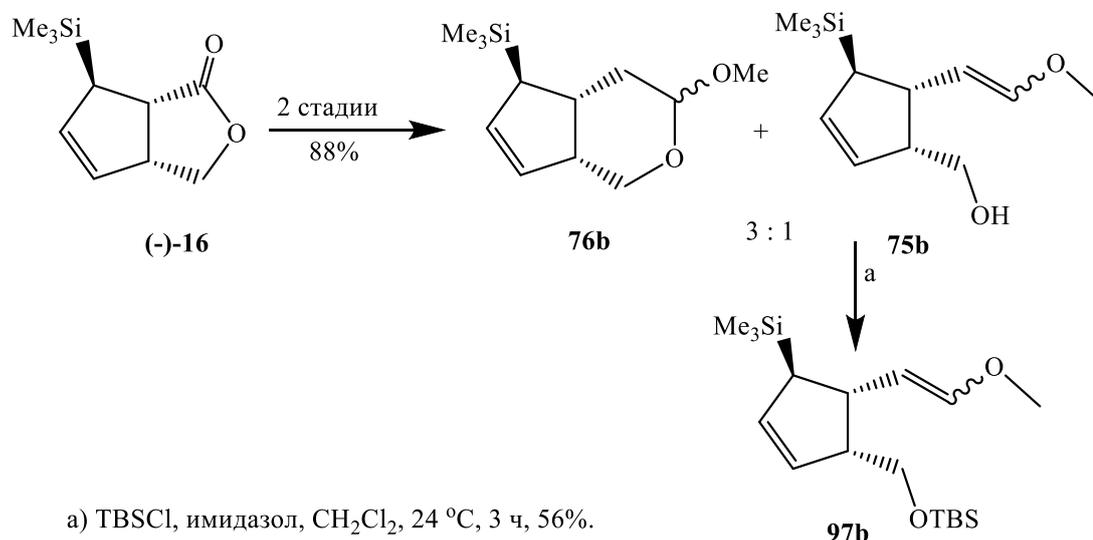


Схема 2.76

Учитывая вышеизложенные обстоятельства, реализация полного синтеза целевой структуры по данному маршруту представлялась нецелесообразным, ввиду существенных потерь и побочных процессов, происходящих уже на начальном этапе. Таким образом, было решено перейти к изучению возможностей осуществления изначально наименее приоритетного варианта построения молекулы 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -простагландина J₂.

Диольный подход (H_L). Определение эффективной последовательности реализации ключевых трансформаций и синтез 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -простагландина J₂. Переходя к рассмотрению последнего из предполагаемых нами маршрутов, следует подчеркнуть несколько моментов. Так, выбранная нами градация подходов по приоритетности, в принципе, не являлась ошибочной и своей актуальности, в общем, не утратила. Её определение исходило из принципов рациональности и основывалось на числе предполагаемых стадий, требуемых для реализации цели. Основной причиной отказа от синтетически

более привлекательных вариантов послужила стадия одноуглеродного удлинения, в результате которой происходило образование довольно лабильного енолэфирного фрагмента. Таким образом, выбор более длинной, но при этом более контролируемой последовательности был обусловлен, в первую очередь, особенностями строения целевой структуры. Иными словами, при разработке синтезов других циклопентаноидов, не требующих подобной гомологизации на начальном этапе, предложенный нами ряд приоритетности, в принципе, должен сохраняться. Кроме того, рассмотренные нами варианты не являются неудачными, в строгом смысле этого слова. Просто их реализация требовала незапланированного поиска решений, что также означало увеличение числа стадий и, следовательно, утрату все той же привлекательности. При этом очевидно, что нам необходимо было бы серьезно изменять изначально предполагаемую схему синтеза. Также, учитывая накопленный материал как по получению диола, так и по его дальнейшим трансформациям, имелась определенная уверенность в реальной перспективности данного подхода. Кроме того, накопленный экспериментальный материал по альтернативным эквивалентам оказался полезным для определения наиболее эффективной последовательности проведения ключевых трансформаций остова и боковых участков (схема 2.77). Так, относительно введения цепей, мы установили, что наибольшей стабильностью обладали те альдегидные группы, которые располагались максимально удаленно от двойной связи цикла. Близость же означала значительную склонность структур к вовлечению в нежелательные процессы в разных условиях, что было обусловлено кето-енольной таутомерией и малыми размерами молекул. Применительно к требуемым трансформациям это означало то, что в одноуглеродное удлинение по Виттигу (**A1**) следовало вводить аллилсилановое производное, тогда как в алкилирование предшественником нижней цепи (**W**) аллильное спиртовое соединение. Следовательно, стадии эпексидирования и фрагментации должны были проводиться после этапа (**A1**), но до появления других двойных связей в молекуле (стадии (**A₂**) и (**W**)). Кроме того, представлялось целесообразным исключение пространственной близости

кислородсодержащего фрагмента верхней цепи при алкилировании нижнего участка. Таким образом, была определена наиболее оптимальная последовательность осуществления ключевых стадий синтеза: $\mathbf{H} \rightarrow \mathbf{A}_1 \rightarrow \mathbf{E} \rightarrow \mathbf{A}_2 \rightarrow \mathbf{W}$ [93].

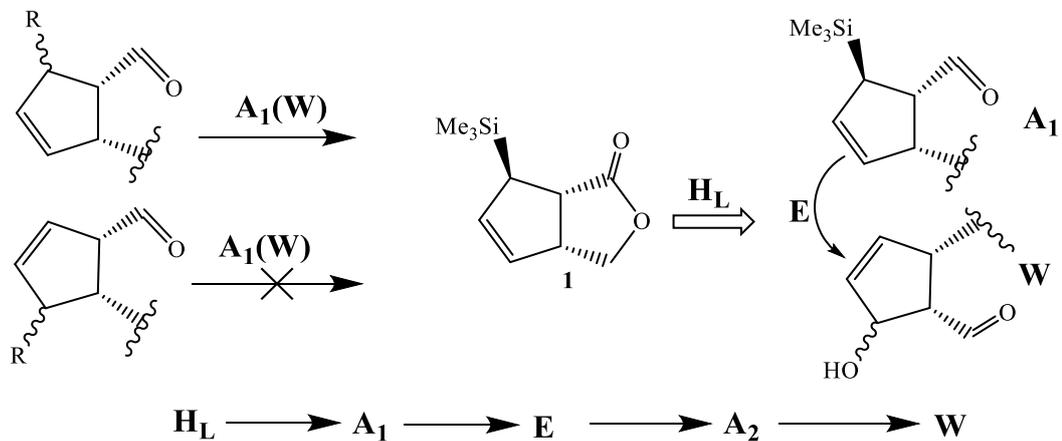


Схема 2.77

Накопленный ранее материал фактически уже содержал достаточно успешно реализуемую последовательность трех первых ключевых превращений (схема 2.78). В качестве первого (\mathbf{H}_L) выступало получение из лактона (-)-**16** диола **74b**, а дальнейшее моносилилирование, окисление по Сверну и одноуглеродное удлинение по Виттигу представляли собой первый этап построе-

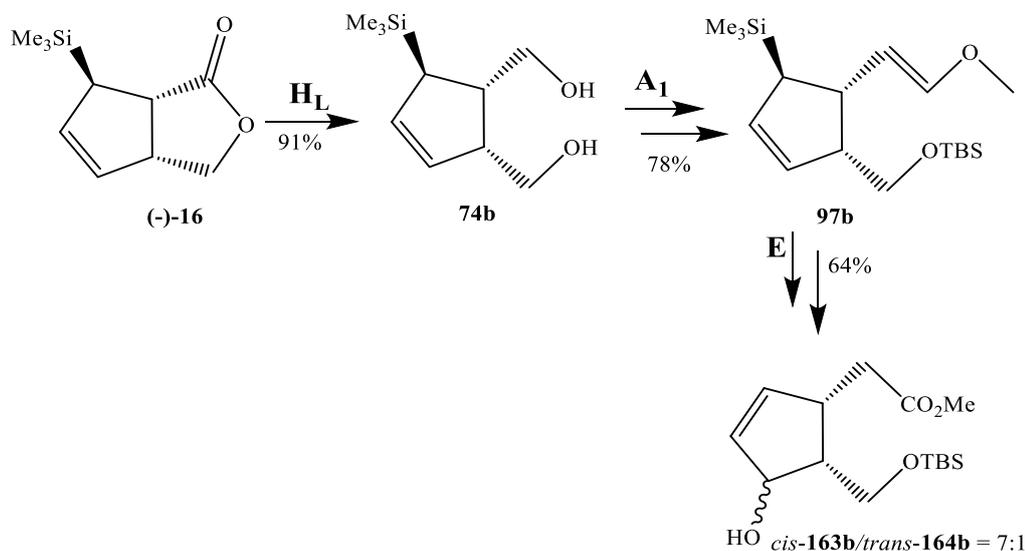
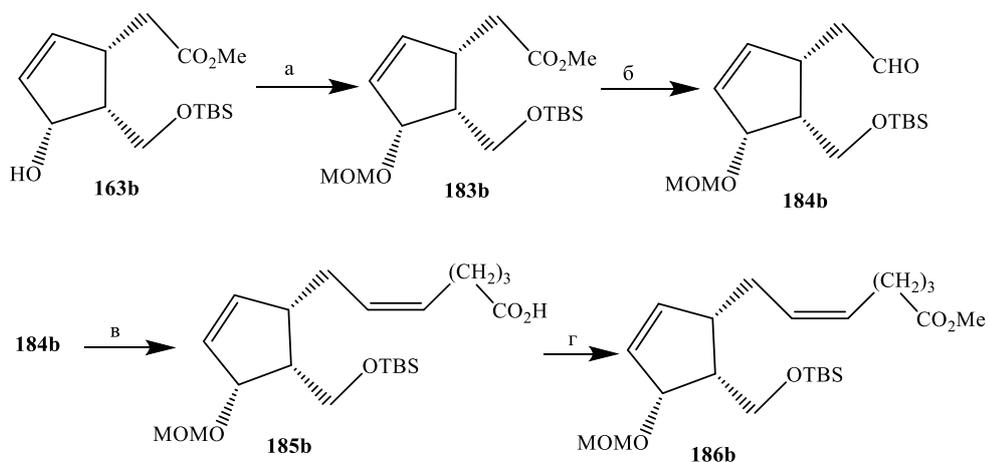


Схема 2.78

ния верхней цепи (A_1). Здесь необходимо отметить то, что использовался только один из образующихся региоизмерных моносилиловых эфиров. Рациональное применение второго для построения нижней цепи оказалось проблематичным, ввиду близости двойной связи и гидроксильной группы. Поэтому нами было принято решение о возврате последнего в синтетическую схему путем гидролиза до диола (схема 2.42). Третий этап эпоксицирования/фрагментации (E) осуществлялся после окисления лабильного енолэфирного фрагмента в соединении **97b** до сложноэфирного. Из двух эпимерных аллиловых спиртов, образующихся в итоге, для более удобной интерпретации получающихся результатов в дальнейших превращениях был использован индивидуальный, мажорный компонент **163b** [253].

Метоксиметильная защитная группа аллильной спиртовой функции в первом подходе к синтезу 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -простагландина J_2 . Приступая к реализации оставшихся ключевых превращений и учитывая последующее использование металлоорганических реагентов, а также наличие двойных связей и силильного эфира, аллильный спиртовой фрагмент ключевого соединения **163b** было решено блокировать метоксиметильной защитной группой лабильной в умеренно кислых средах. Получающийся с высоким выходом в стандартных усло-

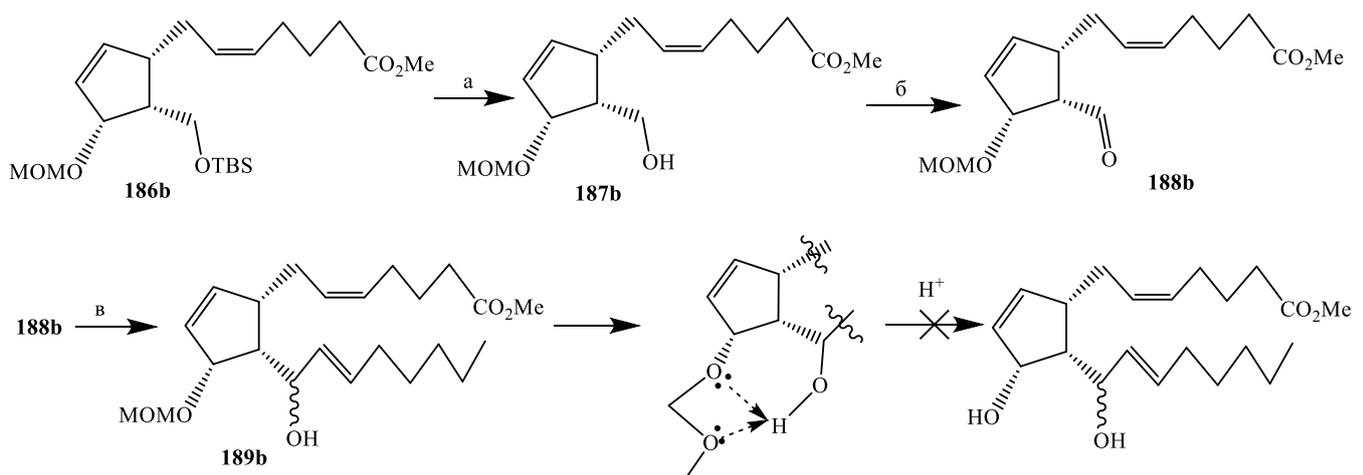


а) MOMCl, DIPEA, CH_2Cl_2 , от 0 до 24 °C, 3 ч, 91%; б) DIBAL-H, CH_2Cl_2 , -78 °C, 2 ч, 86%; в) $[Ph_3P^+(CH_2)_4COOH]Br^-$, NaHMDS, ТГФ, от -78°C до rt, 5 ч; г) CH_2N_2 , Et_2O , 3 ч, 75% (2 стадии).

Схема 2.79

виях эфир **183b** после восстановления до альдегида **184b** был олефинирован по Виттигу (A_2) до кислоты **185b** и метилирован действием избытка эфирного раствора диазومتана до блока **186b** с готовой верхней цепью целевого соединения (схема 2.79).

Подготовка и осуществление последнего ключевого превращения, в рамках обозначенной ранее стратегии, не вызвало у нас особенных затруднений. Введение эквивалента нижней цепи (**W**) было реализовано тремя последовательными стадиями десилилирования действием тетрабутиламмоний фторида до спирта **187b**, окисления реагентом Десса-Мартина до альдегида **188b** и, наконец, алкилирования литиевым производным *транс*-1-йодгептена до ближайшего предшественника целевой молекулы **189b** (схема 2.80).



а) ТБАФ, ТГФ, 24 °С, 3 ч, 96%; б) реагент Десс-Мартина, CH_2Cl_2 , 24 °С, 3 ч, 88%; в) (*E*)-1-йодгептен, *n*-BuLi, ТГФ, -78 °С, 30 мин, 66%.

Схема 2.80

Неожиданные препятствия возникли при попытках гидролиза MOM-защитной группы. Так, использование различных кислотных катализаторов (CSA, PPTS, *p*-TSA), ионно-обменных смол (DOWEX, Amberlyst) и кислот (трифторуксусная и HCl) в различных растворителях (метанол, тетрагидрофуран, толуол, ацетон) приводили к медленному осмолению исходного соединения без образования каких-либо продуктов, согласно ТСХ. В качестве наиболее вероятной причины стабильности данной группы в достаточно мягких условиях

снятия мы видим внутримолекулярную водородную связь между водородом спиртовой группы и эфирными кислородами. В случае же форсирования условий (увеличение кислотности или температуры) наряду с гидролизом становятся возможными и другие побочные процессы, такие как дегидратация и последующая полимеризация полиненасыщенной системы. Взаимная *цис*-ориентация и вероятное связывание заместителей при циклопентановом кольце также проявилось при функционализации свободной гидроксильной группы **189b**. Так, попытки введения объемных заместителей (TBS, Tos) успехом не увенчались, а достаточно легко протекающее мезилирование приводило к образованию смеси достаточно лабильных соединений с умеренным выходом [253].

Таким образом, полученный неожиданный, но вполне объяснимый, результат в очередной раз продемонстрировал сложность работы с компактными и высокофункционализированными циклопентановыми структурами. Следующим закономерным шагом стал поиск альтернативных путей, которые могли бы позволить избежать подобных затруднений на завершающих стадиях синтеза.

В поисках альтернативных путей: [1,5]-миграция силильной защитной группы или реакция Хека? Ограниченность в выборе доступных и подходящих защитных групп, а также сложности, возникшие с метоксиметильной защитной группой при ее удалении на поздних стадиях, привели нас к необходимости более подробного изучения ситуации, сложившейся после появления аллильного спиртового участка. Здесь мы определили два возможных альтернативных маршрута, приводящих к необходимости пересмотра последних стадий выбранной ранее стратегии (схема 2.81). С одной стороны, интерес представляло изучение возможности осуществления под действием основных реагентов [1,5]-миграция силильной защитной группы с первичного гидроксила на вторичный, т.е. осуществления перехода **163b**→**190b**, через пентакоординированное на атоме кремния промежуточное состояние **A**. Данная трансформация и последующее окисление должны были приводить к альдегиду **191b**, имеющему

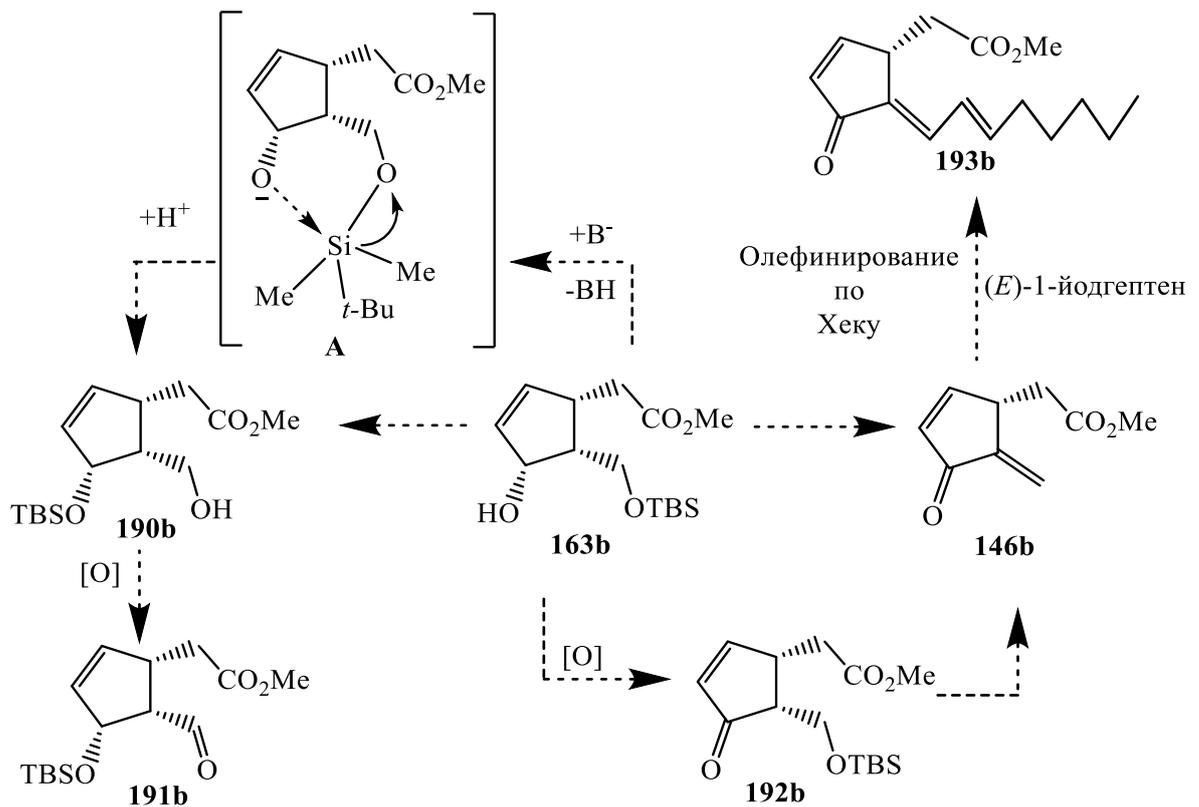
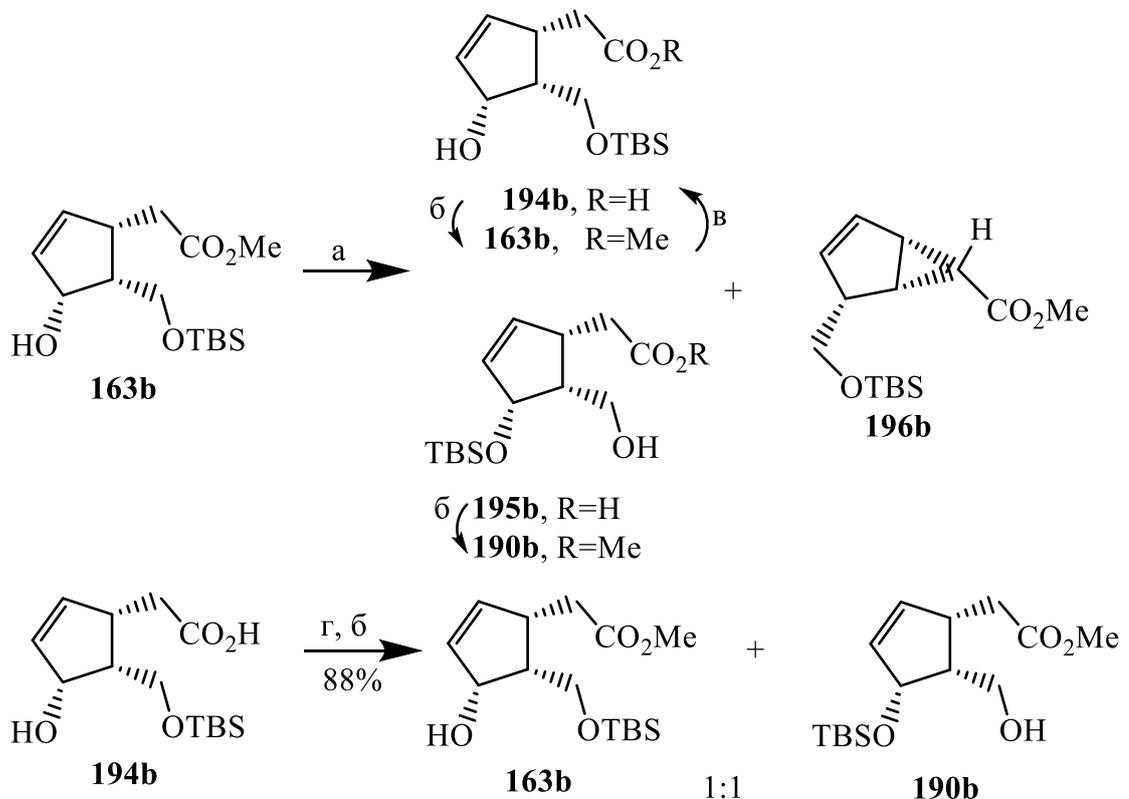


Схема 2.81

более лабильную, по сравнению с метоксиметильной, защитную группу по аллильному гидроксилу и готовому к стадии введения нижней цепи путем алкилирования. С другой стороны, мы планировали осуществить выход к довольно перспективной в плане противораковой активности структуре экзометиленциклопентенона **146b**, представляющему собой одновременно ненасыщенный аналог метилового эфира саркомицина А **51b** (см. схема 28) и простейший представитель кросс-сопряженных циклопентенонов. Кроме того, получение данного синтона предоставляло возможность прямого введения нижней боковой цепи в полностью готовом виде олефинированием по Хеку.

Особенности [1,5]-миграции силильной защитной группы. S_N2' -Реакция внутримолекулярного циклопропанирования енолята действием NaHMDS. Миграции силильных защитных групп через пентакоординированное состояние на атоме кремния достаточно хорошо известны [305] и могут протекать не только при использовании сильных оснований, таких как димсил-натрия [306], но и

достаточно мягких, как ДБУ [307]. Нашей целью на данном этапе исследований стало изучение возможности осуществления данной трансформации на примере соединения **163b**. Здесь нас интересовал переход TBS-защитной группы с гидроксиметильного фрагмента на аллильный спиртовой, что могло бы существенно сократить синтетический маршрут к целевому соединению. Движущей силой данного процесса должен был стать стерический фактор взаимного отталкивания *cis*-заместителей кольца. Из-за отсутствия универсальных методов, нами было принято решение изучить целый ряд различных вариаций условий, касающихся типов оснований и растворителей, а также времени и температуры процесса (схема 2.82, таблица 2.1) [308]. Следует отметить то, что для корректности сравнения при взаимодействии с соединениями на основе щелочных металлов процесс контролировался методом ТСХ по исчезновению исходного соединения и включал в себя стадии нейтрализации



а) Основание, растворитель; б) CH₂N₂, Et₂O, 3 ч; в) LiOH, ТГФ, H₂O, 24 °С, 18 ч, 96%; г) *t*-BuOK, ТГФ, 24 °С, 3 ч.

Схема 2.82

действием насыщенного раствора хлорида аммония и последующей реакции с эфирным раствором диазометана. Эксперимент показал, что при взаимодействии соединения **163b** с 1 экв. NaHMDS в ТГФ при 0 °С происходило его быстрое исчезновение и, после непродолжительного выдерживания, стадии нейтрализации и метилирования последовательно приводили исключительно к кислоте **194b** и, далее, к исходному эфиру **163b** (опыт 1, таблица 2.1). Полученный результат свидетельствовал о большей предпочтительности гидролиза сложноэфирной группы по сравнению с образованием алкоксид-аниона и, следовательно, миграцией силильной группы. Неожиданные результаты были получены при использовании 2 экв. основания и более (опыты 2, 3, таблица 2.1). При этом наряду с ожидаемой миграцией протекало образование производного циклопропана **196b**. Наилучший результат этого превращения был достигнут при использовании 3 экв. NaHMDS и итоговое соотношение образующихся продуктов **163b**, **190b** и **196b** составляло 1:2.5:20 соответственно (опыт 3, таблица 2.1). Здесь необходимо отметить, что соединение **196b** детектировалось на всех стадиях процесса, т.е. его сложноэфирная группа была невосприимчива к действию основания. При этом избыток продукта миграции **190b** по отношению к исходному соединению **163b** в результате этого процесса оказался максимальным и составлял 2.5:1. При использовании в качестве основания 3 экв. димсил-натрия реакция протекала также быстро и через 30 минут приводила к соединениям **163b** и **190b** в том же соотношении (опыт 5, таблица 2.1). При увеличении времени выдерживания или избытка основания наблюдалось снижение общего выхода за счет осмоления продуктов (опыты 4, 6, 7, таблица 2.1). При использовании *t*-BuOK значительно возрастало время реакции (согласно методу ТСХ), но при этом отсутствовали заметные побочные процессы и протекала только миграция (опыт 8, таблица 2.1). Так, при использовании 3 экв. основания в течении 12 ч происходило образование смеси **163b:190b** с приблизительным соотношением 1:2.5 (опыт 9, таблица 2.1). При действии гидрида натрия в ТГФ расхождение исходного соединения происходило существенно дольше и соотношение **163b:190b** после 14 ч выдерживания составляло лишь 7:2 (опыт 10, таблица 2.1).

Таблица 2.1 – Результаты превращения соединения **163b** под действием различных оснований

№ опыта	Основание	Экв.	Растворитель	Время ^а , ч	Т, °С	Продукты, % ^б		
						163b	190b	196b
1	NaHMDS	1	ТГФ	0.5	0	89	–	–
2		2				25	9	61
3		3				4	10	79
4	NaDMSO	2	ДМСО	1	24	12	28	–
5		3		0.5		21	59	
6		4				24	51	
7		4		–		следы		
8	<i>t</i> -BuOK	2	ТГФ	12	24	68	23	–
9		3		26		64		
10	NaH		3	ТГФ	14	24	71	18
11	LiOH	ТГФ/Н ₂ O	18	96	–			
12	ДБУ/ DMAP/ Et ₃ N	10	CH ₂ Cl/толуол	4	25/100	100 ^в		

^а обработки основанием;

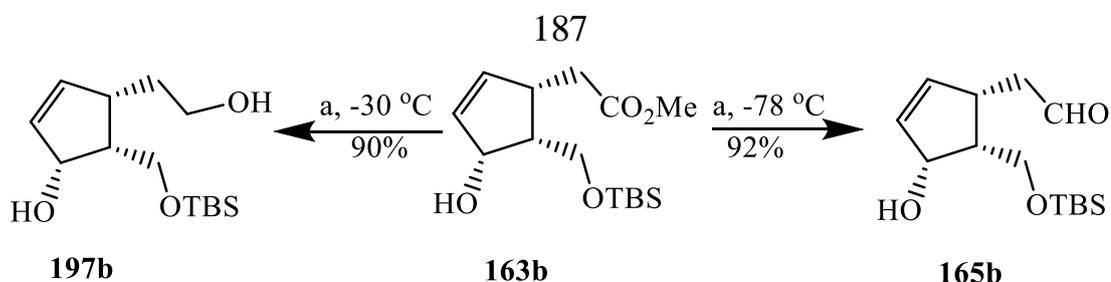
^б после взаимодействия с диазометаном;

^в нет реакции.

Также следует отметить, что неорганическое основание LiOH в среде ТГФ-вода вызывало лишь гидролиз сложноэфирной группы, приводя после метилирования к исходному **163b** (опыт 11, таблица 2.1). Получающаяся в этом случае

промежуточная кислота **194b** после взаимодействия с избытком *t*-BuOK в течении 3 ч, после метилирования, приводила к продуктам 50%-ной миграции силильной группы с высоким выходом. Использование 10-ти кратных избытков органических аминов diazобидибензофуона (ДБУ), *N,N*-диметиламинопиридина (DMAP) и триэтиламина, в растворах толуола или хлористого метилена, при температурах от комнатной до кипячения, не сопровождалось какими-либо изменениями согласно детектированию методом тонкослойной хроматографии (опыты 12, таблицы 2.1).

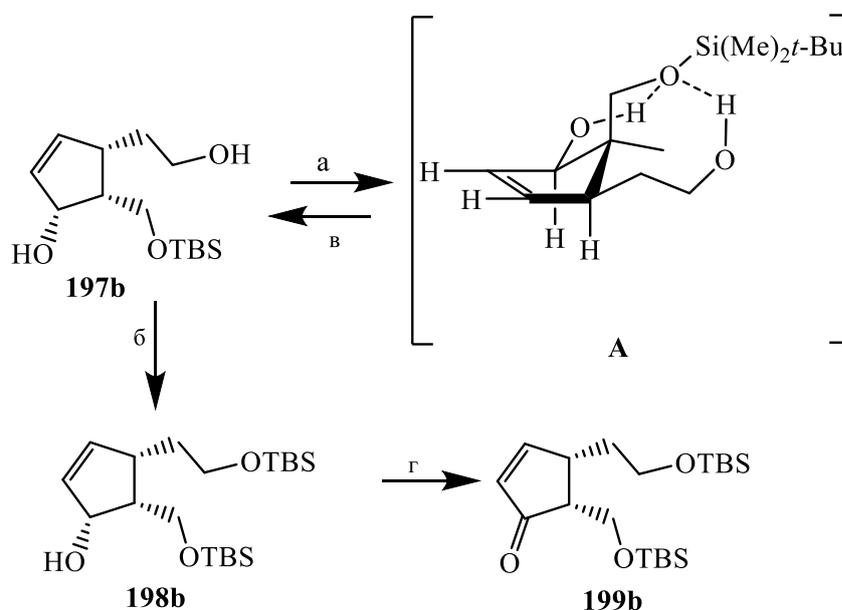
Полученные в ходе экспериментов результаты подтвердили принципиальную возможность осуществления миграции силильной группы в случае соединения **163b** при использовании металлоорганических соединений. При этом особый интерес у нас вызвал процесс внутримолекулярного циклопропанирования при использовании гексаметилдисилазида натрия. Для определения наиболее вероятного механизма данной трансформации мы провели серию дополнительных экспериментов. С одной стороны, в рамках общей синтетической стратегии, мы изучили реакцию восстановления сложноэфирного фрагмента действием диизобутилалюминий гидрида в условиях наличия свободной гидроксильной группы. Последняя выводила из целевого превращения эквивалентное количество восстановителя, что, однако, не вызывало трудностей в получении альдегида **165b** с высоким выходом при использовании 2 экв. ДИБАГа в хлористом метиле при -78 °С. В случае же использования дополнительного эквивалента при -30 °С реакция приводила к монозащищенному триолу **197b** (схема 2.83). Что касается альдегида **165b**, то для него у нас была отведена особая роль, связанная с проведением второго этапа построения верхней цепи в присутствии избытка основания (NaHMDS), результаты которого будут обсуждены в дальнейшем. На данном этапе мы обратили внимание на две свободные гидроксильные группы соединения **197b**, принципиально подходящие для миграции силильной защитной группы.



a) DIBAL-H, CH₂Cl₂, 30 мин.

Схема 2.83

При экспериментальной проверке, в типовых условиях соединение **197b** не претерпевало каких-либо изменений (согласно методу ТСХ) при выдерживании в течение 24 ч в присутствии избытка NaHMDS. Кроме того, аллильная гидроксильная группа не вступала в реакцию при силилировании соединения **197b**, приводящему исключительно к диэфру **198b**, о чем однозначно свидетельствовала его последующая реакция окисления до енона **199b**. Причины отсутствия заметного образования алкоксид-анионов и, следовательно, перегруппировки силана в диоле **197b** не совсем ясны и, возможно, являются следствием стерических взаимодействий и/или образования стабильных Н-свя-

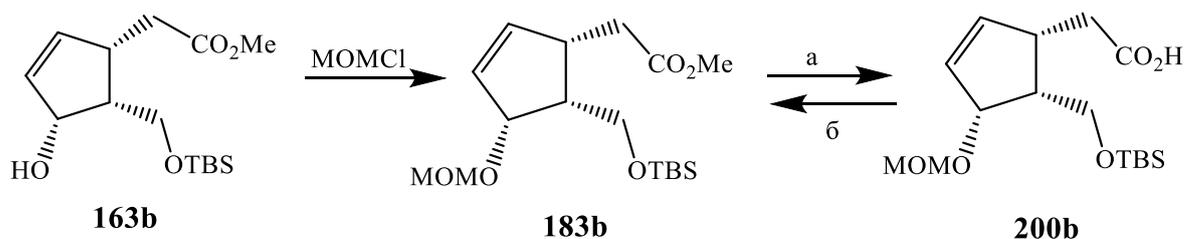


a) NaHMDS, ТГФ, 24 °С, 24 h; б) TBSCl, имидазол, CH₂Cl₂, 24 °С, 3 ч, 92%; в) NH₄Cl, H₂O, 24 °С, 15 мин, 98% (2 стадии); г) реагент Десс-Мартина, CH₂Cl₂, 24 °С, 8 ч, 92%.

Схема 2.84

занных внутри- или межмолекулярных ассоциатов (см. А, схема 2.84). Кроме того, не исключается и возможность влияния сложноэфирного остатка в соединении **163b**, промотирующего данный процесс.

Изучая полученные результаты, мы обратили внимание на протекающее элиминирование гидроксильной группы в ходе циклопропанирования. При этом необходимо отметить, что она является плохо уходящей группой в подобного рода процессах и, в связи с этим, было принято решение изучить в этих же условиях производное **183b** с блокированной в виде метоксиметилового эфира спиртовой группой (схема 2.85). Как и ожидалось, дальнейшая реакция с NaHMDS в аналогичных условиях после нейтрализации реакционной массы в ходе обработки приводила лишь к продукту гидролиза сложноэфирной группы **200b**. Полученный результат подтвердил, что наблюдаемое циклопропанирование является следствием достаточно сложного и согласованного процесса, затаргивающего достаточно большой участок молекулы. На существование внутри- или межмолекулярного содействия указывает и более высокая склонность к элиминированию гидроксильной группы в сравнении с «-OCH₂OCH₃».



а) NaHMDS, ТГФ, 0 °С 1 ч, 89%; б) CH₂N₂, Et₂O, 0 °С, 3 ч, 100%.

Схема 2.85

Исходя из вышеизложенных соображений, нами предполагается следующий механизм циклопропанирования. Взаимодействие соединения **163b** с основанием может происходить по двум направлениям (схема 2.86, маршруты «а» и «б»). Путь «а» представляет собой образование дианиона, который одновременно участвует в двух параллельных процессах. Согласно первому из них,

алкоксиданион вовлекается в пентакоординированное состояние на атоме кремния **A**. В другой части молекулы депротонирование под действием основания углеродного атома соседнего со сложноэфирным приводит к соответствующему еноляту **B**. Примечательно, что при этом не наблюдается возможное образование лактона среднего размера, вероятно, вследствие стерических затруднений. В конечном итоге, интермедиат **B** претерпевает лишь гидролиз с получением двух соединений **194b** и **195b**. Однако более предпочтительным является протекание внутримолекулярного циклопропанирования (путь «б»)) и здесь основным процессом является S_N2' -замещение спиртовой группы енолятом эфира в интермедиате **C**. Более того, атом кислорода енолятного аниона может быть вовлечен в восьмичленный цикл с пентакоординированным атомом кремния. На вероятность подобного контроля косвенно указывает *эндо*-конфигурация сложноэфирной группы продукта, подтвержденная данными NOESY-эксперимента. Интересной и не вполне объяснимой остается роль гексаметилдисилазида в данном процессе, так как с другими основаниями происходит исключительно миграция силильной защиты. Вероятно, его основные свойства в данном случае оказываются слабее, чем у активированного аллильного гидроксила, результатом

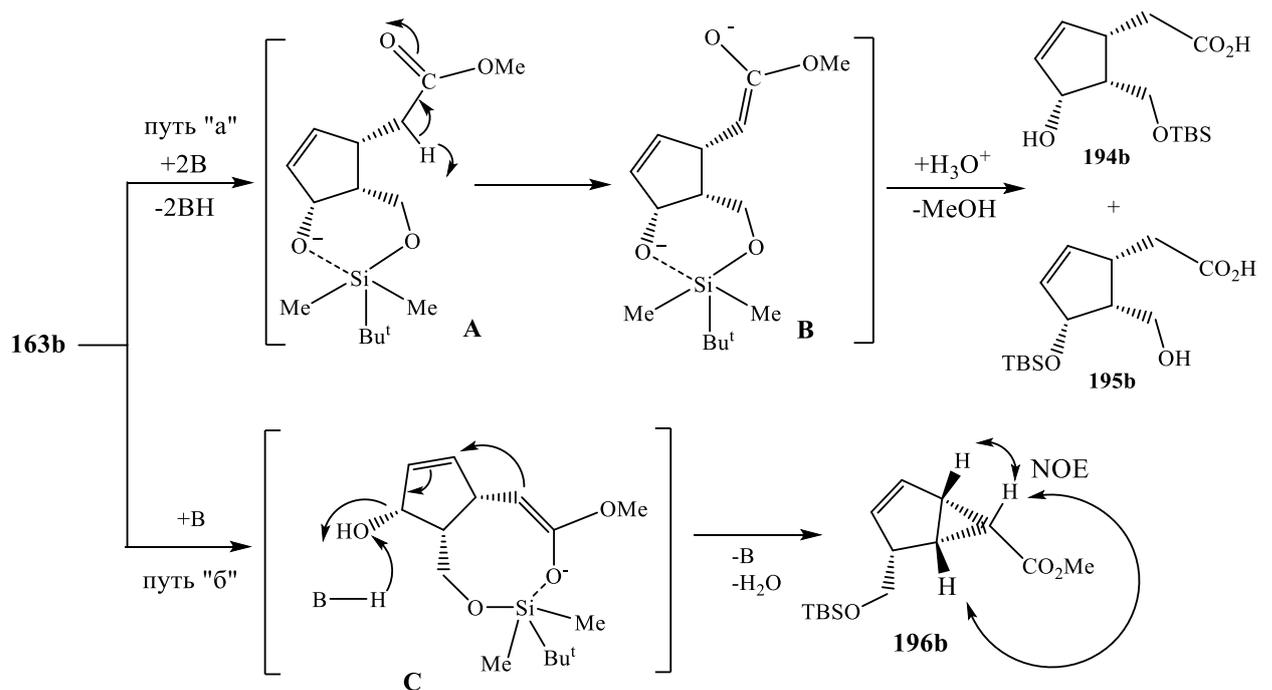
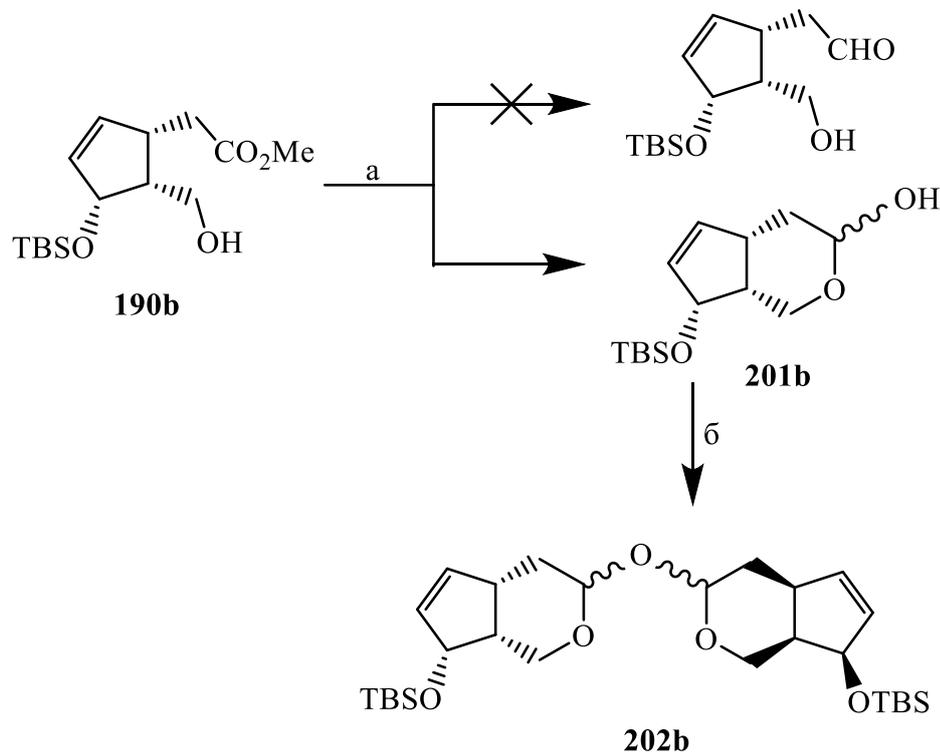


Схема 2.86

чего становится передача протона последнему. Таким образом, вопрос с плохо уходящей группой решается путем образования легкоэлиминирующегося фрагмента воды.

В целом, несмотря на неожиданный результат, полученный при использовании гексаметилдисилазида натрия, миграция силильной группы оказалась вполне осуществимой для соединения **163b** и с достаточно хорошей селективностью приводила к необходимому региоизомеру **190b**. Следующим закономерным этапом стало вовлечение последнего в последовательность построения верхней цепи простагландинов. Однако, образующийся в ходе восстановления сложноэфирной группы диизобутилалюминий гидрид, лактол **201b** оказался инертным в стандартных условиях олефинирования по Виттигу (от 0 до 24 °С). Повышение температуры реакции до кипячения приводило лишь к димеру **202b** с хорошим выходом (схема 2.87).

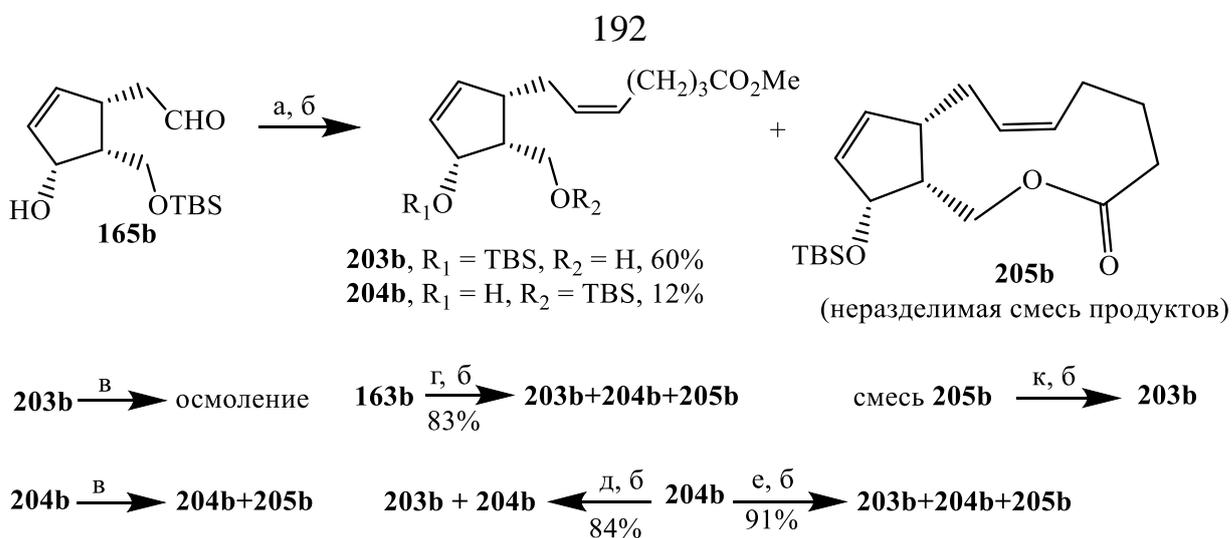


а) DIBAL-H, CH₂Cl₂, -78 °С, 30 мин, 96%; б) Ph₃P⁺[(CH₂)₄CO₂H]Br⁻, NaHMDS, ТГФ, от -78 °С до кипячения, 5 ч, 64%.

Схема 2.87

Таким образом, полученные результаты подтвердили принципиальную возможность осуществления миграции силильной группы в нашем случае, но дальнейшее применение блока **190b**, вследствие инертности альдегидной функции в лактоле **201b**, оказалось малоперспективным в рамках предполагаемой стратегии. В альтернативном варианте было решено рассмотреть возможность перехода из соединения **163b** к блоку, подходящему для введения нижней боковой цепи.

Тандемное превращение: реакция Виттига/миграция силильной группы, как ключевая стадия полного синтеза метилового эфира 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂. С получением достаточно лабильного гидроксиальдегида **165b** стала очевидной необходимость скорейшего построения верхней боковой цепи для минимизации возможных нежелательных побочных процессов. Так, учитывая в целом положительный результат в опыте по миграции силильной группы соединения **163b**, было решено изучить возможности её осуществления на стадии олефинирования **165b**. При этом, несмотря на увеличение необходимых для превращений количеств металлоорганических реагентов, аллильную спиртовую функцию мы оставили без изменений. В этом случае расчет был сделан на одновременное решение двух важных задач: во-первых, сокращения синтетической последовательности, по меньшей мере, на две стадии постановки-снятия защитной группы и, во-вторых, осуществление миграции во время реализации реакции Виттига при использовании дополнительного избытка основания. Реакция Виттига, проведенная с альдегидом **165b**, 9 экв. NaHMDS и 4 экв. фосфониевой соли 5-бромпентановой кислоты, после стандартной обработки и метилирования сырого остатка, с хорошим выходом приводила к 5:1-смеси производных **203b** и **204b** (опыт 1, таблица 2.2) и некоторому количеству смеси побочных соединений, где главным компонентом был 10-членный макролактон **205b** (схема 2.88).



а) $\text{Ph}_3\text{P}^+[(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{H}]\text{Br}^-$ (4 экв.), NaHMDS (9 экв.), ТГФ, от -78°C до 24°C , 1 ч; б) CH_2N_2 , Et_2O , 0°C , 3 ч; в) NaHMDS (изб.), ТГФ, 0°C ; г) *t*-BuOK (9 экв.), $\text{Ph}_3\text{P}^+[(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{H}]\text{Br}^-$ (4 экв.), ТГФ, от 0°C до 24°C , 1 ч; д) димсил-Na (3 экв.), ДМСО, 1 ч; е) *t*-BuOK (9 экв.), ТГФ, 24°C , 10 ч; к) LiOH (10 экв.), ТГФ, H_2O , 24°C , 3 ч.

Схема 2.88

Таким образом, тандемное превращение действительно оказалось возможным и протекало с высокой стереоселективностью. Что касается получающихся побочных соединений **205b**, то основной компонент их смеси, неотделимый в условиях колоночной хроматографии, представляет собой результат более глубокого превращения продукта миграции **203b**. На образование внутреннего циклического эфира указывали данные спектров ЯМР и ИК, в которых отсутствовали сигналы гидроксильной группы и метилового эфира. Кроме того, щелочной гидролиз этой смеси, последующие обработка и метилирование приводили к соединению **203b** в качестве основного продукта (схема 2.88). При использовании в реакции Виттига в качестве основания *t*-BuOK реакция протекала с образованием практически одинаковых количеств основных продуктов **203b** и **204b**, а также смеси побочных соединений (опыт 4, таблица 2.2). Далее, мы провели серию экспериментов с целью изучения влияния условий реакции на миграцию силильной группы и для установления причин образования побочных продуктов. Так, использование большего избытка основания приводило к снижению общего выхода реакции и уменьшению относительной доли продукта миграции **203b** с увеличением выхода побочных соединений (опыт 2, таблица

Таблица 2.2 – Параметры и результаты превращений соединений **165b**, **203b** и **204b** в основных условиях

№ опыта	Субстрат	Экв. основания ^а	Время, мин	Т, °С	Выход продуктов, % ^б	
					203b	204b
1	165b	1 ^в	30	от -78 до 24	60	12
2		2 ^в	60		9	32
3		1 ^в	60 ^г	-78	-	28
4		1 ^д	60	0 до 24	24	28
5	203b	2 ^в	5	0	следы	–
6	204b	1 ^в			–	17
7		9 ^д	600	24	26	61
8		2 ^с	60	57	27	

^а избыток по отношению к субстрату

^б после метилирования

^в раствор NaHMDS в ТГФ

^г 50%-ная конверсия **165b**

^д *t*-BuOK в ТГФ

^с димсил-Na в ДМСО

2.2). При снижении температуры реакции олефинирования по Виттигу образование продукта миграции не наблюдалось, а конверсия исходного альдегида составляла 50% (опыт 3, таблица 2.2). Кроме этого, общий выход образующихся соединений **204b** и смеси **205b** оказался довольно низким, видимо, вследствие побочных процессов, затрагивающих исходный альдегид. Для выяснения причины уменьшения выхода продукта миграции при увеличении избытка основания полученные соединения **203b** и **204b** также были подвергнуты действию NaHMDS. При этом в обоих случаях происходило быстрое исчезновение исходного соединения при контроле методом ТСХ. Однако в случае производного **204b** наблюдалось образование смеси побочных

соединений в ходе реакции, а также возвращение исходного **204b** после обработки и последующего метилирования без следов образования **203b** (опыт 6, таблица 2.2). Целевой продукт миграции в аналогичных условиях был крайне лабильным и приводил лишь к следовым количествам исходного **203b** и побочных соединений (опыт 5, таблица 2.2). При использовании в качестве основания димсил-натрия соединение **204b** претерпевало только миграцию, протекающую с выходом 70% (опыт 8, таблица 2.2). В случае же *t*-BuOK данный процесс протекал значительно дольше, так за 10 ч переход осуществлялся лишь на 30% с одновременным образованием побочных соединений (опыт 7, таблица 2.2).

Таким образом, полученные результаты привели нас к следующим выводам касательно наблюдаемых превращений олефинирования, миграции силана и макролактонизации, как основного побочного процесса:

- при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ наряду с общим уменьшением выхода изучаемых реакций реакций процесс макролактонизации был более предпочтителен, чем миграция;
- при проведении олефинирования при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ доля целевого продукта **219b** значительно возрастала;
- увеличение избытка основания, а также времени выдерживания в большей степени способствовало накоплению побочных продуктов.

Сделанные выводы, в конечном итоге, позволили определить наиболее оптимальные условия проведения тандема реакций Виттига и миграции силильной группы. Так, при использовании 1 экв. избытка NaHMDS при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 1 ч происходило образование 71% целевого соединения **203b**, 6% не претерпевшего миграцию **204b** и небольших количеств побочных продуктов **205b**. Кроме того, основываясь на полученных результатах, блок **204b** и смесь побочных продуктов **205b** далее могут быть трансформированы в целевое соединение **203b** с хорошими выходами.

Рассматривая возможные причины наблюдаемого побочного процесса макролактонизации, здесь мы предполагаем промежуточное образование кетена **A**. При этом длина и ориентация его α -цепи являются подходящими для

взаимодействия с образующимся алкоксид-анионом в интермедиате **B** с последующим образованием циклического эфира **205b** (схема 2.89).

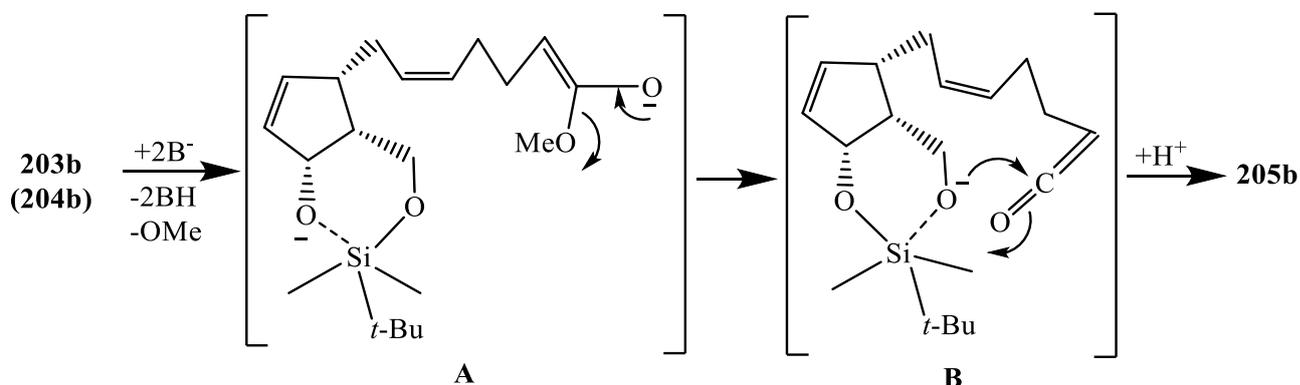
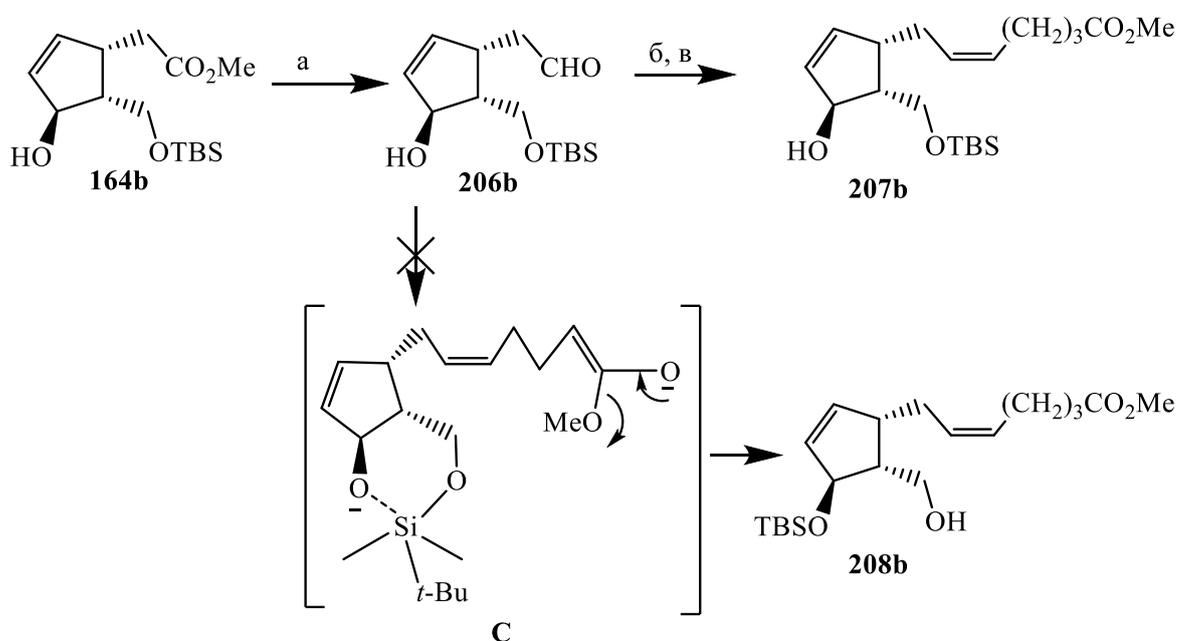


Схема 2.89

Касаюсь благоприятно протекающей [1,5]-миграции силильной защитной группы, следует отметить, что одним из ключевых факторов, очевидно, является взаимное *цис*-расположение аллильной спиртовой и гидроксиметильных функций относительно плоскости циклопентанового кольца. В этой связи особый интерес

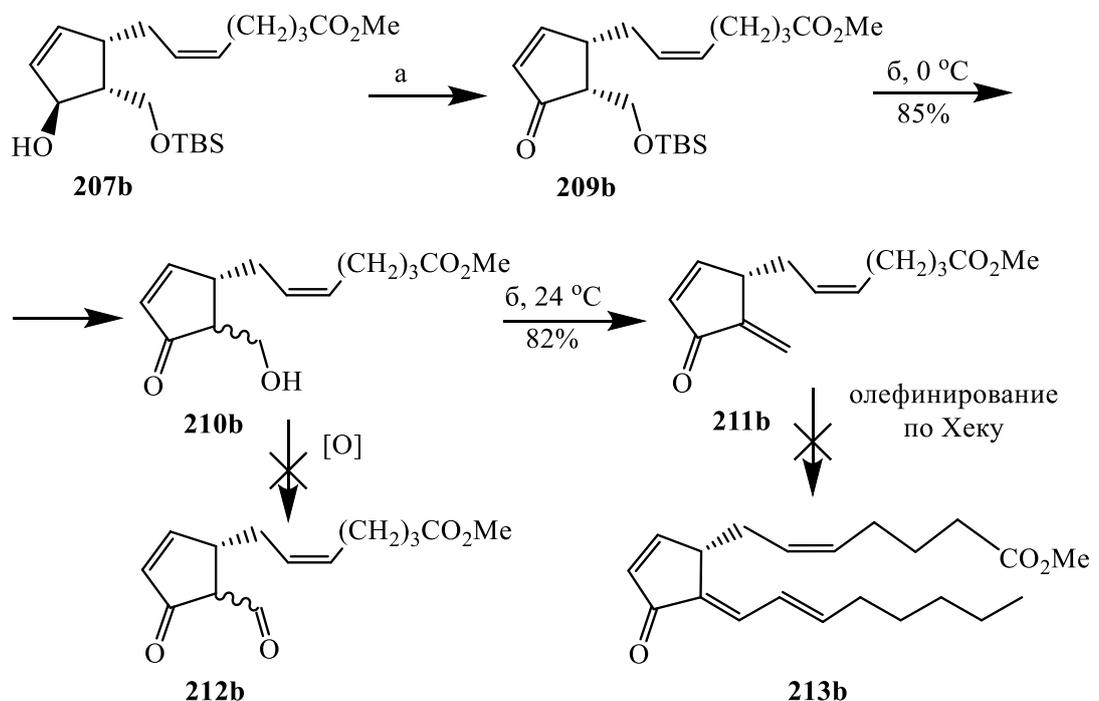


а) DIBAL-H, CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 30 мин, 88%; б) $\text{Ph}_3\text{P}^+[(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{H}]\text{Br}^-$ (4 экв.), NaHMDS (9 экв.), ТГФ, от $-78\text{ }^\circ\text{C}$ до $24\text{ }^\circ\text{C}$, 1 ч; в) CH_2N_2 , Et_2O , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 3 ч, 78% (2 стадии).

Схема 2.90

представляло изучение в аналогичной последовательности трансформаций минорного продукта эпексидирования/фрагментации – спирта **164b**, *транс*-изомерного продукту **163b**. Так, если восстановление до альдегида протекало также гладко, приводя к соединению **206b**, то реакция Виттига в присутствии избытка основания, после обработки и метилирования, приводила лишь к одному продукту **207b** (схема 2.90). Таким образом, несмотря на принципиальную возможность существования шестичленного переходного состояния **C**, подобного **A** на схеме 88, образования продукта **208b** не происходило.

Для блока **207b**, полученного из минорного *транс*-аллилового спирта **164b**, были рассмотрены два альтернативных подхода формирования нижней боковой цепи. Для этого спирт **207b** был окислен реагентом Коллинза до соответствующего циклопентенона **209b**, из которого, по первому варианту, предполагалось получение экзометилиденовой группы, подходящей для олефинирования по Хеку или схожих с ним способов, а, по второму, в качестве ключевой стадии предполагалось алкилирование циклопентенового альдегида. Так, в ходе обработки силилового эфира **209b** 9:1-смесью трифторуксусной кис-

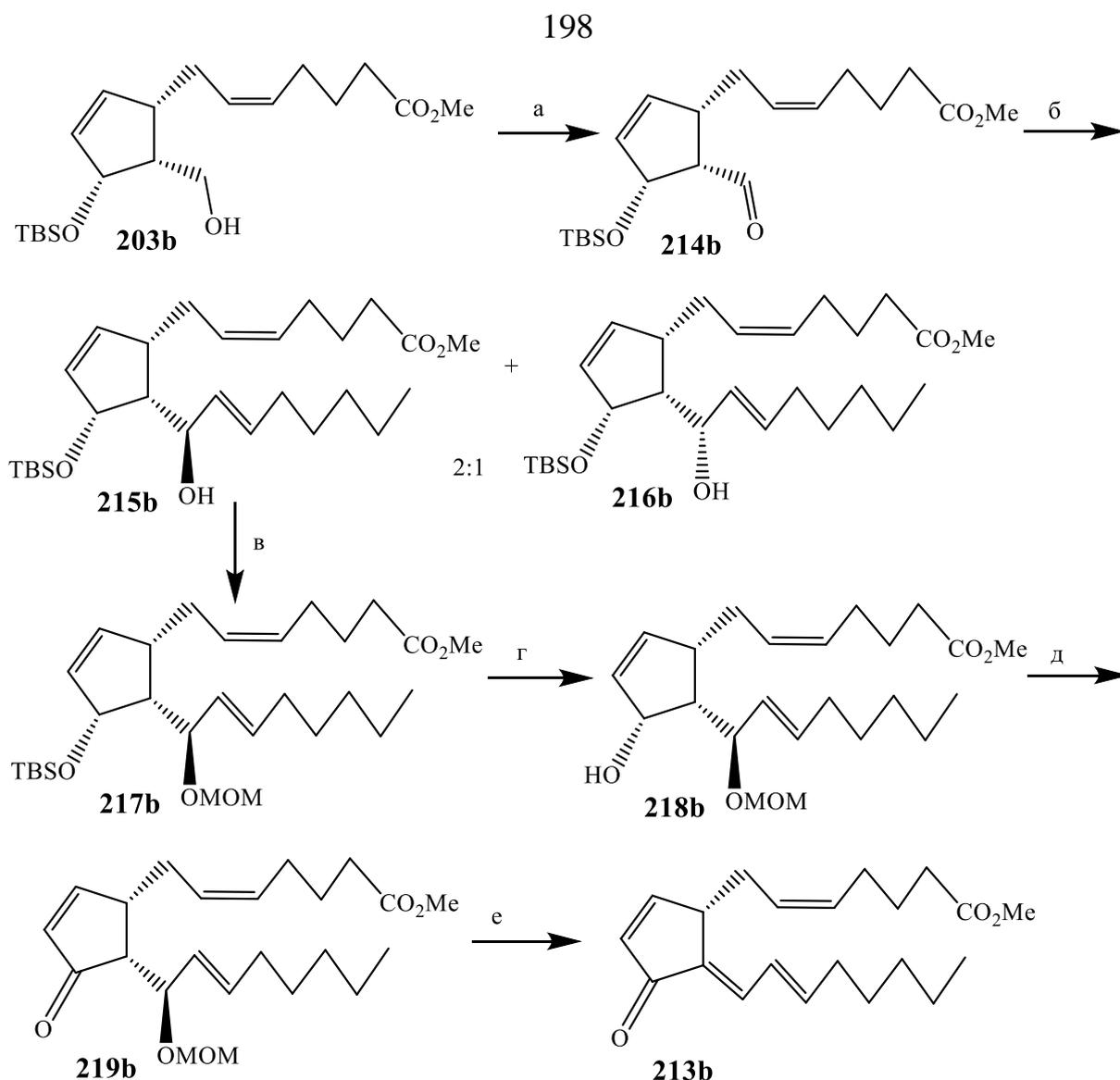


а) реагент Коллинза, CH_2Cl_2 , 24 °C, 3 ч, 84%; б) ТФУК, H_2O , CH_2Cl_2 , 2 ч.

Схема 2.91

лоты с водой при 0 °С протекал исключительно гидролиз, сопровождавшийся изомеризацией в ходе кето-енольной таутомерии и приводящий к почти эквимолярной смеси неразделимых эпимеров **210b**. Повышение температуры реакции до комнатной инициировало последующую стадию дегидратации с образованием ожидаемого экзометилиденциклопентенона **211b**. Однако, последующие попытки как окисления спиртов **210b** до альдегидов **212b** действием различных окислительных комплексов (по Сверну, Коллинзу, Кори или Джонсу), так и прямого выхода к метиловому эфиру 15-дезоксидельта^{12,14}-PGJ₂ олефинированием по Хеку в типовых условиях, успехом не увенчались, вследствие образования большого числа побочных соединений и осмоления реакционных масс (схема 2.91).

Таким образом, формирование циклопентенонового фрагмента было нецелесообразным до введения фрагмента нижней цепи, и следующий этап работы был связан с использованием основного продукта тандемного превращения олефинирование/миграция – монозащищенного диола **203b**. Последующие стадии синтеза принципиально не отличались от описанных ранее для MOM-аналога **187b**. Так, для получения альдегида **214b** наиболее эффективным оказалось окисление по Сверну, протекающее за 1 ч и с выходом в 83%, превосходящем таковые при использовании других реагентов. Например, окисление первичной гидроксильной группы действием реагентом Коллинза протекало в течении 16 часов с выходом 65%, а использование йодбензолдиацетата при катализе TEMPO за 24 ч приводило к 50% целевого альдегида **214b**. В случае реагента Десса-Мартина, процесс протекал очень долго и, за семь дней, конверсия составляла лишь 60% при 73%-ном выходе. Столь высокие длительности данной трансформации объясняются пространственными затруднениями при подходе объемных окислительных комплексов. Взаимодействие альдегида **214b** с литиевым производным *транс*-1-иодогептена приводило к 2:1-смеси неразделимых на силикагеле эпимерных спиртов **215b** и **216b** с выходом 74%. Наблюдаемая стереоселективность процесса, вероятно, являлась результатом действия чисто стерических факторов и принципиального значения



а) оксалил хлорид, ДМСО, Et₃N, CH₂Cl₂, -78 °С, 1 ч, 83%; б) *транс*-1-иодгептен, *n*-BuLi, -78° С, 1 ч, 74%; в) MOMCl, DIPEA, CH₂Cl₂, rt, 4 ч, 93%; г) ТБАФ, ТГФ, 16 ч, 91%; д) CrO₃·2Py, CH₂Cl₂, 24 °С, 4 ч, 85%; е) ТФУК, H₂O, CH₂Cl₂, 3 ч, 79%.

Схема 2.92

для синтеза целевой структуры не имела. Однако для упрощения контроля реакций и анализа продуктов в дальнейшие превращения был запущен мажорный продукт **215b**. В качестве защитной группы, учитывая необходимость последующего десилилирования, была выбрана достаточно стабильная и несклонная к миграции метоксиметильная группа. В типовых условиях это превращение протекало гладко, приводя к продукту **217b**, который в свою очередь при взаимодействии с ТБАФ достаточно быстро превращался в спирт **218b**. Окисление последнего реагентом Коллинза позволило сформировать

циклопентеноновый остов в соединении **219b** с высоким выходом. Учитывая наличие ненасыщенных фрагментов с обеих сторон, а также итоговое формирование высокосопряженной структуры, на последней стадии был сделан расчет на последовательность превращений гидролиза и дегидратации при катализе сильной неминеральной кислоты. Так, при взаимодействии со смесью трифторуксусной кислоты и воды в среде хлористого метилена при комнатной температуре происходило образование целевого метилового эфира 15-дезоксид $\Delta^{12,14}$ -простагландина J₂ **213b** с высоким выходом (схема 2.92). Далее этот синтез был осуществлен нами и в энантиомерном варианте. Общее количество стадий исходя из циклопентадиена составило 21 при выходе около 4% в расчете на обе энантиомерные формы. Что касается нативной конфигурации, то исходя из оптически активного лактона, с учетом выбранных для исследования мажорных эпимерных форм после стадий эпоксидирования-фрагментации и алкилирования, на 15 стадий выход составляет более 5% (более 9% без учета) [309].

Простейшие экзометилиденциклопентеноновые блоки как прекурсоры в направленном синтезе, особенности и возможности применения. Несмотря на успешную реализацию полного синтеза практически важного метилового эфира 15-дезоксид $\Delta^{12,14}$ -простагландина J₂ **213b**, а также учитывая многостадийность получения и известную невысокую стабильность данного соединения, было решено изучить возможности получения более простых представителей кросс-сопряженных циклопентаноидов. При этом, мы обратили внимание на общность биологических свойств их наиболее ярких представителей с саркомицином А и, в результате, решили сконцентрировать свои усилия на синтезе экзометилиденциклопентенонов. К тому же, условия успешного создания кросс-сопряженного фрагмента, ответственного за профиль биологической активности, были определены, как в ходе синтеза соединения **213b** (схема 2.92), так и его структурного предшественника **211b** (схема 2.91). Наиболее простым представителем подобных структур могло бы быть соединение *nor-146b* (схема 2.93), но наши ранние подходы к данному представителю путем окисления

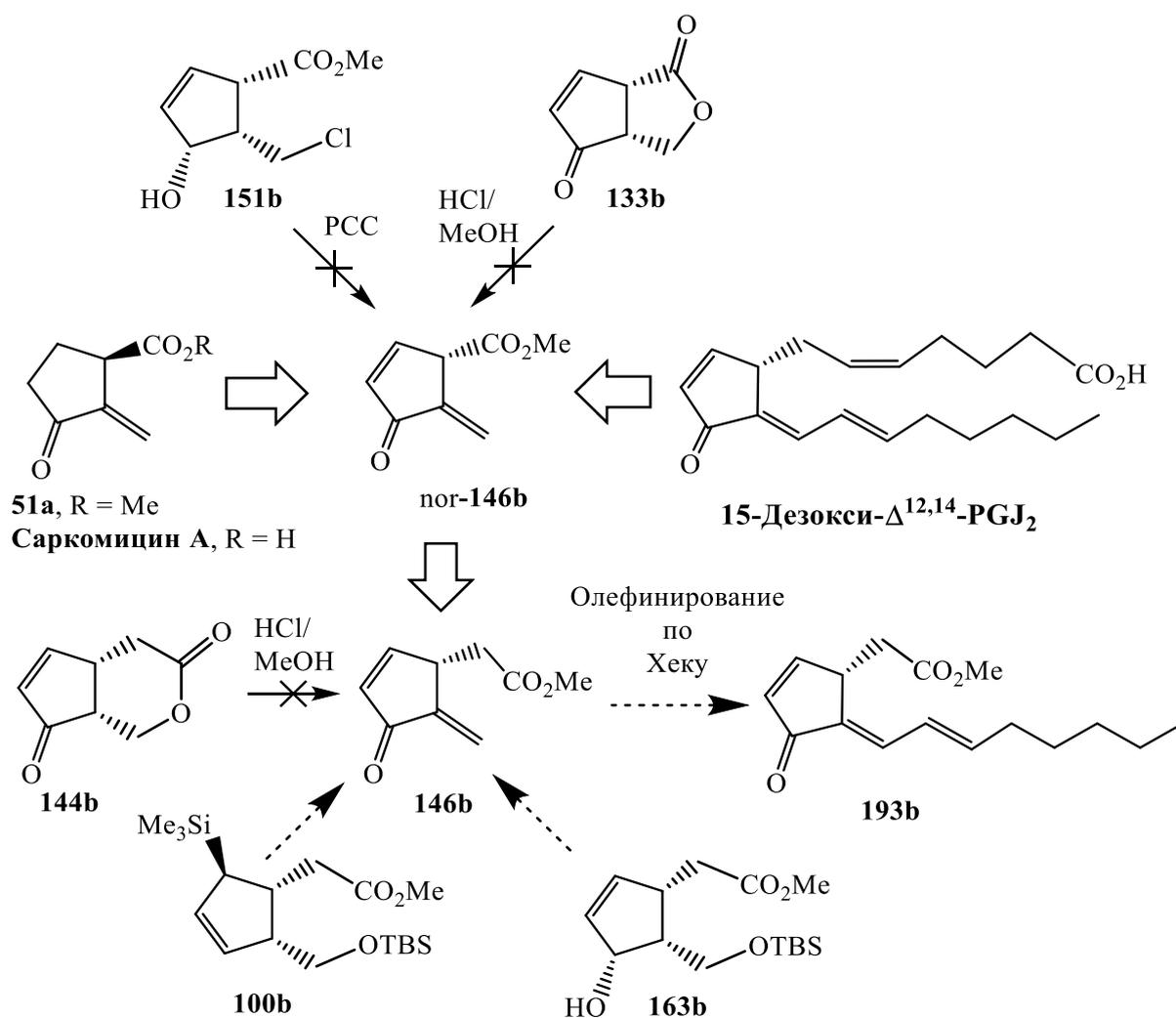
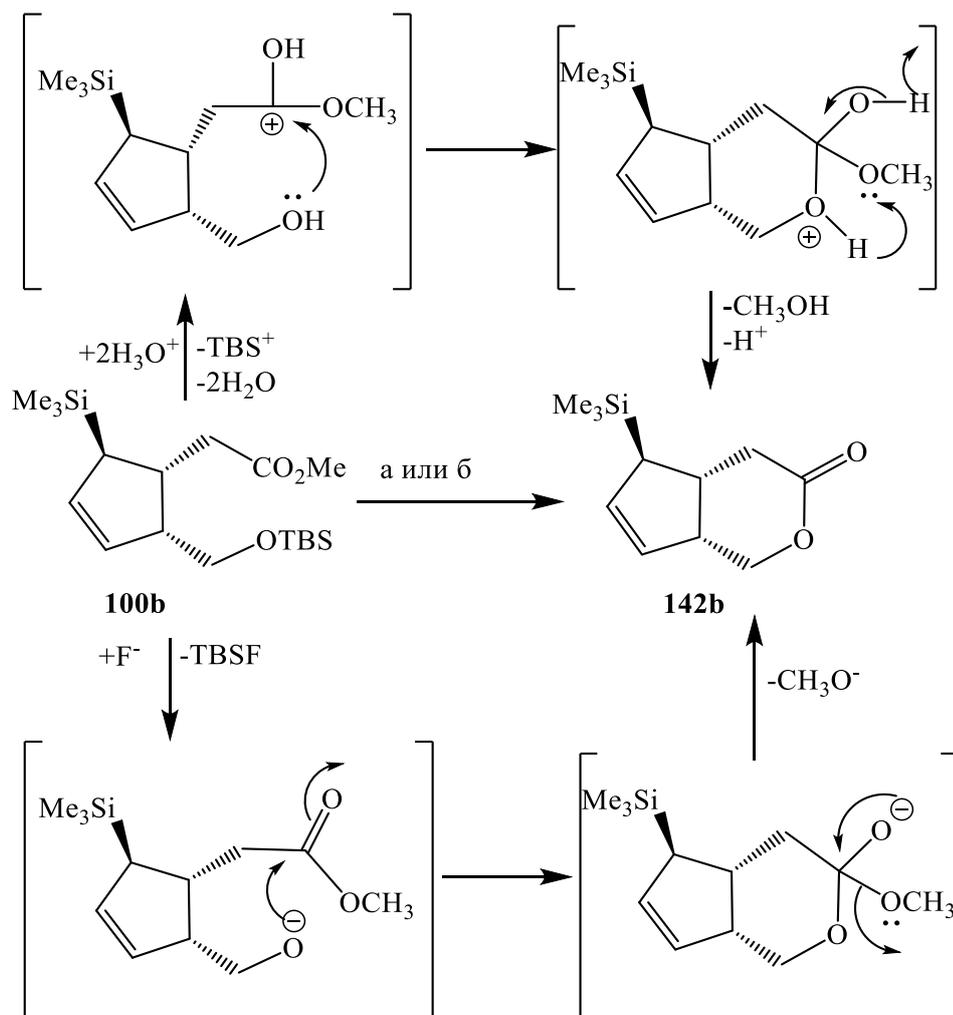


Схема 2.93

аллилового спирта **151b** или кислотного расщепления лактона **133b** не увенчались успехом. В обоих случаях процесс сопровождался деструкцией субстратов, приводящих к осмолению реакционной массы. Учитывая то, что данные реакции для других, несколько отличающихся по функционализированности, циклопентаноидов приводили к желаемому результату, мы сделали вывод о нестабильности структуры **nor-146b**, ввиду чрезвычайно высокой насыщенности активированными участками. Кроме того, саркомицин А, как и его метиловый эфир, не имеющие двойной связи в цикле, также известны своей достаточно высокой лабильностью. При этом наиболее слабым участком, вероятно, является карбоксильная функция, склонная к кето-енольной таутомерии как в кислых, так и в основных средах. Поэтому мы перешли к рассмотрению возможности

получения гомологичной структуры **146b**, потенциально обладающей большей стабильностью. В конечном итоге, идея состояла в получении простейшей модели противоопухолевого средства, представляющей как самостоятельный интерес, так и в контексте возможности последующего синтеза 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -простагландина J₂. Иными словами, мы рассматривали экзометилиденный фрагмент, с одной стороны, как элемент кросс-сопряжения, а, с другой – как участок, подходящий для прямого введения нижней цепи олефинированием по Хеку. При этом стоит упомянуть, что ранее была уже описана неудачная попытка выхода к блоку **146b** с помощью кислотного расщепления δ -лактонного фрагмента циклопентенона **144b**. В качестве альтернативных вариантов, предполагающих использование более мягких условий, были выбраны подходы, исходящие из аллилсилана **100b** и его производного – аллилового спирта **163b**.

Рассматривая варианты выхода к циклопентенону **146b** из аллилового спирта **100b**, ключевым превращением представлялось мягкое снятие защитной группы действием ТБАФ, так как при использовании кислого катализа ионно-обменными смолами, как уже было представлено ранее, единственным продуктом гидролиза являлся лактон **142b**. Однако и при использовании ТБАФ реакция с умеренным выходом также приводила к этому же продукту. И, если в первом случае лактонообразование, очевидно, является следствием классического кислотного гидролиза сложноэфирной группы, то, во втором, подобный процесс оказался достаточно неожиданным. Наиболее вероятным объяснением представляется атака карбоксильного атома углерода алкоксид-анионом, образующимся после отщепления силильной группы при взаимодействии с фторид-анионом. В этом случае процесс является внутримолекулярным аналогом щелочного гидролиза сложноэфирной группы (схема 2.94). Таким образом, полученные результаты в очередной раз продемонстрировали существенное влияние на результаты превращений структурного фактора, связанного с пространственной близостью функциональных групп [310].

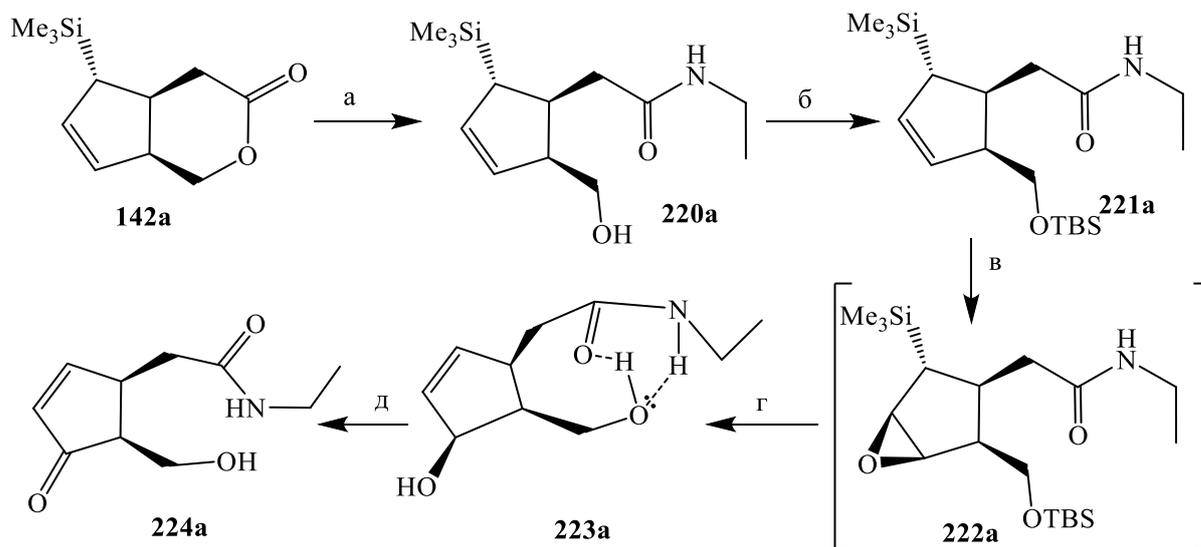


а) DOWEX-Amberlyst (1:1), MeOH, 24 °C, 16 ч, 77%; б) ТБАФ, ТГФ, 24°С, 16 ч, 52%.

Схема 2.94

Что касается δ -лактонного цикла соединения **142b**, то, учитывая очевидную выгодность данной части соединения, а, следовательно, высокую устойчивость и, кроме того, склонность аллилсилановой группы к протодесилилированию, варианты кислотного расщепления внутримолекулярной сложноэфирной группы представлялись малоперспективными. Вместо этого было принято решение рассмотреть вариант дециклизации при действии органического основания. Так, обработка лактона **142a** водным этаноламином ожидаемо приводила к амиду **220a**, гидроксильная группа которого была силилирована в стандартных условиях с образованием эфира **221a**. Дальнейший выход к аллиловому спиртовому фрагменту приложением стандартной последовательности эпексидирования диметилдиоксираном *in situ* до лабильного эпоксида **222a** и его фрагментации

обработкой уксусной кислотой в метаноле сопровождался достаточно неожиданным снятием защитной группы с получением амидодиола **223a** (схема 2.95). Здесь интересным оказался тот факт, что в случае проведения подобных превращений с производным, имеющим сложноэфирную группу вместо амидной (см. эпоксицирование/фрагментация соединения **100b** на схеме 69), *tert*-бутилдиметилсилильная защитная группа была стабильной при длительном выдерживании в смеси уксусная кислота-метанол. Еще один заслуживающий внимания факт был замечен при окислении диола **223a** реагентом Коллинза ($\text{CrO}_3 \cdot 2\text{Py}$), проведение которого в типовых условиях при комнатной температуре приводило к образованию исключительно енона **224a**. Вероятной причиной объясняющей стабильность гидроксильной группы в этих условиях могут быть специфические внутримолекулярные взаимодействия « $-\text{NH} \cdots \text{O}-$ » и « $-\text{O}-\text{H} \cdots \text{O}=\text{C}-$ » в соединении **223a**. В свою очередь, полученное соединение **224a** является довольно перспективным для последующей функционализации, например дегидратацией, на пути к соответствующему экзометилиденциклопентенону или другим производным.



а) EtNH_2 , вода, $24\text{ }^\circ\text{C}$, 8 ч, 98%; б) TBSCl , имидазол, CH_2Cl_2 , $24\text{ }^\circ\text{C}$, 12 ч, 93%; в) Оксоне, NaHCO_3 , ацетон, вода, $24\text{ }^\circ\text{C}$, 6 ч; г) AcOH , MeOH , $24\text{ }^\circ\text{C}$, 8 ч, 89% (две стадии); д) реагент Коллинза, CH_2Cl_2 , $24\text{ }^\circ\text{C}$, 4 ч, 85%.

Схема 2.95

Возможным альтернативным вариантом получения экзометилиденовой группы представлялся переход, связанный с первоначальным генерированием цикlopентенонового фрагмента в **163b**. В этом случае определяющим фактором должно было послужить итоговое формирование кросс-сопряженной структуры в ключевой молекуле **146b**. При экспериментальной проверке окисление реагентом Коллинза быстро и гладко приводило к образованию ожидаемого продукта **225b** с высоким выходом. Однако, расчет на последующую тандемную последовательность десилилирования и дегидратации под действием трифторуксусной кислоты (ТФУК) не оправдался. Так, при 0 °С реакция протекала очень быстро и в течении 5 минут приводила к образованию почти эквимолярной смеси спирта **226b** и лактона **144b**, а при повышении температуры до 24 °С через 30 минут детектировался исключительно последний из них. Кроме того, неудачной также явилась попытка окисления спирта **226b** до альдегида действием различных окислителей, очевидно, вследствие лабильности конечной структуры **227b** (схема 2.96).

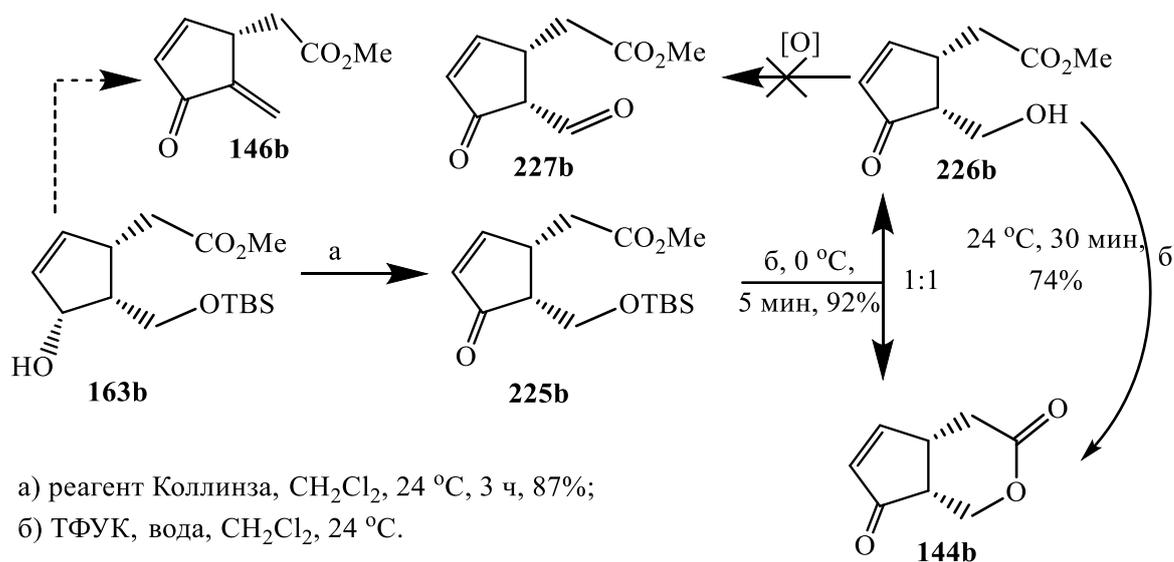
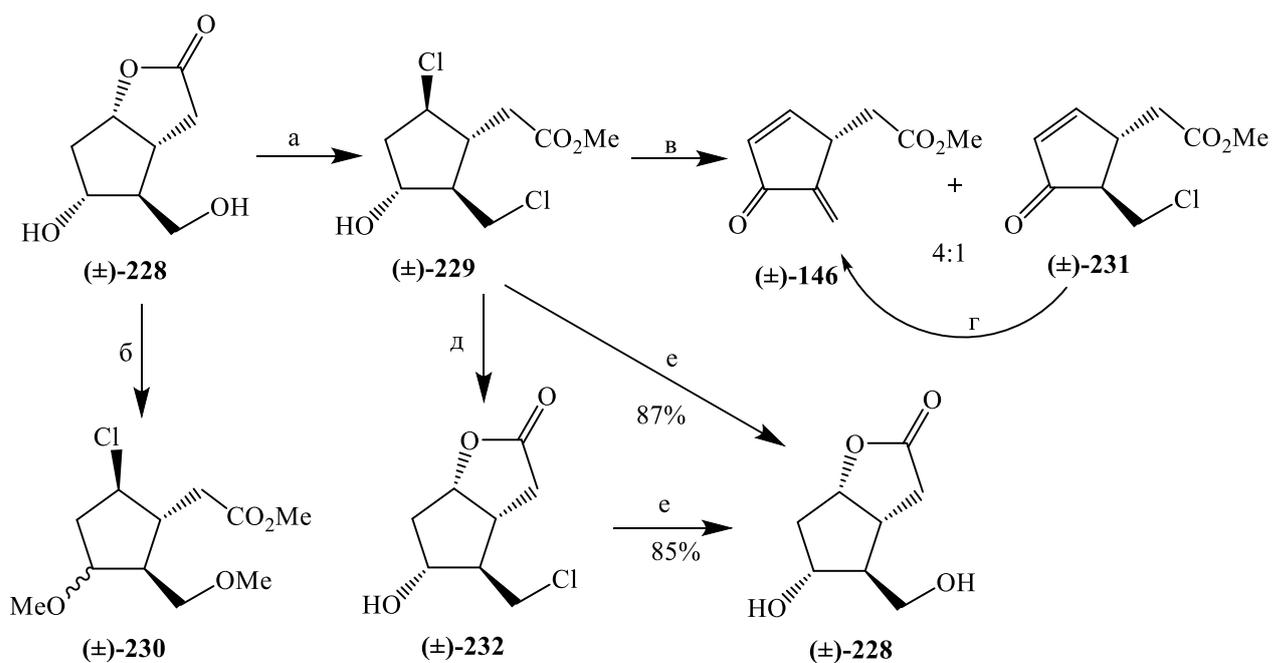


Схема 2.96

Целый ряд затруднений в синтезе простейшего экзометилиденциклопентенона **144b**, связанных, в первую очередь, с побочными

процессами внутримолекулярной циклизации, привели к сомнениям в принципиальной возможности существования данного соединения в данной форме в обычных условиях. Очевидно, что при использовании наших синтонов характер и взаимное расположение функциональных групп являлись серьезным препятствием для выхода к интересующему нас блоку. Однако возникший интерес в получении и изучении данной структуры привел нас к поиску решения проблемы методом встречного синтеза, основанном на других принципах и исходя из другой структуры. В качестве подходящего соединения был выбран рацемический лактондиол Кори **228** [77, 84] – известный предшественник E-, F-простагландинов [55, 56], карбациклинов [311, 312], карбануклеозидов [313] и др. [314]. Что касается маршрута синтеза, то в качестве ключевого превращения решено было использовать обработку метанольным хлористым водородом с расчетом на одновременное замещение гидроксильных групп атомами хлора. При использовании стандартного безводного раствора кислоты, полученного из хлористого тионила и метанола, в нормальных условиях реакция лактондиола **228** гладко приводила к метиловому эфиру дихлорциклопентанола **229**. Следует отметить, что при выделении продукта реакции без нейтрализации кислоты в ходе концентрирования, а также в случае осуществления взаимодействия при кипячении происходило образование диметоксипроизводного **230**. Продукт **229** представлялся перспективным для осуществления тандемного превращения «окисление-элиминирование» на пути к целевому экзометилиденциклопентенону **146**. И действительно, в ходе окисления реагентом Джонса происходило быстрое образование неразделимой на SiO₂ 4:1-смеси **146+231**, которая в ходе последующей обработки триэтиламинол полностью трансформировалась в целевой циклопентенон **146**. Доказательством β-ориентации атома Cl в соединении **229** послужили его превращения в условиях щелочного гидролиза. При комнатной температуре в водно-метанольном растворе КОН происходил лишь гидролиз сложноэфирной группы с образованием лактона **232**, а при кипячении любого из соединений **229** или **232** в той же среде, в ходе S_N2'-замещения атомов хлора, образовывался исходный лактондиол **228** (схема 2.97).



а) SOCl_2 , MeOH, 24 °C, 7 ч, 87%; б) SOCl_2 , MeOH, кипячение, 5 ч, 82%; в) реагент Джонса, ацетон, 1.5 ч; г) бензол, NEt_3 , 24 °C, 8 ч, (89% на две стадии); д) KOH, MeOH, H_2O , 24 °C, 2 ч, 94%; е) KOH, MeOH, H_2O , кипячение, 8 ч.

Схема 2.97

Таким образом, на основе лактондиола Кори нам удалось получить один из простейших экзометиленциклопентенонов **146** [253, 315], который представляет самостоятельный интерес по нескольким причинам. Во-первых, учитывая одновременное сочетания фрагментов различных противоопухолевых соединений, он и его производные потенциально перспективны как противораковые средства. Во-вторых, он представляет собой новый возможный интермедиат в синтезе высоконенасыщенных антивирусного и антиракового действия простагландинов [316, 317], в частности Δ^{12} -PGJ₂ [318, 319], 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂ [320, 321], морских протаноидов [322, 323], а также дидемненонов [324, 325], ряда экзоалкилиденциклопентеноновых антибиотиков и аналогов [326-328]. Что касается подходов к циклопентеноновым простагландинам, то наиболее очевидным является введение нижней цепи приложением одного из методов олефинирования (по Хеку, Сузуки и т.д.). Несмотря на то, что, исходя из наших хиральных блоков, нам не удалось синтезировать циклопентенон **146**, вследствие факторов, обусловленных структурными особенностями, было решено подробнее

изучить его свойства. Прежде всего, нас интересовала его биологическая активность для подтверждения перспективности поиска и изучения аналогичных структур. С этой целью были синтезированы производные **233** и **234**, как в рацемических, так и в оптически активных формах (схема 2.93) [329, 330]. Кроме того решено было также провести оценку цитотоксических свойств, бициклического лактона **144b**, способного *in vivo* генерировать ациклическую кислотную форму (+)-**146b**, и своеобразного переходного (между простейшими и нативными формами) экзометиленциклопентенона **211b**. Хиральные производные, ожидаемо, оказались более активны по отношению ко всем исследуемым линиям клеток в 2-7 раз [310, 329, 330], к тому же их цитотоксичность оказалась также сравнима с нативным метиловым эфиром простагландина Δ^{12} -J₃ **235** [157] (таблица 2.3). Кроме того, удлинение верхней боковой цепи в **211b** приводило к умеренному снижению цитотоксических свойств, что ограничивает перспективы подобного направления функционализации. В свою очередь, лактонная форма **144b**, в биологических тес-

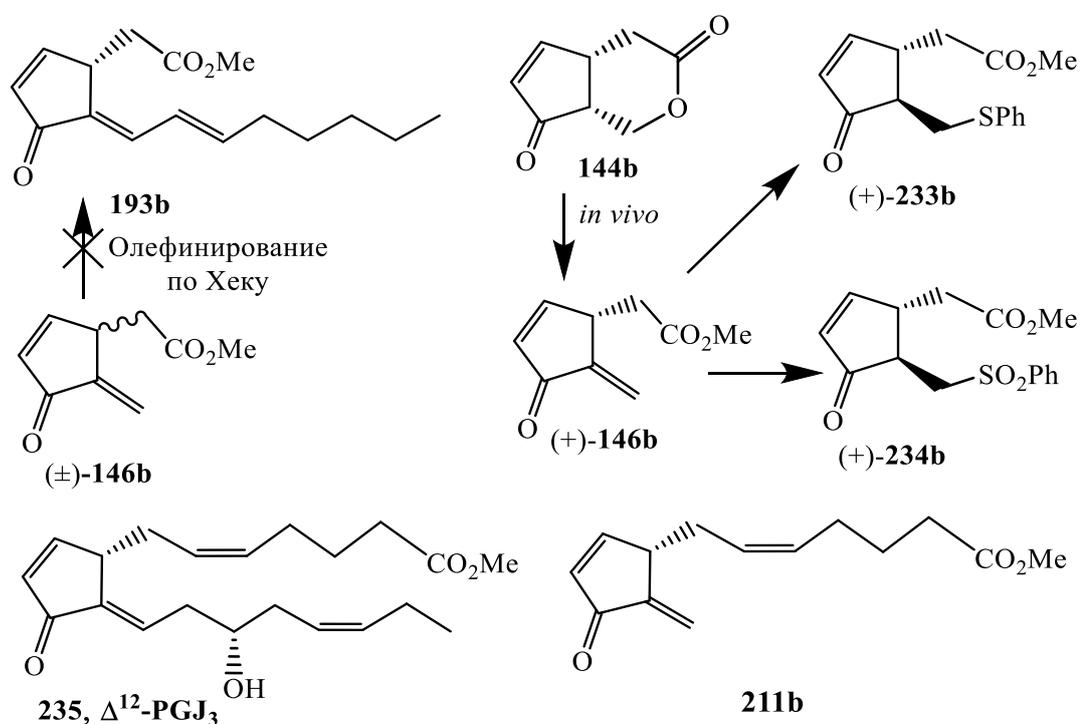


Схема 2.98

тах продемонстрировало, с одной стороны, более существенное уменьшение цитотоксичности в 10-20 раз по сравнению с (+)-**146b**, а, с другой – большее сближение значений для опухолевых и нормальных линий клеток [273, 310].

Таблица 2.3 – Цитотоксичность соединений (\pm)-**146**, (+)-**146**, (+)-**233b**, (+)-**234b**, **144b**, **211b** и **235**. (0.1% в ДМСО, 37 °С, 48 ч)

№	Шифр	IC50, мкМ			
		HeK293	SH-SY5Y	MCF-7	A549
1	(\pm)- 146	6,17 \pm 1,63	2,44 \pm 0,20	2,95 \pm 0,93	58,77 \pm 3,32
2	(+)- 146	0,83 \pm 0,24	0,76 \pm 0,04	1,45 \pm 0,19	19,63 \pm 2,16
3	(+)- 233b	1,80 \pm 0,30	1,25 \pm 0,14	3,09 \pm 0,15	17,14 \pm 2,03
4	(+)- 234b	4,19 \pm 1,08	1,61 \pm 0,18	3,41 \pm 1,04	17,03 \pm 1,18
5	144b	25,84 \pm 6,12	21,30 \pm 2,73	30,14 \pm 3,92	>100
5	211b	6.88 \pm 0.11	17.85 \pm 0.11 (для HepG2)	5.03 \pm 0.05	20.03 \pm 0.21
6	235	0.583			

Что касается перспектив использования экзометилиденциклопентенона **146** в синтезе простагландинов, то нами были предприняты попытки проведения реакции олефинирования по Хеку для введения нижней боковой цепи. Однако, применение ряда наиболее типовых методик ($\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4 - \text{K}_2\text{CO}_3/\text{Et}_3\text{N} - \text{MeCN}/\text{ДМФА}$) при взаимодействии с 1-йодгептеном не привело к положительному результату, вероятно, вследствие лабильности экзометилиденциклопентенона в этих условиях или вовлечения в процесс эндоциклической двойной связи (схема 2.98). Тем не менее, поиск подходящих вариантов и условий сочетания сохраняет свои перспективы. В общем, полученные результаты однозначно говорят о том, что дальнейшее исследование ио иолучению простых аналогов кросс-сопряженных циклопентаноидов как потенциальных противораковых соединений представляет значительный интерес и требует самостоятельного развития [331].

ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Очистку и осушку растворителей производили согласно стандартным методикам. Реагенты, как правило, использовались лучшего коммерчески доступного качества без предварительной очистки (если не указано иное). Дихлорацетилхлорид был получен согласно методу, описанному в литературе [332]. Циклопентадиен был получен термическим крекингом дициклопентадиена, а 5-триметилсилилциклопентадиен согласно методу, описанному в литературе [188]. Чистоту исходных соединений контролировали методом ГЖХ на приборе CHROM 5. Все реакции осуществлялись в чистой и предварительно прокаленной посуде. Для ТСХ анализа применяли хроматографические пластины «Sorbfil STC-1A» из фольги толщиной 110 мкм, с предварительно нанесенным слоем силикагеля зернистости 5-17. Продукты синтеза выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле марки L 210/280, 100/160 или 50/160 в расчете 30-60 г на 1 г вещества, в качестве элюентов использовали системы из растворителей петролейный эфир – этилацетат или хлороформ – метанол. Оптические вращения измерены на приборе «Perkin-Elmer 241 MC» при 20 °C с использованием D-линии (589 нм) натрия. ИК спектры (инфракрасные спектры) были записаны на спектрометре Shimadzu IR Prestige-21 из суспензии в нуйоле или тонкого слоя на пластинах KBr и представлены в виде обратных сантиметров (cm^{-1}). Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на спектрометре «Bruker AM-300» (300.13 МГц и 75.47 МГц соответственно) или BrukerAvanceIII (500 и 125 МГц соответственно); для растворов в CDCl_3 внутренний стандарт CHCl_3 или тетраметилсилан (ТМС), для растворов в CH_3OD внутренний стандарт ТМС, для растворов в $(\text{CD}_3)_2\text{CO}$ внутренний стандарт $(\text{CH}_3)_2\text{CO}$ или ТМС. Химические сдвиги (δ) представлены в значениях миллионных долей (ppm) относительно тетраметилсилана (ТМС) как внутреннего стандарта. Мультиплетность сигналов обозначена как с, синглет; уш. с, уширенный синглет; д, дублет, т, триплет; кв, квартет; квинт., квинтет. Элементный анализ выполнен на приборе «Euro EA 3000 CHNS-analyzer». Масс-спектры получены на приборе «Shimadzu LCMS-2010» в условиях ХИАД при

энергии электронов 20 эВ с регистрацией положительных и отрицательных ионов и приборе «Thermo Finnigan MAT 95XP» (ионизационное напряжение 70 эВ, температура ионизационной камеры 200°C).

Синтезы, способы очистки, физико-химические свойства, а также результаты инструментальных методов анализа полученных соединений также подробно представлены в работах автора [182-187, 196, 203, 213, 218, 220, 225, 247, 249-255, 273, 274, 285, 304, 308-310, 315, 329, 331] и кандидатских диссертациях Гатауллина С. С. [195] и Альмухаметова А. З. [253].

3.1 Эксперимент к разделу 2.1.1

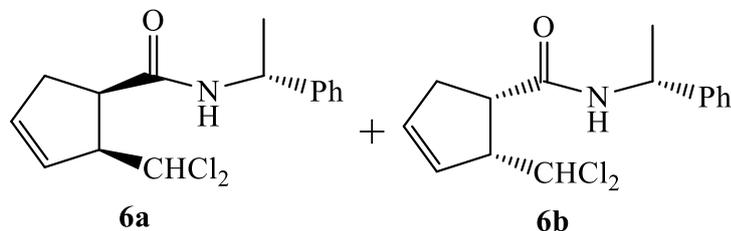
(±)-7,7-Дихлорбицикло[3.2.0]гепт-2-ен-6-он **2**. К перемешиваемому раствору 53 г (0.8 моль) свежеперегнанного циклопентадиена, 60 г (0.4 моль) дихлорацетилхлорида в 400 мл гексана добавляли 59 мл (0.4 моль) свежеперегнанного триэтиламина в 300 мл абсолютного гексана в период 1.5 ч. Реакционную массу перемешивали в течение 15 ч в атмосфере аргона. Полученную смесь фильтровали, осадок промывали на фильтре 3x100 мл гексана. Растворитель упаривали в вакууме, остаток перегоняли в вакууме, отбирали фракцию, кипящую при температуре 49-50 °C/ 0.3 мм. рт. ст. Получали 55.23 г (84 %) соединения **2** в виде желтоватой маслообразной жидкости. $R_f = 0.7$ (петролейный эфир : этилацетат = 5 : 1). ИК спектр, см^{-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 (APCI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 177 [$(M+\text{H}^+)$, ^{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 **6a** и (1S,2R)-2-(дихлорметил)-N-[(1R)-1-фенилэтил]циклопент-3-ен-1-карбоксамид **6b**. К раствору 1.5 г (8.5 ммоль) бициклического дихлоркетона **2** 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 ч (контроль методом ТСХ). После окончания реакции раствор отстаивали в течении 3 ч, выпавший белый кристаллический осадок отфильтровывали, промывали гексаном (3x10 мл) и получали 0.3 г (11,9 %) оптически чистого диастереомера **6b**. Оставшийся раствор упаривали, выпавший осадок промывали гексаном (3x10 мл) и получали 2.1 г (83.1 %) смеси соединений **6a+6b**.

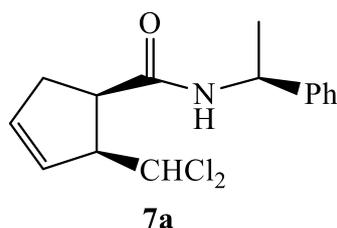
Соединение 6b. Белые кристаллы, т.пл. 140-141 °С. $R_f = 0.6$ (петролейный эфир : этилацетат = 3 : 1). $[\alpha]_D^{20} +69.0^\circ$, (c 0.5, MeOH). ИК спектр, см^{-1} : 3312 (N-H), 2951, 2853, 1922, 1635 (C=O), 1618, 1548, 1456, 1446, 1392, 1375, 1240, 752, 709, 698. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 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 (APCI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 298 [$(M+H^+)$, ^{35}Cl] (100), 149 (12.5). Найдено, %: C, 60.32; H, 5.55; N, 4.69; Cl, 23.54. $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{NO}$. Вычислено, %: C, 60.40; H, 5.70; N, 4.70; Cl, 23.83.

Смесь соединений 6a+6b. Желто-оранжевые кристаллы, т.пл. 114-122 °С. $R_f = 0.6$ (петролейный эфир : этилацетат = 3 : 1). $[\alpha]_D^{20} +108.0^\circ$, (c 0.7, MeOH). ИК спектр, см^{-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 Гц), 5.81-5.93 м (2H, NH и C^4H), 5.96-6.08 м (1H, C^3H), 6.30-6.36 м (1H, CHCl_2 , J 4.93 и 6.87 Гц), 7.35-7.55 м (5H, PhH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ ,



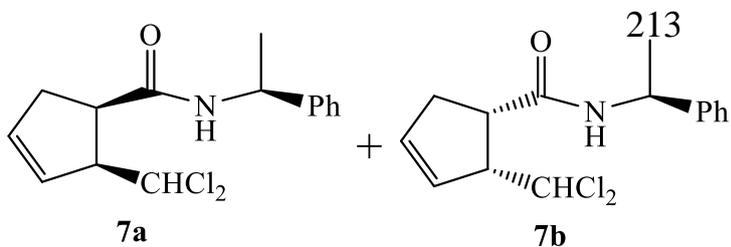
м.д.: 21.29 (CH₃), 36.49 и 36.22 (C⁵), 46.64 и 46.78 (C¹), 48.70 и 48.86 (C₂HPh), 58.95 и 58.49 (C²), 74.34 (CHCl₂), 126.3 и 126.13, 127.40 и 127.51, 128.66 и 128.73 (Ph), 128.88 (C⁴), 133.40 (C³), 142.57 и 142.8 (Ph), 171.07 и 171.02 (C=O). Масс-спектр (APCI), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 298 [(*M*+H⁺), ³⁵Cl] (100), 149 (14.5). Найдено, %: С, 60.05; Н, 5.42; N, 4.64; Cl, 23.15. C₁₅H₁₇Cl₂NO. Вычислено, %: С, 60.40; Н, 5.70; N, 4.70; Cl, 23.83.

(1*R*,2*S*)-2-(Дихлорметил)-*N*-[(1*S*)-1-фенилэтил]циклопент-3-ен-1-карбоксамид **7a** и (1*S*,2*R*)-2-(дихлорметил)-*N*-[(1*S*)-1-фенилэтил]циклопент-3-ен-1-карбоксамид **7b**. По методике аналогичной методике получения карбоксамидов **6a+6b** из 1.0 г (5.7 ммоль) дихлоркетона **2** и 0.72 г (5.95 ммоль) (-)- α -метилбензиламина получали 0.2 г (12.5%) **7a** и 1.4 г (82.5%) смеси соединений **7a+7b**.



Соединение 7a. Белые кристаллы, т.пл. 140-142 °С. *R_f* = 0.6 (петролейный эфир : этилацетат = 3 : 1). [α]_D²⁰ -70.0°, (*c* 1.0, MeOH). ИК спектр, см⁻¹: 3314 (N-H), 2953, 2853, 1636 (C=O), 1618, 1548, 1458, 1449, 1375, 1240, 754, 710, 698. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.52 д (3H, CH₃, *J* 6.9 Гц), 2.54-2.72 м (2H, C⁵H), 3.16 кв (1H, C¹H, *J* 7.8 и 8.2 Гц), 3.64-3.74 м (1H, C²H), 5.15 квинт (1H, C₂HPh, *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 (C₂HPh), 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 (APCI), *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 7a+7b. Желтые кристаллы, т.пл. 113-123 °С. *R_f* = 0.6 (петролейный эфир : этилацетат = 3 : 1). [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, C₂HPh, *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 (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 (APCI), 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.

(3а,6а)-3-Гидрокси-2-[(1R)-фенилэтил]-3,3а,6,6а-тетрагидроциклопента-[с]пиррол-1(2H)-оны (**8**).

Метод А. К перемешиваемому раствору 2.7 г (9 ммоль) эквимолярной смеси амидов **6** в 40 мл ацетонитрила добавляли раствор 3.2 г (19 ммоль) AgNO₃ в 14 мл H₂O и смесь перемешивали при кипячении в течение 20 ч (контроль по ТСХ). Органический растворитель упаривали при пониженном давлении, водную фазу экстрагировали этилацетатом (3x40 мл), объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄, упаривали и остаток очищали хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир – этилацетат, 7:3). Получали 1.04 г (47%) соединения **8а** (R_f=0.2) и 1.06 г (48%) соединения **8б** (R_f=0.45).

Метод Б. К раствору 2.3 г (7.7 ммоль) эквимолярной смеси амидов **6** в 35 мл ацетонитрила добавляли раствор 2.1 г (7.7 ммоль) FeCl₃·6H₂O в 11 мл H₂O и полученную смесь перемешивали при кипячении в течение 20 ч (контроль по ТСХ). Органический растворитель упаривали, водную фазу экстрагировали этилацетатом (3x35 мл), объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄, упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир – этилацетат, 7:3). Получали 0.88 г (47%) соединения **8б** и 0.9 г (48%) соединения **8а**.

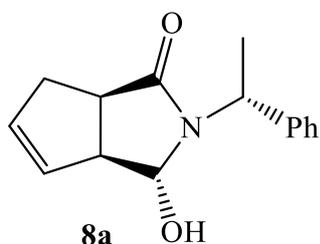
Метод В. К раствору 1.0 г (3.33 ммоль) эквимолярной смеси амидов **6** в 20 мл MeCN добавляли раствор 1.18 г (7.66 ммоль) BaO в 5 мл H₂O и смесь

перемешивали при кипячении в течение 8 ч (контроль по ТСХ). Органический растворитель упаривали, водную фазу экстрагировали этилацетатом (3x15 мл), объединенные органические экстракты сушили над $MgSO_4$, упаривали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на SiO_2 (петролейный эфир – этилацетат, 7:3). Получали 0.37 г (46%) соединения **8b** и 0.39 г (47%) соединения **8a**.

Метод Г. К раствору 1.5 г (5 ммоль) эквимольной смеси амидов **6** в 20 мл ацетонитрила добавляли раствор 0.96 г (11.5 ммоль) $NHCO_3$ в 5 мл H_2O и смесь перемешивали при кипячении в течение 8 ч (контроль по газовой выделению). Органический растворитель упаривали, водную фазу экстрагировали этилацетатом (3x15 мл), объединенные органические экстракты сушили над $MgSO_4$, упаривали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на SiO_2 (петролейный эфир – этилацетат, 7:3). Получали 0.57 г (46%) соединения **8b** и 0.58 г (47%) соединения **8a**.

Метод Д. К раствору 1.0 г (2.1 ммоль) соединения **10a(10b)** в 15 мл THF добавляли раствор 0.06 г (0.21 ммоль) $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ в 5 мл H_2O и полученную смесь перемешивали при кипячении в течение 5 ч (контроль по ТСХ). Органический растворитель упаривали, водную фазу экстрагировали этилацетатом (3x15 мл), объединенные органические экстракты сушили над $MgSO_4$, упаривали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на SiO_2 (петролейный эфир – этилацетат, 1:1). Получали 0.99 г (95%) соединения **8a(8b)**.

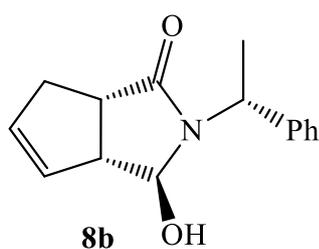
(3*aS*,6*aR*)-3-Гидрокси-2-[(1*R*)-фенилэтил]-3,3*a*,6,6*a*-тетрагидроциклопента[с]пиррол-1(2*H*)-он **8a**. Белые кристаллы, т.пл. 105-107



$^{\circ}C$. $R_f = 0.2$ (петролейный эфир : этилацетат = 7 : 3). $[\alpha]_D^{20} +142.4^{\circ}$, (c 0.65, CH_3OH). ИК спектр, cm^{-1} : 3232 (O-H), 2922, 2852, 1647 (C=O), 1456, 1327, 1290, 1215, 1058, 802, 702. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.68 д (3H, CH_3 , J 6.8 Гц), 2.54-2.84 м (2H, C^6H), 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, C^3H), 5.34 кв (1H, $CHPh$, J 7.05 Гц), 5.35-5.49 м (1H, C^5H), 5.72-5.84 м (1H, C^4H), 7.13-7.35 м (5H, PhH). Спектр ЯМР ^{13}C

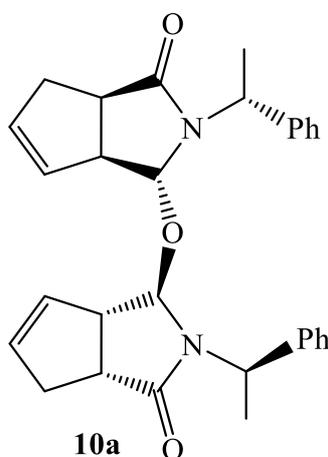
(CDCl₃), δ , м.д.: 18.66 (CH₃), 35.70 (C⁶), 42.83 (C^{6a}), 49.96 (C_{HP}Ph), 54.17 (C^{3a}), 84.83 (C³), 127.316, 127.43, 128.40 (Ph), 128.61 (C⁵), 132.30 (C⁴), 139.79 (Ph), 177.27 (C¹). Масс-спектр (APCI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 244 [(M+H⁺)] (100), 226 (43), 198 (33.3), 177 (16.7), 161 (15), 121 (11.7), 93 (16.7), 65 (8.3). Найдено, %: С, 73.78; Н, 6.76; N, 5.25. C₁₅H₁₇NO₂. Вычислено, %: С, 74.07; Н, 6.99; N, 5.76.

(3aR,6aS)-3-Гидрокси-2-[(1R)-фенилэтил]-3,3a,6,6a-тетрагидроциклопента[с]пиррол-1(2H)-он **8b**. Желтые кристаллы, т.пл. 120-121 °С. R_f = 0.45



(петролейный эфир : этилацетат = 7 : 3). $[\alpha]_D^{20} +37.8^\circ$, (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, C_{HP}Ph, 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 (CH₃), 35.64 (C⁶), 42.85 (C^{6a}), 49.94 (C_{HP}Ph), 53.32 (C^{3a}), 84.38 (C³), 126.96, 127.23, 128.07 (Ph), 128.73 (C⁵), 132.65 (C⁴), 141.21 (Ph), 177.35 (C¹). Масс-спектр (ACPI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 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. C₁₅H₁₇NO₂. Вычислено, %: С, 74.07, Н, 6.99, N, 5.76.

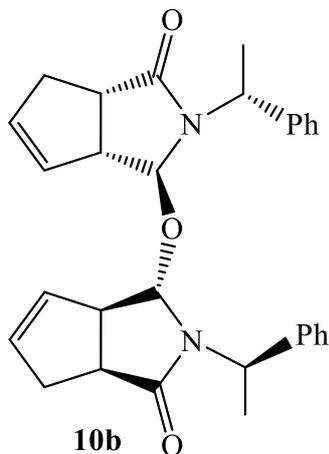
(3aS,6aR,3a'S,6a'R)-3,3'-Оксибис[2-[(1R)-1-фенилэтил]-3,3a,6,6a-тетра-



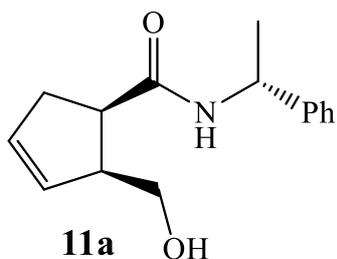
гидроциклопента[с]пиррол-1(2H)-он] **10a**. К раствору 1.5 г (5 ммоль) аминаля **8a** в 20 мл ацетонитрила добавляли раствор 0.09 г (0.5 ммоль) PdCl₂ в 7 мл H₂O и перемешивали полученную смесь при кипячении в течение 2 ч (контроль по ТСХ). Органический растворитель упаривали, водную фазу экстрагировали этилацетатом (3x20 мл), объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄, упаривали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на SiO₂ (петролейный эфир – этилацетат, 1:1). Получали 1.42 г (98%) эфира **10a**. Оранжевая маслообразная

жидкость. $R_f = 0.6$ (петролейный эфир : этилацетат = 1 : 1). $[\alpha]_D^{20} +98.4^\circ$, (c 1.25, CHCl_3). ИК спектр, cm^{-1} : 2933, 2922, 2852, 1685 (C=O), 1418, 1375, 1344, 1288, 1261, 1078. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.60 д (3H, CH_3 и $\text{C}'\text{H}_3$, J 6.8 Гц), 2.54-2.84 м (3H, C^6H и C^{3a}H и $\text{C}^{6'}\text{H}$ и $\text{C}^{3a'}\text{H}$), 3.17 т (1H, C^{6a}H и $\text{C}^{6a'}\text{H}$, J 7.08 Гц), 4.23 с (1H, C^3H и $\text{C}^{3'}\text{H}$), 5.16-5.23 м (1H, C^5H и $\text{C}^{5'}\text{H}$), 5.32 кватрет (1H, CHPh и $\text{C}'\text{HPh}$, J 7.05 Гц), 5.74-5.81 м (1H, C^4H и $\text{C}^{4'}\text{H}$), 7.13-7.35 м (5H, PhH и $\text{Ph}'\text{H}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 17.90 ($\text{C}'\text{H}_3$), 18.66 (CH_3), 35.51 ($\text{C}^{6'}$), 35.73 (C^6), 42.80 ($\text{C}^{6a'}$), 42.98 (C^{6a}), 48.78 (CHPh), 49.82 ($\text{C}'\text{HPh}$), 54.18 ($\text{C}^{3a'}$ и C^{3a}), 84.78 (C^3), 86.79 ($\text{C}^{3'}$), 127.35, 127.64, 128.01 (Ph и Ph'), 128.38 (C^5), 128.82 ($\text{C}^{5'}$), 132.33 (C^4), 133.12 ($\text{C}^{4'}$), 139.28 (Ph'), 139.81 (Ph), 177.20 ($\text{C}^{1'}$), 177.27 (C^1). Масс-спектр (АСПИ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 469 [$(M+H^+)$] (68), 246 (31.6), 244 (32), 226 (100), 198 (28). Найдено, %: С, 76.48; Н, 4.36; N, 5.55. $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С, 76.92; Н, 4.71; N, 5.98.

(3*a*R,6*a*S,3*a'*R,6*a'*S)-3,3'-Оксибис[2-[(1*R*)-1-фенилэтил]-3,3*a*,6,6*a*-тетра-
гидроциклопента-[с]пиррол-1(2*H*)-он] **10b**. Получали

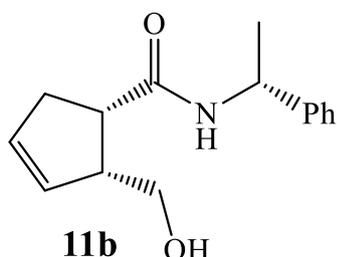


аналогично **10a** из 1.0 г (3.3 ммоль) аминаля **8b** и 0.06 г (0.3 ммоль) PdCl_2 . Выход 0.95 г (98%) эфира **10b**. $R_f = 0.6$ (петролейный эфир : этилацетат = 7 : 3). $[\alpha]_D^{20} +69.7^\circ$, (c 1.15, CHCl_3). ИК спектр, cm^{-1} : 2935, 2922, 2852, 1688 (C=O), 1418, 1375, 1348, 1292, 1267, 1078. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.55 д (3H, CH_3 и $\text{C}'\text{H}_3$, J 6.0 Гц), 2.45-2.9 м (4H, C^6H , C^{3a}H , $\text{C}^{6'}\text{H}$, $\text{C}^{3a'}\text{H}$, C^{6a}H и $\text{C}^{6a'}\text{H}$), 4.66 с (1H, C^3H и $\text{C}^{3'}\text{H}$), 5.18 кватрет (1H, CHPh и $\text{C}'\text{HPh}$, J 7.05 Гц), 5.37-5.43 м (1H, C^5H и $\text{C}^{5'}\text{H}$), 5.78-5.85 м (1H, C^4H и $\text{C}^{4'}\text{H}$), 7.22-7.50 м (5H, PhH и $\text{Ph}'\text{H}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 17.01 ($\text{C}'\text{H}_3$), 17.55 (CH_3), 35.43 ($\text{C}^{6'}$), 35.66 (C^6), 42.55 ($\text{C}^{6a'}$), 42.82 (C^{6a}), 50.06 (CHPh), 50.52 ($\text{C}'\text{HPh}$), 53.30 ($\text{C}^{3a'}$ и C^{3a}), 84.33 (C^3), 86.76 ($\text{C}^{3'}$), 127.00, 127.14, 127.23 (Ph и Ph'), 128.04 (C^5), 128.73 ($\text{C}^{5'}$), 132.66 (C^4), 133.60 ($\text{C}^{4'}$), 140.87 (Ph'), 141.24 (Ph), 177.26 ($\text{C}^{1'}$), 177.86 (C^1). Масс-спектр (АСПИ), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 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. $\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С, 76.92; Н, 4.71; N, 5.98.



(1*R*,2*S*)-2-(Гидроксиметил)-*N*-[(1*R*)-1-фенилэтил]-циклопент-3-ен-1-карбоксамид **11a**. К раствору 85 мг (0.35 ммоль) соединения **7a** в 5 мл диоксана и 1 мл воды добавляли 130 мг (3.4 ммоль) NaBH₄. Полученную смесь кипятили 5 ч (контроль методом ТСХ). Органический растворитель упаривали, водную фазу экстрагировали CH₂Cl₂ (3×10 мл), объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄, упаривали при пониженном давлении и вакуумировали. Остаток очищали хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир – этилацетат, 1:1). Получали 77 мг (90%) соединения **11a**. Белые кристаллы, т. пл. 115–117 °С. R_f = 0.4 (петролейный эфир : этилацетат = 1 : 1). [α]_D²⁰ +168.5° (с 0.425, CH₃OH). ИК спектр, см⁻¹: 3261 (О-Н), 2951, 2922, 2852, 1639 (C=O), 1556, 1454, 1375, 1232, 1056, 759, 748, 698. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.53 д (3H, CH₃, J 9.0 Гц), 2.45-2.85 м (2H, C⁵H), 2.95-3.03 м (1H, C²H), 3.05 т (1H, C¹H, J 9.0 Гц), 3.41-3.61 м (3H, OH и CH₂O), 5.18 квинт. (1H, CHPh, J 7.5 и 6.0 Гц), 5.55-5.61 м (1H, C⁴H), 5.86-5.92 м (1H, C³H), 6.04-6.12 м (1H, NH), 7.62-7.78 м (5H, PhH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 21.64 (CH₃), 36.79 (C⁵), 47.49 (C²), 49.08 (C¹), 51.35 (CHPh), 62.62 (CH₂O), 126.16, 127.45, 128.70 (Ph), 130.49 (C⁴), 131.21 (C³), 143.05 (Ph), 174.59 (C=O). Масс-спектр (APCI), m/z (I_{отн.}, %): 246 [(M+H⁺)] (100), 228 (91.3). Найдено, %: С, 73.15; Н, 7.67; N, 5.49. C₁₅H₁₉NO₂. Вычислено, %: С, 73.47; Н, 7.76; N, 5.71.

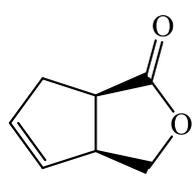
(1*S*,2*R*)-2-(Гидроксиметил)-*N*-[(1*R*)-1-фенилэтил]-циклопент-3-ен-1-кар-



боксамид **11b**. По аналогичной для **11a** методике из 130 мг (0.54 ммоль) **8b** получали 120 мг (91%) соединения **11b**. Белые кристаллы, т. пл. 132–134 °С. R_f = 0.4 (петролейный эфир : этилацетат = 1 : 1). [α]_D²⁰ -1.8°, (с 1.05, CH₃OH). ИК спектр, см⁻¹: 3313 (О-Н), 2945, 2852, 1643 (C=O), 1531, 1454, 1375, 1276, 1037, 764, 704, 547. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.55 д (3H, CH₃, J 9.0 Гц), 2.44-2.86 м (2H, C⁵H), 2.98-3.10 т (2H, C²H и C¹H, J 6.0 Гц), 3.53-3.74 м (3H, OH и CH₂O), 5.19 квинтет (1H, CHPh, J 7.5 и 6.0 Гц), 5.58-5.65 м (1H, C⁴H), 5.85-5.92 м (1H, C³H), 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 (CH_3), 36.64 (C^5), 47.48 (C^2), 49.07 (C^1), 51.29 (CPh), 62.61 (CH_2O), 126.08, 127.43, 128.53 (Ph), 130.40 (C^4), 131.14 (C^3), 142.77 (Ph), 174.40 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр (APCI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 246 [$(\text{M}+\text{H}^+)$] (100), 228 (96.5). Найдено, %: С, 72.85; Н, 7.56; N, 5.49. $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NO}_2$. Вычислено, %: С, 73.47; Н, 7.76; N, 5.71.

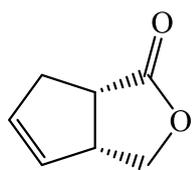
(-)-(3*aS*,6*aR*)-3,3*a*,6,6*a*-тетрагидро-1*H*-циклопента[с]фуран-1-он (-)-4. К раствору 98 мг (0.4 ммоль) амидоспирта **11a** в 2 мл диоксана добавляли 1 мл 9*N*



(-)-4

H_2SO_4 . Реакционную массу перемешивали при кипячении 4 ч (контроль методом ТСХ). Органический растворитель упаривали, водную фазу экстрагировали хлористым метиленом (3×10 мл), объединенные органические экстракты сушили над MgSO_4 , упаривали при пониженном давлении и вакуумировали. Остаток очищали хроматографией на SiO_2 (петролейный эфир – этилацетат, 1:1). Получали 43 мг (88%) соединения (-)-4. Светло-желтая маслообразная жидкость. $R_f = 0.7$ (петролейный эфир : этилацетат = 1 : 1). $[\alpha]_D^{20} -68^\circ$, (c 0.9, CHCl_3) (лит. [18] $[\alpha]_D^{20} -67.9^\circ$ (>95% *ee*)). ИК спектр, cm^{-1} : 3058, 2920, 2858, 1762 ($\text{C}=\text{O}$), 1446, 1377, 1173, 1142, 1053, 996, 935, 789, 680. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.67-2.86 м (2H, C^6H), 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, C^3H , J 9.23 Гц), 4.44 ддд (1H, C^3H , J 2.08 и 8.3 Гц), 5.63-5.69 м (1H, C^5H), 5.85-5.90 м (1H, C^4H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 36.39 (C^6), 41.53 (C^{6a}), 46.30 (C^{3a}), 71.98 (C^3), 130.52 (C^5), 132.20 (C^4), 180.81 ($\text{C}^1=\text{O}$). Масс-спектр (APCI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 125 [$(\text{M}+\text{H}^+)$] (100), 108 (1.8), 97 (9.1). Найдено, %: С, 67.54; Н, 6.10. $\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_2$. Вычислено, %: С, 67.74; Н, 6.45.

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



(+)-4

аналогичной для получения (-)-4 методике из 70 мг (0.31 ммоль) амидоспирта **11b** получили 31 мг (89%) лактона (+)-1. Светло-желтая маслообразная жидкость. $R_f = 0.7$ (петролейный эфир : этилацетат = 1 : 1). $[\alpha]_D^{20} +67.4^\circ$ (c 0.92, CHCl_3). ИК спектр, cm^{-1} : 3059, 2920, 2858, 1763 ($\text{C}=\text{O}$), 1446, 1377, 1174, 1141, 1053, 995, 935, 789, 680. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.67-2.86 м (2H, C^6H), 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 (C⁶), 41.62 (C^{6a}), 46.37 (C^{3a}), 71.46 (C³), 130.53 (C⁵), 132.37 (C⁴), 180.84 (C¹=O). Масс-спектр (APCI), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 125 [(*M*+H⁺)] (100), 108 (1.5), 97 (8.7). Найдено, %: С, 67.49; Н, 6.19. С₇Н₈О₂. Вычислено, %: С, 67.74; Н, 6.45.

3.2 Эксперимент к разделу 2.1.2

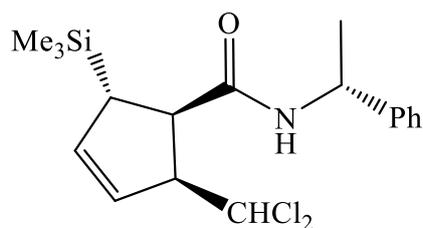
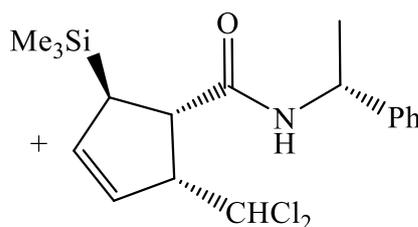
(±)-7,7-Дихлор-4-(триметилсилил)бицикло[3.2.0]гепт-2-ен-6-он **12**. К непрерывно перемешиваемому раствору 10.3 г (0.075 моль) свежеперегнанного 5-триметилсилилциклопентадиена, 15 г (0.1 моль) дихлорацетилхлорида в 100 мл гексана добавляли 10.2 г (0.1 моль) сухого триэтиламина в 50 мл сухого гексана 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 гексаном (3x100 мл). Растворитель упаривали в вакууме, остаток перегоняли в вакууме, отбирали фракцию, кипящую при температуре 71-73 °С/0.3 мм. рт. ст. Получали 13.1 г (70%) соединения **12**. Желтоватая маслообразная жидкость. *R_f* = 0.7 (петролейный эфир : этилацетат = 7 : 1). ИК спектр, см⁻¹: 1805, 1674 (C=O), 1568. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.01 с (9H, Si(CH₃)₃), 2.45-2.47 м (1H, C⁴H), 3.96-3.99 м (1H, C⁵H), 4.06-4.09 м (1H, C¹H), 5.63-5.66 м (1H, C²H), 5.97-6.00 м (1H, C³H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: -3.5 ((CH₃)₃), 34.7 (C⁴), 59.7 (C¹), 60.1 (C⁵), 88.7 (C⁷), 124.5 (C³), 139.0 (C²), 197.8 (C⁶). Масс-спектр (APCI), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 249 [(*M*+H⁺), ³⁵Cl] (100), 177 (68), 149 (13.3). Найдено, %: С, 48.19; Н, 5.51; Cl, 28.49. С₁₀Н₁₄Cl₂OSi. Вычислено, %: С, 48.19; Н, 5.62; Cl, 28.63.

(1*R*,2*S*,5*S*)-2-(дихлорметил)-5-(триметилсилил)-*N*-((*R*)-1-фенилэтил)циклопент-3-енкарбоксамид **13a** и (1*S*,2*R*,5*R*)-2-(дихлорметил)-5-(триметилсилил)-*N*-[(*R*)-1-фенилэтил]циклопент-3-енкарбоксамид **13b**. К раствору 1.5 г (8.5

гексана) свежеперегнанного 5-триметилсилилциклопентадиена, 15 г (0.1 моль) дихлорацетилхлорида в 100 мл гексана добавляли 10.2 г (0.1 моль) сухого триэтиламина в 50 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 гексаном (3x100 мл). Растворитель упаривали в вакууме, остаток перегоняли в вакууме, отбирали фракцию, кипящую при температуре 71-73 °С/0.3 мм. рт. ст. Получали 13.1 г (70%) соединения **12**. Желтоватая маслообразная жидкость. *R_f* = 0.7 (петролейный эфир : этилацетат = 7 : 1). ИК спектр, см⁻¹: 1805, 1674 (C=O), 1568. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.01 с (9H, Si(CH₃)₃), 2.45-2.47 м (1H, C⁴H), 3.96-3.99 м (1H, C⁵H), 4.06-4.09 м (1H, C¹H), 5.63-5.66 м (1H, C²H), 5.97-6.00 м (1H, C³H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: -3.5 ((CH₃)₃), 34.7 (C⁴), 59.7 (C¹), 60.1 (C⁵), 88.7 (C⁷), 124.5 (C³), 139.0 (C²), 197.8 (C⁶). Масс-спектр (APCI), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 249 [(*M*+H⁺), ³⁵Cl] (100), 177 (68), 149 (13.3). Найдено, %: С, 48.19; Н, 5.51; Cl, 28.49. С₁₀Н₁₄Cl₂OSi. Вычислено, %: С, 48.19; Н, 5.62; Cl, 28.63.

ммоль) бициклического аддукта **12** 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 ч (контроль методом ТСХ). Органический растворитель упаривали, выпавший осадок промывали гексаном и получали 2.73 г (92%) смеси амидов **13a+13b**.

Смесь соединений **13a+13b**. Желтые кристаллы, т. пл. = 126–132 °С, R_f =

**13a****13b**

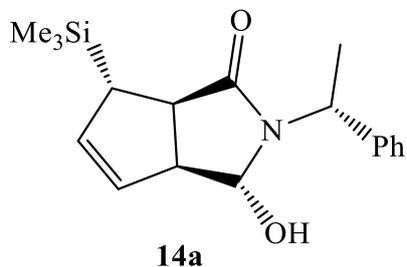
0.7 (петролейный эфир : этилацетат = 5 : 1); ИК спектр, cm^{-1} : 3332 (N-H), 2956, 2852, 1635 (C=O), 1527, 1249, 840, 756, 698.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.03-0.08 м (9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.51 д (3H, CH_3 , J 6.9 Гц), 2.23-2.35 м (1H, C^5H), 2.93-2.99 м (1H, C^1H), 3.48-3.69 м (1H, C^2H), 5.13 квинт. (1H, CHPh , J 6.8 Гц), 5.63-5.83 м (2H, C^4H и NH), 5.89-5.97 м (1H, C^3H), 6.14-6.22 псевдо т (1H, CHCl_2 , J 10.7 Гц), 7.28-7.41 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: -3.13 и -1.93 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 21.01 и 21.29 (CH_3), 41.90 (C^5), 48.66 (C^1), 48.91 (CHPh), 61.27 и 61.46 (C^2), 74.12 и 74.27 (CHCl_2), 125.79, 125.90, 126.06, 126.47, 127.35 и 127.50 (Ph), 128.96 (C^4), 135.25 (C^3), 142.48 и 143.03 (Ph), 171.90 (C=O). Масс-спектр (APCI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 370 [$(M+H^+)$, ^{35}Cl] (100). Найдено, %: C, 58.24; H, 6.62; N, 3.64; Cl, 18.91. $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{NOSi}$. Вычислено, %: C, 58.38; H, 6.76; N, 3.78; Cl, 19.11.

(3*R*,3*aS*,6*S*,6*aR*)-3,3*a*,6,6*a*-тетрагидро-3-гидрокси-6-(триметилсилил)-2-((*R*)-1-фенилэтил)циклопента[с]пиррол-1(2*H*)-он **14a** и (3*S*,3*aR*,6*R*,6*aS*)-3,3*a*,6,6*a*-тетрагидро-3-гидрокси-6-(триметилсилил)-2-[(*R*)-1-фенилэтил]-циклопента[с]-пиррол-1(2*H*)-он **14b**. К перемешиваемому раствору 1.5 г (4 ммоль) эквимолярной смеси амидов **13a+13b** в 20 мл CH_3CN добавляли раствор 0.75 г (11.5 ммоль) NaHCO_3 в 5 мл H_2O . Смесь перемешивали при кипячении в течение 20 ч (контроль методом ТСХ). Органический растворитель упаривали, водную фазу экстрагировали EtOAc (3x30 мл), объединенные органические экстракты сушили над MgSO_4 , упаривали при пониженном давлении и вакуумировали. Остаток

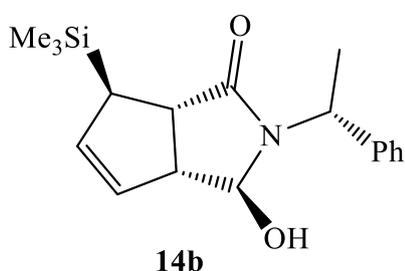
очищали хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир – этилацетат, 7:3). Получали 0.6 г (47%) соединения **14a** и 0.59 г (46%) соединения **14b**.

Соединение 14a. Белые кристаллы, т. пл. = 116–118 °С. R_f = 0.4 (петролейный эфир : этилацетат = 3 : 1). $[\alpha]_D^{20}$ -54.6°, (*c* 1.3, CH₂Cl₂). ИК спектр, см⁻¹: 3250 (O-H), 2929, 2852, 1651 (C=O), 1454, 1330, 1274, 1251, 1058, 837, 700. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.0 с (9H, Si(CH₃)₃), 1.50 д (3H, CH₃, *J* 7.1 Гц), 1.82 д (1H, OH, *J* 4.0 Гц), 2.36-2.39 уш. с (1H, C⁶H), 3.04-3.07 уш. с (2H, C^{3a}H и

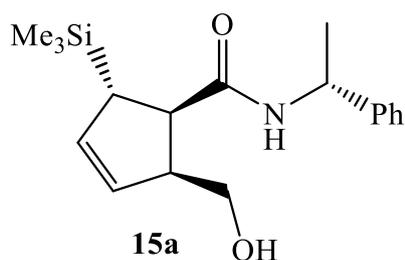


C^{6a}H), 5.08 д (1H, C³H, *J* 4 Гц), 5.35 к (1H, CHPh, *J* 7.1 Гц), 5.41-5.46 м (1H, C⁵H), 5.73-5.77 м (1H, C⁴H), 7.23-7.45 м (5H, PhH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 3.33 (Si(CH₃)₃), 16.91 (CH₃), 38.82 (C⁶), 45.0 (C^{6a}), 49.97 (CHPh), 53.32 (C^{3a}), 84.54 (C³), 124.56, 127.31 и 127.91 (Ph), 128.92 (C⁵), 135.19 (C⁴), 141.28 (Ph), 177.72 (C=O). Масс-спектр (APCI), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 316 [(*M*+H⁺)] (69), 298 (100), 194 (27). Найдено, %: C, 68.57; H, 7.93; N, 4.44. C₁₈H₂₅NO₂Si. Вычислено, %: C, 68.43; H, 7.77; N, 4.32.

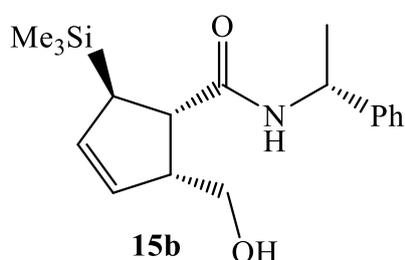
Соединение 14b. Белые кристаллы, т. пл. = 134–136 °С, R_f = 0.3



(петролейный эфир : этилацетат = 3 : 1). $[\alpha]_D^{20}$ -0.1°, (*c* 1.01, CH₂Cl₂). ИК спектр, см⁻¹: 3265 (O-H), 2925, 2852, 1649 (C=O), 1444, 1377, 1271, 1247, 1053, 835, 698. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.04 с (9H, Si(CH₃)₃), 1.69 д (3H, CH₃, *J* 7.1 Гц), 2.39-2.81 уш. с (1H, C⁶H), 3.05-3.15 м (2H, C^{3a}H и C^{6a}H), 3.22-3.27 уш. с (1H, OH), 4.66-4.69 уш. с (1H, C³H), 5.25-5.30 м (1H, C⁵H), 5.37 к 1H, (CHPh, *J* 6.9 Гц), 5.73-5.77 м (1H, C⁴H), 7.23-7.35 м (5H, PhH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: -3.32 (Si(CH₃)₃), 18.66 (CH₃), 38.82 (C⁶), 44.93 (C^{6a}), 49.97 (CHPh), 54.23 (C^{3a}), 85.21 (C³), 124.71, 125.49 и 127.39 (Ph), 128.42 (C⁵), 132.30 (C⁴), 140.0 (Ph), 177.65 (C=O). Масс-спектр (APCI), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 316 [(*M*+H⁺)] (65), 298 (100), 194 (33). Найдено, %: C, 68.57; H, 7.93; N, 4.44. C₁₈H₂₅NO₂Si. Вычислено, %: C, 68.31; H, 7.75; N, 4.25.

(1R,2S,5S)-2-(гидроксиметил)-5-(триметилсилил)-*N*-[(*R*)-1-фенилэтил]

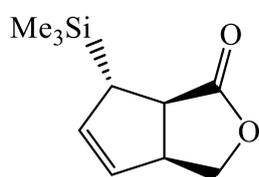
циклопент-3-енкарбоксимид **15a**. К раствору 1.0 г (3.2 ммоль) соединения **14a** в 20 мл диоксана и 4 мл воды добавляли 0.61 г (16 ммоль) NaBH_4 . Полученную смесь кипятили 5 ч (контроль методом ТСХ). Органический растворитель упаривали, водную фазу экстрагировали CH_2Cl_2 (3×10 мл), объединенные органические экстракты сушили над MgSO_4 , упаривали при пониженном давлении и вакуумировали. Остаток очищали хроматографией на SiO_2 (петролейный эфир – этилацетат, 1:1). Получали 0.93 г (92%) соединения **15a**. Белые кристаллы, т. пл. 107–109 °С. $R_f = 0.3$ (петролейный эфир : этилацетат = 1 : 1). $[\alpha]_D^{20} -77.8^\circ$, (c 1.39, CH_2Cl_2). ИК спектр, cm^{-1} : 3292 (О-Н), 2955, 2852, 1629 (C=O), 1525, 1458, 1377, 1247, 1036, 867, 839, 698. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.1 с (9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.47 д (3H, CH_3 , J 6.8 Гц), 2.29-2.35 м (1H, C^5H), 2.9 д,д (1H, C^1H , J 7.3 и 9.3 Гц), 2.96-3.02 м (1H, C^2H), 3.38-3.48 м (3H, ОН и CH_2O), 5.11 квинт. (1H, CHPh , J 6.9 Гц), 5.37-5.44 м (1H, C^4H), 5.78 д (1H, C^3H , J 5.8 Гц), 6.46 д (1H, NH, J 7.8 Гц), 7.19-7.31 м (5H, PhH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: -3.19 ($\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 21.40 (CH_3), 38.85 (C^5), 48.97 (C^2), 49.56 (CHPh), 52.58 (C^1), 62.91 (CH_2O), 126.26, 127.33 и 127.41 (Ph), 128.5 (C^4), 133.28 (C^3), 142.75 (Ph), 174.40 (C=O). Масс-спектр (APCI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 318 [$(M+\text{H}^+)$] (100), 300 (27.4), 229 (12.5), 214 (15.7), 197 (61.2). Найдено, %: С, 68.03; Н, 8.42; N, 4.28. $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO}_2\text{Si}$. Вычислено, %: С, 68.14; Н, 8.52; N, 4.42.

(1S,2R,5R)-2-(гидроксиметил)-5-(триметилсилил)-*N*-[(*R*)-1-фенилэтил]цик-

лопент-3-енкарбоксимид **15b**. Получали по аналогичной для **15a** методике из 1.5 г (4.8 ммоль) **14b** 1.39 г (91%) соединения **15b**. Белые кристаллы, т. пл. = 159–161 °С. $R_f = 0.3$ (петролейный эфир : этилацетат = 1 : 1). $[\alpha]_D^{20} +183.5^\circ$, (c 1.24, CH_2Cl_2). ИК спектр, cm^{-1} : 3263 (О-Н), 2951, 2852, 1637 (C=O), 1546, 1455, 1377, 1247, 1056, 839, 696. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.06 с (9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 1.43 д (3H, CH_3 , J 6.9 Гц), 2.28-2.33 м (1H, C^5H), 2.81-2.97 м (2H, C^1H , C^2H , J 9.3 Гц), 3.10-3.25 уш. с (1H,

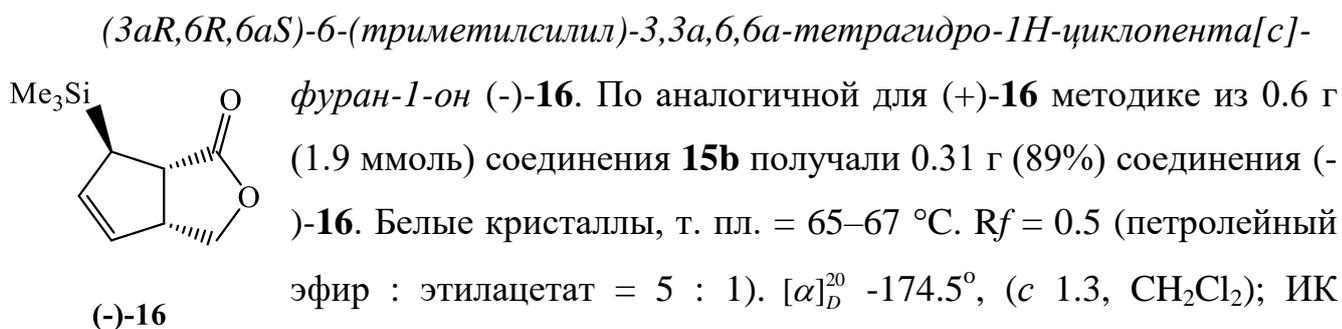
ОН), 3.40 д.д (1H, CH₂O, *J* 5.2 и 12.3 Гц), 3.50 д.д (1H, CH₂O, *J* 2.75 и 12.1 Гц), 5.10 квинт. (1H, CH-Ph, *J* 7.1 Гц), 5.35-5.39 м (1H, C⁴H), 5.75 д (1H, C³H, *J* 5.5 Гц), 6.22 д (1H, NH, *J* 6.43 Гц), 7.19-7.30 м (5H, PhH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: -3.11 (Si(CH₃)₃), 21.19 (CH₃), 39.06 (C⁵), 48.92 (C²), 49.86 (CHPh), 52.62 (C¹), 62.91 (CH₂O), 126.20, 127.51 и 127.62 (Ph), 128.4 (C⁴), 133.24 (C³), 142.81 (Ph), 174.51 (C=O). Масс-спектр (APCI), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 318 [(*M*+H⁺)] (100), 300 (29.2), 229 (13.8), 214 (14.5), 197 (65.7). Найдено, %: С, 67.93; Н, 8.33; N, 4.35. C₁₈H₂₇NO₂Si. Вычислено, %: С, 68.14; Н, 8.52; N, 4.42.

(3*aS*,6*S*,6*aR*)-6-триметилсилил-3,3*a*,6,6*a*-тетрагидро-1*H*-циклопента[с]-фуран-1-он (+)-**16**. К перемешиваемому раствору 0.5 г (1.6 ммоль) **15a** в 15 мл



(+)-**16**

диоксана при комнатной температуре добавляли 3 мл 9*N* раствора H₂SO₄ и смесь кипятили 4 ч (контроль методом ТСХ). Органический растворитель упаривали, остаток разбавили водой (5 мл), экстрагировали этилацетатом (3 x 15 мл), объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄, упаривали при пониженном давлении и вакуумировали. Остаток очищали хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир – этилацетат, 5:1). Получали 0.28 г (89%) соединения (+)-**16**. Белые кристаллы, т. пл. = 65–67 °С. *R_f* = 0.5 (петролейный эфир : этилацетат = 5 : 1). [*α*]_D²⁰ +175.1°, (*c* 1.36, CH₂Cl₂); ИК спектр, см⁻¹: 3045, 2954, 2862, 1751 (C=O), 1447, 1379, 1249, 1145, 1051, 987, 958, 835, 715. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.0 с (9H, Si(CH₃)₃), 2.37-2.41 уш. с (1H, C⁶H), 2.87 д.д (1H, C^{6*a*}H, *J* 4.2 и 8.0 Гц), 3.45 т (1H, C^{3*a*}H, *J* 6.9 Гц), 4.19 д.д (1H, 3-Н, *J* 3.8 и 9.2 Гц), 4.36 д.д.д (1H, C³H, *J* 4.4, 7.1 и 9.1 Гц), 5.44-5.49 м (1H, C⁵H), 5.77-5.84 м (1H, C⁵H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 3.41 (Si(CH₃)₃), 39.89 (C⁶), 43.71 (C^{6*a*}), 46.51 (C^{3*a*}), 71.86 (C³), 126.39 (C⁵), 134.88 (C⁴), 181.51 (C=O). Масс-спектр (APCI), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 197 [(*M*+H⁺)] (100). Найдено, %: С, 61.03; Н, 8.10. C₁₀H₁₆O₂Si. Вычислено, %: С, 61.22; Н, 8.16.



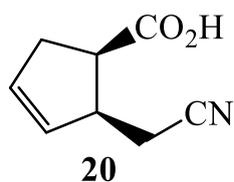
(-)-16

Рентгеноструктурный анализ соединения (-)-16. Монокристаллы C₁₀H₁₆O₂Si ((-)-(3*a*R,6*R*,6*a*S)-**16**) были высажены из смеси петролейный эфир – этилацетат. Подходящий кристалл был выделен и исследован на дифрактометре Bruker SMART 1000. Кристалл выдерживался во время съемки при 120 °К. При использовании Olex2 [333] определение структуры производилось программой структурного разрешения XS («SHELXS-97», Program for Crystal Structure Solution and Refinement) прямыми методами и уточнена пакетом улучшения XL [334] методом наименьших квадратов.

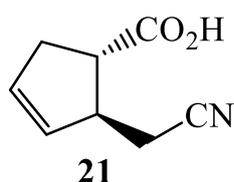
*Параметры кристалла (-)-(3*a*R,6*R*,6*a*S)-16.* C₁₀H₁₆O₂Si, *M* = 196.32, орторомбический, *a* = 8.175(3) Å, *b* = 10.280(4) Å, *c* = 26.455(8) Å, *V* = 2223.2(13) Å³, *T* = 120, пространственная группа P2₁2₁2₁ (но. 19), *Z* = 8, μ(МоК α) = 0.180, 16634 отражений измерено, 5524 уникальных (*R*_{int} = 0.0997) которые были использованы во всех вычислениях. Конечные значения *wR*₂ было 0.0860 (все параметры) и *R*₁ было 0.0474 (>2σ(I)). CCDC 865270 содержит дополнительные кристаллографические данные для этой структуры. Эти данные могут быть свободно получены из базы данных The Cambridge Crystallographic Data Centre via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.

3.3 Эксперимент к разделу 2.2.1

(1*R*,2*S*)-2-(Цианометил)циклопент-3-ен-1-карбоновая кислота **20** и (1*S*,2*S*)-2-(цианометил)циклопент-3-ен-1-карбоновая кислота **21**. В трехгорлую круглодонную колбу, снабженную обратным холодильником и термометром, в атмосфере аргона помещали 0.07 г (0.56 ммоль) лактона (-)-**1**, 0.07 г (1.12 ммоль) KCN и 1 мл ДМСО. Полученную смесь нагревали до 180 °С и перемешивали 1 ч при этой температуре (контроль методом ТСХ), после чего в реакционную смесь добавляли 2 мл 1*N* HCl и экстрагировали EtOAc (3x5 мл), сушили над Na₂SO₄, упаривали при пониженном давлении. Хроматографическая очистка на SiO₂ (петролейный эфир – этилацетат, 1:1) приводила к 0.07 г (85%) оранжевого маслообразного продукта, представляющего собой смесь 9:1 (по данным ЯМР¹H) соединений **20** и **21**. *R_f* = 0.5 (петролейный эфир : этилацетат = 1 : 1). ИК спектр, см⁻¹: 3198 (O-H), 3063, 2924, 2249 (C≡N), 1714 (C=O), 1419, 1180, 719. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 150 [(*M*-H⁺)] (100). Найдено, %: C, 63.38; H, 5.63; N, 9.02. C₈H₉NO₂. Вычислено, %: C, 63.58; H, 5.96; N, 9.27.



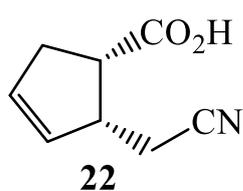
Соединение 20. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 2.43 д.д (1H, C⁵H, *J* 8.0 и 16.6 Гц), 2.54-2.91 м (4H, C⁵H, OH, CH₂CN), 3.27-3.42 м (2H, C¹H и C²H, *J* 8.3 и 8.4 Гц), 5.76-5.82 м (1H, C³H), 5.90-5.97 м (1H, C⁴H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 19.26 (CH₂CN), 34.08 (C⁵), 43.21 (C²), 45.26 (C¹), 116.36 (C≡N), 130.47 (C⁴), 132.32 (C³), 177.99 (C=O).



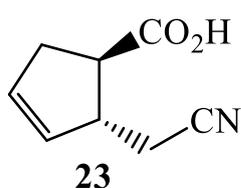
Соединение 21. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 2.54-2.91 м (5H, C⁵H₂, OH, CH₂CN), 3.27-3.42 м (2H, C¹H и C²H), 5.62-5.67 м (1H, C³H), 5.85-5.88 м (1H, C⁴H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 22.90 (CH₂CN), 35.87 (C⁵), 45.63 (C²), 47.35 (C¹), 117.89 (C≡N), 129.98 (C⁴), 131.85 (C³), 175.09 (C=O).

(1*S*,2*R*)-2-(Цианометил)циклопент-3-ен-1-карбоновая кислота **22** и (1*R*,2*R*)-2-(цианометил)циклопент-3-ен-1-карбоновая кислота **23**. По методике аналогичной для получения цианокислот **20** и **21** из 0.17 г (1.36 ммоль) лактона

(+)-**1** получали 0.175 г (85%) оранжевого маслообразного продукта, представляющего собой смесь 9:1 (по данным ЯМР ^1H) соединений **22** и **23**. $R_f = 0.5$ (петролейный эфир : этилацетат = 1 : 1). ИК спектр, cm^{-1} : 3203 (O-H), 3061, 2922, 2255 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1736 ($\text{C}=\text{O}$), 1418, 1186, 723. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 150 [$(M - \text{H}^+)$] (100). Найдено, %: С, 63.42; Н, 5.74; N, 9.09. $\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_2$. Вычислено, %: С, 63.58; Н, 5.96; N, 9.27.



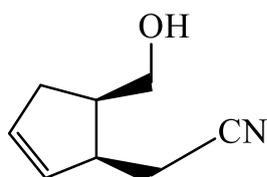
Соединение 22. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.43 д.д (1H, C^5H , J 7.8 и 16.5 Гц), 2.55-2.69 м (3H, OH, CH_2CN), 2.79-2.93 м (1H, C^5H), 3.27-3.42 м (2H, C^1H и C^2H , J 8.6 Гц), 5.77-5.82 м (1H, C^3H), 5.93-5.96 м (1H, C^4H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 19.36 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CN}$), 34.18 (C^5), 43.30 (C^2), 45.32 (C^1), 118.44 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 130.56 (C^4), 132.41 (C^3), 178.08 ($\text{C}=\text{O}$).



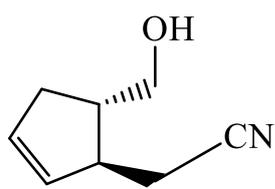
Соединение 23. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.55-2.69 м (4H, C^5H , OH, CH_2CN), 2.79-2.93 м (1H, C^5H), 3.27-3.42 м (2H, C^1H и C^2H), 5.63-5.68 м (1H, C^3H), 5.85-5.90 м (1H, C^4H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 23.00 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CN}$), 35.96 (C^5), 45.73 (C^2), 47.45 (C^1), 118.02 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 130.08 (C^4), 131.94 (C^3), 175.17 ($\text{C}=\text{O}$).

[(1S,5R)-5-(Гидроксиметил)циклопент-2-ен-1-ил]ацетонитрил 24 и *[(1S,5S)-5-(гидроксиметил)циклопент-2-ен-1-ил]ацетонитрил 25*. В трехгорлую круглодонную колбу, охлаждаемую льдом и снабженную капельной воронкой и термометром, в атмосфере аргона помещали 0.24 г (1.6 ммоль) смеси соединений **20** и **21**, 0.18 мл (1.92 ммоль) этилового эфира хлоругольной кислоты и 5 мл свежеперегнанного ТГФ. К полученному раствору при перемешивании прикапывали раствор 0.27 мл (1.92 ммоль) триэтиламина в 5 мл ТГФ в течение 15 минут. После прибавления реакционная масса перемешивалась ещё 30 минут и в нее добавляли 0.15 г (3.84 ммоль) борогидрида натрия, после чего перемешивали еще 30 минут. Потом добавляли 5 мл H_2O , отгоняли органический растворитель, экстрагировали EtOAc (3x5 мл), сушили над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении. Хроматографическая очистка на SiO_2 (петролейный эфир – этилацетат, 1:1) приводила к 0.21 г (94%) желтоватого маслообразного продукта,

представляющего собой смесь 9:1 (по данным ЯМР ^1H) соединений **24** и **25**. $R_f = 0.4$ (петролейный эфир : этилацетат = 1 : 1). ИК спектр, см^{-1} : 3442 (O-H), 2904, 2245 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1433, 1138, 723. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 138 [$(M+H^+)$] (100), 121 (8.6). Найдено, %: C, 69.32; H, 7.68; N, 9.88. $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}$. Вычислено, %: C, 69.57; H, 7.97; N, 10.14.

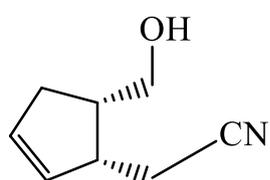
**24**

Соединение 24. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.09-2.25 м (1H, C^5H), 2.36-2.71 м (5H, C^4H_2 , OH, CH_2CN , J 6.3 и 8.4 Гц), 3.04-3.16 м (1H, C^1H), 3.56-3.90 м (2H, CH_2O , J 5.8 Гц), 5.76-5.88 м (1H, C^2H), 5.89-5.98 м (1H, C^3H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 18.24 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CN}$), 34.42 (C^4), 42.40 (C^1), 42.91 (C^5), 62.74 (CH_2O), 119.74 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 132.13 (C^3), 132.61 (C^2).

**25**

Соединение 25. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.09-2.25 м (1H, C^5H), 2.36-2.71 м (5H, C^4H_2 , OH, CH_2CN), 2.85-2.95 м (1H, C^1H), 3.56-3.90 м (2H, CH_2O), 5.60-5.72 м (1H, C^2H), 5.89-5.98 м (1H, C^3H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 23.36 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CN}$), 35.42 (C^4), 45.44 (C^1), 45.56 (C^5), 66.01 (CH_2O), 118.82 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 130.05 (C^3), 130.63 (C^2).

[(1R,5S)-5-(Гидроксиметил)циклопент-2-ен-1-ил]ацетонитрил **26** и *[(1R,5R)-5-(гидроксиметил)циклопент-2-ен-1-ил]ацетонитрил* **27**. По методике аналогичной для получения цианоспиртов **24** и **25** из 0.3 г (2 ммоль) смеси цианокислот **22** и **23** получали 0.25 г (93%) желтоватого маслообразного продукта, представляющего собой смесь 9:1 (по данным ЯМР ^1H) соединений **26**

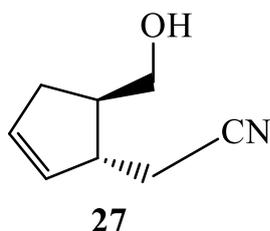
**26**

и **27**. $R_f = 0.4$ (петролейный эфир : этилацетат = 1 : 1). ИК спектр, см^{-1} : 3412 (O-H), 2919, 2253 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1440, 1132, 716. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 138 [$(M+H^+)$] (100), 121 (10.2). Найдено, %: C, 69.26; H, 7.71; N, 9.94. $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{NO}$. Вычислено, %: C, 69.57; H, 7.97; N, 10.14.

Соединение 26. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.17 д.д.д (1H, J 2.61, 9.4, 15.4 Гц, C^5H), 2.35-2.70 м (5H, C^4H_2 , OH, CH_2CN , J 6.4 и 8.0 Гц), 3.04-3.16 м (1H, C^1H), 3.64-3.90 м (2H, CH_2O , J 5.5 Гц), 5.77-5.85 м (1H, C^2H), 5.89-5.96 м (1H,

C^3H). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 18.22 ($\underline{C}H_2CN$), 34.43 (C^4), 42.41 (C^1), 43.03 (C^5), 62.72 (CH_2O), 119.70 ($C\equiv N$), 132.12 (C^3), 132.57 (C^2).

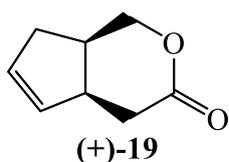
Соединение 27. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 2.10-2.23 м (1H, C^5H), 2.35-2.70 м (5H, C^4H_2 , OH, CH_2CN), 2.84-2.94 м (1H, C^1H), 3.64-3.90 м (2H, CH_2O), 5.61-5.69 м (1H, C^2H), 5.89-5.96 м (1H, C^3H). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 23.34 ($\underline{C}H_2CN$), 35.42 (C^4), 45.51 (C^1), 45.59 (C^5), 65.99 (CH_2O), 118.64 ($C\equiv N$), 130.02 (C^3), 130.62 (C^2).



(4aS,7aR)-4,4a,7,7a-Тетрагидро-1H-циклопента[с]пиран-

3-он (+)-**19**. По аналогичной для получения (-)-**4** методике из 0.12 г (0.87 ммоль) цианоспирта **24** и его транс-эпимера **25** получали 0.1 г (85%) бесцветного кристаллического соединения (+)-**19** и 0.01 г (9%) транс-цианоспирта **25** в виде бесцветной маслообразной жидкости.

Соединение (+)-19. Бесцветные кристаллы, т.пл. 65.5-66.5 °С. $R_f = 0.55$

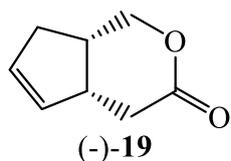


(петролейный эфир : этилацетат = 1 : 1). $[\alpha]_D^{16} +72.8^\circ$, (c 1.125, CH_2Cl_2) (лит. [45] $[\alpha]_D^{20} +77.8^\circ$ (c 1.25, CH_2Cl_2)). ИК спектр, cm^{-1} : 3043, 2922, 1746 ($C=O$), 1624, 1485, 1427, 1383, 1273, 1131, 1072,

989. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 2.18-2.39 м (2H, C^4H и C^7H , J 8.7 Гц), 2.60-2.83 м (3H, C^4H , C^7H и $C^{7a}H$, J 8.9 Гц), 3.28-3.37 м (1H, $C^{4a}H$), 3.99-4.08 д.д (1H, C^1H , J 9.2 и 11.4 Гц), 4.29 д.д (1H, C^1H , J 9.6 и 11.7 Гц), 5.52-5.58 м (1H, C^5H), 5.72-5.78 м (1H, C^6H). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 33.93 (C^4), 33.99 (C^{7a}), 36.13 (C^7), 41.36 (C^{4a}), 70.23 (C^1), 130.65 (C^6), 131.81 (C^5), 173.34 (C^3). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 139 [$(M+H^+)$] (100), 80 (32). Найдено, %: С, 69.16, Н, 6.93. $C_8H_{10}O_2$. Вычислено, %: С, 69.55, Н, 7.30.

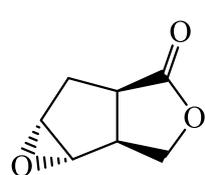
(4aR,7aS)-4,4a,7,7a-Тетрагидро-1H-циклопента[с]пиран-3-он (-)-**19**. По методике аналогичной для получения лактона (-)-**4** из 0.15 г (1.09 ммоль) смеси цианоспиртов **26** и **27** получали 0.13 г (85%) лактона (-)-**19** и 0.014 г (9%) транс-цианоспирта **27**.

Соединение (-)-19. Бесцветные кристаллы, т.пл. 67.5-68.5 °С. $R_f = 0.55$ (петролейный эфир : этилацетат = 1 : 1). $[\alpha]_D^{16} -73.1^\circ$, (c 1.15, CH_2Cl_2). ИК спектр,

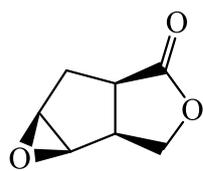


cm^{-1} : 3043, 2922, 1746 (C=O), 1624, 1485, 1427, 1383, 1273, 1131, 1072, 989. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.21-2.43 м (2H, C^4H и C^7H , J 8.4 Гц), 2.60-2.85 м (3H, C^4H , C^7H и C^{7a}H , J 8.6 Гц), 3.29-3.37 м (1H, C^{4a}H), 4.05 д.д (1H, C^1H , J 8.0 и 11.5 Гц), 4.30 д.д (1H, C^1H , J 8.2 и 12.0 Гц), 5.54-5.59 м (1H, C^5H), 5.73-5.79 м (1H, C^6H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 33.96 (C^4), 33.98 (C^{7a}), 36.23 (C^7), 41.33 (C^{4a}), 70.32 (C^1), 130.94 (C^6), 131.66 (C^5), 173.33 (C^3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 139 [$(\text{M}+\text{H}^+)$] (100), 80 (43). Найдено, %: С, 69.23, Н, 6.98. $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_2$. Вычислено, %: С, 69.55, Н, 7.30.

(1*aS*,1*bS*,4*aR*,5*aR*)-Гексагидро-4*H*-оксирено[3,4]-циклопента[1,2-*c*]фуран-4-он **28a** и (1*aR*,1*bS*,4*aR*,5*aS*)-Гексагидро-4*H*-оксирено[3,4]циклопента[1,2-*c*]фуран-4-он **29a**. К раствору 0.35 г (2.8 ммоль) лактона (-)-**4** в 10 мл CH_2Cl_2 приливали раствор 1.45 г (8.4 ммоль) *m*-хлорнадбензойной кислоты и 0.71 г NaHCO_3 (8.4 ммоль) в 10 мл CH_2Cl_2 и перемешивали при комнатной температуре в течение 8 ч (контроль методом ТСХ). После этого полученный раствор промывали 15 мл насыщенного раствора $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, 15 мл 5%-водного раствора NaHCO_3 , сушили над сульфатом магния, упаривали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на SiO_2 (петролейный эфир – этилацетат, 1:1). Получали 0.14 г (30%) соединения **28a** и 0.21 г (60%) соединения **29a**.

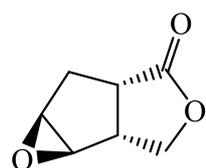


Соединение 28a. Прозрачная маслообразная жидкость. $R_f = 0.4$ (петролейный эфир : этилацетат = 1 : 1). $[\alpha]_D^{16} +108.0^\circ$, (c 1.1, CHCl_3). ИК спектр, cm^{-1} : 3393, 2922, 1772 (C=O), 1375, 1190, 1039, 1003, 842. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.07 д.д.д (1H, C^5H , J 1.7, 6.0 и 15.0 Гц), 2.56 д.д (1H, C^5H , J 9.9 и 14.9 Гц), 2.86 т.д (1H, C^{1b}H , J 6.2 и 9.4 Гц), 3.35 д.д (1H, C^{4a}H , J 8.4 и 16.9 Гц), 3.48 с (1H, C^{1a}H), 3.64 д (1H, C^{5a}H , J 1.7 Гц), 4.08 д.д (1H, C^2H , J 7.2 и 9.8 Гц), 4.45 д.д (1H, C^2H , J 9.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 31.61 (C^5), 41.31 (C^{1b}), 42.93 (C^{4a}), 57.83 (C^{5a}), 60.46 (C^{1a}), 67.54 (C^2), 176.69 (C^4). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 141 [$(\text{M}+\text{H}^+)$] (100), 80 (16.8). Найдено, %: С, 59.64; Н, 5.55. $\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3$. Вычислено, %: С, 59.94; Н, 5.71.

**29a**

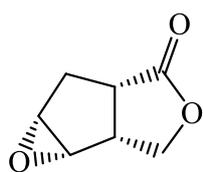
Соединение 29a. Прозрачная маслообразная жидкость. $R_f = 0.2$ (петролейный эфир : этилацетат = 1 : 1). $[\alpha]_D^{16} +31.0^\circ$, (c 0.93, CHCl_3). ИК спектр, cm^{-1} : 3405, 2924, 1751 (C=O), 1375, 1159, 1055, 978, 854. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.01-2.17 м (1H, C^5H , J 7.8 и 14.7 Гц), 2.54 д (1H, C^5H , J 14.8 Гц), 2.86-2.98 м (2H, C^{1b}H и C^{4a}H), 3.60 псевдо д (2H, C^{1a}H и C^{5a}H , J 8.4 Гц), 4.43 д.д (1H, C^2H , J 6.3 и 9.2 Гц), 4.55 д (1H, C^2H , J 10.3 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 31.01 (C^5), 40.07 (C^{1b}), 40.51 (C^{4a}), 58.69 (C^{5a}), 59.55 (C^{1a}), 68.23 (C^2), 179.12 (C^4). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 141 [($M+\text{H}^+$)] (100), 80 (23.4). Найдено, %: С, 59.75; Н, 5.43. $\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3$. Вычислено, %: С, 59.94; Н, 5.71.

(1*aR*,1*bR*,4*aS*,5*aS*)-Гексагидро-4*H*-оксирено[3,4]циклопента[1,2-*c*]фуран-4-он **28b** и (1*aS*,1*bR*,4*aS*,5*aR*)-Гексагидро-4*H*-оксирено[3,4]циклопента[1,2-*c*]фуран-4-он **29b**. По аналогичной для получения **28a** и **29a** методике из 0.42 г (3.36 ммоль) (+)-**4** получали 0.17 г (30%) соединения **28b** и 0.25 г (60%) соединения **29b**.

**28b**

Соединение 28b. Прозрачная маслообразная жидкость. $R_f = 0.4$ (петролейный эфир : этилацетат = 1 : 1). $[\alpha]_D^{16} -107.8^\circ$, (c 1.15, CHCl_3). ИК спектр, cm^{-1} : 3419, 2918, 1767 (C=O), 1375, 1176, 1039, 1003, 843. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.10 д.д.д (1H, C^5H , J 1.7, 6.1 и 15.0 Гц), 2.57 д.д (1H, C^5H , J 10.0 и 15.0 Гц), 2.87 т.д (1H, C^{1b}H , J 6.2 и 9.4 Гц), 3.37 д.д (1H, C^{4a}H , J 9.1 и 16.3 Гц), 3.50 д (1H, C^{1a}H , J 2.2 Гц), 3.63 д (1H, C^{5a}H , J 1.8 Гц), 4.09 д.д (1H, C^2H , J 7.2 и 9.6 Гц), 4.46 д.д (1H, C^2H , J 9.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 31.64 (C^5), 41.35 (C^{1b}), 42.95 (C^{4a}), 57.96 (C^{5a}), 60.49 (C^{1a}), 67.57 (C^2), 176.69 (C^4). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 141 [($M+\text{H}^+$)] (100), 80 (14.2). Найдено, %: С, 59.68; Н, 5.60. $\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3$. Вычислено, %: С, 59.94; Н, 5.71.

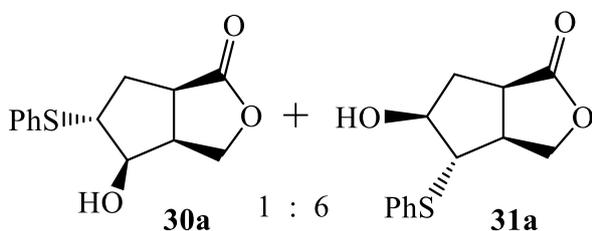
Соединение 29b. Прозрачная маслообразная жидкость. $R_f = 0.2$ (петролейный эфир : этилацетат = 1 : 1). $[\alpha]_D^{16} -30.9^\circ$, (c 1.1, CHCl_3). ИК спектр, cm^{-1} : 3498, 2926, 1755 (C=O), 1375, 1157, 1055, 978, 854. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ ,



29b

м.д.: 1.98-2.18 м (1H, C⁵H, *J* 7.9 Гц), 2.49 д (1H, C⁵H, *J* 14.7 Гц), 2.87-2.98 м (2H, C^{1b}H и C^{4a}H), 3.59 псевдо д (2H, C^{1a}H и C^{5a}H, *J* 11.0 Гц), 4.42 т.д (1H, C²H, *J* 3.2 и 6.2 Гц), 4.53 д (1H, C²H, *J* 9.4 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 31.06 (C⁵), 40.10 (C^{1b}), 40.54 (C^{4a}), 58.74 (C^{5a}), 59.61 (C^{1a}), 68.30 (C²), 179.18 (C⁴). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 141 [(*M*+H⁺)] (100), 80 (27.9). Найдено, %: С, 59.80; Н, 5.48. С₇Н₈О₃. Вычислено, %: С, 59.94; Н, 5.71.

(3*aS*,4*R*,5*R*,6*aR*)-4-Гидрокси-5-(фенилтио)гексагидро-1*H*-циклопента[с]фуран-1-он **30a** и (3*aS*,4*S*,5*S*,6*aR*)-5-гидрокси-4-(фенилтио)-гексагидро-1*H*-циклопента[с]фуран-1-он **31a**. В атмосфере аргона к суспензии 0.06 г (2.2 ммоль) 85%-



1 : 6

ного NaH в 3 мл ТГФ приливали 0.19 мл (1.8 ммоль) PhSH и полученную смесь перемешивали в течении 15 мин при комнатной температуре, потом добавляли 0.2 г (1.4 ммоль) эпоксилактона **29a** в 5 мл

сухого ТГФ в течение 5 мин. После перемешивания в течение 2 ч (контроль методом ТСХ) к смеси добавляли 5 мл 10%-ной HCl, органический растворитель отгоняли, водный слой экстрагировали этилацетатом (3x10 мл), сушили над сульфатом магния и упаривали при пониженном давлении. Хроматографическая очистка на SiO₂ (петролейный эфир – этилацетат, 1:1) приводила к 0.28 г (80%) смеси 1:6 (по данным ЯМР¹H) соединений **30a** и **31a**. Прозрачная смола. R_f = 0.3 (петролейный эфир : этилацетат = 1 : 1). ИК спектр, см⁻¹: 3398 (O-H), 2920, 1758 (C=O), 1438, 1189, 1142, 1033, 749, 685. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.94-2.07 м (0.83H, C⁶H, *J* 6.3 Гц), 2.16-2.22 м (0.17H, C⁶H), 2.33 с (1H, OH и O'H), 2.48-2.58 м (1H, C⁶H и C⁶H, *J* 6.7 Гц), 2.71-2.96 м (0.17H, C^{3a}H), 3.04 т.д (0.83H, C^{3a}H, *J* 3.2 и 9.3 Гц), 3.17-3.34 м (1.83H, C^{6a}H, C^{6a}H и C⁵H, *J* 6.2 Гц), 3.47 с (0.17H, C⁴H), 4.07 т (0.83H, C⁴H, *J* 6.5 Гц), 4.20-4.22 уш.с (0.17H, C⁵H), 4.31 т (1H, C³H и C³H, *J* 9.8 Гц), 4.52 т (0.17H, C³H, *J* 10.0 Гц), 4.63 д.д (0.83H, C³H, *J* 3.1 и 9.3 Гц), 7.26-7.48 м (5H, PhH). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 251 [(*M*+H⁺)] (92.4), 233 (100), 141 (8.9).

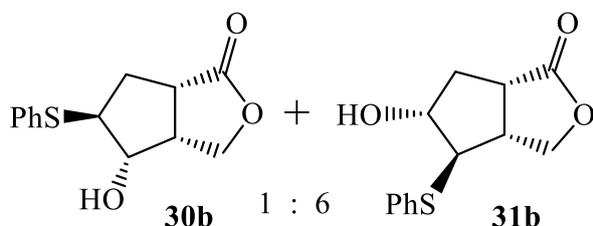
Найдено, %: С, 62.20; Н, 5.33, S 12.50. $C_{13}H_{14}O_3S$. Вычислено, %: С, 62.32; Н, 5.59, S, 12.78.

Соединение 30а. Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 36.99 (C^6), 42.11 (C^{3a}), 44.22 (C^{6a}), 59.72 (C^4), 72.53 (C^3), 77.00 (C^5), 127.84, 131.50, 132.92 (Ph), 180.32 (C^1).

Соединение 31а. Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 33.72 ($C^{6'}$), 41.25 ($C^{3a'}$ и $C^{6a'}$), 52.77 ($C^{5'}$), 66.30 ($C^{3'}$), 76.57 ($C^{4'}$), 127.61, 129.25, 132.46 (Ph'), 179.94 ($C^{1'}$).

(3aR,4S,5S,6aS)-4-Гидрокси-5-(фенилтио)гексагидро-1H-циклопента[с]фуран-1-он **30b** и (3aR,4R,5R,6aS)-5-гидрокси-4-(фенилтио)-гексагидро-1H-циклопента[с]фуран-1-он **31b**.

Метод А. По методике, аналогичной для получения соединений **30а** и **31а**,



из 0.3 (2.1 ммоль) эпоксилактона **29b** получали 0.41 г (79%) смеси 1:6 (по данным ЯМР 1H) соединений **30b** и **31b**.

Прозрачная смола. $R_f = 0.3$ (петролейный эфир : этилацетат = 1 : 1). ИК спектр, cm^{-1} :

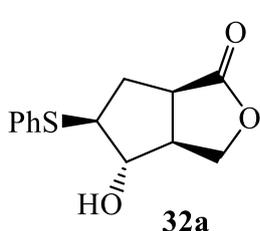
3412 (O-H), 2926, 1738 (C=O), 1436, 1192, 1145, 1037, 738, 692. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.94-2.06 м (0.83H, C^6H , J 6.5 Гц), 2.14-2.20 м (0.17H, C^6H), 2.36-2.47 м (1H, C^6H и $C^{6'}$ H), 2.81-2.89 м (0.17H, C^{3a} H), 2.99 т (0.83H, $C^{3a'}$ H, J 9.7 Гц), 3.12-3.21 м (0.17H, C^{6a} H), 3.33-3.41 м (0.83H, $C^{6a'}$ H), 3.50 с (1H, C^4 H и C^5 H), 3.54-3.94 холм (1H, OH и O'H), 4.06 м (0.83H, C^4 H, J 6.9 Гц), 4.14-4.16 уш.с (0.17H, C^5 H), 4.25 т (1H, C^3 H и C^3 'H, J 9.6 Гц), 4.45 т (0.17H, C^3 H, J 9.7 Гц), 4.54 д (0.83H, C^3 'H, J 9.9 Гц), 7.17-7.39 м (5H, PhH). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 251 [($M+H^+$)] (95.8), 233 (100), 141 (13.6). Найдено, %: С, 62.25; Н, 5.46, S, 12.47. $C_{13}H_{14}O_3S$. Вычислено, %: С, 62.32; Н, 5.59, S, 12.78.

Соединение 30b. Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 36.78 (C^6), 42.32 (C^{3a}), 44.03 (C^{6a}), 59.19 (C^4), 72.92 (C^3), 79.70 (C^5), 128.95, 131.55, 133.91 (Ph), 181.14 (C^1).

Соединение **31b**. Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 33.19 (C^6), 41.46 (C^{3a}), 41.76 (C^{6a}), 52.43 (C^5), 66.70 (C^3), 76.49 (C^4), 127.07, 130.80, 133.54 (Ph), 180.76 (C^1).

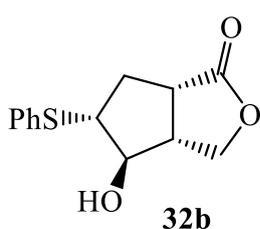
Метод Б. К 0.13 г (0.9 ммоль) эпоксилактона **29b** в 1 мл $[\text{Bmim}]\text{BF}_4$ прикапывали 0.11 мл (1.1 ммоль) PhSH и полученную смесь перемешивали при 80 °С в течение 2 ч (контроль методом ТСХ). Очистка реакционной массы хроматографией на SiO_2 приводила к 0.14 г (60%) смеси соединений **30b** и **31b** в соотношении 1:1 (по данным ЯМР ^1H).

(3aS,4S,5S,6aR)-4-Гидрокси-5-(фенилтио)гексагидро-1H-циклопента[с]фуран-1-он **32a**. По аналогичной для получения соединений **30a** и **31a** методике из



0.15 г (1.05 ммоль) эпоксилактона **28a** получали 0.22 г (81%) **32a**. Прозрачная смола. $R_f = 0.2$ (петролейный эфир : этилацетат = 1 : 1). $[\alpha]_D^{16} -30.0^\circ$, (c 1.2, CH_2Cl_2). ИК спектр, cm^{-1} : 3413 (O-H), 2916, 1742 (C=O), 1438, 1182, 1149, 1036, 746, 692. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.96-2.06 м (1H, C^6H , J 6.2 Гц), 2.41-2.76 м (2H, C^6H и OH), 2.84-2.93 м (1H, C^{3a}H), 3.08 т.д (1H, C^{6a}H , J 6.3 и 10.5 Гц), 3.43 д.д (1H, C^5H , J 7.6 и 13.7 Гц), 3.88 т (1H, C^4H , J 6.2 Гц), 4.35 м (1H, C^3H , J 7.6 Гц), 4.46 т (1H, C^3H , J 9.8 Гц), 7.25-7.46 м (5H, PhH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 32.99 (C^6), 40.59 (C^{3a}), 46.97 (C^{6a}), 54.92 (C^5), 70.48 (C^4), 81.43 (C^3), 127.97, 129.35, 132.67 (Ph), 179.76 (C^1). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 251 [$(\text{M}+\text{H}^+)$] (100), 233 (17.5), 141 (3.2). Найдено, %: C, 62.12; H, 5.32, S, 12.62. $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C, 62.32; H, 5.59, S, 12.78.

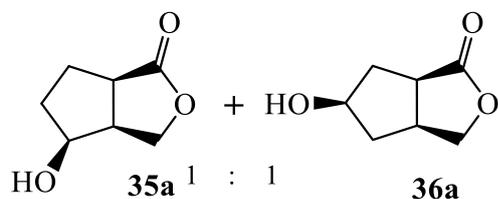
(3aR,4R,5R,6aS)-4-Гидрокси-5-(фенилтио)гексагидро-1H-циклопента[с]фуран-1-он **32b**. По аналогичной для получения соединений **30a** и **31a** методике из



0.25 г (1.75 ммоль) эпоксилактона **28b** получали 0.26 г (80%) продукта **32b**. Прозрачная смола. $R_f = 0.2$ (петролейный эфир : этилацетат = 1 : 1). $[\alpha]_D^{16} +30.3^\circ$, (c 1.05, CH_2Cl_2). ИК спектр, cm^{-1} : 3414 (O-H), 2914, 1761 (C=O), 1438, 1186, 1147, 1035, 744, 692. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.96-2.09 м (1H, C^6H), 2.22-2.51 холм (1H, OH), 2.62-2.68 м (1H, C^6H), 2.82-2.94 м (1H, C^{3a}H), 3.08 т.д (1H, C^{6a}H , J 6.1 и 9.6 Гц),

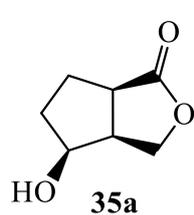
3.43 д.д (1H, C⁵H, *J* 9.3 и 12.5 Гц), 3.88 т (1H, C⁴H, *J* 8.8 Гц), 4.35 д.д (1H, C³H, *J* 2.8 и 9.3 Гц), 4.44-4.51 м (1H, C³H, *J* 8.2 Гц), 7.26-7.48 м (5H, PhH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 32.99 (C⁶), 40.42 (C^{3a}), 46.77 (C^{6a}), 54.77 (C⁵), 70.40 (C⁴), 81.46 (C³), 127.99, 129.35, 132.70 (Ph), 179.60 (C¹). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 251 [(*M*+H⁺)] (100), 233 (20), 141 (2.1). Найдено, %: С, 62.08; Н, 5.47, S, 12.43. C₁₃H₁₄O₃S. Вычислено, %: С, 62.32; Н, 5.59, S, 12.78.

(3*aS*,4*S*,6*aR*)-4-гидроксигексагидро-1*H*-циклопента[*c*]фуран-1-он **35a** и (3*aS*,5*R*,6*aR*)-5-гидроксигексагидро-1*H*-циклопента[*c*]фуран-1-он **36a**. К



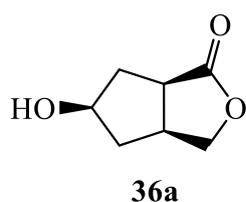
перемешиваемой суспензии 0.08 г (2 ммоль) LiAlH₄ в 10 мл абсолютного ТГФ в токе аргона при -78 °С добавляли по каплям раствор 0.1 г (7 ммоль) эпоксида **29a** в 5 мл ТГФ. Реакционную смесь перемешивали ~2 ч (контроль методом ТСХ), избыток LiAlH₄ разлагали осторожным добавлением 10%-ного раствора H₂SO₄ при 0°С до pH~7. Органический слой отделяли, водный слой экстрагировали этилацетатом (3×10 мл), объединенные органические экстракты промывали раствором NaCl, сушили над MgSO₄, упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на SiO₂ (петролейный эфир – этилацетат, 1:3). Получали 0.086 г (87%) 1:1-смеси (по данным ЯМР¹H) региоизомерных спиртов **35a** и **36a**.

Соединение 35a. Бесцветные кристаллы, т.пл. 77-79 °С. *R_f* = 0.35



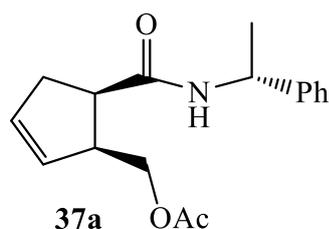
(этилацетат). $[\alpha]_D^{16}$ -80.8°, (*c* 1.4, С Н₂Cl₂). ИК спектр, см⁻¹: 3346 (О-Н), 2962, 2918, 2852, 1739 (C=O), 1458, 1386, 1217, 1193, 1142, 1029, 962. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.59-1.87 м (2H, C⁶H и C⁵H), 1.98-2.12 м (1H, C⁵H), 2.15-2.32 м (1H, C⁶H), 2.50-2.62 уш. с (1H, OH), 2.81-2.93 м (1H, C^{3a}H), 3.13 т.д (1H, C^{6a}H, *J* 3.4 и 8.3 Гц), 4.02 д.д (1H, C³H, *J* 2.8 и 9.1 Гц), 4.12-4.19 м (1H, C⁴H), 4.47 т (1H, C³H, *J* 10.1 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 27.94 (C⁶), 34.12 (C⁵), 43.13 (C^{6a}), 48.07 (C^{3a}), 70.77 (C³), 79.06 (C⁴), 181.02 (C¹). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 143 [(*M*+H⁺)] (100), 125 (7.5). Найдено, %: С, 58.94, Н, 6.87. C₇H₁₀O₃. Вычислено, %: С, 59.15, Н, 7.04.

Соединение **36а**. Бесцветные кристаллы, т.пл. 69-70 °С. $R_f = 0.35$



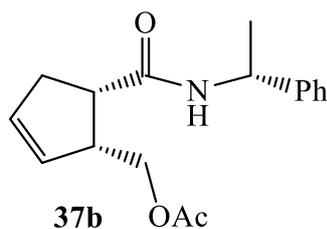
(этилацетат). $[\alpha]_D^{16} -59.5^\circ$, (c 1.73, CH_2Cl_2). ИК спектр, cm^{-1} : 3367 (О-Н), 2954, 2922, 1743 (C=O), 1429, 1384, 1199, 1141, 1101, 1037, 1008. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.80 д (1H, C^4H , J 14.2 Гц), 1.90-2.05 м (2H, C^4H и C^6H), 2.19 д (1H, C^6H , J 13.7 Гц), 2.62-2.77 уш. с (1H, OH), 2.92-3.03 м (2H, C^{3a}H и C^{6a}H), 4.18 д.д (1H, C^3H , J 2.8 и 9.05 Гц), 4.33-4.42 м (1H, C^5H), 4.48 т.д (1H, C^3H , J 2.1 и 8.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 36.65 (C^6), 40.07 (C^{3a}), 42.01 (C^{6a}), 43.31 (C^4), 73.15 (C^3), 74.52 (C^5), 181.52 (C^1). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 143 [$(M+H^+)$] (100), 125 (16.7). Найдено, %: С, 58.99, Н, 6.82. $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_3$. Вычислено, %: С, 59.15, Н, 7.04.

[(1S,5R)-5-[[[(1R)-1-фенилэтил]аминокарбонил]циклопент-2-ен-1-ил]метилацетат **37а**. К раствору 0.4 г (1.6 ммоль) соединения **11а** в 15 мл пиридина



добавляли 0.65 мл (6.4 ммоль) уксусного ангидрида и перемешивали 5 ч (контроль методом ТСХ). Раствор упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировали на SiO_2 (петролейный эфир – этилацетат, 3:1) получали 0.45 г (98%) **37а**. Бесцветные кристаллы, т.пл. 103-105 °С. $R_f = 0.5$ (петролейный эфир : этилацетат = 3 : 1). $[\alpha]_D^{20} +135.6^\circ$ (c 1.075, CHCl_3). ИК спектр, cm^{-1} : 3292 (N-H), 2953, 2852, 1728 (C=O), 1639 (C=O), 1548, 1456, 1377, 1255, 1240, 1041, 759, 719, 698. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.50 д (3H, CH_3CH , J 4.8 Гц), 1.85 с (3H, CH_3CO), 2.46-2.56 д.д (1H, C^4H , J 15.4 и 5.5 Гц), 2.72-2.82 м (1H, C^4H), 3.05 кв (1H, C^5H , J 7.1 Гц), 3.13-3.21 м (1H, C^1H), 4.0 д.д (1H, CH-OAc , J 6.4 и 11.6 Гц), 4.11 д.д (1H, CH-OAc , J 6.4 и 11.8 Гц), 5.14 квинт. (1H, CHPh , J 7.2 Гц), 5.58-5.63 м (1H, C^3H), 5.83-5.86 м (1H, C^2H), 5.91-5.96 уш. с (1H, NH), 7.23-7.37 м (5H, PhH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 20.7 ($\text{CH}_3\text{C=O}$), 21.8 (CH_3CH), 35.4 (C^4), 46.2 (C^1), 47.2 (C^5), 48.8 (CHPh), 64.2 (CH_2O), 126.2, 127.3, 128.6 (Ph), 129.9 (C^3), 131.6 (C^2), 143.1 (Ph), 170.7 ($\text{CH}_3\text{C=O}$), 171.5 (NHC=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 288 [$(M+H^+)$] (100), 228 (73.5), 125 (4.3), 93 (3.6). Найдено, %: С, 71.02; Н, 7.15; N, 4.71. $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_3$. Вычислено, %: С, 71.08; Н, 7.32; N, 4.88.

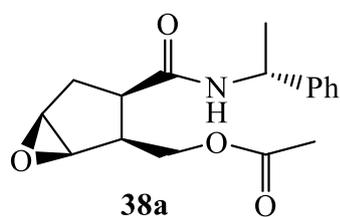
[[*(1R,5S)*-5-[[*(1R)*-1-фенилэтил]аминокарбонил]циклопент-2-ен-1-ил]метил-



ацетат **37b**. По методике, аналогичной получению соединения **37a**, из 0.35 г (1.4 ммоль) амидоспирта **11b** получали 0.39 г (98%) ацетата **37b**. Бесцветные кристаллы, т.пл. 97-99 °С. $R_f = 0.5$ (петролейный эфир : этилацетат = 3

: 1). $[\alpha]_D^{20} -56.2^\circ$ (c 1.0, CHCl_3). ИК спектр, cm^{-1} : 3325 (N-H), 2962, 2860, 1739 (C=O), 1641 (C=O), 1525, 1454, 1377, 1236, 1033, 702. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.50 д (3H, CH_3CH , J 5.7 Гц), 1.99 с (3H, CH_3CO), 2.38-2.48 м (1H, C^4H , J 5.7 Гц), 2.71-2.82 м (1H, C^4H), 3.04 кв (1H, C^5H , J 9.1 Гц), 3.10-3.23 м (1H, C^1H), 4.05 д.д (1H, CH-OAc , J 5.7 и 11.6 Гц), 4.20 д.д (1H, CH-OAc , J 5.8 и 11.8 Гц), 5.13 квинт. (1H, CHPh , J 7.1 Гц), 5.58-5.64 м (1H, C^3H), 5.80-5.87 м (1H, C^2H), 5.99-6.13 уш. с (1H, NH), 7.20-7.36 м (5H, PhH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 20.7 (CH_3CO), 21.6 (CH_3CH), 35.1 (C^4), 46.1 (C^1), 47.3 (C^5), 48.7 (CHPh), 64.9 (CH_2O), 126.2, 127.2, 128.6 (Ph), 129.8 (C^3), 131.7 (C^2), 143.1 (Ph), 170.7 ($\text{CH}_3\text{C=O}$), 171.4 (NHCO). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 288 [($M+H^+$)] (100), 228 (91.5), 125 (2.1), 93 (2.0). Найдено, %: C, 70.94; H, 7.55; N, 4.69. $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_3$. Вычислено, %: C, 71.08; H, 7.32; N, 4.88.

[[*(1S,2S,3R,5R)*-3-[[*(1R)*-фенилэтил]аминокарбонил]-6-оксабицикло-[3.1.0]-гекс-2-ил]метилацетат **38a** и [[*(1R,2S,3R,5S)*-3-[[*(1R)*-фенилэтил]-аминокарбонил]-6-оксабицикло[3.1.0]гекс-2-ил]метилацетат **39a**. По методике, аналогичной для получения **28a** и **29a**, из 0.32 г (1.3 ммоль) ацетата **37a** получали 0.16 г (48%) соединения **38a** и 0.14 г (42%) соединения **39a**.

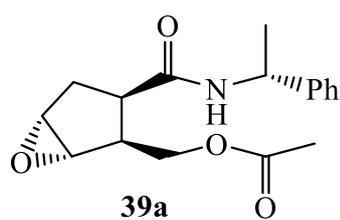


Соединение **38a**. Бесцветные кристаллы, т.пл. 100-102 °С. $R_f = 0.3$ (петролейный эфир : этилацетат = 3 : 1).

$[\alpha]_D^{20} + 51.2^\circ$ (c 0.9, CHCl_3). ИК спектр, cm^{-1} : 3234 (N-H), 2953, 2924, 2852, 1733 (C=O), 1646 (C=O), 1526, 1377, 1236, 1033, 849, 710. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.50 д (3H, CH_3CH , J 6.9 Гц), 2.08 с (3H, CH_3CO), 2.18 д.д (1H, C^4H , J 10.2 и 16.3 Гц), 2.28 д.д (1H, C^4H , J 1.8 и 16.2 Гц), 2.79 т.д (1H, C^3H , J 6.7 и 9.7 Гц), 3.04 т.д (1H, C^2H , J 2.1 и 9.8 Гц), 3.66 с (2H, C^5H и C^1H), 4.27 д.д (1H, CH-OAc , J 9.2 и 11.0 Гц), 4.40 д.д (1H, CH-OAc , J 6.2 и

11.4 Гц), 5.00 квинт. (1H, $\underline{\text{CHPh}}$, J 7.3 Гц), 7.22-7.36 м (5H, PhH), 7.55 д (1H, NH, J 7.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 20.7 ($\underline{\text{CH}_3\text{C=O}}$), 22.3 ($\underline{\text{CH}_3\text{CH}}$), 32.2 (C^4), 42.5 (C^3), 44.3 (C^2), 48.8 ($\underline{\text{CHPh}}$), 57.7 (C^5), 59.5 (C^1), 61.5 (CH_2O), 125.9, 127.0, 128.6, 143.6 (Ph), 170.6 ($\text{CH}_3\text{C=O}$), 171.6 (NHC=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 304 [$(\text{M}+\text{H}^+)$] (100), 244 (66.7). Найдено, %: С, 67.12; Н, 6.72; N, 4.55. $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_4$. Вычислено, %: С, 67.33; Н, 6.93; N, 4.62.

Соединение 39а. Бесцветные кристаллы, т.пл. 143-145 °С. $R_f = 0.7$

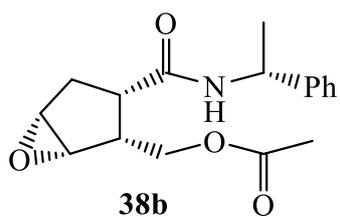


(петролейный эфир : этилацетат = 3 : 1). $[\alpha]_D^{20} + 114.2^\circ$ (c 0.9, CHCl_3). ИК спектр, cm^{-1} : 3296 (N-H), 2952, 2922, 2851, 1746 (C=O), 1641 (C=O), 1554, 1458, 1377, 1226, 1039, 826, 700. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.48 д (3H, $\underline{\text{CH}_3\text{CH}}$, J 7.0 Гц), 1.96 с (3H, CH_3CO), 2.16 д (2H, C^4H , J 8.8 Гц), 2.57 кв. (1H, C^3H , J 8.6 Гц), 2.70 т.д (1H, C^2H , J 4.9 и 8.1 Гц), 3.44-3.47 м (1H, C^5H), 3.52-3.57 м (1H, C^1H), 3.86 д.д (1H, $\underline{\text{CH-OAc}}$, J 8.5 и 11.5 Гц), 4.06 д.д (1H, $\underline{\text{CH-OAc}}$, J 4.8 и 11.8 Гц), 5.10 квинт. (1H, $\underline{\text{CHPh}}$, J 7.3 Гц), 5.87-5.99 уш. с (1H, NH), 7.24-7.38 м (5H, PhH).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 20.7 ($\underline{\text{CH}_3\text{C=O}}$), 21.8 ($\underline{\text{CH}_3\text{CH}}$), 29.3 (C^4), 40.8 (C^3), 41.2 (C^2), 49.0 ($\underline{\text{CHPh}}$), 56.0 (C^5), 58.0 (C^1), 61.8 (CH_2O), 126.1, 127.4, 128.7, 143.0 (Ph), 169.8 ($\text{CH}_3\text{C=O}$), 170.5 (NHC=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 304 [$(\text{M}+\text{H}^+)$] (100), 244 (89.3). Найдено, %: С, 67.03; Н, 6.65; N, 4.34. $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_4$. Вычислено, %: С, 67.33; Н, 6.93; N, 4.62.

$[(1S,2R,3S,5R)-3-\{[(1R)\text{-фенилэтил}]\text{-аминокарбонил}\}-6\text{-оксабицикло}[3.1.0]\text{-гекс-2-ил}]\text{метилацетат } \mathbf{38b}$ и $[(1R,2R,3S,5S)-3-\{[(1R)\text{-фенилэтил}]\text{-аминокарбонил}\}-6\text{-оксабицикло}[3.1.0]\text{-гекс-2-ил}]\text{метилацетат } \mathbf{39b}$. По аналогичной для получения **28а** и **29а** методике из 0.42 г (1.46 ммоль) соединения **37b** получали 0.21 г (47%) эпоксида **38b** и 0.19 г (43%) его изомера **39b**.

[(1*S*,2*R*,3*S*,5*R*)-3-[[*(1R)*-фенилэтил]аминокарбонил]-6-оксабицикло[3.1.0]-



гекс-2-ил]метилацетат **38b**. Бесцветные кристаллы,

т.пл. 95-97 °С. $R_f = 0.3$ (петролейный эфир : этилацетат =

3 : 1). $[\alpha]_D^{20} + 49.9^\circ$ (c 0.875, CHCl_3). ИК спектр, cm^{-1} : 3288

(NH), 2953, 2924, 2852, 1735 (C=O), 1645 (C=O), 1521,

1458, 1377, 1240, 1037, 854, 704. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.45 д (3H,

CH_3CH , J 6.6 Гц), 1.98 с (3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 2.22 д.д.д (1H, C^4H , J 1.3, 10.2 и 14.0 Гц),

2.34 д.д (1H, C^4H , J 1.2 и 14.2 Гц), 2.71 т.д (1H, C^3H , J 6.3 и 10.2 Гц), 3.03 т.д (1H,

C^2H , J 1.5 и 10.5 Гц), 3.47-3.59 м (1H, C^5H), 3.60-3.67 м (1H, C^1H), 4.01 д.д (1H,

CH-OAc , J 9.1 и 11.2 Гц), 4.14 д.д (1H, CH-OAc , J 6.4 и 10.4 Гц), 4.99 квинт. (1H,

CHPh , J 7.0 Гц), 7.20-7.36 м (5H, PhH), 7.50 д (1H, NH, J 7.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C

(CDCl_3), δ , м.д.: 20.6 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 21.9 (CH_3CH), 32.3 (C^4), 42.6 (C^3), 44.2 (C^2), 48.8

(CHPh), 57.7 (C^5), 59.5 (C^1), 61.9 (CH_2O), 126.1, 127.1, 128.6, 143.2 (Ph), 170.3

($\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 171.9 (NHCO). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 304 [$(M+H^+)$] (100), 244

(46.8). Найдено, %: C, 67.24; H, 6.55; N, 4.27. $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_4$. Вычислено, %: C, 67.33;

H, 6.93; N, 4.62.

[(1*R*,2*R*,3*S*,5*S*)-3-[[*(1R)*-фенилэтил]аминокарбонил]-6-оксабицикло[3.1.0]-

гекс-2-ил]метилацетат **39b**. Бесцветные кристаллы, т.пл. 167-169 °С. $R_f = 0.7$

(петролейный эфир : этилацетат = 3 : 1). $[\alpha]_D^{20} -14.1^\circ$ (c 0.87,

CHCl_3). ИК спектр, cm^{-1} : 3298 (N-H), 2953, 2924, 2852, 1743

(C=O), 1643 (C=O), 1554, 1458, 1377, 1228, 1041, 840, 700.

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.50 д (3H, CH_3CH , J 7.0

Гц), 2.04 с (3H, CH_3CO), 2.18 д.д.д (1H, C^4H , J 10.2 и 16.1 Гц), 2.28 д.д (1H, C^4H , J

1.8 и 16.2 Гц), 2.57 т.д (1H, C^3H , J 6.6 и 9.1 Гц), 2.73 т.д (1H, C^2H , J 2.1 и 9.9 Гц),

3.44-3.55 м (2H, C^5H и C^1H), 3.97 д.д (1H, CH-OAc , J 8.3 и 11.6 Гц), 4.23 д.д (1H,

CH-OAc , J 6.3 и 11.5 Гц), 5.11 квинт. (1H, CHPh , J 7.0 Гц), 5.87-6.00 уш. с (1H,

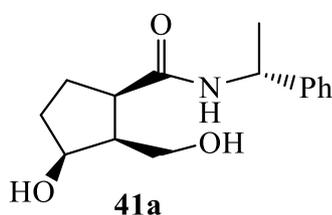
NH), 7.23-7.36 м (5H, PhH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 22.8 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 23.6

(CH_3CH), 30.9 (C^4), 42.2 (C^3), 41.3 (C^2), 50.0 (CHPh), 56.9 (C^5), 58.3 (C^1), 62.5

(CH_2O), 124.5, 125.8, 127.0, 143.5 (Ph), 169.6 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 170.3 (NHCO). Масс-

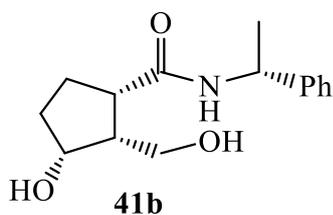
спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 304 [$(M+H^+)$] (100), 244 (83.2). Найдено, %: С, 66.99; Н, 6.67; N, 4.35. $C_{17}H_{21}NO_4$. Вычислено, %: С, 67.33; Н, 6.93; N, 4.62.

(1*R*,2*S*,3*S*)-3-Гидрокси-2-(гидроксиметил)-*N*-[(1*R*)-1-фенилэтил]циклопентанкарбоксамид **41a**. К раствору 0.4 г (1.6 ммоль) амидоспирта **11a** в 15 мл ТГФ



по каплям добавляли при 0 °С 2.4 мл (2.4 ммоль) комплекса $NH_3 \cdot THF$ и перемешивали в течение 1 ч при этой же температуре (контроль методом ТСХ). После этого в раствор осторожно добавляли смесь 4 мл 20%-ной NaOH и 2 мл 35%-ной H_2O_2 , поднимали температуру до комнатной и перемешивали еще 30 мин. Затем смесь фильтровали, отгоняли органический растворитель, водный слой экстрагировали этилацетатом (3x10 мл), сушили Na_2SO_4 , упаривали при пониженном давлении. Остаток хроматографировали на SiO_2 (хлороформ – метанол, 10:1) и получали 0.39 г (92%) соединения **41a**. Желтоватые кристаллы, т.пл. 97-99 °С. $R_f = 0.3$ (хлороформ : метанол = 10 : 1). $[\alpha]_D^{16} +47.5^\circ$, (c 1.25, CH_2Cl_2). ИК спектр, cm^{-1} : 3307 (N-H и O-H), 2968, 2870, 1632 (C=O), 1533, 1369, 1236, 1045, 696. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.45 д (3H, CH_3 , J 6.9 Гц), 1.86-2.18 м (5H, C^2H , C^4H_2 и C^5H_2), 2.89 кв (1H, C^1H , J 8.3 Гц), 3.49 д (2H, CHO и OH, J 5.3 Гц), 3.54-3.63 холм (2H, CHO и OH), 4.22 кв (1H, C^3H , J 5.4 Гц), 5.05 квинт. (1H, $CHPh$, J 6.2 Гц), 6.56 д (1H, NH, J 7.5 Гц), 7.22-7.33 м (5H, PhH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 21.65 (CH_3), 26.83 (C^5), 33.63 (C^4), 46.25 (C^1), 48.96 ($CHPh$), 52.56 (C^2), 61.83 (CH_2O), 75.69 (C^3), 126.10, 127.36, 128.63, 143.09 (Ph), 174.25 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 264 [$(M+H^+)$] (100), 246 (98.5), 228 (8.6). Найдено, %: С, 68.27; Н, 7.63; N, 5.09. $C_{15}H_{21}NO_3$. Вычислено, %: С, 68.44; Н, 7.98; N, 5.32.

(1*S*,2*R*,3*R*)-3-Гидрокси-2-(гидроксиметил)-*N*-[(1*R*)-1-фенилэтил]циклопентанкарбоксамид **41b**. По аналогичной для получения **41a**

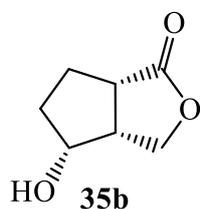


методике из 0.35 г (1.4 ммоль) амидоспирта **11b** получали 0.34 г (92%) соединения **41b**. Белые кристаллы, т.пл. 104-106 °С. $R_f = 0.3$ (хлороформ : метанол = 10 : 1). $[\alpha]_D^{16} +78.1^\circ$, (c 0.97, CH_2Cl_2). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3296 (N-H и O-H), 2964, 2872, 1635 (C=O),

1533, 1368, 1234, 1045, 699. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.45 д (3H, CH_3 , J 6.7 Гц), 1.82-2.16 м (5H, C^2H , C^4H_2 и C^5H_2), 2.89 кв (1H, C^1H , J 8.5 Гц), 3.63 д (2H, CHO и OH , J 5.6 Гц), 3.78-3.98 холм (2H, CHO и OH), 4.23 кв (1H, C^3H , J 6.1 Гц), 5.04 квинт. (1H, CHPh , J 6.2 Гц), 6.82 д (1H, NH , J 8.3 Гц), 7.21-7.35 м (5H, PhH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 21.93 (CH_3), 26.64 (C^5), 33.57 (C^4), 46.11 (C^1), 49.00 (CHPh), 52.54 (C^2), 61.91 (CH_2O), 75.51 (C^3), 126.14, 127.39, 128.72, 143.16 (Ph), 174.32 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 264 [$(\text{M}+\text{H}^+)$] (100), 246 (91.8), 228 (10.2). Найдено, %: С, 68.19; Н, 7.74; N, 5.14. $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_3$. Вычислено, %: С, 68.44; Н, 7.98; N, 5.32.

(-)-(3*a*S,4*S*,6*a*R)-4-Гидроксигексагидро-1*H*-циклопента[с]фуран-1-он **35a**. По аналогичной для получения лактона (-)-**4** методике из 0.23 г (0.87 ммоль) диола **41a** получали 0.11 г (85%) лактона **35a**. Физико-химические и спектральные характеристики аналогичны представленным ранее.

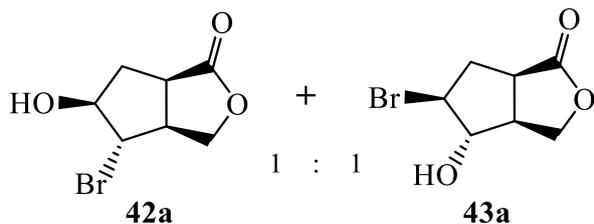
(+)-(3*a*R,4*R*,6*a*S)-4-Гидроксигексагидро-1*H*-циклопента[с]фуран-1-он **35b**.



По аналогичной для получения (-)-**4** методике из 0.17 г (0.64 ммоль) диола **41b** получали 0.08 г (86%) соединения **35b**. Бесцветные кристаллы, т.пл. 76-78 °С. $R_f = 0.35$ (этилацетат). $[\alpha]_D^{16} +81.0^\circ$, (c 1.15, CH_2Cl_2). ИК спектр, cm^{-1} : 3323 (O-H), 2962, 2920, 2853, 1737 ($\text{C}=\text{O}$), 1458, 1387, 1217, 1194, 1146, 1033, 962. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.62-1.87 м (2H, C^6H и C^5H_2), 2.01-2.11 м (1H, C^5H), 2.18-2.36 м (1H, C^6H), 2.82-2.93 м (1H, C^{3a}H), 2.94-3.04 уш. с (1H, OH), 3.15 т.д (1H, C^{6a}H , J 2.3 и 9.0 Гц), 4.03 д.д (1H, C^3H , J 3.6 и 9.4 Гц), 4.15-4.21 м (1H, C^4H), 4.49 т (1H, C^3H , J 9.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 27.86 (C^6), 34.05 (C^5), 43.03 (C^{6a}), 48.00 (C^{3a}), 70.62 (C^3), 79.05 (C^4), 180.82 (C^1). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 143 [$(\text{M}+\text{H}^+)$] (100), 125 (9.3). Найдено, %: С, 58.97, Н, 6.91. $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_3$. Вычислено, %: С, 59.15, Н, 7.04.

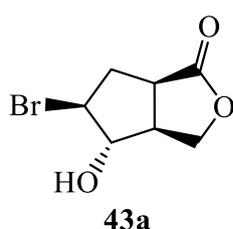
(3*a*S,4*S*,5*S*,6*a*R)-4-бром-5-гидроксигексагидро-1*H*-циклопента[с]фуран-1-он **42a** и (3*a*S,4*S*,5*S*,6*a*R)-5-бром-4-гидроксигексагидро-1*H*-циклопента[с]фуран-1-он **43a**. В круглодонной колбу, снабженную магнитной мешалкой, помещали 0.2 г (1.6 ммоль) лактона (-)-**4** 16 мл ацетонитрила и 4 мл воды, после чего при

перемешивании к полученной смеси добавляли 0.58 г (3.2 ммоль) NBS и перемешивали при комнатной температуре 4 ч (контроль методом ТСХ). После этого прибавляли 10 мл насыщенного раствора $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, перемешивали 1 час, упаривали органический растворитель, остаток экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO_4 , упаривали при пониженном давлении. Остаток очищали методом колоночной хроматографии на SiO_2 (петролейный эфир – этилацетат, 1:1). Получали 0.32 г (90%) смеси изомерных бромгидринов **42a** и **43a** в соотношении 1:1 (по данным ЯМР¹H).



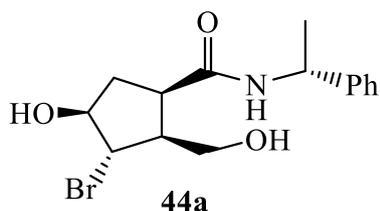
Соединение 42a. Бесцветные кристаллы, т.пл. 79-81 °С. $R_f = 0.65$ (петролейный эфир : этилацетат = 1 : 1). $[\alpha]_D^{16} -30.4^\circ$, (c 1.28, CH_2Cl_2). ИК спектр, cm^{-1} : 3350 (O-H), 2962, 1757, 1734 (C=O), 1458, 1377, 1284, 1192, 1041, 991. С пектр ЯМР ¹H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.04 д (1H, OH, J 9.6 Гц), 2.26 д (1H, C⁶H, J 14.0 Гц), 2.64 д.д.д (1H, C⁶H, J 4.1, 9.8 и 14.0 Гц), 3.20 т.д (1H, C^{6a}H, J 1.8 и 9.9 Гц), 3.31-3.42 м (1H, C^{3a}H, J 9.4 Гц), 4.10-4.17 м (1H, C⁴H), 4.32 д.д (1H, C³H, J 3.6 и 9.6 Гц), 4.40-4.46 м (1H, C⁵H), 4.51 т (1H, C³H, J 9.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl_3), δ , м.д.: 35.99 (C⁶), 42.25 (C^{6a}), 48.44 (C^{3a}), 58.00 (C⁴), 72.70 (C³), 79.20 (C⁵), 181.06 (C¹). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 223 [(M+H⁺), ⁸¹Br] (10.3), 141 (100). Найдено, %: С, 37.81; Н, 3.88; Br, 35.89. $\text{C}_7\text{H}_9\text{BrO}_3$. Вычислено, %: С, 38.01; Н, 4.07; Br, 36.20.

Соединение 43a. Бесцветные кристаллы, т.пл. 81-83 °С. $R_f = 0.65$ (петролейный эфир : этилацетат = 1 : 1). $[\alpha]_D^{16} -74.8^\circ$, (c 1.0, CH_2Cl_2). ИК спектр, cm^{-1} : 3410 (O-H), 2924, 1737 (C=O), 1440, 1381, 1301, 1182, 1001, 966. Спектр ЯМР ¹H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.18 уш. с (1H, OH), 2.45 д.д.д (1H, C⁶H, J 5.7, 9.7 и 14.5 Гц), 2.64 д.д.д (1H, C⁶H, J 4.0, 5.8 и 14.6 Гц), 3.23 т.д (1H, C^{6a}H, J 3.5 и 9.8 Гц), 3.32-3.41 м (1H, C^{3a}H), 4.32 д.д (1H, C³H, J 5.4 и 10.2 Гц), 4.33-4.39 м (2H, C⁵H и C³H, J 4.9 Гц), 4.61 д.д (1H, C⁴H, J 2.6 и 9.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl_3), δ , м.д.: 36.60 (C⁶),



41.42 (C^{6a}), 41.56 (C^{3a}), 53.60 (C^5), 66.46 (C^3), 79.34 (C^4), 179.88 (C^1). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 223 [$(M+H^+)$, ^{81}Br] (9.1), 141 (100). Найдено, %: C, 37.76; H, 3.92; Br, 35.94. $C_7H_9BrO_3$. Вычислено, %: C, 38.01; H, 4.07; Br, 36.20.

(1*R*,2*S*,3*S*,4*S*)-3-бром-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-*N*-(1-фенилэтил)циклопентанкарбоксамид **44a**. По аналогичной для получения **42a** и **43a** методике из 2.5 г (10 ммоль) амидоспирта **11a** получали 0.6 г (17.6%) неразделенной смеси неидентифицированных изомерных бромгидринов ($R_f=0.75$, петролейный эфир – этилацетат, 1:1) и 2.4 г (70.4%) соединения **44a**.

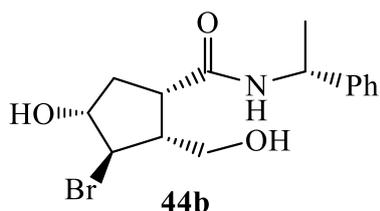


44a

Соединение **44a**. Бесцветные кристаллы, т.пл. 79-81 °С. $R_f = 0.45$ (петролейный эфир : этилацетат = 1 : 1). $[\alpha]_D^{16} +16.0^\circ$, (c 1.0, CH_2Cl_2). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3300 (N-H и O-H), 2970, 2875, 1751, 1637 (C=O), 1544, 1450, 1207, 1047, 700. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.45 д (3H, CH_3 , J 7.0 Гц), 1.98 д (1H, C^5H , J 14.2 Гц), 2.29-2.43 м (1H, C^5H), 2.48-2.59 м (1H, C^2H), 3.05 т.д (1H, C^1H , J 3.9 и 8.0 Гц), 3.33 д.д (1H, C^4H , J 8.0 и 11.4 Гц), 3.70 д.д (1H, CHO, J 3.4 и 14.8 Гц), 3.87 д.д (1H, CHO, J 3.1 и 7.8 Гц), 4.35-4.41 м (1H, C^3H), 5.05 квинт. (1H, $CHPh$, J 7.2 Гц), 5.24-5.36 уш. с (2H, OH), 7.08 д (1H, NH, J 7.0 Гц), 7.23-7.38 м (5H, PhH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 21.86 (CH_3), 36.55 (C^5), 46.05 (C^1), 49.60 ($CHPh$), 54.85 (C^2), 58.01 (C^3), 61.33 (CH_2O), 80.57 (C^4), 126.12, 127.54, 128.75, 143.02 (Ph), 173.81 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 344 [$(M+H^+)$, ^{81}Br] (100), 263 (72.4). Найдено, %: C, 59.42; H, 5.54; N, 3.92; Br, 23.01. $C_{17}H_{20}BrNO_3$. Вычислено, %: C, 59.65; H, 5.85; N, 4.09; Br, 23.39.

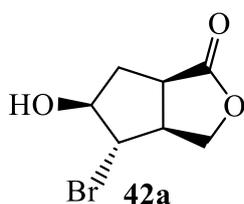
(1*S*,2*R*,3*R*,4*R*)-3-бром-4-гидрокси-2-(гидроксиметил)-*N*-(1-фенилэтил)циклопентанкарбоксамид **44b**. По аналогичной для получения **42a** и **43a** методике из 3 г (12 ммоль) амидоспирта **11b** получали 0.72 г (17.6%) неразделенной смеси неидентифицированных изомерных бромгидринов и 2.88 г (70.4%) соединения **44b**.

Соединение **44b**. Бесцветные кристаллы, т.пл. 99-101 °С. $R_f = 0.45$ (петролейный эфир : этилацетат = 1 : 1). $[\alpha]_D^{16} +75.9^\circ$, (c 1.05, CH_2Cl_2). ИК-спектр,



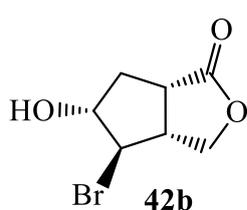
ν , cm^{-1} : 3311 (N-H и O-H), 3064, 2954, 1772, 1708 (C=O), 1635, 1543, 1448, 1292, 1182, 1045, 700. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.48 д (3H, CH_3 , J 6.8 Гц), 1.95 д.д (1H, C^5H , J 2.8 и 14.2 Гц), 2.28-2.40 м (1H, C^5H), 2.53-2.68 м (1H, C^2H), 3.03 т.д (1H, C^1H , J 3.9 и 7.9 Гц), 3.47-3.53 уш. с (1H, OH), 3.58 д.д (1H, C^4H , J 8.0 и 11.1 Гц), 3.90-3.97 м (2H, CH_2O), 4.34-4.44 м (1H, C^3H), 5.06 квинт. (1H, CHPh , J 7.4 Гц), 5.20-5.30 д (1H, OH, J 9.1 Гц), 6.81 д (1H, NH, J 8.1 Гц), 7.24-7.38 м (5H, PhH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 21.63 (CH_3), 36.33 (C^5), 46.03 (C^1), 49.39 (CHPh), 54.73 (C^2), 57.41 (C^3), 61.52 (CH_2O), 80.51 (C^4), 126.03, 127.46, 128.68, 142.54 (Ph), 173.60 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 344 [$(M+H^+)$, ^{81}Br] (100), 263 (66.3). Найдено, %: C, 59.51; H, 5.58; N, 3.87; Br, 22.99. $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{BrNO}_3$. Вычислено, %: C, 59.65; H, 5.85; N, 4.09; Br, 23.39.

(3*aS*,4*S*,5*S*,6*aR*)-4-бром-5-гидроксигексагидро-1*H*-циклопента[с]фуран-1-он **42a**. По методике аналогичной для получения лактона (-)-**4** из 1.7 г (5 ммоль)



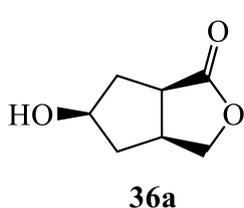
амида **44a** получали 1.03 г (94%) лактона **42a**. Бесцветные кристаллы, т.пл. 79-81 °С. $R_f = 0.65$ (петролейный эфир : этилацетат = 1 : 1). $[\alpha]_D^{16} -30.4^\circ$ (c 1.28, CH_2Cl_2). ИК спектр, cm^{-1} : 3350 (O-H), 2962, 1757, 1734 (C=O), 1458, 1377, 1284, 1192, 1041, 991. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.04 д (1H, OH, J 9.6 Гц), 2.26 д (1H, C^6H , J 14.0 Гц), 2.64 д.д.д (1H, C^6H , J 4.1, 9.8 и 14.0 Гц), 3.20 т.д (1H, C^{6a}H , J 1.8 и 9.9 Гц), 3.31-3.42 м (1H, C^{3a}H , J 9.4 Гц), 4.10-4.17 м (1H, C^4H), 4.32 д.д (1H, C^3H , J 3.6 и 9.6 Гц), 4.40-4.46 м (1H, C^5H), 4.51 т (1H, C^3H , J 9.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 35.99 (C^6), 42.25 (C^{6a}), 48.44 (C^{3a}), 58.00 (C^4), 72.70 (C^3), 79.20 (C^5), 181.06 (C^1). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 223 [$(M+H^+)$, ^{81}Br] (10.3), 141 (100). Найдено, %: C, 37.81; H, 3.88; Br, 35.89. $\text{C}_7\text{H}_9\text{BrO}_3$. Вычислено, %: C, 38.01; H, 4.07; Br, 36.20.

(3*aR*,4*R*,5*R*,6*aS*)-4-бром-5-гидроксигексагидро-1*H*-циклопента[с]фуран-1-он **42b**. По методике аналогичной для получения лактона (-)-**4** из 2.0 г (5.88 ммоль) амида **44b** получали 1.21 г (94%) бесцветных кристаллов лактона **42b**. Бесцветные кристаллы, т.пл. 78-80 °С. $R_f = 0.65$ (петролейный эфир : этилацетат = 1 : 1). $[\alpha]_D^{16}$



+31.0°, (*c* 1.17, CH₂Cl₂). ИК спектр, см⁻¹: 3352 (О-Н), 3253, 2920, 1759, 1732 (С=О), 1436, 1394, 1286, 1180, 1041, 989. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), δ, м.д.: 2.25 д (1Н, С⁶Н, *J* 13.9 Гц), 2.62 д.д.д (1Н, С⁶Н, *J* 4.0, 9.7 и 14.0 Гц), 3.21 т.д (1Н, С^{6a}Н, *J* 1.7 и 9.9 Гц), 3.34-3.46 м (2Н, С^{3a}Н и ОН, *J* 9.2 Гц), 4.09-4.16 м (1Н, С⁴Н), 4.32 д.д (1Н, С³Н, *J* 3.4 и 9.4 Гц), 4.43-4.50 м (1Н, С⁵Н), 4.55 т (1Н, С³Н, *J* 9.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), δ, м.д.: 36.05 (С⁶), 42.20 (С^{6a}), 48.46 (С^{3a}), 57.86 (С⁴), 72.55 (С³), 79.30 (С⁵), 180.74 (С^l). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 223 [(*M*+Н⁺), ⁸¹Br] (14.7), 141 (100). Найдено, %: С, 37.90; Н, 3.79; Br, 35.84. С₇Н₉BrО₃. Вычислено, %: С, 38.01; Н, 4.07; Br, 36.20.

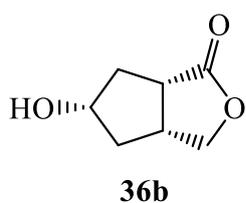
(3*aS*,5*R*,6*aR*)-5-гидроксигексагидро-1*H*-циклопента[*c*]фуран-1-он **36a**. К



раствору 0.5 г (2.3 ммоль) бромгидрина **42a** в 15 мл бензола добавляли несколько кристаллов АІВN, доводили реакционную массу до кипения и по каплям добавляли раствор 1.25 мл (4.6 ммоль) *n*-Bu₃SnH в 5 мл бензола в течение 4 ч. Упаривали органический растворитель, остаток концентрировали под вакуумом, очищали колоночной хроматографией на SiO₂ с KF (10% от массы SiO₂) (петролейный эфир – этилацетат, 1:3), получали 0.29 г (88%) соединения **36a**. Бесцветные кристаллы, т.пл. 69-70 °С. *R*_f = 0.3 (петролейный эфир : этилацетат = 1 : 3). [α]_D¹⁶ -

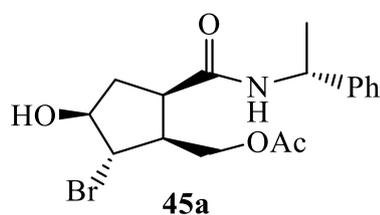
59.5°, (*c* 1.73, CH₂Cl₂). ИК спектр, см⁻¹: 3367 (О-Н), 2954, 2922, 1743 (С=О), 1429, 1384, 1199, 1141, 1101, 1037, 1008. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), δ, м.д.: 1.80 д (1Н, С⁴Н, *J* 14.2 Гц), 1.90-2.05 м (2Н, С⁴Н и С⁶Н), 2.19 д (1Н, С⁶Н, *J* 13.7 Гц), 2.62-2.77 уш. с (1Н, ОН), 2.92-3.03 м (2Н, С^{3a}Н и С^{6a}Н), 4.18 д.д (1Н, С³Н, *J* 2.8 и 9.1 Гц), 4.33-4.42 м (1Н, С⁵Н), 4.48 т.д (1Н, С³Н, *J* 2.1 и 8.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), δ, м.д.: 36.65 (С⁶), 40.07 (С^{3a}), 42.01 (С^{6a}), 43.31 (С⁴), 73.15 (С³), 74.52 (С⁵), 181.52 (С^l). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 143 [(*M*+Н⁺)] (100), 125 (16.7). Найдено, (%): С, 58.99, Н, 6.82. С₇Н₁₀О₃. Вычислено, (%): С, 59.15, Н, 7.04.

(3*aR*,5*S*,6*aS*)-5-гидроксигексагидро-1*H*-циклопента[*c*]фуран-1-он **36b**. По методике аналогичной для получения гидроксилактона **36a** из 0.35 г (1.61 ммоль) бромгидрина **42b** получали 0.2 г (88%) бесцветных кристаллов лактона **36b**. Бесцветные кристаллы, т.пл. 70-71 °С. *R*_f = 0.3 (петролейный эфир : этилацетат =



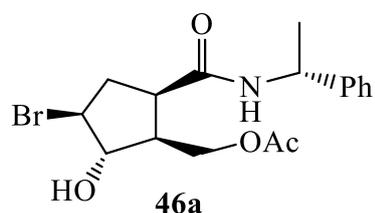
1 : 3). $[\alpha]_D^{16} +58.8^\circ$, (c 1.25, CH_2Cl_2). ИК спектр, cm^{-1} : 3354 (O-H), 2956, 2922, 1745 (C=O), 1429, 1384, 1190, 1141, 1101, 1008. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.83 д (1H, C^4H , J 14.0 Гц), 1.93-2.06 м (2H, C^4H и C^6H), 2.11-2.20 уш. с (1H, OH), 2.25 д (1H, C^6H , J 14.0 Гц), 2.98-3.07 м (2H, C^{3a}H и C^{6a}H), 4.21 д.д (1H, C^3H , J 2.6 и 8.9 Гц), 4.40-4.45 м (1H, C^5H), 4.53 т.д (1H, C^3H , J 2.1 и 8.9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 36.83 (C^6), 40.18 (C^{3a}), 42.18 (C^{6a}), 43.22 (C^4), 73.37 (C^3), 74.64 (C^5), 181.57 (C^1). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 143 [$(\text{M}+\text{H}^+)$] (100), 125 (12.3). Найдено, (%): C, 58.83, H, 6.77. $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_3$. Вычислено, (%): C, 59.15, H, 7.04.

[(1S,2S,3S,5R)-2-бром-3-гидрокси-5-{\{(1R)-1-фенилэтил\}карбамоил}циклопентил]метилацетат 45a и *[(1S,2S,3S,5R)-3-бром-2-гидрокси-5-{\{(1R)-1-фенилэтил\}карбамоил}циклопентил]метилацетат 46a*. По аналогичной для получения **42a** и **43a** методике из 2 г (7 ммоль) ацетата **37a** получали 1.43 г (53.3%) бесцветного кристаллического бромгидрина **45a** и 0.69 г (26.7%) изомерного ему соединения **46a** ($R_f=0.55$).



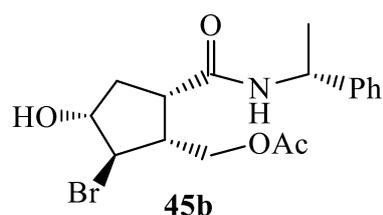
Соединение 45a. Бесцветные кристаллы, т.пл. 93-95 °С. $R_f = 0.35$ (петролейный эфир : этилацетат = 3 : 1). $[\alpha]_D^{16} +12.7^\circ$, (c 1.04, CH_2Cl_2). ИК-спектр, ν , cm^{-1} : 3313 (N-H и O-H), 2966, 1743, 1635 (C=O), 1543, 1373, 1147, 1031, 698. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.50 д (3H, CH_3CH , J 7.0 Гц), 1.79 с (3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 2.00 д (2H, C^4H и OH, J 14.5 Гц), 2.31-2.37 м (1H, C^4H , J 7.5 Гц), 2.64-2.75 м (1H, C^1H), 2.90 т (1H, C^5H , J 7.0 Гц), 3.82 д.д (1H, CHO, J 9.3 и 11.4 Гц), 3.94 д.д (1H, CHO, J 2.3 и 8.8 Гц), 4.24 д.д (1H, C^2H , J 5.4 и 11.1 Гц), 4.27-4.42 м (1H, C^3H), 5.06 квинт. (1H, CHPh , J 7.0 Гц), 6.50 д (1H, NH, J 7.5 Гц), 7.26-7.38 м (5H, PhH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 20.53 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 21.86 (CH_3CH), 36.39 (C^4), 46.89 (C^1), 49.52 (CHPh), 52.38 (C^5), 56.75 (C^2), 63.18 (CH_2O), 81.12 (C^3), 126.12, 127.83, 128.93, 142.42 (Ph), 170.41 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 173.17 (NH $\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 386 [$(\text{M}+\text{H}^+)$, ^{81}Br] (100), 304 (65.7). Найдено, %: C,

52.87; H, 5.54; N, 3.49; Br, 20.51. C₁₇H₂₂BrNO₄. Вычислено, %: C, 53.13; H, 5.73; N, 3.65; Br, 20.83.



Соединение 46a. Бесцветные кристаллы, т.пл. 75-77 °С. $R_f = 0.55$ (петролейный эфир : этилацетат = 3 : 1). $[\alpha]_D^{16} -17.4^\circ$, (c 1.06, CH₂Cl₂). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3279 (N-H и O-H), 2924, 1743, 1628 (C=O), 1363, 1234, 1060, 704. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.53 д (3H, CH₃CH, J 6.9 Гц), 1.84 с (3H, CH₃C=O), 2.52 д.д (1H, C⁴H, J 8.2 и 16.2 Гц), 2.90 д.д.д (1H, C⁴H, J 4.4, 6.4 и 15.9 Гц), 3.01-3.14 м (2H, C¹H и C⁵H), 4.02 д.д (1H, CHO, J 8.2 и 11.5 Гц), 4.21 д.д (1H, CHO, J 3.3 и 12.5 Гц), 4.27 д.д (1H, C²H, J 6.2 и 11.5 Гц), 4.37 д (1H, C³H, J 6.6 Гц), 5.06 квинт. (1H, CHPh, J 7.1 Гц), 5.54 д (1H, OH, J 12.3 Гц), 6.14 д (1H, NH, J 7.5 Гц), 7.28-7.38 м (5H, PhH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 20.62 (CH₃C=O), 21.11 (CH₃CH), 39.48 (C⁴), 43.05 (C¹), 45.43 (C⁵), 49.59 (CHPh), 54.56 (C³), 61.37 (CH₂O), 80.06 (C²), 126.11, 127.84, 128.89, 142.00 (Ph), 170.51 (CH₃C=O), 174.55 (NHCO). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 386 [(M+H⁺), ⁸¹Br] (100), 368 (46.1), 304 (9.7). Найдено, %: C, 52.94; H, 5.46; N, 3.45; Br, 20.42. C₁₇H₂₂BrNO₄. Вычислено, %: C, 53.13; H, 5.73; N, 3.65; Br, 20.83.

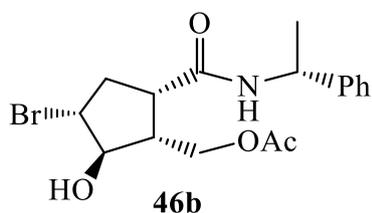
[(1R,2R,3R,5S)-2-бром-3-гидрокси-5-{[(1R)-1-фенилэтил]карбамоил}циклопентил]метилацетат 45b и *[(1R,2R,3R,5S)-3-бром-2-гидрокси-5-{[(1R)-1-фенилэтил]карбамоил}циклопентил]метилацетат 46b*. По аналогичной для получения **42a** и **43a** методике из 1.5 г (6 ммоль) ацетата **37b** получали 0.72 г (53.3%) бесцветного кристаллического бромгидрина **45a** и 0.35 г (26.7%) изомерного ему бесцветного кристаллического соединения **46b**.



Соединение 45b. Бесцветные кристаллы, т.пл. 136-138 °С. $R_f = 0.35$ (петролейный эфир : этилацетат = 3 : 1). $[\alpha]_D^{16} +75.1^\circ$, (c 0.7, CH₂Cl₂). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 3479 (N-H), 3311 (O-H), 2926, 1718, 1641 (C=O), 1548, 1465, 1257, 1031, 698. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.42 д (3H, CH₃CH, J 6.9 Гц), 1.90 д (1H, C⁴H, J 14.2 Гц), 2.03 с (3H, CH₃C=O), 2.22-2.32 м (1H, C⁴H, J 7.6

Гц), 2.63-2.72 м (1H, C¹H), 2.81 т (1H, C⁵H, *J* 7.9 Гц), 3.94 д.д (1H, CHO, *J* 3.1 и 8.8 Гц), 4.08 д.д (1H, CHO, *J* 9.1 и 11.0 Гц), 4.27-4.39 м (2H, C²H и C³H, *J* 5.4 и 11.3 Гц), 5.06 квинт. (1H, CHPh и OH, *J* 7.2 Гц), 6.14 д (1H, NH, *J* 6.6 Гц), 7.20-7.33 м (5H, PhH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 20.86 (CH₃C=O), 21.39 (CH₃CH), 36.32 (C⁴), 46.91 (C¹), 49.40 (CHPh), 52.42 (C⁵), 56.85 (C²), 63.32 (CH₂O), 81.00 (C³), 126.10, 127.80, 128.90, 142.34 (Ph), 170.50 (CH₃C=O), 172.95 (NHC=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 386 [(*M*+H⁺), ⁸¹Br] (100), 304 (69.9). Найдено, %: С, 52.92; Н, 5.68; N, 3.59; Br, 20.47. C₁₇H₂₂BrNO₄. Вычислено, %: С, 53.13; Н, 5.73; N, 3.65; Br, 20.83.

Соединение 46b. Бесцветные кристаллы, т.пл. 118-120 °С. *R*_f = 0.55



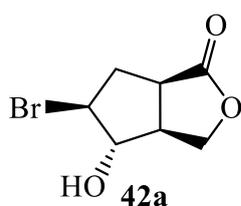
(петролейный эфир : этилацетат = 3 : 1). $[\alpha]_D^{16} +79.0^\circ$, (*c* 1.02, CH₂Cl₂). ИК-спектр, ν, см⁻¹: 3294 (N-H и O-H), 2926, 1741, 1637 (C=O), 1367, 1234, 1043, 700. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.42 д (3H, CH₃CH, *J* 6.9 Гц), 2.01 с (3H, CH₃C=O), 2.37 д.д (1H, C⁴H, *J* 8.5 и 16.0 Гц), 2.70 д.д.д (1H, C⁴H, *J* 4.1, 6.6 и 16.4 Гц), 2.94-3.09 м (2H, C¹H и C⁵H), 4.02-4.27 м (4H, CH₂O, C²H и C³H), 4.99 квинт. (1H, CHPh, *J* 6.9 Гц), 5.53 д (1H, OH, *J* 11.0 Гц), 6.36 д (1H, NH, *J* 7.0 Гц), 7.19-7.31 м (5H, PhH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 20.89 (CH₃C=O), 21.43 (CH₃CH), 39.22 (C⁴), 42.86 (C¹), 45.18 (C⁵), 49.53 (CHPh), 54.50 (C³), 61.18 (CH₂O), 79.87 (C²), 125.99, 127.70, 128.80, 141.99 (Ph), 170.71 (CH₃C=O), 174.47 (NHC=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 386 [(*M*+H⁺), ⁸¹Br] (100), 368 (60.4), 304 (8.0). Найдено, %: С, 52.78; Н, 5.51; N, 3.54; Br, 20.63. C₁₇H₂₂BrNO₄. Вычислено, %: С, 53.13; Н, 5.73; N, 3.65; Br, 20.83.

(3a*S*,4*S*,5*S*,6a*R*)-4-бром-5-гидрогексагидро-1*H*-циклопента[с]фуран-1-он

43a. По методике аналогичной для получения лактона (-)-**4** из 1.3 г (3.39 ммоль) амида **46a** получали 0.7 г (94%) лактона **43a**. Спектральные данные и физико-химические характеристики этого соединения приведены выше.

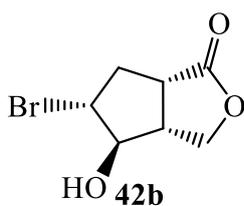
(3a*S*,4*S*,5*S*,6a*R*)-5-бром-4-гидрогексагидро-1*H*-циклопента[с]фуран-1-он

42a. По методике аналогичной для получения лактона (-)-**4** из 1.0 г (2.6 ммоль) амида **45a** получали 0.54 г (94%) соединения **42a**. Бесцветные кристаллы, т.пл. 81-



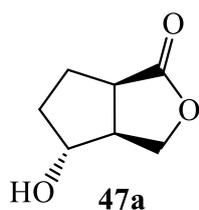
83 °С. $R_f = 0.65$ (петролейный эфир : этилацетат = 1 : 1). $[\alpha]_D^{16} - 74.8^\circ$, (c 1.02, CH_2Cl_2). ИК спектр, cm^{-1} : 3410 (О-Н), 2924, 1737 (C=O), 1440, 1381, 1301, 1182, 1001, 966. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.18 уш. с (1H, OH), 2.45 д.д.д (1H, C^6H , J 5.7, 9.7 и 14.5 Гц), 2.64 д.д.д (1H, C^6H , J 4.0, 5.8 и 14.6 Гц), 3.23 т.д (1H, C^{6a}H , J 3.5 и 9.8 Гц), 3.32-3.41 м (1H, C^{3a}H), 4.32 д.д (1H, C^3H , J 5.4 и 10.2 Гц), 4.33-4.39 м (2H, C^5H и C^3H , J 4.9 Гц), 4.61 д.д (1H, C^4H , J 2.6 и 9.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 36.60 (C^6), 41.42 (C^{6a}), 41.56 (C^{3a}), 53.60 (C^5), 66.46 (C^3), 79.34 (C^4), 179.88 (C^1). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 223 [$(M+H^+)$, ^{81}Br] (9.1), 141 (100). Найдено, %: С, 37.76; Н, 3.92; Br, 35.94. $\text{C}_7\text{H}_9\text{BrO}_3$. Вычислено, %: С, 38.01; Н, 4.07; Br, 36.20.

(3aR,4R,5R,6aS)-5-бром-4-гидроксигексагидро-1H-циклопента[с]фуран-1-он **42b**. По методике аналогичной для получения лактона (-)-**4** из 1.2 г (3.1 ммоль)



амида **45b** получали 0.65 г (94%) соединения **42b**. Бесцветные кристаллы, т.пл. 72-74 °С. $R_f = 0.65$ (петролейный эфир : этилацетат = 1 : 1). $[\alpha]_D^{16} +75.2^\circ$, (c 1.01, CH_2Cl_2). ИК спектр, cm^{-1} : 3412 (О-Н), 2927, 1734 (C=O), 1440, 1381, 1301, 1182, 1001, 966. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.44 д.д.д (1H, C^6H , J 5.0, 9.7 и 14.7 Гц), 2.64 м (1H, C^6H), 3.23 т.д (1H, C^{6a}H , J 4.4 и 10.3 Гц), 3.32-3.41 м (2H, C^{3a}H и OH), 4.32 д.д (1H, C^3H , J 4.1 и 9.1 Гц), 4.33-4.39 м (2H, C^5H и C^3H , J 7.9 Гц), 4.59 д.д (1H, C^4H , J 1.5 и 9.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 36.56 (C^6), 41.56 (C^{6a}), 41.62 (C^{3a}), 53.77 (C^5), 66.68 (C^3), 79.15 (C^4), 180.32 (C^1). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 223 [$(M+H^+)$, ^{81}Br] (7.8), 141 (100). Найдено, %: С, 37.95; Н, 3.89; Br, 35.78. $\text{C}_7\text{H}_9\text{BrO}_3$. Вычислено, %: С, 38.01; Н, 4.07; Br, 36.20.

(3aS,4R,6aR)-4-гидроксигексагидро-1H-циклопента[с]фуран-1-он **47a**. По

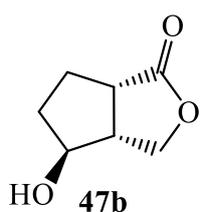


методике аналогичной для получения гидроксилактона **36a** из 0.5 г (2.26 ммоль) бромгидрина **43a** получали 0.29 г (88%) гидроксилактона **47a**. Бесцветные кристаллы, т.пл. 52-54 °С. $R_f = 0.3$ (петролейный эфир : этилацетат = 1 : 3). $[\alpha]_D^{16} +64.8^\circ$, (c 1.28, CH_2Cl_2). ИК спектр, cm^{-1} : 3344 (О-Н), 2966, 1743 (C=O), 1382, 1186, 1153, 1069,

992. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.64-1.72 м (2H, C^6H и C^5H), 1.82-1.93 м (1H, C^5H), 1.98-2.14 м (1H, C^6H), 2.32-2.40 уш. с (1H, OH), 2.87-2.97 м (1H, C^{3a}H), 3.03 т.д (1H, C^{6a}H , J 3.4 и 9.6 Гц), 4.26-4.36 м (1H, C^3H и C^4H), 4.60 д.д (1H, C^3H , J 2.6 и 9.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 27.80 (C^6), 34.30 (C^5), 43.01 (C^{6a}), 43.51 (C^{3a}), 66.88 (C^3), 73.84 (C^4), 181.15 (C^1). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 143 [$(\text{M}+\text{H}^+)$] (100), 125 (14.9). Найдено, %: С, 58.88; Н, 6.77. $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_3$. Вычислено, %: С, 59.15; Н, 7.04.

(3*aR*,4*S*,6*aS*)-4-гидроксигексагидро-1*H*-циклопента[с]фуран-1-он **47b** и (3*aR*,5*S*,6*aS*)-5-гидроксигексагидро-1*H*-циклопента[с]фуран-1-он **36b**. Используя ту же последовательность стадий, как и для ацетата **37a**, из соединения **37b** получали бесцветные кристаллические гидроксилактоны **47b** и **36b**.

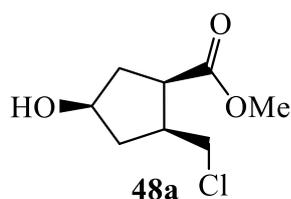
Соединение 47b. Бесцветные кристаллы, т.пл. 51-53 °С. $R_f = 0.3$



(петролейный эфир : этилацетат = 1 : 3). $[\alpha]_D^{16} -64.0^\circ$, (c 1.03, CH_2Cl_2). ИК спектр, cm^{-1} : 3346 (O-H), 2962, 1749 (C=O), 1379, 1184, 1166, 1064, 992. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.64-1.72 м (2H, C^6H и C^5H), 1.83-1.94 м (1H, C^5H), 1.97-2.12 м (1H, C^6H), 2.33-2.39 м (1H, OH), 2.87-2.96 м (1H, C^{3a}H), 3.03 т.д (1H, C^{6a}H , J 3.6 и 9.6 Гц), 4.26-4.35 м (1H, C^3H и C^4H , J 8.0 и 9.6 Гц), 4.59 д.д (1H, C^3H , J 2.9 и 9.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 26.23 (C^6), 34.29 (C^5), 43.01 (C^{6a}), 43.51 (C^{3a}), 66.86 (C^3), 73.84 (C^4), 181.24 (C^1). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 143 [$(\text{M}+\text{H}^+)$] (100), 125 (17.2). Найдено, %: С, 58.74; Н, 6.94. $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_3$. Вычислено, %: С, 59.15; Н, 7.04.

Соединение 36b. Спектральные и физико-химические параметры аналогичны описанным выше.

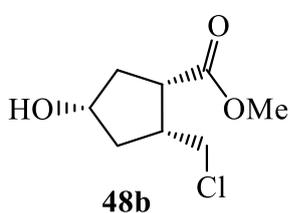
Метиловый эфир (1*R*,2*S*,4*S*)-2-(хлорметил)-4-гидроксициклопентанкарбоновой кислоты 48a. В круглодонную колбу, снабженную



магнитной мешалкой и обратным холодильником с хлоркальциевой трубкой, помещали 0.42 г (2.96 ммоль) гидроксилактона **36a**. Полученную смесь охлаждали до -30 °С и к ней прикапывали 1.07 мл (14.8 ммоль) хлористого тионила. После добавления температуру реакционной массы поднимали до кипения и выдерживали 3 ч

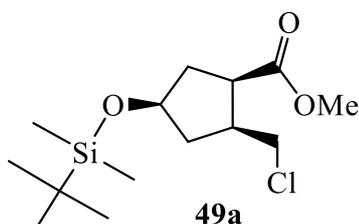
(контроль методом ТСХ), органический растворитель упаривали при пониженном давлении, остаток очищали хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир – этилацетат, 10:1). Получали 0.5 г (88%) соединения **48a**. Прозрачное масло. $R_f = 0.4$ (петролейный эфир : этилацетат = 10 : 1). $[\alpha]_D^{16} -41.3^\circ$, (c 1.32, CH₂Cl₂). ИК спектр, см⁻¹: 3426 (O-H), 2952, 1736 (C=O), 1430, 1378, 1199, 1181, 1107, 727. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.23-1.27 уш. с (1H, OH), 1.62 д.д.д (1H, C³H, J 5.0, 9.9 и 13.2 Гц), 2.02 д.т (1H, C⁵H, J 2.4 и 14.6 Гц), 2.14 т.д (1H, C³H, J 7.7 и 15.1 Гц), 2.36-2.45 м (1H, C⁵H, J 8.0 Гц), 2.48-2.58 м (1H, C²H), 3.04 т.д (1H, C¹H, J 3.3 и 7.4 Гц), 3.54 д.д (1H, CHCl, J 7.2 и 11.0 Гц), 3.61 д.д (1H, CHCl, J 7.4 и 10.7 Гц), 3.73 с (3H, H₃C-O), 4.33-4.39 м (1H, C⁴H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 39.14 (C⁵), 40.10 (C³), 45.35 (C²), 45.40 (C¹ и CH₂Cl), 52.07 (H₃C-O), 72.27 (C⁴), 176.23 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 193 [($M+H^+$), ³⁵Cl] (100), 161 (18.9). Найдено, %: C, 49.62; H, 6.52; Cl, 36.47. C₈H₁₃ClO₃. Вычислено, %: C, 49.87; H, 6.75; Cl, 36.88.

Метилловый эфир (1S,2R,4R)-2-(хлорметил)-4-гидроксициклопентанкарбоновой кислоты **48b**. По методике аналогичной для получения эфира **48a** из 0.37 г



(2.6 ммоль) гидроксилактона **36b** получали 0.44 г (88%) соединения **48b**. Прозрачное масло. $R_f = 0.4$ (петролейный эфир : этилацетат = 10 : 1). $[\alpha]_D^{16} +40.8^\circ$, (c 1.20, CH₂Cl₂). ИК спектр, см⁻¹: 3414 (O-H), 2953, 1730 (C=O), 1436, 1375, 1201, 1170, 1103, 727. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.42-1.48 уш. с (1H, OH), 1.61 д.д.д (1H, C³H, J 5.1, 9.7 и 13.6 Гц), 2.00 д.т (1H, C⁵H, J 2.9 и 14.4 Гц), 2.13 т.д (1H, C³H, J 7.6 и 15.0 Гц), 2.34-2.43 м (1H, C⁵H, J 7.8 Гц), 2.48-2.57 м (1H, C²H), 3.05 т.д (1H, C¹H, J 3.2 и 7.6 Гц), 3.53 д.д (1H, CHCl, J 7.2 и 10.7 Гц), 3.62 д.д (1H, CHCl, J 7.3 и 10.9 Гц), 3.72 с (3H, H₃C-O), 4.33-4.40 м (1H, C⁴H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 39.25 (C⁵), 40.12 (C³), 45.32 (C²), 45.38 (C¹ и CH₂Cl), 52.16 (H₃C-O), 72.07 (C⁴), 176.48 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 193 [($M+H^+$), ³⁵Cl] (100), 161 (15.4). Найдено, %: C, 49.56; H, 6.63; Cl, 36.59. C₈H₁₃ClO₃. Вычислено, %: C, 49.87; H, 6.75; Cl, 36.88.

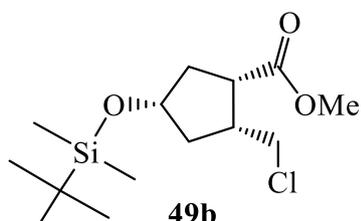
Метилловый эфир (1*R*,2*S*,4*S*)-4-трет-бутилдиметилсилил-2-(хлор-метил)-циклопентанкарбоновой кислоты **49a**. В круглодонную колбу, снабженную



магнитной мешалкой, помещали 0.31 г (2 ммоль) TBDMSCl, 0.14 г (2 ммоль) имидазола и 10 мл CH₂Cl₂. К полученной смеси при перемешивании прибавляли раствор 0.2 г (1 ммоль) спирта **48a** в 3 мл CH₂Cl₂ и

реакционная масса выдерживалась 4 ч при комнатной температуре (контроль методом ТСХ). После этого органический растворитель упаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир – этилацетат, 30:1). Получали 0.29 г (95%) соединения **49a**. Прозрачное масло. $R_f = 0.6$ (петролейный эфир : этилацетат = 30 : 1). $[\alpha]_D^{16} +7.8^\circ$, (c 1.18, CH₂Cl₂). ИК спектр, см⁻¹: 2953, 1734 (C=O), 1436, 1363, 1255, 1105, 837, 777. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 0.04 с (6H, (CH₃)₂Si), 0.88 с (9H, (CH₃)₃C), 1.70-1.79 м (1H, C³H, J 9.3 Гц), 1.93-2.08 м (2H, C⁵H и C³H), 2.15-2.22 м (1H, C⁵H, J 7.7 Гц), 2.52 секстет (1H, C²H, J 8.3 Гц), 2.90 д.д (1H, C¹H, J 8.5 и 15.6 Гц), 3.60 д.д (1H, CHCl, J 8.3 и 10.7 Гц), 3.66-3.69 м (4H, H₃C-O и CHCl), 4.23 квинт. (1H, C⁴H, J 6.3 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: -4.86 ((CH₃)₂Si), 17.96 ((CH₃)₃C), 25.63, 25.69, 25.76 ((CH₃)₃C), 38.24 (C⁵), 39.86 (C³), 42.79 (CH₂Cl), 44.39 (C²), 45.82 (C¹), 51.66 (H₃C-O), 72.16 (C³), 173.86 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 306 [(M+H⁺), ³⁵Cl] (100), 176 (12.4). Найдено, %: C, 54.53; H, 8.59; Cl, 11.31. C₁₄H₂₇ClO₃Si. Вычислено, %: C, 54.72; H, 8.79; Cl, 11.56.

Метилловый эфир (1*S*,2*R*,4*R*)-4-трет-бутилдиметилсилил-2-(хлор-метил)-циклопентанкарбоновой кислоты **49b**. По методике

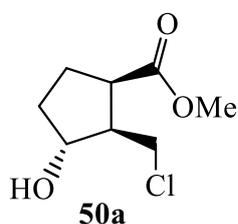


аналогичной для получения силилового эфира **49a** из 0.15 г (0.75 ммоль) спирта **48b** получали 0.22 г (95%) соединения **49b**. Прозрачное масло. $R_f = 0.6$ (петролейный эфир : этилацетат = 30 : 1). $[\alpha]_D^{16} -8.3^\circ$, (c

1.23, CH₂Cl₂). ИК спектр, см⁻¹: 2954, 1732 (C=O), 1436, 1360, 1261, 1101, 836, 777. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 0.04 с (6H, (CH₃)₂Si), 0.87 с (9H, (CH₃)₃C), 1.70-1.77 м (1H, C³H, J 9.4 Гц), 1.92-2.07 м (2H, C⁵H и C³H), 2.16-2.22 м (1H, C⁵H, J 7.3

Гц), 2.52 секстет (1H, C²H, *J* 8.3 Гц), 2.90 д.д (1H, C¹H, *J* 8.4 и 15.2 Гц), 3.59 д.д (1H, СНСl, *J* 8.3 и 10.9 Гц), 3.66-3.69 м (4H, H₃C-O и СНСl), 4.24 квинт. (1H, C⁴H, *J* 6.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: -4.85 ((CH₃)₂Si), 18.00 ((CH₃)₃C), 25.66, 25.72, 25.78 ((CH₃)₃C), 38.36 (C⁵), 39.95 (C³), 42.84 (CH₂Cl), 44.37 (C²), 45.87 (C¹), 51.73 (H₃C-O), 72.23 (C³), 174.03 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 306 [(M+H⁺), ³⁵Cl] (100), 176 (19.9). Найдено, %: С, 54.48; Н, 8.64; Cl, 11.28. C₁₄H₂₇ClO₃Si. Вычислено, %: С, 54.72; Н, 8.79; Cl, 11.56.

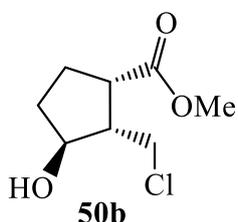
Метилловый эфир (1R,2R,3R)-2-(хлорметил)-3-гидроксициклопентанкарбо-



новой кислоты 50a. По методике аналогичной для получения эфира **48a** из 0.21 г (1.48 ммоль) гидроксилактона **47a** получали 0.25 г (88%) соединения **50a**. Прозрачное масло. *R_f* = 0.4 (петролейный эфир : этилацетат = 10 : 1). $[\alpha]_D^{16}$ -32.8°, (*c* 1.0, CH₂Cl₂).

ИК спектр, см⁻¹: 3446 (O-H), 2954, 1701 (C=O), 1436, 1375, 1211, 1170, 1147, 727. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.58-1.68 м (1H, C⁵H), 1.89-2.15 м (4H, C⁵H, C⁴H₂, и OH), 2.34-2.45 м (1H, C²H), 3.13 т.д (1H, C¹H, *J* 3.3 и 8.0 Гц), 3.64 д.д (1H, СНСl, *J* 8.5 и 11.3 Гц), 3.72 с (3H, H₃C-O), 3.77 д.д (1H, СНСl, *J* 7.4 и 11.0 Гц), 4.23-4.28 м (1H, C³H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 28.15 (C⁵), 35.29 (C⁴), 41.59 (CH₂Cl), 44.77 (C¹), 51.13 (C²), 52.34 (H₃C-O), 73.83 (C³), 177.96 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 193 [(M+H⁺), ³⁵Cl] (100), 161 (22.9). Найдено, %: С, 49.63; Н, 6.57; Cl, 36.52. C₈H₁₃ClO₃. Вычислено, %: С, 49.87; Н, 6.75; Cl, 36.88.

Метилловый эфир (1S,2S,3S)-2-(хлорметил)-3-гидроксициклопентанкарбо-



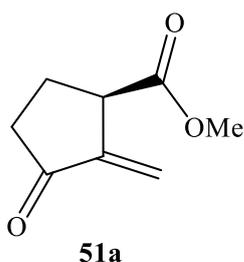
новой кислоты 50b. По методике аналогичной для получения эфира **48a** из 0.17 г (1.2 ммоль) гидроксилактона **47b** получали 0.2 г (88%) соединения **50b**. Прозрачное масло. *R_f* = 0.4 (петролейный эфир : этилацетат = 10 : 1). $[\alpha]_D^{16}$ +33.6°, (*c* 1.14, CH₂Cl₂).

ИК спектр, см⁻¹: 3452 (O-H), 2953, 1721 (C=O), 1436, 1375, 1212, 1166, 1144, 727. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.57-1.67 м (1H, C⁵H), 1.88-2.16 м (4H, C⁵H, C⁴H₂, и OH), 2.34-2.45 м (1H, C²H), 3.14 т.д (1H, C¹H, *J* 3.5 и 7.8 Гц), 3.63 д.д (1H, СНСl, *J* 8.8 и 11.0 Гц), 3.72 с (3H, H₃C-O), 3.76 д.д (1H, СНСl, *J* 7.7 и 11.0 Гц), 4.24-4.28

м (1H, C³H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 28.01 (C⁵), 35.17 (C⁴), 41.64 (CH₂Cl), 44.62 (C¹), 51.17 (C²), 52.26 (H₃C-O), 73.69 (C³), 178.12 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 193 [(*M*+H⁺), ³⁵Cl] (100), 161 (18.8). Найдено, %: С, 49.71; Н, 6.62; Cl, 36.64. С₈Н₁₃ClO₃. Вычислено, %: С, 49.87; Н, 6.75; Cl, 36.88.

Метилловый эфир (1R)-2-метилен-3-оксоциклопентанкарбоновой кислоты

51a. В круглодонную колбу, снабженную магнитной мешалкой, помещали 0.27 г

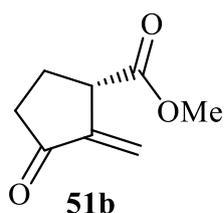


(1.25 ммоль) PCC и 5 мл CH₂Cl₂. К полученной суспензии при перемешивании прибавляли раствор 0.16 г (0.83 ммоль) гидроксилактона **50a** в 5 мл CH₂Cl₂ и реакционная масса выдерживалась 3 ч при комнатной температуре (контроль методом ТСХ). После этого реакционную массу фильтровали

от неорганического осадка, осадок промывали CH₂Cl₂, фильтрат упаривали и остаток очищали хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир – этилацетат, 10:1).

Получали 0.1 г (80%) енона **51a**. Прозрачное масло. *R_f* = 0.4 (петролейный эфир : этилацетат = 10 : 1). [α]_D¹⁶ +58.3°, (*c* 0.8, CH₂Cl₂). ИК спектр, см⁻¹: 2920, 2372, 1732 (C=O), 1438, 1205, 1181, 1097, 1043. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.26-1.40 м (1H, C⁵H), 1.60-1.67 м (1H, C⁵H), 2.16-2.42 м (2H, C⁴H₂), 2.53-2.60 м (1H, C¹H), 3.76 с (3H, H₃C-O), 5.60 д (1H, CH=C, *J* 1.9 Гц), 6.18 д (1H, CH=C, *J* 2.1 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 23.11 (C⁵), 36.77 (C⁴), 49.29 (C¹), 52.43 (H₃C-O), 120.51 (CH₂=C), 142.41 (C²), 175.75 (CH₃OC=O), 211.61 (C³). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 155 [(*M*+H⁺)] (100), 124 (7.3). Найдено, %: С, 62.12; Н, 6.38. С₈Н₁₀О₃. Вычислено, %: С, 62.34; Н, 6.49.

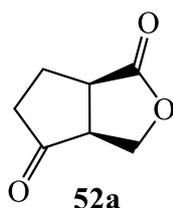
Метилловый эфир (1S)-2-метилен-3-оксоциклопентанкарбоновой



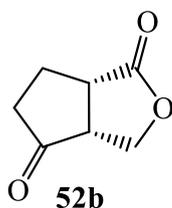
кислоты 51b. По методике аналогичной для получения кетона **51a** из 0.19 г (0.99 ммоль) спирта **50b** получали 0.12 г (80%) соединения **51b**. Прозрачное масло. *R_f* = 0.4 (петролейный эфир : этилацетат = 10 : 1). [α]_D¹⁶ -57.9°, (*c* 1.12, CH₂Cl₂). ИК спектр, см⁻¹: 2922, 2376, 1735 (C=O), 1438, 1203, 1181, 1099, 1036. Спектр ЯМР

¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.25-1.41 м (1H, C⁵H), 1.60-1.68 м (1H, C⁵H), 2.17-2.44 м (2H, C⁴H₂), 2.52-2.59 м (1H, C¹H), 3.76 с (3H, H₃C-O), 5.61 д (1H, CH=C, *J* 2.2 Гц), 6.19 д

(1H, CH=C, J 2.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 23.03 (C^5), 36.79 (C^4), 49.24 (C^1), 52.36 ($\text{H}_3\text{C-O}$), 120.48 ($\text{CH}_2=\text{C}$), 142.33 (C^2), 175.82 ($\text{CH}_3\text{OC}=\text{O}$), 211.76 (C^3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 155 [$(\text{M}+\text{H}^+)$] (100), 124 (9.8). Найдено, %: С, 62.08; Н, 6.24. $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_3$. Вычислено, %: С, 62.34; Н 6.49.

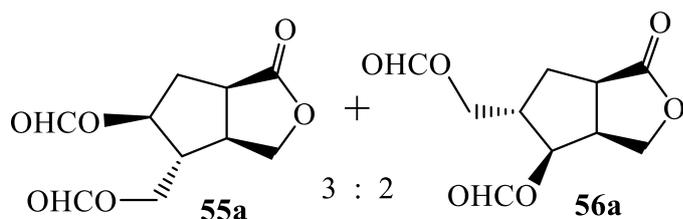


(-)-(3a*S*,6a*R*)-Тетрагидро-1*H*-циклопента[с]фуран-1,4(3*H*)-дион **52a**. По методике аналогичной для получения кетона **51a** из 90 мг (0.63 ммоль) гидроксилактона **47a** получали 67 мг (75%) соединения **52a**. Прозрачные пластинчатые кристаллы, т.пл. 58-60 °С. $R_f = 0.35$ (петролейный эфир : этилацетат = 1 : 1). $[\alpha]_D^{16} -363.1^\circ$, (c 1.35, CH_2Cl_2). ИК спектр, cm^{-1} : 2953, 2924, 2852, 1757 ($\text{C}=\text{O}$), 1734 ($\text{C}=\text{O}$), 1456, 1379, 1174, 1124, 1026, 952. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.18-2.58 м (4H, C^6H_2 и C^5H_2), 2.97-3.07 м (1H, C^{3a}H), 3.36-3.44 м (1H, C^{6a}H), 4.39-4.51 м (2H, C^3H_2 , J 2.3 и 7.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 23.61 (C^6), 36.55 (C^5), 41.49 (C^{6a}), 47.73 (C^{3a}), 68.72 (C^3), 178.39 (C^1), 216.96 (C^4). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 139 [$(\text{M}-\text{H}^+)$] (100). Найдено, %: С, 59.81; Н, 5.55. $\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3$. Вычислено, %: С, 59.94; Н 5.71.



(+)-(3a*R*,6a*S*)-Тетрагидро-1*H*-циклопента[с]фуран-1,4(3*H*)-дион **52b**. По аналогичной для получения **51a** методике из 120 мг (0.84 ммоль) гидроксилактона **47b** получали 89 мг (75%) соединения *ent*-**57**. Прозрачные пластинчатые кристаллы, т.пл. 57-59 °С. $R_f = 0.35$ (петролейный эфир : этилацетат = 1 : 1). $[\alpha]_D^{16} +362.5^\circ$, (c 1.17, CH_2Cl_2). ИК спектр, cm^{-1} : 2955, 2920, 2853, 1759 ($\text{C}=\text{O}$), 1733 ($\text{C}=\text{O}$), 1456, 1379, 1173, 1119, 1024, 952. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.17-2.57 м (4H, C^6H_2 и C^5H_2), 2.97-3.07 м (1H, C^{3a}H), 3.37-3.45 м (1H, C^{6a}H), 4.40-4.51 м (2H, C^3H_2 , J 2.1 и 7.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 23.60 (C^6), 36.51 (C^5), 41.45 (C^{6a}), 47.71 (C^{3a}), 68.67 (C^3), 178.27 (C^1), 216.92 (C^4). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 139 [$(\text{M}-\text{H}^+)$] (100). Найдено, %: С, 59.73; Н, 5.61. $\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3$. Вычислено, %: С, 59.94; Н 5.71.

(3a*S*,4*R*,5*S*,6a*R*)-4-[(Формилокси)метил]-1-оксогексагидро-1*H*-циклопента[с]фуран-5-ил формиат **55a** и (3a*S*,4*S*,5*S*,6a*R*)-5-[(формилокси)-метил]-1-оксогексагидро-1*H*-циклопента[с]фуран-4-ил формиат **56a**. В круглодонную колбу,



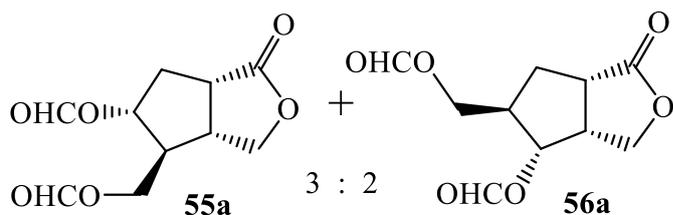
снабженную магнитной мешалкой, помещали 0.09 мг (0.7 ммоль) лактона (-)-**4**, 2 мл муравьиной кислоты, 0.14 мг (4.5 ммоль)

параформа и 0.01 мл концентрированной H_2SO_4 , нагревали до 80 °С и перемешивали 2 ч при этой температуре (контроль методом ТСХ). После чего в реакционную смесь добавляли 2 мл воды, полученный раствор нейтрализовали прибавлением раствора соды до $\text{pH} = 8$, реакционную массу экстрагировали хлороформом (3x5 мл), сушили над Na_2SO_4 , упаривали при пониженном давлении. Хроматографическая очистка на SiO_2 (хлороформ – метанол, 10:1) приводила к 0.12 г (75%) 3:2-смеси (по данным ЯМР¹H) соединений **23a** и **23b**. Желтоватое прозрачное масло. $R_f = 0.45$ (хлороформ : метанол = 10 : 1). ИК спектр, cm^{-1} : 2953, 1766 (C=O), 1720 (C=O), 1382, 1174, 1035. Спектр ЯМР ¹H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.97-2.64 м (3H, C⁶H₂, C⁴H, C⁶'H₂ и C⁵'H, J 16.4 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 3.3 и 7.3 Гц), 4.03-4.51 м (4H, C³H₂, CH₂O, C³'H₂ и C'H₂O, J 6.2 Гц), 5.01-5.23 м (1H, C⁵H и C⁴'H), 7.93-8.07 м (2H, HC=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 229 [(M+H⁺)] (28), 201 (68), 173 (100). Найдено, %: C, 52.48; H, 5.03. C₁₀H₁₂O₆. Вычислено, %: C, 52.60; H, 5.26.

Соединение 55a. Спектр ЯМР ¹³C (CDCl_3), δ , м.д.: 34.52 (C⁶), 40.75 (C⁴), 42.23 (C^{6a}), 51.03 (C^{3a}), 62.01 (C³), 71.83 (CH₂O), 76.59 (C⁵), 159.96 (HC=O), 160.42 (HC=O), 179.05 (C¹).

Соединение 56a. Спектр ЯМР ¹³C (CDCl_3), δ , м.д.: 34.14 (C⁶'), 38.64 (C⁵'), 41.12 (C^{6a}'), 45.96 (C^{3a}'), 60.62 (C³'), 67.20 (C'H₂O), 74.55 (C⁴'), 160.04 (HC'=O), 160.21 (HC'=O), 178.65 (C¹').

(3aR,4S,5R,6aS)-4-[(Формилокси)метил]-1-оксогексагидро-1H-циклопента-
[с]фуран-5-ил формиат **55b** и (3aR,4R,5R,6aS)-5-[(формилокси)-метил]-1-оксо-
гексагидро-1H-циклопента[с]фуран-4-ил формиат **56b**. По методике аналогичной
для получения диформиатов **55a** и **56a** из 0.15 г (1.17 ммоль) лактона (+)-**4**
получали 0.2 г (75%) 3:2-смеси (по данным ЯМР¹H) соединений **55b** и **56b**.
Желтоватое прозрачное масло. $R_f = 0.45$ (хлороформ : метанол = 10 : 1). ИК



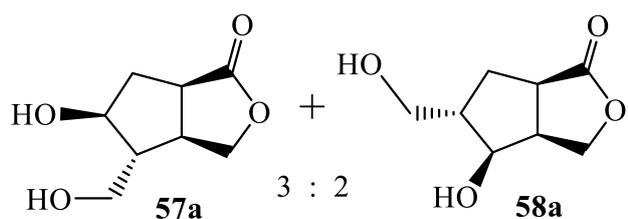
спектр, cm^{-1} : 2953, 1752 (C=O), 1718 (C=O), 1382, 1165, 1035. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.99-2.67 м (3H, C^6H_2 , C^4H , C^6H_2 и C^5H , J 14.4 Гц),

2.75-2.88 м (0.6H, C^{3a}H), 3.02-3.30 м (1.4H, C^{6a}H , $\text{C}^{6a'}\text{H}$ и $\text{C}^{3a'}\text{H}$, J 2.4 и 8.6 Гц), 4.05-4.54 м (4H, C^3H_2 , CH_2O , C^3H_2 и $\text{C}'\text{H}_2\text{O}$, J 6.4 Гц), 5.06-5.22 м (1H, C^5H и C^4H), 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. $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_6$. Вычислено, %: C, 52.60; H, 5.26.

Соединение 55b. Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 34.72 (C^6), 40.94 (C^4), 42.46 (C^{6a}), 51.22 (C^{3a}), 62.01 (C^3), 72.02 (CH_2O), 76.62 (C^5), 160.14 (HC=O), 160.61 (HC=O), 179.26 (C^1).

Соединение 56b. Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 34.34 ($\text{C}^{6'}$), 38.83 ($\text{C}^{5'}$), 41.31 ($\text{C}^{6a'}$), 46.14 ($\text{C}^{3a'}$), 60.91 ($\text{C}^{3'}$), 67.96 ($\text{C}'\text{H}_2\text{O}$), 74.74 ($\text{C}^{4'}$), 160.22 (HC'=O), 160.40 (HC'=O), 178.83 ($\text{C}^{1'}$).

(3aS,4R,5S,6aR)-5-гидрокси-4-(гидроксиметил)гексагидро-1H-циклопента[c]фуран-1-он **57a** и (3aS,4S,5S,6aR)-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)гексагидро-1H-циклопента[c]фуран-1-он **58a**. В круглодонную колбу, снабженную магнитной



мешалкой, помещали 5 мл метанола, 0.05 г (2.1 ммоль) NaH и перемешивали 5 минут, после чего туда добавляли 0.17 г (0.75 ммоль) 3:2-смеси диформиатов **55a**

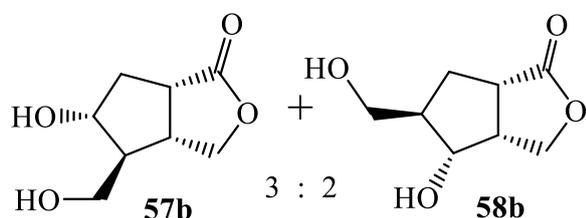
и **56a** в 3 мл метанола. Полученную смесь перемешивали 25 минут при комнатной температуре (контроль методом ТСХ), органический растворитель упаривали при пониженном давлении, остаток хроматографировали на SiO_2 (хлороформ – метанол, 8:1) и получали 0.1 г (80%) 3:2-смеси (по данным ЯМР ^1H) соединений **57a** и **58a**. Желтоватое прозрачное масло. $R_f = 0.25$ (хлороформ : метанол = 8 : 1). ИК спектр, cm^{-1} : 3396 (O-H), 2924, 1743 (C=O), 1384, 1188, 1035, 981. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.91-2.42 м (3H, C^6H_2 , C^4H , C^6H_2 и C^5H), 2.65-2.80 м (0.8H, C^{3a}H и C^{6a}H), 2.95-3.15 м (1.2H, C^{6a}H и C^{3a}H), 3.58-3.66 м (1.4H, C'HO, OH и

O'H), 3.82-3.87 м (0.4H, C'HO), 4.06-4.21 м (2H, C³H, CHO, C³'H и C⁴'H), 4.27-4.35 м (2.6H, C³'H, C⁵H, CHO, OH и O'H), 4.43-4.54 м (0.6H, C³H). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 173 [(M+H⁺)] (100), 155 (8.7). Найдено, %: C, 55.48; H, 7.03. C₈H₁₂O₄. Вычислено, %: C, 55.81; H, 6.98.

Соединение 57а. Спектр ЯМР ¹³C ((CD₃)₂CO), δ, м.д.: 38.14 (C⁶), 41.45 (C^{6a}), 42.37 (C⁴), 57.70 (C^{3a}), 63.36 (CH₂O), 73.18 (C³), 75.49 (C⁵), 181.08 (C¹).

Соединение 58а. Спектр ЯМР ¹³C ((CD₃)₂CO), δ, м.д.: 38.28 (C^{6'}), 39.28 (C^{6a'}), 41.45 (C^{3a'}), 52.18 (C^{5'}), 61.06 (C'H₂O), 68.45 (C^{3'}), 73.77 (C^{4'}), 180.92 (C^{1'}).

(3aR,4S,5R,6aS)-5-гидрокси-4-(гидроксиметил)гексагидро-1H-циклопента-



[c]фуран-1-он **57b** и (3aR,4R,5R,6aS)-4-

гидрокси-5-(гидроксиметил)гексагидро-1H-

циклопента[c]фуран-1-он **58b**. По

методике аналогичной для получения

лактондиолов **57а** и **58а** из 0.25 г (1.1

ммоль) 3:2-смеси диформиатов **55b** и **56b** получали 0.15 г (80%) 3:2-смеси (по данным ЯМР¹H) соединений **57b** и **58b**. Желтоватое прозрачное масло. R_f = 0.25 (хлороформ : метанол = 8 : 1). ИК спектр, см⁻¹: 3387 (O-H), 2918, 1746 (C=O), 1386, 1190, 1037, 975. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.93-2.45 м (3H, C⁶H₂, C⁴H, C⁶'H₂ и C⁵'H), 2.63-2.82 м (0.8H, C^{3a}'H и C^{6a}'H), 2.95-3.18 м (1.2H, C^{6a}H и C^{3a}H), 3.54-3.68 м (1.4H, C'HO, OH и O'H), 3.83-3.89 м (0.4H, C'HO), 4.08-4.26 м (2H, C³H, CHO, C³'H и C⁴'H), 4.29-4.37 м (2.6H, C³'H, C⁵H, CHO, OH и O'H), 4.44-4.58 м (0.6H, C³H). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 173 [(M+H⁺)] (100), 155 (9.9). Найдено, %: C, 55.52; H, 6.72. C₈H₁₂O₄. Вычислено, %: C, 55.81; H, 6.98.

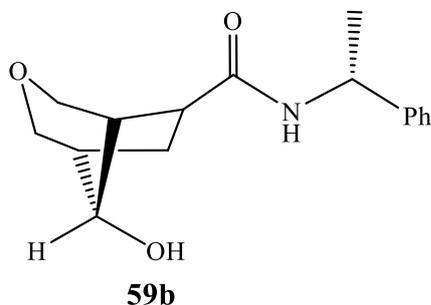
Соединение 57b. Спектр ЯМР ¹³C ((CD₃)₂CO), δ, м.д.: 38.19 (C⁶), 41.53 (C^{6a}), 42.41 (C⁴), 57.76 (C^{3a}), 63.39 (CH₂O), 73.21 (C³), 75.50 (C⁵), 181.09 (C¹).

Соединение 58b. Спектр ЯМР ¹³C ((CD₃)₂CO), δ, м.д.: 38.26 (C^{6'}), 39.31 (C^{6a'}), 41.53 (C^{3a'}), 52.20 (C^{5'}), 61.09 (C'H₂O), 68.43 (C^{3'}), 73.76 (C^{4'}), 180.96 (C^{1'}).

(1S,5R,6S,8S)-8-гидрокси-N-[(1R)-1-фенилэтил]-3-оксабицикло[3.2.1]октан-6-карбоксамид **59b** и (3aR,4S,6S,6aR)-6-гидрокси-N-[(1R)-1-фенилэтил]гексагидро-1H-циклопента[c]фуран-4-карбоксамид **60b**. К перемешиваемому раствору 0.7

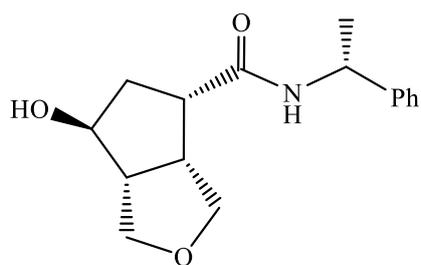
г (2.9 ммоль) амидоспирта **11b** в 30 мл концентрированной муравьиной кислоты добавили 0.87 г (29 ммоль) параформа и 0.012 мл концентрированной серной кислоты. Полученную смесь нагревали до 95 °С, выдерживали 2 часа (контроль методом ТСХ) и упаривали органический растворитель при пониженном давлении. Остаток, представляющий собой смесь малостабильных формиатов и соответствующих спиртов, без разделения растворяли в 20 мл абсолютного метанола и при перемешивании добавляли раствор 0.47 г (8.7 ммоль) метилата натрия в 20 мл метанола. Полученную смесь выдерживали при комнатной температуре 3 часа, упаривали органический растворитель, остаток вычищали колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ : метанол = 10:1). Получали 0.14 г (17%) соединения **59b** и 0.38 г (48%) соединения **60b** в виде белых кристаллов.

Соединение 59b. Прозрачная маслообразная жидкость. $R_f = 0.35$ (хлороформ : метанол = 20 : 1). $[\alpha]_D^{20} -29.0^\circ$, (c 1.03, CH_3OH); ИК спектр, см^{-1} : 3306 (О-Н), 2936, 1655 (C=O), 1541, 1450, 1377, 1234, 1111, 1031, 701. Спектр ЯМР ^1H



(CD_3OD), δ , м.д.: 1.45 д (3H, CH_3 , J 7.0 Гц), 2.01-2.10 м (2H, C^7H и C^1H), 2.12 д.д (1H, C^7H , J 6.0 и 11.4 Гц), 2.29-2.33 м (1H, C^5H), 3.15 д.т (1H, C^6H , J 6.0 и 11.4 Гц), 3.43 д (1H, C^4H , J 11.4 Гц), 3.56 д (1H, C^2H , J 10.7 Гц), 3.69 д.д (1H, C^4H , J 2.6 и 10.7 Гц), 3.80 д.д (1H, C^2H , J 2.5 и 11.4 Гц), 4.03 с (1H, C^8H), 5.09 кв (1H, CHPh , J 7.0 Гц), 7.17-7.22 м (1H, NH), 7.27-7.35 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CD_3OD), δ , м.д.: 22.46 (CH_3), 27.88 (C^7), 43.94 (C^6), 45.55 (C^5), 47.97 (C^1), 50.15 (CHPh), 69.70 (C^2), 73.63 (C^4), 80.13 (C^8), 127.14, 127.21, 129.49, 129.51, 128.00, 145.50 (Ph), 175.36 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 276 [$(M+\text{H}^+)$] (100). Найдено, %: C, 69.69; H, 7.51; N, 4.89. $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_3$. Вычислено, % C, 69.81; H, 7.64; N, 5.09.

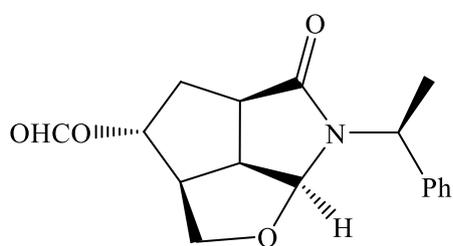
Соединение 60b. Бесцветные кристаллы, т.пл. 148–150 °С. $R_f = 0.25$ (хлороформ : метанол = 20 : 1). $[\alpha]_D^{20} -21.6^\circ$, (c 0.9, CH_3OH). ИК спектр, см^{-1} : 3291 (О-Н), 2942, 1641 (C=O), 1537, 1447, 1375, 1258, 1049, 701. Спектр ЯМР ^1H (CD_3OD), δ , м.д.: 1.43 д (3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 1.71 д.д (1H, C^5H , J 6.2 и 13.1 Гц), 2.02



60b

т.д (1H, C⁵H, *J* 4.2 и 13.1 Гц), 2.65 т.д (1H, C^{6a}H, *J* 4.6 и 8.0 Гц), 3.05-3.12 м (1H, C^{3a}H), 3.21 д.д.д (1H, C⁴H, *J* 6.2, 8.2 и 12.8 Гц), 3.56 д.д (1H, C³H, *J* 4.5 и 9.2 Гц), 3.62 д.д (1H, C³H, *J* 7.3 и 9.1 Гц), 3.65 д.д (1H, C¹H, *J* 4.7 и 9.2 Гц), 3.82 д.д (1H, C¹H, *J* 8.3 и 9.2 Гц), 4.04 д (1H, C⁶H, *J* 4.2 Гц), 5.02 кв (1H, CHPh, *J* 7.0 Гц), 7.18-7.22 м (1H, NH), 7.29-7.35 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ¹³C (CD₃OD), δ, м.д.: 22.41 (CH₃), 36.85 (C⁵), 46.85 (C^{3a}), 47.18 (C⁴), 50.07 (CHPh), 54.69 (C^{6a}), 71.53 (C¹), 73.53 (C³), 77.88 (C⁶), 127.17, 128.05, 129.51, 145.37 (Ph), 174.44 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 276 [(*M*+H⁺)] (100). Найдено, %: С, 69.73; Н, 7.47; N, 4.93. С₁₆Н₂₁NO₃. Вычислено, %: С, 69.81; Н, 7.64; N, 5.09.

(2*aS*,2*a*¹*S*,3*R*,4*aR*,6*aS*)-5-Оксо-6-((*S*)-1-фенилэтил)октагидро-2*H*-1-окса-6-азациклопента[*cd*]пентален-3-ил формиат **61a** и (2*aS*,2*a*¹*S*,4*aR*,6*aS*)-3-((*S*)-1-фенилэтил)-1,2*a*,2*a*¹,3,4*a*,6*a*-гексагидро-4*H*-2-оксо-3-азациклопента[*cd*]-пентален-4-он **62a**. К раствору 2.4 г (10.0 ммоль) аминаля **9a** в 30 мл свежеперегнанной муравьиной кислоты добавляли 2 г (66.7 ммоль) параформа и 0.024 мл концентрированной серной кислоты и кипятили при перемешивании в течение 24 ч (контроль методом ТСХ). Реакционную массу охлаждали до комнатной температуры, упаривали органический растворитель, полученную массу хроматографировали на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат, 1:1) и получали 1.51 г (50%) формиата **61a** и 0.54 г (21%) олефина **62a**.

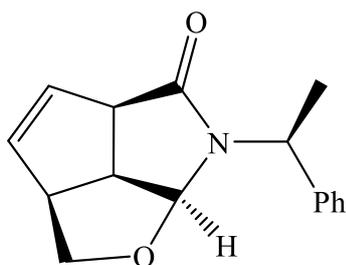


61a

Соединение **61a**. Белые кристаллы, т.пл. 85-87 °С. *R*_f = 0.4 (петролейный эфир : этилацетат = 1 : 1). [α]_D²⁰ -129°, (*c* 1.0, CH₂Cl₂). ИК спектр, см⁻¹: 2925, 1709 (HC=O), 1683 (PhC=O), 1182. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.60 д (3H, CH₃, *J* 7.2 Гц), 2.30-2.50 м (2H, C^{4a}H и C⁴H), 2.73-2.85 м (1H, C⁴H), 3.08 т.д (1H, C^{2a1}H, *J* 6.4 и 9.6 Гц), 3.26 т.д (1H, C^{2a}H, *J* 6.6 и 9.3 Гц), 3.50 д.д (1H, C²H, *J* 8.1 и 9.6 Гц), 4.08 д.д (1H, C²H, *J* 8.1 и 9.6 Гц), 5.11 д (1H, C^{6a}H, *J* 6.6 Гц), 5.13-5.26 уш.с (1H, C³H), 5.36 кв (1H, CHPh, *J* 7.1 Гц), 7.30-7.50 м (5H, Ph), 7.98 с (1H, CHO). Спектр ЯМР ¹³C

(CDCl₃), δ , м.д.: 18.08 (CH₃), 36.77 (C⁴), 44.35 (C^{2a}), 47.10 (C^{2al}), 50.97 (C^{4a}), 51.36 (CHPh), 68.29 (C²), 78.71 (C³), 91.35 (C^{6a}), 127.87, 128.03, 128.62, 139.11 (Ph), 160.19 (CHO), 174.90 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 302 [(M+H⁺)] (100), 274 (12). Найдено, %: С, 63.48; Н, 6.21; N, 4.54. С₁₇Н₁₉NO₄. Вычислено, %: С, 63.79; Н, 6.31; N, 4.65.

Соединение 62a. Бесцветные кристаллы, т.пл. 63-65 °С. $R_f = 0.55$



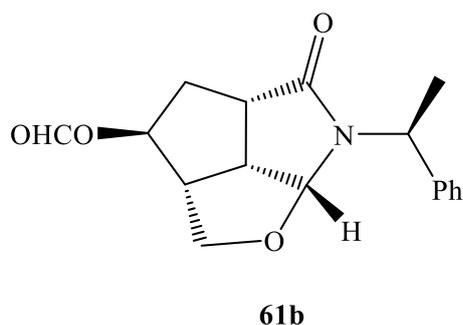
62a

(петролейный эфир : этилацетат = 1 : 1). $[\alpha]_D^{20} -11.7^\circ$, (c 1.5, CH₂Cl₂). ИК спектр, см⁻¹: 1721 (HC=O), 1678 (C=O), 1416. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.55 д (3H, CH₃, J 7.2 Гц), 3.25-3.40 м (2H, C^{2al}H и C^{2a}H), 3.50 д.д (1H, C^{4a}H, J 2.2 и 7.7 Гц), 3.70 д.д (1H, C²H, J 3.5 и 9.0 Гц), 3.90 д.д (1H, C²H, J 6.6 и 9.1 Гц), 4.96 д (1H, C^{6a}H, J 6.4 Гц), 5.45 кв (1H,

CHPh, J 7.2 Гц), 5.68-5.72 м (1H, C⁶H), 5.88-5.92 м (1H, C⁵H), 7.25-7.40 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 18.16 (CH₃), 46.07 (C^{6a}), 50.51 (CHPh), 50.70 (C^{4a}), 54.00 (C^{2al}), 72.32 (C¹), 90.96 (C^{2a}), 127.71, 127.96, 128.52 (Ph), 130.61 (C⁵), 133.88 (C⁶), 139.60 (Ph), 173.78 (C=O); Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 256 [(M+H⁺)] (100), 105 (63). Найдено, %: С, 75.13; Н, 6.46; N, 5.26. С₁₆Н₁₇NO₂. Вычислено, %: С, 75.29; Н, 6.67; N, 5.49.

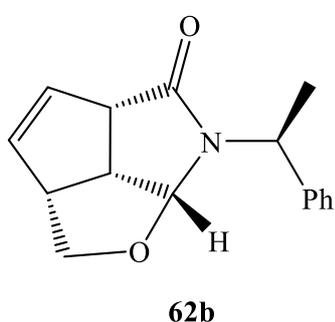
(2a*S*, 2a¹*R*, 3*R*, 4a*R*, 6a*R*)-5-Оксо-6-[(1*S*)-1-фенилэтил]октагидро-2*H*-1-оксо-6-азацклопента[*cd*]пентален-3-ил-формиат **61b** и (2a*R*, 2a¹*R*, 4a*S*, 6a*R*)-6-[(1*S*)-1-фенилэтил]-2,2a,2a¹,4a,6,6a-гексагидро-5*H*-1-оксо-6-аза-циклопента[*cd*]пентален-5-он **62b**. По методике аналогичной для получения соединений **61a** и **62a** из 1.2 г (5 ммоль) соединения **9b** получали 1.58 г (53%) соединения **61b** и 0.47 г (17%) соединения **62b**.

Соединение 61b. Светло-желтая маслообразная жидкость. $R_f = 0.3$ (петролейный эфир : этилацетат = 1 : 1). $[\alpha]_D^{20} -61.1^\circ$, (c 1.15, CH₂Cl₂). ИК спектр, см⁻¹: 2979, 1723 (HC=O), 1689 (C=O), 1178. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.68 д (3H, CH₃, J 7.1 Гц), 2.32 д.д (2H, C⁴H, 4.6 и 7.2 Гц), 2.81 кв.д (1H, C^{4a}H, 2.2 и 8.6 Гц), 3.03-3.11 м (2H, C^{2al}H и C⁴H), 3.44 т.д (1H, C^{2a}H, J 6.8 и 9.6 Гц), 3.93 д.д (1H, C²H, J 8.5 и 9.5 Гц), 4.11 д (1H, C²H, J 7.2 Гц), 4.99-5.10 уш.с (1H, C³H), 5.12 кв



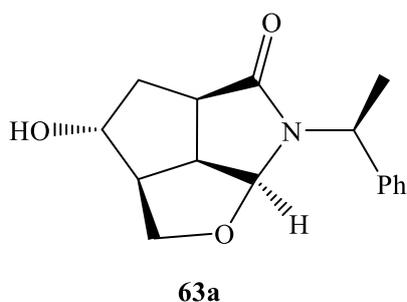
(1H, $\underline{\text{C}}\text{HPh}$, J 7.4 Гц), 5.65 д (1H, C^{6a}H , J 6.6 Гц), 7.22-7.42 м (5H, Ph), 7.95 с (1H, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 16.99 (CH_3), 37.04 (C^4), 44.26 (C^{2a}), 47.45 (C^{2al}), 51.53 (C^{4a}), 51.65 ($\underline{\text{C}}\text{HPh}$), 68.08 (C^2), 78.42 (C^3), 91.32 (C^{6a}), 127.15, 127.33, 128.25, 141.80 (Ph), 160.25 (CHO), 175.70 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 302 [$(\text{M}+\text{H}^+)$] (100), 274 (17). Найдено, %: С, 63.54; Н, 6.15; N, 4.42. $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_4$. Вычислено, %: С, 63.79; Н, 6.31; N, 4.65.

Соединение 62b. Светло-коричневая маслообразная жидкость. $R_f = 0.45$



(петролейный эфир : этилацетат = 1 : 1). $[\alpha]_D^{20} -63^\circ$, (c 1.05, CH_2Cl_2). ИК спектр, cm^{-1} : 1722 ($\text{HC}=\text{O}$), 1674 ($\text{C}=\text{O}$), 1418, 1179. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.69 д (3H, CH_3 , J 8.3 Гц), 3.30 д.д (1H, C^{2al}H , J 5.5 и 8.8 Гц), 3.36-3.56 м (2H, C^{4a}H и C^{2a}H), 3.89 т.д (1H, C^2H , J 1.7 и 7.2 Гц), 4.12 кв.д (1H, C^2H , J 1.5 и 7.2 Гц), 5.12 кв (1H, $\underline{\text{C}}\text{HPh}$, J 8.3 Гц), 5.57-5.79 уш.с (1H, C^{6a}H), 5.67-5.72 м (1H, C^6H), 5.82-5.87 м (1H, C^5H), 7.20-7.40 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 17.49 (CH_3), 46.86 (C^{6a}), 51.21 ($\underline{\text{C}}\text{HPh}$), 51.34 (C^{4a}), 53.72 (C^{2al}), 72.44 (C^1), 91.04 (C^{2a}), 127.07, 127.26, 128.13 (Ph), 130.56 (C^5), 133.94 (C^6), 142.05 (Ph), 174.19 ($\text{C}=\text{O}$); Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 256 [$(\text{M}+\text{H}^+)$] (100), 105 (52). Найдено, %: С, 75.08; Н, 6.52; N, 5.29 $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_2$. Вычислено, %: С, 75.29; Н, 6.67; N, 5.49.

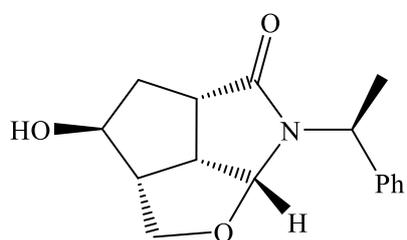
(2aR,2a¹S,3S,4aS,6aS)-3-Гидрокси-6-[(1S)-1-фенилэтил]октагидро-5H-1-оксо-6-азациклопента[сd]пентален-5-он **63a**. К 0.5 г (1.7 ммоль) формиата **61a** в



20 мл абсолютного метанола добавляли 0.47 г (8.7 ммоль) метилата натрия. Реакционную массу перемешивали 3 часа до исчезновения исходного формиата (контроль методом ТСХ). Раствор упаривали, остаток хроматографировали на колонке с силикагелем (хлороформ/метанол, 10:1) и получали 0.45 г (100%) спирта **63a**. Бесцветные кристаллы, т.пл. 113-114 °С. $R_f = 0.5$ (хлороформ : метанол = 10 : 1).

$[\alpha]_D^{20}$ -64.5°, (*c* 0.8, CH₃OH). ИК спектр, см⁻¹: 3367 (O-H), 2853, 1668 (C=O), 1448, 1158. Спектр ЯМР ¹H (CD₃OD), δ , м.д.: 1.59 д (3H, CH₃, *J* 7.2 Гц), 2.0-2.30 м (3H, C⁴H₂ и OH), 2.65-2.69 м (1H, C^{4a}H), 3.08 т.д (1H, C^{2al}H, *J* 5.9 и 9.0 Гц), 3.28 т.д (1H, C^{2a}H, *J* 7.0 и 9.2 Гц), 3.45 д.д (1H, C²H, *J* 7.5 и 9.4 Гц), 3.99 д.д (1H, C²H, *J* 7.7 и 9.4 Гц), 4.19 д (1H, C³H, *J* 3.3 Гц), 5.08 д (1H, C^{6a}H, *J* 6.8 Гц), 5.35 кв (1H, CHPh, *J* 7.2 Гц), 7.29-7.39 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ¹³C (CD₃OD), δ , м.д.: 18.14 (CH₃), 39.62 (C⁴), 44.36 (C^{2a}), 46.75 (C^{2al}), 50.91 (C^{4a}), 53.52 (CHPh), 68.74 (C²), 76.50 (C³), 91.44 (C^{6a}), 127.81, 128.02, 128.56, 139.22 (Ph), 175.89 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 274 [(*M*+H⁺)] (100). Найдено, %: С, 70.09; Н, 6.71; N, 4.94. С₁₆Н₁₉NO₃; Вычислено, %: С, 70.32; Н, 6.96; N, 5.13.

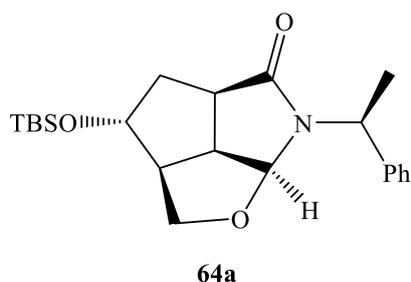
(2*aR*,2*a*¹*R*,4*aS*,6*aR*)-3-Гидрокси-6-[(1*S*)-1-фенилэтил]окстагидро-5*H*-1-оксо-6-азациклопента[*cd*]пентален-5-он **63b**. По методике аналогичной для получения соединения **63a** из 0.25 г (0.85 ммоль) соединения **61b** получали 0.21 г (98%) соединения **63b**. Светло-коричневая маслообразная жидкость. *R_f* = 0.4



63b

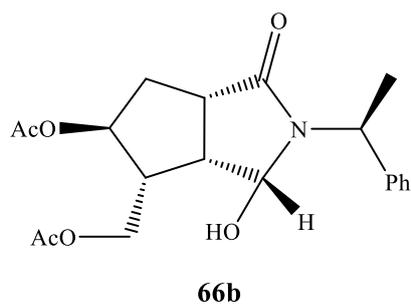
(хлороформ : метанол = 10 : 1). $[\alpha]_D^{20}$ -55°, (*c* 1.075, CH₃OH). ИК спектр, см⁻¹: 3377 (O-H), 2977, 1668 (C=O), 1427, 1051. Спектр ЯМР ¹H (CD₃OD), δ , м.д.: 1.66 д (3H, CH₃, *J* 7.2 Гц), 2.07-2.18 м (2H, C⁴H₂), 2.71 кв.д (1H, C^{4a}H, *J* 2.9 и 8.1 Гц), 2.82-2.87 уш.с (1H, OH), 3.03 кв (1H, C^{2al}H, *J* 7.9 Гц), 3.10 д.д (1H, C^{2a}H, *J* 7.9 и 9.0 Гц), 3.42 т.д (1H, C²H, *J* 7.5 и 9.2 Гц), 3.86 т (1H, C²H, *J* 9.2 Гц), 3.99 д (1H, C³H, *J* 3.3 Гц), 5.08 кв (1H, CHPh, *J* 7.2 Гц), 5.60 д (1H, C^{6a}H, *J* 6.8 Гц), 7.18-7.42 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ¹³C (CD₃OD), δ , м.д.: 17.36 (CH₃), 39.83 (C⁴), 44.33 (C^{2a}), 47.08 (C^{2al}), 51.68 (C^{4a}), 53.66 (CHPh), 68.76 (C²), 76.13 (C³), 91.41 (C^{6a}), 127.14, 128.20, 128.58, 142.27 (Ph), 176.45 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 274 [(*M*+H⁺)] (100). Найдено, %: С, 70.15; Н, 6.76; N, 4.99. С₁₆Н₁₉NO₃. Вычислено, %: С, 70.32; Н, 6.96; N, 5.13.

(2*aR*,2*a*¹*S*,3*S*,4*aS*,6*aR*)-3-(трет-{Бутил(диметил)силил}окси)-6-[(1*S*)-1-фенилэтил]окстагидро-5*H*-1-оксо-6-азациклопента[*cd*]пентален-5-он **64a**. К раствору 0.2 г (0.7 ммоль) спирта **63a** в 5 мл сухого хлористого метилена



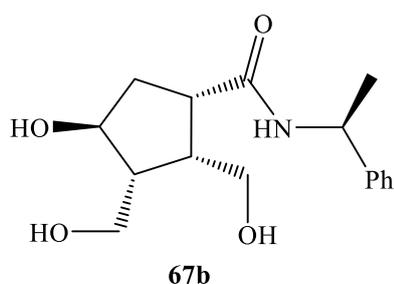
добавляли 0.06 г (0.9 ммоль) имидазола и 0.14 г (0.9 ммоль) *трет*-бутилдиметилсилилхлорида. Смесь перемешивали в течение 6 часов при комнатной температуре до исчезновения исходного спирта (контроль методом ТСХ). Выпавший в реакции осадок фильтровали и промывали на фильтре Шотта хлористым метиленом. Фильтраты объединяли, растворитель упаривали, остаток хроматографировали на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат, 10:1). Получали 0.25 г (94%) силилового эфира **64a**. Белые кристаллы, т.пл. 70-72 °С. $R_f = 0.5$ (петролейный эфир : этилацетат = 20 : 1). $[\alpha]_D^{20} -11.8^\circ$, (c 1.07, CH_2Cl_2). ИК спектр, см^{-1} : 1678 (C=O), 1416. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.02 с (3H, CH_3Si), 0.06 с (3H, CH_3Si), 0.85 уш.с (9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 1.59 д (3H, CH_3 , J 7.2 Гц), 2.10-2.25 м (2H, C^4H_2), 2.62 д.д.д (1H, C^{2a}H , J 2.8, 7.1, 7.6 и 8.3 Гц), 3.03 д.д.д (1H, C^{4a}H , J 5.1, 8.0 и 8.3 Гц), 3.25 т.д (1H, C^{2a1}H , J 6.5 и 8.3 Гц), 3.43 д.д (1H, C^2H , J 7.6 и 9.3 Гц), 3.98 д.д (1H, C^2H , J 7.1 и 9.3 Гц), 4.10 д.д (1H, C^3H , J 2.8 и 4.0 Гц), 5.05 д (1H, C^{6a}H , J 6.8 Гц), 5.36 кв (1H, CHPh , J 7.0 Гц), 7.30-7.40 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: -4.86 (CH_3Si), -4.69 (CH_3Si), 17.96 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 18.12 (CH_3), 25.72 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 39.85 (C^4), 44.29 (C^{2a}), 46.66 (C^{2a1}), 50.73 (C^{4a}), 54.06 (CHPh), 69.02 (C^2), 77.15 (C^3), 91.30 (C^{6a}), 127.69, 127.98, 128.52, 139.46 (Ph), 175.90 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 388 [$(M+H^+)$] (100). Найдено, %: С, 67.83; Н, 5.55; N, 3.49. $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{NO}_3\text{Si}$. Вычислено, %: С, 68.11; Н, 5.68; N, 3.61.

[(3R,3aR,4R,5S,6aS)-5-(ацетилокси)-3-гидрокси-1-оксо-2-((1S)-1-фенилэтил-амин)октагидроциклопента[с]пиррол-4-ил]метилацетат **66b**. К раствору 0.5 г (1.83 ммоль) трицикла **63b** в 5 мл свежеперегнанного уксусного ангидрида при перемешивании прикапывали 0.26 г эфирата трёхфтористого бора и полученную смесь перемешивали в течение 3 ч (контроль методом ТСХ). После окончания реакции добавляли 7 мл воды, перемешивали 1 ч и добавляли сухой NaHCO_3 до прекращения выделения газа. Реакционную массу экстрагировали этилацетатом



(3×10 мл), объединённые экстракты сушили над сульфатом магния, органический растворитель упаривали, остаток хроматографировали на силикагеле системой (петролейный эфир/этилацетат, 1:3). Получали 0.5 г (73%) диацетата **66b**. Бесцветные кристаллы, т.пл. 60-63 °С. $R_f = 0.4$ (петролейный эфир : этилацетат = 1 : 3). $[\alpha]_D^{20} -19.9^\circ$, (c 1.2, CH_2Cl_2). ИК спектр, cm^{-1} : 3338 (O-H), 2985, 1733 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 1650 ($\text{NC}=\text{O}$), 1461, 1372, 1240. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.95 м (1H, C^6H), 2.00 с (3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 2.05 с (4H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$ и OH), 2.40-2.60 м (2H, C^{6a}H и C^{3a}H), 2.65 м (1H, C^6H), 3.20 м (1H, C^4H), 4.05 д.д (1H, CH_2O , J 5.8 и 11.7 Гц), 4.20 д.д (1H, CH_2O , J 8.1 и 11.7 Гц), 4.80 кв (1H, C^5H , J 6.3 Гц), 5.30 д (1H, C^3H , J 6.4 Гц), 5.38 кв (1H, CHPh , J 7.1 Гц), 7.20-7.50 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 17.00 (CH_3), 20.81 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 20.95 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 33.63 (C^6), 42.56 (C^{6a}), 45.28 (C^{3a}), 45.58 (C^4), 50.34 (CHPh), 61.74 (CH_2O), 74.85 (C^5), 82.25 (C^3), 127.33, 128.11, 129.01, 141.00 (Ph), 170.80 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 170.99 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 175.81 ($\text{NC}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 257 [$(M+H^+)$] (100). 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.

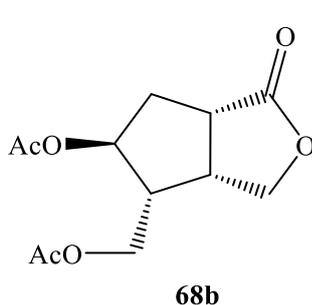
(1*S*,2*R*,3*R*,4*S*)-4-гидрокси-2,3-бис(гидроксиметил)-*N*-[(1*S*)-1-фенилэтил]-циклопентанкарбоксамид **67b**. К раствору 0.38 г (1.0 ммоль) диацетата **66b** в 10



мл 1:4-смеси воды и 1,4-диоксана при перемешивании добавляли 0.38 г (10 ммоль) борогидрида натрия и кипятили в течение 8 ч (контроль методом ТСХ). После охлаждения реакционной смеси органический растворитель упаривали при пониженном давлении, к остатку при перемешивании добавляли 10 мл тетрагидрофурана, сушили сульфатом магния, фильтровали, упаривали при пониженном давлении и получали 0.25 г (86%) триоламида **67b**. Бесцветные кристаллы, т.пл. 113-114 °С. $R_f = 0.3$ (хлороформ : метанол = 5 : 1). $[\alpha]_D^{20} -62.4^\circ$, (c 0.8, CH_2Cl_2). ИК спектр, cm^{-1} : 1721 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 1678 ($\text{C}=\text{O}$), 1416. Спектр ЯМР ^1H (CD_3OD), δ , м.д.: 1.48 д (3H, CH_3 , J 6.0 Гц), 1.75 д.д.д (1H, C^5H , J 3.7, 8.6 и 13.5 Гц), 2.24 д.д.д.д (1H, C^3H , J 7.2, 7.4, 7.6 и 13.1 Гц), 2.35 д.д.д (1H, H^5 , J 7.4, 8.6 и 13.5 Гц), 2.65 д.д.д.д (1H, C^2H , J 5.2, 8.0, 8.6 и 13.1 Гц), 3.12 кв (1H, C^1H , J 8.6 Гц), 3.37 д.д (1H, CH_2O при C^2 , J

8.0 и 16.5 Гц), 3.42 д.д (2H, OH и CH₂O при C², *J* 5.2 и 16.5 Гц), 3.70 м (3H, OH и CH₂O при C³), 4.22 д.д.д (1H, C⁴H, *J* 3.7, 7.4 и 7.6 Гц), 4.84 с (1H, OH), 4.96 кв (1H, C₁HPh, *J* 7.0 Гц), 7.15 м (1H, NH), 7.30-7.40 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ¹³C (CD₃OD), δ, м.д.: 22.51 (CH₃), 38.05 (C⁵), 46.29 (C²), 46.47 (C¹), 49.54 (C₁HPh), 54.08 (C³), 60.75 (CH₂O при C²), 61.66 (CH₂O при C³), 75.14 (C⁴), 127.23, 128.11, 129.53, 145.30 (Ph), 175.52 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 294 [(*M*+H⁺)] (100). Найдено, %: C, 65.49; H, 7.79; N, 4.63. C₁₆H₂₃NO₄. Вычислено, %: C, 65.53; H, 7.85; N, 4.78.

(3*aR*,4*R*,5*S*,6*aS*)-4-[(ацетилокси)метил]-1-оксогексагидро-1*H*-циклопента-



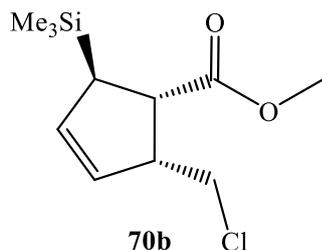
[с]фуран-5-ил-ацетат **68b**. Раствор 0.25 г (0.85 ммоль) триоламида **67b** в 6 мл 1:2-смеси 9.0 н. серной кислоты и 4 мл 1,4-диоксана кипятили в течение 5 ч (контроль методом ТСХ), добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ до нейтральной реакции. Органический растворитель

упаривали, водный слой экстрагировали этилацетатом (5×5 мл), объединённые органические экстракты сушили MgSO₄ и упаривали. Сырой продукт без очистки растворяли в 5 мл пиридина и при перемешивании добавляли 0.05 мл уксусного ангидрида. После 3 ч перемешивания полученной смеси (контроль методом ТСХ), органический растворитель упаривали, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле и получали 0.2 г (90%) диацетата **68b**. Желтоватая маслообразная жидкость. *R_f* = 0.5 (петролейный эфир : этилацетат = 1 : 1). [*α*]_D²⁰ - 21.6°, (*c* 0.9, MeOH). ИК спектр, см⁻¹: 1768 (CH₃C=O), 1748 (CH₃C=O). Спектр ЯМР ¹H (CD₃OD), δ, м.д.: 2.05 с (3H, CH₃C=O), 2.06 с (3H, CH₃C=O), 2.08 т.д (1H, C⁶H, *J* 3.2 и 7.0 Гц), 2.54 кв.д (1H, C⁴H, *J* 3.2 и 6.7 Гц), 2.56 д.д (1H, C⁶H, *J* 6.7 и 9.1 Гц), 3.18 д.д.д (1H, C^{6*a*}H, *J* 3.2, 9.0 и 10.1 Гц), 3.23 д.д.д.д (1H, C^{3*a*}H, *J* 3.8, 8.3, 8.8 и 8.9 Гц), 4.14 д.д (1H, CH₂OAc, *J* 7.1 и 11.9 Гц), 4.22 д.д (1H, CH₂OAc, *J* 5.1 и 11.9 Гц), 4.28 д.д (1H, C³H, *J* 3.8 и 10.8 Гц), 4.38 д.д (1H, C³H, *J* 8.1 и 10.8 Гц), 5.05 т (1H, C⁵H, *J* 6.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CD₃OD), δ, м.д.: 20.78 (CH₃C=O), 21.02 (CH₃C=O), 34.42 (C⁶), 39.09 (C³), 41.59 (C^{6*a*}), 46.28 (C⁴), 61.47 (CH₂OAc), 67.38 (C³), 75.94 (C⁵), 170.28 (CH₃C=O), 170.60 (CH₃C=O), 179.14 (NC=O). Масс-спектр,

m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 257 [($M+H^+$)] (100). Найдено, %: С, 56.03; Н, 6.15. $C_{12}H_{16}O_6$
Вычислено, %: С, 56.19; Н, 6.24.

3.4 Эксперимент к разделу 2.2.2

Метилловый эфир (1*S*,2*R*,5*R*)-2-хлорметил-5-триметилсилилциклопент-3-енкарбоновой кислоты **70b**. К предварительно охлажденному раствору $SOCl_2$ в



MeOH (1:5, 18 мл) при 0 °С добавляли по каплям раствор 0.2 г (1.0 ммоль) соединения (-)-**16** в 5 мл CH_2Cl_2 . Реакционную массу перемешивали 7 ч при комнатной температуре (контроль методом ТСХ), охлаждали до 0 °С и добавляли насыщенный раствор $NaHCO_3$ до pH = 6.5-7.0. Органический растворитель упаривали, водную фазу экстрагировали этилацетатом (3x20 мл), объединенные экстракты сушили безводным $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на SiO_2 (петролейный эфир/этилацетат, 50:1) и получали 0.2 г (80%) соединения **70b**. Прозрачная желтоватая маслянистая жидкость. $R_f = 0.8$ (петролейный эфир : этилацетат = 40 : 1). $[\alpha]_D^{20} -170.8^\circ$, (c 1.1, CH_2Cl_2). ИК спектр, cm^{-1} : 2953, 1735 (C=O), 1435, 1355, 1288, 1251, 1172, 1159, 867, 835, 731. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 0.01 с (9H, $Si(CH_3)_3$), 2.4 м (1H, C^5H), 3.15 д.д (1H, C^1H , J 7.3 Гц), 3.28 м (1H, C^2H), 3.45 д.д (1H, CH_2Cl , J 7.0 и 10.7 Гц), 3.55 д.д (1H, CH_2Cl , J 7.0 и 10.7 Гц), 3.69 с (OCH_3), 5.55 м (1H, C^3H) и 5.77 м (1H, C^4H). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: -3.28 (CH_3Si), 37.97 (C^5), 44.68 (C^1), 46.75 (CH_2Cl), 51.42 (OCH_3), 51.79 (C^2), 127.21 (C^3), 133.77 (C^4), 174.27 (C=O). Масс-спектр (APCI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 246 [($M+H^+$), ^{35}Cl] (100), 214 (18). Найдено, %: С, 53.63; Н, 7.69; Cl, 14.41. $C_{11}H_{19}ClO_2Si$. Вычислено, %: С, 53.65; Н, 7.72; Cl, 14.43.

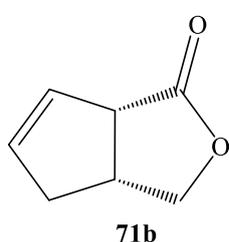
(3*aR*,6*aS*)-3*a*,4-дигидро-3*H*-циклопента[с]фуран-1(6*aH*)-он **71b**.

Метод А. К раствору 0.15 г (0.76 ммоль) аллилсилана **70b** в 10 мл тетрагидрофурана добавляли 2 мл 10%-ного раствора хлористого водорода и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч (контроль

методом ТСХ). Органический растворитель упаривали, водную фазу экстрагировали этилацетатом (3x20 мл), объединенные экстракты сушили безводным $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на SiO_2 (петролейный эфир/этилацетат, 3:1) и получали 0.08 г (78%) соединения **71b**.

Метод Б. К раствору 0.1 г (0.56 ммоль) циклопентена **72b** в 10 мл метанола добавляли 0.16 г (2.8 ммоль) гидроксида калия, смесь перемешивали при кипячении в течение 6 ч (контроль методом ТСХ) и органический растворитель упаривали. Остаток растворяли в 10 мл диоксана, добавляли 9N раствор H_2SO_4 до $pH = 1.0$ и перемешивали при кипячении 2 ч. Органический растворитель упаривали, водную фазу экстрагировали этилацетатом (3x20 мл), объединенные экстракты сушили безводным $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на SiO_2 (петролейный эфир/этилацетат, 3:1) и получали 0.06 г (82%) соединения **71b**.

Соединение 71b. Прозрачная маслянистая жидкость. $R_f = 0.6$ (петролейный эфир : этилацетат = 3 : 1). $[\alpha]_D^{20} +96.5^\circ$, (c 0.9, CH_2Cl_2). ИК спектр, cm^{-1} : 3054, 2925, 2856, 1758 (C=O), 1444, 1376, 1174, 1138, 1060, 989, 927, 790, 676. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 2.33 д (1H, C^4H , J 5.5 Гц), 2.68-2.78 м (1H, C^4H), 3.25 квинт. (1H, $C^{3a}H$, J 8.3 Гц), 3.63-3.67 м (1H, $C^{6a}H$), 3.87 д.д (1H, C^3H , J 7.2 и 9.0 Гц), 4.57 т (1H, C^3H , J 9.0 Гц), 5.74-5.76 м (1H, C^5H), 5.87-5.91 м (1H, C^6H). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 37.13 (C^4), 39.08 (C^{3a}), 52.53 (C^{6a}), 74.28 (C^3), 126.33 (C^6), 132.68 (C^5), 176.95 (C=O). Масс-спектр (APCI), m/z ($I_{отн}$, %): 125 [$(M+H^+)$] (100). Найдено, %: C, 67.73; H, 6.42; O, 25.78. $C_7H_8O_2$. Вычислено, %: C, 67.74; H, 6.45; O, 25.80.



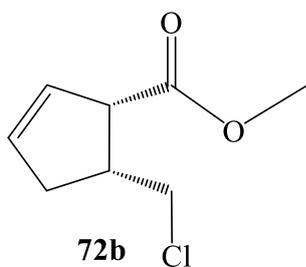
(1S,5R)-метиловый эфир 5-(хлорметил)циклопент-2-енкарбоновой кислоты 72b.

Метод А. К предварительно охлажденному раствору $SOCl_2$ в MeOH (1:5, 18 мл) при 0 °C добавляли по каплям раствор 0.19 г (1.0 ммоль) соединения **70b** в 5 мл CH_2Cl_2 . Реакционную массу перемешивали 2 ч при кипячении (контроль методом ТСХ), органический растворитель упаривали и остаток очищали

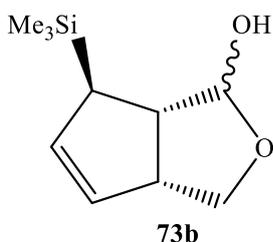
колоночной хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир/этилацетат, 50:1) и получали 0.2 г (85%) соединения **72b**.

Метод Б. По методике аналогичной для обработки **70b** из 0.25 г (2.0 ммоль) соединения **71b** получали 0.32 г (90%) соединения **72b**.

Соединение 72b. Прозрачная желтоватая маслянистая жидкость. $R_f = 0.5$ (петролейный эфир : этилацетат = 40 : 1). $[\alpha]_D^{20} -182.2^\circ$, (c 0.95, CH₂Cl₂). ИК спектр, см⁻¹: 2952, 1705, 1434, 1372, 1209, 1173, 1145, 722. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 2.34-2.39 м (1H, C⁴H), 2.51-2.57 м (1H, C⁴H), 2.90 т.д (1H, C⁵H, J 7.8 и 15.7 Гц), 3.59 д.д (1H, CH₂Cl, J 8.1 и 10.6 Гц), 3.69 с (OCH₃), 3.75 д.д (1H, CH₂Cl, J 7.8 и 10.6 Гц), 5.72 д.д (1H, C³H, J 2.2 и 5.7 Гц), 5.97 д.д (1H, C²H, J 2.2 и 5.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 29.35 (C⁵), 36.42 (C⁴), 43.96 (CH₂Cl), 51.48 (OCH₃), 52.11 (C¹), 128.47 (C³), 133.79 (C²), 175.89 (C=O). Масс-спектр (APCI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 175 [(M+H⁺), ³⁵Cl] (100). Найдено, %: C, 51.05; H, 4.77; Cl, 18.85. C₈H₉ClO₃. Вычислено, %: C, 51.06; H, 4.78; Cl, 18.88.



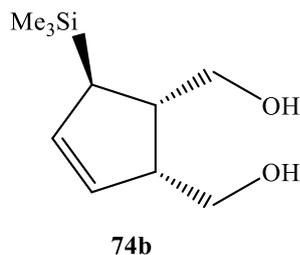
(3aR,6R,6aS)-6-Триметилсилил-3,3а,6,6а-тетрагидро-1H-циклопента[с]фур-ран-1-ол **73b**. К перемешиваемому раствору 0.5 г (2.5 ммоль) соединения (-)-**16** в 30 мл абсолютного хлористого метилена в атмосфере аргона при -78 °С по каплям прибавляли 0.9 г (6.3 ммоль) 73%-ного диизобутилалюминийгидрида в 10 мл гексана. После перемешивания в течение 30 минут (контроль методом ТСХ) температуру поднимали до 0 °С и прибавляли 10 мл насыщенного раствора хлорида аммония. Полученную массу фильтровали, органический слой отделяли, водную фазу экстрагировали хлористым метиленом (3x30 мл). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄, упаривали, вакуумировали и очищали колоночной хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир/этилацетат, 50:1). Получали 0.48 г (98%) соединения **73b**. Белые кристаллы, т.пл. 54–56 °С. $R_f = 0.3$ (петролейный эфир : этилацетат = 3 : 1). ИК спектр, см⁻¹: 3390 (O-H), 2953, 2921, 1246, 964, 841. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: -0.03 с (9H, (CH₃)₃Si), 1.80-1.87 м (2H, C⁶H и OH), 2.60-2.64 м (1H, C^{6a}H), 3.35-3.39 м (1H, C^{3a}H), 3.70-3.75 м



(1H, C³H), 3.83-3.88 м (1H, C³H), 5.09 с (1H, C¹H), 5.39-5.42 м (1H, C⁴H), 5.61-5.64 м (1H, C⁵H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: -3.45 ((CH₃)₃Si), 40.47 (C⁶), 49.86 (C^{6a}), 50.73 (C^{3a}), 70.32 (C³), 107.74 (C¹), 128.49 (C⁴), 132.58 (C⁵). Масс-спектр (APCI), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 199 [(*M*+H⁺)] (100). Найдено, %: С, 60.44; Н, 8.86. C₁₀H₁₈O₂Si Вычислено, %: С, 60.60; Н, 9.09.

*[(1S,2R,5R)-5-Триметилсилил-3-ен-1,2-диол]*диметанол **74b**. К

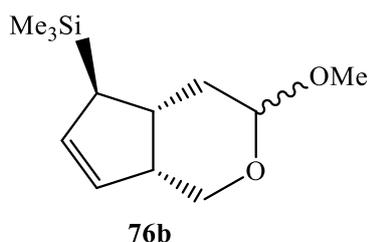
перемешиваемой суспензии 2.85 г (75.0 ммоль) алюмогидрида лития в 70 мл абсолютного тетрагидрофурана при 0 °С прикапывали раствор 2.1 г (10.7 ммоль) лактона (-)-**16** в 50 мл ТГФ в течение 10 мин. Полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при той же температуре (контроль методом ТСХ), затем прикапали 20 мл насыщенного раствора хлорида аммония,



фильтровали, осадок промывали этилацетатом (3x30 мл). Фильтрат сушили над MgSO₄, органический растворитель упаривали, остаток очищали колоночной хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир/этилацетат, 1:1) и получали 1.95 г (91%) диола **74b**. Светло-коричневая маслообразная жидкость. $[\alpha]_D^{20} -103.4^\circ$ (с 0.98, CH₂Cl₂). *R_f* = 0.3 (петролейный эфир : этилацетат = 1 : 1). ИК спектр, см⁻¹: 3310 (О-Н), 1248, 1051, 837, 728. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.0 с (9H, (CH₃)₃Si), 1.54-1.60 м (1H, C⁵H), 2.55-2.64 м (1H, C¹H), 3.01-3.12 м (1H, C²H), 3.55-3.81 м (6H, 2CH₂OH), 5.31-5.35 м (1H, C³H), 5.68-5.72 м (1H, C⁴H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 1.90 ((CH₃)₃Si), 34.31 (C⁵), 42.21 (C¹), 49.38 (C²), 61.70 (CH₂O), 62.93 (C³H₂O), 130.68 (C⁴), 133.35 (C³). Масс-спектр (APCI), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 201 [(*M*+H⁺)] (100). Найдено, %: С, 59.74; Н, 9.86. C₁₀H₂₀O₂Si Вычислено, %: С, 59.91; Н, 9.98.

[(1R,4R,5S)-5-(2-Метоксивинил)-4-(триметилсилил)циклопент-2-ен-1-ил]-метанол **75b** и *[(4aR,5R,7aR)-3-метокси-1,3,4,4a,5,7a-гексагидроциклопента[с]-пиран-5-ил]триметилсилан* **76b**. К раствору 0.87 г (2.54 ммоль) метоксиметилидентрифенилфосфоний хлорида в 20 мл абсолютного тетрагидрофурана, охлажденного до -78 °С, в инертной атмосфере при перемешивании добавляли 1.85 мл (2.2 ммоль) 1.2М раствора NaHMDS,

поднимали температуру до комнатной и перемешивали 10 мин. Реакционную массу снова охлаждали до -78°C и прикапывали раствор 0.2 г (1.0 ммоль) лактола **73b** в 10 мл тетрагидрофурана, температуру реакционной массы поднимали до комнатной и перемешивали 3 ч (контроль методом ТСХ). Реакционную массу обрабатывали добавлением 10 мл насыщенного раствора хлорида аммония и 10 мл воды, фильтровали, органический слой отделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом (3x20 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом магния, упаривали при пониженном давлении. Очистка продуктов колоночной хроматографией на SiO_2 (петролейный эфир/этилацетат, 1:1) приводила к 0.84 г (67%) 1:1-смеси эпимеров **76b** и 0.28 г (23%) 7:1-смеси *Z*- и *E*-енолэфиров **75b**.

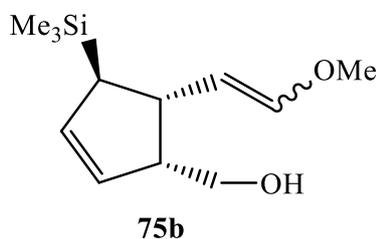


Соединение 76b. Прозрачная вязкая жидкость. $R_f = 0.5$ (петролейный эфир : этилацетат = 20 : 1). ИК спектр, cm^{-1} : 3046, 2953, 2836, 1404, 1248, 1139, 1060, 864, 800. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: -0.03 с (4.5H, $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$), -0.02 с (4.5H, $(\text{CH}_3)_3\text{Si}'$), 1.50-1.72 м (3H, $2\text{C}^3\text{H}$, C^5H , $2\text{C}^3'\text{H}$ и $\text{C}^5'\text{H}$), 2.24-2.29 м (0.5H, C^{4a}H), 2.51-2.56 м (0.5H, $\text{C}^{4a'}\text{H}$), 2.56-2.61 холм (0.5H, C^{7a}H), 2.75-2.81 м (0.5H, $\text{C}^{7a'}\text{H}$), 3.36 с (1.5H, OCH_3), 3.37 с (0.5H, OCH_3'), 3.58 д.д (0.5H, C^1H , J 2.2 и 11.8 Гц), 3.68 д.д (0.5H, $\text{C}^1\text{H}'$, J 7.8 и 11.7 Гц), 3.72 д.д (0.5H, C^1H , J 6.6 и 11.7 Гц), 3.90 д.д (0.5H, $\text{C}^1\text{H}'$, J 4.4 и 11.8 Гц), 4.49 д.д (1H, C^3H , J 4.2 и 8.7 Гц), 4.62 т (1H, $\text{C}^3'\text{H}$, J 3.5 Гц), 5.35 д.т (0.5H, C^7H , J 1.8 и 5.7 Гц) 5.52 д.т (0.5H, $\text{C}^7'\text{H}$, J 2.0 и 5.6 Гц), 5.71-5.76 м (1H, C^6H и $\text{C}^6'\text{H}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: -2.93, -2.60 ($(\text{CH}_3)_3$), 32.39, 34.83 (C^5), 33.46, 34.22 (C^4), 43.01, 43.15 (C^{4a}), 44.00, 45.05 (C^{7a}), 54.92, 55.14 (CH_3O), 59.84, 62.83 (C^1), 97.99, 99.84 (C^3), 126.55, 129.37 (C^7), 133.49, 133.66 (C^6). Масс-спектр (APCI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 227 [$(\text{M}+\text{H}^+)$] (100). Найдено, %: С, 63.49; Н, 9.62. $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Si}$. Вычислено, %: С, 63.67; Н, 9.80.

Соединение 75b. Прозрачная вязкая жидкость. $R_f = 0.4$ (петролейный эфир : этилацетат = 1 : 1). ИК спектр, cm^{-1} : 3356 (О-Н), 3041, 2952, 2898, 1652, 1465, 1451, 1391, 1311, 1248, 1206, 1159, 1142, 1106, 1025, 949, 937, 868, 837, 793, 751,

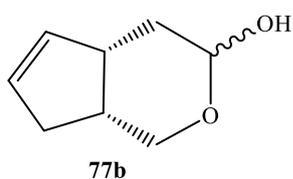
719, 692. Масс-спектр (APCI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 227 [$(M+H^+)$] (100). Найдено, %: С, 63.55; Н, 9.65. $C_{12}H_{22}O_2Si$. Вычислено, %: С, 63.67; Н, 9.80.

Для основного *E*-изомера. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 0.0 с (9H, $(CH_3)_3Si$), 2.05 с (1H, C^4H), 2.82-3.01 м (3H, C^5H , OH и C^1H), 3.36-3.45 м (1H, CH_2), 3.45 с (3H, OCH_3), 3.52-3.61 м (1H, CH_2), 4.82 т (1H, $CH_3OCH=CH$, J 11.7 Гц), 5.60-5.65 м (1H, C^2H), 5.70-5.75 м (1H, C^3H), 6.35 д (1H, $CH_3OCH=CH$, J 7.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: -3.44 ($(CH_3)_3Si$), 41.13 (C^4), 43.43 (C^5), 52.43 (C^1), 55.04 (CH_3O), 62.63 (CH_2), 104.76 ($CH_3OCH=CH$), 129.20 (C^3), 132.0 (C^2), 146.74 ($CH_3OCH=CH$).



(4*aS*,7*aR*)-1,3,4,4*a*,7,7*a*-Гексагидроциклопента[с]пиран-3-ол

77b.

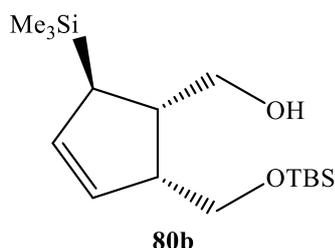


Аналогично методу А для получения **71b** из 0.23 г (1.0 ммоль) метоксилактола **76b** получали 0.12 г (87%) лактола **77b**. Бесцветная маслообразная жидкость. $R_f = 0.3$ (петролейный эфир : этилацетат = 1 : 1). ИК спектр, cm^{-1} : 3463 (O-H), 3046, 2918, 1625, 1487, 1423, 1379, 1275, 1126, 1071, 977. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.26 т (1H, C^4H , J 7.1 Гц), 1.70 т (1H, C^4H , J 3.9 Гц), 1.73 т (1H, C^7H , J 3.7 Гц), 2.26 д (1H, C^7H , J 12.2 Гц), 2.78-2.85 м (1H, $C^{7a}H$), 2.90-2.96 м (1H, $C^{4a}H$), 3.48 д (1H, C^1H , J 11.5 Гц), 3.64 д.д (1H, C^1H , J 4.6 и 11.6 Гц), 4.73 д.д (1H, OH, J 2.4 и 4.6 Гц), 5.42 д (1H, C^3H , J 3.4 Гц), 5.94-5.99 м (1H, C^6H), 6.22-6.25 м (1H, C^5H). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 29.78 (C^4), 39.77 (C^7), 46.05 (C^{4a}), 62.12 (C^{7a}), 84.21 (C^1), 100.09 (C^3), 133.89 (C^6), 137.02 (C^5). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 141 [$(M+H^+)$] (100). Найдено, %: С, 68.46, Н, 8.47. $C_8H_{12}O_2$. Вычислено, %: С, 68.55, Н, 8.63.

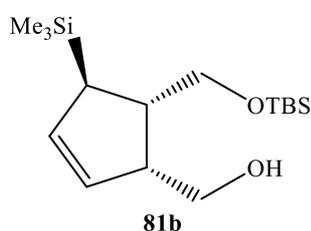
[(1*S*,2*R*,5*R*)-5-({трет-Бутил(диметилсилил)окси}метил)-5-триметилсилил)циклопент-3-ен-1-ил]метанол **80b** и [(1*R*,4*R*,5*S*)-2-({трет-бутил(диметилсилил)окси}метил)-4-триметилсилил)циклопент-2-ен-1-ил]метанол **81b**. К раствору 1.5 г (7.50 ммоль) диола **74b** и 0.46 г (6.75 ммоль) имидазола в 100 мл абсолютного хлористого метилена при 0 °С прикапывали раствор 1.13 г (7.50 ммоль) трет-бутилдиметилсилилхлорида в 50 мл хлористого метилена и

перемешивали 5 ч при комнатной температуре (контроль методом ТСХ). Потом добавляли 30 мл воды, органический слой отделяли, водный слой экстрагировали хлористым метилом (3x20 мл), объединенные органические экстракты сушили над сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир/этилацетат, 40:1) с получением 1.13 г (48%) соединения **80b** и 1.11 г (47%) региоизомерного моноэфира **81b**.

Соединение 80b. Прозрачная маслообразная жидкость. $R_f = 0.4$ (петролейный эфир : этилацетат = 10 : 1). $[\alpha]_D^{20} -106.4^\circ$ (c 1.0, CH₂Cl₂). ИК спектр, см⁻¹: 3456 (O-H), 2955, 2873, 1472, 1464, 1249, 1061, 841, 832, 778. Спектр ЯМР ¹H ((CD₃)₂CO), δ , м.д.: 0.01 с (9H, (CH₃)₃Si), 0.10 с (6H, (CH₃)₂Si), 0.91 с (9H, (CH₃)₃C), 1.78 д.т (1H, C⁵H, J 2.3 и 5.0 Гц), 2.46-2.53 м (1H, C¹H), 2.92-3.01 м (1H, C²H), 3.62-3.65 м (2H, CH₂OSi), 3.67 д.д (1H, CH₂OH, J 5.8 и 10.3 Гц), 3.78 д.д (1H, CH₂OH, J 7.7 и 10.3 Гц), 4.09-4.12 уш.с (1H, OH), 5.48 д.т (1H, C⁴H, J 2.3 и 5.8 Гц), 5.70 д.т (1H, C⁴H, J 2.3 и 5.3 Гц). Спектр ЯМР ¹³C ((CD₃)₂CO), δ , м.д.: -6.12 ((CH₃)₂Si), -3.57 ((CH₃)₃Si), 18.21 ((CH₃)₃C), 25.37 ((CH₃)₃C), 37.63 (C⁵), 44.33 (C¹), 50.63 (C²), 62.62 (CH₂OSi), 62.76 (CH₂OH), 127.17 (C³), 132.42 (C⁴). Масс-спектр (APCI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 315 [(M+H⁺)] (100). Найдено, %: C, 60.88; H, 10.56. C₁₆H₃₄O₂Si₂. Вычислено, %: C, 61.03; H, 10.81.



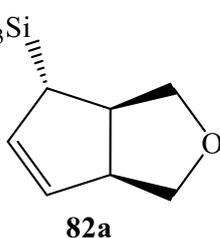
Соединение 81b. Выход 1.11 г (47%). Прозрачная маслообразная жидкость. $R_f = 0.3$ (петролейный эфир : этилацетат = 10 : 1). $[\alpha]_D^{20} -118.6^\circ$ (c 1.17, CH₂Cl₂). ИК спектр, см⁻¹: 3415 (O-H), 2999, 2885, 1464, 1249, 836, 777. Спектр ЯМР ¹H ((CD₃)₂CO), δ , м.д.: 0.01 с (9H, (CH₃)₃Si), 0.10 с (6H, (CH₃)₂Si), 0.91 с (9H, (CH₃)₃C), 1.80 д.т (1H, C⁴H, J 2.7 и 5.6 Гц), 2.50 д.т.д (1H, C⁵H, J 3.6, 6.0 и 8.0 Гц), 2.94 д.д.д.д (1H, C¹H, J 3.6, 6.0, 6.6 и 7.8 Гц), 3.49 д.д (1H, CH₂OH, J 6.6 и 9.9 Гц), 3.54 д.д (1H, CH₂OSi, J 6.0 и 10.1 Гц), 3.65 д.д (1H, CH₂OSi, J 8.0 и 10.1 Гц), 3.80 д.д (1H, CH₂OH, J 7.8 и 9.9 Гц), 4.09-4.12 уш.с (1H, OH), 5.46 д.т (1H, C³H, J 2.7 и 5.7 Гц), 5.69 д.д.д (1H, C²H, J 2.7, 3.6 и 5.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³C ((CD₃)₂CO), δ ,



м.д.: -4.11 ((CH₃)₂Si), -3.60 ((CH₃)₃Si), 17.86 ((CH₃)₃C), 25.44 ((CH₃)₃C), 38.44 (C⁴), 43.73 (C¹), 51.12 (C⁵), 61.60 (CH₂OSi), 63.51 (CH₂OH), 128.17 (C²), 131.84 (C³). Масс-спектр (APCI), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 315 [(*M*+H⁺)] (100). Найдено, %: С, 60.94; Н, 10.65. C₁₆H₃₄O₂Si₂. Вычислено, %: С, 61.03; Н, 10.81.

[(1*S*,2*R*,5*R*)-5-Триметилсилил-3-ен-1,2-диил]диметанол **74b**. К раствору 0.42 г (1.34 ммоль) спирта **80b** или **81b** в 25 мл метанола добавляли по 0.21 г ионообменных смол Amberlyst-15[®] и DOWEX[®] MB-50 и перемешивали в течение 3 ч (контроль методом ТСХ). Реакционную массу фильтровали, осадок на фильтре промывали метанолом (3x15 мл), органический растворитель отгоняли, остаток очищали колоночной хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир/этилацетат, 1:1) с получением 0.26 г (98%) соединения **74b**. Физико-химически характеристики полученного соединения аналогичны представленным ранее.

Триметил[(3*aR*,4*S*,6*aS*)-3,3*a*,4,6*a*-тетрагидро-1*H*-циклопента[с]фуран-4-ил]силан **82a**. К раствору, содержащему 0.1 г (0.5 ммоль) соединения **74a**, 0.12 мл (1.53 ммоль) пиридина в 10 мл абсолютного хлористого метилена при 0 °С добавляли 0.05 мл (0.6 ммоль) метансульфохлорида и перемешивали при кипячении 3 ч (контроль методом ТСХ). Реакционную смесь охлаждали до

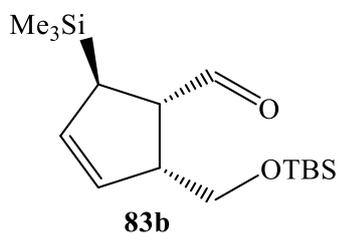


комнатной температуры, добавляли 1 мл воды, отделяли органический слой, водный слой экстрагировали этилацетатом (3×10 мл), объединенные органические экстракты сушили над сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир/этилацетат, 5:1) с получением 93 мг (85%) бициклического фурана **82a**. Прозрачная, вязкая маслообразная жидкость. *R_f* = 0.5 (петролейный эфир : этилацетат = 5 : 1). $[\alpha]_D^{20} +120.2^\circ$ (*c* 0.8, CH₂Cl₂). ИК спектр, см⁻¹: 2954, 2927, 2848, 1248, 1085, 1063, 1046, 973, 957, 921, 839, 746, 698. Спектр ЯМР ¹H ((CD₃)₂CO), δ , м.д.: -0.01 с (9H, (CH₃)₃Si), 1.74 квинт. (1H, C⁴H, *J* 2.1 Гц), 2.70 кв.д (1H, C^{3*a*}H, *J* 2.1 и 6.1 Гц), 3.35-3.29 м (1H, C^{6*a*}H), 3.38 д.д (1H, C³H, *J* 5.8 и 8.5 Гц), 3.60 д.д (1H, C³H, *J* 3.4 и 8.5 Гц), 3.85 т (1H, C¹H, *J* 8.2 Гц), 3.93 т (1H, C¹H, *J* 8.2 Гц), 5.43 д.т (1H, C⁶H, *J* 2.1 и 5.5 Гц), 5.66 д.т (1H, C⁵H, *J* 2.1 и 5.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³C

$((\text{CD}_3)_2\text{CO})$, δ , м.д.: -3.32 $((\text{CH}_3)_3\text{Si})$, 41.01 (C^4), 43.69 (C^{3a}), 51.99 (C^{6a}), 73.18 (C^3), 76.91 (C^3), 128.56 (C^6), 132.43 (C^3). Масс-спектр (APCI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 183 [$(\text{M}+\text{H}^+)$] (100). Найдено, %: С, 65.70; Н, 9.78. $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{OSi}$. Вычислено, %: С, 65.93; Н, 9.89%.

(1*S*,2*R*,5*R*)-2-({[трет-Бутил(диметилсилил)]окси}метил)-5-(триметилсилил)циклопент-3-ен-1-карбальдегид **83b**, (3*aR*,6*R*,6*aS*)-6-триметилсилил-3,3*a*,6,6*a*-тетрагидро-1*H*-циклопента[с]фуран-1-ол **73b** и (3*aR*,4*R*,6*aS*)-4-триметилсилил-3,3*a*,6,6*a*-тетрагидро-1*H*-циклопента[с]фуран-1-ол **85b**. К перемешиваемой смеси 0.3 мл (3.4 ммоль) оксалилхлорида и 20 мл сухого хлористого метилена в инертной атмосфере при -78 °С прибавляли по каплям 0.53 мл (7.6 ммоль) диметилсульфоксида в 3 мл хлористого метилена и перемешивали 5 мин. К полученному раствору добавляли 0.72 г (2.3 ммоль) 1:1-смеси соединений **80b** и **81b** в 20 мл хлористого метилена и перемешивали еще 15 мин при этой температуре. После чего в реакционную массу прикапывали 1.6 мл (11.5 ммоль) триэтиламина в 5 мл хлористого метилена, поднимали температуру до 0 °С, добавляли 20 мл воды и отделяли органический слой. Водный слой экстрагировали хлористым метиленом (3x30 мл), комбинированные органические экстракты сушили над сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на SiO_2 (петролейный эфир/этилацетат, 20:1) с получением 0.24 г (34%) альдегида **83b** и 0.19 г (41%) неразделяющейся 2.15:1-смеси лактолов **85b:73b** (согласно данным ^1H NMR).

Соединение 83b. Прозрачная вязкая жидкость. $R_f = 0.4$ (петролейный эфир :

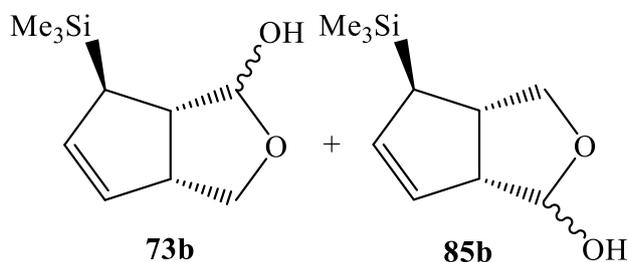


этилацетат = 20 : 1). $[\alpha]_D^{20} -80.0^\circ$ (c 0.93, CH_2Cl_2). ИК спектр, cm^{-1} : 3049, 2955, 2857, 1718 ($\text{C}=\text{O}$), 1472, 1250, 838, 776. Спектр ЯМР ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: 0.0 с (9H, $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$), 0.02 с (6H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$), 0.87 с (9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 2.36 д.т

(1H, C^5H , J 2.2 и 5.0 Гц), 2.94 д.д.д (1H, C^1H , J 3.6, 5.0 и 8.9 Гц), 3.24 д.д.д.д (1H, C^2H , J 2.2, 5.0, 6.7 и 8.9 Гц), 3.60 д.д (1H, $\text{CH}_2\text{-O}$, J 6.7 и 10.4 Гц), 3.65 д.д (1H, $\text{CH}_2\text{-O}$, J 5.0 и 10.4 Гц), 5.44 д.т (1H, C^4H , J 2.3 и 5.7 Гц), 5.72 д.т (1H, C^3H , J 2.2 и 5.7 Гц), 9.80 д (1H, CHO , J 3.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: -5.56 $((\text{CH}_3)_2\text{Si})$, -3.06 $((\text{CH}_3)_3\text{Si})$, 18.17 $((\text{CH}_3)_3\text{C})$, 25.80 $((\text{CH}_3)_3\text{C})$, 34.73 (C^5), 52.75 (C^2),

53.91 (C^1), 62.32 (CH_2O), 127.82 (C^4), 132.71 (C^4), 202.84 (CHO). Масс-спектр (APCI), m/z ($I_{отн.}$, %): 313 [$(M+H^+)$] (100). Найдено, %: С, 61.21; Н, 10.05. $C_{16}H_{32}O_2Si_2$. Вычислено, %: С, 61.42; Н, 10.23.

Смесь соединений **73b** и **85b**. Светло-коричневая вязкая жидкость. $R_f = 0.3$

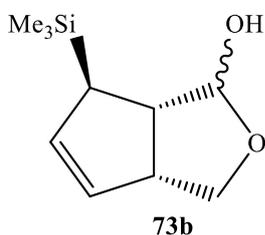


(петролейный эфир : этилацетат = 3 : 1).

ИК спектр, cm^{-1} : 3420 (O-H), 2953, 2921, 1248, 962, 837. Спектр ЯМР 1H ($(CD_3)_2CO$), δ , м.д.: -0.02 с (6.14H, $(CH_3)_3Si'$), -0.01 с (2.86H, $(CH_3)_3Si$), 1.82-

1.92 м (2H, C^6H , $C^4'H$, OH и OH'), 2.61-2.65 м (0.32H, $C^{6a}H$), 2.82-2.88 м (0.68H, $C^{3a}H$), 3.21-3.25 м (0.68H, $C^{6a}H$), 3.36-3.41 м (0.32H, $C^{3a}H$), 3.60-3.65 м (0.68H, $C^3'H$), 3.68-3.75 м (0.32H, C^3H), 3.86-3.92 м (0.32H, C^3H), 4.15-4.21 м (0.68H, $C^3'H$), 5.09 с (0.32H, C^1H), 5.19 с (0.68H, $C^1'H$), 5.38-5.41 м (0.32H, C^4H), 5.44-5.47 м (0.68H, $C^6'H$), 5.63-5.66 м (0.32H, C^5H), 5.70-5.73 м (0.68H, $C^5'H$). Спектр ЯМР ^{13}C ($(CD_3)_2CO$), δ , м.д.: -3.53 ($(CH_3)_3Si$), -3.38 ($(CH_3)_3Si'$), 40.41 (C^6), 41.09 (C^4'), 43.93 (C^{3a}), 49.83 (C^{6a}), 50.69 (C^{3a}), 58.88 (C^{6a}), 70.32 (C^3), 76.72 (C^3'), 102.57 (C^1'), 107.72 (C^1), 125.86 (C^6'), 128.47 (C^4), 132.56 (C^5), 134.15 (C^5'). Масс-спектр (APCI), m/z ($I_{отн.}$, %): 199 [$(M+H^+)$] (100). Найдено, %: С, 60.35; Н, 8.96. $C_{10}H_{18}O_2Si$. Вычислено, %: С, 60.51; Н, 9.09.

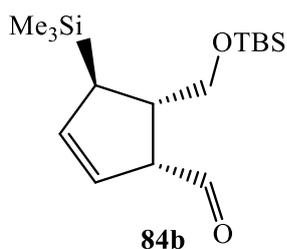
(3*a*R,6*R*,6*a*S)-6-Триметилсилил-3,3*a*,6,6*a*-тетрагидро-1*H*-циклопента[с]фуран-1-ол **73b**.



Метод А. Методика получения лактола **73b** восстановлением лактона (-)-**16** действием диизобутилалюминий гидроксида и результаты структурного анализа приведены в эксперименте к разделу 3.2.2.2.

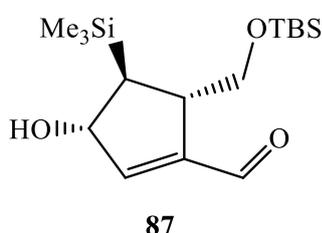
Метод Б. По методике, аналогичной получению диола **74b** гидролизом монозащищенных силиловых эфиров на ионно-обменных смолах, из 0.44 г (1.4 ммоль) альдегида **83b** получали 0.24 г (89%) лактола **73b**.

(1*R*,4*R*,5*S*)-5-({трет-Бутилдиметилсилил}окси)метил)-4-(триметилсилил)-циклопент-2-ен-1-карбальдегид **84b**. К перемешиваемому раствору 1.05 г (2.6



ммоль) реагента Десса-Мартина в 50 мл хлористого метилена при 0 °С добавляли 0.53 г (1.7 ммоль) спирта **81b** в 50 мл хлористого метилена. Температуру поднимали до комнатной и перемешивали 5 ч при этой температуре (контроль методом ТСХ), добавляли 20 мл насыщенного раствора тиосульфата натрия и перемешивали еще 30 мин. Органический слой отделяли, водную часть экстрагировали хлористым метиленом (3x50 мл). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄ и концентрировали при пониженном давлении с получением 1.1 г сырого альдегида **84b** в виде оранжевой аморфной массы, содержащего около 50% примеси продукта разложения реагента Десса-Мартина (согласно спектрам ЯМР ¹H). В дальнейших превращениях сырой альдегид использовался без дополнительной очистки. R_f = 0.6 (петролейный эфир : этилацетат = 40 : 1). ИК спектр, см⁻¹: 2954, 2855, 1723 (C=O), 1700, 1683, 1465, 1249, 1173, 838, 775. Спектр ЯМР ¹H ((CD₃)₂CO), δ, м.д.: 0.03 с (9H, (CH₃)₃Si), 0.05 с (6H, (CH₃)₂Si), 0.89 с (9H, (CH₃)₃C), 1.83 квинт. (1H, C⁴H, J 2.6 Гц), 2.73-2.79 м (1H, C⁵H), 3.45-3.50 м (1H, C¹H), 3.57 д.д (1H, CH₂-O, J 5.2 и 10.2 Гц), 3.65 д.д (1H, CH₂-O, J 8.4 и 10.0 Гц), 5.51 д.т (1H, C³H, J 2.6 и 5.7 Гц), 5.93 д.т (1H, C²H, J 2.8 и 5.7 Гц), 9.73 д (1H, CHO, J 3.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C ((CD₃)₂CO), δ, м.д.: -6.15 ((CH₃)₂Si), -3.85 ((CH₃)₃Si), 17.79 ((CH₃)₃C), 25.27 ((CH₃)₃C), 38.12 (C⁵), 45.63 (C⁴), 60.70 (C¹), 63.49 (CH₂O), 128.07 (C²), 135.93 (C³), 201.04 (CHO). C₁₆H₃₂O₂Si₂. Масс-спектр (APCI), m/z (I_{отн}, %): 313 [(M+H⁺)] (100).

(3S,4S,5S)-5-({[трет-Бутилдиметилсилил]окси}метил)-3-гидрокси-4-(триметилсилил)циклопент-1-ен-1-карбальдегид **87**. К

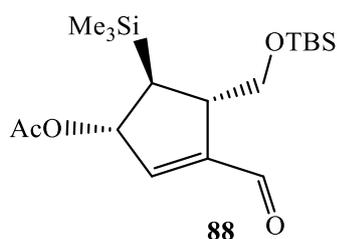


перемешиваемому раствору 0.55 г сырого альдегида **84b** (с содержанием ~50%) в 20 мл толуола при комнатной температуре добавляли 50 мг 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ена и кипятили 5 ч (контроль методом ТСХ).

Органический растворитель отгоняли, остаток концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир/этилацетат, 10:1) с получением 0.24 г (85% в расчете на спирт **81b**)

альдегида **85**. Прозрачная желтоватая маслообразная жидкость. $R_f = 0.4$ (петролейный эфир : этилацетат = 5 : 1). $[\alpha]_D^{20} +13.4^\circ$ (c 0.85, CH_2Cl_2). ИК спектр, см^{-1} : 3443 (O-H), 2955, 2930, 2857, 1686 (C=O), 1471, 1251, 1092, 837. Спектр ЯМР ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: 0.00 с (9H, $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$), 0.03 с (6H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$), 0.89 с (9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 1.29 т (1H, C^4H , J 2.7 Гц), 2.87 с (1H, OH), 2.92-2.96 м (1H, C^5H), 3.70 д.д (1H, $\text{CH}_2\text{-O}$, J 3.1 и 9.5 Гц), 3.86 д.д (1H, $\text{CH}_2\text{-O}$, J 4.7 и 9.5 Гц), 4.66 с (1H, C^3H), 6.91 с (1H, C^2H), 9.85 с (1H, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: -6.16 ($(\text{CH}_3)_2\text{Si}$), -3.94 ($(\text{CH}_3)_3\text{Si}$), 18.12 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 25.45 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 37.52 (C^4), 45.92 (C^5), 64.45 (CH_2O), 76.04 (C^3), 146.83 (C^1), 153.11 (C^2), 190.38 (CHO). Масс-спектр (APCI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 311 (100) $[\text{M-OH}]^+$. Найдено, %: C, 58.31; H, 9.75. $\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Si}_2$. Вычислено, %: C, 58.48; H, 9.82.

(1*S*,4*S*,5*S*)-4-({[трет-Бутилдиметилсилил]окси}метил)-3-формил-5-(триметилсилил)циклопент-2-ен-1-ил ацетат **88**. По методике, аналогичной получению



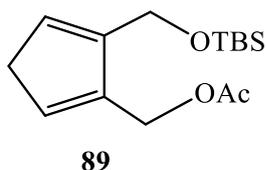
соединения **37a**, из 0.2 г (0.6 ммоль) альдегида **87** получали 0.22 г (92%) ацетата **88**. Прозрачная желтоватая маслообразная жидкость. $R_f = 0.4$ (петролейный эфир : этилацетат = 10 : 1). $[\alpha]_D^{20} +47.2^\circ$ (c 1.0, CH_2Cl_2). ИК спектр, см^{-1} : 2955, 2930, 2857, 1739 ($\text{CH}_3\text{C=O}$), 1693 (HC=O), 1252,

1237, 838, 776. Спектр ЯМР ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: 0.03 с (9H, $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$), 0.06 с (6H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$), 0.89 с (9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 1.58 т (1H, C^5H , J 3.1 Гц), 2.00 с (3H, CH_3CO), 2.93-3.01 м (1H, C^4H), 3.65 д.д (1H, $\text{CH}_2\text{-OSi}$, J 7.0 и 9.4 Гц), 3.79 д.д (1H, $\text{CH}_2\text{-OSi}$, J 3.7 и 9.5 Гц), 5.68 т (1H, C^1H , J 2.7 Гц), 6.86-6.92 м (1H, C^2H), 9.88 с (1H, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: -6.08 ($(\text{CH}_3)_2\text{Si}$), -3.91 ($(\text{CH}_3)_3\text{Si}$), 18.00 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 20.21 ($\text{CH}_3\text{C=O}$), 25.40 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 33.06 (C^5), 46.68 (C^4), 64.97 (CH_2OSi), 79.12 (C^1), 147.45 (C^3), 150.34 (C^2), 169.68 ($\text{CH}_3\text{C=O}$), 189.99 (CHO). Масс-спектр (APCI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 311 (100) $[\text{M-CH}_3\text{COO}]^+$. Найдено, %: C, 58.15; H, 9.08. $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{O}_4\text{Si}_2$. Вычислено, %: C, 58.33; H, 9.25.

[5-({[трет-Бутилдиметилсилил]окси}метил)циклопента-1,4-диен-1-ил]-метил ацетат **89**, [2-({[трет-бутилдиметилсилил]окси}метил)циклопента-1,4-диен-1-ил]метил ацетат **90** и [2-({[трет-бутилдиметилсилил]окси}метил)-

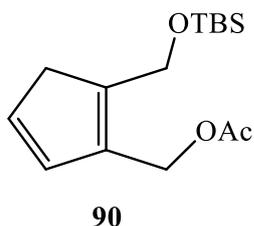
циклопента-1,3-диен-1-ил]метил ацетат **91**. К перемешиваемому раствору 0.15 г (0.45 ммоль) альдегида **87** и 15 мл абсолютного метанола при 0 °С добавляли 35 мг (0.92 ммоль) борогидрида натрия и полученную смесь перемешивали 15 мин (контроль методом ТСХ). Органический растворитель отгоняли, к остатку добавляли 5 мл воды и экстрагировали этилацетатом (3x10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над MgSO₄, концентрировали при пониженном давлении и к полученной сырой смеси без выделения добавляли 4 мл 1:3-смеси уксусный ангидрид/пиридин и перемешивали при комнатной температуре 2 ч (контроль методом ТСХ). Органический растворитель отгоняли, остаток концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир/этилацетат, 20:1) с получением 0.1 г (79%) 1.5:1.1:1-смеси (согласно ЯМР ¹H) изомерных соединений **89+90+91**. Прозрачная желтоватая маслообразная жидкость. R_f = 0.7 (петролейный эфир : этилацетат = 10 : 1). ИК спектр, см⁻¹: 2955, 2930, 2857, 1743 (CH₃C=O), 1472, 1375, 1249, 1232, 1086, 838, 776. Масс-спектр (APCI), m/z (I_{отн.}, %): 283 (100) [M+H]⁺, 223 (80) [M-CH₃COO]⁺. Найдено, %: С, 63.60; Н, 9.17. C₁₅H₂₆O₃Si. Вычислено, %: С, 63.79; Н, 9.28.

Соединение 89. Спектр ЯМР ¹H ((CD₃)₂CO), δ, м.д.: 0.08 с (6H, (CH₃)₂Si), 0.89 с (9H, (CH₃)₃C), 2.03 с (3H, CH₃CO), 2.90-2.94 м (2H, C³H), 4.52-4.55 м (2H,



CH₂OSi), 4.89-4.91 м (2H, CH₂OAc), 6.25-6.28 м (1H, C⁴H), 6.32-6.36 м (1H, C²H). Спектр ЯМР ¹³C ((CD₃)₂CO), δ, м.д.: -6.09 ((CH₃)₂Si), 17.93 ((CH₃)₃C), 19.88 (CH₃C=O), 25.35 ((CH₃)₃C), 39.08 (C³), 60.06 (CH₂OSi), 60.68 (CH₂OAc), 128.76 (C⁴), 131.20 (C²), 135.28 (C¹), 142.38 (C⁵), 169.82 (CH₃C=O).

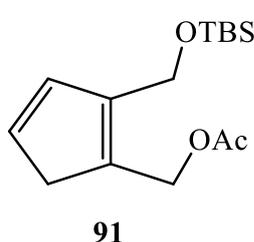
Соединение 90. Спектр ЯМР ¹H ((CD₃)₂CO), δ, м.д.: 0.08 с (6H, (CH₃)₂Si), 0.89 с (9H, (CH₃)₃C), 2.01 с (3H, CH₃CO), 3.08-3.10 м (2H, C³H),



4.58-4.59 уш.с (2H, CH₂OSi), 4.85-4.87 уш.с (2H, CH₂OAc), 6.32-6.36 м (1H, C⁴H), 6.42-6.45 м (1H, C⁵H). Спектр ЯМР ¹³C ((CD₃)₂CO), δ, м.д.: -6.09 ((CH₃)₂Si), 17.93 ((CH₃)₃C), 19.83

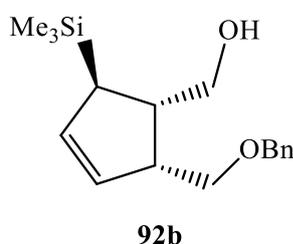
($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{C}=\text{O}$), 25.35 ($(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_3\text{C}$), 42.63 (C^3), 58.57 (CH_2OSi), 58.79 (CH_2OAc), 132.74 (C^4), 133.31 (C^5), 134.97 (C^1), 148.51 (C^5), 170.03 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$).

Соединение 91. Спектр ЯМР ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: 0.08 с (6H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$), 0.89 с (9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 2.00 с (3H, CH_3CO), 3.06-3.08 м (2H, C^5H), 4.55-4.57 м (2H, CH_2OSi), 4.89-4.91 м (2H, CH_2OAc), 6.37-6.40 м (1H, C^4H), 6.51-6.53 м (1H, C^3H). Спектр ЯМР ^{13}C ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: -6.09 ($(\text{CH}_3)_2\text{Si}$), 17.93 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 19.83 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 25.35 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 43.16 (C^5), 58.48 (CH_2OSi), 59.06 (CH_2OAc), 131.20 (C^4), 133.44 (C^3), 144.73 (C^1), 145.74 (C^2), 171.91 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$).



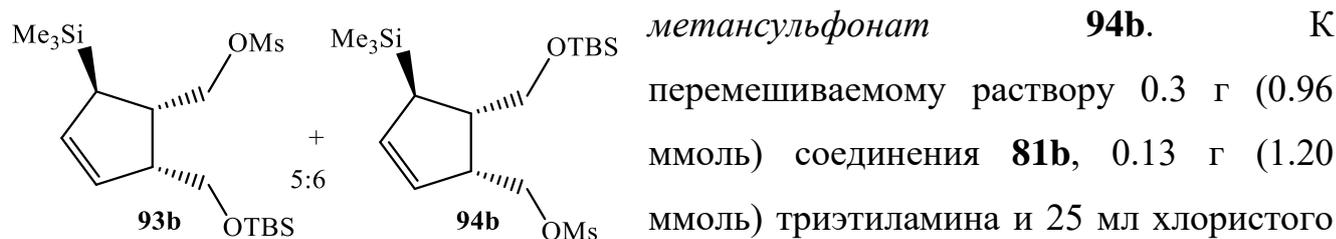
[(1S,2R,5R)-2-[(Бензилокси)метил]-5-(триметилсилил)циклопент-3-ен-1-ил]метанол 92b. К перемешиваемому раствору 0.24 г (0.76 ммоль) монозащищенного диола **81b** в 20 мл абсолютного тетрагидрофурана в атмосфере аргона при 0 °С добавляли 56 мг (2.0 ммоль) NaH. Полученную смесь перемешивали 10 мин до прекращения газовой выделения, после этого добавляли 0.19 г (2.0 ммоль) бензилхлорида и далее перемешивали при кипячении 20 ч. После этого смесь охлаждали, добавляли 5 мл насыщенного раствора хлорида аммония, отделяли органический слой, а водную фазу экстрагировали этилацетатом (3x10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом магния, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на SiO_2 (петролейный эфир/этилацетат, 20:1) с получением 0.88 г (40%) соединения **92b** и к 0.11 г (48%) исходного моноэфира **81b**.

Соединение 92b. Прозрачная вязкая жидкость. $R_f = 0.3$ (петролейный эфир : этилацетат = 10 : 1). $[\alpha]_D^{20} +83^\circ$ (с 1.12, CH_2Cl_2). ИК спектр, см^{-1} : 3332 (O-H), 2953, 2853, 1471, 1464, 1251, 1057, 839, 828, 769. Спектр ЯМР ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: 0.0 с (9H, $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$), 1.80 д.т (1H, C^5H , J 2.5 и 4.8 Гц), 2.44-2.51 м (1H, C^1H), 3.03-3.10 м (1H, C^2H), 3.38 д.т (1H, $\text{CH}_2\text{-OBn}$, J 6.9 и 13.2 Гц), 3.49 д.д (1H, $\text{CH}_2\text{-OH}$, J 5.8 и 9.4 Гц), 3.56-3.66 м (3H, $\text{CH}_2\text{-OBn}$, $\text{CH}_2\text{-OH}$ и OH), 4.52 с (2H, $\text{CH}_2\text{-Ph}$), 5.48 д.т (1H, C^3H , J 2.3 и 5.5 Гц), 5.70 д.т (1H, C^4H , J 2.4 и 5.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: -3.66 ($(\text{CH}_3)_3\text{Si}$), 37.66 (C^5), 44.31 (C^1), 48.00



(C²), 62.53 (CH₂OH), 70.06 (CH₂-Ph), 72.78 (CH₂-OBn), 127.41, 127.62 (Ph), 128.03 (C³), 128.20 (Ph), 132.42 (C⁴), 138.56 (Ph). Масс-спектр (APCI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 291 [(M+H⁺)] (100). Найдено, %: С, 70.11; Н, 8.86. C₁₇H₂₆O₂Si. Вычислено, %: С, 70.29; Н, 9.02.

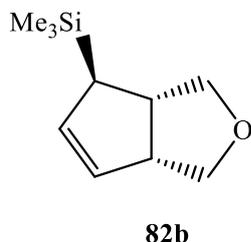
[(1S,2R,5R)-2-{{(трет-Бутилдиметилсилил)окси}метил}-5-(триметилсилил)циклопент-3-ен-1-ил]метил метансульфонат **93b** и [(1R,4R,5S)-5-{{(трет-бутилдиметилсилил)окси}метил}-4-(триметилсилил)циклопент-2-ен-1-ил]метил



перемешиваемому раствору 0.3 г (0.96 ммоль) соединения **81b**, 0.13 г (1.20 ммоль) триэтиламина и 25 мл хлористого метилена при 0 °С добавляли 0.12 г (1.0 ммоль) метансульфонилхлорида. Реакционную массу перемешивали 30 мин (контроль методом ТСХ), концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир/этилацетат, 10:1) с получением 0.34 г (95%) 5:6-смеси (согласно данным ЯМР ¹H) соединений **93b** и **94b**. Прозрачная маслообразная жидкость. R_f = 0.45 (петролейный эфир : этилацетат = 10 : 1). ИК спектр, см⁻¹: 2954, 2929, 2857, 1472, 1359, 1249, 1177, 1085, 949, 834, 776. Спектр ЯМР ¹H ((CD₃)₂CO), δ, м.д.: 0.01 с (4.9H, (CH₃)₃Si), 0.02 с (4.1H, (CH₃)₃Si'), 0.06 с (3.3H, (CH₃)₂Si), 0.07 с (2.7H, (CH₃)₂Si'), 0.89 с (4.1H, (CH₃)₃C'), 0.90 с (4.9H, (CH₃)₃C), 1.82-1.86 м (0.45H, C⁵'H), 1.87-1.91 м (0.55H, C⁴H), 2.50-2.56 м (1H, C¹'H и C⁵H), 3.06 с (1.64H, CH₃-SO₂), 3.07 с (1.36H, CH₃-SO₂'), 3.08-3.15 м (1H, C²'H и C¹H), 3.48 д.д (0.45H, CH₂-OSi', J 6.3 и 10.7 Гц), 3.55 д.д (0.55H, CH₂-OSi, J 6.5 и 10.1 Гц), 3.59 д.д (0.45H, CH₂-OSi', J 7.9 и 10.7 Гц), 3.68 д.д (0.55H, CH₂-OSi, J 7.2 и 10.0 Гц), 4.50 т.д (1H, CH₂-OSO₂ и CH₂-OSO₂', J 2.7 и 9.4 Гц), 4.50 т.д (1H, CH₂-OSO₂ и CH₂-OSO₂', J 6.1 и 9.7 Гц), 5.53-5.57 м (1H, C²H и C³'H), 5.77-5.83 м (1H, C³H и C⁴'H). Спектр ЯМР ¹³C ((CD₃)₂CO), δ, м.д.: -6.12 ((CH₃)₂Si, (CH₃)₂Si'), -3.64 ((CH₃)₃Si'), -3.60 ((CH₃)₃Si), 17.78 ((CH₃)₃C'), 17.86 ((CH₃)₃C), 25.35 ((CH₃)₃C'), 25.45 ((CH₃)₃C), 36.09 (CH₃-SO₂'), 36.15 (CH₃-SO₂), 38.24 (C⁵'), 38.32 (C⁴), 43.60 (C¹'), 43.66 (C⁵), 47.33 (C²'), 47.37 (C¹), 62.30 (CH₂OSi'), 63.35 (CH₂OSi), 70.83

(CH₂OSO₂), 70.97 (CH₂OSO₂''), 126.40 (C²), 126.60 (C^{3''}), 133.66 (C³), 133.71 (C^{4''}). Масс-спектр (APCI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 393 [(M+H⁺)] (100). Найдено, %: С, 51.87; Н, 9.09; S, 7.82. C₁₇H₃₆O₄SSi₂. Вычислено, %: С, 52.00; Н, 9.24; S, 8.16.

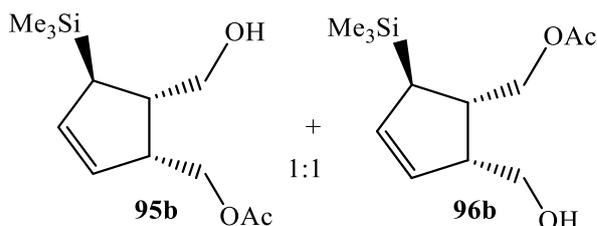
Триметил[(3aS,4R,6aR)-3,3a,4,6a-тетрагидро-1H-циклопента[с]фуран-4-ил]силан 82b. К перемешиваемому раствору 0.15 г (0.38 ммоль) смеси соединений



93b+94b в 15 мл тетрагидрофурана прибавляли 0.2 мл 1М раствора тетрабутиламмоний фторида и перемешивали 4 ч при комнатной температуре (контроль методом ТСХ). После этого органический растворитель упаривали, остаток очищали колоночной хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир/этилацетат, 5:1) с получением 60 мг (90%) соединения **82b**. Прозрачная маслообразная жидкость. $R_f = 0.5$ (петролейный эфир : этилацетат = 5 : 1). $[\alpha]_D^{20} - 119.6^\circ$ (c 0.8, CH₂Cl₂). ИК спектр, см⁻¹: 2954, 2927, 2848, 1248, 1085, 1063, 1046, 973, 957, 921, 839, 746, 698. Спектр ЯМР ¹H ((CD₃)₂CO), δ , м.д.: -0.01 с (9H, (CH₃)₃Si), 1.74 квинт. (1H, C⁴H, J 2.1 Гц), 2.70 кв.д (1H, C^{3a}H, J 2.1 и 6.1 Гц), 3.29-3.35 м (1H, C^{6a}H), 3.38 д.д (1H, C³H, J 5.8 и 8.5 Гц), 3.60 д.д (1H, C³H, J 3.4 и 8.5 Гц), 3.85 т (1H, C¹H, J 7.6 Гц), 3.93 т (1H, C¹H, J 7.9 Гц), 5.43 д.т (1H, C⁶H, J 2.1 и 5.5 Гц), 5.66 д.т (1H, C⁵H, J 2.1 и 5.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³C ((CD₃)₂CO), δ , м.д.: -3.32 ((CH₃)₃Si), 41.01 (C⁴), 43.69 (C^{3a}), 51.99 (C^{6a}), 73.18 (C³), 76.91 (C¹), 128.56 (C⁵), 132.43 (C⁶). Масс-спектр (APCI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 183 [(M+H⁺)] (100). Найдено, %: С, 65.61; Н, 9.72. C₁₀H₁₈OSi. Вычислено, %: С, 65.87; Н, 9.95.

[5-(Гидроксиметил)-4-(триметилсилил)циклопент-2-ен-1-ил]метил ацетат 95b и *[2-(гидроксиметил)-5-(триметилсилил)циклопент-3-ен-1-ил]метил ацетат 96b*.

К раствору 0.22 г (0.7 ммоль) соединения **81b** в 3 мл пиридина при



комнатной температуре добавляли 1 мл уксусного ангидрида, перемешивали 3 ч (контроль методом ТСХ) и концентрировали при пониженном давлении. Полученную сырую смесь региоизомерных диэфиров растворяли в 20 мл тетрагидрофурана, добавляли 0.2 мл 1М раствора тетрабутиламмоний фторида

и перемешивали 5 ч (контроль методом ТСХ), концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир/этилацетат, 2:1) с получением 0.22 г (87%) 1:1-смеси (согласно данным ЯМР ¹H) соединений **95b** и **96b**. Бесцветная маслообразная жидкость. R_f = 0.6 (петролейный эфир : этилацетат = 20 : 1). ИК-спектр, ν, см⁻¹ (жидкая плёнка): 3459 (O-H), 2952, 2855, 1741 (C=O), 1248, 1096, 833, 771. Спектр ЯМР ¹H ((CD₃)₂CO), δ, м.д.: 0.00 с (9H, (CH₃)₃Si и CH₃)₃Si'), 2.10 с (3H, CH₃CO и CH₃CO'), 2.15-2.25 м (0.5H, C⁴H), 2.35-2.50 м (0.5H, C⁵H), 2.50-2.75 м (0.5H, C²H), 2.88-2.99 м (1H, C¹H и C⁵H), 3.00-3.15 м (0.5H, C¹H), 3.60-3.85 м (3H, CH₂OH и CH₂OH'), 4.00-4.20 м (1H, CH₂OAc и CH₂OAc'), 4.20-4.35 м (1H, CH₂OAc и CH₂OAc'), 5.60-5.78 м (1H, C⁴H и C³H), 5.78-6.00 м (1H, C³H и C²H). Спектр ЯМР ¹³C ((CD₃)₂CO), δ, м.д.: -3.60 ((CH₃)₃Si'), -3.57 ((CH₃)₃Si), 21.02 (CH₃-CO'), 21.07 (CH₃-CO), 38.01 (C⁵), 39.28 (C⁴), 40.11 (C⁵), 43.89 (C¹), 46.72 (C²), 50.28 (C¹), 62.35 (CH₂OH), 63.79 (CH₂OH'), 64.14 (CH₂OAc'), 65.72 (CH₂OAc), 126.95 (C²), 127.14 (C³), 133.46 (C³), 133.60 (C⁴), 170.83 (C=O'), 170.91 (C=O). Масс-спектр (APCI), m/z (I_{отн}, %): 243 [(M+H⁺)] (100). Найдено, %: C, 58.95; H, 9.05. C₁₂H₂₂O₃Si. Вычислено, %: C, 59.46; H, 9.15.

(1S,2R,5R)-2-({трет-Бутил(диметил)силил}окси)метил)-5-(триметил-силил)циклопент-3-ен-1-карбальдегид **83b** и (1R,4R,5S)-5-(((трет-бутилдиметил-силил)окси)метил)-4-(триметилсилил)циклопент-2-ен-1-карбальдегид **84b**.

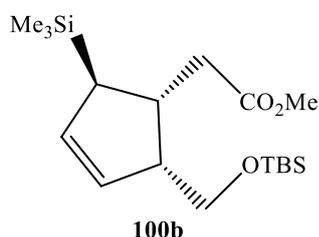
Общая методика получения 83b и 84b. К раствору 0.29 мл (3.4 ммоль) оксалилхлорида в 15 мл хлористого метилена, охлажденного до -70 °С, в атмосфере аргона прибавляли по каплям 0.53 мл (7.6 ммоль) диметилсульфоксида и перемешивали 5 мин. К полученному раствору добавляли 0.72 г (2.3 ммоль) монозащищенного спирта **80b** (**81b**) в 20 мл хлористого метилена. После перемешивания в течение 15 мин при этой температуре к реакционной массе прикапывали 1.6 мл (11.5 ммоль) триэтиламина, температуру поднимали до комнатной, добавляли 20 мл воды и отделяли органический слой. Водный слой экстрагировали хлористым метиленом (3x30мл), комбинированные органические экстракты сушили над сульфатом магния и концентрировали при пониженном

давлении. Полученный сырой альдегид **83b** (**84b**) далее использовался без дополнительной очистки.

трет-Бутил(((1R,4R,5S)-5-(Z,E)-2-метоксивинил)-4-(триметилсилил)циклопент-2-ен-1-ил)метокси)диметилсилан **97b**. Полученный после окисления по Сверну 0.72 г (2.3 ммоль) монозащищенного диола **80b** сырой альдегид **83b** без выделения вводили в реакцию с илидом полученным в среде абсолютного толуола из 1.57 г (4.6 ммоль) метоксиметилидентрифенилфосфоний хлорида и 4.1 мл 1М раствора NaHMDS при 0 °С. Полученную смесь выдерживали 1 ч при перемешивании в атмосфере аргона при комнатной температуре (контроль методом ТСХ) и прибавляли 10 мл насыщенного раствора хлорида аммония. Полученную массу фильтровали, органический слой отделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом (3x20 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом магния, концентрировали при пониженном давлении и очищали хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир/этилацетат, 2:1) с получением 0.63 г (81% в расчете на диол **80b**) енолэфира **97b** в виде бесцветной маслообразной смеси *E*- и *Z*-изомеров в соотношении 5:1.

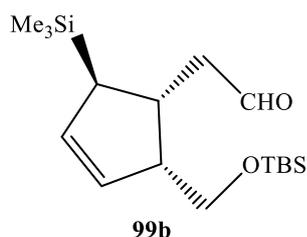
Соединение (E)-97b – основной изомер. R_f = 0.5 (петролейный эфир : этилацетат = 40 : 1). ИК спектр, см⁻¹: 3057, 2955, 2856, 1436, 1248, 1193, 1119, 836, 720. Спектр ЯМР ¹H ((CD₃)₂CO), δ, м.д.: -0.01 с (9H, (CH₃)₃Si), 0.03 с (6H, (CH₃)₂Si), 0.88 с (9H, (CH₃)₃C), 1.90 т.д (1H, C⁴H, J 2.5 и 4.8 Гц), 2.71-2.77 м (1H, C¹H), 2.85-2.89 м (1H, C⁵H), 3.46 с (3H, CH₃), 3.56 д.д (1H, CH₂-O, J 2.2 и 9.6 Гц), 3.66 д.д (1H, CH₂-O, J 5.6 и 9.8 Гц), 4.83 д.д (1H, CH=CHOMe, J 10.2 и 12.6 Гц), 5.59 д.т (1H, C²H, J 2.1, 5.6 Гц), 5.73 д.т (1H, C³H, J 2.6 и 5.8 Гц), 6.36 д (1H, CH=CHOMe, J 12.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C ((CD₃)₂CO), δ, м.д.: -6.0 ((CH₃)₂Si), -3.59 ((CH₃)₃Si), 17.88 ((CH₃)₃C), 25.39 ((CH₃)₃C), 41.12 (C⁴), 43.39 (C⁵), 52.31 (C¹), 55.03 (CH₃), 63.65 (CH₂O), 104.62 (CH=CHOMe), 131.78 (C³), 133.43 (C²), 146.83 (CH=CHOMe). Масс-спектр (APCI), m/z (I_{отн.}, %): 341 [(M+H⁺)] (100). Найдено, %: C, 63.23; H, 10.35. C₁₈H₃₆O₂Si₂. Вычислено, %: C, 63.42; H, 10.57.

Метилловый эфир 2-[(1R,2R,5R)-2-[[трет-бутилдиметилсилил]окси]метил]-5-(триметилсилил)циклопент-3-ен-1-ил]уксусной кислоты **100b**. К



суспензии 0.27 г (1.25 ммоль) пиридинийхлорхромата в 30 мл хлористого метилена при перемешивании прибавляли раствор 0.28 г (0.83 ммоль) енолэфира **97b** в 10 мл CH_2Cl_2 при комнатной температуре. Реакционную массу перемешивали 8 ч (контроль методом ТСХ), смесь фильтровали от неорганического осадка, осадок промывали хлористым метиленом, фильтрат упаривали и остаток очищали колоночной хроматографией на SiO_2 (петролейный эфир/этилацетат, 20:1) с получением 0.21 г (72%) метилового эфира **100b**. Прозрачная маслообразная жидкость. $R_f = 0.5$ (петролейный эфир : этилацетат = 20 : 1). $[\alpha]_D^{20} +141.0^\circ$ (с 1.0, CH_2Cl_2). ИК спектр, cm^{-1} : 2954, 2857, 1739 (C=O), 1249, 1094, 837, 775. Спектр ЯМР ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: 0.0 с (9H, $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$), 0.13 с (6H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$), 0.90 с (9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 1.70 квинт. (1H, C^5H , J 2.6 Гц), 2.23 д.д (1H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$, J 9.5 и 14.9 Гц), 2.59 д.д (1H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$, J 5.6 и 15.0 Гц), 2.73-2.79 м (1H, C^1H), 2.88-2.94 м (1H, C^2H), 3.60 с (3H, CH_3), 3.63 д.д (1H, $\text{CH}_2\text{-O}$, J 7.8 и 10.3 Гц), 3.70 д.д (1H, $\text{CH}_2\text{-O}$, J 6.2 и 10.2 Гц), 5.45 д.т (1H, C^3H , J 2.0 и 5.7 Гц), 5.73 д.т (1H, C^4H , J 2.6 и 5.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: -6.11 ($(\text{CH}_3)_2\text{Si}$), -3.55 ($(\text{CH}_3)_3\text{Si}$), 17.86 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 25.35 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 35.29 ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$), 37.99 (C^1), 41.54 (C^5 и C^2), 50.62 (CH_3), 62.42 (CH_2O), 127.38 (C^3), 132.15 (C^4), 173.12 (C=O). Масс-спектр (APCI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 357 [$(M+H)^+$] (100). Найдено, %: C, 60.34; H, 9.95. $\text{C}_{18}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{Si}_2$. Вычислено, %: C, 60.57; H, 10.09.

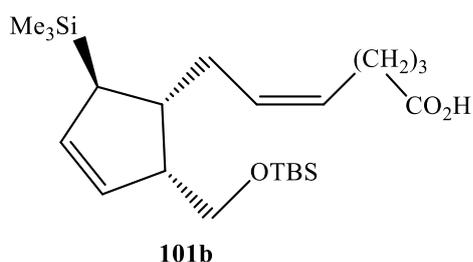
2-[(1R,2R,5R)-2-[[трет-Бутилдиметилсилил]окси]метил]-5-(триметил-силил)циклопент-3-ен-1-ил]ацетальдегид **99b**. К перемешиваемому раствору 0.5 г



(1.4 ммоль) соединения **100b** в 30 мл абсолютного хлористого метилена в атмосфере аргона при -78°C по каплям прибавляли 0.6 мл 75%-ного ДИБАГ в 10 мл сухого гексана. После перемешивания в течение часа (контроль методом ТСХ) прибавляли 10 мл насыщенного раствора хлорида аммония и поднимали температуру до комнатной. Полученную массу

фильтровали, органический слой отделяли, водную фазу экстрагировали хлористым метилом (3x30 мл), объединенные органические экстракты сушили над сульфатом магния, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир/этилацетат, 10:1) с получением 0.45 г (95%) альдегида **99b**. Прозрачная маслообразная жидкость. $R_f = 0.3$ (петролейный эфир : этилацетат = 10 : 1). $[\alpha]_D^{20} +32.0^\circ$ (с 0.85, CH₂Cl₂). ИК спектр, см⁻¹: 2954, 2857, 1727 (C=O), 1471, 1250, 1092, 836, 776. Спектр ЯМР ¹H ((CD₃)₂CO), δ , м.д.: 0.02 с (9H, (CH₃)₃Si), 0.13 с (6H, (CH₃)₂Si), 0.95 с (9H, (CH₃)₃C), 1.67-1.71 м (1H, C⁵H), 2.40 д.д (1H, CH₂CHO, J 2.2 и 7.6 Гц), 2.70 д.д (1H, CH₂CHO, J 6.5 и 16.5 Гц), 2.82-2.89 м (1H, C¹H), 2.90-2.97 м (1H, C²H), 3.61 д.д (1H, J 2.4 и 10.3 Гц, CH₂-O), 3.65 д.д (1H, CH₂-O, J 4.6 и 10.4 Гц), 5.48 д.т (1H, C³H, J 2.0 и 5.8 Гц), 5.73 д.т (1H, C⁴H, J 2.3 и 5.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³C ((CD₃)₂CO), δ , м.д.: -6.13 ((CH₃)₂Si), -3.48 ((CH₃)₃Si), 17.87 ((CH₃)₃C), 25.35 ((CH₃)₃C), 35.52 (C¹), 41.45 (C⁵), 45.25 (CH₂CHO), 50.51 (C²), 62.46 (CH₂O), 127.74 (C³), 132.34 (C⁴), 202.04 (C=O). Масс-спектр (APCI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 327 [(M+H⁺)] (100). Найдено, %: C, 62.28; H, 10.22. C₁₇H₃₄O₂Si₂. Вычислено, %: C, 62.46; H, 10.41.

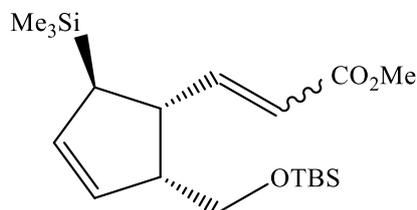
(Z)-7-[(1R,2R,5R)-2-[[трет-Бутилдиметилсилил)окси]метил]-5-(триметилсилил)циклопент-3-ен-1-ил]гепт-5-еновая кислота **101b**. К перемешиваемому в инертной атмосфере, охлаждаемому смесью льда с водой, раствору 0.65 г (1.46 ммоль) трифенилфосфониевой соли 5-бромпентановой кислоты в 30 мл абсолютного тетрагидрофурана прибавляли 2.9 мл 1М раствора NaHMDS в тетрагидрофуране и выдерживали 30 мин. К полученному раствору насыщенного оранжевого цвета прибавляли 0.12 г (0.37 ммоль) альдегида **99b** в 5 мл абсолютного тетрагидрофурана, выдерживали при перемешивании еще 30 мин (контроль методом ТСХ) и прибавляли 10 мл насыщенного раствора хлорида аммония. Полученную массу фильтровали, органический слой отделяли, водную фазу экстрагировали этилацетатом 3x20 мл, объединенные органические экстракты сушили над сульфатом магния, концентрировали при пониженном



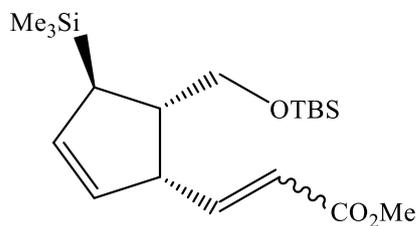
давлении и очищали колоночной хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир/этилацетат, 5:1) с получением 0.14 г (94%) соединения **101b** в виде *Z*-изомера. Прозрачная желтоватая вязкая жидкость. R_f = 0.5 (петролейный эфир : этилацетат = 3 : 1). $[\alpha]_D^{20} +100^\circ$ (с 1.25, CH₂Cl₂). ИК спектр, см⁻¹: 2954, 2856, 1710 (C=O), 1248, 1095, 836, 774. Спектр ЯМР ¹H ((CD₃)₂CO), δ, м.д.: 0.02 с (9H, (CH₃)₃Si), 0.05 с (6H, (CH₃)₂Si), 0.92 с (9H, (CH₃)₃C), 1.65-1.73 м (3H, 2C^{3'}H и C⁵H), 1.96-2.14 м (4H, 2C^{4'}H и 2C^{7'}H), 2.26-2.31 м (1H, C¹H), 2.35 т (2H, C^{2'}H, J 7.6 Гц), 2.82-2.89 м (1H, C²H), 3.62 д.д (1H, CH₂-O, J 7.2 и 9.8 Гц), 3.68 д.д (1H, CH₂-O, J 7.8 и 9.8 Гц), 5.31-5.40 м (2H, C^{5'}H и C^{6'}H), 5.67 д.т (1H, C³H, J 1.9 и 5.7 Гц), 5.73 д.т (1H, C⁴H, J 2.6 и 5.7 Гц), 10.4-11.4 холм (1H, COOH). Спектр ЯМР ¹³C ((CD₃)₂CO), δ, м.д.: -5.27 ((CH₃)₂Si), -2.69 ((CH₃)₃Si), 18.32 ((CH₃)₃C), 24.60 (C^{3'}), 25.97 ((CH₃)₃C), 26.74 (C^{4'}), 27.95 (C^{2'}), 33.45 (C^{7'}), 41.19 (C¹), 41.32 (C⁵), 51.08 (C²), 63.15 (CH₂O), 127.73 (C³), 129.20 (C^{5'}), 130.82 (C^{6'}), 132.25 (C⁴), 179.59 (C=O). Масс-спектр (APCI), m/z (I_{отн}, %): 409 [(M-H⁺)] (100). Найдено, %: C, 64.01; H, 9.98. C₂₂H₄₂O₃Si₂. Вычислено, %: C, 64.28; H, 10.23.

Метилловый эфир (2E,Z)-3-[(1R,2R,5R)-2-([трет-бутил(диметил)силил]окси)метил)-5-(триметилсилил)циклопент-3-ен-1-ил]проп-3-еновой кислоты (E,Z)-103b и *метилловый эфир (E,Z)-3-[(1R,4R,5S)-4-триметилсилил-5-([трет-бутил(диметил)силил]окси)метил)циклопент-2-ен-1-ил]проп-2-еновой кислоты (E,Z)-104b*.

Общая методика получения 103b и 104b. К раствору 0.29 мл (3.4 ммоль)



(*Z,E*)-**103b**
Z:E=1:9



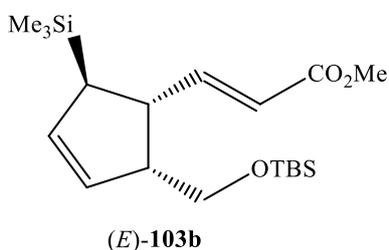
(*Z,E*)-**104b**
Z:E=1:9

оксалил хлорида в 15 мл хлористого метилена при -78 °С, в атмосфере аргона, добавляли раствор 0.53 мл (7.6 ммоль) диметилсульфоксида в 15

мл хлористого метилена. Полученную смесь перемешивали при той же температуре в течение 5 мин, а затем, прикапывали раствор 0.72 г (2.3 ммоль) спирта **80b** (**81b**) в 20 мл хлористого метилена. Смесь перемешивали 15 мин,

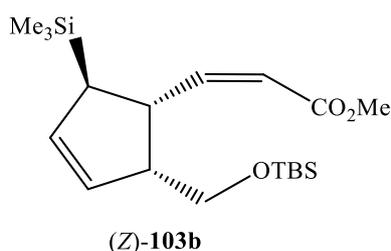
прикапывали 1.6 мл (11.5 ммоль) триэтиламина и, затем, поднимали температуру реакции до комнатной. Прибавляли 20 мл воды, органический слой отделяли, водный экстрагировали хлористым метиленом (3x30 мл), объединенные экстракты сушили над сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Полученный альдегид **83b** (**84b**) без предварительной очистки растворяли в 10 мл абсолютного тетрагидрофурана и прикапывали к предварительно подготовленной в атмосфере аргона при 0 °С суспензии 0.12 г (3 ммоль) NaH (60% в минеральном масле) и 0.61 г (3.5 ммоль) фосфоната укуснометилового эфира в 15 мл абсолютного тетрагидрофурана. Полученную смесь перемешивали 1 ч и, затем, обрабатывали 10 мл насыщенного раствора NH₄Cl. Раствор фильтровали, растворитель упаривали, водный слой экстрагировали этилацетатом (3x20 мл), объединенные экстракты сушили над сульфатом магния, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир/этилацетат, 20:1) с получением продуктов (*E*)-**103b** (*E*)-**104b**) и (*Z*)-**103b** (*Z*)-**104b**).

Соединение (E)-103b. Выход 0.26 г (72%). Прозрачная желтоватая вязкая



жидкость. $R_f = 0.35$ (петролейный эфир : этилацетат = 20 : 1). $[\alpha]_D^{20} -219.3^\circ$ (c 1.2, CH₂Cl₂). ИК спектр, см⁻¹: 3047, 2947, 2857, 1734 (C=O), 1717, 1260, 1100, 859, 774. Спектр ЯМР ¹H ((CD₃)₂CO), δ , м.д.: 0.01 с (9H, (CH₃)₃Si), 0.03 с (6H, (CH₃)₂Si), 0.88 с (9H, (CH₃)₃C), 1.90 д.т (1H, C⁵H, J 1.7 и 4.3 Гц), 2.95-3.01 м (1H, C²H), 3.14 т.д (1H, C¹H, J 4.3 и 9.1 Гц), 3.58 д.д (1H, CH₂-O, J 2.2 и 6.8 Гц), 3.58 д.д (1H, CH₂-O, J 2.7 и 15.1 Гц), 3.65 с (3H, CH₃), 5.56 д.т (1H, C⁴H, J 2.2 и 5.7 Гц), 5.77 д.т (1H, C³H, J 2.5 и 5.8 Гц), 5.83 д.д (1H, CH=CHCO₂Me, J 0.5 и 15.5 Гц), 7.04 д.д (1H, CH=CHCO₂Me, J 10.0 и 15.4 Гц). Спектр ЯМР ¹³C ((CD₃)₂CO), δ , м.д.: -5.29 ((CH₃)₂Si), -2.66 ((CH₃)₃Si), 18.73 ((CH₃)₃C), 26.26 ((CH₃)₃C), 42.20 (C⁵), 45.78 (C¹), 51.37 (C²), 53.81 (CH₃), 63.72 (CH₂O), 120.67 (CH=CHCO₂Me), 129.07 (C³), 132.91 (C⁴), 151.76 (CH=CHCO₂Me), 167.10 (C=O). Масс-спектр (APCI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 369 [(M+H⁺)] (100). Найдено, %: C, 61.73; H, 9.55. C₁₉H₃₆O₃Si₂. Вычислено, %: C, 61.85; H, 9.77.

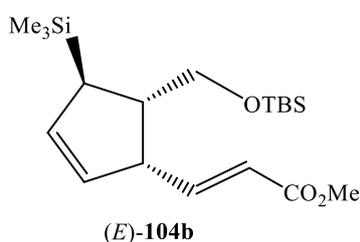
Соединение (Z)-103b. Выход 0.03 г (8%). Прозрачная желтоватая вязкая



жидкость. $R_f = 0.45$ (петролейный эфир : этилацетат = 20 : 1). $[\alpha]_D^{20} -42.0^\circ$ (c 1.12, CH_2Cl_2). ИК спектр, cm^{-1} : 2954, 2857, 1725 (C=O), 1638, 1249, 1172, 838, 775. Спектр ЯМР ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: 0.01 с (9H, $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$), 0.04 с (6H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$), 0.87 с (9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$),

1.79 д.т (1H, C^5H , J 2.1 и 4.7 Гц), 2.95-3.02 м (1H, C^2H), 3.58 д.д (1H, $\text{CH}_2\text{-O}$, J 6.8 и 10.0 Гц), 3.61 д.д (1H, $\text{CH}_2\text{-O}$, J 5.8 и 10.0 Гц), 3.66 с (3H, CH_3), 4.40 т.д.д (1H, C^1H , J 0.7, 4.6 и 8.8 Гц), 5.61 д.т (1H, C^4H , J 2.3 и 5.6 Гц), 5.72 д.д (1H, $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{Me}$, J 0.7 и 11.5 Гц), 5.76 д.т (1H, C^3H , J 2.4 и 5.6 Гц), 6.37 т (1H, $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{Me}$, J 11.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: -5.24 ($(\text{CH}_3)_2\text{Si}$), -2.72 ($(\text{CH}_3)_3\text{Si}$), 18.72 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 26.22 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 40.67 (C^5), 43.30 (C^1), 51.13 (C^2), 53.43 (CH_3), 63.98 (CH_2O), 118.46 ($\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{Me}$), 129.62 (C^3), 132.79 (C^4), 153.19 ($\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{Me}$), 167.03 (C=O). Масс-спектр (APCI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 369 [$(\text{M}+\text{H}^+)$] (100). Найдено, %: C, 61.65; H, 9.58. $\text{C}_{19}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{Si}_2$. Вычислено, %: C, 61.85; H, 9.77.

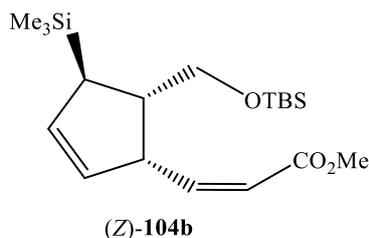
Соединение (E)-104b. Выход 0.3 г (68%). Прозрачная желтоватая вязкая



жидкость. $R_f = 0.35$ (петролейный эфир : этилацетат = 20 : 1). $[\alpha]_D^{20} -95.5^\circ$ (c 1.33, CH_2Cl_2). ИК спектр, cm^{-1} : 2953, 2857, 1727 (C=O), 1652, 1249, 1166, 837, 776. Спектр ЯМР ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: 0.01 с (9H, $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$), 0.02 с

(6H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$), 0.87 с (9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 1.88 д.д.д (1H, C^4H , J 2.5, 5.0 и 7.4 Гц), 2.61 д.т.д (1H, C^5H , J 5.0, 6.1 и 7.5 Гц), 3.48 д.д (1H, $\text{CH}_2\text{-O}$, J 6.1 и 17.5 Гц), 3.51 т (1H, C^1H , J 8.2 Гц), 3.52 д.д (1H, $\text{CH}_2\text{-O}$, J 7.5 и 17.5 Гц), 3.65 с (3H, CH_3), 5.47 д.т (1H, C^3H , J 5.0 и 5.6 Гц), 5.81 д (1H, $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{Me}$, J 15.7 Гц), 5.83 д.д (1H, C^2H , J 2.5 и 5.6 Гц), 7.07 д.д (1H, $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{Me}$, J 8.2 и 15.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: -4.70 ($(\text{CH}_3)_2\text{Si}$), -2.13 ($(\text{CH}_3)_3\text{Si}$), 19.39 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 26.92 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 39.08 (C^4), 47.80 (C^5), 51.69 (C^1), 52.01 (CH_3), 63.17 (CH_2O), 122.01 ($\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{Me}$), 128.98 (C^3), 135.41 (C^2), 150.91 ($\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{Me}$), 166.01 (C=O). Масс-спектр (APCI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 369 [$(\text{M}+\text{H}^+)$] (100). Найдено, %: C, 61.49; H, 9.47. $\text{C}_{19}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{Si}_2$. Вычислено, %: C, 61.85; H, 9.77.

Соединение (Z)-**104b**. Выход 0.03 г (7%). Прозрачная желтоватая вязкая



жидкость. $R_f = 0.45$ (петролейный эфир : этилацетат = 20 : 1). $[\alpha]_D^{20} -54.9^\circ$ (c 1.0, CH_2Cl_2). ИК спектр, cm^{-1} : 3046,

2953, 2856, 1724 (C=O), 1637, 1248, 1170, 840, 775.

Спектр ЯМР ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: 0.01 с (9H, $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$),

0.02 с (6H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$), 0.86 с (9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 2.0 д.д.д (1H, C^4H , J 2.2, 4.0 и 5.0 Гц),

2.66 д.д.д.д (1H, C^5H , J 4.0, 6.0, 7.2 и 10.6 Гц), 3.48 д.д (1H, $\text{CH}_2\text{-O}$, J 1.2 и 9.8 Гц),

3.58 д.д (1H, $\text{CH}_2\text{-O}$, J 6.0 и 9.8 Гц), 3.66 с (3H, CH_3), 4.64 т.д (1H, C^1H , J 2.2 и 10.6

Гц), 5.36 д.т (1H, C^3H , J 2.2 и 5.6 Гц), 5.79 д.д (1H, C^3H , J 2.5 и 5.6 Гц), 5.80 д.д

(1H, $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{Me}$, J 2.2 и 11.5 Гц), 6.28 д.д (1H, $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{Me}$, J 10.6 и 11.5

Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: -4.60 ($(\text{CH}_3)_2\text{Si}$), -2.03 ($(\text{CH}_3)_3\text{Si}$), 19.41

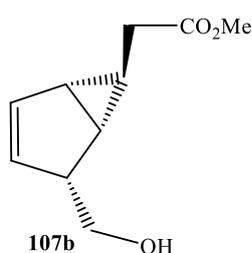
($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 26.92 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 39.26 (C^4), 48.0 (C^5), 48.02 (C^1), 51.85 (CH_3), 64.92

(CH_2O), 120.61 ($\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{Me}$), 130.29 (C^2), 134.66 (C^3), 151.91 ($\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{Me}$),

167.53 (C=O). Масс-спектр (APCI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 369 [$(\text{M}+\text{H}^+)$] (100). Найдено, %:

C, 61.54; H, 9.62. $\text{C}_{19}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{Si}_2$. Вычислено, %: C, 61.85; H, 9.77.

Метилловый эфир[(1R,4R,5S,6R)-4-(гидроксиметил)бицикло[3.1.0]гекс-2-ен-6-ил]уксусной кислоты **107b**. К перемешиваемому раствору 0.24 г (0.65 ммоль)



смеси соединений (Z,E)-**103b** в 25 мл свежеперегнанного тетрагидрофурана при комнатной температуре добавляли 1.0 мл

(1 ммоль) 1M раствора ТБАФ в тетрагидрофуране и

перемешивали 6 ч (контроль методом ТСХ). Органический

растворитель упаривали при пониженном давлении, остаток

очищали очищали колоночной хроматографией на SiO_2 (петролейный

эфир/этилацетат, 1:1) с получением 0.09 г (81%) бицикла **107b**. Прозрачная

маслообразная жидкость. $R_f = 0.3$ (петролейный эфир : этилацетат = 1 : 1). $[\alpha]_D^{20} -$

182.0° (c 1.0, CH_2Cl_2). ИК спектр, cm^{-1} : 3444, 2952, 2873, 1738 (C=O), 1437, 1346,

1201, 1026, 739. Спектр ЯМР ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: 0.71 д.д.д.д (1H, C^6H , J 4.5,

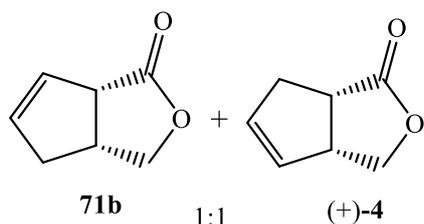
6.5, 10.5 и 17.6 Гц), 1.48 д.д.д (1H, C^5H , J 3.4, 6.5 и 10.5 Гц), 1.76 д (1H, $\text{CH}_2\text{-CO}$, J

10.6 Гц), 1.80 д.д.т (1H, C^1H , J 2.0, 10.5 и 17.6 Гц), 2.80 д.д (1H, $\text{CH}_2\text{-CO}$, J 4.4 и

17.6 Гц), 2.90-3.10 уш.с (1H, OH), 3.38 д.д.д.т (1H, C^4H , J 2.0, 5.1 и 10.3 Гц), 3.43 т

(1H, CH₂-O, *J* 10.3 и 10.3 Гц), 3.68 с (3H, OCH₃), 3.75 д.д (1H, CH₂-O, *J* 5.1 и 10.3 Гц), 5.19 д.т (1H, C³H, *J* 2.0 и 5.5 Гц), 5.89 д.т (1H, C²H, *J* 2.0 и 5.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³C ((CD₃)₂CO), δ, м.д.: 20.75 (C⁶), 24.80 (C⁵), 30.48 (C¹), 36.07 (CH₂CO), 49.87 (C⁴), 52.02 (OCH₃), 64.29 (CH₂O), 129.69 (C²), 134.52 (C³), 174.55 (C=O). Масс-спектр (APCI), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 205 [(*M*+Na⁺)] (100). Найдено, %: С, 65.68; Н, 7.51. С₁₀Н₁₄О₃. Вычислено, %: С, 65.86; Н, 7.69.

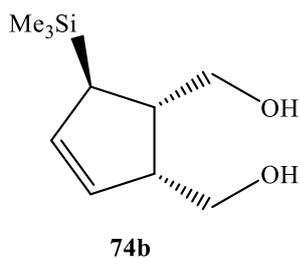
(3*aR*,6*aS*)-3,3*a*,4,6*a*-Тетрагидро-1*H*-циклопента[с]фуран-1-он **71b** и (3*aR*,6*aS*)-3,3*a*,6,6*a*-тетрагидро-1*H*-циклопента[с]фуран-1-он (+)-**4**. По методике,



аналогичной для получения соединения **107b**, из 0.1 г (0.5 ммоль) лактона (-)-**16** получали 56 мг (90%) неразделимой 1:1-смеси продуктов **71b** и (+)-**4**.

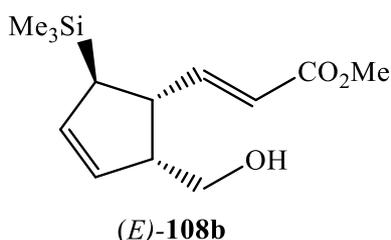
Прозрачная маслообразная жидкость. *R_f* = 0.6 (петролейный эфир : этилацетат = 3 : 1). ИК спектр, см⁻¹: 3054, 2925, 2856, 1758 (C=O), 1444, 1376, 1174, 1138, 1060, 989, 927, 790, 676. Масс-спектр (APCI), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 125 [(*M*+H⁺)] (100). Найдено, %: С, 67.56; Н, 6.24. С₇Н₈О₂. Вычислено, %: С, 67.76; Н, 6.45. Данные ЯМР спектров смеси аналогичны приведенным ранее для индивидуальных соединений.

[(1*S*,2*R*,5*R*)-5-Триметилсилил-3-ен-1,2-диол]диметанол **74b**.



Общая методика для соединений **80b** и **81b**. По методике, аналогичной для получения соединения **107b**, из 0.2 г (0.63 ммоль) монозащищенного диола **80b** (**81b**) получали 0.12 г (98%) **74b**. Данные анализов идентичны представленным ранее.

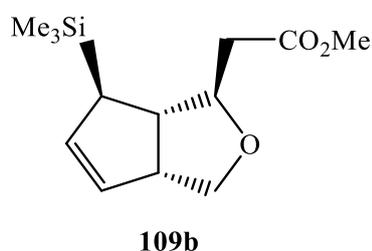
Метил-(2*E*)-3-[(1*R*,2*R*,5*R*)-2-гидроксиметил-5-(триметилсилил)-циклопент-3-ен-1-ил]проп-2-еноат (*E*)-**108b**. К перемешиваемому раствору 0.37 г (1.0 ммоль)



(*E*)-**103b** в 25 мл метанола при комнатной температуре прибавляли 0.7 г ионообменной смолы DOWEX[®] и перемешивали 20 ч (контроль методом ТСХ). Реакционную массу фильтровали, остаток на фильтре промывали этилацетатом (3x15 мл), органический

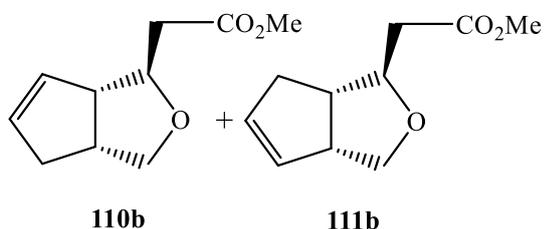
растворитель отгоняли при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир/этилацетат, 1:1) с получением 0.23 г (89%) спирта (*E*)-**108b**. Светло-коричневая маслообразная жидкость. $R_f = 0.3$ (петролейный эфир : этилацетат = 3 : 1). $[\alpha]_D^{20} -73.5^\circ$ (c 1.15, CH₂Cl₂). ИК спектр, см⁻¹: 3429, 3046, 2952, 2875, 1724 (C=O), 1705, 1651, 1436, 1249, 838, 796. Спектр ЯМР ¹H ((CD₃)₂CO), δ , м.д.: 0.0 с (9H, (CH₃)₃Si), 1.69 уш.с (1H, OH), 1.86 кв (1H, C⁵H, J 2.5 Гц), 3.00-3.12 м (2H, C¹H и C²H), 3.59 д (2H, CH₂-O, J 5.6 Гц), 3.71 с (3H, CH₃), 5.52 д.д (1H, C⁴H, J 2.5 и 5.4 Гц), 5.78 д.т (1H, C³H, J 2.5 и 5.4 Гц), 5.82 д (1H, CH=CHCO₂Me, J 15.5 Гц), 7.06 д.д (1H, CH=CHCO₂Me, J 9.5 и 15.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³C ((CD₃)₂CO), δ , м.д.: -2.88 ((CH₃)₃Si), 41.71 (C⁵), 45.02 (C¹), 51.40 (C²), 52.64 (CH₃), 62.82 (CH₂O), 120.24 (CH=CHCO₂Me), 133.30 (C⁴), 127.14 (C³), 150.81 (CH=CHCO₂Me), 166.91 (C=O). Масс-спектр (APCI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 255 [($M+H^+$)] (100). Найдено, %: C, 61.23; H, 8.55. C₁₃H₂₂O₃Si. Вычислено, %: C, 61.32; H, 8.65.

Метилловый эфир [(3aR,6R,6aS)-6-триметилсилил-3,3a,6,6a-тетрагидро-1H-циклопента[с]фуран-1-ил]уксусной кислоты 109b. По методике, аналогичной



для получения соединения **107b**, из 0.2 г (0.8 ммоль) спирта (*E*)-**108b** за 15 мин получали 0.18 г (93%) эфира **109b**. Прозрачная вязкая жидкость. $R_f = 0.7$ (петролейный эфир : этилацетат = 3 : 1). $[\alpha]_D^{20} -79^\circ$ (c 0.7, CH₂Cl₂). ИК спектр, см⁻¹: 2955, 2899, 1737 (C=O), 1731, 1438, 1250, 1175, 1095, 1037, 839, 796. Спектр ЯМР ¹H ((CD₃)₂CO), δ , м.д.: -0.01 с (9H, (CH₃)₃Si), 1.82 уш.с (1H, C⁶H), 2.32 т (1H, C^{6a}H, J 8.1 Гц), 2.48 д.д (1H, CH₂-CO, J 8.1 и 15.1 Гц), 2.56 д.д (1H, CH₂-CO, J 4.7 и 15.1 Гц), 3.33-3.40 м (1H, C^{3a}H), 3.56 д.д (1H, C³H, J 4.8 и 8.7 Гц), 3.63 с (3H, CH₃), 3.66 т.д (1H, C¹H, J 4.6 и 6.5 Гц), 4.06 т (1H, C³H, J 8.3 Гц), 5.49 д.т (1H, C⁴H, J 2.5 и 5.5 Гц), 5.67 д.т (1H, C⁵H, J 2.9 и 5.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³C ((CD₃)₂CO), δ , м.д.: -4.16 ((CH₃)₃Si), 38.43 (C⁶), 38.65 (CH₂CO), 49.66 (C^{6a}), 50.67 (C^{3a}), 52.04 (CH₃), 72.55 (C³), 83.04 (C¹), 128.81 (C⁴), 131.47 (C⁵), 171.76 (C=O). Масс-спектр (APCI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 255 [($M+H^+$)] (100). Найдено, %: C, 61.15; H, 8.44. C₁₃H₂₂O₃Si. Вычислено, %: C, 61.32; H, 8.65.

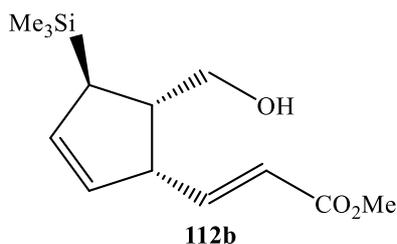
Метилловый эфир (3*aR*,6*aS*)-3,3*a*,4,6*a*-тетрагидро-1*H*-циклопента[с]фуран-1-илуксусной кислоты **110b** и метилловый эфир (3*aR*,6*aS*)-3,3*a*,6,6*a*-тетрагидро-1*H*-циклопента[с]фуран-1-илуксусной кислоты **111b**. По методике, аналогичной



для получения соединения **107b**, из 0.15 г (0.6 ммоль) соединения **109b** за 14 ч получали 0.1 г (88%) неразделимой 2:1:1-смеси (согласно ^1H NMR) соединений **110b**, **111b** и неидентифицированного соединения.

Прозрачная вязкая жидкость. $R_f = 0.6$ (петролейный эфир : этилацетат = 3 : 1). ИК спектр, cm^{-1} : 3050, 2951, 2851, 1740 (C=O), 1507, 1160, 1016, 695. Спектр ЯМР ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: 2.05 квинт. (0.7H, C^{6a}H , J 2.3 Гц), 2.13 квинт. (0.3H, C^{3a}H , J 2.1 Гц), 2.15-2.23 м (2H, $\text{CH}_2\text{-O}$ и $\text{CH}_2\text{'-O}$), 2.45-2.53 м (1H, $\text{CH}_2\text{-CO}$ и $\text{CH}_2\text{'-CO}$), 2.54-2.60 м (1H, $\text{CH}_2\text{-CO}$ и $\text{CH}_2\text{'-CO}$), 2.89-2.98 м (0.7H, C^{3a}H), 3.04-3.09 м (0.3H, C^{6a}H), 3.19 д.д (0.3H, $\text{C}^{3'}\text{H}$, J 7.6 и 8.5 Гц), 3.41 д.д (0.7H, $\text{C}^{3'}\text{H}$, J 4.6 и 10.1 Гц), 3.61 с (2.1H, CH_3), 3.63 с (0.9H, $\text{CH}_3\text{'}$), 3.70 т.д (0.7H, C^1H , J 5.7 и 13.2 Гц), 3.88 т.д (0.3H, C^1H , J 4.6 и 8.8 Гц), 4.02 т (0.7H, C^3H , J 9.8 Гц), 4.05 т (0.3H, C^3H , J 8.3 Гц), 5.60-5.68 м (2H, C^5H , C^6H , C^4H , C^5H). Спектр ЯМР ^{13}C ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: 36.0 (C^4), 36.45 ($\text{C}^{6'}$), 38.96 (CH_2CO), 39.44 ($\text{C}'\text{H}_2\text{CO}$), 170.95 (C=O), 47.10 (C^{6a}), 50.65 (C^{3a}), 50.73 ($\text{CH}_3\text{'}$), 52.14 (CH_3), 54.29 ($\text{C}^{3a'}$), 57.79 (C^{6a}), 74.04 (C^3), 74.76 ($\text{C}^{3'}$), 80.62 ($\text{C}^1\text{'}$), 82.49 (C^1), 129.62 ($\text{C}^5\text{'}$), 129.84 (C^5), 131.61 (C^6), 132.26 ($\text{C}^4\text{'}$), 171.15 ($\text{C}'\text{=O}$). Масс-спектр (APCI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 183 [$(\text{M}+\text{H}^+)$] (100). Найдено, %: С, 65.66; Н, 7.41. $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_3$. Вычислено, %: С, 65.93; Н, 7.69.

Метилловый эфир (2*E*)-3-[(1*R*,4*R*,5*R*)-4-триметилсилил-5-(гидроксиметил)-циклопент-2-ен-1-ил]проп-2-еновой кислоты **112b**. По методике, аналогичной для

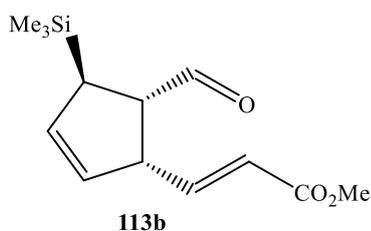


получения соединения (*E*)-**108b**, из 0.61 г (1.65 ммоль) эфира (*E*)-**104b** получали 0.38 г (89%) спирта **112b**. Светло-коричневая маслообразная жидкость. $R_f = 0.3$ (петролейный эфир : этилацетат = 1 : 1). $[\alpha]_D^{20} -116.7^\circ$

(с 1.03, CH_2Cl_2). ИК спектр, cm^{-1} : 3426 (O-H), 3050, 2953, 2897, 1722 (C=O), 1705, 1649, 1436, 1249, 1171, 838. Спектр ЯМР ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: 0.01 с (9H,

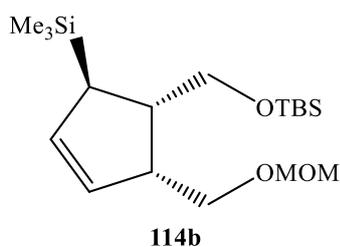
(CH₃)₃Si), 1.90 д.д.д (1H, C⁴H, *J* 2.5, 5.0 и 7.5 Гц), 2.62 д.т.д (1H, C⁵H, *J* 6.8, 7.5 и 8.1 Гц), 2.90 уш.с (1H, OH), 3.39 д.д (1H, CH₂-O, *J* 6.8 и 10.2 Гц), 3.45 д.д (1H, CH₂-O, *J* 7.5 и 10.2 Гц), 3.56 т (1H, C¹H, *J* 8.1 Гц), 3.66 с (3H, CH₃), 5.46 д.д (1H, C³H, *J* 2.3, 5.7 Гц), 5.81 д (1H, CH=CHCO₂Me, *J* 15.7 Гц), 5.83 д.д (1H, C²H, *J* 2.3 и 5.7 Hz), 7.07 д.д (1H, CH=CHCO₂Me, *J* 8.1 и 15.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³C ((CD₃)₂CO), δ, м.д.: -3.65 ((CH₃)₃Si), 37.71 (C⁴), 46.35 (C⁵), 49.95 (C¹), 50.51 (CH₃), 62.89 (CH₂O), 120.51 (CH=CHCO₂Me), 127.56 (C²), 134.01 (C³), 149.34 (CH=CHCO₂Me), 166.0 (C=O). Масс-спектр (APCI), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 255 [(*M*+H⁺)] (100). Найдено, %: С, 61.17; Н, 8.48. C₁₃H₂₂O₃Si. Вычислено, %: С, 61.32; Н, 8.65.

Метилловый эфир (2*E*)-3-[(1*R*,4*R*,5*S*)-4-триметилсилил-5-(формил)циклопент-2-ен-1-ил]проп-2-еновой кислоты **113b**. По методике



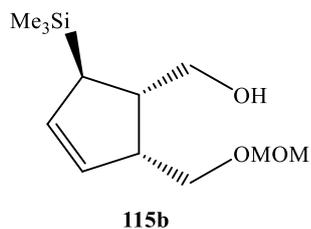
окисления по Сверну, аналогичной получению соединений **83b** и **84b**, из 0.3 г (1.17 ммоль) спирта **112b** получали 0.24 г (80%) альдегида **113b**. Прозрачная желтоватая вязкая жидкость. *R_f* = 0.5 (петролейный эфир : этилацетат = 3 : 1). [α]_D²⁰ -135.7° (*c* 0.125, CH₂Cl₂). ИК спектр, см⁻¹: 2954, 1722 (OC=O), 1716, 1652 (HC=O), 1436, 1170, 841. Спектр ЯМР ¹H ((CD₃)₂CO), δ, м.д.: 0.03 с (9H, (CH₃)₃Si), 2.43 д.т (1H, C⁴H, *J* 2.3 и 4.8 Гц), 3.23 д.д.д (1H, C⁵H, *J* 3.2, 4.8 и 8.0 Гц), 3.66 с (3H, CH₃), 3.96 д.д.д.т (1H, C¹H, *J* 1.2, 2.3, 8.0 и 8.9 Гц), 5.56 д.т (1H, C²H, *J* 5.0 и 5.6 Гц), 5.91 д.т (1H, C³H, *J* 2.3 и 5.6 Гц), 5.94 д.д (1H, CH=CHCO₂Me, *J* 1.2 и 15.7 Гц), 6.89 д.д (1H, CH=CHCO₂Me, *J* 8.1 и 15.7 Гц), 9.57 д (1H, CHO, *J* 3.2 Гц). Спектр ЯМР ¹³C ((CD₃)₂CO), δ, м.д.: -3.89 ((CH₃)₃Si), 34.71 (C⁴), 49.98 (C¹), 50.73 (CH₃), 55.59 (C⁵), 121.81 (CH=CHCO₂Me), 127.23 (C²), 134.0 (C³), 146.93 (CH=CHCO₂Me), 165.7 (CO₂), 200.87 (CHO). Масс-спектр (APCI), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 253 [(*M*+H⁺)] (100). Найдено, %: С, 61.69; Н, 7.77. C₁₃H₂₀O₃Si. Вычислено, %: С, 61.81; Н, 7.92.

[(1*S*,2*R*,5*R*)-2-(*[*Метоксиметокси]метил)-5-(триметилсилил)циклопент-3-ен-1-ил]метокси)трет-бутил(диметил)силан **114b**. К раствору, содержащему 0.30 г (0.95 ммоль) спирта **81b**, 1.0 мл (5.7 ммоль) диизопропилэтиламина в 20 мл хлористого метилена прикапывали при 0 °С 0.22 мл (2.85 ммоль) метоксиметилхлорида в 10 мл хлористого метилена и перемешивали 3 ч



(контроль методом ТСХ). Органический растворитель отгоняли, остаток очищали колоночной хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир/этилацетат, 60:1) с получением 0.33 г (96%) диэфира **114b**. Прозрачная вязкая жидкость. $R_f = 0.4$ (петролейный эфир : этилацетат = 60 : 1). $[\alpha]_D^{20} +85.5^\circ$ (с 1.03, CH₂Cl₂). ИК спектр, см⁻¹: 2955, 2857, 1471, 1253, 1073, 1051, 836, 781. Спектр ЯМР ¹H ((CD₃)₂CO), δ , м.д.: 0.06 с (6H, (CH₃)₂Si), 0.02 с (9H, (CH₃)₃Si), 0.91 с (9H, (CH₃)₃C), 1.95 квинт. (1H, C⁵H, J 2.7 Гц), 2.47 д.т.д (1H, C¹H, J 3.0, 6.2 и 14.5 Гц), 3.30 с (3H, CH₃-O), 2.97-3.02 м (1H, C²H), 3.47 д.д (1H, CH₂-OSi, J 8.1 и 9.7 Гц), 3.51 д.д (1H, CH₂-OSi, J 6.9 и 9.3 Гц), 3.67 д.д (1H, CH₂-OMOM, J 7.1 и 9.4 Гц), 3.71 д.д (1H, CH₂-OMOM, J 6.1 и 9.5 Гц), 4.58 с (2H, OCH₂O), 5.53 д.т (1H, CH³, J 2.7 и 5.7 Гц), 5.72 д.т (1H, C⁴H, J 2.6 и 5.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³C ((CD₃)₂CO), δ , м.д.: -5.20 ((CH₃)₂Si), -2.65 ((CH₃)₃Si), 18.76 ((CH₃)₃C), 26.31 ((CH₃)₃C), 39.50 (C⁵), 44.52 (C¹), 48.77 (C²), 55.16 (CH₃O), 64.16 (CH₂OSi), 68.67 (CH₂OMOM), 97.21 (OCH₂O), 129.02 (C³), 132.82 (C⁴). Масс-спектр (APCI), m/z ($I_{отн.}$, %): 359 [(M+H⁺)] (100). Найдено, %: C, 60.01; H, 10.37. C₁₈H₃₈O₃Si₂. Вычислено, %: C, 60.22; H, 10.59.

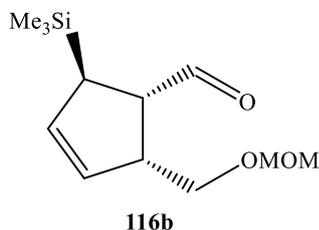
[(1S,2R,5R)-2-[(Метоксиметокси)метил]-5-(триметилсилил)циклопент-3-ен-1-ил]метанол **115b**. По методике, аналогичной получению **107b**, из 0.25 г (0.7



ммоль) соединения **114b**, за 6 ч получали 0.16 г (95%) продукта **115b**. Прозрачная вязкая жидкость. $R_f = 0.35$ (петролейный эфир : этилацетат = 3 : 1). $[\alpha]_D^{20} +13^\circ$ (с 0.9, CH₂Cl₂). ИК спектр, см⁻¹: 3363 (O-H), 2953, 2892, 1249, 1152, 1043, 839. Спектр ЯМР ¹H ((CD₃)₂CO), δ , м.д.: 0.01 с (9H, (CH₃)₃Si), 1.79 квинт. (1H, C⁵H, J 2.4 Гц), 2.51 д.т.д (1H, C¹H, J 2.4, 8.9 и 13.8 Гц), 3.03-3.07 м (1H, C²H), 3.35 уш.с (4H, CH₃O, OH), 3.46 д.д (1H, CH₂-OH, J 6.0 и 11.0 Гц), 3.52 д.д (1H, CH₂-OH, J 5.7 и 10.1 Гц), 3.66 т (2H, CH₂-OMOM, J 8.3 Гц), 4.62 с (2H, OCH₂O), 5.49 д.т (1H, CH³, J 2.2 и 4.6 Гц), 5.71 д.т (1H, C⁴H, J 2.4 и 4.9 Гц). Спектр ЯМР ¹³C ((CD₃)₂CO), δ , м.д.: -2.80 ((CH₃)₃Si), 38.04 (C⁵), 44.77 (C¹), 48.36 (C²), 55.39 (CH₃O), 63.26 (CH₂OSi), 67.98 (CH₂OMOM), 96.98 (OCH₂O), 128.48

(C³), 133.14 (C⁴). Масс-спектр (APCI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 245 [(M+H⁺)] (100). Найдено, %: C, 58.87, H, 9.58. C₁₂H₂₄O₃Si. Вычислено, %: C, 59.02; H, 9.84.

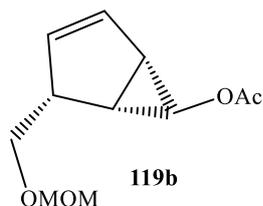
(1*S*,2*R*,5*R*)-2-({Метоксиметокси}метил)-5-(триметилсилил)циклопент-3-ен-1-карбальдегид **116b**. По методике окисления по Сверну, аналогичной



получению соединений **83b** и **84b**, из 0.29 г (1.2 ммоль) спирта **115b** получали в 0.26 г (90%) альдегида **116b**. Прозрачная светло-желтая вязкая жидкость. $R_f = 0.4$ (петролейный эфир : этилацетат = 20 : 1). $[\alpha]_D^{20} -89^\circ$ (c 0.85, CH₂Cl₂). ИК спектр, см⁻¹: 3048, 2952, 2886, 2358, 1718 (C=O), 1470, 1250, 1152, 1109, 1043, 839. Спектр ЯМР ¹H ((CD₃)₂CO), δ , м.д.: 0.01 с (9H, (CH₃)₃Si), 2.42 д.т (1H, C⁵H, J 2.7 и 7.8 Гц), 3.02 д.д.д (1H, C²H, J 3.4, 4.9 и 9.2 Гц), 3.27 с (3H, CH₃O), 3.33-3.38 м (1H, C¹H), 3.51 д.д (1H, CH₂-OMOM, J 7.2 и 9.8 Гц), 3.55 д.д (1H, CH₂-OMOM, J 6.3 и 9.8 Гц), 4.62 д.д (2H, OCH₂O, J 6.5 и 9.4 Гц), 5.53 д.т (1H, C³H, J 2.3 и 5.4 Гц), 5.78 д.т (1H, C⁴H, J 2.3 и 5.5 Гц), 9.71 д (1H, CHO, J 3.3 Гц). Спектр ЯМР ¹³C ((CD₃)₂CO), δ , м.д.: -3.01 ((CH₃)₃Si), 35.34 (C⁵), 50.51 (C²), 54.52 (C¹), 55.41 (CH₃O), 67.69 (CH₂OMOM), 97.17 (OCH₂O), 128.67 (C³), 133.34 (C⁴), 202.19 (C=O). Масс-спектр (APCI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 243 [(M+H⁺)] (100). Найдено, %: C, 59.41; H, 8.86. C₁₂H₂₂O₃Si. Вычислено, %: C, 59.50; H, 9.09.

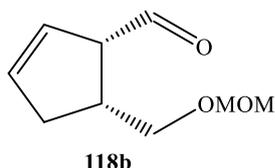
(1*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-4-({Метоксиметокси}метил)бицикло[3.1.0]гекс-2-ен-6-ил ацетат **119b** и (1*S*,5*R*)-5-({метоксиметокси}метил)циклопент-2-ен-1-карбальдегид **118b**. По методике, аналогичной получению **107b**, из 0.31 г (1.3 ммоль) альдегида **116b** в течение 30 мин получали смесь соединений **117b** и **118b**. После отгонки органического растворителя к остатку приливали 3 мл пиридина и 1 мл уксусного ангидрида, перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре (контроль методом ТСХ). Органический растворитель отгоняли при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир/этилацетат, 20:1) с получением соединений **118b** и **119b**.

Соединение **119b**. Выход 0.21 г (78%). Светло-желтая вязкая жидкость. $R_f = 0.4$ (петролейный эфир : этилацетат = 20 : 1). $[\alpha]_D^{20} +34.0^\circ$ (c 1.0, CH₂Cl₂). ИК спектр, см⁻¹: 2918, 1750 (C=O), 1369, 1229, 1151, 1111, 1043, 918, 736. Спектр



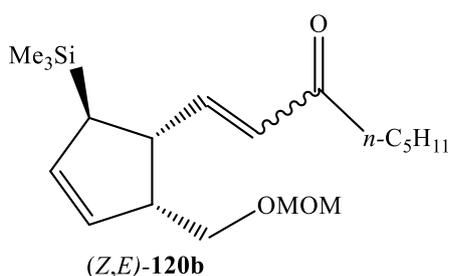
ЯМР ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: 1.76 т (1H, C^5H , J 7.0 Гц), 1.95 с (3H, $\text{CH}_3\text{OC}=\text{O}$), 2.16 дд (1H, H^1 , J 6.6, 0.9 Гц), 3.29 с (3H, CH_3O), 3.36 кв (1H, C^6H , J 7.4 Гц), 3.46 с (1H, C^4H), 3.50 дд (1H, $\text{CH}_2\text{-OMOM}$, J 7.2 и 9.7 Гц), 3.63 д.д (1H, $\text{CH}_2\text{-OMOM}$, J 7.9 и 9.1 Гц), 4.60 д.д (2H, OCH_2O , J 6.6 и 13.7 Гц), 5.46 д.т (1H, C^2H , J 2.0 и 5.5 Гц), 5.82 д.т (1H, C^3H , J 1.9 и 5.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: 19.76 (CH_3CO_2), 22.87 (C^1), 30.03 (C^5), 48.11 (C^6), 54.16 (CH_3O), 56.47 (C^4), 69.03 (CH_2OMOM), 96.19 (OCH_2O), 130.65 (C^3), 132.45 (C^2), 171.00 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр (APCI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 213 [$(\text{M}+\text{H}^+)$] (100). Найдено, %: С, 62.00; Н, 7.36. $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_4$. Вычислено, %: С, 62.21; Н, 7.54.

Соединение 118b. Выход 0.02 г (8%). Светло-желтая вязкая жидкость. $R_f =$



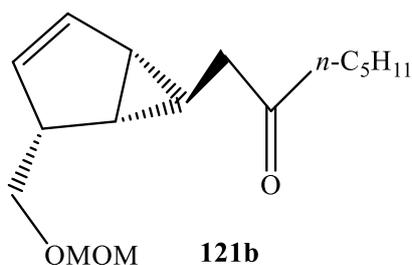
0.35 (петролейный эфир : этилацетат = 20 : 1). $[\alpha]_D^{20} -79^\circ$ (c 0.8, CH_2Cl_2). ИК спектр, cm^{-1} : 2929, 1724 ($\text{C}=\text{O}$), 1151, 1110, 1040, 918. Спектр ЯМР ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: 2.51-2.59 м (1H, C^4H), 2.64-2.71 м (1H, C^4H), 2.94 д.т.д (1H, C^5H , J 1.6, 5.0 и 9.3 Гц), 3.22-3.27 м (1H, C^1H), 3.29 с (3H, CH_3O), 3.43 д.д (1H, $\text{CH}_2\text{-OMOM}$, J 7.4 и 9.3 Гц), 3.57 д.д (1H, $\text{CH}_2\text{-OMOM}$, J 5.9 и 9.4 Гц), 4.60 с (2H, OCH_2O), 5.63 д.т (1H, C^3H , J 2.3 и 5.7 Гц), 5.74 д.т (1H, C^2H , J 2.2 и 5.7 Гц), 9.69 д (1H, CHO , J 1.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: 31.67 (C^4), 46.99 (C^5), 52.90 (C^1), 54.27 (CH_3O), 70.13 (CH_2OMOM), 96.14 (OCH_2O), 130.27 (C^3), 133.33 (C^2), 201.70 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр (APCI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 173 [$(\text{M}+\text{H}^+)$] (100). Найдено, %: С, 63.24, Н, 8.07. $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_3$. Вычислено, %: С, 63.45, Н, 8.23.

(Z,E)-1-((1R,2R,5R)-2-((Метоксиметокси)метил)-5-(триметилсилил)циклопент-3-ен-1-ил)окт-1-ен-3-он (Z,E)-120b. К суспензии 0.12 г (3 ммоль) NaH (60% в минеральном масле) и 0.73 г (3.5 ммоль) фосфоната **124** в 15 мл абсолютного тетрагидрофурана в атмосфере аргона при 0 °С прикапывали 0.27 г (1.1 ммоль) альдегида **116b** в 10 мл абсолютного тетрагидрофурана. Полученную смесь перемешивали 1 ч (контроль методом ТСХ) и, затем, обрабатывали 10 мл



насыщенного раствора NH_4Cl . Раствор фильтровали, растворитель упаривали, водный слой экстрагировали этилацетатом (3x20 мл), объединенные экстракты сушили над сульфатом магния, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на SiO_2 (петролейный эфир/этилацетат, 20:1) с получением 0.34 г (93%) неразделимой 85:15-смеси (согласно ЯМР¹H) *E*- и *Z*-изомеров **120b**. Светло-желтая вязкая жидкость. $R_f = 0.4$ (петролейный эфир : этилацетат = 20 : 1). $[\alpha]_D^{20} -93^\circ$ (c 1.3, CH_2Cl_2) для смеси *Z,E*-изомеров в соотношении 85:15. ИК спектр, cm^{-1} : 2954, 2873, 1699, 1677, 1625, 1465, 1249, 1151, 1110, 1045, 838. Спектр ЯМР ¹H ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: 0.03 с (9H, $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$ и $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$), 0.90 т (3H, CH_3CH_2 и CH_3CH_2 , J 7.2 Гц), 1.25-1.36 м (4H, $(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ и $(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$), 1.59-1.64 м (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ и $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 1.87 квинт. (1H, C^5H и C^5H , J 2.7 Гц), 2.53 т (2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$ и $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$, J 7.4 Гц), 3.07 т.д (1H, C^2H и C^2H , J 3.1 и 9.8 Гц), 3.09-3.14 м (1H, C^1H и C^1H), 3.34 с (2.55H, CH_3O), 3.36 с (0.45H, CH_3O), 3.47 д.д (2H, $\text{CH}_2\text{-OMOM}$ и $\text{CH}_2\text{-OMOM}$, J 5.4 и 6.8 Гц), 4.58 д.д (1.7H, OCH_2O , J 6.5 и 8.7 Гц), 4.61-4.64 м (0.3H, OCH_2O), 5.57 д.т (0.85H, CH^3 , J 2.0 и 5.6 Гц), 5.63-5.68 м (0.15H, C^3H), 5.77 д.т (0.85H, C^4H , J 2.4 и 5.4 Гц), 5.79-5.84 м (0.15H, C^4H), 6.06 д (0.85H, $\text{HC}=\text{CHC}=\text{O}$, J 15.7 Гц), 6.13 д (0.15H, $\text{HC}=\text{CHC}=\text{O}$, J 16.0 Гц), 6.85 д.д (0.85H, $\text{HC}=\text{CHC}=\text{O}$, J 9.7 и 15.8 Гц), 6.97 д.д (0.15H, $\text{HC}=\text{CHC}=\text{O}$, J 9.8 и 15.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: -2.86 ($(\text{CH}_3)_3\text{Si}$), -1.34 ($(\text{C}^3\text{H}_3)_3\text{Si}$), 13.89 (CH_3CH_2), 22.44 (CH_2CH_3), 23.98 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 31.45 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 39.90 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 42.05 (C^5), 45.48 (C^1), 50.04 (C^2), 51.12 (C^2), 55.26 (CH_3O), 68.20 (CH_2OMOM), 68.95 ($\text{C}^3\text{H}_2\text{OMOM}$), 96.67 (OCH_2O), 127.62 ($\text{CH}=\text{CHC}=\text{O}$), 129.21 (C^4), 130.03 (C^4), 132.42 (C^3), 133.56 (C^3), 148.28 ($\text{CH}=\text{CHC}=\text{O}$), 148.91 ($\text{C}^3\text{H}=\text{CHC}=\text{O}$), 201.05 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр (APCI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 339 [$(M+H^+)$] (100). Найдено, %: C, 67.15; H, 9.84. $\text{C}_{19}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{Si}$. Вычислено, %: C, 67.34; H, 10.04.

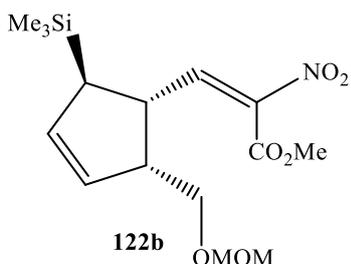
1-({1R,4R,5S,6S}-4-({Метоксиметокси}метил)бицикло[3.1.0]гекс-2-ен-6-ил)-гептан-2-он **121b**. По методике, аналогичной получению **107b**, из 0.15 г (0.44 ммоль) соединения (*Z,E*)-**120b**, в течение 1 ч получали 0.1 г (87%) кетона **121b**. Светло-желтая вязкая жидкость. $R_f = 0.3$ (петролейный эфир : этилацетат = 10 : 1).



$[\alpha]_D^{20} +65^\circ$ (*c* 1.2, CH_2Cl_2). ИК спектр, cm^{-1} : 3052, 2918, 2360, 1750 ($\text{C}=\text{O}$), 1369, 1229, 1151, 1111, 1043, 918, 736. Спектр ЯМР ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: 0.69 т.т (1H, C^6H , J 3.7 и 7.0 Гц), 0.89 т (3H, CH_3CH_2 , J 7.2 Гц), 1.22-1.35 м (4H, $(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$), 1.43 т.д (1H, C^5H , J 3.7 и

6.3 Гц), 1.56 квинт. (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$, J 7.5 Гц), 1.71 д.т (1H, C^1H , J 2.2 и 3.9 Гц), 2.28 т (2H, $\text{CHCH}_2\text{C}=\text{O}$, J 6.4 Гц), 2.43 т (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$, J 7.4 Гц), 3.31-3.36 м (1H, C^4H), 3.37 с (3H, CH_3O), 3.50 д.д (1H, $\text{CH}_2\text{-OMOM}$, J 7.0 и 9.3 Гц), 3.60 д.д (1H, $\text{CH}_2\text{-OMOM}$, J 7.9 и 9.3 Гц), 4.65 кв (2H, OCH_2O , J 6.5 Гц), 5.31 д (1H, C^2H , J 5.6 Гц), 5.94 д.т (1H, C^3H , J 2.2 и 5.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: 13.93 (CH_3CH_2), 21.59 (C^6), 22.48 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 23.38 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 24.29 (C^5), 30.65 (C^1), 31.42 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 42.36 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 45.77 ($\text{CHCH}_2\text{C}=\text{O}$), 47.74 (C^4), 55.15 (CH_3O), 69.84 (CH_2OMOM), 96.56 (OCH_2O), 130.02 (C^2), 134.81 (C^3), 210.36 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр (APCI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 267 [$(\text{M}+\text{H}^+)$] (100). Найдено, %: С, 71.93; Н, 9.52. $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_3$. Вычислено, %: С, 72.07; Н, 9.76.

Метилловый эфир (E)-3-[(1R,2R,5R)-2-[(метоксиметокси)метил]-5-(триметилсилил)циклопент-3-ен-1-ил]-2-нитроуксусной кислоты 122b. К раствору 0.2 г

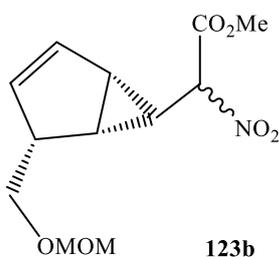


(0.8 ммоль) альдегида **116b** и 0.29 г (2.4 ммоль) метил-2-нитроацетата в 15 мл сухого метанола добавляли при $+5^\circ\text{C}$ 0.36 г (4.0 ммоль) β -аланина. Реакционную массу перемешивали при той же температуре в течение 1 часа (контроль методом ТСХ), упаривали органический

растворитель, остаток очищали колоночной хроматографией на SiO_2 (петролейный эфир/этилацетат, 20:1) с получением 0.23 г (85%) нитропроизводного **122b**. Прозрачная вязкая жидкость. $R_f = 0.35$ (петролейный эфир : этилацетат = 20 : 1). $[\alpha]_D^{20} -71.1^\circ$ (*c* 1.1, CH_2Cl_2). ИК спектр, cm^{-1} : 2954, 2926, 1738 ($\text{C}=\text{O}$), 1539, 1438, 1379, 1250, 1151, 1110, 1044, 840. Спектр ЯМР ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: 0.02 с (9H, $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$), 1.87 квинт. (1H, C^5H , J 2.5 Гц), 3.13-3.17 м (1H, C^1H), 3.19 д.д (1H, C^2H , J 2.5 и 8.0 Гц), 3.34 с (3H, CH_3O), 3.51 д.д (2H, $\text{CH}_2\text{-OMOM}$, J 6.1 и 9.9 Гц), 3.84 с (3H, CH_3CO_2), 4.57 д.д (2H, OCH_2O , J 6.7 и 8.7 Гц),

5.57 д.т (1H, C³H, *J* 1.9 и 5.6 Гц), 5.76 д.т (1H, C⁴H, *J* 2.3 и 5.2 Гц), 6.95 д (1H, HC=C, *J* 10.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³C ((CD₃)₂CO), δ, м.д.: -2.92 ((CH₃)₃Si), 40.98 (C⁵), 42.28 (C¹), 50.26 (C²), 53.21 (CH₃OCO), 55.32 (CH₃O), 67.64 (CH₂OMOM), 96.76 (OCH₂O), 127.31 (C⁴), 132.23 (C³), 141.88 (HC=CNO₂), 142.02 (NO₂C=CH), 159.36 (C=O). Спектр ЯМР ¹⁵N ((CD₃)₂CO), δ, м.д.: 370.46 (NO₂). Масс-спектр (APCI), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 343 [(*M*+H⁺)] (100). Найдено, %: C, 52.31; N, 3.84; H, 7.02. C₁₅H₂₅NO₆Si. Вычислено, %: C, 52.42; N, 4.08; H, 7.28.

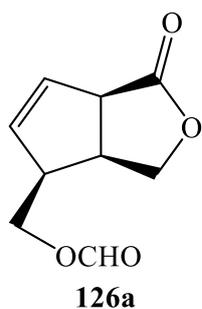
Метилловый эфир 2-[(1*S*,4*R*,5*R*,6*S*)-4-[(метоксиметокси)метил]бицикло-[3.1.0]гекс-2-ен-6-ил]-2-нитроуксусной кислоты **123b**. По методике, аналогичной для получения **107b**, из 0.17 г (0.5 ммоль) соединения **122b**, в течение 5 мин получали 0.14 г (82%) нитропроизводного **123b**. Прозрачная светло-желтая вязкая



жидкость. *R_f* = 0.25 (петролейный эфир : этилацетат = 5 : 1). ИК спектр, см⁻¹: 2917, 1756 (C=O), 1562, 1437, 1368, 1273, 1152, 1111, 1041, 919, 734. Спектр ЯМР ¹H ((CD₃)₂CO), δ, м.д.: 1.34 т.т (1H, C⁶H, *J* 2.7 и 10.8 Гц), 1.83 т.д.т (1H, C⁵H, *J* 3.5, 5.9 и 6.6 Гц), 2.17 д.д.т (1H, C¹H, *J* 1.9, 6.4 и 12.5 Гц), 3.37 с (3H, CH₃O), 3.42 квинт. (1H, C⁴H, *J* 7.2 Гц), 3.56 д.д (2H, CH₂-OMOM, *J* 3.3 и 7.2 Гц), 3.84 с (1.5H, CH₃CO₂), 3.86 с (1.5H, C⁶H₃CO₂), 4.39 (0.5H, CH⁶NO₂, *J* 10.6 Гц), 4.43 (0.5H, CHNO₂, *J* 10.6 Гц), 4.64 кв (2H, OCH₂O, *J* 6.6 Гц), 5.45 д.д (1H, C²H, *J* 5.6 и 10.6 Гц), 5.95 д.д.д (1H, C³H, *J* 2.0, 5.3 и 7.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³C ((CD₃)₂CO), δ, м.д.: 23.90 (C^{5'}), 24.22 (C⁵), 25.17 (C^{6'}), 25.42 (C⁶), 29.94 (C^{1'}), 30.49 (C¹), 47.72 (C^{4'}), 47.79 (C⁴), 53.57 (C⁶H₃CO₂), 53.69 (C⁶H₃CO₂), 55.32 (C⁶H₃O), 55.34 (CH₃O), 69.02 (C⁶H₂OMOM), 69.18 (CH₂OMOM), 89.85 (CHNO₂), 90.29 (CHNO₂), 96.79 (OC⁶H₂O), 96.88 (OCH₂O), 131.34 (C^{2'}), 131.77 (C²), 133.08 (C^{3'}), 133.27 (C³), 164.20 (C⁶=O), 164.63 (C=O). Масс-спектр (APCI), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 272 [(*M*+H⁺)] (100). Найдено, %: C, 52.90, H, 6.14. C₁₂H₁₇NO₆. Вычислено, %: C, 53.08, H, 6.23.

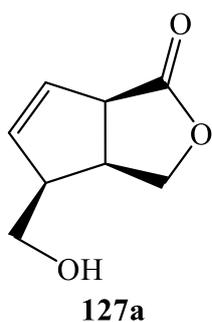
[(3*aS*,4*S*,6*aR*)-1-Оксо-3,3*a*,4,6*a*-тетрагидро-1*H*-циклопента[с]фуран-4-ил]метилформиат **126a**, (3*aS*,4*S*,6*aR*)-4-(гидроксиметил)-3,3*a*,4,6*a*-тетрагидро-1*H*-циклопента[с]фуран-1-он **127a**, (3*aS*,6*aR*)-3,3*a*,4,6*a*-тетрагидро-1*H*-циклопента[с]фуран-1-он **71a**. К перемешиваемому раствору 0.7 г (3.6 ммоль)

лактона (–)-**16** в 15 мл муравьиной кислоты добавляли 1.08 г (36 ммоль) параформа и 0.1 мл концентрированной серной кислоты. Полученную смесь нагревали до 95 °С, выдерживали 2 часа при этой температуре (контроль методом ТСХ), концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на SiO₂ (градиентное элюирование петролейный эфир/этилацетат, от 3:1 до 20:1) с получением 0.1 г (23%) продукта протодесилилирования **71a**, 0.36 г (55%) малостабильного формиата **126a** и 0,06 г (10%) спирта **127a**. Выделенный формиат **126a** растворяли в 10 мл метанола и при перемешивании добавляли раствор 0.8 г (15 ммоль) метилата натрия в 10 мл метанола. Полученную смесь выдерживали при комнатной температуре 3 часа (контроль методом ТСХ), отгоняли органический растворитель, к остатку добавляли 15 мл тетрагидрофурана и 15 мл 5%-ного хлороводорода, перемешивали 10 мин, органическую фазу отделяли, водный слой экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом магния, упаривали при пониженном давлении и получали 0.3 г (98%) спирта **127a**.



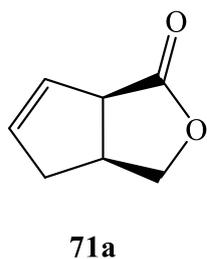
Соединение 126a. Прозрачная маслообразная жидкость. $R_f = 0.3$ (петролейный эфир : этилацетат = 3 : 1). $[\alpha]_D^{20} -193.8^\circ$ (c 0.7, CH₂Cl₂). ИК спектр, см⁻¹: 2954, 2929, 1763 (C=O), 1724 (HC=O), 1177, 1024. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 3.34 м (2H, C^{3a}H и C⁴H), 3.67-3.73 м (1H, C^{6a}H), 4.14-4.26 м (2H, C³H и CH₂O), 4.36-4.46 м (2H, C³H и CH₂O), 5.77-5.92 м (2H, C⁵H и C⁶H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 39.29 (C^{3a}), 47.50 (C⁴), 52.38 (C^{6a}), 62.03 (C³), 67.95 (CH₂O), 127.94 (C⁶), 132.81 (C⁵), 160.46 (CHO), 176.34 (C=O). Масс-спектр (APCI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 183 [(M+H⁺)] (100). Найдено, %: C, 59.18; H, 5.32. C₉H₁₀O₄. Вычислено, %: C, 59.34; H, 5.49.

Соединение 127a. Прозрачная маслообразная жидкость. $R_f = 0.3$ (петролейный эфир : этилацетат = 1 : 3). $[\alpha]_D^{20} -88.8^\circ$ (c 1.05, CH₂Cl₂). ИК спектр, см⁻¹: 3446 (O-H), 2920, 1755 (C=O), 1383, 1184, 1023, 736. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.84 уш.с (1H, OH), 3.19-3.27 м (1H, C⁴H), 3.38 квинт. (1H, C^{3a}H, J 8.2 Гц),



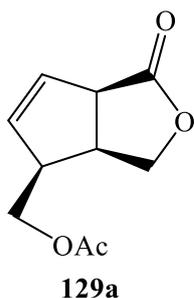
3.63-3.70 м (2H, C^{6a}H и CH₂O), 3.87 д.д (1H, C³H, *J* 5.7 и 7.2 Гц), 4.34-4.48 м (2H, C³H и CH₂O), 5.76-5.85 м (2H, C⁵H и C⁶H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 39.20 (C^{3a}), 50.82 (C^{6a}), 52.44 (C⁴), 61.57 (CH₂O), 68.55 (C³), 127.47 (C⁶), 133.77 (C⁵), 177.26 (C=O). Масс-спектр (APCI), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 155 [(*M*+H⁺)] (100). Найдено, %: С, 62.13; Н, 6.26. С₈Н₁₀О₃. Вычислено, %: С, 62.34; Н, 6.49.

Соединение 71a. Прозрачная маслообразная жидкость. *R_f* = 0.6



(петролейный эфир : этилацетат = 3 : 1). [α]_D²⁰ -243.5° (*c* 1.1, CH₂Cl₂). ИК спектр, см⁻¹: 2921, 1768, 1189, 1168, 1008, 683. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 2.33 д (1H, C⁴H, *J* 5.5 Гц), 2.68-2.78 м (1H, C⁴H), 3.25 квинт. (1H, C^{3a}H, *J* 8.3 Гц), 3.63-3.67 м (1H, C^{6a}H), 3.87 д.д (1H, C³H, *J* 7.2 и 9.0 Гц), 4.57 т (1H, C³H, *J* 9.0 Гц), 5.74-5.76 м (1H, C⁵H), 5.87-5.89 м (1H, C⁶H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 37.13 (C⁴), 39.08 (C^{3a}), 52.53 (C^{6a}), 74.28 (C³), 126.33 (C⁶), 132.68 (C⁵), 176.95 (C=O). Масс-спектр (APCI), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 125 [(*M*+H⁺)] (100). Найдено, %: С, 67.56; Н, 5.48. С₇Н₈О₂. Вычислено, %: С, 67.74; Н, 5.64.

[(3a*S*,4*S*,6a*R*)-1-Оксо-3,3a,4,6a-тетрагидро-1H-циклопента[с]фуран-4-ил]метилацетат 129a. По методике, аналогичной получению соединения **37a**, из



0.4 г (2.6 ммоль) спирта **127a** получали 0.48 г (95%) ацетата **41**. Бесцветная маслообразная жидкость. *R_f* = 0.6 (петролейный эфир : этилацетат = 3 : 1). [α]_D²⁰ -74.0° (*c* 1.2, CH₂Cl₂). ИК спектр, см⁻¹: 2956, 2921, 1761 (OC=O), 1738 (CH₃C=O), 1380, 1242, 1026. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 2.07 с (1H, CH₃), 3.29-3.40 м (2H, C⁴H и C^{3a}H), 3.65-3.72 м (1H, C^{6a}H), 4.09 д.д (1H, C³H, *J* 7.6 и 11.6 Гц), 4.23 д.д (1H, CH₂O, *J* 6.3 и 9.8 Гц), 4.28 д.д (1H, C³H, *J* 5.5 и 11.6 Гц), 4.35-4.45 м (1H, CH₂O), 5.77-5.79 м (1H, C⁵H), 5.85-5.87 м (1H, C⁶H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 20.75 (CH₃), 39.39 (C^{3a}), 47.65 (C^{6a}), 52.34 (C⁴), 62.54 (CH₂O), 68.01 (C³), 127.78 (C⁶), 133.27 (C⁵), 170.64 (CH₃CO₂), 176.40 (C¹). Масс-спектр (APCI), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 197 [(*M*+H⁺)] (100). Найдено, %: С, 61.01; Н, 5.97. С₁₀Н₁₂О₄. Вычислено, %: С, 61.22; Н, 6.12.

Метилловый эфир (3*aS*,4*S*,6*aR*)-3,3*a*,4,6*a*-тетрагидро-1*H*-циклопента[*c*]фуран-4-карбоновой кислоты **130a**. По методике, аналогичной получению соединения **70b**, из 0.3 г (1.94 ммоль) лактона (–)-**16** получали 0.28 г (85%) эфира **130a**. Бесцветная маслообразная жидкость. $R_f = 0.4$ (петролейный эфир : этилацетат = 10 : 1). $[\alpha]_D^{20} -18.7^\circ$ (c 0.88, CH_2Cl_2). ИК спектр, cm^{-1} : 2956, 1717 (C=O), 1437, 1251, 1077, 909. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 3.18 д.д.д.д (1*H*, C^{3a}H , J 3.7, 6.8, 8.1 и 16.2 Гц), 3.36-3.45 м (2*H*, C^1H и C^{6a}H , J 6.8 и 9.4 Гц), 3.66 д.д (1*H*, C^3H , J 3.5 и 8.6 Гц), 3.70 с (3*H*, CH_3), 3.76-3.81 м (1*H*, C^4H), 3.87 д.д (1*H*, C^3H , J 3.6 и 16.0 Гц), 3.87 д.д (1*H*, C^1H , J 1.5 и 3.3 Гц), 5.71-5.74 м (1*H*, C^5H), 5.79-5.82 м (1*H*, C^6H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 43.55 (C^{6a}), 51.57 (C^{3a}), 51.68 (CH_3), 53.39 (C^4), 71.06 (C^3), 72.63 (C^3), 128.79 (C^5), 134.41 (C^6), 173.01 (C=O). Масс-спектр (APCI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 169 [$(M+H^+)$] (100). Найдено, %: С, 64.07; Н, 6.99. $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_3$. Вычислено, %: С, 64.29; Н, 7.14.

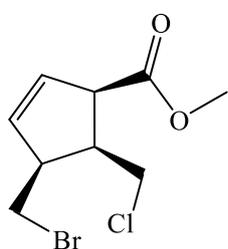
(3*aS*,4*S*,6*aR*)-4-(Бромметил)-3,3*a*,4,6*a*-тетрагидро-1*H*-циклопента[*c*]фуран-1-он **131a**. К раствору 0.2 г (1.3 ммоль) спирта **127a** в 15 мл хлористого метилена при 0 °С добавляли 0.86 г (2.6 ммоль) четырехбромистого углерода и 0.67 г (2.6 ммоль) трифенилфосфина и перемешивали 3 ч (контроль методом ТСХ), концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на SiO_2 (петролейный эфир/этилацетат, 3:1) с получением 0.25 г (89%) бромида **131a**. Бесцветная маслообразная жидкость. $R_f = 0.5$ (петролейный эфир : этилацетат = 3 : 1). $[\alpha]_D^{20} -186.0^\circ$ (c 1.2, CH_2Cl_2). ИК спектр, cm^{-1} : 2954, 2919, 1734 (C=O), 1437, 1196, 1039. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 3.29 т (1*H*, C^{3a}H , J 9.6 Гц), 3.40-3.60 м (3*H*, C^5H , C^{6a}H и CH_2Br), 3.37-3.72 м (1*H*, CH_2Br), 4.19 д.д (1*H*, C^3H , J 7.5 и 9.5 Гц), 4.50 т (1*H*, C^3H , J 9.2 Гц), 5.77-5.79 м (1*H*, C^6H), 5.86-5.89 м (1*H*, C^5H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 30.30 (CH_2Br), 40.13 (C^4), 51.32 (C^{3a}), 52.19 (C^{6a}), 67.54 (C^3), 128.11 (C^6), 134.22 (C^5), 176.25 (C=O). Масс-спектр (APCI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 217

Метилловый эфир (3*aS*,4*S*,6*aR*)-3,3*a*,4,6*a*-тетрагидро-1*H*-циклопента[*c*]фуран-4-карбоновой кислоты **130a**. По методике, аналогичной получению соединения **70b**, из 0.3 г (1.94 ммоль) лактона (–)-**16** получали 0.28 г (85%) эфира **130a**. Бесцветная маслообразная жидкость. $R_f = 0.4$ (петролейный эфир : этилацетат = 10 : 1). $[\alpha]_D^{20} -18.7^\circ$ (c 0.88, CH_2Cl_2). ИК спектр, cm^{-1} : 2956, 1717 (C=O), 1437, 1251, 1077, 909. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 3.18 д.д.д.д (1*H*, C^{3a}H , J 3.7, 6.8, 8.1 и 16.2 Гц), 3.36-3.45 м (2*H*, C^1H и C^{6a}H , J 6.8 и 9.4 Гц), 3.66 д.д (1*H*, C^3H , J 3.5 и 8.6 Гц), 3.70 с (3*H*, CH_3), 3.76-3.81 м (1*H*, C^4H), 3.87 д.д (1*H*, C^3H , J 3.6 и 16.0 Гц), 3.87 д.д (1*H*, C^1H , J 1.5 и 3.3 Гц), 5.71-5.74 м (1*H*, C^5H), 5.79-5.82 м (1*H*, C^6H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 43.55 (C^{6a}), 51.57 (C^{3a}), 51.68 (CH_3), 53.39 (C^4), 71.06 (C^3), 72.63 (C^3), 128.79 (C^5), 134.41 (C^6), 173.01 (C=O). Масс-спектр (APCI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 169 [$(M+H^+)$] (100). Найдено, %: С, 64.07; Н, 6.99. $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_3$. Вычислено, %: С, 64.29; Н, 7.14.

(3*aS*,4*S*,6*aR*)-4-(Бромметил)-3,3*a*,4,6*a*-тетрагидро-1*H*-циклопента[*c*]фуран-1-он **131a**. К раствору 0.2 г (1.3 ммоль) спирта **127a** в 15 мл хлористого метилена при 0 °С добавляли 0.86 г (2.6 ммоль) четырехбромистого углерода и 0.67 г (2.6 ммоль) трифенилфосфина и перемешивали 3 ч (контроль методом ТСХ), концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на SiO_2 (петролейный эфир/этилацетат, 3:1) с получением 0.25 г (89%) бромида **131a**. Бесцветная маслообразная жидкость. $R_f = 0.5$ (петролейный эфир : этилацетат = 3 : 1). $[\alpha]_D^{20} -186.0^\circ$ (c 1.2, CH_2Cl_2). ИК спектр, cm^{-1} : 2954, 2919, 1734 (C=O), 1437, 1196, 1039. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 3.29 т (1*H*, C^{3a}H , J 9.6 Гц), 3.40-3.60 м (3*H*, C^5H , C^{6a}H и CH_2Br), 3.37-3.72 м (1*H*, CH_2Br), 4.19 д.д (1*H*, C^3H , J 7.5 и 9.5 Гц), 4.50 т (1*H*, C^3H , J 9.2 Гц), 5.77-5.79 м (1*H*, C^6H), 5.86-5.89 м (1*H*, C^5H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 30.30 (CH_2Br), 40.13 (C^4), 51.32 (C^{3a}), 52.19 (C^{6a}), 67.54 (C^3), 128.11 (C^6), 134.22 (C^5), 176.25 (C=O). Масс-спектр (APCI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 217

[^{79}Br , ($M+\text{H}^+$)] (100). Найдено, %: С, 44.01; Н, 3.95; Вr, 36.58. $\text{C}_8\text{H}_9\text{BrO}_2$. Вычислено, %: С, 44.24; Н, 4.15; Вr, 36.87.

Метилловый эфир (1R,4S,5R)-4-(бромметил)-5-(хлорметил)циклопент-2-ен-1-карбоновой кислоты 132a. По методике, аналогичной получению соединения



132a

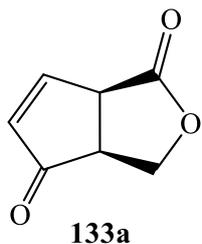
70b, из 0.32 г (1.5 ммоль) лактона **131a** получали 0.34 г (85%) соединения **132a**. Бесцветная маслообразная жидкость. $R_f = 0.4$ (петролейный эфир : этилацетат = 5 : 1). $[\alpha]_D^{20} -73.0^\circ$ (c 0.9, CH_2Cl_2). ИК спектр, cm^{-1} : 2919, 1732 (C=O), 1439, 1200, 1172. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.92 квинт. (1H, C^5H , J 8.3 Гц), 3.16-3.23 м (1H, CH_2Cl), 3.44 т (1H, C^4H , J 9.5 Гц), 3.62-3.71 м (6H, CH_3 , CH_2Br и CH_2Cl), 3.83 квинт. (1H, C^1H , J 11.0 Гц), 5.83-5.87 м (1H, C^2H), 6.13-6.17 м (1H, C^3H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 33.60 (CH_2Br), 42.00 (CH_2Cl), 46.56 (C^5), 48.97 (C^4), 52.02 (CH_3), 52.13 (C^1), 130.00 (C^2), 137.36 (C^3), 172.73 (C=O). Масс-спектр (APCI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 266 [^{79}Br , ^{35}Cl , ($M+\text{H}^+$)] (100). Найдено, %: С, 44.01; Н, 3.95; Вr, 36.58; Cl, 13.27. $\text{C}_8\text{H}_9\text{BrO}_2$. Вычислено, %: С, 40.37; Н, 4.49; Вr, 29.91; Cl, 13.64.

(3aS,6aR)-3a,6a-Дигидро-1H-циклопента[с]фуран-1,4(3H)-дион 133a.

Метод А. К перемешиваемому раствору 0.3 г (1.9 ммоль) спирта **127a** в 10 мл ацетона добавляли реагент Джонса (CrO_3 (0.35 г) + H_2SO_4 (0.125 мл) + H_2O (2.5 мл)) и перемешивали 4 ч при комнатной температуре (контроль методом ТСХ). В реакционную массу добавляли 0.2 мл изопропилового спирта, концентрировали при пониженном давлении, разбавляли 5 мл воды и экстрагировали этилацетатом (3x10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом магния, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на SiO_2 (петролейный эфир/этилацетат, 5:1) с получением 0.13 г (48%) енона **133a**.

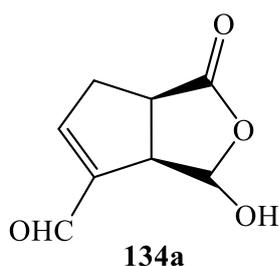
Метод Б. По методике, аналогичной получению соединения **100b**, из 0.2 г (1.3 ммоль) спирта **127a** получали 0.05 г (30%) енона **133a**.

Соединение **133a**. Бесцветная маслообразная жидкость. $R_f = 0.5$



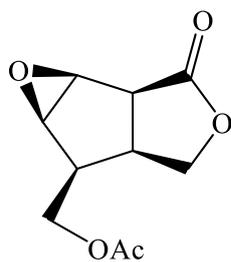
(петролейный эфир : этилацетат = 5 : 1). $[\alpha]_D^{20} -317.6^\circ$ (c 1.09, CH_2Cl_2). ИК спектр, cm^{-1} : 3078, 2980, 1770 (OC=O), 1714 (C=O), 1585, 1334, 1174, 1029, 1008, 947. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 3.30 д.д.д.д (1H, C^{3a}H , J 3.5, 7.4, 10.0 и 15.9 Гц), 4.0 д.д.д.д (1H, C^{6a}H , J 2.2, 3.1, 9.4 и 15.4 Гц), 4.41 д.д (1H, C^3H , J 3.3 и 9.8 Гц), 4.57 т (1H, C^3H , J 9.9 Гц), 6.28 д.д (1H, C^5H , J 2.2 и 5.5 Гц), 7.77 д.д (1H, C^6H , J 3.3 и 5.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 44.61 (C^{3a}), 47.88 (C^{6a}), 67.89 (C^3), 134.70 (C^5), 159.36 (C^6), 172.69 (C^1), 207.15 (C^4). Масс-спектр (APCI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 139 [$(\text{M}+\text{H}^+)$] (100). Найдено, %: С, 60.63; Н, 4.12. $\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_3$. Вычислено, %: С, 60.87; Н, 4.35.

(3*a*S,4*S*,6*a*R)-1-Оксо-3,3*a*,4,6*a*-тетрагидро-1*H*-циклопента[с]фуран-4-карбальдегид **134a**. К перемешиваемому раствору 0.2 г (1.3 ммоль) спирта **127a** в 15 мл



хлористого метилена прибавляли 0.65 г (2.0 ммоль) йодбензолдиацетата и каталитические количества 2,2,6,6-триметилпиперидин-1-оксина (TEMPO) и перемешивали 6 ч при комнатной температуре (контроль методом ТСХ). После этого реакцию массу фильтровали, осадок промывали хлористым метиленом, фильтрат упаривали и остаток очищали колоночной хроматографией на SiO_2 (петролейный эфир/этилацетат, 3:1) с получением 0.13 г (60%) альдегида **134a**. Бесцветные кристаллы, т.пл. = 128-130 °С. $R_f = 0.4$ (петролейный эфир : этилацетат = 3 : 1). $[\alpha]_D^{20} +27.0^\circ$ (c 0.5, CH_2Cl_2). ИК спектр, cm^{-1} : 3343 (O-H), 2930, 2916, 1763 (OC=O), 1679 (HC=O), 1150, 1037. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.17 с (1H, OH), 3.53 д (1H, C^6H , J 7.5 Гц), 3.95 т.д (1H, C^{6a}H , J 1.5 и 7.4 Гц), 4.38 д.д (1H, C^{3a}H , J 1.6 и 9.7 Гц), 4.47 д.д (1H, C^6H , J 7.5 и 9.9 Гц), 5.29 с (1H, C^3H), 7.07 с (1H, C^5H), 9.88 с (1H, CHO). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 33.47 (C^6), 41.90 (C^{6a}), 52.38 (C^{3a}), 90.47 (C^3), 146.51 (C^4), 149.00 (C^5), 175.68 (C^1), 188.85 (CHO). Масс-спектр (APCI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 169 [$(\text{M}+\text{H}^+)$] (100). Найдено, %: С, 56.88; Н, 4.54. $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_4$. Вычислено, %: С, 57.14; Н, 4.76.

[(1*aS*,1*bS*,4*aS*,5*S*,5*aR*)-2-Оксогексагидро-1*aH*-оксирено[3,4]циклопента[1,2-*c*]фуран-5-ил]метилацетат **135a**. К перемешиваемому раствору 0.25 г (1.3



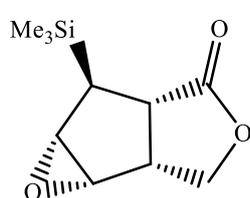
135a

ммоль) ацетата **129a** в 15 мл 4:1-смеси ацетонитрил-вода при комнатной температуре без доступа света добавляли 0.23 г (1.43 ммоль) кристаллического ICl и перемешивали 4 ч (контроль методом ТСХ). Раствор концентрировали при пониженном давлении, к остатку добавляли 5 мл насыщенного раствора NaHCO₃ и экстрагировали диэтиловым эфиром (4x10 мл).

Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом магния, концентрировали при пониженном давлении и очищали н колоночной хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир/этилацетат, 1:1) с получением 0.12 г (68%) эпоксида **135a**. Прозрачная маслообразная жидкость. R_f = 0.5 (петролейный эфир : этилацетат = 1 : 1). [α]_D²⁰ -48.0° (с 0.97, CH₂Cl₂). ИК спектр, см⁻¹: 2915, 1756 (C=O), 1733 (CH₃C=O), 1383, 1251, 1015. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 2.08 с (1H, CH₃), 2.73 д.д (1H, C⁵H, J 7.8 и 16.0 Гц), 3.08 д.д (1H, C^{4a}H, J 1.9 и 9.7 Гц), 3.20 квинт. (1H, C^{1b}H, J 9.1 Гц), 3.66 с (1H, C^{1a}H), 3.89 т (1H, C^{5a}H, J 2.1 Гц), 4.19 д.д (1H, C⁴H, J 8.7 и 15.4 Гц), 4.26 м (2H, C⁴H и CH₂O), 4.41 д.д (1H, CH₂O, J 7.5 и 11.2 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 20.81 (CH₃), 38.29 (C^{4a}), 41.58 (C⁵), 46.48 (C^{1b}), 58.26 (C^{5a}), 60.50 (C^{1a}), 61.06 (CH₂O), 69.68 (C^{1a}), 170.59 (CH₃C=O), 175.23 (C²). Масс-спектр (APCI), m/z (I_{отн}, %): 213 [(M+H⁺)] (100). Найдено, %: C, 56.27; H, 8.89. C₁₂H₂₂O₃Si. Вычислено, %: C, 59.50; H, 9.09.

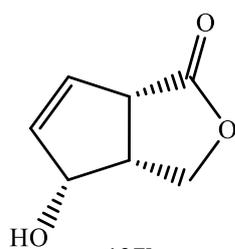
(1*aR*,1*bS*,4*aR*,5*R*,5*aR*)-Тетрагидро-5-(триметилсиллил)-1*aH*-фуоро[3,4-*b*]6-оксабицикло[3.1.0]гекс-1(5)-ен-4(4*aH*)-он **136b** и (3*aR*,4*R*,6*aS*)-3*a*,4-дигидро-4-гидрокси-3*H*-циклопента[*c*]фуран-1(6*aH*)-он **137b**. По методике, аналогичной получению соединений **28a** и **29a**, из 0.6 г (3.0 ммоль) **82a** получали сырой лабильный эпоксид **136b**, который без очистки растворяли в 15 мл 1:5-смеси 9N серной кислоты и тетрагидрофурана при комнатной температуре. После перемешивания в течении 2 ч (контроль методом ТСХ) органический растворитель упаривали, остаток разбавляли 5 мл воды и экстрагировали этилацетатом (3x10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над

сульфатом магния, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир/этилацетат, 3:1) с получением 0.36 г (87%) гидроксилактона **137b**.



136b

Соединение 136b. Прозрачная маслообразная жидкость. $R_f = 0.7$ (петролейный эфир : этилацетат = 3 : 1). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 0.09 с (9H, Si(CH₃)₃), 2.09 с (1H, C⁵H), 2.70-2.82 м (2H, C^{1b}H и C^{4a}H, J 8.9 Гц), 3.50 д (1H, C^{1a}H, J 2.8 Гц), 3.64 т (1H, C^{5a}H, J 2.2 Гц), 4.40 д.д (1H, C²H, J 6.6 и 9.6 Гц), 4.54 д (1H, C²H, J 9.4 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: -2.76 (Si(CH₃)₃), 32.64 (C⁵), 40.36 (C^{1b}), 42.25 (C^{4a}), 61.0 (C^{1a}), 68.13 (C^{5a}), 69.99 (C²), 176.45 (C=O).

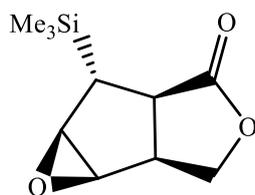


137b

Соединение 137b. Прозрачная маслообразная жидкость. $R_f = 0.3$ (петролейный эфир : этилацетат = 3 : 1). $[\alpha]_D^{20} -162.5^\circ$ (с 1.08, CH₂Cl₂). ИК спектр, см⁻¹: 3423 (O-H), 2976, 2920, 1759 (C=O), 1477, 1379, 1186, 1097, 1020, 960. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 2.20-2.33 уш. с (1H, OH), 3.29 кв.д (1H, C^{3a}H, J 5.5 и 8.8 Гц), 3.61 д (1H, C^{6a}H, J 8.5 Гц), 4.38 т (1H, C³H, J 9.1 Гц), 4.62 д.д (1H, C²H, J 5.3 и 9.7 Гц), 5.02 д (1H, C⁴H, J 7.5 Гц), 5.91-5.96 уш. с (2H, C⁵H и C⁶H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 40.99 (C^{3a}), 51.19 (C^{6a}), 66.92 (C³), 66.97 (C⁴), 129.16 (C⁶), 136.33 (C⁵), 176.84 (C=O). Масс-спектр (APCI), m/z ($I_{отн}$, %): 141 [(M+H⁺)] (100), 111 (21.4), 83 (17.9). Найдено, %: С, 59.82; Н, 5.61. С₇Н₈О₃. Вычислено, %: С, 59.99; Н, 5.75.

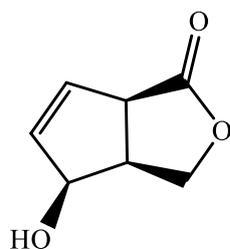
(1a*S*,1b*R*,4a*S*,5*S*,5a*S*)-Тетрагидро-5-(триметилсилил)-1a*H*-фуоро[3,4-*b*]6-оксабицикло[3.1.0]гекс-1(5)-ен-4(4a*H*)-он **136a** и (3a*S*,4*S*,6a*R*)-3a,4-дигидро-4-гидрокси-3*H*-циклопента[*c*]фуран-1(6a*H*)-он **137a**. По методике, аналогичной получению соединений **136b** и **137b**, из 0.4 г (2.0 ммоль) лактона **82a** получали сырой эпоксид **136a** и, далее, 0.24 г (87%) спирта **137a**.

Соединение 136a. Прозрачная маслообразная жидкость. $R_f = 0.7$ (петролейный эфир : этилацетат = 3 : 1). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 0.11 с (9H, Si(CH₃)₃), 2.13 с (1H, C⁵H), 2.70-2.82 м (2H, C^{1b}H и C^{4a}H, J 9.5 Гц), 3.52 д (1H, C^{1a}H, J 2.4 Гц), 3.65 т (1H, C^{5a}H, J 2.1 Гц), 4.43 д.д (1H, C²H, J 6.5 и 9.4 Гц), 4.57 д



136a

(1H, C²H, *J* 9.4 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: -2.63 (Si(CH₃)₃), 31.85 (C⁵), 40.41 (C^{1b}), 42.45 (C^{4a}), 61.12 (C^{1a}), 68.15 (C^{5a}), 70.13 (C²), 176.73 (C=O).



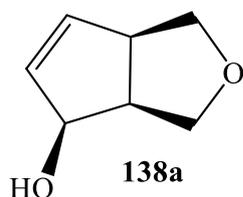
137a

Соединение 137a. Прозрачная маслообразная жидкость. *R_f* = 0.3 (петролейный эфир : этилацетат = 3 : 1). $[\alpha]_D^{20} +163.1^\circ$ (*c* 1.1, CH₂Cl₂). ИК спектр, см⁻¹: 3423 (O-H), 2976, 2920, 1759 (C=O), 1479, 1381, 1188, 1109, 1018, 952. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.91-2.09 уш. с (1H, OH), 3.29 кв.д (1H, C^{3a}H, *J* 5.8 и 8.2 Гц), 3.62 д (1H, C^{6a}H, *J* 8.5 Гц), 4.36 т (1H, C³H, *J* 9.4 Гц), 4.65 д.д (1H, C²H, *J* 5.2 и 9.6 Гц), 5.03 д (1H, C⁴H, *J* 7.5 Гц), 5.91-5.96 уш. с (2H, C⁵H и C⁶H). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 40.95 (C^{3a}), 51.17 (C^{6a}), 66.94 (C³), 66.94 (C⁴), 129.20 (C⁶), 136.25 (C⁵), 176.97 (C=O). Масс-спектр (APCI), *m/z* (*I*_{отн.}, %): 141 [(*M*+H⁺)] (100), 111 (19.6), 83 (13.1). Найдено, %: C, 59.85; H, 5.54. C₇H₈O₃. Вычислено, %: C, 59.99; H, 5.75.

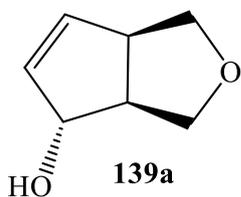
(3a*S*,6a*R*)-3a,6a-Дигидро-1H-циклопента[с]фуран-1,4(3H)-дион 133a. К перемешиваемому раствору 0.77 г (1.81 ммоль) реагента Десса-Мартина в 30 мл хлористого метилена при 0 °С приливали раствор 0.1 г (0.72 ммоль) аллильного спирта **137a** в 30 мл хлористого метилена. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре 3 ч (контроль методом ТСХ), после чего обрабатывали 5 мл насыщенного раствора NaHCO₃ и 5 мл насыщенного раствора Na₂S₂O₃. Полученную смесь перемешивали 1 ч, экстрагировали хлористым метиленом (3×10 мл), объединенные органические экстракты сушили над сульфатом магния, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир/этилацетат, 5:1) с получением 0.07 г (70%) енона **133a**. Физико-химические характеристики полученного соединения аналогичны представленным ранее.

3a*S*,4*S*,6a*R*)-3,3a,4,6a-Тетрагидро-1H-циклопента[с]фуран-4-ол 138a и **(3a*S*,4*R*,6a*R*)-3,3a,4,6a-тетрагидро-1H-циклопента[с]фуран-4-ол 139a.** К раствору 15 мл воды и 20 мл ацетона при 0 °С добавляли 0.7 г (8.33 ммоль)

NaHCO₃, перемешивали 20 мин, затем засыпали 0.7 г (1.1 ммоль) Oxone® и перемешивали еще 15 мин. Далее, в полученную суспензию, добавляли раствор 0.1 г (0.55 ммоль) соединения **82a** в 5 мл ацетона и температуру реакционной среды поднимали до комнатной и перемешивали 3 ч (контроль методом ТСХ). В реакционную массу добавляли 10 мл воды, органический растворитель упаривали, экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом магния, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир/этилацетат, 1:1) с получением 0.03 г (42%) спирта **138a** и 0.02 г (28%) его изомера **139a**.

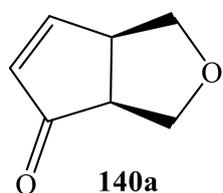


Соединение 138a. Прозрачная, вязкая жидкость. $R_f = 0.3$ (петролейный эфир : этилацетат = 1 : 1). $[\alpha]_D^{20} +5.5^\circ$ (c 1.03, CH₂Cl₂). ИК спектр, см⁻¹: 3395 (O-H), 2922, 2849, 1733, 1370, 1243, 1194, 1124, 1085, 1060, 1031, 972, 913, 764, 747. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 2.91 кв.д (1H, C^{6a}H, J 1.4 и 7.8 Гц), 3.28 т.д (1H, C^{3a}H, J 2.3 и 9.7 Гц), 3.44 д.д (1H, C³H, J 6.3 и 9.3 Гц), 3.53 т (1H, C¹H, J 7.6 Гц), 3.65 д.д (1H, C¹H, J 1.8 и 8.8 Гц), 4.33 д (1H, C³H, J 9.3 Гц), 4.76 д (1H, C⁴H, J 7.8 Гц), 5.82 д (1H, C⁵H, J 5.6 Гц), 5.85 д.д (1H, C⁶H, J 1.7 и 5.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 44.86 (C^{3a}), 50.76 (C^{6a}), 68.40 (C¹), 72.25 (C³), 77.32 (C⁶), 134.96 (C⁴), 135.52 (C⁵). Масс-спектр (APCI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 127 [(M+H⁺)] (100). Найдено, %: C, 66.12; H, 7.65. C₇H₁₀O₂. Вычислено, %: C, 66.67; H, 7.94.



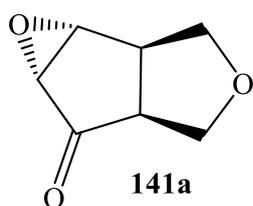
Соединение 139a. Прозрачная, вязкая жидкость. $R_f = 0.2$ (петролейный эфир : этилацетат = 1 : 1). $[\alpha]_D^{20} +4.5^\circ$ (c 0.97, CH₂Cl₂). ИК спектр, см⁻¹: 3412 (O-H), 2926, 2854, 1746, 1370, 1359, 1248, 1359, 1248, 1193, 1085, 1060, 1038, 973, 933, 913, 765, 749. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 2.69 т.д.д (1H, C^{3a}H, J 1.4, 3.2 и 7.4 Гц), 3.52 т.т (1H, C^{6a}H, J 2.0 и 7.0 Гц), 3.61 д.д (1H, C¹H, J 6.8 и 8.8 Гц), 3.68 д.д (1H, C¹H, J 2.0 и 8.8 Гц), 3.76 д.д (1H, C³H, J 7.4 и 9.3 Гц), 3.79 д.д (1H, C³H, J 3.2 и 9.3 Гц), 4.63 д.д (1H, C⁴H, J 2.0 и 3.3 Гц), 5.83 д.д (1H, C⁵H, J 1.8 и 5.6 Гц), 5.86 д.д (1H, C⁶H, J 1.6 и 5.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 50.61 (C^{3a}), 52.26 (C^{6a}), 71.45 (C¹),

73.39 (C³), 84.02 (C⁶), 133.75 (C⁴), 137.29 (C⁵). Масс-спектр (APCI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 127 [(M+H⁺)] (100). Найдено, %: С, 66.35; Н, 7.77. C₇H₁₀O₂. Вычислено, %: С, 66.67; Н, 7.94%.



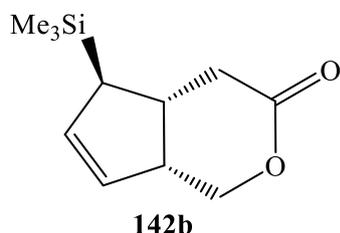
(3a*S*,6a*R*)-1,3,3a,6a-Тетрагидро-4*H*-циклопента[с]фуран-4-он **140a**. По методике, аналогичной получению **133a** из **137a**, из 0.32 г (2.54 ммоль) 3:2-смеси изомерных алилиловых спиртов **138a** и **139a** получали 0.22 г (70%) енона **140a**. Выход 0,22 г (70%). Прозрачная, маслообразная жидкость. $R_f = 0.4$ (петролейный эфир : этилацетат = 1 : 1). $[\alpha]_D^{20} -102.9^\circ$ (c 1.0, CH₂Cl₂). ИК спектр, см⁻¹: 2969, 2952, 2930, 2863, 1709 (C=O), 1587, 1367, 1339, 1237, 1192, 1175, 1085, 1070, 1035, 997, 912, 865, 788, 768, 753. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 2.90 д.д (1H, C^{3a}H, J 6.3 и 7.5 Гц), 3.53-3.57 м (1H, C^{6a}H), 3.65 кв (2H, C¹H, J 8.3 Гц), 3.88 д (1H, C³H, J 9.3 Гц), 4.13 д (1H, C³H, J 9.3 Гц), 6.20 д (1H, C⁵H, J 5.5 Гц), 7.58 д.д (1H, C⁶H, J 2.5 и 5.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 47.08 (C^{6a}), 49.59 (C^{3a}), 69.63 (C³), 71.03 (C¹), 135.08 (C⁵), 164.91 (C⁶), 211 (C=O). Масс-спектр (APCI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 125 [(M+H⁺)] (100). Найдено, %: С, 67.10, Н, 6.40. C₇H₈O₂. Вычислено, %: С, 67.74, Н, 6.45%.

(1a*R*,1b*R*,4a*S*,5a*R*)-Гексагидро-5*H*-оксирено[2',3':3,4]циклопента[1,2-с]фуран-5-он **141a**. К раствору 0.1 г (0.81 ммоль) енона **140a** в 5 мл хлористого метилена добавляли 0.11 мл (0.81 ммоль) 70%-ного раствора гидроперекиси *трет*-бутила и 0.02 мл (0.13 ммоль) диазабициклоундекана. Реакционную массу перемешивали 3 ч (контроль методом ТСХ) при комнатной температуре, добавляли 1 мл 10%-ной соляной кислоты и 1 мл насыщенного раствора сульфита натрия. Полученную смесь перемешивали 10 мин, экстрагировали хлористым метиленом (3×10 мл), объединенные органические экстракты сушили над сульфатом магния, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир/этилацетат, 1:1) с получением 71 мг (63%) эпоксида **141a**. Прозрачная маслообразная жидкость. $R_f = 0.5$ (петролейный эфир : этилацетат = 1 : 1). $[\alpha]_D^{20} -41^\circ$ (c 1.0, CH₂Cl₂). ИК спектр, см⁻¹: 2956, 2927,



2871, 1745 (C=O), 1355, 1232, 1212, 1186, 1169, 1083, 1068, 1042, 1010, 965, 911, 838, 805, 767. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.78 т (1H, C^{1b}H , J 7.2 Гц), 3.30 т.д (1H, C^{4a}H , J 3.1 и 7.8 Гц), 3.48 д (1H, C^{5a}H , J 2.1 Гц), 3.63 д.д (1H, C^4H , J 6.4 и 9.0 Гц), 3.78 д.д (1H, C^2H , J 8.6 и 9.6 Гц), 3.8 с (1H, C^{1a}H), 3.97 д.д (1H, C^2H , J 3.0 и 9.8 Гц), 4.22 д (1H, C^4H , J 9.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 42.83 (C^{1b}), 48.56 (C^{4a}), 56.05 (C^{5a}), 58.96 (C^{1a}), 68.93 (C^4), 71.67 (C^2), 209.67 (C=O). Масс-спектр (APCI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 141 [($M+\text{H}^+$)] (100). Найдено, %: С, 59.91; Н, 5.70. $\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3$. Вычислено, %: С, 60.00; Н, 5.71%.

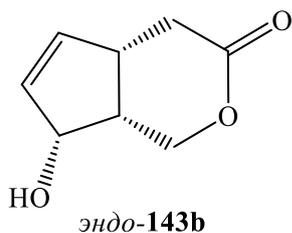
(4*aR*,5*R*,7*aR*)-5-(Триметилсилил)-4,4*a*,5,7*a*-тетрагидроциклопента[с]пиран-3(1*H*)-он **142b**. По методике аналогичной получению диола **74b** гидролизом



монозащищенных силиловых эфиров на ионно-обменных смолах из 0.5 г (1.4 ммоль) силилового эфира **100b** получали 0.23 г (77%) лактона **142b**. Прозрачная вязкая маслообразная жидкость. $R_f = 0.3$ (петролейный эфир : этилацетат = 3 : 1). $[\alpha]_D^{20} +141^\circ$ (c 1.0, CH_2Cl_2). ИК спектр, cm^{-1} : 3048, 2954, 2900, 2850, 1749 (C=O), 1478, 1434, 1358, 1350, 1248, 1140, 1076, 1034, 965, 906, 872, 838, 794, 694, 622. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.32 д.д (1H, C^4H , J 5.9 и 14.6 Гц), 2.61 д.д (1H, C^4H , J 6.8 и 14.6 Гц), 2.75-2.79 м (1H, C^{4a}H), 3.15-3.20 м (1H, C^{7a}H), 4.12 д.д (1H, C^1H , J 5.4 и 11.5 Гц), 4.35 д.д (1H, C^1H , J 4.6 и 11.5 Гц), 5.33 д.т (1H, C^7H , J 2.2 и 5.7 Гц), 5.77 д.т (1H, C^6H , J 2.2 и 5.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: -3.47 ((CH_3) $_3\text{Si}$), 34.73 (C^{4a}), 36.51 (C^4), 43.75 (C^5), 45.22 (C^{7a}), 69.39 (C^1), 125.39 (C^7), 134.83 (C^6), 173.26 (C=O). Масс-спектр (APCI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 211 [($M+\text{H}^+$)] (100). Найдено, %: С, 62.67; Н, 8.51. $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{Si}$. Вычислено, %: С, 62.81; Н, 8.63.

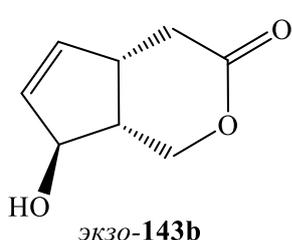
(4*aS*,7*R*,7*aR*)-7-Гидрокси-4,4*a*,7,7*a*-тетрагидроциклопента[с]пиран-3(1*H*)-он эндо-**143b** и (4*aS*,7*S*,7*aR*)-7-гидрокси-4,4*a*,7,7*a*-тетрагидроциклопента[с]пиран-3(1*H*)-он экзо-**143b**. По методике, аналогичной получению **138a** и **139a**, из 227 мг (1.08 ммоль) лактона **142b** получали 97 мг (66%) изомера эндо-**143b** и 32 мг (22%) экзо-**143b**.

Соединение эндо-143b. Белые кристаллы, т.пл. 127-129 °С. $R_f = 0.4$



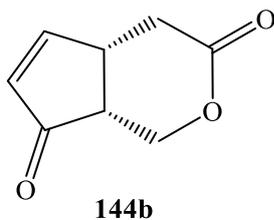
(петролейный эфир : этилацетат = 3 : 1). $[\alpha]_D^{20} +75^\circ$ (с 0.9, CH_2Cl_2). ИК спектр, cm^{-1} : 3418 (O-H), 2916, 1731 (C=O), 1479, 1432, 1394, 1356, 1335, 1274, 1251, 1227, 1149, 1124, 1093, 1058, 1039, 1023, 950, 920, 843, 784, 734. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.53 д.д (1H, C^4H , J 4.2 и 15.2), 2.72 д.д (1H, C^4H , J 7.2 и 15.2), 2.86 септет (1H, C^{7a}H , J 4.4), 3.28-3.33 м (1H, C^{4a}H), 4.27 д.д (1H, C^1H_β , J 4.4 и 11.9 Гц), 4.62 д.д (1H, C^1H , J 4.0 и 11.9 Гц), 4.97 д (1H, C^7H , J 4.97 Гц), 5.79 д.д (1H, C^5H , J 1.6 и 5.6 Гц), 5.92 д.т (1H, C^6H , J 1.9 и 5.6, Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 34.62 (C^4), 38.27 (C^{4a}), 41.48 (C^{7a}), 66.23 (C^1), 77.94 (C^7), 134.88 (C^5), 135.47 (C^6), 172.41 (C=O). Масс-спектр (APCI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 155 [($M+\text{H}^+$)] (100). Найдено, %: С, 62.12; Н, 6.25. $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_3$. Вычислено, %: С, 62.33; Н, 6.54.

Соединение экзо-143b. Бесцветная вязкая маслообразная жидкость. $R_f = 0.3$



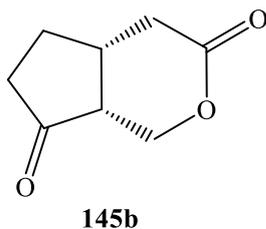
(петролейный эфир : этилацетат = 3 : 1). $[\alpha]_D^{20} +197^\circ$ (с 1.1, CH_2Cl_2). ИК спектр, cm^{-1} : 3429 (O-H), 1731 (C=O), 1633, 1481, 1433, 1391, 1357, 1281, 1249, 1147, 1077, 1042, 1011, 963, 841, 780, 793. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.41 д.д (1H, C^4H , J 4.8 и 15.1), 2.49-2.54 м (1H, C^{7a}H), 2.72 д.д (1H, C^4H , J 7.3 и 15.1), 3.49-3.54 м (1H, C^{4a}H), 4.28 д.д (1H, C^1H , J 4.8 и 11.7 Гц), 4.39 д.д (1H, C^1H , J 4.3 и 11.7 Гц), 4.80 д (1H, C^7H , J 2.1 Гц), 5.84 д.д (1H, C^5H , J 1.4 и 5.5 Гц), 5.90 д.т (1H, C^6H , J 1.9 и 5.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 33.61 (C^4), 41.15 (C^{4a}), 45.02 (C^{7a}), 68.90 (C^1), 81.07 (C^7), 134.41 (C^5), 137.00 (C^6), 172.60 (C=O). Масс-спектр (APCI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 155 [($M+\text{H}^+$)] (100). Найдено, %: С, 62.09; Н, 6.30. $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_3$. Вычислено, %: С, 62.33; Н, 6.54.

(4a*S*,7a*R*)-1,4,4a,7a-Тетрагидроциклопента[с]тиран-3,7-дион 144b. По методике, аналогичной получению **133a** окислением по Джонсу, из 0.13 г (0.84 ммоль) смеси спиртов **143b** получали 0.1 г (79%) енона **144b**. Белые кристаллы, т.пл. 104-108 °С. $R_f = 0.3$ (хлороформ : метанол = 10 : 1). $[\alpha]_D^{20} +346^\circ$ (с 1.0, CH_2Cl_2). ИК спектр, cm^{-1} : 1740 (OC=O), 1712(CHC=O), 1582, 1441, 1355, 1311,



1284, 1214, 1176, 1149, 1081, 1066, 1034, 959, 807, 793. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.65 д.д (1H, C^4H , J 2.5 и 5.4 Гц), 2.79 т.д.д (1H, C^{7a}H , J 1.6, 7.1 и 6.8 Гц), 3.11 д.д (1H, C^4H , J 7.9 и 15.4 Гц), 3.70-3.76 м (1H, C^{4a}H), 4.13 д.д (1H, C^1H , J 2.4 и 11.5 Гц), 4.45 д.д.д.д (1H, C^1H , J 4.0, 2.4 и 11.5 Гц), 6.31 д.д (1H, C^6H , J 1.9 и 5.7 Гц), 7.84 д.д (1H, C^5H , J 2.6 и 5.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 33.30 (C^4), 38.95 (C^{4a}), 44.27 (C^{7a}), 66.97 (C^1), 136.16 (C^6), 167.89 (C^5), 171.10 (C^3), 208.28 (C^7). Масс-спектр (APCI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 153 [$(\text{M}+\text{H}^+)$] (100). Найдено, %: С, 62.86; Н, 5.05. $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_3$. Вычислено, %: С, 63.15; Н, 5.30. Данные предварительных испытаний по цитотоксичности приведены в Приложении.

(4*aR*,7*aR*)-Гексагидроциклопента[с]пиран-3,7-дион **145b**. К раствору 36 мг (0.024 ммоль) диона **144b** в 10 мл метанола добавляли 36 мг



палладия на угле и через полученную смесь насыщали газообразным водородом в течении 3 ч. Реакционную массу фильтровали, концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на SiO_2 (хлороформ/метанол, 10:1) с получением 35 мг лактона **145b**. Белое аморфное вещество. $R_f = 0.6$ (хлороформ : метанол = 10 : 1). $[\alpha]_D^{20} +150^\circ$ (c 1.0, CH_2Cl_2). ИК спектр, cm^{-1} : 2960, 2925, 1736 ($\text{C}=\text{O}$), 1478, 1429, 1413, 1384, 1350, 1328, 1275, 1250, 1241, 1172, 1152, 1100, 1061, 1031, 949. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.68-1.57 м (2H, C^5H), 2.41-2.30 м (2H, C^4H), 2.53 д.д (1H, C^6H , J 4.3 и 15.6 Гц), 2.65-2.60 м (1H, C^{7a}H), 2.76 д.д (1H, C^6H , J 6.6 и 15.5 Гц), 3.01-3.10 м (1H, C^{4a}H), 4.30 д.д (1H, C^1H , J 5.6 и 11.7 Гц), 4.56 д.д (1H, C^1H , J 3.6 и 11.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 27.84 (C^5), 31.13 (C^{4a}), 34.45 (C^4), 37.92 (C^6), 44.75 (C^{7a}), 66.19 (C^1), 171.85 (C^3), 216.02 (C^7). Масс-спектр (APCI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 155 [$(\text{M}+\text{H}^+)$] (100). Найдено, %: С, 62.11; Н, 6.38. $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_3$. Вычислено, %: С, 62.33; Н, 6.54.

Метилловый эфир (1*S*,4*R*,5*S*)-4-гидрокси-5-(хлорметил)циклопент-2-ен-1-карбоновой кислоты **151b** и метилловый эфир (1*S*,4*S*,5*S*)-4-гидрокси-5-(хлорметил)циклопент-2-ен-1-карбоновой кислоты **152b**.

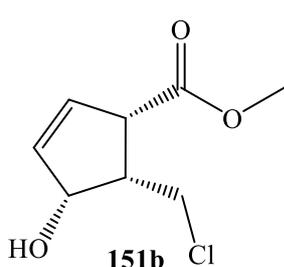
Метод А. По методике, аналогичной для получения **28а** и **29а**, из 0.42 г (1.7 ммоль) эфира **70b** через 48 ч получали 0.18 г (57%) соединения **151b** и 0.12 г (38%) соединения **152b**.

Метод Б. По методике, аналогичной для получения **28а** и **29а**, из 0.1 г (0.4 ммоль) эфира **70b** через 1 ч выделяли сырые эпоксиды, которые растворяли в 15 мл диоксана, содержащем 3 мл 9N раствора серной кислоты. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре 3 ч (контроль методом ТСХ), смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (5x15 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на SiO₂ (этилацетат/петролейный эфир, 3:1) с получением 27 мг (35%) соединения **151b** и 4 мг (5%) соединения **152b**.

Метод В. По методике, аналогичной для получения **28а** и **29а**, из 0.2 г (0.8 ммоль) эфира **70b** через 1 ч выделяли сырые эпоксиды, которые растворяли в смеси 10 мл диоксана и 2 мл воды. К полученному раствору добавляли каталитические количества *n*-толуолсульфоната пиридиния и смесь перемешивали при комнатной температуре 6 ч (контроль методом ТСХ). Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на SiO₂ (этилацетат/петролейный эфир, 3:1) с получением 79 мг (52%) соединения **151b** и 53 мг (35%) соединения **152b**.

Метод Г. По методике, аналогичной для получения **28а** и **29а**, из 0.35 г (1.4 ммоль) эфира **70b** при добавлении 0.3% (масс.) *n*-толуолсульфоната пиридиния через 8 ч получали 0.15 г (56%) соединения **151b** и 0.1 г (39%) соединения **152b**.

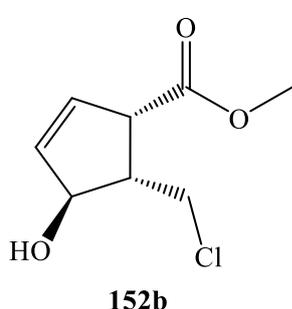
Соединение 151b. Прозрачная маслообразная жидкость. $R_f = 0.5$



(петролейный эфир : этилацетат = 1 : 3). $[\alpha]_D^{20} +105.9^\circ$ (*c* 1.1, CH₂Cl₂). ИК спектр, см⁻¹: 3446 (O-H), 2954, 1701 (C=O), 1436, 1375, 1211, 1170, 1147, 727. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 2.56-2.64 м (1H, C⁵H), 2.71-2.85 уш.с (1H, OH), 3.65–3.69 м (1H, C¹H), 3.70 д.д (1H, CH₂Cl, *J* 10.0 и 11.2 Гц), 3.76 с (3H, CH₃O), 3.83 д.д (1H, CH₂Cl, *J* 7.2 и 11.1 Гц), 4.52-4.55 м (1H, C⁴H), 6.0 д.д (1H,

C^2H , J 3.1 и 8.8 Гц), 6.26-6.29 м (1H, C^3H). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 41.52 (C^1), 48.49 (C^5), 51.54 (CH_2Cl), 52.70 (OCH_3), 75.08 (C^4), 133.04 (C^2), 138.21 (C^3), 175.06 ($C=O$). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 190 [$(M+H^+)$, ^{35}Cl] (100), 172 (27%), 158 (13%). Найдено, %: С, 50.50; Н, 5.77; Cl, 18.66. $C_8H_{11}ClO_3$. Вычислено, %: С, 50.52; Н, 5.79; Cl, 18.68.

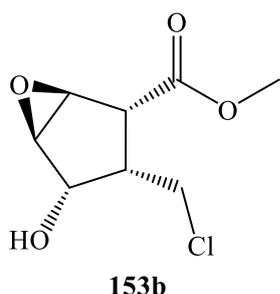
Соединение 152b. Прозрачная маслообразная жидкость. $R_f = 0.3$ (петролейный эфир : этилацетат = 1 : 3). $[\alpha]_D^{20} +347.8^\circ$ (c 0.93, CH_2Cl_2). ИК спектр, cm^{-1} : 3464 (O-H), 2952, 1703 ($C=O$), 1436, 1375, 1209, 1173, 1151, 726. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 2.57-2.66 м (1H, C^5H), 2.92-3.05 уш.с (1H, OH), 3.70 с (3H, CH_3O), 3.77-3.87 м (3H, CH_2Cl и C^1H), 4.92 д.д (1H, C^4H , J 1.6



и 6.3 Гц), 5.87-5.90 м (1H, C^2H), 6.00-6.03 м (1H, C^3H). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 43.56 (CH_2Cl), 51.13 (OCH_3), 52.24 (C^1), 53.37 (C^5), 79.98 (C^4), 130.92 (C^2), 137.36 (C^3), 172.74 ($C=O$). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 190 [$(M+H^+)$, ^{35}Cl] (100), 172 (21%), 158 (9%). Найдено, %: С, 50.48; Н, 5.80; Cl, 18.66.

$C_8H_{11}ClO_3$. Вычислено, %: С, 50.52; Н, 5.79; Cl, 18.68.

Метилловый эфир (1S,2R,3S,4S,5R)-4-гидрокси-6-окса-3-хлорметил-бицикло-[3.1.0]гексан-2-карбоновой кислоты 153b. По методике, аналогичной для

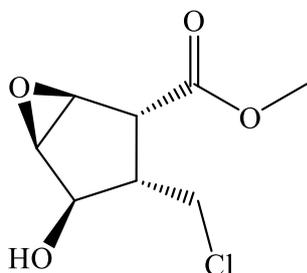


получения **28a** и **29a**, из 0.23 г (1.1 ммоль) эфира **151b** получали 0.21 г (91%) соединения **153b**. Прозрачная маслообразная жидкость. $R_f = 0.4$ (петролейный эфир : этилацетат = 5 : 1). $[\alpha]_D^{20} +34.8^\circ$ (c 0.93, CH_2Cl_2). ИК спектр, cm^{-1} : 3444 (O-H), 2954, 2918, 2848, 1703 ($C=O$), 1573, 1436, 1415, 1367, 1303, 1261, 1224, 1207, 1172, 1047, 842, 748.

Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 2.42-2.52 м (1H, C^3H), 3.40 д (1H, C^2H , J 7.1 Гц), 3.54 д.д (2H, CH_2Cl и OH, J 9.6 и 11.1 Гц), 3.62 д (1H, C^1H , J 2.2 Гц), 3.67 д (1H, C^5H , J 2.2 Гц), 3.72 д.д (1H, CH_2Cl , J 7.3 и 11.0 Гц), 3.80 с (3H, CH_3O), 4.26 д.д (1H, C^4H , J 4.9 и 11.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 39.81 (CH_2Cl), 44.76 (C^3), 46.79 (C^2), 53.03 (CH_3O), 57.78 (C^5), 57.86 (C^1), 71.15 (C^4), 174.28 ($C=O$). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 206 [$(M+H^+)$, ^{35}Cl] (33%), 147 (100%), 115 (27%). Найдено,

%, С, 46.57; Н, 5.33; Cl, 17.20. $C_8H_{11}ClO_4$. Вычислено, %: С, 46.60; Н, 5.34; Cl, 17.23.

Метилловый эфир (1*S*,2*R*,3*S*,4*R*,5*R*)-4-гидрокси-6-окса-3-хлорметил-бицикло[3.1.0]гексан-2-карбоновой кислоты **154b**. По методике, аналогичной для



154b

получения **28a** и **29a**, из 0.12 г (0.6 ммоль) эфира **152b** получали 0.11 г (93%) соединения **154b**. Прозрачная маслообразная жидкость. $R_f = 0.3$ (петролейный эфир : этилацетат = 1 : 1). $[\alpha]_D^{20} +143.1^\circ$ (c 0.96, CH_2Cl_2). ИК спектр, cm^{-1} : 3446 (O-H), 2953, 1705 (C=O), 1436, 1394, 1361, 1294, 1278, 1249, 1228, 1197, 1174, 1083, 860, 732. Спектр

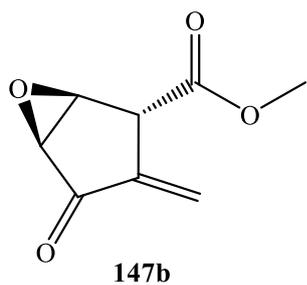
ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 2.15–2.23 м (1H, C^3H), 3.43 д (1H, C^2H , J 7.6 Гц), 3.61 д.д (2H, CH_2Cl и OH, J 9.6 и 11.1 Гц), 3.62–3.66 м (2H, C^1H и C^5H), 3.74 с (3H, CH_3O), 3.77 д.д (1H, CH_2Cl , J 5.4 и 11.1 Гц), 4.27 д.д (1H, C^4H , J 1.5 и 8.3 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 42.28 (CH_2Cl), 45.62 (C^3), 46.71 (C^2), 52.32 (CH_3O), 55.23 (C^5), 58.49 (C^1), 75.43 (C^4), 171.19 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 206 [($M+H^+$), ^{35}Cl] (45%), 147 (100%), 115 (34%). Найдено, %: С, 46.56; Н, 5.34; Cl, 17.19. $C_8H_{11}ClO_4$. Вычислено, %: С, 46.60; Н, 5.34; Cl, 17.23.

Метилловый эфир (1*S*,2*R*,5*S*)-3-метилен-4-оксо-6-окса-бицикло[3.1.0]гексан-2-карбоновой кислоты **147b**.

Метод А. По методике, аналогичной для получения **51a**, из 0.15 г (0.7 ммоль) эфира **153b** через 36 ч получали 0.1 г (85%) соединения **147b**.

Метод Б. По методике, аналогичной для получения **51a**, из 0.1 г (0.5 ммоль) эфира **154b** через 4 ч получали 0.08 г (93%) соединения **147b**.

Соединение **147b**. Прозрачная вязкая жидкость. $R_f = 0.5$ (петролейный эфир



147b

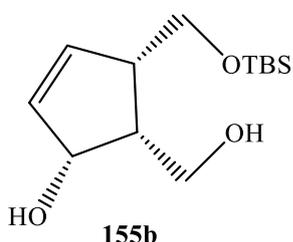
: этилацетат = 3 : 1). $[\alpha]_D^{20} +43.0^\circ$ (c 1.0, CH_2Cl_2). ИК спектр, cm^{-1} : 2956, 2924, 2850, 1736 (OC=O), 1647 (CC=O), 1438, 1376, 1172, 1086, 1026, 847, 826. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 3.63 с (1H, C^2H), 3.75 (3H, CH_3O), 3.97 с (1H, C^5H), 4.14 д (1H, C^1H , J 2.1 Гц), 5.80 с (1H, CH_2), 6.33 д (1H, CH_2 , J 1.5

Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 46.78 (C^2), 52.73 (CH_3O), 54.56 (C^1), 55.19

(C⁵), 125.03 (=CH₂), 138.76 (C³), 169.31 (OC=O), 194.35 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 169 [(*M*+H⁺)] (100%), 137 (43%). Найдено, %: С, 57.11; Н, 4.75. С₈Н₈О₄. Вычислено, %: С, 57.14; Н, 4.76.

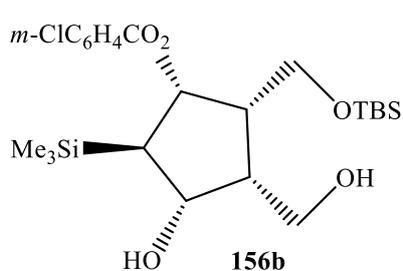
(1*R*,4*S*,5*R*)-4-[трет-Бутил(диметил)силоксиметил]-5-(гидроксиметил)-циклопент-2-ен-1-ол **155b** и (1*R*,2*S*,3*R*,4*S*,5*R*)-2-[трет-бутил(диметил)силоксиметил]-4-гидрокси-3-гидроксиметил-5-(триметилсилил)циклопентил-3-хлорбензоат **156b**. По методике, аналогичной для получения **28a** и **29a**, из 0.2 г (0.64 ммоль) эфира **81b** получали 0.11 г (63%) соединения **155b** и 0.09 г (29%) соединения **156b**.

Соединение 155b. Прозрачная вязкая жидкость. *R_f* = 0.6 (петролейный эфир



: этилацетат = 1 : 1). $[\alpha]_D^{20}$ -39.5° (*c* 0.9, CH₂Cl₂). ИК спектр, см⁻¹: 3386 (O-H), 2955, 2930, 1472, 1256, 1029, 838, 779. Спектр ЯМР ¹H ((CD₃)₂CO), δ, м.д.: 0.06 с (6H, (CH₃)₂Si), 0.93 с (9H, (CH₃)₃C), 2.25-2.40 уш.с (1H, OH), 2.48 квинт. (1H, C⁵H, *J* 7.0 Гц), 2.81-2.86 м (1H, C⁴H), 3.03-3.10 уш.с (1H, OH), 3.64 д.д (1H, CH₂-OSi, *J* 3.1 и 10.5 Гц), 3.69 д.д (1H, CH₂-OSi, *J* 2.3 и 10.5 Гц), 3.85 дюд (1H, CH₂-OH, *J* 7.2 и 11.3 Гц), 4.02 д.д (1H, CH₂-OH, *J* 8.3 и 11.1 Гц), 4.54-4.62 уш.с (1H, C¹H), 5.48 д.д (1H, C³H, *J* 2.3 и 5.8 Гц), 6.11 д.т (1H, C²H, *J* 1.7 и 5.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³C ((CD₃)₂CO), δ, м.д.: -5.53 ((CH₃)₂Si), 18.48 ((CH₃)₃C), 25.94 ((CH₃)₃C), 37.63 (C⁴), 47.10 (C⁵), 60.12 (CH₂OH), 60.68 (CH₂OSi), 74.85 (C¹), 135.22 (C²), 135.58 (C³). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 259 [(*M*+H⁺)] (100%). Найдено, %: С, 60.16; Н, 9.96. С₁₃Н₂₆О₃Si. Вычислено, %: С, 60.34; Н, 10.05.

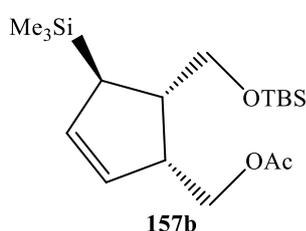
Соединение 156b. Прозрачная вязкая жидкость. *R_f* = 0.4 (петролейный эфир



: этилацетат = 1 : 1). $[\alpha]_D^{20}$ +8.0° (*c* 0.77, CH₂Cl₂). ИК спектр, см⁻¹: 3347 (O-H), 2954, 2929, 1721 (C=O), 1291, 1255, 837, 749. Спектр ЯМР ¹H ((CD₃)₂CO), δ, м.д.: 0.01 с (9H, (CH₃)₃Si), 0.02 с (6H, (CH₃)₂Si), 0.88 с (9H, (CH₃)₃C), 1.48 д.д (1H, C⁵H, *J* 3.4 и 8.2 Гц), 2.20 м (1H, C³H), 2.56 д.д.д.д (1H, C²H, *J* 3.6, 4.7, 6.4 и 7.3 Гц), 3.67 д.д (1H, CH₂-OSi, *J* 3.6 и 11.0 Гц), 3.77 д.д (1H, CH₂-OSi, *J* 4.7 и 11.0 Гц), 3.90 д.д (1H, CH₂-OH, *J* 5.8 и 11.3

Гц), 4.00 д.д (1H, $\underline{\text{CH}}_2\text{-OH}$, J 7.8 и 11.3 Гц), 4.18 д.д (1H, C^4H , J 3.4 и 5.8 Гц), 5.23 д.д (1H, C^1H , J 7.1 и 8.0 Гц), 7.40, 7.56, 7.90, 7.99 (4H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: -5.69 ($(\text{CH}_3)_2\text{Si}$), -3.06 с ($(\text{CH}_3)_3\text{Si}$), 18.23 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 25.78 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 42.02 (C^5), 44.67 (C^2), 47.02 (C^3), 59.34 (CH_2OSi), 60.37 (CH_2OH), 73.67 (C^4), 77.84 (C^1), 127.70, 129.60, 129.81, 131.58, 133.24, 134.66 (Ph), 164.96 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 488 [$(\text{M}+\text{H}^+)$] (100%). Найдено, %, С, 56.55; Н, 7.87. $\text{C}_{23}\text{H}_{39}\text{O}_5\text{Si}_2$. Вычислено, %: С, 56.67; Н, 8.0.

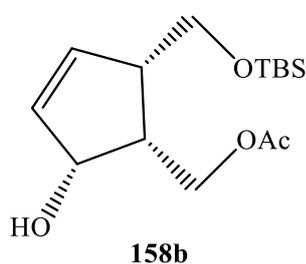
*[(1R,4R,5S)-5-{\{трет-Бутилдиметилсилил\}окси}метил]-4-(триметилсилил)циклопент-2-ен-1-ил]метилацетат **157b***. По методике, аналогичной



получению соединения **37a**, из 0.22 г спирта (0.72 ммоль) **81b** получали 0.22 г (87%) ацетата **157b**. Бесцветная маслообразная жидкость. $R_f = 0.6$ (петролейный эфир : этилацетат = 20 : 1). $[\alpha]_D^{20} +138.5^\circ$ (с 1.25, CH_2Cl_2). ИК спектр, cm^{-1} : 2955, 2929, 2897, 2857, 1743 ($\text{C}=\text{O}$), 1472, 1249,

1085, 836, 775, 736. Спектр ЯМР ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: 0.07 с (9H, $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$), 0.11 с (6H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$), 0.95 с (9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 2.04 с (3H, CH_3CO), 1.92-1.96 м (1H, C^4H), 2.50-2.58 м (1H, C^5H), 3.03-3.12 м (1H, C^1H), 3.57 д.д (1H, $\text{CH}_2\text{-OSi}$, J 7.0 и 9.8 Гц), 3.72 д.д (1H, $\text{CH}_2\text{-OSi}$, J 6.9 и 9.8 Гц), 4.10 д.д (1H, $\underline{\text{CH}}_2\text{-OAc}$, J 8.1 и 10.8 Гц), 4.32 д.д (1H, $\underline{\text{CH}}_2\text{-OAc}$, J 6.5 и 10.8 Гц), 5.55 д.т (1H, C^2H , J 2.0 и 5.7 Гц), 5.81 д.т (1H, C^3H , J 2.5 и 5.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: -6.11 ($(\text{CH}_3)_2\text{Si}$), -3.56 ($(\text{CH}_3)_3\text{Si}$), 17.92 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 20.05 ($\underline{\text{C}}\text{H}_3\text{CO}$), 25.46 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 38.41 (C^4), 43.70 (C^5), 46.98 (C^1), 63.47 (CH_2OSi), 64.36 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{OAc}$), 127.37 (C^2), 132.78 (C^3), 170.06 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 357 [$(\text{M}+\text{H}^+)$] (100%). Найдено, %, С, 60.19; Н, 9.96. $\text{C}_{18}\text{H}_{36}\text{O}_3\text{Si}_2$. Вычислено, %: С, 60.56; Н, 10.09.

*\{(1R,2S,5R)-2-[трет-Бутил(диметил)силоксиметил]-5-гидроксициклопент-3-ен-1-ил\}метил ацетат **158b***. По методике, аналогичной для получения **28a** и

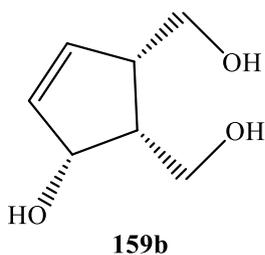


29a, из 0.20 г (0.56 ммоль) аллилсилана **157b** получали 0.13 г (75%) соединения **158b**. Прозрачная вязкая жидкость. $R_f = 0.5$ (петролейный эфир : этилацетат = 5 : 1). $[\alpha]_D^{20} -48.4^\circ$ (с 1.1, CH_2Cl_2). ИК спектр, cm^{-1} : 3460 (O-H), 2955, 2930, 2858,

1743 (C=O), 1472, 1356, 1254, 1033, 838, 780. Спектр ЯМР ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: 0.06 с (6H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$), 0.86 с (9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 2.07 с (3H, CH_3), 2.45 д.д.д (1H, C^1H , J 6.1, 7.7 и 15.3 Гц), 2.78 т.д.д (1H, C^2H , J 2.4, 2.8 и 6.7 Гц), 2.97 д (1H, OH, J 11.8 Гц), 3.59 д.д (1H, $\text{CH}_2\text{-OSi}$, J 2.3 и 10.6 Гц), 3.61 д.д (1H, $\text{CH}_2\text{-OSi}$, J 2.4 и 10.7 Гц), 4.28 д.д (1H, $\text{CH}_2\text{-OAc}$, J 7.4 и 11.1 Гц), 4.36 д.д (1H, $\text{CH}_2\text{-OAc}$, J 6.5 и 10.8 Гц), 4.43 д.д.д (1H, C^5H , J 2.6, 5.9 и 11.8 Гц), 5.79 д.д (1H, C^3H , J 2.8 и 5.7 Гц), 6.08 д.д.д (1H, C^4H , J 2.0, 2.6 и 5.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: -5.56 ($(\text{CH}_3)_2\text{Si}$), 18.48 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 21.13 (CH_3CO), 25.86 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 43.49 (C^1), 46.97 (C^2), 60.07 (CH_2OSi), 62.06 (CH_2OAc), 74.06 (C^5), 135.06 (C^3), 135.50 (C^4), 171.21 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 301 [$(\text{M}+\text{H}^+)$] (100%). Найдено, %: C, 59.78; H, 9.19. $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{Si}$. Вычислено, %: C, 59.90; H, 9.32.

(1*R*,4*S*,5*R*)-4,5-Бис(гидроксиметил)циклопент-2-ен-1-ол **159b**.

Метод А. По методике, аналогичной для получения **107b**, из 100 мг (0.21 ммоль) соединения **156b** получали 32 мг (89%) триола **159b**.



Бесцветная маслообразная жидкость. $R_f = 0.25$ (хлороформ : метанол = 10 : 1). $[\alpha]_D^{20} +8.0^\circ$ (с 1.04, CH_2Cl_2). ИК спектр, cm^{-1} : 3327 (O-H), 2923, 1437, 1069, 1010, 966, 753. Спектр ЯМР ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: 2.43 квинт. (1H, C^5H , J 7.3 Гц), 2.82-2.85 м

(1H, C^4H), 2.90-3.90 уш.с (3H, 3OH), 3.59-3.68 м (2H, $\text{C}'\text{H}_2\text{O}$), 3.89 д.д (1H, CH_2O , J 6.5 и 11.2 Гц), 3.97 д.д (1H, CH_2O , J 7.8 и 11.0 Гц), 4.63 д.д (1H, C^1H , J 2.3 и 6.1 Гц), 5.92 д.д (1H, C^3H , J 2.7 и 5.7 Гц), 6.07 д.т (1H, C^2H , J 2.0 и 5.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: 46.00 (C^5), 47.18 (C^4), 59.41 ($\text{C}'\text{H}_2\text{O}$), 60.11 (CH_2O), 75.16 (C^1), 134.95 (C^2), 136.13 (C^3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 145 [$(\text{M}+\text{H}^+)$] (100%). Найдено, %: C, 58.21; H, 8.17. $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_3$. Вычислено, %: C, 58.33; H, 8.33.

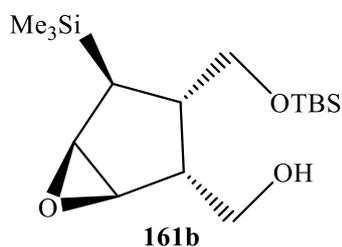
Метод Б. По методике, аналогичной для получения (*E*)-**108b**, из 100 мг 100 мг (0.33 ммоль) ацетата **158b** получали 41 мг (84%) триола **159b**.

Метод В. По методике, аналогичной для получения (*E*)-**108b**, из 150 мг г (0.58 ммоль) соединения **155b** получали 77 мг (92%) триола **159b**.

[(1*R*,2*R*,3*S*,4*S*,5*R*)-3- $\{[(\text{трет-Бутилдиметилсилил)окси}]\text{метил}\}$ -4-(триметилсилил)-6-оксабицикло[3.1.0]гексан-2-ил]метанол **161b**. По методике,

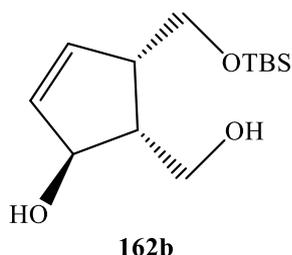
аналогичной для получения **138a** и **139a**, из 300 мг (0.96 ммоль) соединения **81b** получали 53 мг (17%) эпоксида **161b** и 170 мг (68%) спирта **155b**.

Соединение 161b. Прозрачная вязкая жидкость. $R_f = 0.4$ (петролейный эфир



: этилацетат = 5 : 1). $[\alpha]_D^{20} +40.0^\circ$ (c 1.0, CH_2Cl_2). ИК спектр, cm^{-1} : 3445 (O-H), 2954, 2929, 2898, 2857, 1471, 1250, 1099, 837, 776. Спектр ЯМР ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: 0.07 с (9H, $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$), 0.11 с (6H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$), 0.89 с (9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 1.25-1.30 (1H, C^4H), 1.93-2.02 м (1H, C^3H), 2.32-2.37 м (1H, C^2H), 2.82 с (1H, OH), 3.45 д.д (1H, C^1H , J 2.6 и 16.4 Гц), 3.55-3.62 м (2H, $\text{CH}_2\text{-Osi}$ и C^5H), 3.64 д.д (1H, $\text{CH}_2\text{-OSi}$, J 9.0 и 10.4 Гц), 3.76-3.84 м (2H, $\text{CH}_2\text{-OH}$). Спектр ЯМР ^{13}C ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: -6.12 ($(\text{CH}_3)_2\text{Si}$), -2.08 ($(\text{CH}_3)_3\text{Si}$), 17.81 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 25.33 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 31.95 (C^4), 40.94 (C^3), 44.59 (C^2), 58.45 (C^5), 59.20 (C^1), 59.55 (CH_2OH), 62.07 (CH_2OSi). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 331 [$(\text{M}+\text{H}^+)$] (100%). Найдено, %: C, 57.92; H, 10.02. $\text{C}_{16}\text{H}_{34}\text{O}_3\text{Si}_2$. Вычислено, %: C, 58.08; H, 10.28.

(1*S*,4*S*,5*R*)-4-[трет-Бутил(диметил)силилоксиметил]-5-(гидроксиметил)-циклопент-2-ен-1-ол **162b**. К раствору 0.1 г (0.30 ммоль) эпоксида **161b** в 5 мл

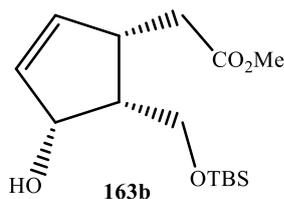


метанола прикапывали раствор 0.25 мл уксусной кислоты в 5 мл метанола и перемешивали при комнатной температуре 6 ч (контроль методом ТСХ). Кислоту нейтрализовывали насыщенным раствором NaHCO_3 до $\text{pH}=8$, органический растворитель упаривали, водную фазу экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом магния, концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на SiO_2 (этилацетат/петролейный эфир, 1:1) с получением 69 мг (88%) диола **162b**. Бесцветная маслообразная жидкость. $R_f = 0.5$ (петролейный эфир : этилацетат = 1 : 1). $[\alpha]_D^{20} -107.0^\circ$ (c 0.6, CH_2Cl_2). ИК спектр, cm^{-1} : 3318 (O-H), 2955, 2928, 2856, 1471, 1255, 1095, 1051, 837, 777. Спектр ЯМР ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: 0.11 с (6H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$), 0.94 с (9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 1.90-2.60 уш.с (2H, 2OH), 2.35 квинт. (1H, C^5H , J 7.0 Гц), 3.10 уш.с (1H, C^4H), 3.56 т (1H, $\text{CH}_2\text{-OSi}$, J 10.4 Гц), 3.68 д.д (1H, $\text{CH}_2\text{-OSi}$, J 2.8 и 10.7 Гц), 3.90-3.99 м (2H, $\text{CH}_2\text{-OH}$).

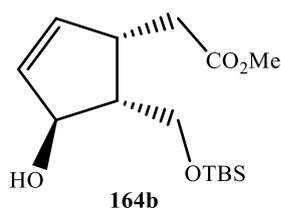
ОН), 4.75 д (1H, C¹H, *J* 6.8 Гц), 5.79 с (1H, C²H), 5.93 д (1H, C³H, *J* 5.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³C ((CD₃)₂CO), δ, м.д.: -5.53 ((CH₃)₂Si), 18.22 ((CH₃)₃C), 25.84 ((CH₃)₃C), 49.12 (C⁴), 53.46 (C⁵), 61.31 (CH₂OH), 63.02 (CH₂OSi), 78.95 (C¹), 135.22 (C³), 135.58 (C²). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 259 [(*M*+H⁺)] (100%). Найдено, %: С, 60.12; Н, 9.88. C₁₃H₂₆O₃Si. Вычислено, %: С, 60.34; Н, 10.05.

Метилловый эфир 2-[(1*S*,4*R*,5*R*)-5-{(трет-бутилдиметилсилил)окси]метил}-4-гидроксициклопент-2-ен-1-ил)уксусной кислоты **163b** и метилловый эфир 2-[(1*S*,4*S*,5*R*)-5-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-4-(гидроксиметил)циклопент-2-ен-1-ил]уксусной кислоты **164b**. По методике, аналогичной для получения **138a** и **139a**, из 0.62 г (1.74 ммоль) соединения **100b** сырой остаток без выделения обрабатывали согласно методике получения **162b** и получали 0.39 г (76%) аллилового спирта **163b** и 0.06 г (11%) его эпимера **164b**.

Соединение **163b**. Бесцветная прозрачная вязкая жидкость. *R_f* = 0.4 (петролейный эфир : этилацетат = 5 : 1). [α]_D²⁰ +48.4° (*c* 1.05, CH₂Cl₂). ИК спектр, см⁻¹: 3377 (О-Н), 2955, 2857, 1739 (C=O), 1471, 1252, 1085, 838, 773. Спектр ЯМР ¹H ((CD₃)₂CO), δ, м.д.: 0.08 с (6H, (CH₃)₂Si), 0.9 с (9H, (CH₃)₃C), 2.30 д.д (1H, CH₂C=O, *J* 10.1 и 15.7 Гц), 2.32 квинт. (1H, C⁵H, *J* 7.0 Гц), 2.70 д.д (1H, CH₂C=O, *J* 5.3 и 15.7 Гц), 2.95-3.02 м (1H, C¹H), 3.51 д (1H, ОН, *J* 5.3 Гц), 3.62 с (3H, CH₃), 3.79 д.д (1H, CH₂OSi, *J* 8.8 и 10.3 Гц), 3.96 д.д (1H, CH₂OSi, *J* 6.7 и 10.4 Гц), 4.57-4.61 м (1H, C⁴H), 5.86-5.90 м (1H, C²H), 6.00-6.04 м (1H, C³H). Спектр ЯМР ¹³C ((CD₃)₂CO), δ, м.д.: -6.08 ((CH₃)₂Si), 17.86 ((CH₃)₃C), 25.38 ((CH₃)₃C), 36.03 (CH₂C=O), 41.68 (C¹), 47.26 (C⁵), 50.65 (CH₃), 59.95 (CH₂OSi), 74.91 (C⁴), 133.76 (C²), 137.89 (C³), 172.90 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 301 [(*M*+H⁺)] (100%). Найдено, %: С, 59.74; Н, 9.16. C₁₅H₂₈O₄Si. Вычислено, %: С, 59.96; Н, 9.39.

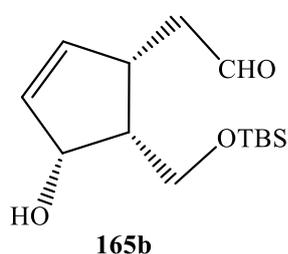


Соединение **164b**. Бесцветная прозрачная вязкая жидкость. *R_f* = 0.35 (петролейный эфир : этилацетат = 5 : 1). [α]_D²⁰ +88.7° (*c* 1.13, CH₂Cl₂). ИК спектр, см⁻¹: 3424 (О-Н), 2954, 2857, 1741 (C=O), 1471, 1254, 1085, 838, 776. Спектр ЯМР ¹H ((CD₃)₂CO), δ, м.д.: 0.08 с (6H, (CH₃)₂Si), 0.9 с (9H, (CH₃)₃C), 2.14 д.д (1H, CH₂C=O, *J* 10.1 и 15.6 Гц), 2.18-2.22 м (1H, C⁵H), 2.71 д.д (1H, CH₂C=O, *J* 5.7 и



15.7 Гц), 3.05-3.12 м (1H, C¹H), 3.61 с (3H, CH₃), 3.77 д.д (1H, CH₂OSi, *J* 8.4 и 10.5 Гц), 3.85 д.д (2H, CH₂OSi и OH, *J* 5.2 и 10.4 Гц), 4.55-4.61 м (1H, C⁴H), 5.72-5.76 м (1H, C²H), 5.81-5.85 м (1H, C³H). Спектр ЯМР ¹³C ((CD₃)₂CO), δ, м.д.: -6.14 ((CH₃)₂Si), 17.85 ((CH₃)₃C), 25.36 ((CH₃)₃C), 34.72 (CH₂C=O), 41.89 (C¹), 50.67 (CH₃), 52.47 (C⁵), 61.28 (CH₂OSi), 77.40 (C⁴), 135.02 (C²), 135.45 (C³), 172.85 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 301 [(*M*+H⁺)] (100%). Найдено, %: С, 59.81; Н, 9.12. С₁₅Н₂₈О₄Si. Вычислено, %: С, 59.96; Н, 9.39.

2-[(1*S*,4*R*,5*R*)-5-{(трет-Бутилдиметилсилил)окси}метил]-4-гидроксициклопент-2-ен-1-ил]ацетальдегид **165b**. По двухстадийной



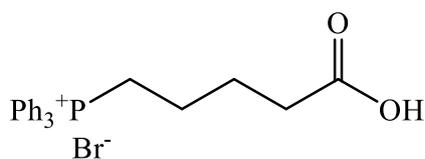
методике, аналогичной получению **163b** и **164b**, из 0.33 г (0.96 ммоль) соединения **99b** получали 0.23 г (83%) аллилового спирта **165b**. Прозрачная вязкая жидкость. *R_f* = 0.3 (петролейный эфир : этилацетат = 5 : 1). [α]_D²⁰ +22.0° (*c* 1.0, CH₂Cl₂). ИК спектр, см⁻¹: 3415 (О-Н), 2954, 2929, 2896, 2856, 1725 (C=O), 1471, 1253, 1085, 837, 776. Спектр ЯМР ¹H ((CD₃)₂CO), δ, м.д.: 0.07 с (6H, (CH₃)₂Si), 0.89 с (9H, (CH₃)₃C), 2.33 квинт. (1H, C⁵H, *J* 7.9 Гц), 2.47 д.д (1H, CH₂OSi, *J* 1.5 и 8.4 Гц), 2.75 д.д (1H, CH₂OSi, *J* 1.5 и 5.8 Гц), 2.85 уш.с (1H, OH), 3.09-3.12 м (1H, C⁴H), 3.78 т (1H, CH₂CHO, *J* 10.4 Гц), 3.96 д.д (1H, CH₂CHO, *J* 6.5 и 10.5 Гц), 4.62 т.д (1H, C¹H, *J* 2.3 и 6.0 Гц), 5.87 д.д (1H, C³H, *J* 2.2 и 4.1 Гц), 6.02 д.д (1H, C²H, *J* 2.5 и 5.5 Гц), 9.79 с (1H, CHO). Спектр ЯМР ¹³C ((CD₃)₂CO), δ, м.д.: -6.10 ((CH₃)₂Si), 17.84 ((CH₃)₃C), 25.38 ((CH₃)₃C), 39.62 (C⁴), 46.09 (CH₂CHO), 47.33 (C⁵), 60.02 (CH₂OSi), 74.87 (C¹), 133.44 (C³), 137.87 (C²), 201.80 (CHO). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 156 [(*M*-TBS)] (100%). Найдено, %: С, 61.97; Н, 9.41. С₁₄Н₂₆О₃Si. Вычислено, %: С, 62.18; Н, 9.69.

3.5 Эксперимент к разделу 2.3.1

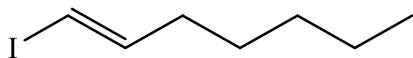
(Метоксиметил)трифенилфосфоний хлорид **166**. К перемешиваемому раствору 10.74 г (0.04 моль) трифенилфосфина в 100 мл абсолютного бензола при



комнатной температуре в течение 15 мин прикапывали раствор 3 мл (0.04 моль) метоксиметилхлорида в 15 мл бензола и **166** перемешивали 24 ч. Выпавший осадок отфильтровывали на фильтре Шотта, промывали бензолом (3x10 мл), остатки растворителя удаляли под вакуумом с получением 11.3 г (90%) фосфониевой соли **166**. Белые кристаллы, т.пл. 200-202 °С. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 3.68 с (3H, CH₃), 5.96 д (2H, CH₂, J 3.9 Гц), 7.61-7.95 м (15H, 3Ph).



(4-Карбоксибутил)трифенилфосфоний бромид **167**. К перемешиваемому раствору 8.9 г (0.03 моль) трифенилфосфина в 100 мл абсолютного ацетонитрила добавляли 6 г (0.03 моль) бромпентановой кислоты и перемешивали при кипячении 24 ч. Реакционную смесь охлаждали, большую часть органического растворителя упаривали, выпавший осадок переносили на фильтр Шотта, промывали диэтиловым эфиром (3x10 мл), остатки растворителя удаляли под вакуумом с получением 12.9 г (95%) фосфониевой соли **167**. Белые кристаллы, т.пл. 205-207 °С. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.64-1.85 м (2H, C²H), 1.96 квинт. (2H, C³H, J 6.7 Гц), 2.74 т (2H, C⁴H, J 6.8 Гц), 3.58-3.71 м (2H, C¹H), 7.65-7.98 м (15H, 3Ph), 11.87 уш.с (1H, COOH).

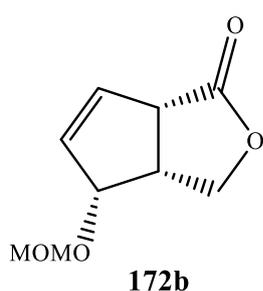


(E)-Йодгепт-1-ен **168**. К перемешиваемому раствору 3 г (0.03 моль) гептина-1 в 10 мл сухого гексана в атмосфере аргона добавляли 8.8 мл 72%-ного раствора диизобутилалюминий гидроксида в гексане при комнатной температуре. После того как реакционная масса саморазогревалась до 40 °С, температуру поднимали до 50 °С и перемешивали еще 2 ч. Далее, температуру реакции поднимали до кипения и, после удаления большей части растворителя, охлаждали до комнатной и разбавляли 40 мл абсолютного тетрагидрофурана. Температуру реакционной массы опускали до -50 °С и к раствору прикапывали 7.54 г (0.03 моль) йода в 40 мл тетрагидрофурана, нагревали до комнатной температуры и добавляли раствор 20%-ной серной кислоты (около 10 мл) до прекращения выделения газа, после чего выливали

реакционную массу в смесь льда и 20 мл 20%-ной серной кислоты и экстрагировали гексаном (3x50 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом магния, концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на SiO₂ (этилацетат/петролейный эфир, 40:1) с получением 5.6 г (84%) галогеналкена **168**. Желтоватая прозрачная жидкость. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.91 т (3H, CH₃), 1.24–1.47 м (6H, C⁴H, C⁵H и C⁶H), 2.06 кв (2H, C³H, J 7.0 Гц), 6.0 д (1H, C¹H, J 14.2 Гц), 6.47–6.56 м (1H, C²H).

3.6 Эксперимент к разделу 2.3.2

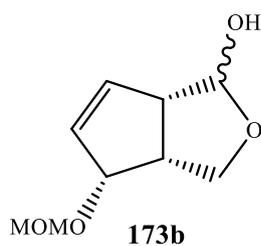
(3aR,4R,6aS)-4-(Метоксиметокси)-3,3a,4,6a-тетрагидро-1H-циклопента-[с]фуран-1-он **172b**. К перемешиваемому раствору 1.5 г (0.01 моль) аллилового



спирта **48** и 3.7 мл (0.02 моль) диизопропилэтиламина в 50 мл абсолютного хлористого метилена при 0 °С в течении 30 минут прикапывали раствор 1.13 мл (0.015 моль) метоксиметилхлорида в 10 мл хлористого метилена. Далее температуру реакционной массы поднимали до комнатной и раствор перемешивали 3 ч (контроль методом ТСХ). В реакционную массу добавляли 10 мл воды, отделяли органическую фазу, а водную часть экстрагировали хлористым метиленом (3x20 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом магния, концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на SiO₂ (этилацетат/петролейный эфир, 3:1) с получением 1.75 г (95%) продукта **172b**. Прозрачная желтоватая маслообразная жидкость. R_f = 0.45 (петролейный эфир : этилацетат = 3 : 1). [α]_D²⁰ +130.0° (с 1.06, CH₂Cl₂). ИК спектр, см⁻¹: 2948, 2825, 1756 (C=O), 1377, 1212, 1182, 1151, 1108, 1042, 993, 926. Спектр ЯМР ¹H ((CD₃)₂CO), δ, м.д.: 3.33 с (3H, CH₃), 3.48 д.д.д (1H, C^{3a}H, J 6.5, 7.8 и 15.9 Гц), 3.59 д.д.д (1H, C^{6a}H, J 2.4, 4.1 и 8.2 Гц), 4.33 т (1H, C³H, J 9.3 Гц), 4.41 д.д (1H, C³H, J 6.4 и 9.3 Гц), 4.68 с (2H, O-CH₂-O), 4.87 д.д (1H, C⁴H, J 1.5 и 7.4 Гц), 5.82-5.85 м

(1H, C⁶H), 5.98 д.т (1H, C⁵H, *J* 2.1 и 5.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³C ((CD₃)₂CO), δ, м.д.: 40.0 (C^{3a}), 50.74 (C^{6a}), 54.75 (CH₃), 66.76 (C³), 83.13 (C⁴), 96.53 (O-CH₂-O), 128.40 (C⁶), 134.97 (C⁵), 175.86 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 185 [(*M*+H⁺)] (100%). Найдено, %: С, 58.43; Н, 6.35. C₉H₁₂O₄. Вычислено, %: С, 58.69; Н, 6.52.

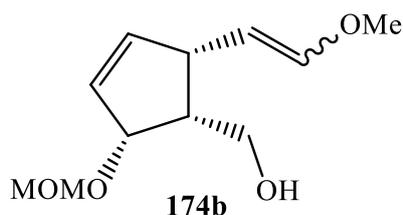
(3*aR*,4*R*,6*aS*)-4-(Метоксиметокси)-3,3*a*,4,6*a*-тетрагидро-1*H*-циклопента-
[*c*]фуран-1(*R,S*)-ол **173b**. По методике, аналогичной получению **73b**, из 1.2 г (6.5



ммоль) лактона **172b** получали 1.1 г (92%) лактола **173b** в виде 3:1-смеси (согласно данных спектра ЯМР ¹H) *R*- и *S*-изомеров по ацетальной гидроксильной группе. Прозрачное бесцветное маслообразное вещество. *R_f* = 0.4 (петролейный эфир : этилацетат = 1 : 1). ИК спектр, см⁻¹: 3409 (O-H), 2932, 2893, 1372, 1216, 1150, 1042, 955, 796. Спектр ЯМР ¹H ((CD₃)₂CO), δ, м.д.: 2.87 уш.с (1H, OH и OH'), 3.09-3.17 м (2H, C^{3a}H, C^{6a}H, C^{3a'}H и C^{6a'}H), 3.31 с (2.25H, CH₃), 3.32 с (0.75H, CH₃'), 3.87-3.93 м (1H, C³H и C^{3'}H), 4.12-4.18 м (1H, C³H и C^{3'}H), 4.62-4.88 м (3H, O-CH₂-O, C¹H, O-CH₂-O' и C^{1'}H), 5.21-5.24 м (1H, C⁴H и C^{4'}H), 5.73-5.80 м (2H, C⁵H, C⁶H, C^{5'}H и C^{6'}H). Спектр ЯМР ¹³C ((CD₃)₂CO), δ, м.д.: 42.33, 4.20 (C^{3a}), 54.47, 54.75 (CH₃O), 58.27, 58.33 (C^{6a}), 64.41, 65.51 (C³), 83.29, 83.84 (C⁴), 91.42, 92.85 (O-CH₂-O), 101.15, 101.19 (C¹), 132.01, 132.17 (C⁵), 133.58, 133.83 (C⁶). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 187 [(*M*+H⁺)] (100%). Найдено, %: С, 57.84; Н, 7.36. C₉H₁₄O₄. Вычислено, %: С, 58.06; Н, 7.52.

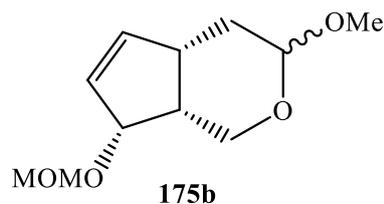
[(1*R*,2*R*,5*R*)-2-[(*Z,E*)-2-Метоксивинил]-5-(метоксиметокси)циклопент-3-ен-1-ил]метанол **174b** и (4*aS*,7*R*,7*aR*)-3-метокси-7-(метоксиметокси)-1,3,4,4*a*,7,7*a*-гексагидроциклопента[*c*]пиран **175b**. По методике, аналогичной получению соединений **75b** и **76b**, из 0.5 г (2.7 ммоль) лактола **173b** получали 0.26 г (45%) енолэфира **174b** (в виде 3:1-смеси *E*- и *Z*-изомеров, согласно данных спектра ЯМР ¹H) и 0.26 г (45%) ацеталей **175b** (в виде 2:1-смеси эпимеров по метоксигруппе, согласно данных спектра ЯМР ¹H).

Соединение 174b. Прозрачная маслообразная жидкость. $R_f = 0.35$



(петролейный эфир : этилацетат = 1 : 1). ИК спектр, см^{-1} : 3421 (O-H), 2933, 2831, 1649, 1207, 1151, 1097, 1040, 942, 921. Спектр ЯМР ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: 2.25-2.35 м (1H, C^1H и $\text{C}^1'\text{H}$), 2.8 с (0.75H, OH), 3.10-3.15 м (1H, C^2H и $\text{C}^2'\text{H}$), 3.24 т (0.75H, C^5H , J 5.2 Гц), 3.29 с (3.25H, CH_3OCH_2 , $\text{C}^5'\text{H}$ и $\text{CH}_3\text{OCH}_2'$), 3.44 с (2.25H, CH_3), 3.47 с (0.75H, CH_3'), 3.53-3.60 м (1H, $\text{CH}_2\text{-OH}$ и $\text{CH}_2\text{-OH}'$), 3.67-3.75 м (1H, $\text{CH}_2\text{-OH}$ и $\text{CH}_2\text{-OH}'$), 4.45-4.54 м (1H, $\text{CH}=\text{CHOMe}$ и $\text{CH}=\text{CHOMe}'$), 4.58-4.64 м (1H, O- $\text{CH}_2\text{-O}$ и O- $\text{CH}_2\text{-O}'$), 4.65-4.69 м (1H, O- $\text{CH}_2\text{-O}$ и O- $\text{CH}_2\text{-O}'$), 5.73-5.77 м (0.25H, C^3H), 5.81-5.85 м (0.25H, C^4H), 5.90 д.д (0.75H, C^3H , J 2.7 и 5.7 Гц), 5.92-5.96 м (0.75H, C^4H), 6.35 д.д (1H, $\text{CH}=\text{CHOMe}$, $\text{CH}=\text{CHOMe}'$, J 2.8 и 12.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: 40.68, 44.93 (C^2), 47.96, 48.04 (C^1), 54.26, 55.11 ($\text{CH}_3\text{-O-CH}_2$), 54.83, 58.91 ($\text{CH}_3\text{-OCH}$), 59.08, 59.20 (CH_2OH), 81.15, 81.26 (C^4), 96.00, 96.03 (O- $\text{CH}_2\text{-O}$), 102.82, 106.28 ($\text{CH}=\text{CHOMe}$), 130.77, 130.90 (C^4), 139.08, 139.53 (C^3), 146.31, 147.50 ($\text{CH}=\text{CHOMe}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 215 [$(\text{M}+\text{H}^+)$] (100%). Найдено, %: С, 61.30; Н, 8.25. $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_4$. Вычислено, %: С, 61.58; Н, 8.41.

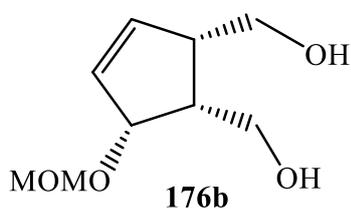
Соединение 175b. Прозрачная вязкая жидкость. $R_f = 0.5$ (петролейный эфир



: этилацетат = 5 : 1). ИК спектр, см^{-1} : 2929, 2886, 1365, 1150, 1113, 1043, 918. Спектр ЯМР ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: 1.48 д.д.д (0.4H, C^4H , J 5.6, 7.8 и 13.7 Гц), 1.70 т.д (1H, C^4H и $\text{C}^4'\text{H}$, J 1.6 и 6.0 Гц), 1.95 д.т (0.6H, C^4H , J 5.7 и 13.9 Гц), 2.50 квинт. (0.4H, C^{4a}H), 2.53-2.62 м (1.6H, C^{4a}H , C^{7a}H и $\text{C}^{7a}'\text{H}$), 3.24 с (1.8H, $\text{CH}_3\text{-OCH}$), 3.29 с (1.2H, $\text{CH}_3\text{-OCH}'$), 3.31 с (3.0H, CH_3OCH_2 , $\text{CH}_3\text{OCH}_2'$), 3.53 д.д (1H, C^1H и $\text{C}^1'\text{H}$, J 6.8 и 11.7 Гц), 3.68 д.д (0.4H, C^1H , J 7.5 и 12.0 Гц), 3.78-3.85 м (1.6H, C^1H , C^7H и $\text{C}^7'\text{H}$), 4.37 т (0.4H, C^3H , J 5.1 Гц), 4.58-4.64 м (2.6H, O- $\text{CH}_2\text{-O}$, O- $\text{CH}_2\text{-O}'$ и C^3H), 5.77-5.89 м (2H, C^7H , $\text{C}^7'\text{H}$, C^6H и $\text{C}^6'\text{H}$). Спектр ЯМР ^{13}C ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: 31.61, 32.18 (C^4), 38.79, 39.54 (C^{4a}), 53.85, 54.31 (C^{7a}), 54.35 (CH_3OCH), 54.39 (CH_3OCH_2), 56.13, 60.30 (C^1), 82.83, 83.80 (C^7), 95.88, 96.11 (O- $\text{CH}_2\text{-O}$), 98.12, 99.21 (C^3), 131.16, 132.50 (C^6), 136.42, 137.37 (C^5). Масс-спектр,

m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 215 [$(M+H^+)$] (100%). Найдено, %: С, 61.42; Н, 8.17. $C_{11}H_{18}O_4$. Вычислено, %: С, 61.58; Н, 8.41.

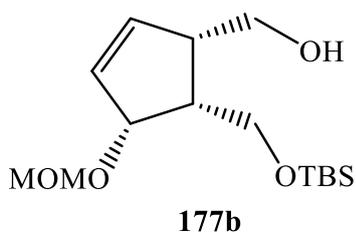
[(1R,2S,5R)-5-(Метоксиметокси)циклопент-3-ен-1,2-диол]диметанол 176b.



По методике, аналогичной получению соединения 74b, из 1.1 г (6.0 ммоль) лактона **172b** получали 1.05 г (95%) диола **176b**. $R_f = 0.3$ (петролейный эфир : этилацетат = 3 : 1). $[\alpha]_D^{20} +12.3^\circ$ (c 0.9, CH_2Cl_2). ИК спектр, cm^{-1} : 3384 (О-Н), 2927, 2890, 1149, 1095, 1037, 993, 919. Спектр ЯМР 1H ($(CD_3)_2CO$), δ , м.д.: 2.49 квинт. (1H, C^1H , J 6.5 Гц), 2.87-2.94 м (1H, C^2H), 3.36 с (3H, CH_3), 3.38 д (1H, C^5H , J 6.1 Гц), 3.63 д.д (1H, C^1H-CH_2 , J 6.8 и 11.4 Гц), 3.68 д.д (1H, C^1H-CH_2 , J 3.2 и 11.3 Гц), 3.92 д.д (2H, C^2H-CH_2 и OH, J 6.2 и 11.8 Гц), 4.01 д.д (1H, C^2H-CH_2 , J 6.6 и 11.8 Гц), 4.59 д.д (1H, O- CH_2 -O, J 2.1 и 6.6 Гц), 4.65-4.72 м (2H, O- CH_2 -O и OH), 5.99-6.07 м (2H, C^3H и C^4H). Спектр ЯМР ^{13}C ($(CD_3)_2CO$), δ , м.д.: 45.78 (C^1), 48.47 (C^2), 55.53 (CH_3), 60.11 (CH_2-C^1), 62.16 (CH_2-C^2), 82.86 (C^5), 96.10 (O- CH_2 -O), 132.14 (C^4), 137.55 (C^3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 189 [$(M+H^+)$] (100%). Найдено, %: С, 57.19; Н, 8.24. $C_9H_{16}O_4$. Вычислено, %: С, 57.45; Н, 8.51.

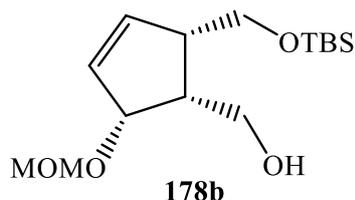
[(1S,4R,5R)-5-{(трет-Бутилдиметилсилил)окси}метил]-4-(метоксиметокси)циклопент-2-ен-1-ил]метанол 177b и *[(1R,2S,5R)-2-{(трет-бутилдиметилсилил)окси}метил]-5-(метоксиметокси)циклопент-3-ен-1-ил]метанол 178b*. По методике, аналогичной получению соединений **80b** и **81b**, из 1.5 г (8.0 ммоль) диола **176b** получали 0.56 г (23%) моноэфира **177b** и 1.67 г (69%) его региоизомера **178b**.

Соединение 177b. Прозрачная вязкая жидкость. $R_f = 0.5$ (петролейный эфир : этилацетат = 5 : 1). $[\alpha]_D^{20} +2.1^\circ$ (c 1.05, CH_2Cl_2). ИК спектр, cm^{-1} : 3462 (О-Н), 2954, 2929, 2857, 1472, 1464, 1256, 1095, 1036, 837, 776. Спектр ЯМР 1H ($(CD_3)_2CO$), δ , м.д.: 0.08 с (6H, $(CH_3)_2Si$), 0.91 с (9H, $(CH_3)_3C$), 2.39 квинт. (1H, C^5H , J 7.6 Гц), 2.77-2.81 м (1H, C^1H), 3.27 с (3H, CH_3O), 3.34-3.39 м (1H, OH), 3.45-3.50 м (1H, CH_2-OH), 3.56-3.63 м (1H, CH_2-OH), 3.89 д.д (1H, CH_2-OSi , J 7.8 и 10.4 Гц), 3.94 д.д (1H, CH_2-OSi , J 8.0 и 10.4 Гц), 4.47 д.д (1H, C^4H , J 2.4 и 6.3 Гц),



4.59 д (1H, O-CH₂-O, *J* 6.5 Гц), 4.66 д (1H, O-CH₂-O, *J* 6.6 Гц), 6.01 д.т (1H, C³H, *J* 1.8 и 5.8 Гц), 6.08 д.д (1H, C²H, *J* 2.8 и 5.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³C ((CD₃)₂CO), δ, м.д.: -6.15 ((CH₃)₂Si), 17.79 ((CH₃)₃C), 25.26 ((CH₃)₃C), 47.00 (C⁵), 48.45 (C¹), 54.29 (CH₃O), 59.68 (CH₂OSi), 62.39 (CH₂OH), 80.77 (C⁴), 95.84 (OCH₂O) 132.26 (C³), 137.99 (C²). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 303 [(*M*+H⁺)] (100%). Найдено, %: С, 59.35; Н, 9.72. C₁₅H₃₀O₄Si. Вычислено, %: С, 59.60; Н, 9.93.

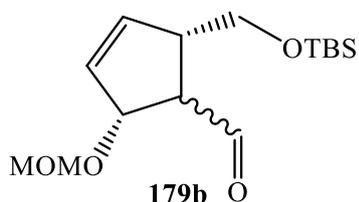
Соединение 178b. Прозрачная вязкая жидкость. *R_f* = 0.4 (петролейный эфир



: этилацетат = 5 : 1). $[\alpha]_D^{20} +10.4^\circ$ (*c* 0.9, CH₂Cl₂). ИК спектр, см⁻¹: 3428 (O-H), 2954, 2929, 2857, 1472, 1361, 1256, 1095, 1042, 837, 776. Спектр ЯМР ¹H ((CD₃)₂CO), δ, м.д.: 0.07 с (6H, (CH₃)₂Si), 0.90 с (9H, (CH₃)₃C), 2.40

квint. (1H, C¹H, *J* 7.1 Гц), 2.76-2.82 м (1H, C²H), 3.27 с (3H, CH₃O), 3.31-3.35 м (1H, OH), 3.59 д.д (1H, CH₂-OSi, *J* 6.5 и 9.7 Гц), 3.73 д.д (1H, CH₂-OSi, *J* 7.6 и 9.7 Гц), 3.76-3.84 м (2H, CH₂-OH), 4.48 д.д (1H, C⁵H, *J* 2.3 и 6.4 Гц), 4.59 д (1H, O-CH₂-O, *J* 6.6 Гц), 4.64 д (1H, O-CH₂-O, *J* 6.6 Гц), 6.02 д.т (1H, C³H, *J* 1.5 и 5.2 Гц), 6.07 д.д (1H, C⁴H, *J* 2.7 и 5.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³C ((CD₃)₂CO), δ, м.д.: -5.31 ((CH₃)₂Si), 18.76 ((CH₃)₃C), 26.25 ((CH₃)₃C), 48.11 (C¹), 49.48 (C²), 55.15 (CH₃O), 59.31 (CH₂OH), 65.83 (CH₂OSi), 82.41 (C⁵), 96.84 (O-CH₂-O), 133.47 (C⁴), 138.48 (C³). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 303 [(*M*+H⁺)] (100%). Найдено, %: С, 59.75; Н, 9.65. C₁₅H₃₀O₄Si. Вычислено, %: С, 59.60; Н, 9.93.

(2*S*,5*R*)-2-[(*трет*-Бутилдиметилсилил)окси]метил}-5-(метоксиметокси)-циклопент-3-ен-1-карбальдегид **179b**. По методике, аналогичной получению

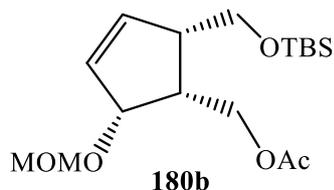


енона **133a** окислением реагентом Десса-Мартина аллилового спирта **137a**, из 0.5 г (1.7 ммоль) спирта **178b** получали 0.18 г (36%) 1:1-смеси (согласно данным спектра ЯМР ¹H) эпимерных альдегидов **179b**.

Прозрачная желтая вязкая жидкость. *R_f* = 0.6 (петролейный эфир : этилацетат = 5 : 1). ИК спектр, см⁻¹: 2955, 2857, 1723 (C=O), 1472, 1248, 837, 775. Спектр ЯМР ¹H ((CD₃)₂CO), δ, м.д.: 0.01-0.11 м (6H, (CH₃)₂Si и (CH₃)₂Si'), 0.88 с (4.5H, (CH₃)₃C), 0.91 с (4.5H, (CH₃)₃C'), 2.89 т.д (0.5H, C²H, *J* 1.5 и 5.5 Гц), 3.01-3.07 м (1.5H, C²H,

C^1H и $C^1'H$), 3.27 с (1.5H, CH_3O), 3.30 с (1.5H, CH_3O'), 3.63 д-д (1H, $\underline{CH}_2-O\text{Si}$ и $\underline{CH}_2-O\text{Si}'$, J 7.0 и 9.8 Гц), 3.73-3.77 м (2H, \underline{CH}_2-OH и \underline{CH}_2-OH'), 3.90 д-д (1H, $\underline{CH}_2-O\text{Si}$ и $\underline{CH}_2-O\text{Si}'$, J 6.3 и 11.7 Гц), 4.62 с (1H, $O-\underline{CH}_2-O$), 4.68 с (1H, $O-\underline{CH}_2-O'$), 4.91 д (0.5H, C^5H , J 7.0 Гц), 4.96 д (0.5H, $C^5'H$, J 4.6 Гц), 5.83 с (1H, C^3H и $C^3'H$), 6.05 с (1H, H^4 и $C^4'H$), 9.78 д (0.5H, CHO , J 4.5 Гц), 9.84 д (0.5H, CHO' , J 2.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($(CD_3)_2CO$), δ , м.д.: -6.14 ($(CH_3)_2Si$), 17.84, 17.92 ($(CH_3)_3C$), 25.28, 25.35 ($(CH_3)_3C$), 48.45, 50.05 (C^2), 54.40, 61.28 (C^1), 54.56, 55.89 (CH_3O), 62.79, 65.77 (CH_2OSi), 82.38, 83.25 (C^5), 95.90, 95.93 ($O-CH_2-O$), 131.82, 132.46 (C^4), 133.46, 135.55 (C^3) 200.86, 201.92 (CHO). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 301 [$(M+H^+)$] (100%). Найдено, %: С, 59.68; Н, 9.12. $C_{15}H_{28}O_4Si$. Вычислено, %: С, 59.96; Н, 9.39.

[(1R,2S,5R)-2-{(трет-Бутилдиметилсилил)окси}метил]-5-(метоксиметокси)циклопент-3-ен-1-ил]метилацетат **180b**. По методике, аналогичной

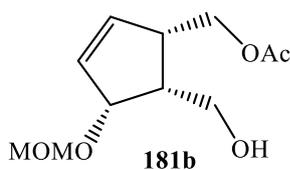


получению **37a**, из 0.45 г (1.5 ммоль) спирта **178b** получали 0.46 г (90%) ацетата **180b**. Прозрачная маслообразная жидкость. $R_f = 0.5$ (петролейный эфир : этилацетат = 10 : 1). $[\alpha]_D^{20} +21^\circ$ (с 1.13, CH_2Cl_2). ИК спектр, cm^{-1} : 2954, 2929, 2857, 1744 ($C=O$), 1472, 1362, 1248, 1096, 1038, 837, 776. Спектр ЯМР 1H ($(CD_3)_2CO$), δ , м.д.: 0.04 с (6H, $(CH_3)_2Si$), 0.88 с (9H, $(CH_3)_3C$), 2.39 квинт. (1H, C^1H , J 7.0 Гц), 2.83-2.88 м (1H, C^2H), 3.30 с (3H, CH_3O), 3.76 д-д (1H, $CH_2-O\text{Si}$, J 7.0 и 10.1 Гц), 3.83 д-д (1H, $CH_2-O\text{Si}$, J 8.9 и 10.0 Гц), 3.94 д-д (1H, $\underline{CH}_2-O\text{Ac}$, J 8.2 и 10.6 Гц), 4.17 д-д (1H, $\underline{CH}_2-O\text{Ac}$, J 6.4 и 10.6 Гц), 4.44 д-д (1H, C^5H , J 1.6 и 6.2 Гц), 4.58 д (1H, $O-CH_2-O$, J 6.6 Гц), 4.66 д (1H, $O-CH_2-O$, J 6.7 Гц), 6.06 с (2H, C^3H и C^4H). Спектр ЯМР ^{13}C ($(CD_3)_2CO$), δ , м.д.: -5.44 ($(CH_3)_2Si$), 18.19 ($(CH_3)_3C$), 20.98 ($\underline{CH}_3C=O$), 25.87 ($(CH_3)_3C$), 44.46 (C^1), 47.13 (C^2), 55.11 (CH_3O), 59.17 ($\underline{CH}_2O\text{Ac}$), 66.21 (CH_2OSi), 80.91 (C^5), 96.35 ($O-CH_2-O$), 133.55 (C^4), 137.24 (C^3), 170.93 ($C=O$). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 345 [$(M+H^+)$] (100%). Найдено, %: С, 59.12; Н, 9.14. $C_{17}H_{32}O_5Si$. Вычислено, %: С, 59.27; Н, 9.36.

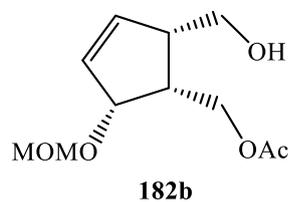
[(1R,2S,5R)-2-(Гидроксиметил)-5-(метоксиметокси)циклопент-3-ен-1-ил]-метилацетат **181b** и *[(1S,4R,5R)-5-(гидроксиметил)-4-(метоксиметокси)циклопент-2-ен-1-ил]метилацетат* **182b**. По методике,

аналогичной получению **107b**, из 0.2 г (0.6 ммоль) соединения **180b** получали 0.13 г (97%) 1:2-смеси (согласно данным спектра ЯМР ^1H) соединений **181b** и **182b**. Прозрачная вязкая жидкость. $R_f = 0.4$ (петролейный эфир : этилацетат = 5 : 1). ИК спектр, cm^{-1} : 3465 (O-H), 2921, 2848, 1737 (C=O), 1366, 1242, 1035, 922. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 231 [$(M+H^+)$] (100%). Найдено, %: C, 57.22; H, 7.65. $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_5$. Вычислено, %: C, 57.38; H, 7.88.

Соединение 181b. Спектр ЯМР ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: 2.05 с (4H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$, OH), 2.49-2.59 м (1H, C^5H), 2.83-2.92 м (1H, C^1H), 3.35 с (3H, CH_3O), 3.80-3.90 м (2H, $\text{CH}_2\text{-OH}$), 4.04 д.д (1H, $\text{CH}_2\text{-OAc}$, J 6.6 и 10.9 Гц), 4.10 д.д (1H, $\text{CH}_2\text{-OAc}$, J 7.5 и 10.8 Гц), 4.57 д.д (1H, C^4H , J 1.8 и 6.6 Гц), 4.63-4.68 м (2H, O- $\text{CH}_2\text{-O}$), 5.99-6.04 м (2H, C^3H и C^2H). Спектр ЯМР ^{13}C ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: 20.69 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 44.85 (C^5), 46.29 (C^1), 55.53 (CH_3O), 59.35 (CH_2OH), 67.04 (CH_2OAc), 83.17 (C^4), 96.69 (O- $\text{CH}_2\text{-O}$), 132.78 (C^3), 136.71 (C^2), 170.86 (CHO).



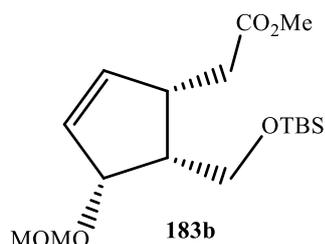
Соединение 182b. Спектр ЯМР ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: 2.06 с (4H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$, OH), 2.49-2.59 м (1H, C^5H), 2.83-2.92 м (1H, C^1H), 3.33 с (3H, CH_3O), 3.60-3.63 м (2H, $\text{CH}_2\text{-OH}$), 4.29 д.д (1H, $\text{CH}_2\text{-OAc}$, J 7.5 и 11.2 Гц), 4.34 д.д (1H, $\text{CH}_2\text{-OAc}$, J 8.3 и 11.2 Гц), 4.50 д.д (1H, C^5H , J 2.3 и 6.1 Гц), 4.63-4.68 м (2H, O- $\text{CH}_2\text{-O}$), 6.07 д.д (1H, C^3H , J 2.3 и 6.1 Гц), 6.09-6.12 м (1H, C^4H). Спектр ЯМР ^{13}C ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: 20.96 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 42.79 (C^1), 47.48 (C^2), 55.53 (CH_3O), 60.22 (CH_2OH), 61.63 (CH_2OAc), 79.68 (C^5), 95.61 (O- $\text{CH}_2\text{-O}$), 132.54 (C^4), 138.05 (C^3), 170.99 (CHO).



3.7 Эксперимент к разделу 2.3.3

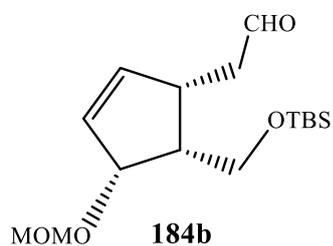
*трет-Бутил-}{[(1R,4R,5S)-5-(Z,E)-2-метоксивинил-4-(триметилсилил)циклопент-2-ен-1-ил]метокси}диметилсилан **97b**. По методике, аналогичной получению соединений **80b** и **81b**, из 0.25 г (1.1 ммоль) енолэфира **75b** получали 0.21 г (56%) соединения **97b**. Результаты физико-химических анализов аналогичны приведенным ранее.*

Метилый эфир 2-[(1*S*,4*R*,5*R*)-5-{[(трет-бутилдиметилсилил)окси]метил}-4-(метоксиметокси)циклопент-2-ен-1-ил]уксусной кислоты **183b**. По



методике, аналогичной получению эфира **172b**, из 0.78 г (2.6 ммоль) аллилового спирта **163b** получали 0.81 г (91%) эфира **183b**. Бесцветная прозрачная вязкая жидкость. $R_f = 0.6$ (петролейный эфир : этилацетат = 10 : 1). $[\alpha]_D^{20} +30.7^\circ$ (c 0.95, CH_2Cl_2). ИК спектр, cm^{-1} : 2953, 2857, 1740 (C=O), 1472, 1255, 1096, 1040, 838, 775. Спектр ЯМР ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: 0.13 с (6H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$), 0.95 с (9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 2.24 д.д (1H, $\text{CH}_2\text{-CO}$, J 10.1 и 15.7 Гц), 2.42 квинт. (1H, C^5H , J 7.6 Гц), 2.68 д.д (1H, $\text{CH}_2\text{-CO}$, J 5.4 и 15.5 Гц), 3.00-3.06 м (1H, C^1H), 3.31 с (3H, CH_3O), 3.67 с (3H, CH_3CO_2), 3.81 д.д (1H, $\text{CH}_2\text{-OSi}$, J 7.9 и 10.1 Гц), 3.94 д.д (1H, $\text{CH}_2\text{-OSi}$, J 7.7 и 10.1 Гц), 4.48 д.д (1H, C^4H , J 2.4 и 6.1 Гц), 4.63 д (1H, $\text{O-CH}_2\text{-O}$, J 6.6 Гц), 4.67 д (1H, $\text{O-CH}_2\text{-O}$, J 6.6 Гц), 6.02-6.07 м (1H, C^2H), 6.17 д.д (1H, C^3H , J 2.7 и 5.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: -5.22 ($(\text{CH}_3)_2\text{Si}$), 18.74 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 26.26 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 37.06 (CH_2CO), 42.40 (C^1), 48.18 (C^5), 51.57 (CO_2CH_3), 55.17 (OCH_3), 60.29 (CH_2OSi), 81.72 (C^4), 96.82 (OCH_2O), 133.03 (C^2), 140.35 (C^3), 173.50 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 345 [$\text{M}+\text{H}^+$] (100%). Найдено, %: C, 59.01; H, 9.11. $\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{O}_5\text{Si}$. Вычислено, %: C, 59.27; H, 9.36.

2-[(1*S*,4*R*,5*R*)-5-{[(трет-Бутилдиметилсилил)окси]метил}-4-(метоксиметокси)циклопент-2-ен-1-ил]ацетальдегид **184b**. По методике, аналогичной

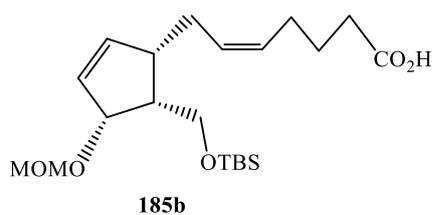


получению лактола **73b**, из 0.38 г (1.1 ммоль) эфира **183b** получали 0.32 г (92%) альдегида **184b**. Бесцветная прозрачная вязкая жидкость. $R_f = 0.5$ (петролейный эфир : этилацетат = 10 : 1). $[\alpha]_D^{20} +25^\circ$ (c 0.7, CH_2Cl_2). ИК спектр, cm^{-1} : 2954, 2929, 2857, 1726 (C=O), 1472, 1256, 1095, 1039, 837, 776. Спектр ЯМР ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: 0.12 с (6H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$), 0.94 с (9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 2.43 д.д.д (1H, $\text{CH}_2\text{-CHO}$, J 1.7, 8.7 и 16.9 Гц), 2.46 квинт. (1H, C^5H , J 7.6 Гц), 2.75 д.д (1H, $\text{CH}_2\text{-CHO}$, J 1.6, 5.7 и 17.0 Гц), 3.12-3.18 м (1H, C^1H), 3.31 с (3H, CH_3O), 3.81 д.д (1H, $\text{CH}_2\text{-OSi}$, J 8.3 и 10.3 Гц), 3.94 д.д (1H, $\text{CH}_2\text{-OSi}$, J 7.3 и 10.3 Гц), 4.49 д.д (1H, C^4H , J 2.4 и 6.2 Гц), 4.62 д (1H, $\text{O-CH}_2\text{-O}$, J 6.5 Гц), 4.67 д (1H, O-

CH₂-O, J 6.6 Гц), 6.02-6.05 м (1H, C²H), 6.17 д.д (1H, C³H, J 2.7 и 5.7 Гц), 9.80 т (1H, CHO, J 1.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C ((CD₃)₂CO), δ , м.д.: -5.23 ((CH₃)₂Si), 18.74 ((CH₃)₃C), 26.26 ((CH₃)₃C), 40.37 (C¹), 46.92 (CH₂CHO), 48.15 (C⁵), 55.18 (OCH₃), 60.45 (CH₂OSi), 81.83 (C⁴), 96.82 (OCH₂O), 132.69 (C²), 140.18 (C³), 202.36 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 315 [(M+H⁺)] (100%). Найдено, %: С, 60.85; Н, 9.47. С₁₇H₃₀O₄Si. Вычислено, %: С, 61.11; Н, 9.62.

(Z)-7-[(1S,4R,5R)-5-{{(трет-Бутилдиметилсилил)окси}метил}-4-(метоксиметокси)циклопент-2-ен-1-ил]гепт-5-еновая кислота **185b** и метиловый эфир (Z)-7-[(1S,4R,5R)-5-{{(трет-бутилдиметилсилил)окси}метил}-4-(метоксиметокси)циклопент-2-ен-1-ил]гепт-5-еновой кислоты **186b**. По методике, аналогичной получению по Виттигу соединения **101b**, из 0.53 г (1.68 ммоль) альдегида **184b** получали сырую кислоту **185b**, которую без выделения обрабатывали избытком эфирного раствора диазометана (~ 100 мл, полученного из 1 г нитрозометилмочевины) при 0 °С в течение 3 ч (контроль методом ТСХ). Органический растворитель упаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на SiO₂ (этилацетат/петролейный эфир, 10:1) с получением 0.49 г (95%) продукта **186b**.

Соединение **185b**. Прозрачная желтоватая вязкая жидкость. $R_f = 0.4$

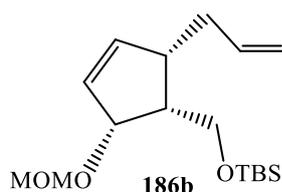


(петролейный эфир : этилацетат = 1 : 1). $[\alpha]_D^{20} +38^\circ$ (с 1.3, CH₂Cl₂). ИК спектр, см⁻¹: 3435 (O-H), 2954, 2929, 2856, 1709 (C=O), 1255, 1150, 1096, 837, 775.

Спектр ЯМР ¹H ((CD₃)₂CO), δ , м.д.: 0.09 с (6H, (CH₃)₂Si), 0.91 с (9H, (CH₃)₃C), 1.64 квинт. (2H, C³H, J 7.6 Гц), 1.99-2.11 м (3H, C⁷H и C⁵H), 2.27 т (2H, C⁴H, J 7.5 Гц), 2.29-2.39 м (2H, C²H), 2.55-2.63 м (1H, C¹H), 2.71-3.01 холм (1H, COOH), 3.29 с (3H, CH₃O), 3.84 д.д (1H, CH₂-OSi, J 7.7 и 10.0 Гц), 3.92 д.д (1H, CH₂-OSi, J 7.6 и 10.0 Гц), 4.41 д.д (1H, C⁴H, J 2.4 и 6.3 Гц), 4.60 д (1H, O-CH₂-O, J 6.6 Гц), 4.64 д (1H, O-CH₂-O, J 6.6 Гц), 5.36-5.43 м (1H, C⁵H), 5.45-5.51 м (1H, C⁶H), 5.97 д (1H, C²H, J 5.2 Гц), 6.12 д.д (1H, C³H, J 2.7 и 5.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³C ((CD₃)₂CO), δ , м.д.: -6.09 ((CH₃)₂Si), 17.84 ((CH₃)₃C), 24.75 (C³), 25.38 ((CH₃)₃C), 26.50 (C⁴), 29.74 (C²), 32.83 (C⁷), 45.39 (C¹), 47.78 (C⁵),

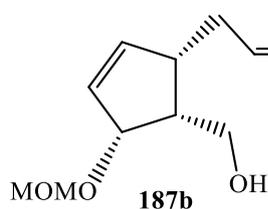
54.21 (CH₃O), 59.68 (CH₂OSi), 81.22 (C⁴), 95.97 (OCH₂O), 129.00 (C^{5'}), 129.28 (C³), 131.27 (C^{6'}), 140.40 (C²), 173.55 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 397 [(M-H)] (100%). Найдено, %: С, 63.05; Н, 9.41. C₂₁H₃₈O₅Si. Вычислено, %: С, 63.28; Н, 9.61.

Соединение 186b. Прозрачная желтоватая вязкая жидкость. $R_f = 0.5$ (петролейный эфир : этилацетат = 10 : 1). $[\alpha]_D^{20} +40^\circ$ (c 1.6, CH₂Cl₂). ИК спектр, см⁻¹: 2953, 2929, 2856, 1741 (C=O), 1437, 1255, 1151, 1095, 1042, 837, 775. Спектр



ЯМР ¹H ((CD₃)₂CO), δ , м.д.: 0.08 с (6H, (CH₃)₂Si), 0.91 с (9H, (CH₃)₃C), 1.63 квинт. (2H, C^{3'}H, J 7.5 Гц), 1.96-2.09 м (3H, C^{7'}H и C⁵H), 2.27 т (2H, C^{4'}H, J 7.5 Гц), 2.29-2.39 м (2H, C^{2'}H), 2.55-2.62 м (1H, C¹H), 3.27 с (3H, CH₃O), 3.61 с (3H, CH₃CO₂), 3.83 д.д (1H, CH₂-OSi, J 7.7 и 10.1 Гц), 3.94 д.д (1H, CH₂-OSi, J 7.6 и 10.0 Гц), 4.42 д.д (1H, C⁴H, J 2.3 и 6.3 Гц), 4.58 д (1H, O-CH₂-O, J 6.7 Гц), 4.63 д (1H, O-CH₂-O, J 6.6 Гц), 5.32-5.40 м (1H, C^{5'}H), 5.43-5.51 м (1H, C^{6'}H), 5.96 д.д (1H, C²H, J 1.5 и 5.3 Гц), 6.12 д.д (1H, C³H, J 2.7 и 5.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³C ((CD₃)₂CO), δ , м.д.: -6.09 ((CH₃)₂Si), 17.84 ((CH₃)₃C), 24.71 (C^{3'}), 25.38 ((CH₃)₃C), 26.41 (C^{4'}), 29.74 (C^{2'}), 32.91 (C^{7'}), 45.39 (C¹), 47.76 (C⁵), 50.57 (CH₃CO₂), 54.21 (CH₃O), 59.68 (CH₂OSi), 81.23 (C⁴), 95.99 (OCH₂O), 128.54 (C^{5'}), 129.12 (C³), 131.12 (C^{6'}), 140.37 (C²), 173.03 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 413 [(M+H⁺)] (100%). Найдено, %: С, 63.95; Н, 9.49. C₂₂H₄₀O₅Si. Вычислено, %: С, 64.04; Н, 9.77.

Метилловый эфир (Z)-7-[(1S,4R,5R)-5-гидроксиметил-4-(метоксиметокси)циклопент-2-ен-1-ил]гепт-5-еновой кислоты 187b. По методике,

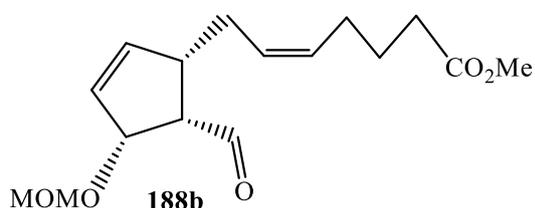


аналогичной получению **107b**, из 0.4 г (0.97 ммоль) эфира **186b** получали 0.28 г (96%) спирта **187b**. Белые кристаллы, т.пл. 168-170 °С.

$R_f = 0.3$ (петролейный эфир : этилацетат = 1 : 1). $[\alpha]_D^{20} +20^\circ$ (c 1.3, CH₂Cl₂). ИК спектр, см⁻¹: 3442 (O-H), 2950, 2930, 2890, 1738 (C=O), 1438, 1149, 1095, 1041, 920, 753. Спектр ЯМР ¹H ((CD₃)₂CO), δ , м.д.: 1.64 квинт. (2H, C^{3'}H, J 7.4 Гц), 1.95-2.09 м (4H, OH, C^{7'}H и C⁵H), 2.28 т (2H, C^{4'}H, J 7.5 Гц), 2.31-2.37 м (2H, C^{2'}H), 2.56-2.63 м (1H, C¹H), 3.28 с (3H, CH₃O), 3.61 с (3H,

CH₃CO), 3.70-3.77 м (1H, CH₂-OH), 3.80-3.87 м (1H, CH₂-OH), 4.46 д.д (1H, C⁴H, *J* 2.4 и 6.4 Гц), 4.61 д (1H, O-CH₂-O, *J* 6.6 Гц), 4.66 д (1H, O-CH₂-O, *J* 6.6 Гц), 5.33-5.41 м (1H, C⁵'H), 5.45-5.51 м (1H, C⁶'H), 5.95 д.т (1H, C²H, *J* 1.5 и 5.7 Гц), 6.11 д.д (1H, C³H, *J* 2.7 и 5.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³C ((CD₃)₂CO), δ, м.д.: 24.70 (C³'), 26.38 (C⁴'), 29.68 (C²'), 32.89 (C⁷'), 45.46 (C¹), 47.57 (C⁵), 50.60 (CH₃CO), 54.26 (CH₃O), 58.49 (CH₂OH), 81.67 (C⁴), 96.02 (OCH₂O), 129.13 (C⁵'), 129.23 (C³), 131.09 (C⁶'), 140.34 (C²), 173.10 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 299 [(*M*+H⁺)] (100%). Найдено, %: С, 64.27; Н, 8.54. С₁₆Н₂₆О₅. Вычислено, %: С, 64.41; Н, 8.78.

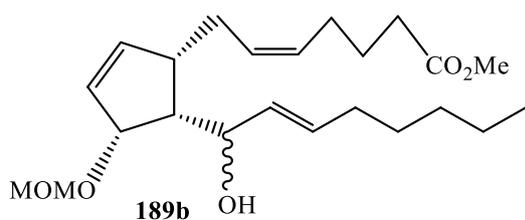
Метилловый эфир (Z)-7-[(1S,4R,5R)-5-формил-4-(метоксиметокси)циклопент-2-ен-1-ил]гепт-5-еновой кислоты **188b**. По методике,



аналогичной получению енона **133a** окислением реагентом Десса-Мартина аллилового спирта **137a**, из 0.25 г (0.83 ммоль) спирта **187b** получали 0.24 г (96%) альдегида

188b. Оранжевая прозрачная вязкая жидкость. *R_f* = 0.5 (петролейный эфир : этилацетат = 5 : 1). [α]_D²⁰ +16° (*c* 1.15, CH₂Cl₂). ИК спектр, см⁻¹: 2950, 2950, 2933, 1736 (C=O), 1437, 1150, 1097, 1044. Спектр ЯМР ¹H ((CD₃)₂CO), δ, м.д.: 1.65 квинт. (2H, C³'H, *J* 7.4 Гц), 2.01-2.12 м (3H, C⁴'H₂ и C⁷'H), 2.21-2.32 м (3H, C²'H₂ и C⁷'H), 2.88-2.95 м (1H, C⁵H), 3.02-3.09 м (1H, C¹H), 3.28 с (3H, CH₃O), 3.60 с (3H, CH₃CO), 4.62 с (2H, O-CH₂-O), 4.94 д (1H, C⁴H, *J* 6.9 Гц), 5.39-5.48 м (2H, C⁵'H и C⁶'H), 5.99-6.07 м (2H, C²H и C³H), 9.77 д (1H, CHO, *J* 4.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³C ((CD₃)₂CO), δ, м.д.: 24.53 (C³'), 26.34 (C⁴'), 29.35 (C²'), 32.75 (C⁷'), 46.14 (C¹), 50.55 (CH₃CO), 54.55 (CH₃O), 57.07 (C⁵), 83.22 (C⁴), 95.91 (OCH₂O), 127.98 (C⁵'), 130.14 (C³), 131.62 (C⁶'), 137.21 (C²), 173.02 (CO₂), 202.32 (CHO). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 297 [(*M*+H⁺)] (100%). Найдено, %: С, 64.63; Н, 7.92. С₁₆Н₂₄О₅. Вычислено, %: С, 64.84; Н, 8.16.

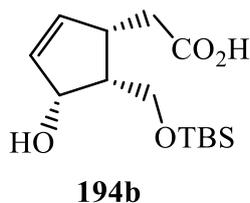
Метилловый эфир (Z)-7-((1S,4R,5R)-5-((E)-1-гидроксиокт-2-ен-1-ил)-4-(метоксиметокси)циклопент-2-ен-1-ил)гепт-5-еновой кислоты **189b**. К охлажденному до -78 °С раствору 0.07 г (0.31 ммоль) (E)-1-йодгептена в 3 мл абсолютного тетрагидрофурана добавляли 0.16 мл (0.274 ммоль) 1.6М раствора *n*-



BuLi в гексане и перемешивали при этой температуре 15 мин. К полученной смеси при этой же температуре прикапывали раствор 0.05 г (0.18 ммоль) альдегида **188b** в 5 мл

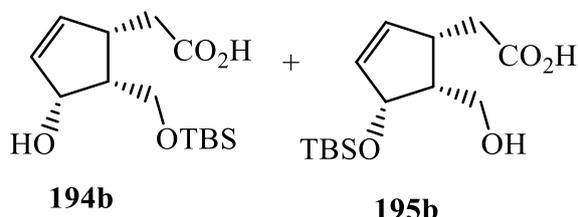
абсолютного тетрагидрофурана, перемешивали 15 мин (контроль методом ТСХ) и добавляли 1 мл насыщенного раствора хлорида аммония. Полученную раствор фильтровали, органический слой отделяли и водную фазу экстрагировали этилацетатом (3x20 мл). Объединенные органические экстракты сушили над сульфатом магния, концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на SiO₂ (этилацетат/петролейный эфир, 5:1) с получением 0.48 г (66%) соединения **189b**. Прозрачная маслообразная жидкость. R_f = 0.5 (петролейный эфир : этилацетат = 5 : 1). ИК спектр, см⁻¹: 3481 (O-H), 2953, 2926, 2855, 1739 (C=O), 1689, 1653, 1457, 1437, 1362, 1245, 1209, 1149, 1095, 1041, 975, 916, 862, 779, 751. Спектр ЯМР ¹H ((CD₃)₂CO), δ, м.д.: 0.83-0.92 м (3H, C¹'H), 1.23-1.45 м (8H, C²'H, C³'H, C⁴'H и C³H), 1.91-2.11 м (6H, C²H, C⁴H и C⁵'H), 2.31-2.38 м (1H, C⁵H), 2.40-2.47 м (1H, C¹H), 3.27-3.34 с (3H, CH₃O), 3.57-3.65 с (3H, CH₃CO), 4.24-4.31 м (1H, C⁴H), 4.43-4.48 м (1H, C⁸'H), 4.59-4.65 д (1H, O-CH₂-O, J 6.3 Гц), 4.73-4.78 д (1H, O-CH₂-O, J 6.4 Гц), 5.30-5.50 м (2H, C⁵H и C⁶'H), 5.50-5.67 м (1H, C⁶'H), 5.73-5.83 м (1H, C⁷'H), 5.96-6.03 м (1H, C²H), 6.14-6.21 м (1H, C³H). Спектр ЯМР ¹³C ((CD₃)₂CO), δ, м.д.: 13.45 (C¹''), 22.30 (C²''), 24.71 (C³''), 26.46 (C⁴''), 28.88 (C⁴''), 30.34 (C³''), 31.19 (C⁵''), 32.18 (C⁷''), 32.92 (C²''), 45.01 (C¹), 50.60 (CH₃CO), 52.21 (CH₃O), 54.30 (C⁵), 68.74 (C⁸''), 81.36 (C⁴), 96.39 (OCH₂O), 129.01 (C⁵''), 129.15 (C⁶''), 131.51 (C³), 132.03 (C⁷''), 133.01 (C⁶''), 141.09 (C²), 173.04 (C=O). Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 395 [(M+H⁺)] (100%). Найдено, %: C, 69.91; H, 9.58. C₂₃H₃₈O₅. Вычислено, %: C, 70.02; H, 9.71.

2-({1S,4R,5R}-5-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)-4-гидрокси-циклопент-2-ен-1-ил)уксусная кислота **194b**. К перемешиваемому раствору 0.23 г (0.77 ммоль) эфира **163b** в 15 мл 2:1-смеси ТГФ-вода при комнатной температуре добавляли 0.06 г (2.5 ммоль) LiOH и полученную смесь перемешивали 18 ч (контроль методом ТСХ). К реакционной массе добавляли насыщенный раствор



хлорида аммония до pH = 7-8, органическую фазу отделяли, а водную экстрагировали этилацетатом (3x15 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом магния, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на SiO₂ (этилацетат/петролейный эфир, 1:1) с получением 0.21 г (96%) соединения **194b** (см. «Обсуждение результатов», таблица 1, опыт 11). Белые кристаллы, т.пл. = 78-80 °С. R_f = 0.3 (петролейный эфир : этилацетат = 1 : 1). $[\alpha]_D^{20} +12.6^\circ$ (с 0.65, CH₂Cl₂). ИК спектр, см⁻¹: 3372 (O-H), 2955, 2929, 2857, 1709 (C=O), 1471, 1256, 1085, 837, 776. Спектр ЯМР ¹H ((CD₃)₂CO), δ, м.д.: 0.09 с (6H, (CH₃)₂Si), 0.90 с (9H, (CH₃)₃C), 2.30 д.д (1H, CH₂CO₂, J 10.1 и 15.9 Гц), 2.33 д.д (1H, C⁵H, J 7.9 и 15.7 Гц), 2.71 д.д (1H, CH₂CO₂, J 5.2 и 16.0 Гц), 2.87 уш.с (2H, OH и COOH), 2.93-3.01 м (1H, C¹H), 3.82 д.д (1H, CH₂OSi, J 8.6 и 10.3 Гц), 3.98 д.д (1H, CH₂OSi, J 6.7 и 10.4 Гц), 4.60 д.д (1H, C⁴H, J 2.1 и 6.1 Гц), 5.86-5.92 м (1H, C²H), 6.06 д.д (1H, C³H, J 2.6 и 5.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³C ((CD₃)₂CO), δ, м.д.: -6.08 ((CH₃)₂Si), 17.85 ((CH₃)₃C), 25.38 ((CH₃)₃C), 35.69 (CH₂CO₂), 41.63 (C¹), 47.20 (C⁵), 60.04 (CH₂OSi), 74.90 (C⁴), 133.58 (C²), 138.05 (C³), 173.56 (C=O). Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 285 [(M-H⁺)] (100%). Найдено, %: С, 58.61; Н, 9.02. C₁₄H₂₆O₄Si. Вычислено, %: С, 58.70; Н, 9.15.

2-({1S,4R,5R}-5-({трет-Бутил(диметил)силил}окси)метил)-4-гидроксициклопент-2-ен-1-ил)уксусная кислота **194b** и 2-({1S,4R,5R}-4-({трет-бутил(диметил)силил}окси)-5-(гидроксиметил)циклопент-2-ен-1-ил)уксусная кислота **195b**. К перемешиваемому в инертной атмосфере раствору 0.29 г (0.97 ммоль)

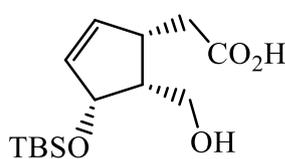


эфира **163b** в 15 мл абсолютного тетрагидрофурана при комнатной температуре добавляли 0.33 г (2.91 ммоль) *t*-BuOK и перемешивали 12 ч (контроль методом ТСХ). К реакционной массе добавляли насыщенный раствор хлорида аммония до pH = 7-8, органическую фазу отделяли, а водную экстрагировали этилацетатом (3x15 мл). Объединенные органические экстракты сушили над безводным сульфатом магния, концентрировали при пониженном давлении и

очищали колоночной хроматографией на SiO₂ (этилацетат/петролейный эфир, 1:1) с получением 0.25 г (90%) 1:2.5-смеси соединений **194b** и **195b** (согласно данным спектра ЯМР ¹H) (см. «Обсуждение результатов», таблица 1, опыт 9). Прозрачная вязкая жидкость. R_f = 0.3 (петролейный эфир : этилацетат = 1 : 1). ИК спектр, см⁻¹: 3455 (O-H), 2954, 2929, 2856, 1739 (C=O), 1735 (C=O), 1472, 1252, 1073, 837, 776. Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 285 [(M-H⁺)] (100%). Найдено, %: C, 58.55; H, 8.91. C₁₄H₂₆O₄Si. Вычислено, %: C, 58.70; H, 9.15.

Соединение 194b. Данные спектров ЯМР аналогичны приведенным выше выше.

Соединение 195b. Спектр ЯМР ¹H ((CD₃)₂CO), δ, м.д.: 0.07 с (6H, (CH₃)₂Si),



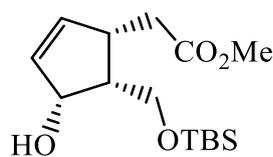
195b

0.88 с (9H, (CH₃)₃C), 2.26 д.д (1H, CH₂CO₂, J 9.8 и 16.1 Гц), 2.29-2.34 м (1H, C⁵H), 2.71 д.д (1H, CH₂CO₂, J 5.8 и 16.2 Гц), 2.94-3.02 м (3H, OH, COOH и C¹H), 3.70 д.д (1H, CH₂O, J 7.9 и 10.8 Гц), 3.80 д.д (1H, CH₂OH, J 6.4 и 10.8 Гц), 4.71 д.д (1H,

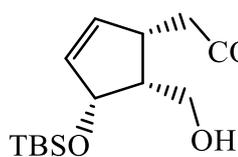
C⁴H, J 2.3 и 5.9 Гц), 5.88 т.д (1H, C²H, J 1.3 и 5.4 Гц), 6.11 д.д (1H, C³H, J 2.7 и 5.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³C ((CD₃)₂CO), δ, м.д.: -5.83 ((CH₃)₂Si), 17.66 ((CH₃)₃C), 25.31 ((CH₃)₃C), 36.05 (CH₂CO₂), 41.42 (C¹), 47.90 (C⁵), 58.72 (CH₂O), 76.31 (C⁴), 133.14 (C²), 138.93 (C³), 173.66 (C=O).

*Метилвый эфир 2-[(1S,4R,5R)-5-[[трет-бутилдиметилсилил)окси]метил]-4-гидроксициклопент-2-ен-1-ил]уксусной кислоты **163b**, метилвый эфир 2-[(1S,4R,5R)-4-[[трет-бутилдиметилсилил)окси]-5-(гидроксимети)лциклопент-2-ен-1-ил]уксусной кислоты **190b** и метилвый эфир (1S,4R,5S,6S)-4-([трет-бутил(диметил)силил)окси]метил)бицикло[3.1.0]гекс-2-ен-6-карбоновой кислоты **196b**.*

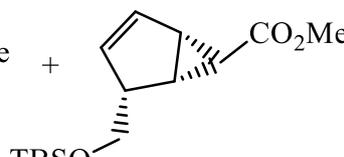
Общая методика обработки раствором NaHMDS. К охлажденному в инертной атмосфере до 0 °С раствору 0.31 г (1.0 ммоль) соединения **163b** в 20 мл абсолютного тетрагидрофурана при перемешивании прибавляли 1.9 мл 1.6



163b



190b

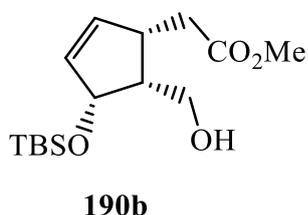


196b

М раствора гексаметилендисилазида натрия ($\text{NaN}(\text{SiMe}_3)_2$) в ТГФ и выдерживали 30 мин при этой же температуре. К полученному раствору желтого цвета при 0°C прибавляли 10 мл насыщенного раствора хлорида аммония. Органический слой отделяли, водную фазу обрабатывали этилацетатом (3x20 мл), объединённые органические экстракты сушили над сульфатом магния, концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток без очистки обрабатывали избытком эфирного раствора diazometana (контроль методом ТСХ) в течении 3 ч, фильтровали, остаток промывали эфиром, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на SiO_2 с градиентным элюированием (этилацетат/петролейный эфир, от 40:1 до 5:1) с получением 12 мг (4%) эфира **163b**, 30 мг (10%) его региоизомера **190b** и 0.22 г (79%) циклопропана **196b** (см. «Обсуждение результатов», таблица 1, опыт 3).

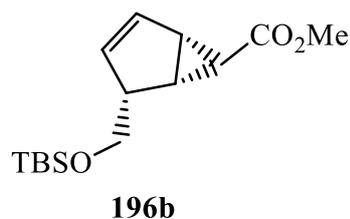
Соединение 163b. Прозрачная вязкая жидкость. Физико-химические характеристики аналогичны представленным ранее.

Соединение 190b. Прозрачная вязкая жидкость. $R_f = 0.45$ (петролейный эфир : этилацетат = 5 : 1). $[\alpha]_D^{20} +20.7^\circ$ (c 0.44, CH_2Cl_2). ИК спектр, cm^{-1} : 3451 (O-H), 2954, 2929, 2856, 1738 (C=O), 1472, 1252, 1073, 1029, 836, 776. Спектр ЯМР ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: 0.07 с (3H, CH_3Si), 0.09 с (3H, $\text{CH}_3'\text{Si}$), 0.88 с (9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 2.26 д.д (1H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$, J 9.9 и 15.8 Гц), 2.31 квинт. (1H, C^5H , J 6.8 Гц), 2.72 д.д (1H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$, J 5.6 и 15.8 Гц), 2.88 с (1H, OH), 2.96-3.03 м (1H, C^1H), 3.63 с (3H, CH_3O), 3.67 д.д (1H, CH_2OSi , J 8.1 и 10.7 Гц), 3.78 д.д (1H, CH_2OSi , J 6.6 и 10.8 Гц), 4.71 д.д (1H, C^4H , J 2.4 и 5.9 Гц), 5.89 т.д (1H, C^2H , J 1.4 и 5.7 Гц), 6.08 д.д (1H, C^3H , J 2.7 и 5.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: -5.85 (CH_3Si), -5.06 ($\text{CH}_3'\text{Si}$), 17.56 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 25.29 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 36.27 (CH_2CO_2), 41.54 (C^1), 47.83 (C^5), 50.66 (CH_3O), 58.61 (CH_2OSi), 76.23 (C^4), 133.29 (C^2), 138.71 (C^3), 173.01 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 269 [(M- CH_3OH)] (100%). Найдено, %: C, 59.82; H, 9.08. $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{Si}$. Вычислено, %: C, 59.96; H, 9.39.



190b

Соединение 196b. Прозрачная вязкая жидкость. $R_f = 0.4$ (петролейный эфир : этилацетат = 20 : 1). $[\alpha]_D^{20} +162.3^\circ$ (c 1.4, CH_2Cl_2). ИК спектр, cm^{-1} : 2954, 2927,



2855, 1739 (C=O), 1257, 1147, 1076, 837, 776. Спектр ЯМР ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: 0.05 с (3H, CH_3Si), 0.06 с (3H, $\text{CH}_3'\text{Si}$), 0.90 с (9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 1.78 т (1H, C^6H , J 8.0 Гц), 1.94 кв (1H, C^5H , J 7.2 Гц), 2.41 д.д (1H, C^1H , J 6.5 и 7.4 Гц), 3.27-3.34 м (1H, C^4H), 3.53 с (3H, CH_3), 3.67 т (1H, CH_2OSi , J 9.4 Гц), 3.92 д.д (1H, CH_2OSi , J 7.3 и 9.4 Гц), 5.58 д (1H, C^2H , J 5.8 Гц), 5.64 д.т (1H, C^3H , J 5.3 и 7.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: -5.11 (CH_3Si), -5.06 ($\text{CH}_3'\text{Si}$), 18.82 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 23.88 (C^5), 24.16 (C^6), 26.30 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 30.76 (C^1), 51.35 (CH_3O), 51.80 (C^5), 64.02 (CH_2OSi), 128.59 (C^3), 133.63 (C^2), 171.01 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 283 [$M+\text{H}^+$] (100%). Найдено, %: С, 63.61; Н, 9.11. $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{Si}$. Вычислено, %: С, 63.79; Н, 9.28.

Приготовление метилсульфинилметилита натрия (димсилнатрия). Требуемое количество гидрида натрия в инертной атмосфере растворяли при перемешивании в избытке диметилсульфоксида и выдерживали при 70 °С в течение 1 ч. Полученный раствор использовали непосредственно после охлаждения.

Общая методика обработки димсилнатрием. К свежеприготовленному из 25 мг (0.66 ммоль) NaN (65% в масле) раствору димсилнатрия перемешиваемому в инертной атмосфере при комнатной температуре прибавляли 67 мг (0.22 ммоль) соединения **163b** в 5 мл абсолютного диметилсульфоксида и выдерживали 30 мин при этой же температуре. К полученному светло-коричневому раствору прибавляли 10 мл насыщенного раствора хлорида аммония, экстрагировали этилацетатом (3x20 мл), объединённые органические экстракты сушили над сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток без очистки обрабатывали избытком эфирного раствора диазометана (контроль методом ТСХ) в течении 3 ч, фильтровали, остаток промывали эфиром, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на SiO_2 (этилацетат/петролейный эфир, 5:1) с получением 40 мг (59%) соединения **190b** и 14 мг (21%) исходного **163b** (см. «Обсуждение результатов», таблица 1, опыт 3).

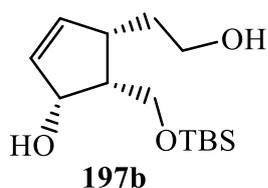
Общая методика обработки t-BuOK. По методике, аналогичной получению кислот **194b** и **195b**, из 0.15 г (0.5 ммоль) эфира **163b** и 0.11 г (1.0 ммоль) *t*-BuOK получали сырую смесь кислот, которую без очистки обрабатывали избытком эфирного раствора диазометана (контроль методом ТСХ) в течении 3 ч, фильтровали, остаток промывали эфиром, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на SiO₂ (этилацетат/петролейный эфир, 5:1) с получением 0.03 г (23%) соединения **190b** и 0.10 г (68%) исходного **163b** (см. «Обсуждение результатов», таблица 1, опыт 8).

Общая методика обработки гидридом натрия. К перемешиваемой в инертной атмосфере суспензии 34 мг (1.2 ммоль) NaNH (65% в масле) в 5 мл тетрагидрофурана при комнатной температуре прибавляли 92 мг (0.3 ммоль) соединения **163b** в 5 мл тетрагидрофурана и выдерживали 14 ч (контроль методом ТСХ) при этой же температуре. К полученному светло-коричневому раствору прибавляли 10 мл насыщенного раствора хлорида аммония, экстрагировали этилацетатом (3x20 мл), объединённые органические экстракты сушили над сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток без очистки обрабатывали избытком эфирного раствора диазометана (контроль методом ТСХ) в течении 3 ч, фильтровали, остаток промывали эфиром, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на SiO₂ (этилацетат/петролейный эфир, 5:1) с получением 17 мг (18%) соединения **190b** и 65 мг (71%) исходного **163b** (см. «Обсуждение результатов», таблица 1, опыт 10).

Общая методика обработки LiOH. По методике, аналогичной синтезу кислоты **194b**, из 78 мг (0.26 ммоль) эфира **163b** и 19 мг (0.78 ммоль) LiOH получали сырую кислоту, которую без очистки обрабатывали избытком эфирного раствора диазометана (контроль методом ТСХ) в течении 3 ч, фильтровали, остаток промывали эфиром, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на SiO₂ (этилацетат/петролейный эфир, 5:1) с получением 75 мг (96%) исходного **163b** (см. «Обсуждение результатов», таблица 1, опыт 11).

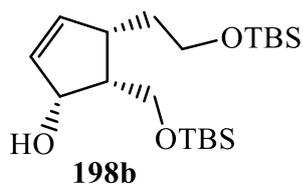
2-[(1*S*,4*R*,5*R*)-5-{{(трет-Бутилдиметилсилил)окси}метил}-4-гидроксициклопент-2-ен-1-ил]ацетальдегид **165b**. По методике, аналогичной синтезу альдегида **99b**, из 0.74 г (2.5 ммоль) соединения **163b** получали 0.61 г (92%) соединения **165b**. Прозрачная маслообразная жидкость. $R_f = 0.3$ (петролейный эфир : этилацетат = 3 : 1). $[\alpha]_D^{20} +22.0^\circ$ (c 1.0, CH_2Cl_2). Физико-химические характеристики аналогичны представленным ранее.

(1*R*,4*S*,5*R*)-5-{{(трет-Бутилдиметилсилил)окси}метил}-4-(2-гидроксиэтил)-циклопент-2-ен-1-ол **197b**. По методике, аналогичной получению **99b**, из 0.3 г (1.0



ммоль) эфира **163b** при -30°C получали спирт 0.24 г (90%) **197b**. Прозрачные желтоватые кристаллы, т.пл. = $57-59^\circ\text{C}$. $R_f = 0.3$ (петролейный эфир : этилацетат = 1 : 1). $[\alpha]_D^{20} +26.3^\circ$ (c 1.15, CH_2Cl_2). ИК спектр, cm^{-1} : 3320 (O-H), 2954, 2929, 1471, 1255, 1085, 838, 776. Спектр ЯМР ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: 0.08 с (6H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$), 0.89 с (9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 1.49-1.54 м (1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1.84-1.88 м (1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.25 квинт. (1H, C^5H , J 7.1 Гц), 2.65-2.74 м (1H, C^4H), 2.88 уш. с (2H, OH), 3.54-3.62 м (2H, CH_2OH), 3.86 д.д (1H, $\text{CH}_2\text{H}^\beta\text{OSi}$, J 7.9 и 10.3 Гц), 3.98 д.д (1H, CH_2OSi , J 7.1 и 10.2 Гц), 4.58 д.д (1H, C^1H , J 1.9 и 6.0 Гц), 5.85 д.т (1H, C^3H , J 1.5 и 5.6 Гц), 6.09 д.д (1H, C^2H , J 2.7 и 5.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: -6.02($(\text{CH}_3)_2\text{Si}$), 17.89 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 25.43 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 34.76 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 42.18 (C^4), 47.91 (C^5), 60.23 (CH_2OSi и CH_2OH), 74.95 (C^2), 132.73 (C^2), 138.83 (C^3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 255 [$(\text{M}-\text{OH}^-)$] (100%). Найдено, %: С, 61.54; Н, 10.21. $\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{Si}$. Вычислено, %: С, 61.72; Н, 10.36.

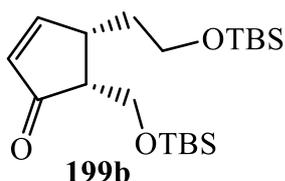
(1*R*,4*S*,5*R*)-4-(2-{{(трет-Бутил(диметилсилил)окси}этил)-5-{{(трет-бутил(диметилсилил)окси}метил}циклопент-2-ен-1-ол **198b**. По методике, аналогичной



получению соединений **80b** и **81b**, из 0.14 г (0.5 ммоль) диола **197b** получали 0.2 г (92%) соединения **198b**. Прозрачная маслообразная жидкость. $R_f = 0.4$ (петролейный эфир : этилацетат = 10 : 1). $[\alpha]_D^{20} +15.4^\circ$ (c 0.7, CH_2Cl_2). ИК спектр, cm^{-1} : 3432 (O-H), 2954, 2857, 1471, 1255, 1092, 836, 774. Спектр ЯМР ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: 0.05 д (6H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$, J 1.4 Гц), 0.08 д (6H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$, J 1.4 Гц),

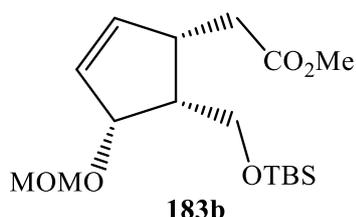
0.89 с (9H, (CH₃)₃'C), 0.91 с (9H, (CH₃)₃C), 1.48 кв.д (1H, CH₂CH₂OSi, *J* 5.8 и 18.3 Гц), 1.94 кв.д (1H, CH₂CH₂OSi, *J* 5.0 и 20.5 Гц), 2.26 квинт. (1H, C⁵H, *J* 7.2 Гц), 2.65-2.76 м (1H, C⁴H), 2.89 с (1H, OH), 3.65–3.70 м (1H, CH₂CH₂OSi), 3.70–3.76 м (1H, CH₂CH₂OSi), 3.84 д.д (1H, C CH₂OSi, *J* 8.4 и 10.2 Гц), 3.98 д.д (1H, CH₂OSi, *J* 6.6 и 10.3 Гц), 4.58 д.д (1H, C¹H, *J* 2.1 и 6.2 Гц), 5.85 д.т (1H, C³H, *J* 1.2 и 5.7 Гц), 6.11 д.д (1H, C²H, *J* 2.6 и 5.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³C ((CD₃)₂CO), δ, м.д.: -6.05 ((CH₃)₂Si), -5.96 ((C'H₃)₂Si), 17.94 ((CH₃)₃C и (CH₃)₃C'), 25.42 ((CH₃)₃C), 25.43 ((C'H₃)₃C), 35.14 (CH₂CH₂OSi), 41.86 (C⁴), 47.92 (C⁵), 60.22 (CH₂OSi), 61.72 (CH₂CH₂OSi), 74.91 (C¹), 132.81 (C²), 138.84 (C³). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 385 [(*M*-H)] (100%). Найдено, %: С, 61.88; Н, 10.76. C₂₀H₄₂O₃Si₂. Вычислено, %: С, 62.12; Н, 10.95.

(4*S*,5*R*)-4-(2-({*трет*-Бутил(диметил)силил)окси}этил)-5-({[*трет*-бутил(диметил)силил]окси}метил)циклопент-2-ен-1-он **199b**. По методике, аналогичной



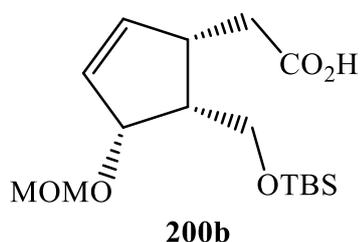
получению альдегида **84b** окислением реагентом Десса-Мартина спирта **81b**, из 0.2 г (0.5 ммоль) спирта **198b** получали 0.18 г (92%) соединения **199b**. Прозрачная маслообразная жидкость. *R_f* = 0.5 (петролейный эфир : этилацетат = 20 : 1). [α]_D²⁰ +92.6° (*c* 0.95, CH₂Cl₂). ИК спектр, см⁻¹: 2954, 2857, 1471, 1255, 1715, 1472, 1256, 1102, 836, 776. Спектр ЯМР ¹H ((CD₃)₂CO), δ, м.д.: 0.02 с (3H, CH₃'Si), 0.05 с (3H, CH₃'Si), 0.09 с (6H, (CH₃)₂Si), 0.85 с (9H, (CH₃)₃'C), 0.91 с (9H, (CH₃)₃C), 1.65-1.75 м (1H, C CH₂CH₂OSi), 2.18 секстет (1H, CH₂CH₂OSi, *J* 5.6 Гц), 2.51 т.д (1H, C⁵H, *J* 3.2 и 6.3 Гц), 3.18-3.24 м (1H, C⁴H), 3.87 т (2H, CH₂CH₂OSi, *J* 6.4 Гц), 3.93 д.д (1H, CH₂OSi, *J* 6.0, 10.4 Гц), 3.96 д.д (1H, CH₂OSi, *J* 3.2 и 10.5 Гц), 6.09 д.д (1H, C²H, *J* 2.2 и 5.9 Гц), 7.91 д.д (1H, C³H, *J* 2.6 и 5.9 Гц). Спектр ЯМР ¹³C ((CD₃)₂CO), δ, м.д.: -6.05 ((CH₃)₂Si), -6.02 ((C'H₃)₂Si), 17.79 ((CH₃)₃C), 17.90 ((CH₃)₃C'), 25.33 ((CH₃)₃C), 25.42 ((C'H₃)₃C), 32.55 (CH₂CH₂OSi), 41.15 (C⁴), 50.96 (C⁵), 60.61 (CH₂OSi), 61.61 (CH₂CH₂OSi), 132.52 (C²), 168.26 (C³), 208.36 (C¹). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 385 [(*M*+H⁺)] (100%). Найдено, %: С, 62.27; Н, 10.28. C₂₀H₄₀O₃Si₂. Вычислено, %: С, 62.44; Н, 10.48.

Метилый эфир 2-[(1*S*,4*R*,5*R*)-5-{{трет-бутилдиметилсилил}окси}-метил]-4-(метоксиметокси)циклопент-2-ен-1-ил]уксусной кислоты **183b**.



Обработка кислоты **200b** избытком эфирного раствора диазометана при 0 °С в течении 3 ч приводит к эфиру **183b** с количественным выходом. Физико-химические характеристики аналогичны представленным ранее.

2-({1*S*,4*R*,5*R*}-5-{{трет-бутил(диметил)силил}окси}метил)-4-(метоксиметокси)циклопент-2-ен-1-ил]уксусная кислота **200b**. По методике аналогичной



синтезу соединений **163b**, **190b** и **196b** из 0.11 г (0.3 ммоль)

эфира **183b** без обработки диазометаном, после очистки на силикагеле получали 0.09 г (89%) соединения **200b**.

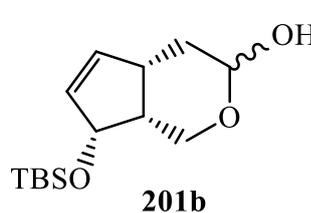
Бесцветная прозрачная вязкая жидкость. $R_f = 0.4$ (петролейный эфир : этилацетат = 3 : 1). $[\alpha]_D^{20} +36.3^\circ$ (с

0.75, CH₂Cl₂). ИК спектр, см⁻¹: 2953, 2857, 1740 (C=O), 1472, 1255, 1096, 1040, 838, 775. Спектр ЯМР ¹H ((CD₃)₂CO), δ, м.д.: 0.08 д (6H, (CH₃)₂Si, *J* 3.7 Гц), 0.90 с (9H, (CH₃)₃C), 2.17 д.д (1H, CH₂CO₂, *J* 10.5 и 15.8 Гц), 2.37 квинт. (1H, C⁵H, *J* 7.2 Гц), 2.62 д.д (1H, CH₂CO₂, *J* 5.2 и 15.8 Гц), 2.82-2.93 уш. с (1H, COOH), 2.94-3.01 м (1H, C¹H), 3.28 с (3H, CH₃O), 3.79 д.д (1H, CH₂OSi, *J* 7.7 и 10.1 Гц), 3.90 д.д (1H, CH₂OSi, *J* 7.8 и 10.1 Гц), 4.42 д.д (1H, C⁴H, *J* 2.4 и 6.1 Гц), 4.59 д (1H, OCH₂O, *J* 6.6 Гц), 4.62 д (1H, OCH₂O, *J* 6.6 Гц), 5.96-6.00 м (1H, C²H), 6.17 д.д (1H, C³H, *J* 2.7 и 5.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³C ((CD₃)₂CO), δ, м.д.: -6.11 ((CH₃)₂Si), 17.83 ((CH₃)₃C), 25.37 ((CH₃)₃C), 35.95 (CH₂CO₂), 41.44 (C¹), 47.26 (C⁵), 54.27 (CH₃O), 59.44 (CH₂OSi), 80.90 (C⁴), 95.93 (OCH₂O), 131.96 (C²), 139.72 (C³), 173.14 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 329 [(*M*-H⁺)] (100%). Найдено, %: С, 57.94; Н, 9.00. C₁₆H₃₀O₅Si. Вычислено, %: С, 58.15; Н, 9.15.

(4*aS*,7*R*,7*aR*)-7-{{трет-бутил(диметил)силил}окси}-1,3,4,4*a*,7,7*a*-гексагидроциклопента[с]пиран-3-ол **23**. По методике, аналогичной получению **99b**, из 0.12 г (0.4 ммоль) эфира **190b** получали 0.1 г (96%) 2:1-смеси лактолов **201b**. Прозрачная маслообразная жидкость. $R_f = 0.4$ (петролейный эфир : этилацетат = 3 : 1). ИК спектр, см⁻¹: 3353 (O-H), 2954, 2857, 1471, 1250, 1092, 836, 776. Масс-спектр, *m/z*

($I_{\text{отн}}$, %): 329 [(M-H)] (100%). Найдено, %: С, 61.97; Н, 9.41. $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{Si}$.
Вычислено, %: С, 62.18; Н, 9.69.

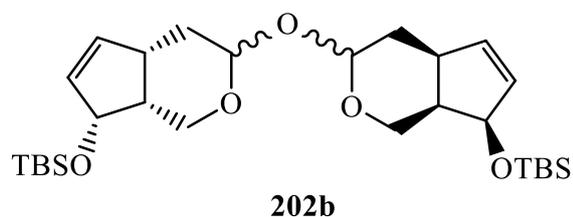
Мажорный изомер. Спектр ЯМР ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: 0.08 с (6H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$), 0.89 с (9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 1.57–1.67 м (1H, C^4H), 1.81 д.т (1H, C^4H , J 3.0 и 13.6 Гц), 2.35–2.50 м (2H, C^{7a}H и C^{4a}H), 2.86 с (1H, OH), 3.58 д.д (1H, C^1H , J 9.7 и 12.2 Гц), 3.78 д.д (1H, C^1H , J 6.1 и 12.0 Гц), 4.65 д.д (1H, C^7H , J 2.5 и 7.8 Гц), 4.88–4.94 м (1H, C^3H), 5.64–5.68 м (1H, C^5H), 5.72–5.76 м (1H, C^6H). Спектр ЯМР ^{13}C ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: -5.75 (CH_3Si), -5.58 ($\text{CH}_3'\text{Si}$), 17.79 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 25.29 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 33.67 (C^4), 40.10 (C^{4a}), 41.09 (C^{7a}), 62.00 (C^1), 78.84 (C^7), 93.06 (C^3), 134.62 (C^6), 134.76 (C^5).



Минорный изомер. Спектр ЯМР ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: 0.09 с (6H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$), 0.87 с (9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 1.47 д.д.д (1H, C^4H , J 6.6, 9.6 и 13.6 Гц), 1.94 д.т (1H, C^4H , J 5.4 и 13.8 Гц), 2.31–2.36 м (1H, C^{7a}H), 2.53–2.60 м (1H, C^{4a}H), 2.89 с (1H, OH), 3.51 д.д (1H, C^1H , J 6.9 и 11.9 Гц), 4.05 д.д (1H, C^1H , J 10.6 и 11.5 Гц), 4.85 д (1H, C^7H , J 6.9 Гц), 5.03 д.д (1H, C^3H , J 4.7 и 5.4 Гц), 5.69–5.72 м (1H, C^5H), 5.84–5.91 м (1H, C^6H). Спектр ЯМР ^{13}C ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: -5.78 (CH_3Si), -5.34 ($\text{CH}_3'\text{Si}$), 17.79 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 25.32 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 33.39 (C^4), 39.54 (C^{4a}), 40.59 (C^{7a}), 56.77 (C^1), 77.50 (C^7), 91.21 (C^3), 132.98 (C^6), 136.64 (C^5).

({[4a*S*,4a'*S*,7*R*,7a*R*,7'*R*,7a'*R*]-оксибис(1,3,4,4a,7,7a-гексагидроциклопента[с]-пиран-3,7-диол)}бис(окси))бис(трет-бутил(диметил)силан) **202b**. При

проведении реакции Виттига в условиях, аналогичных получению соединения



201b, из 0.17 г (0.63 ммоль) лактола **201b** при

кипячении в течении 5 ч, после очистки на

силикагеле получали 0.1 г (64%) соединения

202b. Бесцветная прозрачная вязкая

жидкость. $R_f = 0.4$ (петролейный эфир : этилацетат = 40 : 1). ИК спектр, cm^{-1} :

2956, 2929, 2856, 1472, 1249, 1117, 1073, 839, 774. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 156

$[\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_3^+]$ (100%). Найдено, %: С, 61.97; Н, 9.41. $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{Si}$. Вычислено, %: С, 62.18; Н, 9.69.

Мажорный фрагмент. Спектр ЯМР ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: 0.10 с (6H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$), 0.89 с (9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 1.64–1.71 м (1H, C^4H), 1.78 д.т (1H, C^4H , J 3.0 и 7.2 Гц), 2.45–2.53 м (1H, C^{7a}H), 2.87–2.94 м (1H, C^{4a}H), 3.63 д.д (1H, C^1H , J 9.6 и 12.0 Гц), 3.79 д.д (1H, C^1H , J 6.3 и 12.0 Гц), 4.79 д.д (1H, C^7H , J 2.6 и 7.6 Гц), 4.92 д.д (1H, C^3H , J 2.3 и 4.7 Гц), 5.65–5.69 м (1H, C^5H), 5.72–5.76 м (1H, C^6H). Спектр ЯМР ^{13}C ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: -5.76 (CH_3Si), -5.56 ($\text{CH}_3\text{Si}'$), 17.79 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 25.30 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 34.68 (C^4), 39.57 (C^{4a}), 40.83 (C^{7a}), 61.90 (C^1), 78.75 (C^7), 93.79 (C^3), 134.51 (C^6), 134.79 (C^5).

Минорный фрагмент. Спектр ЯМР ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: 0.09 с (6H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$), 0.87 с (9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 1.46 д.д.д (1H, C^4H , J 6.4, 9.7 и 13.6 Гц), 1.97 д.т (1H, C^4H , J 5.4 и 13.7 Гц), 2.39–2.45 м (1H, C^{7a}H), 2.52–2.57 м (1H, C^{4a}H), 3.54 д.д (1H, C^1H , J 7.2 и 11.8 Гц), 4.02 д.д (1H, C^1H , J 10.6 и 11.5 Гц), 4.73 д (1H, C^7H , J 6.9 Гц), 5.11 д.д (1H, C^3H , J 4.7 и 6.4 Гц), 5.71 д.т (1H, C^5H , J 1.9 и 5.5 Гц), 5.88 д (1H, C^6H , J 5.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: -5.78 (CH_3Si), -5.15 ($\text{CH}_3\text{Si}'$), 17.79 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 25.30 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 34.98 (C^4), 39.05 (C^{4a}), 40.05 (C^{7a}), 57.12 (C^1), 77.09 (C^7), 92.21 (C^3), 132.85 (C^6), 136.74 (C^5).

Метилловый эфир (Z)-7-[(1S,4R,5R)-4-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-5-(гидроксиметил)циклопент-2-ен-1-ил]гепт-5-еновой кислоты 203b, метилловый эфир (Z)-7-[(1S,4R,5R)-5-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]метил]-4-гидроксициклопент-2-ен-1-ил]гепт-5-еновой кислоты 204b и (9aS,12R,12aR,Z)-12-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-1,4,5,6,9,9a,12,12a-октагидро-3H-циклопента[с][1]оксацклоундецин-3-он 205b.

Метод А. Общая методика олефинирования по Виттигу. К охлажденной в инертной атмосфере до -78 °С суспензии 2.69 г (6.1 ммоль) трифенилфосфониевой соли 5-бромпентановой кислоты в 80 мл абсолютного тетрагидрофурана при перемешивании прибавляли 8.54 мл 1.6 М раствора NaNMDS в тетрагидрофуране, после чего поднимали температуру до 0 °С и

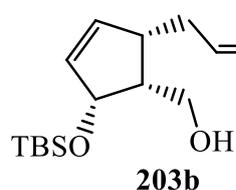
выдерживали 30 мин. К полученному ярко-оранжевому раствору при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ прибавляли 0.41 г (1.51 ммоль) альдегида **165b** в 15 мл абсолютного тетрагидрофурана, поднимали температуру до комнатной, выдерживали при перемешивании еще 30 мин (контроль методом ТСХ) и прибавляли 50 мл насыщенного раствора NH_4Cl . Реакционную смесь фильтровали, органический слой отделяли, водную фазу обрабатывали этилацетатом (3x50 мл). Объединённые органические экстракты сушили над сульфатом магния, упаривали при пониженном давлении, остаток сушили в вакууме. Полученный остаток без очистки обрабатывали избытком эфирного раствора diazometana (контроль методом ТСХ) в течении 3 ч, фильтровали, остаток промывали эфиром, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на SiO_2 градиентным элюированием (петролейный эфир : этилацетат, от 40:1 до 7:1) с получением 0.33 г (60%) соединения **203b**, 0.07 г (12%) его региоизомера **204b** и 0.08 г смеси соединений с мажорным компонентом **205b** (см. «Обсуждение результатов», таблица 3, опыт 1).

Метод Б. По методике, аналогичной синтезу кислоты **194b**, из 110 мг смеси **205b** и 8 мг (0.33 ммоль) LiOH получали сырую кислоту, которую без очистки обрабатывали избытком эфирного раствора diazometana (контроль методом ТСХ) в течении 3 ч, фильтровали, остаток промывали эфиром, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на SiO_2 (этилацетат/петролейный эфир, 5:1) с получением 95 мг соединения **203b** (см. «Обсуждение результатов», таблица 3, опыт 11).

Метод В. *Общая методика обработки соединений **203b** и **204b** основаниями.* К охлажденному в инертной атмосфере до $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ раствору 40 мг (0.1 ммоль) соединения **204b** в 5 мл абсолютного тетрагидрофурана при перемешивании прибавляли 0.07 мл 1.6 М раствора NaNHDS в тетрагидрофуране, после чего выдерживали 5 мин. К полученному желтому раствору при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ прибавляли 5 мл насыщенного раствора хлорида аммония. Органический слой отделяли, водную фазу экстрагировали этилацетатом (3x10 мл), объединённые органические экстракты сушили сульфатом магния, концентрировали при

пониженном давлении. Полученный остаток без очистки обрабатывали избытком эфирного раствора диазометана (контроль методом ТСХ) в течении 3 ч, фильтровали, остаток промывали эфиром, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на SiO₂ градиентным элюированием (петролейный эфир : этилацетат, от 40:1 до 7:1) с получением 24 мг смеси соединений **205b** и 7 мг (17%) исходного эфира **204b** (см. «Обсуждение результатов», таблица 3, опыт 6).

Соединение 203b. Прозрачная вязкая жидкость. R_f = 0.4 (петролейный эфир



: этилацетат = 5 : 1). $[\alpha]_D^{20} +12.2^\circ$ (с 1.07, CH₂Cl₂).

ИК спектр, см⁻¹: 3467 (O-H), 2953, 2856, 1739

(C=O), 1472, 1250, 1065, 836, 775. Спектр ЯМР ¹H

((CD₃)₂CO), δ, м.д.: 0.09 с (6H, (CH₃)₂Si), 0.89 с (9H,

(CH₃)₃C), 1.63 квинт. (2H, C³H, J 7.6 Гц), 2.02–2.09 м (3H, C⁴H₂ и C⁷H), 2.15–2.21

м (1H, C⁵H), 2.28 т (2H, C²H, J 7.6 Гц), 2.30–2.36 м (1H, C⁷H), 2.55–2.60 м (1H,

C¹H), 2.86 уш.с (1H, OH), 3.61 с (3H, CH₃O), 3.80 д.д (1H, CH₂O, J 7.9 и 10.1 Гц),

3.88 д.д (1H, CH₂O, J 7.4 и 10.1 Гц), 4.65 д.д (1H, C⁴H, J 2.4 и 5.8 Гц), 5.33–5.41 м

(1H, C⁵H), 5.45–5.53 м (1H, C⁶H), 5.84–5.89 м (1H, C³H), 6.07 д.д (1H, C²H, J 5.5 и

8.2 Гц). Спектр ЯМР ¹³C ((CD₃)₂CO), δ, м.д.: –5.77 ((CH₃)₂Si), 18.32 ((CH₃)₃C),

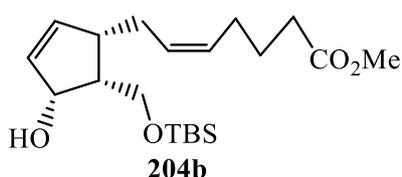
25.64 (C³), 26.23 ((CH₃)₃C), 27.36 (C⁴), 30.79 (C⁷), 33.88 (C²), 46.15 (C¹), 49.29

(C⁵), 51.50 (CH₃O), 60.31 (CH₂O), 76.49 (C⁴), 129.83 (C⁵), 129.86 (C⁶), 133.45 (C³),

140.56 (C²), 173.93 (C=O). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 367 [(M-H)] (100%).

Найдено, %: С, 64.97; Н, 9.63. C₂₀H₃₆O₄Si. Вычислено, %: С, 65.17; Н, 9.85.

Соединение 204b. Прозрачная вязкая жидкость. R_f = 0.45 (петролейный



эфир : этилацетат = 5 : 1). $[\alpha]_D^{20} +46.3^\circ$ (с 0.6, CH₂Cl₂).

ИК спектр, см⁻¹: 3477 (O-H), 2953, 2856, 1741 (C=O),

1463, 1255, 1081, 837, 776. Спектр ЯМР ¹H ((CD₃)₂CO),

δ, м.д.: 0.09 с (6H, (CH₃)₂Si), 0.91 с (9H, (CH₃)₃C), 1.63

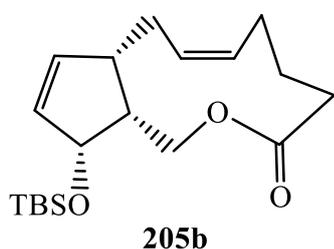
квинт. (2H, C³H, J 7.4 Гц), 2.01–2.09 м (3H, C⁴H₂ и C⁷H), 2.22–2.29 м (1H, C⁵H),

2.29 т (2H, C²H, J 7.5 Гц), 2.36–2.42 м (1H, C⁷H), 2.55–2.61 м (1H, C¹H), 2.84 с

(1H, OH), 3.60 с (3H, CH₃O), 3.87 д.д (1H, CH₂O, J 8.3 и 10.2 Гц), 3.98 д.д (1H,

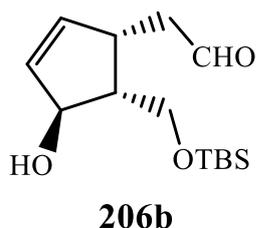
CH_2O , J 6.9 и 10.3 Гц), 4.60 д.д (1H, C^4H , J 2.3 и 6.3 Гц), 5.33–5.39 м (1H, C^5H), 5.45–5.52 м (1H, C^6H), 5.83–5.87 м (1H, C^3H), 6.03 д.д (1H, C^2H , J 2.6 и 5.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: –6.04 ($(\text{CH}_3)_2\text{Si}$), 17.87 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 24.74 (C^3), 25.41 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 26.43 (C^4), 29.89 (C^7), 32.91 (C^2), 45.62 (C^1), 47.80 (C^5), 50.62 (CH_3O), 60.15 (CH_2O), 75.00 (C^4), 129.07 (C^5), 129.45 (C^6), 132.88 (C^3), 138.96 (C^2), 173.16 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 351 [$(\text{M}-\text{HO}^-)$] (100%). Найдено, %: С, 64.91; Н, 9.66. $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{O}_4\text{Si}$. Вычислено, %: С, 65.17; Н, 9.85.

Соединение 205b. В смеси с минорными побочными соединениями.



Прозрачная вязкая жидкость. $R_f = 0.55$ (петролейный эфир : этилацетат = 20 : 1). ИК спектр, cm^{-1} : 2956, 2928, 2855, 1733 ($\text{C}=\text{O}$), 1471, 1257, 1080, 1070, 836, 775. Спектр ЯМР ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: 0.07 с (6H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$), 0.86 с (9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 1.55–1.65 м (2H, C^5H), 1.98–2.08 м (3H, C^9H_2 и C^6H), 2.12–2.25 м (1H, C^{12a}H), 2.30–2.35 м (1H, C^6H), 2.35 т (2H, C^4H , J 6.9 Гц), 2.44–2.54 м (1H, C^{9a}H), 4.15–4.21 м (1H, C^1H), 4.30–4.35 м (1H, C^1H), 4.64–4.72 м (1H, C^{12}H), 5.31–5.42 м (1H, C^7H), 5.47–5.58 м (1H, C^8H), 5.83–5.93 м (1H, C^{11}H), 6.11–6.15 м (1H, C^{10}H). Спектр ЯМР ^{13}C ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: –5.81 ($(\text{CH}_3)_2\text{Si}$), 17.64 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 24.47 (C^5), 25.31 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 26.21 (C^6), 29.95 (C^9), 32.86 (C^4), 44.68 (C^{9a}), 46.34 (C^{12a}), 61.76 (C^1), 75.73 (C^{12}), 128.88 (C^7), 129.50 (C^8), 132.62 (C^{11}), 139.08 (C^{10}), 172.65 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 337 [$(\text{M}+\text{H}^+)$] (100%). Найдено, %: С, 67.74; Н, 9.32. $\text{C}_{19}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{Si}$. Вычислено, %: С, 67.81; Н, 9.58.

2-[(1S,4S,5R)-5-{(трет-Бутилдиметилсилил)окси}метил]-4-гидроксициклопент-2-ен-1-ил]ацетальдегид 206b. По методике, аналогичной синтезу альдегида

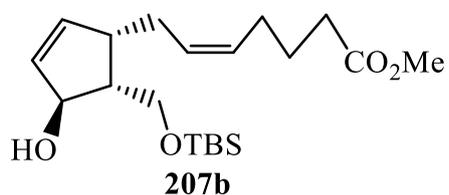


99b, из 0.63 г (2.1 ммоль) соединения **164b** получали 0.49 г (88%) соединения **206b**. Прозрачная маслообразная жидкость. $R_f = 0.25$ (петролейный эфир : этилацетат = 3 : 1). $[\alpha]_D^{20} +93.1^\circ$ (c 0.7, CH_2Cl_2). ИК спектр, cm^{-1} : 3415 (O-H), 2955, 2929, 2885, 2857, 1725 ($\text{C}=\text{O}$), 1471, 1257, 1085, 837, 777. Спектр ЯМР ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: 0.08 с (6H, $(\text{CH}_3)_2\text{Si}$), 0.90 с (9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 2.20–2.26 м (1H, C^5H), 2.33 д.д.д (1H, CH_2OSi , J 1.5, 8.4 и 17.1 Гц), 2.77 д.д.д (1H, CH_2OSi , J 1.4, 6.3

и 17.1 Гц), 3.30-3.36 м (1H, C⁴H), 3.77 д.д (1H, CH₂CHO, *J* 8.6 и 10.5 Гц), 3.85 т.д (2H, CH₂CHO и OH, *J* 5.1 и 10.5 Гц), 4.54-4.61 м (1H, C¹H), 5.75 д.т (1H, C³H, *J* 1.5 и 5.7 Гц), 5.85 д.т (1H, C²H, *J* 2.0 и 5.4 Гц), 9.76 т (1H, CHO, *J* 1.4 Гц). Спектр ЯМР ¹³C ((CD₃)₂CO), δ, м.д.: -5.35 ((CH₃)₂Si), 18.76 ((CH₃)₃C), 26.26 ((CH₃)₃C), 40.69 (C⁴), 45.45 (CH₂CHO), 53.46 (C⁵), 62.21 (CH₂OSi), 78.32 (C¹), 135.66 (C³), 136.26 (C²), 202.39 (CHO). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 253 [(*M*-HO⁻)] (48%), 156 [(*M*-TBS⁻)] (100%). Найдено, %: С, 61.93; Н, 9.50. C₁₄H₂₆O₃Si. Вычислено, %: С, 62.18; Н, 9.69.

Метилый эфир (Z)-7-[(1S,4S,5R)-5-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-метил]-4-гидроксициклопент-2-ен-1-ил]гепт-5-еновой кислоты 207b. По

двухстадийной методике, аналогичной получению соединения **185b**, из 0.49 г



(1.55 ммоль) альдегида **206b** получали 0.51 г (78%)

соединения **207b**. Прозрачная вязкая жидкость. *R_f* =

0.5 (петролейный эфир : этилацетат = 5 : 1). $[\alpha]_D^{20}$

+72.0° (*c* 0.83, CH₂Cl₂). ИК спектр, см⁻¹: 3372 (O-H),

2954, 2929, 2856, 1738 (C=O), 1471, 1257, 1084, 839, 776. Спектр ЯМР ¹H

((CD₃)₂CO), δ, м.д.: 0.12 с (6H, (CH₃)₂Si), 0.91 с (9H, (CH₃)₃C), 1.63 квинт. (2H,

C³H, *J* 7.4 Гц), 2.01–2.09 м (3H, C⁴H₂ и C⁷H), 1.91-1.96 м (1H, C⁵H), 2.15–2.21 м

(1H, C⁷H), 2.28 т (2H, C²H, *J* 7.5 Гц), 2.36-2.43 м (1H, C¹H), 3.60 с (3H, CH₃O),

3.65 д (1H, OH, *J* 6.1 Гц), 3.82 д.д (1H, CH₂O, *J* 5.9 и 10.2 Гц), 3.87 д.д (1H, CH₂O, *J*

4.3 и 10.3 Гц), 4.51-4.56 м (1H, C⁴H), 5.34–5.46 м (2H, C⁵H и C⁶H), 5.71-5.75 м

(1H, C³H), 5.85-5.89 м (1H, C²H). Спектр ЯМР ¹³C ((CD₃)₂CO), δ, м.д.: -6.09

((CH₃)₂Si), 17.85 ((CH₃)₃C), 24.70 (C³), 25.38 ((CH₃)₃C), 26.45 (C⁴), 28.13 (C⁷),

32.90 (C²), 45.52 (C¹), 50.61 (C⁵), 53.37 (CH₃O), 61.55 (CH₂O), 77.84 (C⁴), 129.23

(C⁵), 129.34 (C⁶), 134.37 (C³), 136.13 (C²), 173.05 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.},

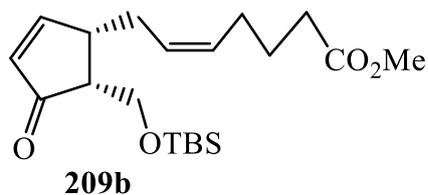
%): 351 [(*M*-HO⁻)] (100%). Найдено, %: С, 65.02; Н, 9.71. C₂₀H₃₆O₄Si. Вычислено,

%: С, 65.17; Н, 9.85.

Метилый эфир (Z)-7-[(1S,5R)-5-[(трет-бутил(диметил)силил)окси]-метил]-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил]гепт-5-еновой кислоты 209b. К раствору 0.51

г (1.34 ммоль) спирта **207b** в 30 мл хлористого метилена при комнатной

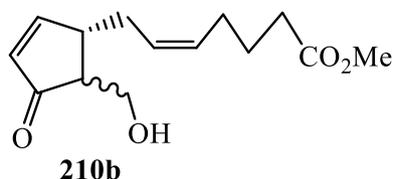
температуре добавляли 0.7 г (2.68 ммоль) реагента Коллинза CrO₃*Py и



перемешивали 4 ч (контроль методом ТСХ). Полученную смесь отфильтровывали через небольшой слой силикагеля и промывали хлористым метиленом (3x20 мл), фильтрат концентрировали при

пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир/этилацетат, 5:1) с получением 0.42 г (84%) циклопентенона **209b**. Прозрачная маслообразная жидкость. $R_f = 0.4$ (петролейный эфир : этилацетат = 5 : 1). $[\alpha]_D^{20} +122.5^\circ$ (c 1.2, CH₂Cl₂). ИК спектр, см⁻¹: 2953, 2930, 2856, 1740 (C=O), 1712 (C=O), 1472, 1250, 1109, 837, 778. Спектр ЯМР ¹H ((CD₃)₂CO), δ , м.д.: 0.03 с (3H, CH₃Si), 0.06 с (3H, CH₃Si'), 0.86 с (9H, (CH₃)₃C), 1.66 квинт. (2H, C³'H, J 7.4 Гц), 2.10 кв (2H, C⁴'H, J 7.3 Гц), 2.30 т (2H, C²'H, J 7.3 Гц), 2.32-2.39 м (1H, C⁵H), 2.53 т.д (1H, C⁷'H, J 3.5 и 5.8 Гц), 2.64 д.т (1H, C⁷'H, J 5.8 и 13.4 Гц), 3.06-3.12 м (1H, C¹H), 3.60 с (3H, CH₃O), 3.92-3.98 м (2H, CH₂O), 5.48–5.54 м (1H, C⁵'H), 5.56–5.62 м (1H, C⁶'H), 6.12 д.д (1H, C³H, J 2.0 и 5.8 Гц), 7.77 д.д (1H, C²H, J 2.4 и 5.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³C ((CD₃)₂CO), δ , м.д.: -6.40 (3H, CH₃Si), -6.25 (3H, CH₃Si), 17.76 ((CH₃)₃C), 24.65 (C³'), 25.30 ((CH₃)₃C), 26.59 (C⁴'), 27.23 (C⁷'), 32.94 (C²'), 45.17 (C¹), 50.64 (C⁵), 50.78 (CH₃O), 60.49 (CH₂O), 128.40 (C⁶'), 130.47 (C⁵'), 132.94 (C³), 167.65 (C²), 173.02 (C=O), 208.33 (C⁴). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 367 [(M+H⁺)] (100%). Найдено, %: C, 65.24; H, 9.25. C₂₀H₃₄O₄Si. Вычислено, %: C, 65.53; H, 9.35.

Метилловый эфир (Z)-7-[(1S)-5-{[(трет-бутил(диметил)силил)окси]метил}-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил]гепт-5-еновой кислоты **210b**. К раствору 0.24 г (0.65

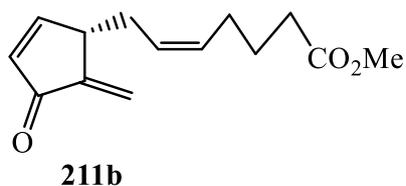


ммоль) енона **209b** в 25 мл хлористого метилена при 0 °С прибавляли 1 мл 10:1-смеси трифторуксусной кислоты и воды и перемешивали 5 мин (контроль методом ТСХ). Полученную смесь нейтрализовывали

прибавлением насыщенного раствора соды, отделяли органическую фазу, а водную экстрагировали хлористым метиленом (3x20 мл). Объединённые органические экстракты сушили над сульфатом магния, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на SiO₂

(этилацетат : петролейный эфир, 1:1) с получением 0.14 г (85%) неразделимой на силикагеле 4:3-смеси (согласно данным спектров ЯМР ^1H) эпимеров **210b**. Прозрачная маслообразная жидкость. $R_f = 0.3$ (петролейный эфир : этилацетат = 1 : 1). ИК спектр, см^{-1} : 3444 (O-H), 2950, 2928, 2874, 1736 (C=O), 1703 (C=O), 1438, 1247, 1198, 1173, 1034. Спектр ЯМР ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: 1.62-1.69 м (2H, C^3H), 2.07-2.14 м (2.43H, C^4H_2 и C^7H), 2.21-2.27 м (0.43H, C^7H), 2.31 т.д (2.43H, C^2H_2 и C^5H , J 1.3 и 7.4 Гц), 2.34-2.40 м (0.57H, C^5H), 2.56-2.61 м (0.57H, C^7H), 2.64-2.70 м (0.57H, C^7H), 2.77-2.81 уш.с (0.43H, OH), 3.01-3.06 м (0.43H, C^1H), 3.10-3.17 м (0.57H, C^1H), 3.60 с (3H, CH_3O), 3.66-3.70 уш.с (0.57H, OH), 3.70-3.84 м (1.43H, CH_2O), 3.88-3.93 м (0.57H, CH_2O), 5.46–5.61 м (2H, C^5H и C^6H), 6.07 д.д (0.43H, C^3H , J 1.8 и 5.7 Гц), 6.12 д.д (0.57H, C^3H , J 1.8 и 5.7 Гц), 7.74 д.д (0.43H, C^2H , J 2.2 и 5.7 Гц), 7.79 д.д (0.57H, C^2H , J 2.5 и 5.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: 24.60 и 24.66 (C^3), 26.31 и 26.40 (C^4), 27.48 и 30.96 (C^7), 32.80 и 32.84 (C^2), 44.09 и 44.56 (C^1), 50.62 и 50.95 (C^5), 53.60 (CH_3O), 59.24 и 60.65 (CH_2O), 127.18 и 128.19 (C^6), 130.51 и 130.92 (C^5), 132.58 и 133.16 (C^3), 167.25 и 167.81 (C^2), 173.10 (C=O), 209.85 и 209.91 (C^4). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 253 [($M+\text{H}^+$)] (100%). Найдено, %: C, 66.44; H, 7.53. $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_4$. Вычислено, %: C, 66.65; H, 7.99.

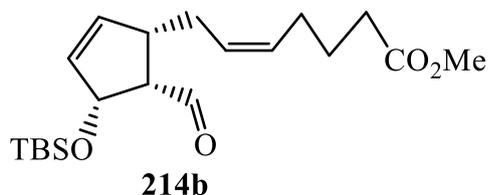
Метилловый эфир (S,Z)-7-(5-метилен-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил)гепт-5-еновой кислоты **211b**. По методике, аналогичной для получения соединений **210b**



при 24 °C, из 0.13 г (0.51 ммоль) смеси эпимеров **210b** получали 0.1 г (82%) соединения **211b**. Прозрачная маслообразная жидкость. $R_f = 0.5$ (петролейный эфир : этилацетат = 3 : 1). ИК спектр, см^{-1} : 2952, 2928, 2855, 1736 (C=O), 1706 (C=O), 1436, 1257, 1216, 1138, 843. Спектр ЯМР ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: 1.63 квинт. (2H, C^3H , J 7.4 Гц), 2.08 кв (2H, C^4H , J 8.4 Гц), 2.29 т (2H, C^2H , J 7.4 Гц), 2.37 д.т (1H, C^7H , J 7.31 и 14.0 Гц), 2.52 д.т (1H, C^7H , J 6.3 и 14.1 Гц), 3.48-3.54 м (1H, C^1H), 3.60 с (3H, CH_3O), 5.41–5.51 м (1H, C^5H и C^6H), 5.52 с (1H, $\text{CH}_2=$), 5.96 с (1H, $\text{CH}_2=$), 6.32 д.д (1H, C^3H , J 1.1 и 5.9 Гц), 7.70 д.д (1H, C^2H , J 1.5 и 5.9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: 25.52 (C^3), 27.20 (C^4), 31.50 (C^2), 33.70 (C^7), 45.04 (C^1), 51.51 (CH_3O), 116.16 ($\text{CH}_2=$), 127.32 (C^6), 132.12 (C^5),

135.39 (C³), 146.85 (C⁵), 163.30 (C²), 173.99 (C=O), 219.50 (C⁴). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 235 [(M+H⁺)] (100%). Найдено, %: С, 71.56; Н, 7.61. C₁₄H₁₈O₃. Вычислено, %: С, 71.77; Н, 7.74.

Метилловый эфир (Z)-7-[(1S,4R,5S)-4-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-5-формилциклопент-2-ен-1-ил]гепт-5-еновой кислоты **214b**. По методике



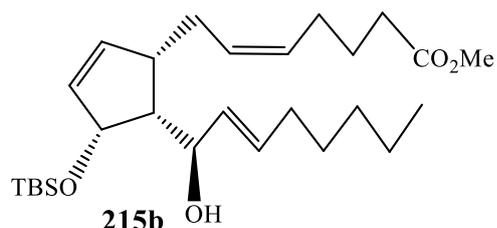
окисления по Сверну, аналогичной получению соединений **83b** и **84b**, из 0.37 г (1.0 ммоль) спирта **203b** получали 0.3 г (83%) альдегида **214b**.

Прозрачная желтоватая маслообразная жидкость.

$R_f = 0.5$ (петролейный эфир : этилацетат = 10 : 1). $[\alpha]_D^{20} +21.6^\circ$ (c 0.85, CH₂Cl₂). ИК спектр, см⁻¹: 2953, 2930, 2857, 1738 (C=O), 1472, 1251, 1059, 838, 777. Спектр ЯМР ¹H ((CD₃)₂CO), δ , м.д.: 0.07 д (3H, CH₃Si, J 2.6 Гц), 0.1 д (3H, CH₃Si, J 2.7 Гц), 0.86 с (9H, (CH₃)₃C), 1.63 квинт. (2H, C³H, J 7.5 Гц), 2.01–2.08 м (3H, C⁴H₂ и C⁷H), 2.26–2.31 м (3H, C²H₂ и C⁷H), 2.91 т.д (1H, C⁵H, J 1.5 и 7.0 Гц), 2.95 д.д (1H, C¹H, J 4.9 и 6.7 Гц), 3.60 с (3H, CH₃O), 5.16 д.д (1H, C⁴H, J 1.2 и 6.7 Гц), 5.40 д.д (1H, C⁵H, J 6.7 и 11.3 Гц), 5.45 д.д (1H, C⁶H, J 6.4 и 11.0 Гц), 5.91 т.д (1H, C³H, J 1.8 и 5.8 Гц), 6.0 д (1H, C²H, J 5.5 Гц), 9.76 д (1H, CHO, J 4.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C ((CD₃)₂CO), δ , м.д.: -5.87 (CH₃Si), -5.34 (CH₃Si), 17.67 ((CH₃)₃C), 24.59 (C³), 25.22 ((CH₃)₃C), 26.43 (C⁴), 28.61 (C⁷), 32.85 (C²), 46.29 (C¹), 50.61 (CH₃O), 58.14 (C⁵), 78.38 (C⁴), 128.15 (C⁵), 130.07 (C⁶), 133.32 (C³), 136.53 (C²), 173.07 (C=O), 203.11 (CHO). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 219 [(M-O⁻-TBSO)] (100%). Найдено, %: С, 65.36; Н, 9.22. C₂₀H₃₄O₄Si. Вычислено, %: С, 65.53; Н, 9.35.

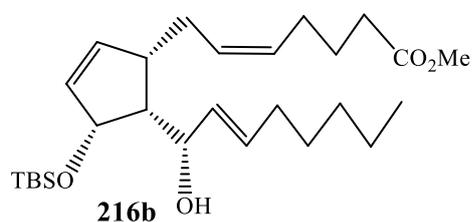
Метилловый эфир (Z)-7-[(1S,4R,5R)-4-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-5-[(R,E)-1-гидроксиокт-2-ен-1-ил]циклопент-2-ен-1-ил]гепт-5-еновой кислоты **215b** и метилловый эфир (Z)-7-[(1S,4R,5R)-4-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-5-[(S,E)-1-гидроксиокт-2-ен-1-ил]циклопент-2-ен-1-ил]гепт-5-еновой кислоты **216b**. По методике, аналогичной получению соединения **189b**, из 117 мг (0.32 ммоль) альдегида **214b** получали 73 мг (50%) соединения **215b** и 36 мг (24%) его эпимера **216b**.

Соединение 215b. Желтоватая прозрачная маслообразная жидкость. $R_f =$



0.55 (петролейный эфир : этилацетат = 10 : 1). $[\alpha]_D^{20} +20^\circ$ (c 1.2, CH_2Cl_2). ИК спектр, cm^{-1} : 3459 (O-H), 2954, 2855, 1740 (C=O), 1635, 1471, 1249, 1058, 835, 776. Спектр ЯМР ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: 0.09 с (3H, CH_3Si), 0.14 с (3H, CH_3Si), 0.85-0.92 м (12H, $\text{C}^{\delta''}\text{H}_3$ и $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$), 1.25-1.33 м (4H, $\text{C}^{6''}\text{H}_2$ и $\text{C}^{7''}\text{H}_2$), 1.36-1.43 м (2H, $\text{C}^{5''}\text{H}_2$), 1.62 квинт. (2H, C^3H_2 , J 7.5 Гц), 1.88-1.94 м (1H, C^5H), 2.02-2.09 м (4H, C^4H_2 и $\text{C}^{4''}\text{H}_2$), 2.10-2.17 м (1H, C^7H), 2.27 т (2H, C^2H_2 , J 7.6 Гц), 2.32-2.42 м (2H, C^1H , C^7H), 2.91 уш. с (1H, OH), 3.60 с (3H, CH_3O), 4.27 д.д (1H, C^1H , J 7.7 и 10.1 Гц), 4.70 д.д (1H, C^4H , J 2.5 и 5.3 Гц), 5.31-5.45 м (2H, C^6H , C^5H), 5.61 д.д (1H, C^3H , J 7.5 и 15.3 Гц), 5.75 д.т (1H, C^2H , J 7.1 и 15.4 Гц), 5.93 д.д (1H, C^3H , J 2.3 и 5.7 Гц), 6.11 д.д (1H, C^2H , J 2.4 и 5.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: -5.70 (CH_3Si), -4.88 (CH_3Si), 13.47 ($\text{C}^{\delta''}$), 17.71 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 22.32 (C^3), 24.75 ($\text{C}^{7''}$), 25.42 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 26.54 (C^4), 28.88 ($\text{C}^{6''}$), 30.52 ($\text{C}^{4''}$), 31.17 ($\text{C}^{5''}$), 32.18 (C^7), 32.99 (C^2), 44.95 (C^1), 50.64 (CH_3O), 52.76 (C^5), 68.84 (C^1H), 75.44 (C^4), 128.87 (C^6), 129.30 (C^5), 131.82 (C^2H), 132.85 (C^3H), 133.27 (C^3), 140.36 (C^2), 173.06 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 447 [(M-NO)] (100%). Найдено, %: C, 69.57; H, 10.14. $\text{C}_{27}\text{H}_{48}\text{O}_4\text{Si}$. Вычислено, %: C, 69.78; H, 10.41.

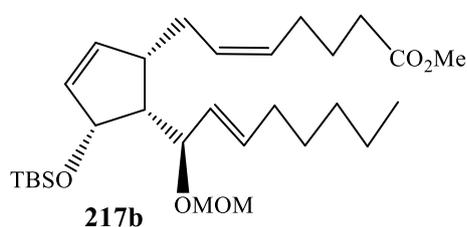
Соединение 216b. Желтоватая прозрачная маслообразная жидкость. $R_f =$



0.45 (петролейный эфир : этилацетат = 10 : 1). $[\alpha]_D^{20} +16^\circ$ (c 0.76, CH_2Cl_2). ИК спектр, cm^{-1} : 3451 (O-H), 2955, 2856, 1740 (C=O), 1471, 1255, 1055, 836, 775. Спектр ЯМР ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: 0.07 с (3H, CH_3Si), 0.09 с (3H, CH_3Si), 0.85-0.90 м (12H, $\text{C}^{\delta''}\text{H}_3$ и $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$), 1.25-1.34 м (4H, $\text{C}^{6''}\text{H}_2$ и $\text{C}^{7''}\text{H}_2$), 1.37-1.43 м (2H, $\text{C}^{5''}\text{H}_2$), 1.63 квинт. (2H, C^3H_2 , J 7.6 Гц), 1.88-1.95 м (1H, C^5H), 2.02-2.09 м (4H, C^4H_2 и $\text{C}^{4''}\text{H}_2$), 2.13-2.21 м (1H, C^7H), 2.28 т (2H, C^2H_2 , J 7.7 Гц), 2.57-2.64 м (1H, C^1H), 2.72-2.78 м (1H, C^7H), 2.80 уш. с (1H, OH), 3.60 с (3H, CH_3O), 4.31 д.д (1H, C^1H , J 4.9 и 10.2 Гц), 4.50 д.д (1H, C^4H , J 2.4 и 5.4 Гц), 5.33-5.42 м (1H, C^6H), 5.45-5.54 м (1H, C^5H), 5.72 д.д (1H, C^3H , J 4.9

и 15.6 Гц), 5.78 д.т (1H, C^{2''}H, *J* 5.8 и 15.6 Гц), 5.91 д.д (1H, C³H, *J* 1.5 и 5.5 Гц), 6.14 д.д (1H, C²H, *J* 2.8 и 5.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³C ((CD₃)₂CO), δ, м.д.: -5.67 (CH₃Si), -4.00 (CH₃Si), 13.43 (C^{8''}), 17.59 ((CH₃)₃C), 22.31 (C^{3'}), 24.84 (C^{7''}), 25.45 ((CH₃)₃C), 26.55 (C^{6''}), 28.48 (C^{4'}), 30.31 (C^{4''}), 31.22 (C^{5''}), 32.11 (C^{7'}), 33.04 (C^{2'}), 45.71 (C¹), 50.60 (CH₃O), 53.72 (C⁵), 68.19 (C^{1''}), 75.73 (C⁴), 128.78 (C^{6''}), 129.76 (C^{5'}), 129.80 (C^{2''}), 132.52 (C^{3''}), 133.58 (C³), 140.71 (C²), 173.08 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 447 [(M-HO⁻)] (100%), 315 [(M-H₂O-TBSO⁻)] (26%). Найдено, %: C, 69.53; H, 10.23. C₂₇H₄₈O₄Si. Вычислено, %: C, 69.78; H, 10.41.

Метилловый эфир (Z)-7-[(1S,4R,5R)-4-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]-5-[(R,E)-1-(метоксиметокси)окт-2-ен-1-ил]циклопент-2-ен-1-ил]гепт-5-еновой

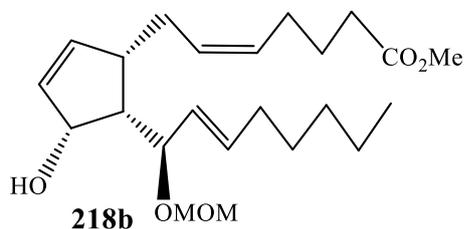


кислоты 217b. По методике, аналогичной получению эфира **172b**, из 0.12 г (0.27 ммоль) аллилового спирта **215b** получали 0.13 г (93%) эфира **217b**. Бесцветная маслообразная жидкость.

R_f = 0.5 (петролейный эфир : этилацетат = 20 : 1). [α]_D²⁰ +34° (*c* 0.7, CH₂Cl₂). ИК спектр, см⁻¹: 3057, 2955, 2928, 2856, 1743 (C=O), 1465, 1437, 1360, 1256, 1158, 1057, 1040, 967, 939, 897, 835, 799, 777, 751, 664. Спектр ЯМР ¹H ((CD₃)₂CO), δ, м.д.: 0.10 д (6H, (CH₃)₂Si, *J* 2.6 Гц), 0.87-0.93 м (12H, C^{8''}H₃ и (CH₃)₃Si), 1.27-1.35 м (4H, C^{6''}H₂ и C^{7''}H₂), 1.40-1.48 м (2H, C^{5''}H₂), 1.61 квинт. (2H, C^{3'}H₂, *J* 7.5 Гц), 1.98-2.08 м (3H, C^{4'}H₂ и C⁵H), 2.08-2.15 м (2H, C^{4''}H₂), 2.27 т (2H, C^{2'}H₂, *J* 7.7 Гц), 2.30-2.36 м (1H, C^{7'}H), 2.37-2.43 м (1H, C^{7'}H), 2.83 с (1H, C¹H), 3.29 с (3H, CH₃O), 3.61 с (3H, CH₃CO₂), 4.13 д.д (1H, C^{1''}H, *J* 9.2 и 10.5 Гц), 4.63-4.68 м (1H, C⁴H), 4.65 с (2H, OCH₂O), 5.29-5.42 м (2H, C^{6'}H и C^{5'}H), 5.46 д.д (1H, C^{3''}H, *J* 9.0 и 15.5 Гц), 5.81 д.т (1H, C^{2'}H, *J* 6.8 и 15.5 Гц), 5.98 д.д (1H, C³H, *J* 1.9 и 5.8 Гц), 6.15 д.д (1H, C²H, *J* 1.8 и 5.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³C ((CD₃)₂CO), δ, м.д.: -5.51 (CH₃Si), -4.20 (CH₃Si), 13.45 (C^{8''}), 17.70 ((CH₃)₃C), 22.30 (C^{7''}), 24.74 (C^{3'}), 25.58 ((CH₃)₃C), 26.59 (C^{4'}), 29.09 (C^{6''}), 30.23 (C^{4''}), 31.17 (C^{5''}), 32.19 (C^{2'}), 32.97 (C^{7'}), 44.77 (C¹), 50.62 (CH₃CO₂), 52.02 (CH₃O), 54.77 (C⁵), 74.82 (C^{1''}), 75.79 (C⁴), 94.86 (OCH₂O), 129.03 (C^{6''}), 129.17 (C^{5'}), 129.99 (C^{2''}), 133.22 (C^{3''}), 135.13 (C³), 140.37 (C²),

173.02 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 315 [(M-MOM-TBSOH)] (100%).
Найдено, %: С, 68.32; Н, 10.15. $C_{29}H_{52}O_5Si$. Вычислено, %: С, 68.46; Н, 10.30.

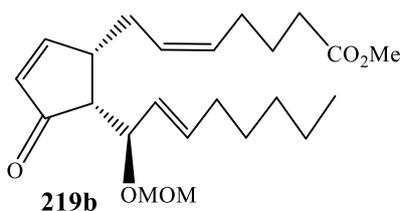
Метилловый эфир (Z)-7-[(1S,4R,5S)-4-гидрокси-5-[(R,E)-1-(метоксиметокси)окт-2-ен-1-ил]циклопент-2-ен-1-ил]гепт-5-еновой кислоты **218b**. По



методике, аналогичной получению **107b**, из 0.13 г (0.26 ммоль) силилового эфира **217b** получали 90 мг (91%) спирта **218b**. Бесцветная маслообразная жидкость. $R_f = 0.5$ (петролейный эфир : этилацетат

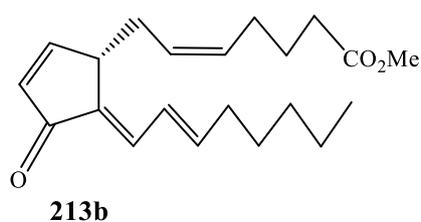
= 3 : 1). $[\alpha]_D^{20} +9^\circ$ (c 0.9, CH_2Cl_2). ИК спектр, cm^{-1} : 3483 (O-H), 3055, 2955, 2858, 1731 (C=O), 1669, 1459, 1376, 1315, 1259, 1213, 1157, 1094, 1047, 977, 934, 856, 807, 749, 700, 588. Спектр ЯМР 1H ($(CD_3)_2CO$), δ , м.д.: 0.87 т (3H, $C^8''H_3$, J 7.2 Гц), 1.27-1.33 м (3H, $C^6''H_2$ и $C^7''H$), 1.35-1.46 м (3H, $C^5''H_2$ и $C^7''H$), 1.62 квинт. (2H, $C^3'H_2$, J 7.4 Гц), 1.98-2.08 м (3H, $C^4'H_2$ и $C^5'H$), 2.12 кв (1H, $C^4''H$, J 7.1 Гц), 2.28 т (1H, $C^4''H$, J 7.5 Гц), 2.34 т (3H, $C^2'H_2$ и $C^7''H$, J 7.1 Гц), 2.39-2.46 м (1H, $C^7''H$), 2.82 уш.с (1H, OH), 3.22 д (1H, $C^1'H$, J 4.2 Гц), 3.36 с (3H, CH_3O), 3.61 с (3H, CH_3CO_2), 4.24 д.д (1H, $C^1''H$, J 8.9 и 10.9 Гц), 4.55 д (1H, OCH_2O , J 6.3 Гц), 4.59-4.64 м (1H, $C^4'H$), 4.71 д (1H, OCH_2O , J 6.3 Гц), 5.32-5.47 м (3H, $C^6'H$, $C^5'H$ и $C^3''H$), 5.84 д.т (1H, $C^2'H$, J 7.0 и 15.5 Гц), 5.93 д.д (1H, $C^3'H$, J 1.9 и 5.8 Гц), 6.13 д.д (1H, $C^2'H$, J 2.7 и 5.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($(CD_3)_2CO$), δ , м.д.: 13.44 (C^8''), 22.32 (C^7''), 24.69 (C^3'), 26.59 (C^4'), 29.09 (C^6''), 30.23 (C^4''), 31.17 (C^5''), 32.19 (C^2'), 32.97 (C^7'), 44.77 (C^1'), 50.62 ($\underline{C}H_3CO_2$), 52.02 (CH_3O), 54.77 (C^5'), 74.82 (C^1''), 75.79 (C^4'), 94.86 (OCH_2O), 129.03 (C^6'), 129.17 (C^5'), 129.99 (C^2''), 133.22 (C^3''), 135.13 (C^3'), 140.37 (C^2'), 173.04 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 393 [(M-H)] (100%). Найдено, %: С, 69.88; Н, 9.53. $C_{23}H_{38}O_5$. Вычислено, %: С, 70.02; Н, 9.71.

Метилловый эфир (Z)-7-[(1S,5R)-5-[(R,E)-1-(метоксиметокси)окт-2-ен-1-ил]-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил]гепт-5-еновой кислоты **219b**. По методике, аналогичной для получения соединения **208b**, из 90 мг (0.23 ммоль) спирта **218b** получали 76 мг (85%) циклопентенона **219b**. Бесцветная маслообразная жидкость. $R_f = 0.5$ (петролейный эфир : этилацетат = 5 : 1). $[\alpha]_D^{20} +60^\circ$ (c 0.7, CH_2Cl_2). ИК спектр, cm^{-1} : 2928, 2855, 1738 (C=O), 1709 (C=O), 1623, 1438, 1366, 1349, 1205,



1149, 1035, 978, 920, 811. Спектр ЯМР ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: 0.88 т (3H, $\text{C}^{\delta''}\text{H}_3$, J 7.0 Гц), 1.25-1.36 м (4H, $\text{C}^{6''}\text{H}_2$ и $\text{C}^{7''}\text{H}_2$), 1.39 квинт. (2H, $\text{C}^{5''}\text{H}_2$, J 7.3 Гц), 1.67 квинт. (2H, C^3H_2 , J 7.5 Гц), 2.03-2.08 м (3H, C^4H_2 и $\text{C}^{4''}\text{H}$), 2.12 кв (1H, $\text{C}^{4''}\text{H}$, J 7.4 Гц), 2.31 т (3H, C^2H_2 и C^7H , J 7.7 Гц), 2.52-2.59 м (2H, C^5H и C^7H), 3.07-3.13 м (1H, C^1H), 3.29 с (3H, CH_3O), 3.61 с (3H, CH_3CO_2), 4.42 д.д (1H, C^1H , J 2.5 и 8.7 Гц), 4.47 д (1H, OCH_2O , J 8.6 Гц), 4.64 д (1H, OCH_2O , J 8.6 Гц), 5.49-5.70 м (3H, C^6H , C^5H и C^3H), 5.89 д.д (1H, C^2H , J 8.6 и 15.5 Гц), 6.08 д.д (1H, C^3H , J 2.2 и 5.7 Гц), 7.71 д.д (1H, C^2H , 2.4 и 5.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: 13.41 ($\text{C}^{\delta''}$), 22.23 ($\text{C}^{7''}$), 24.65 (C^3), 26.57 (C^4), 27.42 ($\text{C}^{6''}$), 28.66 ($\text{C}^{4''}$) 31.13 ($\text{C}^{5''}$), 31.89 (C^2), 32.88 (C^7), 44.78 (C^1), 50.62 (CH_3CO_2), 52.50 (CH_3O), 55.26 (C^5), 76.46 (C^1H), 93.62 (OCH_2O), 128.55 (C^6), 128.62 (C^2), 130.56 (C^5), 133.25 (C^3), 134.28 ($\text{C}^{3''}$), 166.44 (C^2), 173.05 ($\text{C}=\text{O}$), 207.51 . Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 391 [$(\text{M}-\text{H})$] (5%), 331 [$(\text{M}-\text{MOMO}^-)$] (100%). Найдено, %: С, 70.12; Н, 9.09. $\text{C}_{23}\text{H}_{36}\text{O}_5$. Вычислено, %: С, 70.38; Н, 9.24.

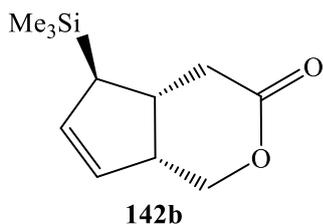
Метилловый эфир (Z)-7-[(S,E)-5-[(E)-окт-2-ен-1-илиден]-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил]гепт-5-еновой кислоты 213b. По методике, аналогичной для получения



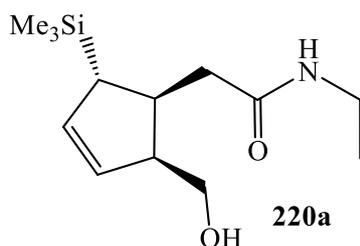
соединения **210b** при 24 °С, из 76 мг (0.19 ммоль) циклопентенона **219b** получали 50 мг (79%) соединения **213b**. Прозрачная маслообразная жидкость. $R_f = 0.3$ (петролейный эфир : этилацетат = 5 : 1). $[\alpha]_D^{20} +138.7^\circ$ (c 0.75, CH_2Cl_2). ИК спектр, cm^{-1} : 2955, 2926, 2858, 1739 ($\text{C}=\text{O}$), 1692 ($\text{C}=\text{O}$), 1631. Спектр ЯМР ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: 0.89 т (3H, $\text{C}^{\delta''}\text{H}_3$, J 6.6 Гц), 1.25-1.39 м (4H, $\text{C}^{6''}\text{H}_2$ и $\text{C}^{7''}\text{H}_2$), 1.48 квинт. (2H, $\text{C}^{5''}\text{H}_2$, J 7.0 Гц), 1.61 квинт. (2H, C^3H_2 , J 7.3 Гц), 1.98-2.09 м (2H, C^4H_2), 2.25 кв (2H, $\text{C}^{4''}\text{H}_2$, J 7.4 Гц), 2.28 т (2H, C^2H_2 , J 7.3 Гц), 2.39 д.т. (1H, C^7H , J 8.2 и 14.5 Гц), 2.65 д.т. (1H, C^7H , J 5.1 и 14.5 Гц), 3.60 с (3H, CH_3CO_2), 3.70 уш.с (1H, C^1H), 5.32-5.38 м (1H, C^6H), 5.39-5.48 м (1H, $\text{C}^{5''}\text{H}$), 6.25-6.29 м (1H, C^3H), 6.31 т (1H, C^2H , J 7.1 Гц), 6.50 т (1H, C^3H , J 14.6 Гц), 6.82 д (1H, C^1H , J 11.7 Гц), 7.61 д.д (1H, C^2H , J 1.9 и 5.9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: 13.37 ($\text{C}^{\delta''}$), 22.23 ($\text{C}^{7''}$), 24.66 (C^3), 26.40 (C^4), 28.39

(C^{6''}), 30.36 (C^{4''}), 31.24 (C^{5''}), 32.85 (C^{2''}), 33.00 (C^{7''}), 43.21 (C^{1'}), 50.59 (C₂H₅CO₂), 125.87 (C^{2''}), 126.07 (C^{6''}), 130.26 (C^{5''}), 131.25 (C^{3'}), 134.73 (C^{1''}), 135.61 (C^{3''}), 145.70 (C^{5'}), 160.79 (C^{2'}), 173.03 (C=O), 195.79 (C^{4'}). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 331 [($M+H^+$)] (100%). Найдено, %: С, 76.19; Н, 8.99. C₂₁H₃₀O₃. Вычислено, %: С, 76.33; Н, 9.15.

(4*aR*,5*R*,7*aR*)-5-(Триметилсилил)-4,4*a*,5,7*a*-тетрагидроциклопента[с]пиран-3(1*H*)-он **142b**. По методике, аналогичной получению **107b**, из 0.25 г (0.7 ммоль) силилового эфира **100b** получали 77 мг (52%) лактона **142b**. Физико-химические характеристики аналогичны представленным ранее.



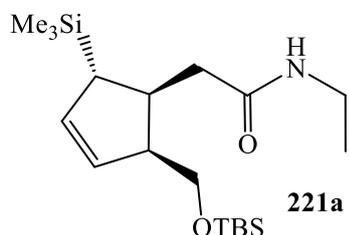
N-Этил-2-[(1*S*,2*S*,5*S*)-2-(гидроксиметил)-5-(триметилсилил)циклопент-3-ен-1-ил]ацетамид **220a**. К 55 мг (0.26 ммоль) лактона **142a**, полученного



аналогично **142b**, приливали 2 мл 70%-ного водного раствора этиламина и перемешивали 8 ч (контроль методом ТСХ). Органический растворитель упаривали, концентрировали при пониженном и остаток очищали колоночной хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир/этилацетат, 1:3) с получением 65 мг (98%) амида **220a**. Белые кристаллы, т.пл. = 99-101 °С. R_f = 0.3 (петролейный эфир : этилацетат = 1 : 3). $[\alpha]_D^{20}$ +147.2° (с 0.7, CH₂Cl₂). ИК спектр, см⁻¹: 3275 (О-Н, N-Н), 2957, 2849, 2401, 1634 (C=O), 1264, 1244, 1011, 834, 739. Спектр ЯМР ¹H ((CD₃)₂CO), δ , м.д.: 0.0 с (9H, (CH₃)₃Si), 1.07 т (3H, CH₃CH₂, J 7.3 Гц), 1.77 квинт. (1H, C⁵H, J 2.5 Гц), 2.04 д.д (1H, CH₂C=O, J 8.8 и 13.9 Гц), 2.42 д.д (1H, CH₂C=O, J 6.1 и 13.8 Гц), 2.75-2.82 м (1H, C¹H), 2.89-2.95 м (1H, C²H), 3.13-3.22 м (2H, CH₃CH₂), 3.52-3.57 м (2H, CH₂-O), 3.80-3.86 холм (1H, OH), 5.46 д.т (1H, C³H, J 2.0 и 5.7 Гц), 5.73 д.т (1H, C⁴H, J 2.5 и 5.8 Гц), 7.02-7.18 холм (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C ((CD₃)₂CO), δ , м.д.: -3.56 ((CH₃)₃Si), 14.38 (CH₃CH₂), 33.66 (CH₃CH₂), 37.33 (CH₂C=O), 38.54 (C^{1'}), 41.45 (C^{5'}), 51.25 (C^{2'}), 61.35 (CH₂O), 127.78 (C^{3'}), 132.05 (C^{4'}), 172.19 (C=O). Масс-спектр (APCI), m/z ($I_{\text{отн}}$,

%) : 256 [(M+H⁺)] (100), 238 [(M-H₂O+H⁺)]. Найдено, %: С, 60.94; Н, 9.75; N, 5.22. C₁₃H₂₅NO₂Si. Вычислено, %: С, 61.13; Н, 9.87; N, 5.48.

2-[(1*S*,2*S*,5*S*)-2-{[(*трет*-Бутилдиметилсилил)окси]метил}-5-(триметилсилил)циклопент-3-ен-1-ил]-*N*-этилацетамид **221a**. По методике, аналогичной

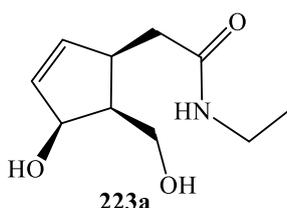
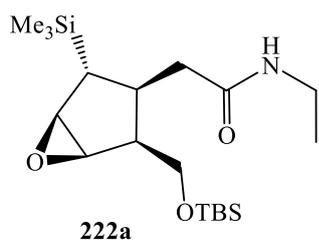


получению соединений **80b** и **81b**, из 50 мг амида **220a** получали 67 мг (93%) эфира **221a**. Бесцветная вязкая жидкость. R_f = 0.4 (петролейный эфир : этилацетат = 3 : 1).

[α]_D²⁰ +110.1° (с 0.75, CH₂Cl₂). ИК спектр, см⁻¹: 3290 (N-H), 2955, 2857, 1645 (C=O), 1557, 1248, 1097, 837, 774. Спектр ЯМР ¹H ((CD₃)₂CO), δ, м.д.: 0.0 с (9H, (CH₃)₃Si), 0.06 с (6H, (CH₃)₂Si), 0.90 с (9H, (CH₃)₃C), 1.07 т (3H, CH₃CH₂, J 7.2 Гц), 1.76 квинт. (1H, C⁵H, J 2.4 Гц), 2.04 д.д (1H, CH₂C=O, J 9.5 и 14.4 Гц), 2.32 д.д (1H, CH₂C=O, J 5.3 и 13.8 Гц), 2.78-2.83 м (1H, C¹H), 2.85-2.93 м (1H, C²H), 3.11-3.24 м (2H, CH₃CH₂), 3.64 д.д (1H, CH₂-O, J 7.3 и 10.0 Гц), 3.70 д.д (1H, CH₂-O, J 7.0 и 9.9 Гц), 5.51 д.т (1H, C³H, J 2.0 и 5.7 Гц), 5.72 д.т (1H, C⁴H, J 2.4 и 5.3 Гц), 6.91-7.0 холм (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C ((CD₃)₂CO), δ, м.д.: -5.16 (CH₃Si), -2.57 ((CH₃)₃Si), 15.38 (CH₃CH₂), 18.81 ((CH₃)₃C), 26.30 ((CH₃)₃C), 34.51 (CH₃CH₂), 38.19 (CH₂C=O), 39.08 (C¹), 42.36 (C⁵), 51.70 (C²), 63.83 (CH₂O), 128.66 (C³), 132.98 (C⁴), 172.38 (C=O). Масс-спектр (APCI), m/z (I_{отн}, %): 370 [(M+H⁺)] (100). Найдено, %: С, 60.94; Н, 9.75; N, 5.22. C₁₉H₃₉NO₂Si₂. Вычислено, %: С, 61.73; Н, 10.63; N, 3.79.

2-[(1*R*,2*S*,3*S*,4*R*,5*R*)-2-{[(*трет*-Бутилдиметилсилил)окси]метил}-4-(триметилсилил)-6-оксабицикло[3.1.0]гексан-3-ил]-*N*-этилацетамид **222a** и *N*-этил-2-[(1*R*,4*S*,5*S*)-4-гидрокси-5-(гидроксиметил)циклопент-2-ен-1-ил]ацетамид **223a**.

По методике, аналогичной для получения **138a** и **139a**, из 50 мг (0.14 ммоль)

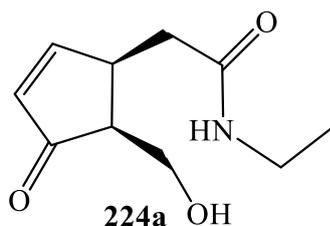


соединения **221a** сырой эпоксид **222a** без выделения обрабатывали, согласно методике получения **162b**, и получали 23 мг (89%) амидодиола **223a**.

Бесцветная вязкая жидкость. R_f = 0.35 (хлороформ : метанол = 5 : 1). [α]_D²⁰ -52.0° (с 0.5, CH₃OH). ИК спектр, см⁻¹: 3296 (N-H, O-H), 2974, 2931, 1633 (C=O), 1549,

1442, 1058, 1027, 951. Спектр ЯМР ^1H (CD_3OD), δ , м.д.: 1.11 т (3H, CH_3CH_2 , J 7.2 Гц), 1.95-2.01 м (1H, OH), 2.12 д.д (1H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$, J 9.1 и 14.1 Гц), 2.33 квинт. (1H, C^5H , J 7.1 Гц), 2.47 д.д (1H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$, J 6.1 и 14.1 Гц), 2.98-3.05 м (1H, C^1H), 3.18 кв (2H, CH_3CH_2 , J 7.3 Гц), 3.72 д.д (1H, CH_2O , J 8.0 и 11.0 Гц), 3.87 д.д (1H, CH_2O , J 7.2 и 11.0 Гц), 4.62 д.д (1H, C^4H , J 2.4 и 6.2 Гц), 5.88-5.92 м (1H, C^2H), 6.01 д.д (1H, C^3H , J 2.5 и 5.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CD_3OD), δ , м.д.: 13.37 (CH_3CH_2), 33.77 (CH_3CH_2), 37.67 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 42.01 (C^1), 46.97 (C^5), 58.55 (CH_2O), 75.17 (C^4), 132.41 (C^2), 138.25 (C^3), 173.68 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр (APCI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 182 [($\text{M}-\text{OH}$)] (100). Найдено, %: С, 60.12; Н, 8.44; N, 8.35. $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_3$. Вычислено, %: С, 60.28; Н, 8.60; N, 8.60.

N-Этил-2-[(1*R*,5*S*)-5-(гидроксиметил)-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил]ацета-

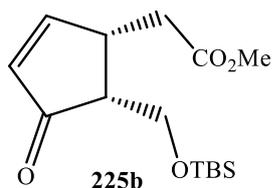


224a OH

мид **224a**. По методике, аналогичной получению соединения **209b**, из 23 мг аллилового спирта **223a** получали 20 мг (85%) циклопентенона **224a**. Бесцветная вязкая жидкость. $R_f = 0.35$ (петролейный эфир : этилацетат = 1 : 7). $[\alpha]_D^{20} -27.0^\circ$ (c 0.6, CH_2Cl_2). ИК спектр, cm^{-1} : 3300

(N-H, O-H), 2970, 2927, 1711 ($\text{C}=\text{O}$), 1643 ($\text{C}=\text{O}$), 1556, 1454. Спектр ЯМР ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: 1.08 т (3H, CH_3CH_2 , J 7.2 Гц), 2.12-2.16 м (1H, C^5H), 2.37 д.д (1H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$, J 8.8 и 15.0 Гц), 2.54 д.д (1H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$, J 5.9 и 14.9 Гц), 3.18 квинт. (2H, CH_3CH_2 , J 7.2 Гц), 3.27-3.33 м (1H, C^1H), 3.66-3.71 м (1H, CH_2O), 3.72-3.77 м (1H, CH_2O), 4.07-4.12 холм (1H, OH), 6.08 д.д (1H, C^3H , J 2.0 и 5.7 Гц), 7.17-7.35 холм (1H, NH), 7.76 д.д (1H, C^2H , J 2.5 и 5.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: 15.13 (CH_3CH_2), 34.69 (CH_3CH_2), 40.31 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 43.15 (C^1), 55.32 (C^5), 62.36 (CH_2O), 133.78 (C^3), 168.14 (C^2), 171.53 ($\text{NHC}=\text{O}$), 209.21 (C^4). Масс-спектр (APCI), m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 180 [($\text{M}-\text{OH}$)] (100). Найдено, %: С, 60.78; Н, 7.61; N, 6.95. $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_3$. Вычислено, %: С, 60.90; Н, 7.67; N, 7.10.

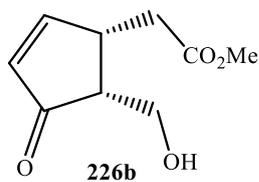
Метилловый эфир 2-[(1*S*,5*R*)-5-[(трет-бутилдиметилсилил)окси]метил]-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил]уксусной кислоты **225b**. По методике, аналогичной для получения циклопентенона **209b**, из 0.35 г (1.17 ммоль) спирта **163b** получали 0.3 г (87%) циклопентенона **225b**. Бесцветная прозрачная вязкая жидкость. $R_f = 0.3$



(петролейный эфир : этилацетат = 3 : 1). $[\alpha]_D^{20} +8.0^\circ$ (*c* 0.85, CH_2Cl_2). ИК спектр, cm^{-1} : 2954, 2857, 1738 (C=O), 1713 (C=O), 1472, 1257, 1170, 837, 778. Спектр ЯМР ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: 0.01 с (3H, CH_3Si), 0.04 с (3H, $\text{CH}_3'\text{Si}$), 0.82 с (9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 2.51-2.55 м (1H, C^5H), 2.65 д.д (1H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$, *J* 8.2 и 16.7 Гц), 2.98 д.д (1H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$, *J* 7.3 и 16.8 Гц), 3.48-3.55 м (1H, C^1H), 3.68 с (3H, CH_3), 3.86 д.д (1H, CH_2OSi , *J* 2.6 и 10.6 Гц), 3.99 д.д (1H, CH_2OSi , *J* 5.0 и 10.5 Гц), 6.14 д.д (1H, C^3H , *J* 2.1 и 5.8 Гц), 7.76 д.д (1H, C^2H , *J* 2.3 и 5.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: -6.43 ($(\text{CH}_3)_2\text{Si}$), 17.80 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 25.22 ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$), 33.26 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 40.17 (C^1), 49.86 (CH_3), 50.95 (C^5), 60.62 (CH_2OSi), 133.46 (C^3), 166.91 (C^2), 172.20 (C=O), 207.93 (C^4). Масс-спектр, *m/z* ($I_{\text{отн}}$, %): 299 [$(\text{M}+\text{H}^+)$] (100%). Найдено, %: С, 60.21; Н, 8.59. $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{Si}$. Вычислено, %: С, 60.37; Н, 8.78.

Метилловый эфир 2-[(1*S*,5*R*)-5-(гидроксиметил)-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил]уксусной кислоты **226b** и (4*aS*,7*aR*)-1,4,4*a*,7*a*-тетрагидроциклопента[с]пиран-3,7-дион **144b**.

Метод А. По методике, аналогичной получению спиртов **210b**, 0.35 г (1.17 ммоль) енона **225b** получали 0.1 г (46%) циклопентенона **226b** и 0.08 г (46%) лактона **144b**.

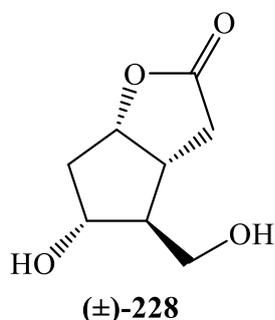


Соединение **226b**. Бесцветная прозрачная вязкая жидкость. *Rf* = 0.3 (петролейный эфир : этилацетат = 1 : 1). $[\alpha]_D^{20} +75.0^\circ$ (*c* 1.0, CH_2Cl_2). ИК спектр, cm^{-1} : 3449 (O-H), 2954, 2853, 1736 (C=O), 1702 (C=O), 1437, 1259, 1172, 1040, 801. Спектр ЯМР ^1H ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: 2.53-2.60 м (2H, C^5H и $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 3.0 д.д (1H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$, *J* 6.8 и 16.7 Гц), 3.49-3.55 м (1H, C^1H), 3.67 с (3H, CH_3), 3.75-3.78 м (1H, CH_2OSi), 3.78-3.84 м (2H, CH_2OSi и OH), 6.15 д.д (1H, C^3H , *J* 2.1 и 5.7 Гц), 7.78 д.д (1H, C^2H , *J* 2.4 и 5.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($(\text{CD}_3)_2\text{CO}$), δ , м.д.: 33.35 ($\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 40.21 (C^1), 50.17 (CH_3), 50.93 (C^5), 59.40 (CH_2OSi), 133.19 (C^3), 166.94 (C^2), 172.51 (C=O), 208.37 (C^4). Масс-спектр, *m/z* ($I_{\text{отн}}$, %): 185 [$(\text{M}+\text{H}^+)$] (100%). Найдено, %: С, 58.44; Н, 6.35. $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_4$. Вычислено, %: С, 58.69; Н, 6.57.

Соединение 144b. Физико-химические характеристики аналогичны представленным ранее.

Метод Б. По методике, аналогичной получению циклопентенона **211b**, из 50 мг (0.27 ммоль) соединения **226b** при проведении реакции при комнатной температуре в течении 30 мин (контроль методом ТСХ) получали 30 мг (74%) бицикла **144b**.

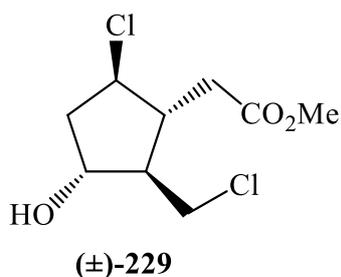
(±)-(3aR,4S,5R,6aS)-гексагидро-5-гидрокси-4-(гидроксиметил)циклопента-[b]фуран-2-он (±)-**228**.



Метод А. К раствору 0.2 г (0.82 ммоль) хлорпроизводного (±)-**232** в 10 мл метанола прибавляли 2 мл 40%-ного раствора КОН и перемешивали при кипячении 8 ч (контроль методом ТСХ). Смесь подкисляли прибавлением 10%-ного раствора НСІ до значения рН = 2-3, концентрировали при пониженном давлении и экстаргировали остаток хлористым метиленом (3x20 мл). Объединённые органические экстракты сушили над сульфатом магния, концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на SiO₂ (хлороформ : метанол, 1:1) с получением 0.12 г (85%) лактондиола Кори (±)-**228**, имеющими идентичные спектральные характеристики со стандартным образцом. Спектр ЯМР ¹H (CD₃OD), δ, м.д.: 1.89-1.97 м (2H, C⁴H и C¹H), 2.28-2.34 м (1H, C¹H), 2.52 д.д (1H, CH₂C=O, J 2.8 и 18.0 Гц), 2.73-2.80 м (1H, C³H), 2.89 д.д (1H, CH₂C=O, J 9.7 и 18.0 Гц), 3.31 уш. с (2H, OH), 3.48 д.д (1H, CH₂-O, J 6.4 и 11.0 Гц), 3.57 д.д (1H, CH₂-O, J 5.7 и 10.9 Гц), 4.08 кв (1H, C⁵H, J 5.2 Гц), 5.0 т.д (1H, C²H, J 2.2 и 7.0 Гц).

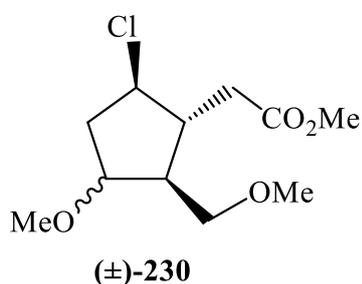
Метод Б. По методике, аналогичной получению лактондиола Кори (±)-**228** из хлорпроизводного (±)-**232**, из 0.31 г (1.4 ммоль) дихлорпроизводного (±)-**229** получали 0.27 г (87%) соединения (±)-**228**.

Метилловый эфир (±)-2-((1R,2R,3R,5R)-5-хлор-2-(хлорметил)-3-гидроксипентил)уксусной кислоты (±)-229. По методике, аналогичной получению метилового эфира **70b**, из 1.72 г (10.0 ммоль) рацемического лактондиола Кори (±)-**228** получали 2.09 г (87%) дихлорпроизводного (±)-**229**. R_f = 0.4 (петролейный



эфир : этилацетат = 1 : 3). ИК спектр, cm^{-1} : 3441 (O-H), 2953, 1732 (C=O), 1456, 1438, 1296, 1197, 1166, 1080, 727. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.89-1.96 уш.с (1H, OH), 2.01-2.09 м (1H, C^4H), 2.11-2.18 м (1H, C^2H), 2.23-3.34 м (2H, C^1H и C^4H), 2.58 д.д (1H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$, J 7.0 и 16.1 Гц), 2.69 д.д (1H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$, J 5.2 и 16.1 Гц), 3.59 д.д (1H, $\text{CH}_2\text{-Cl}$, J 7.0 и 11.0 Гц), 3.71 с (3H, CH_3), 3.76 д.д (1H, $\text{CH}_2\text{-Cl}$, J 4.9 и 11.3 Гц), 4.22 кв (1H, C^5H , J 8.2 Гц), 4.28-4.35 м (1H, C^3H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 35.78 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{C}=\text{O}$), 43.89 (C^4), 45.94 ($\text{CH}_2\text{-Cl}$), 48.04 (C^1), 51.86 (CH_3), 54.21 (C^2), 60.26 (C^5), 73.81 (C^3), 172.41 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 239 [(M-H), ^{35}Cl] (40), 223 (100%), 169 (53). Найдено, %: C, 44.59; H, 5.74; Cl, 29.16. $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: C, 44.83; H, 5.85; Cl, 29.41.

Метилловый эфир (±)-{[1R,2S,3(R,S),5R]-5-хлор-3-метокси-2-(метокси-метил)циклопентил}уксусной кислоты (±)-230. По методике, аналогичной

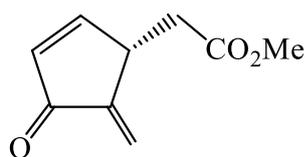


получению метилового эфира **70b**, из 1.2 г (3.79 ммоль) рацемического лактондиола Кори (±)-228 при кипячении в течении 4 ч (контроль по методу ТСХ) получали 1.5 г (85%) соединения (±)-230 в виде смеси изомеров. Желтоватая маслообразная жидкость. $R_f = 0.4$ (петролейный эфир : этилацетат = 3 : 1). ИК спектр, cm^{-1} : 2953, 1732 (C=O), 1438, 1203, 958, 883, 707. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.19-2.44 м (4H, C^4H , C^2H и C^1H), 2.53 д.д (1H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$, J 7.2 и 16.0 Гц), 2.68 д.д (1H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$, J 4.8 и 16.1 Гц), 3.59 д.д (1H, $\text{CH}_2\text{-O}$, J 5.0 и 11.6 Гц), 3.62 с (3H, CH_3), 3.64 с (3H, CH_3'), 3.69 с (3H, CH_3''), 3.80-3.85 м (1H, $\text{CH}_2\text{-O}$), 4.15-4.19 м (1H, C^5H), 4.89-4.94 м (1H, C^3H). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 35.35 и 35.39 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{C}=\text{O}$), 42.33 и 42.44 (C^4), 44.25 и 44.28 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 46.68 и 46.75 (C^1), 48.33 и 48.38 (C^2), 48.66 (CH_3) 51.91 (CH_3), 51.95 (CH_3) 51.98 (CH_3), 59.39 и 59.45 (C^5), 74.21 и 74.53 (C^3), 171.85 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 251 [(M+H $^+$), ^{35}Cl] (100), 236 (15), 220 (24), 184 (67). Найдено, %: C, 52.52; H, 7.49; Cl, 13.92. $\text{C}_{11}\text{H}_{19}\text{ClO}_4$. Вычислено, %: C, 52.70; H, 7.64; Cl, 14.14.

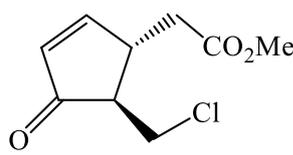
Метилый эфир (\pm) -2-[(*S*)-5-метилен-4-оксоциклопент-2-енил]уксусной кислоты (\pm) -**146** и метилый эфир (\pm) -2-[(*1S,5R*)-5-(хлорметил)-4-оксоциклопент-2-енил]ацетат (\pm) -**231**.

По методике, аналогичной получению енона **133a** окислением по Джонсу, из 0.5 г (2.1 ммоль) дихлорпроизводного (\pm) -**229** после обработки получали сырую 4:1-смесь (согласно данным ЯМР ^1H) соединений (\pm) -**146** и (\pm) -**231**, которую растворяли в 10 мл бензола, добавляли несколько 0.1 мл триэтиламина и перемешивали 8 ч (контроль методом ТСХ). Органический растворитель упаривали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на SiO_2 (петролейный эфир : этилацетат, 7:1) с получением 0.3 г (89%) циклопентенона (\pm) -**146**.

Соединение (\pm) -146. Бесцветная маслообразная жидкость. $R_f = 0.4$ (петролейный эфир : этилацетат = 7 : 1). ИК спектр, cm^{-1} : 2953, 1734 (C=O), 1707 (C=O), 1437, 1242, 1197, 1170, 844. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.50 д.д (1H, CH_2 , J 8.5 и 16.4 Гц), 2.67 д.д (1H, CH_2 , J 6.4 и 16.2 Гц), 3.73 с (CH_3O), 3.75-3.85 м (1H, C^1H), 5.48 с (1H, $\text{CH}_2=\text{C}$), 6.15 с (1H, $\text{CH}_2=\text{C}$), 6.41 д.д (1H, C^3H , J 1.2 и 5.9 Гц), 7.71 д.д.д (1H, C^2H , J 1.1, 2.4 и 6.1 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 37.61 (CH_2), 40.55 (C^1), 51.99 (CH_3O), 117.65 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2=\text{C}$), 135.50 (C^3), 144.43 (C^5), 161.02 (C^2), 171.68 ($\underline{\text{C}}\text{O}_2\text{Me}$), 195.71 (C^4). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 167 [$(\text{M}+\text{H}^+)$] (100), 138 (23), 135 (20), 107 (54), 106 (41), 59 (13). Найдено, %: C, 64.75; H, 5.62. $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{ClO}_4$. Вычислено, %: C, 64.93; H, 5.81.



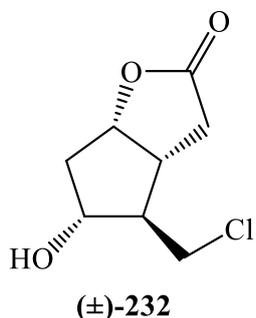
(\pm) -**146**



(\pm) -**231**

Соединение (\pm) -231 (в смеси с (\pm) -146). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.40-2.44 м (2H, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 2.58-2.65 м (1H, C^5H), 3.31-3.41 м (1H, C^1H), 3.65-3.71 м (1H, CH_2Cl), 3.72 с (CH_3O), 3.79-3.84 м (1H, CH_2Cl), 6.41 д.д (1H, C^3H , J 2.0 и 5.9 Гц), 7.71 д.д (1H, C^2H , J 2.4 и 5.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 41.51 ($\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{C}=\text{O}$), 43.27 (CH_2Cl), 48.72 (C^1), 52.35 (CH_3O), 55.65 (C^5), 134.08 (C^3), 144.36 (C^2), 170.23 ($\underline{\text{C}}\text{O}_2\text{Me}$), 196.45 (C^4).

(±)-(3*a*R,4*R*,5*R*,6*a*S)-4-(хлорметил)-гексагидро-5-гидроксициклопента[*b*]фуран-2-он (±)-**232**. По методике, аналогичной получению лактондиола (±)-**228**, при



комнатной температуре в течении 2 ч (контроль методом ТСХ) из

0.2 г (0.83 ммоль) соединения (±)-**229** получали 0.15 г (94%)

лактона (±)-**232**. ИК спектр, cm^{-1} : 3423 (O-H), 2953, 2850, 1762

(C=O), 1444, 1359, 1180, 1089, 736. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ ,

м.д.: 1.89-1.96 уш. с (1H, OH), 2.09 д.д (1H, C^6H , J 7.3 и 18.9 Гц),

2.20-2.25 м (1H, C^4H), 2.48 д.т (1H, C^3H , J 6.4 и 15.0 Гц), 2.60 д

(1H, C^6H , J 17.4 Гц), 2.80-2.92 м (2H, C^{3a}H и C^3H), 3.64 д (2H, $\text{CH}_2\text{-Cl}$, J 5.5 Гц),

4.24 кв (1H, C^5H , J 6.1 Гц), 4.97 т.д (1H, C^{6a}H , J 2.5 и 6.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C

(CDCl_3), δ , м.д.: 35.33 (C^3), 40.54 (C^6), 40.58 (CH_2Cl), 44.85 (C^{3a}), 55.25 (C^4), 74.54

(C^5), 83.23 (C^{6a}), 177.01 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 191 [$(\text{M}+\text{H}^+)$, ^{35}Cl] (100),

173 (53), 157 (18), 147 (36). Найдено, %: C 50.27; H 5.62; Cl 18.43. $\text{C}_{18}\text{H}_{11}\text{ClO}_3$.

Вычислено, %: C 50.53; H 5.79; Cl 18.68.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Раскрыты новые возможности применения циклопентадиена в синтезе хиральных биологически активных соединений. Ключевым моментом представленного подхода является новый способ оптического расщепления рацемических аддуктов топологии бицикло[3.2.0]гепт-2-ена, легкодоступных после C(5)-функционализации и [2+2]-циклоприсоединения дихлоркетена по Штаудингеру. Использование хирального α -метилбензиламина позволяет осуществлять хроматографическое разделение диастереомерных пар в виде бициклических аминальных производных, что, в свою очередь, открывает перспективы практического применения представленной стратегии для синтеза оптически активных производных и других циклоалканов (пяти-, шести и семичленных). Также разработаны способы селективного получения различных хиральных циклопентаноидов: гидрокси-, эпокси-, оксо-, карбокси-, хлоро, бром- и тиопроизводных циклопентана. Практическая значимость данного способа была подтверждена рядом успешно осуществленных полных и формальных синтезов биологически активных соединений и аналогов, таких как циклосаркомицин и его гомолог, метиловый эфир саркомицина А, метиловый эфир дидезметилметиленомицина А, брефельдин А, преклавулон А, аналоги спинозина А, а также их энантиомеры. Впервые продемонстрировано использование γ -лактонов топологии 3-оксабицикло[3.3.0]окт-6-ен-2-она в подходах к простаноидам, в частности разработан полный синтез метилового эфира 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -простагландин А₂ и получен ряд кросс-сопряженных циклопентенонов. Достигнутые в ходе исследований результаты представляют собой существенный базис для дальнейшего развития подходов ко многим практически важным соединениям, имеющим в своей структуре циклопентановый фрагмент.

ВЫВОДЫ

1. Предложен и развит новый способ оптического расщепления [2+2]-циклоаддуктов циклопентадиена и его производных с дихлоркетеном, заключающийся в нуклеофильном раскрытии *гем*-дихлорциклобутанонового кольца хиральным α -метилбензиламином с последующим гидролизом и получением легкоразделимых на SiO₂ диастереомерных бициклических аминалей, которые после удаления хирального вспомогательного соединения приводят к синтетически перспективным блокам для биоактивных циклопентаноидов – энантимерно чистым γ -лактонам топологии 3-оксабицикло[3.3.0]окт-6-ен-2-она.
2. Разработаны регио- и стереоселективные методы синтеза ряда функционализированных производных циклопентана и циклопентена: (3*aS*,6*aR*)-3,3*a*,6,6*a*-тетрагидро-1*H*-циклопента[*c*]фуран-1-она, (3*aR*,6*R*,6*aS*)-6-(триметилсилил)-3,3*a*,6,6*a*-тетрагидро-1*H*-циклопента[*c*]фуран-1-она, (3*aS*,4*S*,6*aR*)-4-гидроксигексагидро-1*H*-циклопента[*c*]фуран-1-она, (3*aS*,5*R*,6*aR*)-5-гидроксигексагидро-1*H*-циклопента[*c*]фуран-1-она, (3*aR*,4*R*,5*S*,6*aS*)-4-[(ацетилокси)метил]-1-оксогексагидро-1*H*-циклопента[*c*]фуран-5-ил-ацетата, (3*aS*,4*S*,6*aR*)-4-(гидроксиметил)-3,3*a*,4,6*a*-тетрагидро-1*H*-циклопента[*c*]фуран-1-она, метилового эфира (1*R*,4*S*,5*R*)-4-(бромметил)-5-(хлорметил)циклопент-2-ен-1-карбоновой кислоты, (3*aS*,4*S*,6*aR*)-3,3*a*,4,6*a*-тетрагидро-1*H*-циклопента[*c*]фуран-4-ола, (4*aS*,7*aR*)-4,4*a*,7,7*a*-тетрагидро-1*H*-циклопента[*c*]пиран-3-она, их эпимеров и энантиомеров, которые являются важными предшественниками в синтезе практически значимых циклопентаноидов.
3. Изучены реакционная способность моно- и бициклических аллилсилиловых циклопентенов в селективных реакциях эпоксицирования, Принса и внутримолекулярного циклопропанирования. Получены циклопентановые производные, содержащие гидроксиметильные заместители, аллильные

спиртовые фрагменты, а также циклопропановые и фурановые кольца в сочленении.

4. Впервые обнаружен и изучен ряд новых переходов и превращений:

а) при реакции Принса (3*aR*,6*aS*)-3-гидрокси-2-[(1*R*)-фенилэтил]-3,3*a*,6,6*a*-тетрагидроциклопента[*c*]пиррол-1(2*H*)-она, (1*S*,2*R*)-2-(гидроксиметил)-*N*-[(1*R*)-1-фенилэтил]-циклопент-3-ен-1-карбоксамиды и других сходных структур с формальдегидом при катализе минеральной кислотой описаны примеры *анти-S_E2'*-замещения силановой группы и внутримолекулярной циклизации через оксокарбениевые интермедиаты;

б) способ контролируемого гидроксиметильной группой стерео- и региоспецифичного гидроборирования-окисления 2-(гидроксиметил)-*N*-[(1*R*)-1-фенилэтил]-циклопент-3-ен-1-карбоксамидов;

в) промотируемое 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-еном стерео- и региоспецифичное окисление кислородом воздуха (1*R*,4*R*,5*S*)-5-({[*трет*-бутилдиметилсилил]окси}метил)-4-(триметилсилил)циклопент-2-ен-1-карбальдегида, протекающее по «карбанион-енолятному» механизму;

г) новые варианты регио- и стереоселективного внутримолекулярного циклопропанирования с образованием соединений топологии бицикло[3.1.0]гекс-2-ена, в том числе по «пуш-пулл»-типа механизмам в индуцированных фторид-анионом реакциях аллилсиланов, содержащих в γ -положении двойную связь, активированную электроноакцепторной группой, и *S_N2'*-замещения аллильной спиртовой группы енолятом сложного эфира при действии гексаметилдисалазида натрия;

д) редкий пример 1,5-миграции силильной группы от первичного к вторичному гидроксилу в тризамещенных *all-cis*-4*R*-5-CH₂OTBS-циклопент-2-ен-1-онах в основных средах;

- е) необычный пример йодлактонизации с образованием эпоксида в реакции (3a*S*,4*S*,6a*R*)-4-(гидроксиметил)-3,3a,4,6a-тетрагидро-1*H*-циклопента[с]фуран-1-она с ICl в среде ацетонитрил-вода;
- ж) нетривиальный вариант окисления *мета*-хлорнадбензойной кислотой на примере [(1*R*,4*R*,5*S*)-2-({трет-бутил(диметилсилил)окси}-метил)-4-триметилсилил)циклопент-2-ен-1-ил]метанола, приводящий к продукту регио- и стереоспецифичной 1,2-миграции Me₃Si-группы и сопровождающийся одновременным «встраиванием» бензоатной группы.
5. Предложены новые полные и формальные синтезы ряда важных биологически активных соединений, в том числе, антибиотиков: саркомицина А, цикло- и гомоцикросаркомицина А, дидезметилметиленомицина А, брефельдина А, а также преклавулона А, аналогов спинозина А, изо- и нейропростанов.
6. Предложены варианты синтетического применения γ -лактонов топологии 3-оксабицикло[3.3.0]окт-6-ен-2-она в подходах к хиральным циклопентаноидам, в частности к кросс-сопряженным циклопентенонам. Получением метилового эфира 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -простагландина J₂ продемонстрирован первый пример использования соединений данного строения в полном синтезе простаноидов.
7. Впервые предложены способы получения и изучены свойства ряда новых кросс-сопряженных циклопентенонов от простейших экзо-метиленовых представителей и их бициклических аналогов до нативных простагландинов:
- а) продемонстрирован вариант быстрого и эффективного трансформирования ключевого в синтезе простагландинов лактондиола Кори в метил 2-[(*S*)-5-метилен-4-оксоциклопент-2-енил]ацетат, его рацемат и их сульфиды и сульфоны, продемонстрировавших высокую цитотоксичность по отношению линий раковых клеток A549, MCF-7 и SH-SY5Y;
- б) на основе (3a*R*,6*R*,6a*S*)-6-(триметилсилил)-3,3a,6,6a-тетрагидро-1*H*-циклопента[с]фуран-1-она разработана общая стратегия построения кросс-сопряженных систем, заключающаяся в поэтапной трансформации

циклопентановых аллилсиланов через аллиловоспиртовый до енонового и итоговой C^{13} -дегидратации, завершающей формирование цепи сопряжений;

в) проведены исследования цитотоксических свойств впервые синтезированных (4a*S*,7a*R*)-1,4,4a,7a-тетрагидроциклопента[*c*]пиран-3,7-диона и метилового эфира (*S,Z*)-7-(5-метилен-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил)гепт-5-еновой кислоты в отношении линий раковых клеток A549, MCF-7, SH-SY5Y и HepG2, которые подтверждают перспективность поиска новых синтетически более доступных аналогов кросс-сопряженных циклопентенонов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

2D NMR	двумерная спектроскопия ЯМР
AIBN	азобисизобутиронитрил
B ⁺ A ⁻	кислота Брэнстеда
[bmim]	1-бутил-3-метилимидазолиний
Boc	<i>трет</i> -бутоксикарбонил
COSY	корреляционная спектроскопия ЯМР
CSA	камфорсульфо кислота
DHP	3,4-дигидропиран
DIBAL-H	диизобутилалюминий гидрид
DIPEA	диизопропилэтиламин
DMDO	диметилдиоксиран
DMAP	4-диметиламинопиридин
<i>dr</i>	диастереомерное соотношение
<i>ee</i>	энантиомерный избыток
<i>E</i> -HWE	реакция Хорнера-Виттига-Эванса
IsoP	изопростаны
L ⁺ A ⁻	кислота Льюиса
LPC	хроматография низкого давления
<i>m</i> -CPBA –	<i>мета</i> -хлорнадбензойная кислота
MOM	метоксиметил
MPPIM	(3 <i>aR</i> ,5 <i>R</i> ,7 <i>aR</i>)-спиро[3,3 <i>a</i> ,4,6,7,7 <i>a</i> -гексагидро-1-бензофуран-5,4'-оксетан]-2,2'-дион
Ms	метилсульфонил

NaHMDS	гесаметилдисилазид натрия
NBA	<i>N</i> -бромацетамид
NF- κ B	ядерный фактор <i>каппа</i> -B
NBS	<i>N</i> -бромсукцинимид
NOE/NOESY	спектроскопия ЯМР ядерного эффекта Оверхаузера
PCC	пиридинийхлорхромат
PG	простагландины
PMB	<i>para</i> -метоксибензоил
PPAR γ	γ -рецептор активирующий пролиферацию пероксисом
PPTS	<i>para</i> -пиридинийтолуолсульфонат
<i>p</i> -TSA	<i>para</i> -толуолсульфоукислота
RCM	реакция метатезисного циклозамыкания
TBDPS	<i>трет</i> -бутилдифенилсилил
TBS	<i>трет</i> -бутилдиметилсилил
TEMPO –	(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-ил)оксил
THP	тетрагидропиранил
Tr	трифенилметил
ДБУ	1,8-дiazобикакло[5.4.0]ундец-7-ен
DMCO	диметилсульфоксид
DMFA	<i>N,N</i> -диметилформаид
ТГФ	тетрагидрофуран
ТСХ	тонкослойная хроматография
ТФУК	трифторуксусная кислота
ЯМР	ядерно-магнитный резонанс

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. The Biosynthesis of Enzymatically Oxidized Lipids / A. A. Hajeyah, W. J. Griffiths, Y. Wang [et al.] // *Front. Endocrin.* – 2020. – V. 11. – P. 910-942.
2. Turman, M. 1.03 - Prostaglandin Endoperoxide Synthases: Structure, Function, and Synthesis of Novel Lipid Signaling Molecules / M. V. Turman, L. J. Marnett // *Compreh. Nat. Prod. II.* – 2010. – P. 35-36.
3. Hamanaka, N. 1.07 - Eicosanoids in Mammals / N. Hamanaka // *Compreh. Nat. Prod. Chem.* – 1999. – P. 159-206.
4. Effendi, S. T. Chapter 19 - Platelet Inhibition and Anticoagulation in Endovascular Neurosurgery / S. T. Effendi, S. Gopakumar, P. Kan // *Intracranial Aneurysms.* – 2018. – P. 305-318.
5. Minigh, J. Prostacyclin I2 / J. Minigh // *xPharm: The Compreh. Pharm. Ref.* – 2007. – P. 1-6.
6. Vardanyan, R. S. 24 - Anticoagulants, Antiaggregants, Thrombolytics, and Hemostatics / R. S. Vardanyan, V. J. Hruby // *Synt. Essen. Drugs.* – 2006. – P. 323-335.
7. Kurita, T. Encyclopedia of Reproduction / T. Kurita ; editor M. K. Skinner. – 2nd. Ed. – New York : Academic Press, 2018. – 3868 p. – ISBN 9780128151457.
8. Wu, J. Y. Osteoimmunology / J. Y. Wu, H. M. Kronenberg ; editors J. Lorenzo, M. Horowitz, Y. Choi [et al.] – 2nd. Ed. – New York : Academic Press, 2015. – 376 p. – ISBN 9780128005712.
9. Minigh, J. Prostacyclin F2alpha / J. Minigh // *xPharm: The Compreh. Pharm. Ref.* – 2008. – P. 1-5.
10. Bazer, F. W. Encyclopedia of Reproduction / F. W. Bazer, M. J. Fields ; editor M. K. Skinner. – 2nd. Ed. – New York : Academic Press, 2018. – 3868 p. – ISBN 9780128151457.
11. Li, J. 15-Deoxy- $\Delta^{12,14}$ -Prostaglandin J₂ (15d-PGJ₂), an Endogenous Ligand of PPAR- γ : Function and Mechanism / J. Li, C. Guo, J. Wu // *PPAR Res.* – 2019. – V. 2019. – P. 1-10.

12. Marcone, S. 15-Deoxy- $\Delta^{12,14}$ -Prostaglandin J₂ Modifies components of the Proteasome and inhibits inflammatory responses in human endothelial cells / S. Marcone, P. Evans, D. J. Fitzgerald // *Front. Immunol.* – 2016. – V. 7. – № 459. – P. 1-14.
13. PPARgamma ligands and ATRA inhibit the invasion of human breast cancer cells in vitro / H. Liu, C. Zang, M. H. Fenner [et al.] // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2003. – V. 79. – P. 63-74.
14. Selective activation of PPARgamma inhibits pancreatic cancer invasion and decreases expression of tissue plasminogen activator / B. Farrow, K. L. O'Connor, K. Hashimoto [et al.] // *Surgery.* – 2003. – V. 134. – P. 206-212.
15. Therapeutic Treatment of Arthritic Mice with 15-Deoxy- $\Delta^{12,14}$ -Prostaglandin J₂ (15d-PGJ₂) Ameliorates Disease through the Suppression of Th17 Cells and the Induction of CD4⁺CD25⁻FOXP3⁺ Cells / V. Carregaro, M. H. Napimoga, R.S. Peres [et al.] // *Mediators Inflamm.* – 2016. – V. 2016. – 9626427.
16. 15-Deoxy- $\Delta^{12,14}$ Prostaglandin J₂ Reduces the Formation of Atherosclerotic Lesions in Apolipoprotein E Knockout Mice / T. Seno, M. Hamaguchi, E. Ashihara [et al.] // *PLoS ONE.* – 2011. – V. 6. – № 10. – e25541.
17. Rosiglitazone and 15-deoxy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandin J₂ Cause Potent Neuroprotection after Experimental Stroke through Noncompletely Overlapping Mechanisms / M.P. Pereira, O. Hurtado, A. Cárdenas [et al.] // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 2006. – V. 26. – № 2. – P. 218-229.
18. 15d-PGJ₂ Reduced Microglia Activation and Alleviated Neurological Deficit of Ischemic Reperfusion in Diabetic Rat Model / L. Huang, G. Li, X. Feng, L. Wang // *BioMed Res. Int.* – 2015. – V. 2015. – P. 1-7.
19. Possible involvement of 15-deoxy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandin J₂ in the development of leptin resistance / T. Hosoi, S. Matsuzaki, T. Miyahara [et al.] // *J. Neurochem.* – 2015. – V. 133. – № 3. – P. 343-345.
20. Варфоломеев, С. Д. Простагландины – молекулярные биорегуляторы: биокинетика, биохимия, медицина / С. Д. Варфоломеев, А. Т. Мевх ; под

- редакцией И. В. Березина – Москва : Издательство Московского университета, 1985. – 307 с.
21. Total Synthesis of Prostaglandins F_{2α} and E₂ as the Naturally Occurring Forms / E. J. Corey, T. K. Schaaf, W. Huber [et al.] // *J. Am. Chem.Soc.* – 1970. – V. 92. – № 2. – P. 397-398.
 22. Prostaglandin F_{2α} Induces Goat Corpus Luteum Regression via Endoplasmic Reticulum Stress and Autophagy / X. Wen, L. Liu, S. Li [et al.] // *Front. Physiol.* – 2020. – V. 11. – № 868. – P. 1-13.
 23. Endothelin antagonism: effects of FP receptor agonists prostaglandin F_{2α} and fluprostenol on trabecular meshwork contractility / H. Thieme, C. Schimmat, G. Münzer [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2006. – V. 47. – № 3. – P. 938-945.
 24. Alm, A. Latanoprost in the treatment of glaucoma / A. Alm // *Clin. Ophthalmol.* – 2014. – V. 26. – № 8. – P. 1967-1985.
 25. Cystoid Macular Edema Due to Accidental Latanoprost Overdose After Uncomplicated Phacoemulsification / O. E. Makri, I. K. Tsekouras, P. Plotas [et al.] // *Curr. Drug Saf.* – 2018. – V. 13. – № 3. – P. 208-210.
 26. Allen, R. Uses of misoprostol in obstetrics and gynecology / R. Allen, B. M. O'Brien // *Rev. Obstet. Gynecol.* – 2009. – V. 2. – № 3. – P. 159-168.
 27. Overview and expert assessment of off-label use of misoprostol in obstetrics and gynaecology: review and report by the Collège national des gynécologues obstétriciens français / H. Marret, E. Simon, G. Beucher [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2015. – V. 187. – P. 80-84.
 28. Vasaprostan treatment of fibrosing alveolitis in patients with pulmonary hypertension / E.N. Popova, S.B. Bolevich, P.F. Litvitskiĭ [et al.] // *Ter. Arkh.* – 2004. – V. 76. – № 8. – P. 56-61.
 29. Vasaprostan in treatment of chronic ischaemia of the lower limbs in patients with diabetes mellitus / B. A. Mizauzhev, O. E. Logvina, A. Z. Batov [et al.] // *Angiol. Sosud. Khir.* – 2008. – V. 14. – № 2. – P. 32-34.

30. Concise, scalable and enantioselective total synthesis of prostaglandins / F. Zhang, J. Zeng, M. Gao [et al.] // *Nat. Chem.* – 2021. – V. 13. – P. 692-697.
31. Stereo-controlled synthesis of *dl*-prostaglandin F_{2α} and E₂ / E. J. Corey, N. M. Weinschenker, T. K. Schaaf, W. Huber // *J. Am. Chem. Soc.* – 1969. – V. 91. – № 20. – P. 5675-5677.
32. Corey, E. J. Preparation of an Optically Active Prostaglandin Intermediate via Asymmetric Induction / E. J. Corey, H. E. Ensley // *J. Am. Chem. Soc.* – 1975. – V. 97. – № 23. – P. 6908-6909.
33. Corey, E. J. Catalytic Enantioselective Synthesis of a Key Intermediate for the Synthesis of Prostanoids / E. J. Corey, N. Imai, S. Pikul // *Tetrahedron Lett.* – 1991. – V. 32. – № 51. – P. 7517-7520.
34. Synthesis of Corey Lactone Via Highly Stereoselective Asymmetric Diels-Alder Reaction / K. Miyaji, Y. Ohara, Y. Takahashi [et al.] // *Tetrahedron Lett.* – 1991. – V. 32. – № 35. – P. 4557-4560.
35. Corey, E. J. Catalytic Enantioselective Diels ± Alder Reactions: Methods, Mechanistic Fundamentals, Pathways, and Applications / E. J. Corey // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2002. – V. 41. – P. 1650-1667.
36. Corey, E. J. First Application of Attractive Intramolecular Interactions to the Design of Chiral Catalysts for Highly Enantioselective Diels-Alder Reactions / E. J. Corey, T.-P. Loh // *J. Am. Chem. Soc.* – 1991. – V. 113. – № 23. – P. 8966-8967.
37. Corey, E. J. Method for Catalytic Dehalogenations via Trialkyltin Hydrides / E. J. Corey, J. W. Suggs // *J. Org. Chem.* – 1975. – V. 40. – № 17. – P. 2554-2555.
38. New Extensions of the Bicyclo[2.2.1]heptane Route to Prostaglandins / J. S. Bindra, A. Grodski, T. K. Schaaf, E. J. Corey // *J. Am. Chem. Soc.* – 1973. – V. 95. – № 22. – P. 7522-7523.
39. Syntheses of PGF_{2α} and Cloprostenol / N. R. A. Beeley, R. Peel, J. K. Sutherland [et al.] // *Tetrahedron.* – 1981. – V. 37. – Suppl. SI. – P. 411-420.
40. Peel, R. An Alternative Synthesis of the Corey Prostaglandin Aldehyde / R. Peel, J. K. Sutherland // *J. C. S. Chem. Commun.* – 1974. – V. 4. – P. 151-153.

41. Patent US-3992438-A. Novel Prostaglandin intermediates: 9 March 1976 / E. J. Corey, J. S. Bindra, T. K. Schaaf. – 11 p.
42. Patent DE-2702807. Racemic or optically active 5 β -halo-2 β -hydroxymethylcyclopentane-3 α -hydroxy-1 α -acetic acid (1' \rightarrow 3) δ -lactone: 9 March 1977 / F. Faustini, A. Andreoni, W. Fava [et al.] – 10 p.
43. Patent CN-107573228-A. Method for preparing optically pure 2-oxytricyclic[2.2.1.0]heptane-7-carboxylic acid: 12 January 2018 / N. Du. – 5 p.
44. Патент 2501793. Российская Федерация, МПК C07D307/935. Способ получения энантиомерных производных лактона Кори: № 2011120519/04: заявл. 20.05.2011: опубл. 20.12.2013 / В. В. Лоза, Н. С. Востриков, М. С. Мифтахов. – 14 с.
45. Preparation of optically pure enantiomers of Corey lactone by resolution of the racemate / B. Zak, I. Vesely, K. Neumitka, J. Palecek // Coll. Czech. Chem. Commun. – 1991. – V. 56. – P. 1690-1700.
46. Grieco, P. Cyclopentenones. An Efficient Synthesis of cis-Jasmone / P. Grieco // J. Org. Chem. – 1976. – V. 37. – № 14. – P. 2363-2364.
47. A New Tropolone Synthesis via Dichloroketene / H. C. Stevens, D. A. Reich, D. R. Brandt [et al.] // J. Am. Chem. Soc. – 1965. – V. 87. – № 22. – P. 5257-5259.
48. Tömösközi, I. Prins Reaction of 2-Oxabicyclo[3.3.0]oct-6-en-3-one and Related Derivatives / I. Tömösközi, L. Gruber, E. Baitz-Gacs // Tetrahedron. – 1992. – V. 48. – № 47. – P. 10345-10352.
49. Regiospecific Prins reaction, a new way to prostanoids / I. Tömösközi, L. Gruber, G. Kovács [et al.] // Tetrahedron Lett. – 1976. – V. 17. – № 50. – P. 4639-4642.
50. Corey, E. J. A New Stereocontrolled Synthesis of Prostaglandins via Prostaglandin A₂ / E. J. Corey, J. Mann // J. Am. Chem. Soc. – 1973. – V. 95. – № 20. – P. 6832-6833.
51. Partridge, J. J. Asymmetric Synthesis of Prostaglandin Intermediates / J. J. Partridge, N. K. Chadha, M. R. Uskokovik // J. Am. Chem. Soc. – 1973. – V. 95. – № 21. – P. 7171-7172.

52. Patent CN-108546258-B. A simple and efficient synthesis process of (-)-Corey's lactone diol: 26 February 2019 / F. Zheng, G. Li, J. Zhang [et al.] – 12 p.
53. Patent CN-107573310-A. Process for preparation of corey lactone diol: 12 January 2018 / N. Du. – 5 p.
54. Corey, E. J. *The Logic of Chemical Synthesis* / E. J. Corey, X.-M. Cheng. – New York : Wiley, 1995. – 455 p. – ISBN 9780471115946.
55. Collins, P. W. Synthesis of therapeutically useful prostaglandin analogs / P. W. Collins, S. W. Djuric // *Chem. Rev.* – 1993. – V. 93. – P. 1533-1564.
56. Recent developments in the synthesis of prostaglandin analogues / S. Das, S. Chandrasekhar, J. S. Yadav, R. Grée // *Chem. Rev.* – 2007. – V. 107. – P. 3286-3337.
57. Peng, H. Recent advances in asymmetric total synthesis of prostaglandins / H. Peng, F.-E. Chen // *Org. Biomol. Chem.* – 2017. – V. 15. – P. 6281-6301.
58. Recent Approaches to the Total Synthesis of Phytoprostanes, Isoprostanes and Neuroprostanes as Important Products of Lipid Oxidative Stress and Biomarkers of Disease / E. Ajahn, T. Durand, J.-M. Galano, U. Jahn // *Chem. Listy.* – 2014. – V. 108. – P. 301–319.
59. Patent WO-2010083722-A1. Process for one-pot Synthesis of Corey Lactone: 29 July 2010 / H. Sun, Y. Gong, Y. Hou, G. A. He. – 16 p.
60. Tănase, C. Transformation of δ -Lactone in γ -Lactone in the Corey Route for Synthesis of Prostaglandins / C. Tănase, C. Drăghici // *Rev. Roum. Chim.* – 2014. – V. 59. – P. 845-853.
61. Access to a Key Building Block for the Prostaglandin Family via Stereocontrolled Organocatalytic Baeyer–Villiger Oxidation / K. Zhu, S. Hu, M. Liu [et al.] // *Angew.Chem. Int. Ed.* – 2019. – V. 58. – P. 9923-9927.
62. Patent US-6410780-B1. C11 Oxymyl and hydroxylamino prostaglandins useful as medicaments: 25 Juny 2002 / M. A. DeLong, J. S., Jr. Amburgey, J. A. Woss [et al.] – 23 p.

63. Patent RO-131617-A2. Corey-type- γ -lactonic aldehydic intermediates protected as cyclic acetals or thioacetals: 28 July 2015 / C. Tănase, F. Cocu, M.T. Căproiu, C. Drăghici. – 21 p.
64. Synthesis of Prostaglandin Analogues, Latanoprost and Bimatoprost, Using Organocatalysis via a Key Bicyclic Enal Intermediate / S. Prévost, K. Thai, N. Schützenmeister [et al.] // *Org. Lett.* – 2015. – V. 17. – P. 504-507.
65. Reoptimization of the Organocatalyzed Double Aldol Domino Process to a Key Enal Intermediate and Its Application to the Total Synthesis of Δ^{12} -Prostaglandin J₃ / A. Pelss, N. Gandhamsetty, J. R. Smith [et al.] // *Chem. – A Eur. J.* – 2018. – V. 24. – P. 9542-9545.
66. Baars, H. Synthesis of Alfaprostol and PGF₂ α Through 1,4-Addition of an Alkyne to an Enal Intermediate as the Key Step / H. Baars, M. J. Classen, V. K. Aggarwal // *Org. Lett.* – 2017. – V. 19. – P. 6008-6011.
67. Umekubo, N. Pot and time economies in the total synthesis of Corey lactone / N. Umekubo, Y. Suga, Y. Hayashi // *Chem. Sci.* – 2020. – V. 11. – P. 1205-1209.
68. Umekubo, N. Asymmetric synthesis of Corey lactone and latanoprost / N. Umekubo, Y. Hayashi // *Eur. J. Org. Chem.* – 2020. – V. 39. – P. 6221-6227.
69. Doyle, M. P. A short stereoselective synthesis of (+)- and (–)-2-oxabicyclo[3.3.0]oct-6-en-3-one by intramolecular carbon-hydrogen insertion catalyzed by chiral dirhodium(II) carboxamidates / M. P. Doyle, A. J. Catino // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2003. – V. 14. – P. 925-928.
70. Lipase-mediated Resolution of cis-4-Cumyloxy-2-cyclopenten-1-ol and its Utilization for Enantioconvergent Preparation of (–)-Oxabicyclo[3.3.0]-oct-6-en-3-one / H. Nakashima, M. Sato, T. Taniguchi, K. Ogasawara // *Synlett.* – 1999. – V. 11. – P. 1754-1756.
71. Gais, H.-J. Palladium-catalyzed asymmetric synthesis of allylic alcohols from unsymmetrical and symmetrical racemic allylic carbonates featuring C-O bond formation and dynamic kinetic resolution / H.-J. Gais, O. Bondarev, R. Hetze // *Tetrahedron Lett.* – 2005. – V. 46. – P. 6279-6283.

72. Asami, M. Reconfirmation of high enantiomeric excesses in the enantioselective transformation of *meso*epoxides / M. Asami, J. Takahashi, S. Inoue // *Tetrahedron*. – 1995. – V. 51. – P. 11725-11730.
73. Bhuniya, D. Design, Synthesis, and Application of Chiral Nonracemic Lithium Amide Bases in Enantioselective Deprotonation of Epoxides / D. Bhuniya, A. DattaGupta, V. K. Singh // *J. Org. Chem.* – 1996. – V. 61. – P. 6108-6113.
74. Synthesis of Enantiomerically Pure 4-Hydroxy-2-cyclopentenones / T. Kumaraguru, P. Babita, G. Sheelu [et al.] // *Org. Proc. Res. Develop.* – 2013. – V. 17. – P. 1526-1530.
75. A new synthetic approach for 4(S)-hydroxycyclopent-2-enone: a precursor to prostanoid synthesis / C.-T. Chang, S.H. Jacobo, W.S. Powell [et al.] // *Tetrahedron Lett.* – 2005. – V. 46. – P. 6325-6328.
76. Sugahara, T. An Expedient Route to (-)-cis-2-Oxabicyclo[3.3.0]oct-6-en-3-one via a *meso*-Asymmetrization / T. Sugahara, K. Ogasawara. // *Synlett.* – 1996. – V. 4. – P. 319-320.
77. Marotta, E. A Bicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-one Approach to Prostaglandin Intermediates / E. Marotta, P. Righi, G. Rosini // *Org. Lett.* – 2000. – V. 2. – P. 4145-4148.
78. Marotta, E. The Conversion of 3-Hydroxy-6-heptenoic Acids into Bicyclo[3.2.0]hept-3-en-6-ones / E. Marotta, M. Medici, P. Righi // *J. Org. Chem.* – 1994. – V. 59. – P. 7529-7531.
79. General approach for the synthesis of polyquinenes via the Weiss reaction. / A. K. Gupta, X. Fu, J. P. Snyder, J. Cook // *Tetrahedron*. – 1991. – V. 47. – № 23. – P. 3665-3710.
80. An Asymmetric Synthesis of C₂-Symmetric Dimethyl 3,7-Dioxo-cis.bicyclo[3.3.0]octane-2,6-dicarboxylate by Lipase-Catalyzed Demethoxycarbonylation / M. Node, T. Inoue, M. Araki [et al.] // *Tetrahedron Lett.* – 1995. – V. 36. – P. 2255-2256.

81. A facile asymmetric synthesis of Corey lactone utilizing C₂-symmetric dimethyl 3,7-dihydroxy-cisbicyclo[3.3.0]octan-2,6-diene-2,6-dicarboxylate / M. Node, D. Nakamura, K. Nishide, T. Inoue // *Heterocycles*. – 1997. – V. 46. – P. 535-540.
82. Sannigrahi, M. Applications of 5-*Endo*-trigonal Cyclization: Construction of Compounds Relevant to the Synthesis of Prostaglandins and Methyl *epi*-Jasmonate / M. Sannigrahi, D. L. Mayhew, D. L. Clive // *J. Org. Chem.* – 1999. – V. 64. – P. 2776-2788.
83. A short synthesis of optically active Corey lactone by means of the dirhodium(II)-catalyzed intramolecular C-H insertion reaction of an α -diazo ketone / T. Yakura, S. Yamada, M. Azuma [et al.] // *Synthesis*. – 1998. – V. 7. – P. 973-974.
84. Augustyns, B. Skeletal rearrangements of bicyclo[2.2.2]lactones: a short and efficient route towards Corey's lactone / B. Augustyns, N. Maulide, I. E. Marko // *Tetrahedron Lett.* – 2005. – V. 46. – P. 3895-3899.
85. Isoprostanes, neuroprostanes and phytoprostanes: An overview of 25 years of research in chemistry and biology / J.-M. Galano, Y. Y. Lee, C. Oger [et al.] // *Progress Lipid Res.* – 2017. – V. 68. – P. 83-108.
86. Stereoselective Synthesis of *acis*-1,2-Dialkylcyclopentane Building Block and Its Application in Isoprostane Synthesis(5-*ent*-F_{2c}-IsoP) / P. Elsner, P. Jetter, K. Brödner, G. Helmchen // *Eur. J. Org. Chem.* – 2008. – V. 2008. – P. 2551-2563.
87. Building Blocks for the Synthesis of Enantiomerically Pure Jasmonoids: Synthesis of (+)-Methyl Epijasmonate / G. Helmchen, A. Goeke, G. Lauer [et al.] // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 1990. – V. 29. – P. 1024-1025.
88. Stereocontrolled Access to Isoprostaned via a Bicyclo[3.3.0]octene Framework / C. Oger, Y. Brinkmann, S. Bouazzaoui [et al.] // *Org. Lett.* – 2008. – V. 10. – P. 5087-5090.
89. Mild and Selective Synthesis of Lactones from Diols Using a Novel Metal-Ligand Bifunctional Catalyst / T. Suzuki, K. Morita, M. Tsuchida, K. Hiroi // *Org. Lett.* – 2002. – V. 4. – P. 2361-2363.

90. Lipase-Catalyzed Regioselective Monoacetylation of Unsymmetrical 1,5-Primary Diols / C. Oger, Z. Marton, Y. Brinkmann [et al.] // *J. Org. Chem.* – 2010. – V. 75. – P. 1892-1897.
91. Total Synthesis of Isoprostanes Derived from Adrenic Acid and EPA / C. Oger, V. Bultel-Poncé, A. Guy [et al.] // *Eur. J. Org. Chem.* – 2012. – V. 2012. – P. 2621-2634.
92. A free radical route to syn lactones and other prostanoid intermediates in isoprostaglandin synthesis / B. Rondot, T. Durand, J.P. Girard [et al.] // *Tetrahedron Lett.* – 1993. – V. 34. – № 52. – P. 8245-8248.
93. Patent US-7511168-B2. Process and Intermediates for the preparation of prostaglandins: 31 March 2006 / S.-Y. Wei, Y.-C. Yeh. – 18 p.
94. Beck, G. Dimoxaprost / G. Beck // *Drugs Fut.* – 1987. – V. 12. – № 12. – P. 1101.
95. Synthese eines biologisch aktiven Analogons des Prostaglandins E₂ (Racemate und reine Enantiomere) / W. Bartman, G. Beck, G. Jahne, G. Wess // *Liebigs Ann. Chem.* – 1987. – V. 4. – P. 321-326.
96. A new chemoenzymatic synthesis of *D*-Cloprostenol / C. Francesca, A. Romano, D. Romano [et al.] // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2005. – V. 16. – № 19. – P. 3279-3282.
97. Secondary compounds in the catalytic hydrogenation of enone and allylic alcohol prostaglandin intermediates: Isolation, characterization, and X-ray crystallography / C.I. Tănase, F. Cocu, C. Drăghici [et al.] // *New J. Chem.* – 2019. – V. 43. – P. 7582-7599.
98. Patent RO-129083-B1. γ -Lactone oxabicyclo[3.3.0]octane polyfunctional cyclopentanic chloroester key compounds prepared by stereoselective transformation of γ -lactone intermediates and processes for preparing the same: 19 February 2015 / C.I. Tănase, F. Cocu, M.T. Căproiu, C. Drăghici. – 21 p.
99. Patent CZ-287685-B6. Process for preparing optically active *p*-phenylbenzoyl Corey alcohol and optically active benzoyl Corey alcohol: 17 January 2001 / B. Zak, J. Koran, F. Pavelkova, M. Urie. – 9 p.

100. Efficient enzymic preparation of (+)- and (-)-Corey lactone derivatives / T. Sugahara, I. Satoh, O. Yamada, S. Takano // *Chem. Pharm. Bull.* – 1991. – V. 39. – P. 2758-2760.
101. Patent US-005219743-A. Method for optical resolution of Corey lactone diols: 15 June 1993 / S. Takano, T. Sugahara – 6 p.
102. Vesely, I. Resolution of a racemic Corey lactone via enantioselective esterification / I. Vesely, J. Palecek, I. Stibor // *Collect. Czech. Chem. Comm.* – 1992. – V. 57. – P. 357-361.
103. Preparation of optically pure enantiomers of Corey lactone by resolution of the racemate / B. Žák, I. Veselý, K. Neumitka, J. Paleček // *Collect. Czech. Chem. Comm.* – 1991. – V. 56. – P. 1690-1700.
104. Patent CN-109161577-A. *L*-Corey lactone diol (CLA) intermediate, its preparation method and medicinal application: 8 January 2019 / F. Zheng, G. Li, H. Zhao [et al.] – 11 p.
105. Alphand, V. Microbial Transformations 16. One-step synthesis of a pivotal prostaglandin chiral synthon via a highly enantioselective microbiological Baeyer-Villiger type reaction / V. Alphand, A. Archelas, R. Furstoss // *Tetrahedron Lett.* – 1989. – V. 30. – P. 3663-3664.
106. Alphand, V. Microbial transformations 22. Microbiologically mediated Bayer-Villiger reactions: a unique route to several bicyclic γ -lactones in high enantiomeric purity / V. Alphand, R. Furstoss // *J. Org. Chem.* – 1992. – V. 57. – P. 1306-1309.
107. Towards large-scale synthetic applications of Baeyer-Villiger monooxygenases / V. Alphand, G. Carrea, R. Wohlgemuth [et al.] // *TRENDS Biotechnol.* – 2003. – V. 21. – P. 318-323.
108. Balke, K. Controlling the Regioselectivity of Baeyer-Villiger Monooxygenases by Mutation of Active Site Residues / K. Balke, M. Bäumgen, U. T. Bornscheuer // *Chem. Bio. Chem.* – 2017. – V. 18. – P. 1627-1638.

109. Baldwin, C. V. F. Reactor Operation and Scale-Up of Whole Cell Baeyer-Villiger Catalyzed Lactone Synthesis / C. V. F. Baldwin, R. Wohlgemuth, J. M. Woodley // *Org. Process. Res. Dev.* – 2008. – V. 12. – P. 660-665.
110. Nocloprost, a unique prostaglandin E₂ analog with local gastroprotective and ulcer-healing activity / S. J. Konturek, T. Brzozowski, D. Drozdowicz [et al.] // *Eur. J. Pharmacol.* – 1991. – V. 195. – P. 347-357.
111. Patent US-5204371-A. 9 Pharmaceutically active 9-chloroprostaglandins: 20 April 1992 / W. Skuballa, B. Raduchel, H. Vorbruggen [et al.] – 16 p.
112. Okamuro, S. A New Efficient Synthesis of the Biologically Potent PGD₂-Analogue ZK118182 / S. Okamuro, S. Katayama, N. Ono // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 1992. – V. 3. – P. 1525-1528.
113. Stable 9 β - or 11 α -Halogen-15-Cyclohexyl-Prostaglandins with High Affinity to the PGD₂-Receptor / K.H. Thierauch, C. Sturzebecher, E. Schillinger [et al.] // *Prostaglandins.* – 1988. – V. 35. – P. 855-868.
114. Arroniz, C. E. Synthesis of Ring Halogenated Prostaglandins / C. E. Arroniz, J. Gallina, E. Martinez // *Prostaglandins.* – 1978. – V. 16. – P. 47-65.
115. Patent US-7563924-B2. 9-Chloro-15-Deoxyprostaglandin Derivatives, Process for their Preparation and their Use as Medicaments: 21 July 2009 / B. Buchmann, D. Faulds, W. Guilford [et al.] – 20 p.
116. Evaluation of ZK1 10841 and AH6809, an agonist and an antagonist of prostaglandin DP-receptors on human platelets, with a PGD₂-responsive cell line from bovine embryonic trachea / S. Ito, E. Okuda, K. Sugama [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* – 1990. – V. 99. – P. 13-14.
117. Patent US-6235780-B1. Omega-cycloalkyl-prostaglandin E₁ Derivatives: 19 July 1999 / S. Ohuchida, K. Tani. – 24 p.
118. Patent US-4806668-A. Process for the Production of 9Beta-Chloroprostaglandins: 21 February 1989 / B. Raduchel, W. Skuballa, H. Vorbruggen – 6 p.
119. Patent US-4487953-A. 9-Bromoprostaglandins, their Preparation, and their Use as Medicaments: 11 December 1984 / W. Skuballa, B. Raduchel, N. Schwarz [et al.] – 11 p.

120. Patent US-4699920-A. 9-Halogenated-2-Prostaglandin Derivatives, Processes for the Preparation thereof and the Use thereof as Medicinal Agents: 13 October 1987 / W. Skuballa, B. Raduchel, H. Vorbruggen [et al.] – 12 p.
121. Patent US-4789685-A. 9-Fluoroprostaglandin Derivatives, their Preparation and Use as Medicinal Agents: 06 December 1988 / W. Skuballa, B. Raduchel, N. Schwarz [et al.] – 13 p.
122. New β -halogenated prostaglandine analogues with an ester group at C-6 of the α -side chain / C.I. Tănase, F. Cocu, C. Drăghici [et al.] // Rev. Chim. – 2016. – V. 67. – P. 468-475.
123. Patent RO-129720-A2. 9 β -halogenated prostaglandine compounds and processes for preparing the same: 29 August 2014 / C.I. Tănase, F. Cocu, M.T. Căproiu [et al.] – 22 p.
124. Tănase, C. A Molecular Docking of New 9 β -Halogenated Prostaglandin Analogs with an Ester Group at C-6 Atom of the α -Side Chain / C.I. Tănase, L. Pintilie, E. Mihai // Rev. Chim. – 2020. – V. 71. – P. 101-110.
125. Transesterification of the intermediate chloro-ester compounds in the sequence for obtaining Corey aldehyde protected as cyclic acetals / C.I. Tănase, C. Drăghici, M.T. Căproiu, A. Cojocaru // Rev. Chim. – 2017. – V. 68. – P. 260-264.
126. Wilson, N. S. Mild base mediated desilylation of various phenols / N. S. Wilson, B. A. Keay // Tetrahedron Lett. – 1997. – V. 38. – P. 187-190.
127. Derwing, C. Synthesis of Enantioenriched Tertiary Benzylic alcohols via Stereospecific Lithiation of Secondary Benzyl Carbamates-Design of Dialkylcarbamates, Cleavable under Basic, Mild Conditions / C. Derwing, D. Hoppe // Synthesis. – 1996. – V. 1996. – P. 149-154.
128. Corey, E. J. Direct, stereocontrolled synthesis of A prostaglandins using the bicyclo[2.2.1]heptene approach / E. J. Corey, G. Moinet // J. Am. Chem. Soc. – 1973. – V. 95. – P. 6831-6832.
129. Corey, E. J. Synthetic entry into the prostaglandin C series / E. J. Corey, G. Moinet // J. Am. Chem. Soc. – 1973. – V. 95. – P. 7185-7186.

130. Schaaf, T. K. Total synthesis of prostaglandins F₁α and E₁ / T. K. Schaaf, E. J. Corey // *J. Org. Chem.* – 1972. – V. 37. – P. 2921-2922.
131. Ogawa, Y. A novel synthesis of prostaglandin D₂ / Y. Ogawa, M. Nunomoto, M. Shibasaki // *J. Org. Chem.* – 1986. – V. 51. – P. 1625-1627.
132. Synthesis and stereochemistry of prostacyclin and synthesis of 6-ketoprostaglandin F₁α. / R. A. Johnson, F. H. Lincoln, J. L. Thompson [et al.] // *J. Am. Chem. Soc.* – 1977. – V. 99. – P. 4182-4184.
133. Whittaker, N. A synthesis of prostacyclin sodium salt / N. Whittaker // *Tetrahedron Lett.* – 1977. – V. 32. – P. 2805-2808.
134. Preparation and some reactions of 2-oxatricyclo[3.3.0.0]oct-7-en-3-one: synthesis of 9-deoxa-9,10-dehydroprostaglandin D₂ / S. M. Ali, B. C. Chapleo, M. A. W. Finch [et al.] // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 1980. – P. 2093-2097.
135. Synthesis of 9-deoxa-9,10-dehydroprostaglandin-D₂ through reaction of 2-oxatricyclo[3.3.0.0^{4,6}]oct-7-en-3-one with a cuprate reagent / S. M. Ali, M. A. W. Finch, S. M. Roberts, R. F. Newton // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* – 1979. – P. 679-680.
136. First Enantioselective Total Synthesis of (8*S*,12*R*,15*S*)-Prostaglandin J₂ / G. Zanoni, A. Porta, Q.D. Toma [et al.] // *J. Org. Chem.* – 2003. – V. 68. – P. 6437-6439.
137. Zr[bis(salicylidene)ethylenediaminato]-mediated Baeyer–Villiger oxidation: Stereospecific synthesis of abnormal and normal lactones / A. Watanabe, T. Uchida, R. Irie, T. Katsuki // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2004. – V. 101. – P. 5737-5742.
138. Regio- and Enantioselective Baeyer–Villiger Oxidation: Kinetic Resolution of Racemic 2-Substituted Cyclopentanones / L. Zhou, X. Liu, J. Ji [et al.] // *Org. Lett.* – 2014. – V. 16. – P. 3938-3941.
139. Enantioselective Baeyer–Villiger Oxidation: Desymmetrization of Meso Cyclic Ketones and Kinetic Resolution of Racemic 2-Arylcyclohexanones / L. Zhou, X. Liu, J. Ji [et al.] // *J. Am. Chem. Soc.* – 2012. – V. 134. – P. 17023-17026.

140. Asymmetric Baeyer-Villiger Oxidation of 2,3- and 2,3,4-Substituted Cyclobutanones Catalyzed by Chiral Phosphoric Acids with Aqueous H₂O₂ as the Oxidant / S. Xu, Z. Wang, X. Zhang, K. Ding // *Eur. J. Org. Chem.* – 2011. – V. 1. – P. 110-116.
141. Mechanistic Investigation of Chiral Phosphoric Acid Catalyzed Asymmetric Baeyer–Villiger Reaction of 3-Substituted Cyclobutanones with H₂O₂ as the Oxidant / S. Xu, Z. Wang, Y. Li [et al.] // *Chem. Eur. J.* – 2010. – V. 16. – P. 3021-3035.
142. Chiral Brønsted Acid Catalyzed Asymmetric Baeyer–Villiger Reaction of 3-Substituted Cyclobutanones by Using Aqueous H₂O₂ / S. Xu, Z. Wang, X. Zhang [et al.] // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2008. – V. 47. – P. 2840-2843.
143. Gold-catalyzed Meyer-Schuster rearrangement: application to the synthesis of prostaglandins / R. S. Ramón, S. Gaillard, A. M. Z. Slawin [et al.] // *Organometallics.* – 2010. – V. 29. – P. 3665-3668.
144. Ramón, R. S. [(NHC)AuCl]-catalyzed Meyer–Schuster rearrangement: scope and limitations / R. S. Ramón, N. Marion, S. P. Nolan // *Tetrahedron.* – 2009. – V. 65. – P. 1767-1773.
145. Gaillard, S. A *N*-heterocyclic carbenegold hydroxide complex: a golden synthon / S. Gaillard, A. M. Z. Slawin, S. P. Nolan // *Chem. Commun.* – 2010. – V. 46. – P. 2742-2744.
146. An Improved and Efficient Process for the Preparation of (+)-cloprostenol / Y. Chen, H. Yan, H. Chen [et al.] // *Chirality.* – 2015. – V. 27. – P. 392-396.
147. Patent US-20100056808-A1. Prostaglandin synthesis and intermediates for use therein: 04 March 2010 / D. Alberico, J. Clayton, B. I. Gorin, J. Oudenes. – 14 p.
148. An Improved Synthesis of the Selective EP₄ Receptor Agonist ONO-4819 / C. Ohta, S.-I. Kuwabe, T. Shiraishi [et al.] // *J. Org. Chem.* – 2009. – V. 74. – P. 8298-8308.
149. A Novel Convergent Synthesis of the Potent Antiglaucoma Agent Tafluprost / M. Krupa, M. Chodyński, A. Ostaszewska [et al.] // *Molecules.* – 2017. – V. 22. – № 217. – P. 1-16.

150. Synthesis of the highly potent prostanoid FP receptor agonist, AFP-168: a novel 15-deoxy-15,15-difluoroprostaglandin F_{2α} derivative / Y. Matsumura, N. Mori, T. Nakano [et al.] // *Tetrahedron Lett.* – 2004. – V. 45. – P. 1527-1529.
151. Kawashima, H. Synthesis of the PMB Ether of 5,6-Epoxyisoprostane E₂ through Aldol Reaction of the α -Bromocyclopentanone / H. Kawashima, Y. Kobayashi // *Org. Lett.* – 2014. – V. 16. – P. 2598-2601.
152. Chandrasekhar, S. A carbohydrate approach for the formal total synthesis of the prostacyclin analogue (16*S*)-iloprost / S. Chandrasekhar, C. Sridhar, P. Sridhar // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2012. – V. 23. – P. 388-394.
153. Coulthard, G. Stereocontrolled organocatalytic synthesis of prostaglandin PGF_{2α} in seven steps / G. Coulthard, W. Erb, V. K. Aggarwal // *Nature.* – 2012. – V. 489. – P. 278-281.
154. Hayashi, Y. Pot Economy in the Synthesis of Prostaglandin A₁ and E₁ Methyl Esters / Y. Hayashi, S. Umemiya // *Angew. Chem., Int. Ed.* – 2013. – V. 52. – P. 3450-3452.
155. Enantioselective Total Synthesis of Beraprost Using Organocatalyst / S. Umemiya, D. Sakamoto, G. Kawauchi, Y. Hayashi // *Org. Lett.* – 2017. – V. 19. – P. 1112-1115.
156. SmI₂-mediated intermolecular coupling of γ -lactam *N*- α -radicals with activated alkenes: asymmetric synthesis of 11-hydroxylated analogues of the lead compounds CP-734432 and PF-04475270 / K.-Z. Hu, J. Ma, S. Qiu [et al.] // *J. Org. Chem.* – 2013. – V. 78. – P. 1790-1801.
157. Total Synthesis of Δ^{12} -Prostaglandin J₃: Evolution of Synthetic Strategies to a Streamlined Process / K. C. Nicolaou, K. K. Pulukuri, R. Yu [et al.] // *Chem. – Eur. J.* – 2016. – V. 22. – P. 8559-8570.
158. Synthesis of Prostaglandin and Phytoprostane B₁ Via Regioselective Intermolecular Pauson-Khand Reactions / A. Vázquez-Romero, L. Cárdenas, E. Blasi [et al.] // *Org. Lett.* – 2009. – V. 11. – P. 3104-3107.

159. Pauson–Khand Adducts of *N*-Boc-propargylamine: A New Approach to 4,5-Disubstituted Cyclopentenones / N. Aiguabella, A. Pesquer, X. Verdaguer, A. Riera // *Org. Lett.* – 2013. – V. 15. – P. 2696-2699.
160. Huang, K.-H. Multicomponent Strategy for the Synthesis of Prostaglandin E₂ Methyl Ester under Anion Relay Chelation Control / K.-H. Huang, C.-C. Huang, M. Isobe // *J. Org. Chem.* – 2016. – V. 81. – P. 1571-1584.
161. Kobayashi, Y. Catalytic asymmetric formal synthesis of beraprost / Y. Kobayashi, R. Kuramoto, Y. Takemoto // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2015. – V. 11. – P. 2654-2660.
162. Reddy, N. K. Formal Synthesis of Antiplatelet Drug Beraprost / N. K. Reddy, B. V. D. Vijaykumar, S. Chandrasekhar // *Org. Lett.* – 2012. – V. 14. – P. 299-301.
163. Mamedov, E. G. Asymmetrical [4+2]-cycloaddition of (-)-menthyl acrylate and (-)-menthyl methacrylate to cyclopentadiene in the presence of BBr₃ / E.G. Mamedov // *Russ. J. Org. Chem.* – 2001. – V. 37. – № 2. – P. 217–222.
164. Fusi, S. [4+2] Cycloaddition on densely functionalized cyclopentadiene / S. Fusi, S. Ferrini, F. Ponticelli // *Tetrahedron Lett.* – 2011. – V. 52. – № 51. – P. 6911-6915.
165. Salzner, U. Cycloaddition reactions between cyclopentadiene and ketene. Ab initio examination of [2+2] and [4+2] pathways / U. Salzner, S. M. Bachrach // *J. Org. Chem.* – 1996. – V. 61. – № 1. – P. 237-242.
166. Cousin, D. A practical route to both enantiomers of bicyclo[3.3.0]oct-2-en-7-one and their use for the synthesis of key trisubstituted cyclopentanes / D. Cousin, J. Mann // *Tetrahedron.* – 2008. – V. 64. – № 16. – P. 3534-3540.
167. Vibrational spectra and structure of the cyclopentadienyl-anion (Cp⁻), the pentamethylcyclopentadienyl-anion (Cp*⁻) and of alkali metal cyclopentadienyls CpM and Cp*M (M=Li, Na, K) / É. Bencze, B. V. Lokshin, J. Mink [et al.] // *J. Organomet. Chem.* – 2001. – V. 627. – № 1. – P. 55-66.
168. Patent US-8975427-B2. Synthesis of alkyl cyclopentadiene compounds: 10 March 2015 / C. J. Hurlan, C. Cao, F. C. Rix. – 11 p.

169. Kaminsky, W. The discovery of metallocene catalysts and their present state of the art / W. Kaminsky // *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* – 2004. – V. 42. – № 16. – P. 3911-3921.
170. Kaminsky, W. New application for metallocenecatalysts in olefinpolymerization / W. Kaminsky, A. Funck, H. Haehnsen // *Dalton Trans.* – 2009. – V. 41. – P. 8803-8810.
171. Xi, Z. New methods for the preparation of multiply substituted cyclopentadienes and related compounds / Z. Xi // *Top. Catal.* – 2005. – V. 35. – P. 63-71.
172. New reagents for stereoselective carbonyl reduction. Improved synthetic route to the primary prostaglandins / E. J. Corey, S. M. Albonico, U. Koelliker [et al.] // *J. Am. Chem. Soc.* – 1971. – V. 93. – № 6. – P. 1491-1493.
173. Brady, W. T. Synthetic applications involving halogenated ketenes / W. T. Brady // *Tetrahedron.* – 1981. – V. 37. – № 17. – P. 2949-2966.
174. Ghosez, L. A lifetime journey into the world of chemistry / L. Ghosez // *Tetrahedron.* – 2019. – V. 75. – № 130345.
175. Loza, V. V. Adducts of dichloroketene with 1,3-cyclopentadienes in the synthesis of bioactive cyclopentanoids / V. V. Loza, Z. R. Valiullina, M. S. Miftakhov // *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* – 2021. – V. 70. – № 1. – P. 1-31.
176. Regiospecific prins reaction, a new way to prostanoids / I. Tömösközi, L. Gruber, G. Kovács [et al.] // *Tetrahedron Lett.* – 1976. – V. 17. – № 50. – P. 4639-4642.
177. Govindan, S. V. Two topologically distinct total syntheses of (\pm)-sarkomycin / S. V. Govindan, T. Hudlicky, F. J. Koszyk // *J. Org. Chem.* – 1983. – V. 48. – № 20. – P. 3581-3583.
178. Au-Yeung, B.-W. Allylsilane in synthesis: new syntheses of (\pm)-desepoxy-4,5-didehydromethylenomycin a and (\pm)-xanthocidin / B.-W. Au-Yeung, Y. Wang // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* – 1985. – № 12. – P. 825-827.
179. Lebreton, J. Chemoenzymatic Synthesis of Marine Brown Pheromones / J. Lebreton, V. Alphand, R. Furstoss // *Tetrahedron.* – 1997. – V. 53 – № 1. – P. 145-160.

180. Ghosez, L. Cycloadditions with dichloroketene / L. Ghosez, R. Montaigne, P. Mollet // *Tetrahedron Lett.* – 1966. – V. 7. – № 1. – P. 135-139.
181. Cycloadditions of dichloroketene to olefins and dienes / L. Ghosez, R. Montaigne, A. Roussel [et al.] // *Tetrahedron.* – 1971. – V. 27. – № 3. – P. 615-633.
182. Гимазетдинов, А. Энантиомерные (+)- и (-)-3,3а,6,6а-тетрагидро-1Н-циклопента[с]фуран-1-оны и их предшественники. Синтез и аспекты приложения в конструировании биоактивных циклопентаноидов: дис. канд. хим. наук: 02.00.03 / Гимазетдинов Айрат Маратович. – Уфа, 2010. – 129 с.
183. Патент 2381221. Российская Федерация, МПК C07D307/88. Способ получения (+)- и (-)-3-оксабицикло[3.3.0]окт-6-ен-2-онов: № 2008124389/04: заявл. 16.06.2008: опубл. 10.02.2010 / А. М. Гимазетдинов, М. С. Мифтахов. – 11 с.
184. Gimazetdinov, A. M. Simple synthetic protocol for the preparation of enantiomeric 3-oxabicyclo[3.3.0]oct-6-en-2-ones / A. M. Gimazetdinov, N. S. Vostrikov, M. S. Miftakhov // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2008. – V. 19. – № 9. – P. 1094-1099.
185. Gimazetdinov, A. M. A New Approach to the Synthesis of Chiral Blocks for Cyclopentanoids / A. M. Gimazetdinov, N. A. Ivanova, M. S. Miftakhov // *Nat. Prod. Commun.* – 2013. – V. 8. – № 7. – P. 981-986.
186. Некоторые аспекты функционализации энантиомерных (+)- и (-)-3-оксабицикло[3.3.0]окт-6-ен-2-онов / А. М. Гимазетдинов, Т. В. Колесникова, М. С. Мифтахов, Р. З. Биглова // Сборник трудов VIII региональной школы-конференции для студентов, аспирантов и молодых ученых по математике, физике и химии. – Уфа, 2008. – Т. 1 «Математика. Химия». – С. 141-148.
187. Гимазетдинов, А. М. Об особенностях катализируемых реакций гидратации 2-(дихлорметил)-N-[(1R)-1-фенилэтил]-циклопент-3-ен-1-карбоксамидов / А. М. Гимазетдинов, М. С. Мифтахов // *Журнал органической химии.* – 2009.- Т. 45. - Вып. 5. – С. 712-715.

188. Kociński, P. J. *Protecting Groups* / P. J. Kociński. – Stuttgart-New York : Georg Thieme, 1994. – 260 p. – ISBN 9780865775589.
189. Greene, T. W. *Protective Groups in Organic Synthesis* / T. W. Greene, P. G. M. Wuts. – New York : Wiley, 1999. – 3rd ed. – 816 p. – ISBN 9780471160199.
190. Alexakis, A. The hydroalumination of ω -terbutoxy alkynes an easy access to ω -hydroxy alkenyl iodides application to the synthesis of dienic insect pheromones / A. Alexakis, J. M. Duffout // *Tetrahedron Lett.* – 1988. – V. 29. – № 48. – P. 6243-6246.
191. Ganem, B. Ferric chloride in acetic anhydride. Mild and versatile reagent for the cleavage of ethers / B. Ganem, J. R. V. R. Small // *J. Org. Chem.* – 1974. – V. 39. – № 25. – P. 3728-3730.
192. Efficient and selective cleavage of acetals and ketals using ferric chloride adsorbed on silica gel / R. S. Kim, V. H. Song, B. H. Lee, C. S. Hahn // *J. Org. Chem.* – 1986. – V. 51. – № 3. – P. 404-407.
193. Facile Acetylation of Alcohols, Ethers and Ketals with Catalytic FeCl₃ in AcOH / G. V. M. Sharma, A. K. Mahalingam, M. Nagarajan [et al.] // *Synlett.* – 1999. – № 8. – P. 1200-1202.
194. Kraihanzel, C. S. Ethynylsilanes. IV. The effect of temperature on the Diels-Alder addition of acetylenic dienophiles to 1-trimethylsilylcyclopentadiene / C. S. Kraihanzel, M. L. Losee // *J. Am. Chem. Soc.* – 1968. – V. 90. – № 17. – P. 4701-4705.
195. Гатауллин, С. С. (+)-7,7-дихлор-4-экзо-триметилсилилбицикло[3.2.0]-гепт-2-ен-6-он в синтезе хиральных циклопентенонов. Подходы к N-содержащим циклопентенонам: дис. канд. хим. наук: 02.00.03 / Гатауллин Салават Салимзанович. – Уфа, 2013. – 103 с.
196. A simple and efficient synthesis of enantiomeric (3aRS,4RS,6aSR)-4-hydroxy-3,3a,4,6a-1H-cyclopenta[c]furan-1-ones / A. M. Gimazetdinov, S. S. Gataullin, I. S. Bushmarinov, M. S. Miftakhov // *Tetrahedron.* – 2012. – V.68. – P. 5754-5758.

197. Bergmann, E. D. Fulvenes and substituted fulvenes / E. D. Bergmann // *Chem. Rev.* – 1968. – V. 68. – № 1. – P. 41-84.
198. Chiral Blocks for the Synthesis of Cyclopentanoids from [2+2]-Cycloadduct of Dichloroketene and Dimethylfulvene / N. A. Ivanova, N. P. Akhmetdinova, Z. R. Valiullina [et al.] // *Russ. J. Org. Chem.* – 2012. – V. 48. – № 3. – P. 442-450.
199. Synthesis of Enantiomeric (+)- and (-)-6-(1-Methylethylidene)-3,3a,6,6a-tetrahydro-2H-cyclopenta[b]furan-1-ones / N. A. Ivanova, V. A. Akhmet'yanova, N. P. Akhmetdinova [et al.] // *Russ. J. Org. Chem.* – 2014. – V. 50. – № 6. – P. 810-814.
200. Cyclopentenone Blocks for 15-Deoxy- Δ 12,14-prostaglandin J2 / Z. R. Valiullina, N. P. Akhmetdinova, O. V. Shitikova [et al.] // *Russ. J. Org. Chem.* – 2011. – V. 47. – № 2. – P. 180-184.
201. Syntheses and Oxidative Transformations of 6-(1-Methylethylidene)-3,3a,6,6a-tetrahydro-2H-cyclopenta[b]furan-2-one and Its Precursors / Z. R. Valiullina, N. P. Akhmetdinova, N. A. Ivanova [et al.] // *Russ. J. Org. Chem.* – 2011. – V. 47. – № 2. – P. 185-192.
202. Ахметьянова, В. А. [2+2]-Аддукты дихлоркетена с циклопентадиеном и диметилфульвеном в подходах к циклопентаноидам и блокам. Синтез эпоксилактона Кори и энтекавира: дис. канд. хим. наук: 02.00.03 / Ахметьянова Вера Анатольевна. – Уфа, 2016. – 115 с.
203. Gimazetdinov, A. M. Enantiomeric 4,4a,7,7a-tetrahydro-1H-cyclopenta[c]pyran-3-ones / A. M. Gimazetdinov, T. V. Kolesnikova, M. S. Miftakhov // *Mendeleev Commun.* – 2009. – V. 19. – № 5. – P. 275.
204. Enantioselective synthesis of cis-1,2-dialkyl substituted cyclopentanoid and isoprostane building blocks via 6-exo-trigonal radical cyclizations / G. Zanoni, S. Re, A. Merrigi [et al.] // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2001. – V. 12. – № 12. – P. 1785-1792.
205. Asymmetric Synthesis of a Chiral Building Block for Cyclopentanoids: A Novel Enantioselective Synthesis of Preclavulone A / G. Zanoni, A. Porta, E. Brunoldi, G. Vidari // *J. Org. Chem.* – 2006. – V. 71. – № 22. – P. 8459-8466.

206. First Total Synthesis of J₂ Isoprostane / G. Zanoni, A. Porta, F. Castranovo, G. Vidari // *J. Org. Chem.* – 2003. – V. 68. – № 15. – P. 6005-6010.
207. Asymmetric Synthesis of 14-A4t-Neuroprostane: Hunting for a Suitable Biomarker for Neurodegenerative Diseases / G. Zanoni, E. Brunoldi, A. Porta, G. Vidari // *J. Org. Chem.* – 2007. – V. 72. – № 25. – P. 9698-9703.
208. Synthesis of Enantiomerically Pure Cyclopentene Building Blocks / L. F. Tietze, C. Stadler, N. Boehnke [et al.] // *Synlett.* – 2007. – № 3. – P. 485-487.
209. Synthesis of Novel Spinosyn A Analogues by Pd-Mediated Transformations / L. F. Tietze, G. Brashe, A. Grube [et al.] // *Chem. Eur. J.* – 2007. – V. 13. – № 30. – P. 8543-8563.
210. Parker, R. E. Mechanism of epoxide reactions / R. E. Parker, N. S. Isaacs // *Chem. Rev.* – 1959. – V. 59. – № 4. – P. 737-799.
211. Smith, M. B. March's advanced organic Chemistry: reactions, mechanisms, and structure / M. B. Smith, J. March. – New York : Wiley, 2007. – 6th. ed. – 2384 p. – ISBN 9780471720911.
212. Rao, A. S. Recent advances in the preparation and synthetic applications of oxiranes / A. S. Rao, S. K. Paknikar, J. G. Kirtane // *Tetrahedron.* – 1983. – V. 39. – № 14. – P. 2323-2367.
213. Гимазетдинов, А. М. Эпоксиды (5-{{(1-фенилэтил)амино}карбонил}циклопент-2-ен-1-ил)ацетатов / А. М. Гимазетдинов, М. С. Мифтахов // *Журнал органической химии.* – 2010. – Т. 46. – Вып. 4. – С. 537-741.
214. cis- and trans-Stereoselective Epoxidation of N-Protected 2-Cyclohexen-1-ylamines / P. O'Brien, A. C. Childs, G. J. Ensor [et al.] // *Org. Lett.* – 2003. – V. 5. – № 26. – P. 4955-4957.
215. Baron, E. Synthesis and reactions of cyclopentadiene monoaziridine: a concise approach to the core of agelastatin A / E. Baron, P. O'Brien, T. D. Towens // *Tetrahedron Lett.* – 2002. – V. 43. – № 4. – P. 723-726.
216. Syntheses via vinyl sulfones. 11. A triply convergent total synthesis of L-(-)-prostaglandin E₂ / R. E. Donaldson, J. C. Saddler, S. Byrn [et al.] // *J. Org. Chem.* – 1983. – V. 48. – № 13. – P. 2167-2188.

217. Rarig, R.-A. F. Oxygen-Directed Intramolecular Hydroboration / R.-A. F. Rarig, M. Scheideman, E. Vedejs // *J. Am. Chem. Soc.* – 2008. – V. 130. – № 29. – P. 9182-9183.
218. Gimazetdinov, A. M. Practical synthesis of enantiomeric cyclosarcomycins / A. M. Gimazetdinov, T. V. Gimazetdinova, M. S. Miftakhov // *Mendeleev Commun.* – 2010. – V. 20. – № 1. – P. 15-16.
219. Sung, S.-C. Antibiotics. Volume I Mechanism of Action / S.-C. Sung ; editors D. Gottlieb, P. D. Shaw. – Berlin-Heidelberg : Springer-Verlag, 1967. – 785 p. – ISBN 9783662376492.
220. Гимазетдинов, А. М. Метилловые эфиры саркомицина А и функционализованные циклопентановые блоки для брефельдина А / А. М. Гимазетдинов, Г. В. Ишмурзина, М. С. Мифтахов // *Журнал органической химии.* – 2012. – Т. 48. – Вып. 1. – С. 16-25.
221. Klausner, R. D. Brefeldin A: insights into the control of membrane traffic and organelle structure / R. D. Klausner, J. G. Donaldson, J. Lippincott-Schwartz // *J. Cell. Biol.* – 1992. – V. 116. – № 5. – P. 1071-1080.
222. Gais, H. J. Asymmetrische Totalsynthese der Makrolide Brefeldin A und 7-epi-Brefeldin A / H. J. Gais, T. Lied // *Angew. Chem.* – 1984. – V. 96. – № 2. – P. 143-145.
223. Marx, J. N. Regiospecific synthesis of sarkomycin and some analogs / J. N. Marx, G. Minaskanian // *J. Org. Chem.* – 1982. – V. 47. – № 17. – P. 3306-3310.
224. 7 α -Формилокси-8 β -формилоксиметилен-цис-2-оксабицикло[3.3.0]октан-3-он как полезный синтон для простагландинов / Г. А. Толстиков, М. С. Мифтахов, Ф. А. Валеев [и др.] // *Журнал органической химии.* – 1984. – Т. 20. – Вып. 8. – С. 1672-1675.
225. Hydroxy-directed Prins cyclizations. Synthesis of the bowl-type chiral tricyclic cyclopentanoids, bicyclic pyranes and furanes / A. M. Gimazetdinov, V. V. Loza, L. V. Spirikhin [et al.] // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2015. – V. 26. – № 12-13. – P. 608-612.

226. Han, X. Prins-Type Cyclization Reactions in Natural Product Synthesis / X. Han, G. R. Peh, P. E. Floreancig // *Eur. J. Org. Chem.* – 2013. – V. 7. – P. 1193-1208.
227. Recent Advances in the Prins Cyclization / S. J. Greco, R. G. Fiorot, W. Lacerda, R. P. dos Santos // *Aldrichimica Acta.* – 2013. – V. 46. – P. 59-67.
228. Pastor, M. Focused update on the Prins reaction and the Prins cyclization / M. Pastor, M. Yus // *Curr. Org. Chem.* – 2012. – V. 16. – P. 1277-1312.
229. Synthesis of tetrahydropyrans and related heterocycles via prins cyclization; extension to aza-prins cyclization / C. Olier, M. Kaafarani, S. Gastaldin, M. P. Bertrand // *Tetrahedron.* – 2010. – V. 66. – № 2. – P. 413-445.
230. Lin, C. An Efficient Prins Cyclization for Stereoselective Synthesis of Tetrahydropyran from Imines and Homoallyl Alcohols / C. Lin, D. Cheng, F. Yang // *Chin. J. Chem.* – 2014. – V. 32. – P. 1095-1098.
231. Walter, M. Prins cyclization using magnesium halides: mild access to 4-halogenated polysubstituted tetrahydropyrans with a special feature / M. Walter, D. Schinzer // *Synlett.* – 2014. – V. 25. – № 6. – P. 817-820.
232. 2-Arylcyclopropylmethanol as a substitute for homoallyl aryl alcohol in the construction of cis-2,6-disubstituted tetrahydropyran. Synthesis of (\pm)-centrolobine / V. K. Yadav, A. K. Verma, P. Kumar, V. Hulikal // *Chem. Commun.* – 2014. – V. 50. – № 97. – P. 15457-15460.
233. Regioselective Synthesis of Substituted Tetrahydrofurans through Prins Cyclization / L.-M. Zhao, F. Dou, R. Sun, A.-L. Zhang // *Synlett.* – 2014. – V. 25. – № 10. – P. 1431-1434.
234. Gogoi, P. Diastereoselective synthesis of substituted tetrahydrofurans via Prins cyclization of enol ethers / P. Gogoi, V. K. Das, A. K. Saikia // *J. Org. Chem.* – 2014. – V. 79. – № 18. – P. 8592-8598.
235. Tuning the Reactivity of Oxygen/Sulfur by Acidity of the Catalyst in Prins Cyclization: Oxa- versus Thia-Selectivity / B. V. Subba Reddy, A. B. Venkatesvarly, P. Borkar [et al.] // *J. Org. Chem.* – 2014. – V. 79. – № 6. – P. 2716-2722.

236. Saikia, A. K. Stereoselective synthesis of O-tosyl azabicyclic derivatives via aza Prins reaction of endocyclic N-acyliminium ions: application to the total synthesis of (\pm)-epi-indolizidine 167B and 209D / A. K. Saikia, K. Indukuri, S. Das // *J. Org. Biomol. Chem.* – 2014. – V. 12. – № 36. – P. 7026-7035.
237. Cui, Y. Synthesis of Sulfur-Containing Heterocycles through Oxidative Carbon–Hydrogen Bond Functionalization / Y. Cui, P. E. Floreancig // *Org. Lett.* – 2012. – V. 14. – № 7. – P. 1720-1723.
238. Overmann, L. E. Origin of Stereocontrol in the Construction of the 12-Oxatricyclo[6.3.1.0^{2,7}]dodecane Ring System by Prins–Pinacol Reactions / L. E. Overmann, P. S. Tanis // *J. Org. Chem.* – 2010. – V. 75. – № 2. – P. 455-463.
239. Gahman, T. C. Stereoselective Synthesis of Carbocyclic Ring Systems by Pinacol-Terminated Prins Cyclizations / T. C. Gahman, L. E. Overmann // *Tetrahedron.* – 2002. – V. 58. – № 32. – P. 6473-6483.
240. Stereoselective Synthesis of Amido and Phenyl Azabicyclic Derivatives via a Tandem Aza Prins-Ritter/Friedel–Crafts Type Reaction of Endocyclic N-Acyliminium Ions / K. Inducuri, R. Unnava, M.J. Deka, A. K. Saikia // *J. Org. Chem.* – 2013. – V. 78. – № 21. – P. 10629-10641.
241. Subba Reddy, B. V. o-Benzenedisulfonimide as a Recyclable Homogeneous Organocatalyst for an Efficient and Facile Synthesis of 4-Amidotetrahydropyran Derivatives Through Prins–Ritter Reaction / B. V. Subba Reddy, S. Ghanty // *Synt. Commun.* – 2014. – V. 44. – № 17. – P. 2545-2554.
242. Lalli, C. Enantioselective Prins cyclization: BINOL-derived phosphoric acid and CuCl synergistic catalysis / C. Lalli, P. van de Weghe // *Chem. Commun.* – 2014. – V. 50. – № 56. – P. 7495-7498.
243. Lin, Y.-T. Novel Synthesis of the ABC Rings of Solanoeclepin A / Y.-T. Lin, F.-Y. Lin, M. Isobe // *Org. Lett.* – 2014. – V. 16. – № 22. – P. 5948-5951.
244. Dalgard, J. E. Enantioselective synthesis of the C18-C25 segment of lasonolide A by an oxonia-cope prins cascade / J. E. Dalgard, S. D. Rychnovsky // *Org. Lett.* – 2005. – V. 7. – № 8. – P. 1589-1591.

245. Аномальная реакция Принса 7,7-дихлор-6-оксобцикло3.2.0.гепт-2-ена / Г. А. Толстиков, М. С. Мифтахов, Р. Р. Ахметвалеев [и др.] // Журнал органической химии. – 1990. – Т. 26. – Вып. 10. – С. 2234-2236.
246. Bruckner, R. Organic Mechanisms: Reactions, Stereochemistry and Synthesis / R. Bruckner ; editor M. Harmata. – Berlin-Heidelberg : Springer-Verlag, 2010. – 883 p. – ISBN 9783642036507.
247. Синтез (-)-(3aR,4R,5S,6aS)-4-[(ацетокси)метил]-1-оксо-гексагидро-1H-циклопента[с]фуран-5-илацетата / А. М. Гимазетдинов, А. З. Альмухаметов, В. В. Лоза, Мифтахов М. С. // Журнал органической химии. – 2016. – Т. 52. – Вып. 4. – С. 537-539.
248. Fleming, I. The chemistry of an allylsilane: the synthesis of a prostaglandin intermediate and of Loganin / I. Fleming, B.-W. Au-Yeung // Tetrahedron. – 1981. – V. 37 – Suppl. 1. – P. 13-24.
249. Gimazetdinov, A. M. Synthesis of (+)-didesmethylmethylenomycin A methyl ester / A. M. Gimazetdinov, S. S. Gataullin, M. S. Miftakhov // Tetrahedron. – 2013. – V.69. – № 46. – P. 9540-9543.
250. Некоторые аспекты внутримолекулярной карбоциклизации метилового эфира (2E)-3-[(1S,2R,5R)-2-(трет-бутилдиметилсилилоксиметил)-5-(триметилсилил)циклопент-3-ен-1-ил]проп-2-еновой кислоты и её производных / А. М. Гимазетдинов, А. З. Альмухаметов, Л. В. Спирихин, М. С. Мифтахов // Журнал органической химии. – 2017. – Т. 53. – Вып. 6. – С. 821-829.
251. Fluoride anion-induced intramolecular cyclopropanation of allylsilanes / А. М. Gimazetdinov, А. Z. Al'mukhametov, L. V. Spirikhin, M. S. Miftakhov // Tetrahedron Lett. – 2017. – V. 58. – № 33. – P. 3242-3245.
252. Гимазетдинов, А. М. Подходы к 15-дезоксид-12,14-простагландину J2. Новый ключевой блок на основе (3aR,6R,6aS)-6-(триметилсилил)-3,3a,6,6a-тетрагидро-1H-циклопента[с]фуран-1-она / А. М. Гимазетдинов, А. З. Альмухаметов, М. С. Мифтахов // Журнал органической химии. – 2019. – Т. 55. – Вып. 6. – С. 938-944.

253. Альмухаметов, А. З. (3aR,6R,6aS)-6-(Триметилсилил)-3,3a,6,6a-тетрагидро-1H-циклопента[с]фуран-1-он: синтетический потенциал и использование в подходах к 15-дезоксиде- $\Delta^{12,14}$ -простагландину J2: дис. канд. хим. наук: 02.00.03 / Альмухаметов Айдар Зуфарович. – Уфа, 2021. – 179 с.
254. Al'mukhametov, A. Z. Synthetically attractive chiral cyclopentenone building blocks conjugated with tetrahydro- and 2-oxotetrahydrofurans / A. Z. Al'mukhametov, A. M. Gimazetdinov, M. S. Miftakhov // *Mendeleev Commun.* – 2018. – V. 28. – № 4. – P. 362-363.
255. Гимазетдинов, А. М. Промотируемое DBU окисление кислородом воздуха циклопентанового аллилсилана с γ -формильной группой / А. М. Гимазетдинов, А. З. Альмухаметов, М. С. Мифтахов // *Журнал органической химии.* – 2020. – Т. 56. – Вып. 2. – С. 253-258.
256. Clennan, E. L. New Mechanistic and Synthetic Aspects of Singlet Oxygen Chemistry / E. L. Clennan // *Tetrahedron.* – 2000. – V. 56. – P. 9151-9179.
257. Terpenes and Terpene Derivatives, XXVIII. New Monoterpene Derivatives from the Essential Oil of *Artemisia salsoloides* / P. Weyerstahl, H.-C. Wahlburg, V. K. Kaul, S. Lochynski // *Liebigs Ann. Chem.* – 1992. – V. 1992. – P. 279-281.
258. Adam, W. Synthesis of Optically Active α -Methyl β -Hydroperoxy Esters by Diastereoselective Singlet Oxygen Ene Reaction and Horseradish Peroxidase Catalyzed Kinetic Resolution / W. Adam, C. R. Saha-Möller, O. Weichold // *Monatshefte für Chemie.* – 2000. – V. 131. – P. 697-705.
259. Mechanism of base-catalyzed autooxidation of corticosteroids containing 20-keto-21-hydroxyl side chain / M. Li, B. Chen, S. Monteiro, A. Rustum // *Tetrahedron Lett.* – 2009. – V. 50. – P. 4575-4581.
260. Regioselective Hydroperoxygenation of Alkanes and α,β -Unsaturated Carbonyl Compounds Catalyzed by N-Hydroxyphthalimide and 2,2'-Azobis(4-methoxy-2,4-dimethylvaleronitrile) / K. Sugamoto, Y.-I. Matsushita, T. Yamamoto, T. Matsui // *Synth. Commun.* – 2005. – V. 35. – P. 1865-1874.
261. Alberti, M. N. Recent Mechanistic Insights in the Singlet Oxygen Ene Reaction / M. N. Alberti, M. Orfanopoulos // *Synlett.* – 2010. – V. 7. – P. 999-1026.

262. Synthesis of 2-arylacrylic esters from aryl methyl ketones via Wittig reaction/singlet oxygen ene reaction / S. Park, D. Yang, K. T. Kim, H. Jeon // *Tetrahedron Lett.* – 2011. – V. 52. – P. 6578-6580.
263. Sucrow, W. Ketone durch basenkatalysierte Autoxydation von Aldehyden / W. Sucrow // *Chem. Ber.* – 1967. – V. 100. – P. 259-264.
264. A facile two-step high yield approach to 2-oxasteroids / A.A. Frimer, J. Hameiri-Buch, S. Ripshtos, P. Gilinsky-Sharon // *Tetrahedron.* – 1986. – V. 42. – P. 5693-5706.
265. Coburn, C. E. Convenient AB-ring segments for anthracyclinone synthesis via bishydroxylation of 2-ethyl-5,8-dimethoxy-7-bromo-1-tetralone / C. E. Coburn, D. K. Anderson, J. S. Swenton // *J. Org. Chem.* – 1983. – V. 48. – P. 1455-1461.
266. Comparison of the singlet oxygen ene reactions of cyclic versus acyclic β,γ -unsaturated ketones: an experimental and computational study / A. G. Griesbeck, B. Goldfuss, M. Leven, A. de Kiff // *Tetrahedron Lett.* – 2013. – V. 54. – P. 2938-2941.
267. 4-Hydroperoxy-2-nonenal Is Not Just an Intermediate but a Reactive Molecule That Covalently Modifies Proteins to Generate Unique Intramolecular Oxidation Products / Y. Shimozu, K. Hirano, T. Shibata [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2011. – V. 286. – P. 29313-29324.
268. Chan, T. H. Silylallyl Anions in Organic Synthesis: A Study in Regio- and Stereoselectivity // T. H. Chan, D. Wang // *Chem. Rev.* – 1995. – V. 95. – P. 1279-1292.
269. Masse, C. E. Diastereoselective Reactions of Chiral Allyl and Allenyl Silanes with Activated C:X π -Bonds / C. E. Masse, J. S. Panek // *Chem. Rev.* – 1995. – V. 95. – P. 1293-1316.
270. Chabaud, L. Allylsilanes in Organic Synthesis - Recent Developments / L. Chabaud, P. James, Y. Landais // *Eur. J. Org. Chem.* – 2004. – P. 3173-3199.
271. Fleming, I. Stereochemical Control in Organic Synthesis Using Silicon-Containing Compounds / I. Fleming, A. Barbero, D. Walter // *Chem. Rev.* – 1997. – V. 97. – P. 2063-2192.

272. Heo, J. N. Common-intermediate strategy for synthesis of conduritols and inositols via beta-hydroxy cyclohexenylsilanes / J. N. Heo, E. B. Holson, W. R. Roush // *Org. Lett.* – 2003. – V. 5. – № 10. – P. 1697-1700.
273. Al'mukhametov, A. Z. A convenient synthesis of enantiopure (4a*S*,7a*R*)-1,4,4a,7a-tetrahydrocyclopenta[*c*]pyran-3,7-dione / A. Z. Al'mukhametov, A. M. Gimazetdinov, M. S. Miftakhov // *Mendeleev Commun.* – 2020. – V. 30. – № 1. – P. 10-11.
274. Гимазетдинов, А. М. Аспекты приложения (3a*R*,6*R*,6a*S*)-6-(триметилсилил)-3,3a,6,6a-тетрагидро-1*H*-циклопента[*c*]фуран-1-она в подходах к биоактивным циклопентаноидам / А. М. Гимазетдинов, А. З. Альмухаметов, М. С. Мифтахов // *Известия УФИЦ РАН* — 2020. - № 1. – С. 14-17.
275. Hosomi, A. Chemistry of organosilicon compounds 113 chemoselective allylation of carbonyl compounds with allylsilanes promoted by tetra-*n*-butylammonium fluoride. A new synthesis of homoallyl alcohols / A. Hosomi, A. Shirahata, H. Sakurai // *Tetrahedron Lett.* – 1978. – V. 33. – P. 3043-3046.
276. Yamamoto, Y. Selective reactions using allylic metals / Y. Yamamoto, N. Asao // *Chem. Rev.* – 1993. – V. 93. – P. 2207-2293.
277. Shinzer, D. Intramolecular Addition Reactions of Allylic and Propargylic Silanes / D. Shinzer // *Synthesis.* – 1988. – V. 4. – P. 263-273.
278. Jisheng, L. Preparation of bicyclo[5.3.0]decan-1-ols from the tandem anionic oxy-Cope rearrangement/allylsilane cyclization of 1,2-divinylcyclohexanols / L. Jisheng, T. Gallardo, J. B. White // *J. Org. Chem.* – 1990. – V. 55. – P. 5426-5428.
279. Dramatic Enhancement of Reactivity of Organosilicon Compounds Induced by Complexation of Bis(allyl)silanes with Fluoride Ion / A. Shibato, Y. Itagaki, E. Tayama [et al.] // *Tetrahedron.* – 2000. – V. 56. – P. 5373-5382.
280. Majetich, G. Allylsilane initiated carbocyclizations / G. Majetich, R. Desmond, A. M. Casares // *Tetrahedron Lett.* – 1983. – V. 24. – P. 1913-1916.

281. Denmark, S. E. On the stereochemistry of allylmetal-aldehyde condensations. Preliminary communication / S. E. Denmark, E. J. Weber // *Helv. Chim. Acta.* – 1983. – V. 66. – P. 1655-1660.
282. Xie, P. Morita–Baylis–Hillman adduct derivatives (MBHADs): versatile reactivity in Lewis base-promoted annulation / P. Xie, Y. Huang // *Org. Biomol. Chem.* – 2015. – V. 13. – № 32. – P. 8578-8595.
283. Wei, Y. Recent advances in organocatalytic asymmetric Morita-Baylis-Hillman/aza-Morita-Baylis-Hillman reactions / Y. Wei, M. Shi // *Chem. Rev.* – 2013. – V. 113. – № 8. – P. 6659-6690.
284. Satpathi, B. Enantioselective Organocatalytic Intramolecular Morita–Baylis–Hillman Reaction of Some Unusual Substrates / B. Satpathi, S. S. V. Ramasastry // *Synlett.* – 2016. – V. 27. – № 15. – P. 2178-2182.
285. Новый хиральный блок для синтеза циклопентаноидов / А. М. Гимазетдинов, А. З. Альмухаметов, В. В. Лоза, М. С. Мифтахов // *Журнал органической химии.* – 2016. – Т. 52. – Вып. 5. – С. 685-690.
286. Au-Yeung, B.-W.; Fleming, I., *Allylsilanes in Organic Synthesis: a Synthesis of Prostaglandins* / B.-W. Au-Yeung, I. Fleming // *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* – 1977. – № 3. – P. 79-80.
287. Fleming, I. The reaction between bis(trimethylsilyl)cyclopentadiene and dichloroketen, and the Diels–Alder reactions between N-phenylmaleimide and two silylated methylcyclopentadienes / I. Fleming, R. V. Williams // *J. Chem. Soc.: Perkin Trans. 1.* – 1981. – № 0. – P. 684-688.
288. Chaudhuri, R. K. A regiospecific synthesis of iridoids based on the Paterno-Biichi enone photoannulation reaction / R. K. Chaudhuri, T. Ikeda, C. R. Hutchinson // *J. Am. Chem. Soc.* – 1984. – V. 106. – P. 6004-6006.
289. Siu, T. Studies Total Synthesis of Lactonamycinone / T. Siu, C. D. Cox, S. J. Danishefsky // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2003. – V. 42 – № 45. – P. 5629-5634.
290. Yamamoto, K. Novel competing reaction of 1-methoxy-2-(trimethylsilyl)-3-hydroxy moiety in base-induced Peterson olefination; Mechanistic rationale of

- the reaction / K. Yamamoto, T. Kimura, Y. Tomo // *Tetrahedron Lett.* – 1984. – V. 25. – № 20. – P. 2155-2158.
291. Total Synthesis of the Polyether Antibiotic Ionomycin / D. A. Evans, R. L. Dow, T. L. Shih [et al.] // *J. Am. Chem. Soc.* – 1990. – V. 112. – № 13. – P. 5290-5313.
292. The total synthesis of (+)-ionomycin / S. Hanessian, N. G. Cooke, B. DeHoff, Y. Sakito // *J. Am. Chem. Soc.* – 1990. – V. 112. – № 13. – P. 5276-5290.
293. The total synthesis of ionophore antibiotics. A convergent synthesis of lasalocid A (X537A) / R. E. Ireland, R. C. Anderson, R. Badoud [et al.] // *J. Am. Chem. Soc.* – 1983. – V. 105. – № 7. – P. 1988-2006.
294. Bartlett, P. A. Enantiodivergent Syntheses of (+)- and (-)-Nonactic Acid and the Total Synthesis of Nonactin / P. A. Bartlett, J. D. Meadows, E. Ottow // *J. Am. Chem. Soc.* – 1984. – V. 106. – № 18. – P. 5304-5311.
295. Li, N. Recent progress on the total synthesis of acetogenins from Annonaceae / N. Li, Z. Shi, Y. Tang // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2008. – V. 4. – № 48. – P. 2-62.
296. Murai, A. Total synthesis of glycinoeclepin A / A. Murai // *Pure Appl. Chem.* – 1989. – V. 61. – № 3. – P. 393-396.
297. Jankowski, K. Synthèse de l'homosarkomycine racémique / K. Jankowski // *Tetrahedron Lett.* – 1971. – V. 12. – P. 1733-1735.
298. Simple antitumor model compounds for cross-conjugated cyclopentenone prostaglandins / N. S. Vostrikov, L. V. Spirikhin, A. N. Lobov [et al.] // *Mendeleev Commun.* – 2019. – V. 29. – P. 372-374.
299. New antibiotics, methylenomycins A and B. I. Producing organism, fermentation and isolation, biological activities and physical and chemical properties / T. Hanaishi, N. Kitahara, Y. Takiguchi [et al.] // *J. Antibiot.* – 1974. – № 27. – P. 386-392.
300. Tius, M. A. A concise synthesis of d,l-Methylenomycin A and d,l-epi-Methylenomycin A / M. A. Tius, S. Trehan // *J. Org. Chem.* – 1989. – V. 54. – № 1. – P. 46-51.

301. Terahara, A. Methylenomycin A, an Antibiotic with Chemically Versatile Functions / A. Terahara, T. Haneishi, M. Arai // *Heterocycles*. – 1979. – № 13. – P. 353-371.
302. Suzuki, M. Chemical Implications for Antitumor and Antiviral Prostaglandins: Reaction of Δ^7 -Prostaglandin A1 and Prostaglandin A1 Methyl Esters with Thiols / M. Suzuki, M. Mori, T. Niwa [et al.] // *J. Am. Chem. Soc.* – 1997. – V. 119. – № 10. – P. 2376-2385.
303. Optically active allylsilanes. 8. Stereochemistry in the reaction of optically active allylsilanes with m-chloroperoxybenzoic acid // T. Hayashi, Y. Okamoto, K. Kabeta [et al.] // *J. Org. Chem.* – 1984. – V. 49. – P. 4224-4226.
304. Enantiopure vicinally trisubstituted all-cis-bis(hydroxymethyl)-cyclopentenols and their derivatives / A. M. Gimazetdinov, A. Z. Al'mukhametov, V. V. Loza [et al.] // *Mendeleev Commun.* – 2018. – V. 28. – № 5. – P. 546-547.
305. Greene, T. W. Protective Groups in Organic Synthesis / T. W. Greene, P. G. M. Wuts. – New York : Wiley, 2006. – 4th ed. – 1110 p. – ISBN 9780471697541.
306. Torisawa, Y. On the novel reactivity of -butyldimethylsilyl ether in prostaglandin synthesis: application to total synthesis of 11-PGF 2α / Y. Torisawa, M. Shibasaki, S. Ikegami // *Tetrahedron Lett.* – 1979. – V. 21. – № 5. – P. 1865-1868.
307. Jones, S. S. Migration of t-butyldimethylsilyl protecting groups / S. S. Jones, C. B. Reese // *J. Chem. Soc.: Perkin Trans. 1.* – 1979. – № 0. – P. 2762-2764.
308. Formal synthesis of J-type prostaglandins based on enantiopure polyfunctional cyclopentenol derivative / A. M. Gimazetdinov, A. Z. Al'mukhametov, V. V. Zagitov, M. S. Miftakhov // *Mendeleev Commun.* – 2021. – V. 31. – № 2. – P. 239-241.
309. Gimazetdinov, A. M. Development of a new approach for synthesis of (+)-15-deoxy- $\Delta^{12,14}$ -prostaglandin J $_2$ methyl ester based on [2+2]-cycloadduct of 5-trimethylsilylcyclopentadiene and dichloroketene / A. M. Gimazetdinov, A. Z. Al'mukhametov, M. S. Miftakhov // *New J. Chem.* – 2022. – V. 46. – P. 6708-6714.

310. Альмухаметов, А. З. Синтез и цитотоксические свойства кросс-сопряженных простаноидов с экзометилиденовым фрагментом / А. З. Альмухаметов, Г. В. Арлабаева, А. М. Гимазетдинов // Журнал органической химии. — 2022. — Т. 58. — Вып. 11. — С. 1168-1180.
311. Skuballa, W. A New Route to 6 α -Carbacyclins—Synthesis of a Stable, Biologically Potent Prostacyclin Analogue / W. Skuballa, H. Vorbrüggen // *Angew. Chem.* — 1981. — V. 20. — P. 1046-1048.
312. Aristoff, P. A. Practical synthesis of 6A-carbaprostaglandin I2 / P. A. Aristoff // *J. Org. Chem.* — 1981. — V. 46. — № 12. — P. 1954-1957.
313. Patent WO-2004052310-A2. Process and intermediates for synthesis entecavir: 24 June 2004 / Y. R. Pendri, C.-P. H. Chen, S. S. Patel [et al.] — 143 p.
314. Sheddan, N. A. Novel synthetic strategies for the preparation of prostacyclin and prostaglandin analogues – off the beaten track / N. A. Sheddan, M. Czybowski, J. Mulzer // *Chem. Commun.* — 2007. — № 21. — P. 2107-2120.
315. Gimazetdinov, A. M. New α -methylene cyclopentenone block from Corey lactone diol / A. M. Gimazetdinov, L. A. Khalfitdinova, M. S. Miftakhov // *Mendeleev Commun.* — 2013. — V. 23. — № 6. — P. 321-322.
316. Straus, D. S. Cyclopentenone prostaglandins: new insights on biological activities and cellular targets / D. S. Straus, C. K. Glass // *Med. Res. Rev.* — 2001. — V. 21. — № 3. — P. 185-210.
317. Roberts, S. M. The emergence of the cyclopentenone prostaglandins as important, biologically active compounds / S. M. Roberts, M. Santoro, E. Sickle // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I.* — 2002. — V. 15. — P. 1735-1742.
318. Acharya, H. P. Total synthesis of Δ 12-PGJ2, 15-deoxy- Δ 12,14-PGJ2, and related compounds / H. P. Acharya, Y. Kobayashi // *Tetrahedron Lett.* — 2004. — V. 45. — № 6. — P. 1199-1202.
319. Acharya, H. P. Highly efficient total synthesis of Δ 12-PGJ2, 15-deoxy- Δ 12,14-PGJ2 and their analogues / Acharya H. P., Kobayashi Y. // *Tetrahedron.* — 2006. — V. 62. — № 6. — P. 3329-3343.

320. Polymer-Assisted Solution-Phase Synthesis and Neurite-Outgrowth Promoting Activity of 15-Deoxy-A12,14-PGJ2 Derivatives / H. Tanaka, T. Hasegawa, N. Kita [et al.] // *Chem. Asian J.* – 2006. – V. 1. – P. 669-677.
321. Brummond, K. M. The first total synthesis of 15-deoxy-Delta12,14-prostaglandin J2 and the unambiguous assignment of the C14 stereochemistry / K. M. Brummond, P. C. Sill, H. Chen // *Org. Lett.* – 2004. – V. 6. – № 2. – P. 149-152.
322. Ciufolini, M. A. Practical Synthesis of (±)-Chlorovulone II / M. A. Ciufolini, S. Zhu // *J. Org. Chem.* – 1998. – V. 63. – № 5. – P. 1668-1675.
323. New prostanoids from soft coral / I. Kitagawa, M. Kobayashi, T. Yasuzawa [et al.] // *Tetrahedron.* – 1985. – V. 4. – № 6. – P. 995-1005.
324. Isolation and structure determination of the didemnenones, novel cytotoxic metabolites from tunicates / N. Lindquist, W. Fenecal, D. F. Sesin [et al.] // *J. Am. Chem. Soc.* – 1988. – V. 110. – № 4. – P. 1308-1309.
325. Göres, M. Enantiopure didemnenones via kinetic resolution / M. Göres, E. Winterfeld // *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1.* – 1994. – V. 24. – P. 3525-3531.
326. Balczewski, P. An Expeditious Synthesis of (±)-Desepoxy-4,5-didehydromethylenomycin A Methyl Ester / P. Balczewski, R. Mikolajczyk // *Org. Lett.* – 2000. – V. 2. – № 8. – P. 1153-1155.
327. Zurawinski, R. Stereocontrolled synthesis of enantiopure anticancer cyclopentenone prostaglandin analogues: (–)- and (+)-TEI-9826 / R. Zurawinski, M. Mikina, R. Mikolajczyk // *Tetrahedron: Asymmetry.* – 2010. – V. 21. – № 23. – P. 2794-2799.
328. From natural camphor to (1R,2S)-2-chloromethyl-3-oxocyclopentane carbocyclic acid: a stereocontrolled approach to enantiopure sarkomycin / A.G. Martinez, E.T. Vilar, A.G. Fraile [et al.] // *Tetrahedron Lett.* – 2001. – V. 42. – № 44. – P. 7795-7799.
329. Simple antitumor model compounds for cross-conjugated cyclopentenone prostaglandins / N. S. Vostricov, L. V. Spirikhin, A. N. Lobov [et al.] // *Mendeleev Commun.* – 2019. – V. 29. – № 4. – P. 372-374.

330. Метил[(S)-(5-метилен-4-оксоциклопент-2-ен-1-ил)]ацетат как легкодоступная фармакологически важная субъединица кросс-сопряженных цикlopентеноновых простагландинов / Н.С. Востриков, З.Р. Макаев, В.В. Загитов [и др.] // Известия АН. Серия химическая. – 2020. – № 3. – С. 547-551.
331. Лоза, В. В. Кросс-сопряженные цикlopентеновые простагландины. Последние достижения / В. В. Лоза, А. М. Гимазетдинов, М. С. Мифтахов // Журнал органической химии. – 2018. – Т. 54. – Вып. 11. – С. 1575-1620.
332. Dahlberg, J. A. The formation of dichloroacetyl chloride and phosgene from trichloroethylene in the atmosphere of welding shop/ J. A. Dahlberg, L. M. Myrin // Ann. Occup. Hyg. – 1971. – V. 14. – № 3. – P. 269-74.
333. OLEX2: A Complete Structure Solution, Refinement and Analysis Program / O. V. Dolomanov, L. J. Bourhis, R. J. Gildea [et al.] // J. Appl. Cryst. – 2009. – V. 42. – P. 339-341.
334. Sheldrick, G. M. A short history of SHELX / G. M. Sheldrick // Acta Cryst. – 2008. – V. A64. – № 1. – P. 112-122.