

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



Валиуллина Зулейха Рахимьяновна

**СИНТЕЗ КЛЮЧЕВЫХ БЛОКОВ И РАЗРАБОТКА КОНВЕРГЕНТНЫХ
ПОДХОДОВ К ЦИКЛОПЕНТАНОИДАМ И КАРБАПЕНЕМАМ**

1.4.3. Органическая химия

Диссертация на соискание ученой степени
доктора химических наук

Научный консультант:
доктор химических наук, профессор
Мифтахов Мансур Сагарьярович

Уфа – 2024

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1 ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	18
1. Синтез хиральных циклопентенонов	18
1.1 Оптическое расщепление рацемических циклопентенонов и их предшественников.....	20
1.1.1 Химическая дериватизация.....	21
1.1.2 Кинетическое разделение.....	22
1.1.3 Ферментативное разделение	24
1.2 Асимметрический синтез циклопентенонов	30
1.2.1 Реакция Паусона-Ханда.....	31
1.2.2 Циклизация Назарова.....	34
1.2.3 Перегруппировка Пианкателли	39
1.2.4 Органокатализируемые реакции.....	44
1.2.5 Асимметрическая функционализация циклопентенонов	47
1.2.5.1 Реакции (аза-) Морита-Бейлиса-Хиллмана	47
1.2.5.2 Реакции окисления	48
1.2.5.3 Органокатализируемые реакции Михаэля циклических β -кетозэфиров.....	50
1.2.5.4 Катализируемая переходными металлами энантиоселективная функционализация циклопентеноновых β -кетозэфиров	51
1.2.5.5 Асимметрическая формальная реакция [5+3]-циклоприсоединения	52
1.2.5.6 Асимметрические альдольные реакции.....	53
1.3 Использование хиральных природных соединений	55
1.3.1 Карбоциклизация углеводов	56
1.3.1.1 Карбанионная циклизация.....	56
1.3.1.2 Изоксалидиновый подход	58
1.3.1.3 Реакции метатезисного циклозамыкания	60
1.3.1.4 Подходы из рибнолактона и производных	64
1.3.2 Другие хиральные природные соединения	66
Заключение по литературному обзору.....	72

ГЛАВА 2 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	74
2.1 Синтез блок-синтонов для циклопентаноидов, метилового эфира Саркомицина А и Энтекавира.....	77
2.1.1 Хиральные блок-синтоны из D-рибозы	77
2.1.1.1 Синтез (4 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-4,5- <i>O</i> -изопропилиденциклопент-2-ен-1-она	77
2.1.1.2 Аспекты селективного гидролиза метилацетальной группы в 4-гидроксипроизводных D-рибофуранозида.....	83
2.1.1.3 Синтез (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i>)-2,3- <i>O</i> -изопропилиден-4-метоксикарбонилметилциклопентан-1-она	85
2.1.2 Синтетические блоки для циклопентаноидов на основе [2+2]-циклоаддукта дихлоркетена и диметилфульвена.....	93
2.1.2.1. Синтез рацемических блок-синтонов.....	93
2.1.2.2. Синтез оптически активных блок-синтонов	96
2.1.2.3 Окислительные превращения [2+2]-аддукта диметилфульвена с дихлоркетеном и его производных.....	99
2.1.2.3.1 Озонолитические трансформации [2+2]-аддукта диметилфульвена с дихлоркетеном и его производных.....	99
2.1.2.3.2 Синтез эпоксидов и их окислительные трансформации.....	105
2.1.3 [2+2]-Аддукт циклопентадиена с дихлоркетеном в синтезе циклопентановых блок-синтонов, метилового эфира Саркомицина А и Энтекавира	107
2.1.3.1 Синтез новых блок-синтонов и метилового эфира Саркомицина А	107
2.1.3.2 Новые аспекты использования [2+2]-аддукта циклопентадиена с дихлоркетеном в направленном синтезе. Эпоксилактоны Кори, энантиомерные лактоны Грико, (±)- и (+)-Энтекавир	110
2.1.3.2.1 Эпоксилактон Кори и его энантиомер. Новая тандемная перегруппировка гидроксииминолактонов в эпоксилактоны.....	111
2.1.3.2.2 Синтез лактона Грико и его энантиомера.....	117
2.1.3.2.3 Подходы к ключевым экзометиленциклопентановым блокам и синтез Энтекавира	119
2.1.3.2.3.1 Новый экзометиленциклопентановый блок для Энтекавира	120

2.1.3.2.3.2 Синтез (\pm)-Энтекавира.....	121
2.1.3.2.3.3 Синтез (+)-Энтекавира.....	123
2.2 Карбапенемы.....	124
2.2.1 Синтез функционализированных пирролидинов.....	127
2.2.2 Подходы к функционализированным β -лактамам.....	134
2.2.3 Синтез C^4 функционализированных азетидин-2-онов. Необычная N^1-C^4 - дециклизация производного азетидинона с миграцией метоксикарбонила	146
2.2.4 Синтез модифицированных при C^3 карбапенемов	158
2.2.5. IN VITRO-антибактериальная активность новых модифицированных при C^3 карбапенемов	167
ГЛАВА 3 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	169
3.1 К разделу 2.1 Синтез блок-синтонов для циклопентаноидов, метилового эфира Саркомицина А и Энтекавира.....	170
3.1.1 К разделу 2.1.1 Хиральные блок-синтоны из D-рибозы	170
3.1.2 К разделу 2.1.2 Синтетические блоки для циклопентаноидов на основе [2+2]-циклоаддукта дихлоркетена и диметилфульвена	193
3.1.3 К разделу 2.1.3 [2+2]-Аддукт циклопентадиена с дихлоркетеном в синтезе циклопентановых блок-синтонов, метилового эфира Саркомицина А и Энтекавира.	217
3.2 К разделу 2.2 Карбапенемы.....	242
3.2.1 К разделу 2.2.1. Синтез функционализированных пирролидинов.....	242
3.2.2 К разделу 2.2.2 Подходы к функционализированным β -лактамам.....	251
3.2.3 К разделу 2.2.3 Синтез C^4 функционализированных азетидин-2-онов. Необычная N^1-C^4 -дециклизация производного азетидинона с миграцией метоксикарбонила	270
3.2.4 К разделу 2.2.4. Синтез модифицированных при C^3 карбапенемов	283
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	299
ВЫВОДЫ	301
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	304

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	350
Приложение А	353

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность работы. Биологически активные соединения, содержащие в структуре функционализированный пятичленный цикл, многочисленны. Структуры многих из них содержат каркас аннелированных карбо- или гетероциклов. Среди них по практической значимости выделяются простагландины, циклопентеновые антибиотики, карбануклеозиды, карбапенемы, проявляющие противовоспалительную, противораковую, антивирусную, антибиотическую и другие виды активности. На их основе созданы высокоэффективные лекарственные средства Вазапрантан, Мизопростол, Энтекавир, Меропенем, причем для применения на практике предпочтительны препараты на основе энантиомерно чистых действующих веществ, в большинстве случаев более активных, чем их рацемические смеси. Поэтому в области полного синтеза практически важных циклопентаноидов и карбапенемов первостепенное значение имеют проблемы обеспечения энантиоспецифичности синтезов. На практике решение этих проблем основано на использовании хиральных исходных или доступных рацемических синтонов с последующим оптическим расщеплением промежуточных или целевых соединений.

Успех в направленном синтезе природных соединений и аналогов во многом зависит от доступности исходных соединений и эффективности их трансформаций в ключевые синтоны и далее в целевые объекты. Предпочтительной стратегией в области полного синтеза является конвергентный подход, заключающийся в поэтапной сборке целевой молекулы из нескольких отдельно приготавливаемых блок-синтонов. Именно благодаря конвергентности разработанная схема синтеза циклопентаноидов и карбапенемов может быть легко приспособлена для получения их аналогов, что важно, как для изучения взаимосвязи «строение-свойство» в этом ряду соединений, так и для решения проблем, связанных с резистентностью вирусов и бактерий к существующим медицинским препаратам, решаемых внедрением новых аналогов.

В связи с изложенным выше поиск новых, более эффективных и универсальных способов получения блок-снтонов, развитие на их основе синтетических подходов к циклопентаноидам и карбапенемам с использованием доступных как хиральных, так и рацемических исходных соединений, остается **актуальным** и перспективным направлением органической и медицинской химии. В целом, исследования по полному синтезу циклопентаноидов и карбапенемов представляют не только практический, но и теоретический интерес, поскольку в ходе их выполнения открываются новые превращения и перегруппировки.

Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Уфимского Института химии Уфимского федерального исследовательского центра Российской академии наук по темам: «Синтез и исследование хлорсодержащих циклопентаноидов и родственных структур, модифицированных простаноидов, таксоидов, эпотилонов и их аналогов» (№ 01.20.00.13595), «Направленный синтез низкомолекулярных биорегуляторов» (№ 01.20.14.58024), «Направленные синтезы природных и неприродных биоактивных соединений, конструирование новых структур для опто-электроники» (№ АААА-А17-117011910032-4, № АААА-А20-120012090021-4) (2017-2021 г), «Дизайн и синтез биоактивных природных и неприродных циклопентаноидов, гетероциклов, эпотилонов и аналогов» (№ 122031400261-4), при финансовой поддержке РФФИ (№ 02-03-32594а, 14-02-97049), Федерального Агентства по Науке и Инновациям (Госконтракт 02.512.12.2015) и контракта с АН РБ №11 ГНТП РБ «Химические технологии и новые материалы для инновационного развития РБ» по теме «Новые антивирусного и противоопухолевого действия карбануклеозиды, 15-дезоксидельта^{12,14}-простагландин J₂ и родственные соединения», Программы фундаментальных исследований Президиума РАН «Подходы к конструированию биоактивных соединений с ценными прикладными свойствами», Российского научного фонда (проект № 15-13-00039) «Модифицированные карбапенемы, небелковые аминокислоты и их конъюгаты» (2015-2019 г).

Степень разработанности темы. В литературе опубликованы различные методы синтеза оптически активных циклопентановых и циклопентеноновых блок-синтонов и использования их в направленном синтезе биоактивных соединений. Среди них наиболее практичны подходы, исходящие из доступных хиральных исходных соединений. В частности, известны несколько подходов к хиральным циклопентеновым синтонам из D-рибозы. Однако возможности новых вариантов карбоциклизации производных D-рибозы не исчерпаны. Кроме того, есть перспективы улучшения известных подходов. Из числа рацемических исходных соединений в синтезе циклопентаноидов привлекательны легкодоступные в мультиграммовых количествах [2+2]-аддукты дихлоркетена с 1,3-циклопентадиеном и диметилфульвеном. Синтетический потенциал аддукта дихлоркетена с 1,3-циклопентадиеном, в особенности в плане наведения хиральности, и аспекты его приложения в направленном синтезе биоактивных циклопентаноидов раскрыты далеко не полностью. Исследования, направленные на синтез циклопентановых и циклопентеноновых синтонов из аддукта дихлоркетена с диметилфульвеном практически отсутствуют. В синтезе циклопентаноидов последний привлекателен, прежде всего, возможностью создания фармакологически значимой циклопентеновой системы окислительным расщеплением его экзоциклической двойной связи.

Имеющиеся на сегодняшний день публикации в области карбапенемов посвящены синтезу β -лактамов, ключевых азетидин-2-оновых синтонов в рацемическом и хиральном вариантах. В ряде публикаций представлены синтезы C^3 модифицированных карбапенемов и исследования их антибактериальной активности. Усовершенствованные способы крупномасштабного синтеза, выделения и очистки карбапенемов опубликованы в патентах. Однако разработка эффективных методов построения ключевого бицикла для карбапенемов до сих пор остается актуальной задачей синтетической органической химии. Другая важная проблема в области антибиотиков – резистентность, которую бактерии вырабатывают по отношению к существующим медицинским препаратам. Эффективный подход в решении этой проблемы заключается в синтезе и

исследовании новых карбапенемов.

Цель работы.

Разработка синтетических подходов к функционализированным циклопентеноновым, цикlopентановым, моно- и бициклическим предшественникам цикlopентаноидов, а также азетидиноновым, пирролидиновым, тиолсодержащим блок-синтонам – эквивалентам боковых цепей при C^3 карбапенемов, и использование их в направленном синтезе целевых соединений.

Задачи работы:

1. Разработка синтеза хиральных цикlopентеноновых, цикlopентаноновых блок-синтонов для цикlopентаноидов из D-рибозы;
2. Превращение [2+2]-циклоаддуктов дихлоркетена с 1,3-циклопентадиеном и диметилфульвеном в базисные рацемические, хиральные блоки (лактоны Грико и Кори, эпоксилактон Кори и др.) для цикlopентаноидов, полный синтез метилового эфира Саркомицина А, Энтекавира;
3. Разработка ключевых азетидиноновых, пирролидиновых, тиолсодержащих блок-синтонов и использование в синтезе новых карбапенемов.

Научная новизна. Разработан новый подход к синтезу (4*S*,5*S*)-4,5-*O*-изопропилиденциклопент-2-ен-1-она внутримолекулярной циклизацией соответствующих α -галоидкетональдегидов, *in situ* генерируемых из смеси метил-5-дезоксид-5-бром(иод)-4-окси-2,3-*O*-изопропилиден-D-рибофуранозида и 5-дезоксид-5-бром(иод)-4-окси-2,3-*O*-изопропилиден-D-рибофуранозы.

Впервые показана возможность селективного гидролиза метоксиацетальной защитной группы с сохранением изопропилиденовой в 2,3-ацетонидо-*O*-метоксиацеталах D-рибозы.

Обнаружена новая перегруппировка метил-(2*S*,3*S*,4*R*)-3,4-изопропилидендиокси-5-метилен-2-тетрагидрофурилацетата при действии 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (DBU) с образованием производного 2,2-диметил-1,3-диоксолена.

Осуществлен синтез ряда новых ценных блок-синтонов для простаноидов и карбануклеозидов – (2*S*,3*S*,4*S*)-2,3-*O*-изопропилиден-4-(метоксикарбонилметил)-циклопентан-1-она, 2-гидрокси-2,3,3*a*,6*a*-тетрагидро-6*H*-циклопента[*b*]фуран-6-она, (1*R*,*S*,2*R*,*S*)-2-дихлорметил-5-оксо-*N*-[(1*R*)-1-фенилэтил]циклопент-3-ен-1-карбоксамидов, (3*aR*,6*aR*)-3-гидрокси-2-[(1*R*)-1-фенилэтил]-2,3,3*a*,6*a*-тетрагидроциклопента[*c*]пиррол-1,6-диона.

Оптическим расщеплением рацемического 4-(1-метилэтилиден)-7,7-дихлорбицикло[3.2.0]гепт-2-ен-6-она с использованием (+)- α -метилбензиламина и последующим разделением трансформированных диастереомеров и удалением источника хиральности разработаны синтезы новых энантиомерных (+)- и (-)-6-(1-метилэтилиден)-3,3*a*,6*a*-тетрагидро-1*H*-циклопента[*c*]фуран-1-онов.

Разработаны новые подходы к практически важным эпоксилактону Кори и его энантиомеру, лактону Грико и его энантиомеру, а также осуществлен новый синтез оптически активного Энтекавира на основе диастереомерных карбоксамидов, полученных оптическим расщеплением 3,3-дихлор-3,3*a*,6*a*-тетрагидро-2*H*-циклопента[*b*]фуран-2-она (+)- α -метилбензиламином.

Обнаружена новая иницируемая основанием перегруппировка–превращение (2*Z*,3*aS*,4*S*,6*S*,6*aS*)-6-бром(иод)-3,3-дихлор-2-{[(1*R*)-1-фенилэтил]имино}-гексагидро-2*H*-циклопента[*b*]фуран-4-ола в (1*R*)-*N*-[(1*aR*,2*aS*,4*Z*,5*aS*,5*bS*)-5,5-дихлоргексагидро-4*H*-оксирен-[3,4]циклопента-[1,2*b*]-фуран-4-илиден]-1-фенилэтанамином.

Внутримолекулярной циклизацией по Дикману метил-3-(*N*-(2-метокси-2-оксоэтил)ацетамидо)пропаноата синтезирован предшественник азапирролидин-2-карбоксилат.

Обнаружена новая имин–иминного типа перегруппировка (*E*)-*N*-[(4-метоксифенил)метил]-1-(фуран-2-ил)метанимина в реакции с КН в термодинамически выгодный (*E*)-1-(4-метоксифенил)-*N*-[(фуран-2-ил)метил]метанимин.

Установлено, что 2,3-дибром-2-метилпропанамида в зависимости от применяемого основания (NaH, *t*-BuOK, DBU) и соотношения реагентов

селективно превращаются в различные по структуре продукты внутримолекулярной циклизации и дегидробромирования.

Разработан новый подход к синтезу метил-(2*R*,3*R*)-3-[(1*R*)-1-гидроксиэтил]-1-(4-метоксифенил)-4-оксаазетидин-2-илоксалата, (3*S*,4*S*)-4-ацетил-3[(1*R*)-1-гидроксиэтил]-1-(4-метоксифенил)азетидин-2-она – ключевых синтонов для получения карбапенемов на основе метил-(2*R*,3*R*)-3-{[(4-метоксифенил)-(3-метилоксиран-2-ил)-карбонил]-амино}-2-оксопропаноата, (2*R*,3*R*)-*N*-(4-метокси-фенил)-3-метил-*N*-(2-оксопропил)оксиран-2-карбоксамид, полученных из *L*-треонина, бромметилметакрилата и β -металлилхлорида.

Показано, что при действии оснований (LDA, Na(Li)HMDS) и Ru-катализируемой окисляющей системы (RuCl₃–NaIO₄) (2*R*,3*R*)-2-({[(4-метоксифенил)(3-метилоксиран-2-ил)-карбонил]-амино}-метил)акрилат претерпевает необычную фрагментацию с образованием (2*R*,3*R*)-*N*-(4-метоксифенил)-3-метилоксиран-2-карбоксамид.

Установлено, что менее стабильный 4-нитробензил-(4*R*,5*S*,6*S*)-3-{[(3*R*)-4,4-диметил-2-оксотетрагидрофуран-3-ил]тио}-6-[(1*R*)-1-гидроксиэтил]-4-метил-7-оксо-1-аза-бицикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоксилат при действии органических оснований (Et₃N, DIPEA) изомеризуется в его термодинамически более стабильный 3'*S*-диастереомер.

Синтезированы новые C³-модифицированные карбапенемы, содержащие фрагменты 2-фурилметантиола, тиопроизводных пантолактона, метилового эфира и амидов меркаптоуксусной кислоты с *N*-метилпиперазином, *L*-метионином и *транс*-4-гидрокси-*L*-пролином.

Теоретическая и практическая значимость.

Полученные в диссертационной работе новые результаты и реакции вносят существенный вклад в развитие методологических аспектов химии циклопентаноидов и карбапенемов. Выполненное исследование по разработке подходов к блок–синтонам и синтезу циклопентаноидов, карбапенемов расширяет знания в области направленного синтеза фармакологически перспективных соединений.

Внутримолекулярной циклизацией смеси метил-5-дезоксид-5-иод-4-окси-2,3-*O*-изопропилиден-*D*-рибофуранозида и 5-дезоксид-5-иод-4-окси-2,3-*O*-изопропилиден-*D*-рибофуранозы разработан практичный синтез (4*S*,5*S*)-4,5-*O*-изопропилиденциклопент-2-ен-1-она с выходами до 60%, широко используемого в синтезе простагландинов, циклопентеновых антибиотиков, карбануклеозидов и др.

Впервые синтезирована серия новых хиральных циклопентеновых блоков оптическим расщеплением с помощью (+)- α -метилбензиламина рацемического 7,7-дихлор-4-(1-метилэтилиден)бицикло[3.2.0]гепт-2-ен-6-она, последующим разделением диастереомеров и удалением источника хиральности.

Наведением хиральности в рацемическом 3,3-дихлор-3,3а,6,6а-тетрагидро-2*H*-циклопента[*b*]фуран-2-оне с использованием (+)- α -метилбензиламина с последующими превращениями осуществлены новые эффективные синтезы оптически активных лактона Грико, эпоксилактона Кори и их энантиомеров, имеющих важное практическое значение в полном синтезе простагландинов, тромбоксанов A_2 и их аналогов.

В ходе изучения реакций электрофильной циклизации диастереомерных амидов из 3,3-дихлор-3,3а,6,6а-тетрагидро-2*H*-циклопента[*b*]фуран-2-она впервые выделены стабильные иминоэфиры (2*Z*,3а*S*,4*S*,6*S*,6а*S*)-6-бром(иод)-3,3-дихлор-2-[[*(1R)*-1-фенилэтил]имино]-гексагидро-2*H*-циклопента[*b*]фуран-4-олы, которые при действии оснований подвергаются к ранее не описанной внутримолекулярной перегруппировке с образованием (*1R*)-*N*-[*(1aR,2aS,4Z,5aS,5bS)*]-5,5-дихлоргексагидро-4*H*-оксирен-[3,4]циклопента-[1,2-*b*]фуран-4-илиден]-1-фенилэтанамин.

Реализован новый полный синтез оптически активного Энтекавира, включающий оптическое расщепление рацемического 3,3-дихлор-3,3а,6,6а-тетрагидро-2*H*-циклопента[*b*]фуран-2-она (+)- α -метилбензиламином с последующей разработкой эффективного подхода к экзометиленциклопентановым блокам через *in situ* генерируемые гидроксиглобированные производные циклопентилуксусной кислоты.

Исходя из [2+2]-циклоаддукта дихлоркетена и циклопентадиена разработан подход к новому метил (1*S**,2*S**,5*S**)-1-(гидроксиметил)-6-оксабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилату на основе которого осуществлен полный синтез метилового эфира Саркомицина А.

Разработан синтетический подход к новой серии трициклических азиридинов на основе метил-2-азидо-3-(2,5-диметокси-2,5-дигидрофуран-2-ил)-3-гидроксипропаноата и на примере реакции с водным HCl продемонстрированы возможности регио- и стереоселективного раскрытия азиридинового цикла.

Разработан короткий и хеморациональный путь синтеза α -метилен- β -лактамов, β -лактамов и β -бромметакрилоиламидов из 2,3-дибром-2-метилпропанамидов с использованием различных оснований (DBU, *t*-BuOK, NaN).

На основе *L*-треонина, бромметилметакрилата и β -металлилхлорида разработан новый подход к метил-(2*R*,3*R*)-3-[(1*R*)-1-гидроксиэтил]-1-(4-метоксифенил)-4-оксаазетидин-2-илоксалату, (3*S*,4*S*)-4-ацетил-3[(1*R*)-1-гидроксиэтил]-1-(4-метоксифенил)азетидин-2-ону – ключевых синтонов в синтезе карбапенемов.

Промотируемым Zn алкилированием (2*R*,3*R*)-3-((1*R*)-1-{[*mpet*-бутил(диметил)силил]окси}этил]-4-оксаазетидин-2-ил-ацетата 1-[[4-бромопент-2-ин-1-ил]окси]метил]-4-метоксибензилом синтезирован (3*S*,4*R*)-3-((1*R*)-1-{[*mpet*-бутил(диметил)силил]окси}этил)-4-{4-[(4-метоксибензил)-окси]-1-метилбут-2-ин-1-ил}азетидин-2-он – новый блок-синтон для карбапенемов.

В реакции (\pm)-4,4-диметил-3-меркаптодигидрофуран-2(3*H*)она с хиральным 4-нитробензил-(4*R*,5*R*,6*S*)-3-[(дифеноксифосфорил)окси]-6-[(1*R*)-1-гидроксиэтил]-4-метил-7-оксо-1-азабицикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоксилатом обнаружено протекание кинетического оптического расщепления и выделение тиола со значением *ee* = 89%.

Синтезированы новые *C*³-модифицированные карбапенемы и изучена их антибактериальная активность; выявлены соединения, содержащие при *C*³ производные 2-фурилметантиола, *N*-метилпиперазина, превосходящие по активности *in vitro* (по отношению к микроорганизмам *Escherichia coli*,

Pseudomonas aeruginosa, *Streptococcus oralis*, *Candida albicans*) известные препараты Меропенем и Цилапенем.

Методология и методы исследования. Для достижения цели и решения поставленных задач использованы современные методы органической химии, направленные на разработку рациональных путей синтеза известных, новых циклопентаноидов и карбапенемов. При установлении строения полученных соединений применены общепринятые методы 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 анализы. Исследования антибактериальной активности проводились на кафедре фундаментальной и прикладной микробиологии Башкирского Государственного Медицинского Университета (г. Уфа) под руководством д.б.н., проф. Мавзютова А.Р. Рентгеноструктурный анализ образцов проводился в Институте элементоорганических соединений им. А.Н. Несмеянова РАН (г. Москва) к.ф.-м.н. Супоницким К.Ю. и в Институте нефтехимии и катализа УФИЦ РАН (г. Уфа) под руководством д.х.н., проф. Халилова Л.М.

Положения, выносимые на защиту. Разработка новых подходов к хиральным блок-синтонам для циклопентаноидов карбоциклизацией производных D-рибозы на примерах синтезов (4*S*,5*S*)-4,5-О-изопропилиденциклопент-2-ен-1-она, (2*S*,3*S*,4*S*)-4-метоксикарбонилметил-2,3-изопропилиден-диоксициклопентан-1-она и др.

Изучение трансформаций [2+2]-аддукта дихлоркетена с диметилфульвеном и его производных в реакциях восстановительного дехлорирования, окислительного циклорасширения, окислительного расщепления экзо-циклической двойной связи. Синтез новых бициклических γ -лактонов оптическим расщеплением [2+2]-аддукта дихлоркетена с диметилфульвеном хиральным амином.

Изучение превращений [2+2]-циклоаддукта 1,3-циклопентадиена с дихлоркетеном в синтезе блоков для циклопентаноидов, метилового эфира

Саркомицина А. Развитие новых подходов к энантиомерным парам лактона Грико и эпоксилактона Кори, основанных на разделении циклопентеновых диастереомерных карбоксамидов – продуктов циклораскрытия (3a*S*,6a*R*)-3,3-дихлор-3,3a,6,6a-тетрагидро-2*H*-циклопента[*b*]фуран-2-она (+)- α -метилбензил-амином. Новый подход к экзометиленциклопентановым блокам и синтез Энтекавира на их основе.

Синтез новых функционализированных азетидин-2-оновых и пирролидиновых блоков для карбапенемов. Изучение промотируемых цинком и самарием реакции Реформатского ацетоксиазетидинона с бромэфирами α -бромпропионовой кислоты, 4-бромпент-2-ином.

Синтез новых тиолсодержащих блоков и получение на их основе модифицированных при C³ карбапенемов, содержащих фрагменты меркаптоуксусной кислоты, *N*-метилпиперазина, *L*-метионина, 2-фурил-метантиола, *L*-пролина, пантолактона, и изучение их антибактериальной активности.

Степень достоверности результатов. Научные положения выдвинуты на основе интерпретации собственных экспериментальных данных. Высокая достоверность полученных результатов достигнута в результате идентификации структуры всех синтезированных соединений физико-химическими методами: ЯМР ¹H и ¹³C спектроскопии, включая двумерные корреляционные эксперименты (¹H-¹H COSY, ¹H-¹H NOESY, ¹H-¹³C HMBC, ¹H-¹³C HSQC), ИК-спектроскопии, масс-спектрометрии и данными элементного и рентгеноструктурного анализа.

Апробация работы. Материалы диссертационной работы были представлены на VIII Молодежной научной школе-конференции по органической химии (Казань, 2005), Четвертой международной конференции молодых ученых по органической химии «Современные тенденции в органическом синтезе и проблемы химического образования» (Санкт-Петербург, 2005), Всероссийском научном семинаре и Молодежной научной школе «Химия и медицина» (Уфа, 2005, 2009), XVIII Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Москва, 2007), X Молодежной конференции по органической химии (Уфа, 2007),

Международной конференции по химии «Основные тенденции развития химии в начале XXI века» (Санкт-Петербург, 2009), International Symposium on Advanced Science in Organic Chemistry (Miskhor, 2010), VII Республиканской конференции молодых учёных «Научное и экологическое обеспечение современных технологий» (Уфа, 2010), Международном конгрессе, посвященному 150-летней годовщине Теории химического строения органических соединений Бутлерова «International Congress Organic Chemistry» (Казань, 2011), X Республиканской конференции молодых ученых «Научное и экологическое обеспечение современных технологий» (Уфа, 2013), X Всероссийской конференции «Химия и медицина» (Абзаково, 2015), XIX молодёжной конференции по органической химии «ОргХим-2016» (Репино, Санкт-Петербург, 2016 г.), I Всероссийской молодежной конференции «Проблемы и достижения химии кислород- и азотсодержащих биологически активных соединений» (Уфа, 2016 г.), V Международной молодежной научно-практической школы-конференции «Актуальные вопросы современного химического и биохимического материаловедения» (Уфа, 2018 г.), Междисциплинарном симпозиуме по медицинской, органической, биологической химии и фармацевтике «МОБИ-ХимФарма» (Севастополь, Новый Свет, Крым, 2017, 2018 г.), Markovnikov congress on organic chemistry (Moscow-Kazan, 2019 г.), II Всероссийской молодежной научно-практической конференции, посвященной 70-летию Уфимского Института химии УФИЦ РАН и 70-летию Уфимского федерального исследовательского центра РАН (Уфа, 2021 г.).

Публикации. По материалам диссертации опубликованы 38 статей в журналах, рекомендованных ВАК для публикации результатов докторских диссертаций, из них 37 статей включены в базу данных Web of Science и Scopus, получен 1 патент РФ на изобретение, тезисы 44 докладов на международных и российских научных конференциях.

Соответствие паспорту заявленной специальности. Тема и содержание диссертационной работы соответствуют паспорту специальности 1.4.3. «Органическая химия»: п.1 «Выделение и очистка новых соединений», п.2.

«Открытие новых реакций органических соединений и методов их исследования», п.3 «Развитие рациональных путей синтеза сложных молекул», п.7. «Выявление закономерностей типа «структура – свойство»», п.8. «Моделирование структур и свойств биологически активных веществ».

Личный вклад автора. Выбор темы диссертационного исследования, определение целей и задач, анализ литературных данных, выполнение научных экспериментов, их обсуждение, описание, интерпретация и публикация полученных результатов.

Структура и объём диссертации. Диссертационная работа изложена на 354 страницах машинописного текста и состоит из введения, литературного обзора на тему «Синтез хиральных циклопентенонов», обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, выводов, списка цитируемой литературы (387 наименований), списка сокращений и приложения. Диссертация содержит 153 схем, 34 рисунка и 2 таблицы.

Благодарность. Автор выражает глубокую благодарность научному консультанту д.х.н., проф. Мифтахову М.С. за научные консультации, внимание и поддержку на всех этапах выполнения работы.

ГЛАВА 1. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1. Синтез хиральных циклопентенонов

Циклопентеноновый фрагмент входит в структуру многих важных биологически активных соединений, в их числе простагландины, пентеномицины, дидемненоны и др. [1-3] (Рисунок 1.1).

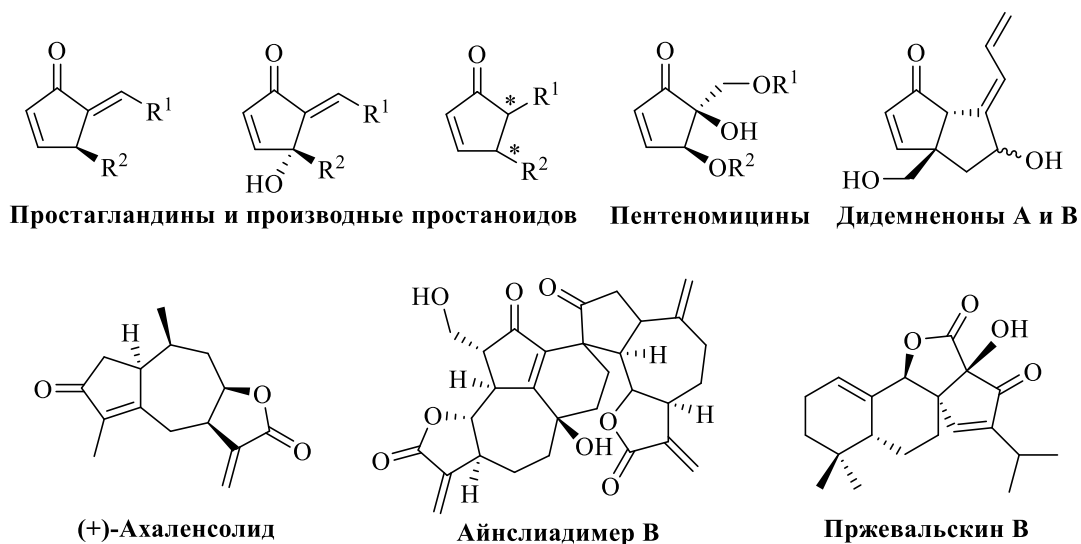


Рисунок 1.1 – Структуры некоторых биологически активных циклопентаноидов

Хиральные циклопентеноновые блоки являются ключевыми синтонами в синтезе многих биологически активных соединений [4-9] благодаря широким возможностям функционализаций во всех пяти положениях кольца [10] (Рисунок 1.2).

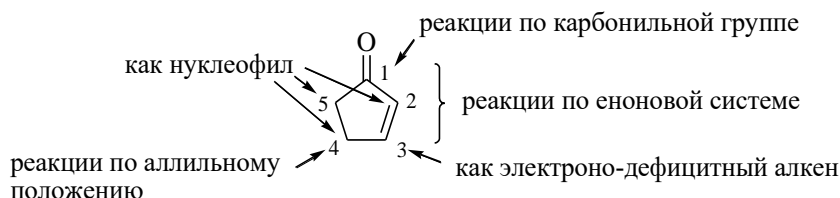


Рисунок 1.2 – Пути функционализации циклопентенонов

Так, циклопентеноны по кетогруппе в положении C^1 могут реагировать с нуклеофилами по схеме 1,2-присоединения [11].

Функционализация при C^2 может быть осуществлена несколькими способами. Сопряженное присоединение слабого нуклеофила к положению C^3 образует C^2 енолят, который реагирует с карбонильными соединениями [12], имидами (реакция Бейлиса-Хиллмана) [13] или с другими электрофильными агентами [14]. Легкодоступные 2-галоидциклопентеноны [15] вовлекаются в реакции образования углерод-углеродных связей, в частности, катализируемые палладием реакции сочетания [16] или радикального присоединения [17]. Циклопентенон-2-бороновые кислоты получены для изучения в реакциях кросс-сочетания [18].

Положение C^3 может быть легко функционализировано сопряженным присоединением различных нуклеофилов, как органических [19, 20], так и гетероатомных [21, 22], причем эти реакции часто поддаются высокой степени энантиомерного контроля. По этому положению также можно проводить Хек-типа реакции [23, 24]. Тандемная последовательность нуклеофильной атаки атома C^3 с последующим электрофильным захватом промежуточного C^2 -енолята представляет собой элегантный вариант двойной функционализации [25].

Циклопентенон по активированному аллильному положению C^4 реагирует с *N*-бромсукцинимидом [26], что открывает путь к дальнейшей функционализации по C^4 [27, 28]. Методы винилового депротонирования-алкилирования обычно требуют наличия гетероатомного заместителя в положении C^3 , а также условий, обеспечивающих образование термодинамического енолята [29].

Генерирование кинетического енолята делает возможным региоселективное электрофильное алкилирование по C^5 [30]. Метиленовая группа в α -положении к карбонилу (C^5 -положение) является активированной и может участвовать в реакциях альдольной конденсации [31-33], причем разработка авторов [34] позволила обеспечить энантиомерный контроль.

2-Циклопентеноны участвуют в реакциях циклоприсоединения, включая реакции фотохимического [2+2]-циклоприсоединения [35], Дильса-Альдера [36], [37], стереоселективного циклопропанирования [38], [39], азиридинования [40] и эпоксидирования [41].

В данном обзоре представлены наиболее часто используемые методы получения хиральных циклопентенонов: химическое, кинетическое и ферментативное расщепление рацематов, асимметричные реакции Паусона-Ханда, Назарова, перегруппировка Пианкателли, органокатализируемые реакции, асимметричная функционализация существующего циклопентенонового фрагмента и трансформации хиральных строительных блоков, таких как углеводы и другие природные соединения.

В большинстве случаев полученные хиральные циклопентеноновые блоки являются ключевыми исходными в разработке оригинальных проектов полного синтеза, представляющих практический и научный интерес, природных соединений и аналогов.

1.1 Оптическое расщепление рацемических циклопентенонов и их предшественников

Существуют три основных метода разделения рацемической смеси циклопентенонов: химическая дериватизация, кинетическое и ферментативное расщепление.

Метод расщепления может применяться к рацемическим смесям циклопентенонов или их рацемическим предшественникам. Последние превращаются в целевые оптически активные циклопентеноновые продукты после разделения.

Как правило, разделение рацемических смесей обеспечивает выход желаемого энантиомера до 50%. Однако нежелательный энантиомер в ряде случаев можно трансформировать в целевой изомер с помощью химических реакций, протекающих с инверсией стереоцентров, либо с помощью селективной рацемизации нежелательного энантиомера одновременно со стадией расщепления в процессе, известном как динамическое кинетическое расщепление (DKR).

1.1.1 Химическая дериватизация

Химическая дериватизация циклопентенонов протекает с образованием диастереомерных смесей в результате реакции еноновой группы или любых других существующих функциональных групп с хиральным вспомогательным реагентом. За этим следует разделение диастереомеров и последующее превращение обратно в циклопентенон удалением источника хиральности.

Так, Shinde и соавт. [42] для оптического расщепления циклопентенона (\pm)-**1** этерифицировали его карональдегидом **2** и разделили с помощью колоночной хроматографии. Выделенные диастереомеры **3** снова превращали в циклопентеноновые спирты (**S**)-**1** и (**R**)-**1** путем гидролиза эфирной группы в водном диоксане (Схема 1.1). Абсолютную конфигурацию энантиомеров (**S**)-**1** и (**R**)-**1** определяли с помощью ЯМР ^1H с использованием кислот Мошера. Эта стратегия с участием карональдегида **2** также использовалась Suzuki и сотр. [43] для разделения 4-гидроксициклопентенонов с выходом 82–88%.

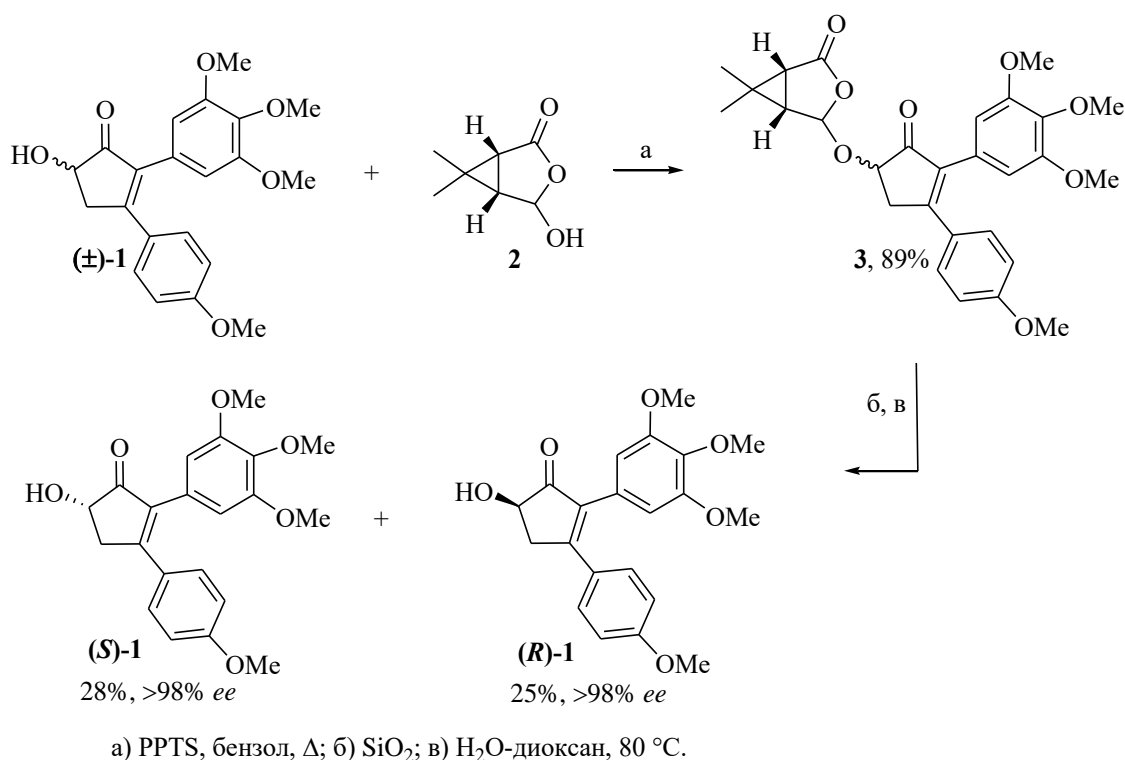


Схема 1.1

Для расщепления рацемических циклопентеноновых производных использовались также (+)-*N,S*-диметил-*S*-фенилсульфоксимин [44], хиральный

10-меркаптоизоборнеол [45], ментол [46], восстановление Corey–Bakshi–Shibata с последующим окислением [47, 48].

1.1.2 Кинетическое разделение

Кинетическое расщепление — еще один эффективный метод разделения рацемических смесей, которое достигается за счет использования хиральных реагентов или катализаторов, обеспечивающих более высокую скорость реакции для одного энантиомера, по сравнению с другим. Кинетическое расщепление может состоять из одной стадии, если непрореагировавший энантиомер представляет собой желаемую молекулу, что выгодно отличается от большинства методов химической дериватизации, состоящих формально из двух стадий: образование диастереомеров и удаление хирального вспомогательного вещества после разделения.

4-Гидроксициклопентенон, легкодоступный в мультиграммовых количествах из фурфурилового спирта [49], и его 4-гидроксизащищенные производные [50-52] являются ключевыми синтонами в синтезе многих биологически активных соединений, их оптическое расщепление хорошо разработано [3, 53, 54]. Заслуживает упоминания кинетическое расщепление *O*-защищенного 4-гидроксициклопентенона (\pm)-**4** [55] в присутствии лиганда Trost **5**. Фрагмент 4-гидроксиен-2-она (\pm)-**4** можно рассматривать как аллильную систему, поддающуюся асимметричному нуклеофильному замещению по Tsuji–Trost. Так, реакция Вос-производного (\pm)-**4**, легко образующего комплекс аллилпалладия с различными нуклеофилами (0.5 экв. или менее), обеспечивала очень хорошую энантиоселективность для обоих выделенных энантиомеров (*S*)-**6a-ж**, (*R*)-**4** (Схема 1.2). Примечательно, что замещение возможно и для тиоловых нуклеофилов, хотя в реакции используется палладиевый катализатор. Авторами работы [55] этот метод успешно применен для синтеза предшественника противоопухолевого и противовирусного препарата нораристеромицина. Эти же авторы также пытались найти условия для динамического кинетического расщепления, используя избыток нуклеофила,

однако это привело к плохой энантиоселективности. Этот метод получения энантиомерно обогащенных продуктов также был использован в синтезе простагландинов ряда J [56] и 4-алкил-5-(1-гидроксиалкил)цикло-пентенонов, обладающих противоопухолевой активностью [9].

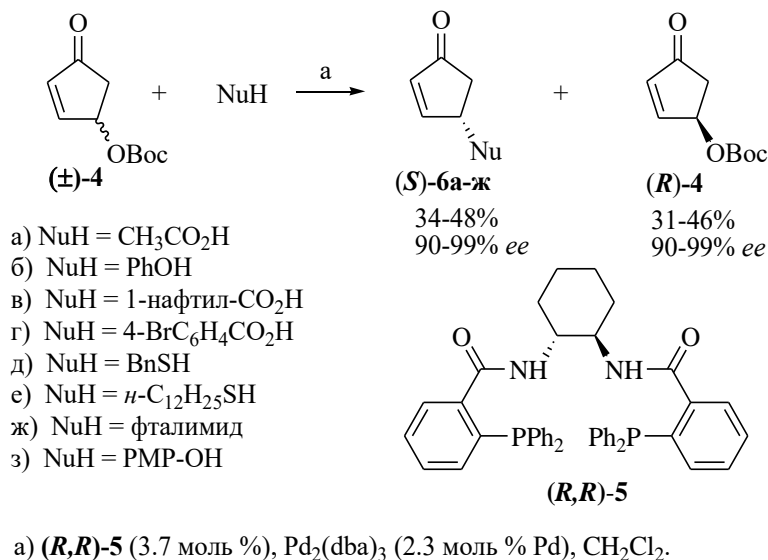


Схема 1.2

Wang [57] выполнил кинетическое расщепление циклопентенона (\pm)-7 по схеме 1,4-присоединения/ β -гидроксиэлиминирования, катализируемое комплексом Rh(I) с хиральным сульфинамидным/алкеновым гибридным лигандом 8. Реакция толерантна к различным ароматическим заместителям как в аддуктах (\pm)-7, так и в используемых арилборных кислотах 9 (Схема 1.3). Однако *орто*-замещенные аддукты (\pm)-7 и арилборные кислоты 9 не являются подходящими субстратами для этого типа трансформации, возможно, из-за больших стерических затруднений. Наведение энантиоселективности объяснено одновременной координацией родиевого центра с сульфоксидной, алкеновой группами лиганда 8 и алкеновой, гидроксильной группами циклопентенона (\pm)-7, при этом стерические факторы благоприятствовали координации с (*S*)-энантиомером (\pm)-7.

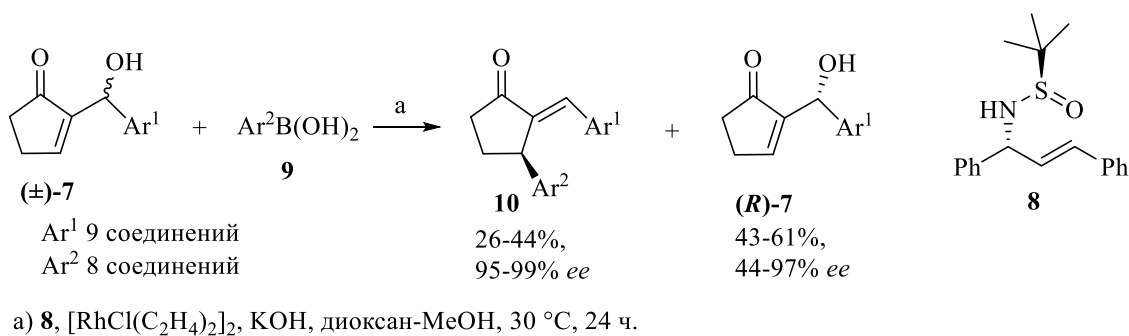


Схема 1.3

Авторы [58] для получения оптически чистых циклопентенонов осуществили кинетическое расщепление аддуктов Морита-Бейлиса-Хиллмана асимметрическим аллилированием, катализируемым хиральным Pd-комплексом. Jurkauskas и Buchwald [59] успешно использовали катализаторы BINAP для кинетического разделения 3,5-диалкилциклопентенонов. Их метод основан на энантиоселективном восстановлении двойной связи в циклопентеноне с использованием системы (*S*)-*p*-tol-BINAP/CuCl/*t*-BuONa.

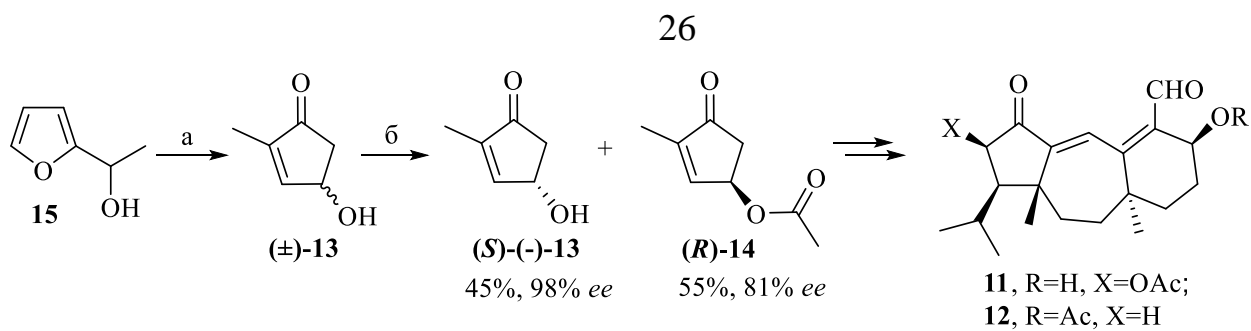
1.1.3 Ферментативное разделение

Расщепление с помощью ферментативного катализа является хорошо зарекомендовавшим себя методом, основными преимуществами которого являются высокая энантиоселективность, простота и мягкие условия проведения реакции, полная деградация биокатализатора (фермента) в окружающей среде и его безопасность, возможность повторного использования ферментов. Ферментативное расщепление гидроксильированных циклопентенонов имеет большое синтетическое значение, поскольку они являются хорошими предшественниками для синтеза простаноидов, карбоциклических нуклеозидов и др. Липазы просты в использовании, обладают хорошей устойчивостью к высоким температурам (до 100 °С для некоторых липаз). На выход и энантиоселективность катализируемого липазой расщепления влияют многие факторы: концентрация, загрузка фермента, температура, pH среды, выбор ацилирующего агента, растворителя, содержание воды и иммобилизация фермента. Многие из этих факторов взаимосвязаны и требуют оптимизации в

каждом конкретном случае, поскольку общие тенденции мало выявлены. Выбор температуры, pH среды, содержания воды, иммобилизующей подложки и ацилирующего агента обычно зависят от используемого фермента. Выбор органического соразтворителя, а также ацилирующего агента зависят от субстрата, и оба фактора оказывают сильное влияние на связывание субстрата и продукта в активном сайте. Часто выбор соразтворителя обусловлен необходимостью растворения используемого субстрата, но также оказывает значительное влияние на возврат фермента и энантиоселективность.

Одни и те же ферменты из-за проблем с идентификацией микробов, из которых они были выделены, могут иметь разные названия, например, липаза *Pseudomonas fluorescens* также идентифицируется как *Pseudomonas cepacia* и *PS*, *Candida cylindracea* как *Candida rugosa*. В других случаях авторы могут ссылаться на коммерческое название фермента, например, *Novozym 435* состоит из иммобилизованной липазы *B Candida antarctica*, также известной как *CAL-B*. Поэтому в обзоре названия липаз будут соответствовать названиям, используемым соответствующими авторами.

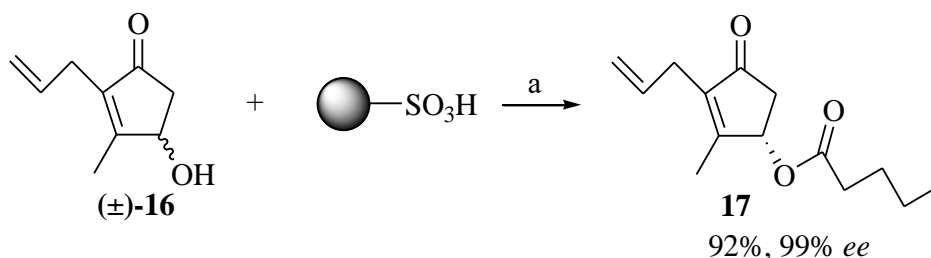
В схеме синтеза (+)-гуанакастепена **A 11** и (+)-гептемерона **G 12** для получения оптически чистого 2-метил-4-гидроксициклопентенона **13** Michalak и Wicha [60, 61] исследовали липазы *CAL-B* и *PS-IM* в различных органических растворителях (МТБЭ, толуол, хлорбензол, дихлорэтан, дихлорметан). При этом липаза *CAL-B* оказалась более эффективной, чем *PS-IM* во всех исследованных растворителях. Наилучшие результаты были получены при использовании *CAL-B* в МТБЭ (Схема 1.4). Ацилирование (\pm)-**13** в толуоле протекало с сопоставимой скоростью, но расщепление оказалось менее эффективным. Реакция в хлорированных растворителях протекала медленнее.



a) 10% p-p MgSO₄, 160 °C, 3 ч, 56%; б) CAL-B, изопронил ацетат, МТБЭ, 2 дня.

Схема 1.4

Wu и сотр. [62] разработана высокоэффективная система динамического кинетического расщепления циклопентенона (**±**)-**16** с использованием недорогого сульфированного сепиолита (Схема 1.5). Система работает при температуре 25 °C, обеспечивая хорошую энантиоселективность (> 99%) и выход, применима к различным субстратам и может быть повторно использована более 10 раз.

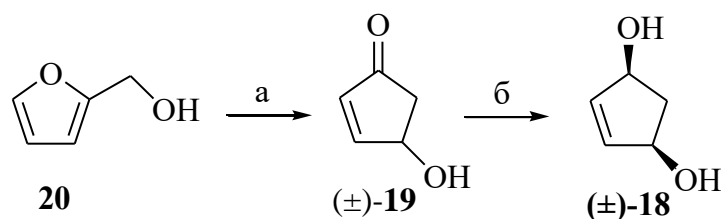


a) Novozym 435, 4-хлорфенил пентаноат, толуол, 25 °C, 24 ч.

Схема 1.5

Заслуживают упоминания случаи ферментативного расщепления рацемических смесей соединений, когда они являются предшественниками или прямыми производными оптически чистых циклопентенон.

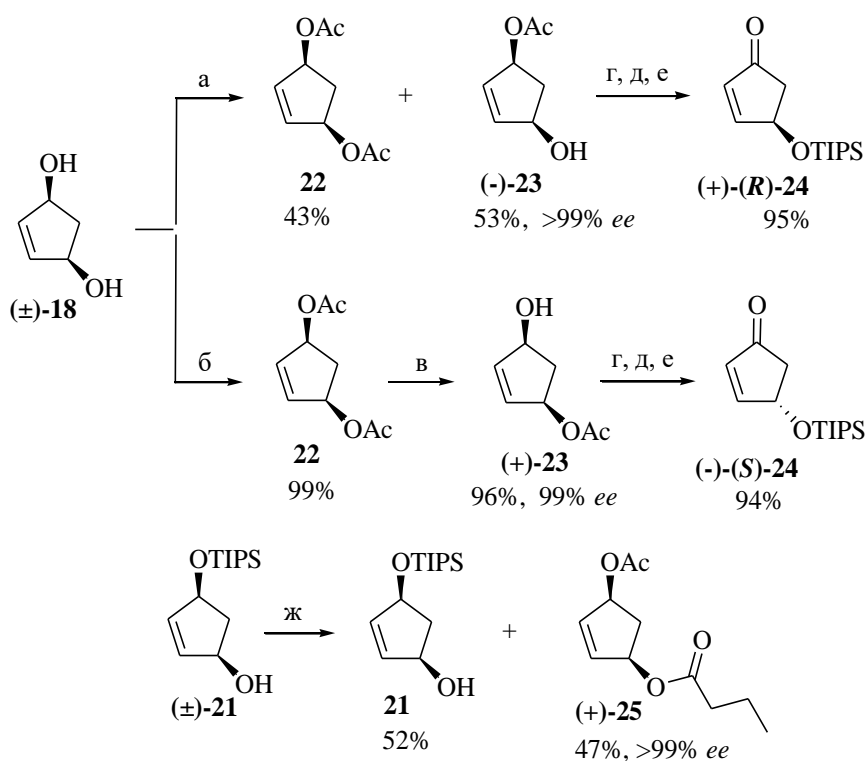
Specklin и соавт. [49] исследовали условия ферментативного разделения мезодиола (**±**)-**18**, целью которого являлось обеспечение быстрого и эффективного пути получения энантиомерно чистого 4-гидроксициклопентенона **19**, доступного в виде рацемата в результате перегруппировки 2-гидроксиметилфурана **20**. Рацемический циклопентенон **19** восстанавливали в условиях Лuche и получили мезодиол (**±**)-**18** (Схема 1.6).



а) MW, H₂O, 5 мин, 75%; б) NaBH₄, CeCl₃, MeOH, 71%.

Схема 1.6

Для разделения диола **(±)-18** и его монозащищенного производного **(±)-21** были исследованы липазы *1USP*, *4USP*, *PPL* и *CAL-B* с использованием ацилирующих агентов винилацетата и винилбутирата (Схема 1.7).



а) панкреатин, *4USP*, винил ацетат, ТГФ, 24 ч; б) *CAL-B*, винил ацетат, ТГФ, 0.5 ч;
 в) *CAL-B*, фосфатный буфер, 24 ч; г) TIPSCl, DMAP, Et₃N, CH₂Cl₂; д) K₂CO₃;
 е) PCC, CH₂Cl₂; ж) *CAL-B*, винил бутират, ТГФ, 4 ч.

Схема 1.7

Для обеспечения хороших выходов большинству липаз потребовалось несколько часов, при этом липаза *CAL-B* оказалась слишком реакционноспособной, что приводило к двойному ацилированию **(±)-18**. Ферментативный гидролиз диацетата **22** с помощью *CAL-B* давал **(+)-23** с превосходным выходом и энантиоселективностью. При этом общий выход цикlopентенона **(-)-(S)-24** из 2-гидроксиметилфурана **20** составил 48%. Кроме

того, *CAL-B* расщеплял TIPS защищенный спирт **21**, тогда как другие липазы оказались слишком медленными при работе со спиртом, защищенным стерически объёмной защитной группой TIPS. При применении винилацетата в реакции с (\pm)-**21** липаза *CAL-B* оказалась слишком реакционноспособной, но использование винилбутирата привело к (+)-**25** с хорошим выходом и превосходной энантиоселективностью, подтверждая, что ацилирующий агент влияет на активность фермента (Схема 1.7).

Недавно Kim и сотр. [63] разработан асимметрический полный синтез $\text{PGF}_{2\alpha}$, 6,15-дикето- $\text{PGF}_{1\alpha}$ и формальный синтез 6-кето- $\text{PGF}_{1\alpha}$. Ключевой хиральный циклопентановый интермедиат **26**, имеющий подходящие функциональные группы с необходимой стереохимией получают из (*R*)-4-силилокси-2-циклопентенона **27** посредством реакции трехкомпонентного сочетания (Схема 1.8).

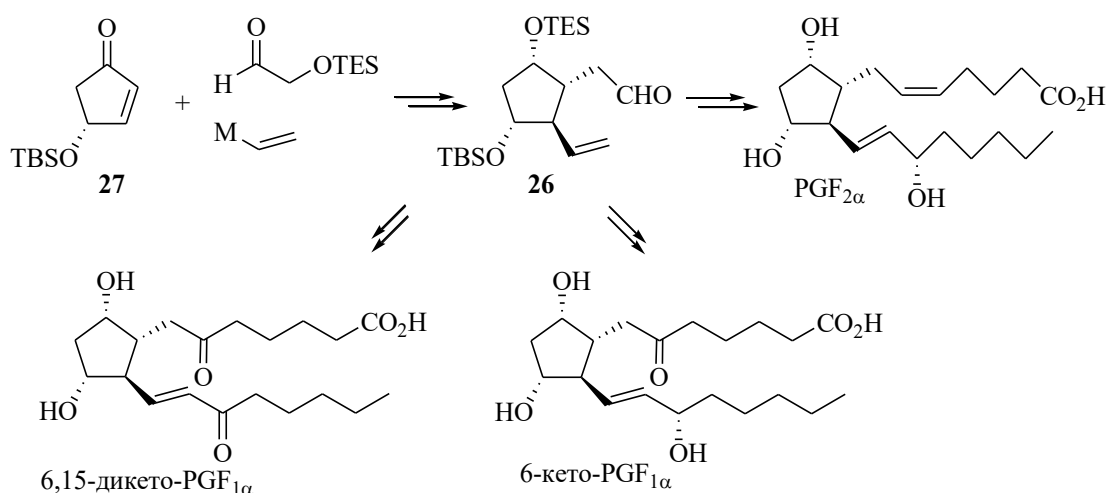


Схема 1.8

Хиральный циклопентенон **27** синтезировали в мультиграммовых количествах из (*R*)-спирта **28**. Последний получили с 97% *ee* ферментативным расщеплением соединения (\pm)-**28**, синтезированного из этилацетата **29** и акролеина **30** [64] (Схема 1.9).

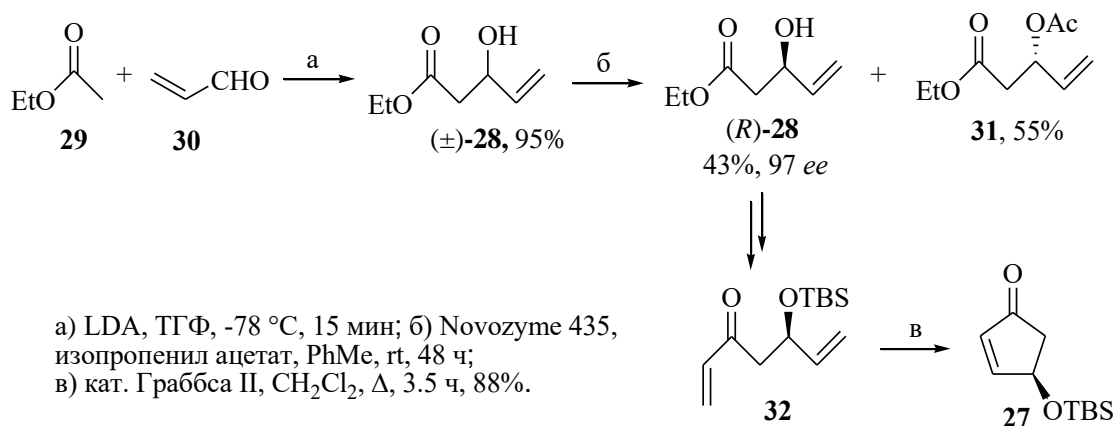
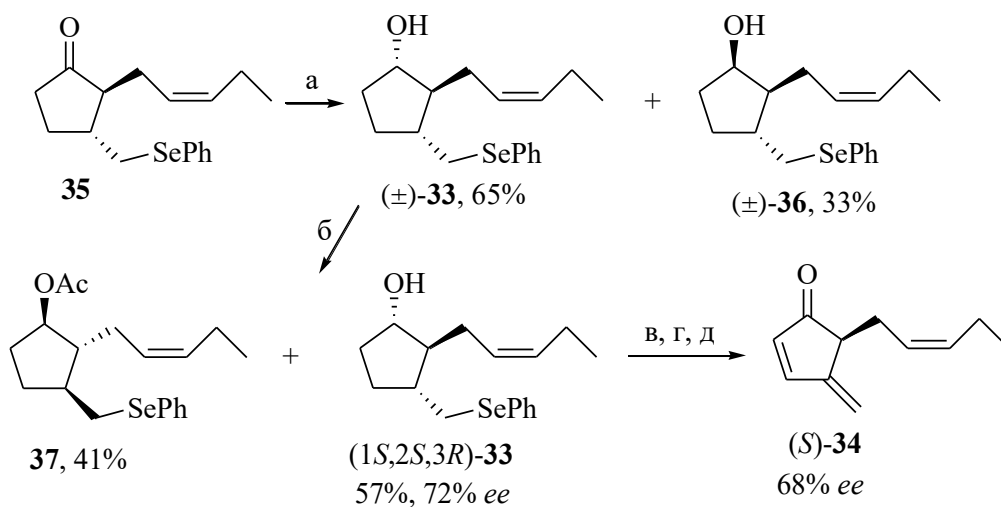


Схема 1.9

В 2021 году Stamm и сотр. [65] использовали катализируемое аминолипазой *PS* кинетическое расщепление рацемического спирта **33** с применением винилацетата в схеме синтеза дегидрожасмона **34** (Схема 1.10). Циклопентанол (1*S*,2*S*,3*R*)-**33** получили с энантиомерным избытком 72% и превратили в (*S*)-дегидрожасмон **34** (*ee* 68%) окислением с помощью реагента Десс-Мартина, с последующим α -селенированием/элиминированием селеноксида.

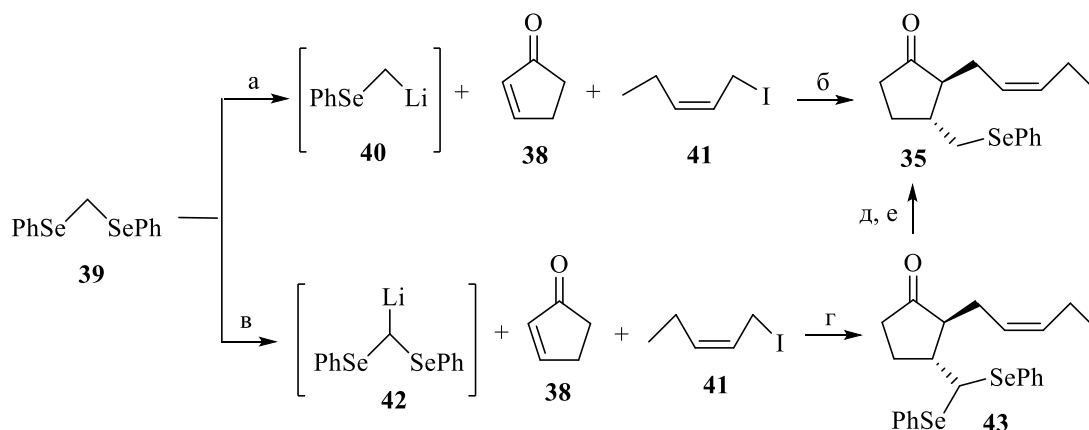


а) NaBH₄, MeOH, 40 мин; б) амина липаза *PS*, винилацетат, Et₂O, пентан;
 в) DMP, CH₂Cl₂, 2 ч, 67%; г) LiHMDS, PhSeCl, ТГФ, -78 °С, 1 ч; д) *m*-CPBA, CH₂Cl₂, -60 °С, 30 мин, затем EtNPr₂, Δ, 85% на 2 стадии.

Схема 1.10

Для получения соединения **35** из циклопентенона **38** в качестве нуклеофила был выбран PhSeCH₂Li **40**. Несмотря на попытки оптимизации, его реакция с

2-циклопентеноном **38** и аллил йодидом **41** приводила с низким выходом к желаемому продукту сочетания **35** (Схема 1.11).



а) *n*-BuLi, ТГФ, -78 °С, 1 ч; б) НМРА, ТГФ, -78 °С→rt, 12-28%; в) LDA, ТГФ, -78 °С, 1 ч;
 г) DMPU, ТГФ, -78 °С→rt, 2 ч, 51%; д) EtOH, (EtO)₃CH, *p*-TSA; е) *n*-BuLi, ТГФ, -78 °С,
 50 мин, затем водн. HCl, 94% на 2 стадии.

Схема 1.11

Однако при обработке LDA вместо *n*-BuLi селеноацеталь **39** депротонировался с образованием альтернативного нуклеофила (PhSe)₂CHLi **42**, который по сравнению с **40** демонстрировал более низкую основность и более высокую склонность к сопряженному присоединению за счет стабилизации карбанионного центра второй PhSe-группой. (PhSe)₂CHLi **42** оказался более подходящим нуклеофилом для присоединения, что позволил синтезировать соответствующий продукт сочетания **43** с хорошим выходом (Схема 1.11). Затем соединение **43** эффективно преобразовали в целевой ключевой промежуточный продукт **35** защитой кетогруппы, удалением одной PhSe-группы путем селен-литиевого обмена с последующим гидролизом диэтилацетальной функции (Схема 1.11).

1.2 Асимметрический синтез циклопентенонов

Асимметрический синтез является одним из наиболее часто используемых путей получения хиральных молекул. Несмотря на то, что циклопентеноновый фрагмент входит в структуру многих природных и неприродных органических молекул, для их асимметричного синтеза применялся лишь ограниченный набор

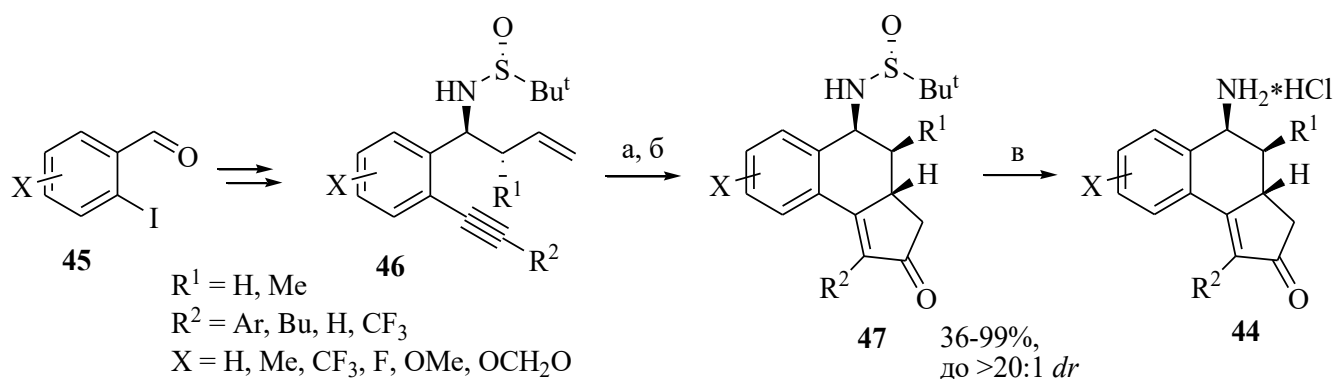
методов. Асимметрическое образование циклопентенонов достигается преимущественно за счет аннелирования Паусона-Ханда, циклизации Назарова, а также перегруппировки Пианкателли фурфуроловых спиртов.

1.2.1 Реакция Паусона-Ханда

Реакция Паусона-Ханда (PKR), открытая в начале 1970-х годов [66, 67], представляет собой инициируемое кобальтом формальное [2+2+1] циклоприсоединение с участием алкена, алкина и источника монооксида углерода, которое протекает через алкиновый гексакарбонилдикообальтовый комплекс. Впоследствии реакция получила дальнейшее развитие, и проведены многочисленные ее модификации. Вместо октакарбонила дикообальта в качестве источников монооксида углерода применялись карбонилы других металлов, такие как карбонилы молибдена, титана, циркония, железа, никеля, иридия, родия и рутения. Классическая версия включала использования стехиометрического количества карбонила кобальта, в то время как современные каталитические варианты требуют использования субстехиометрических количеств карбониллов переходных металлов. Для избежания высоких температур и длительного времени реакции, необходимых для осуществления классического циклоприсоединения по реакции Паусона-Ханда, используются ряд промоторов, такие как *N*-оксид *N*-метилморфолина (NMO) [68, 69], *N*-оксид триметиламина (TMANO) [70], фосфиноксиды [71], алкилсульфиды [72], тиомочевины [73-75], жесткие основания Льюиса [76] и т. д.

Реакция Паусона-Ханда является одним из широко используемых методов получения циклопентенонов, структурных единиц или ключевых промежуточных соединений в синтезе сложных молекул. Кроме того, он толерантен к широкому ряду функциональных групп, таких как спирты, простые эфиры, тиоэфиры, сложные эфиры, нитрилы, амины, амиды, сульфаниламиды и т.д. Поэтому за последние несколько десятилетий этой трансформации уделяется большое внимание, и в литературе появилось значительное количество публикаций, включая серию обзоров [77-81].

Конденсированные трициклические амины **44**, содержащие хиральные циклопентеноновые фрагменты были синтезированы из альдегидов **45** в пять стадий. Ключевой стадией являются превращения енинов **46** в циклопентеноны **47**, протекающие с хорошей диастереоселективностью (Схема 1.12) [82].



а) $\text{Co}_2(\text{CO})_8$, CH_2Cl_2 , rt; б) NMO, rt; в) HCl-диоксан, MeOH, 0 °С.

Схема 1.12

Авторы обнаружили, что выход продуктов сильно зависит от характера замещения в ароматическом кольце и природы заместителя при тройной связи. Наилучшие результаты были получены, когда $X = \text{OMe}$, $R^1 = \text{H}$ и $R^2 = \text{Ph}$, выход составил 99% и диастереоселективность >20:1.

Недавно Dieguez и сотр. [83] получили сложные трициклические соединения **48** или **49**, содержащие несколько функциональных групп и стереоцентров, всего в две стадии с превосходной диастерео- и энантиоселективностью (Схема 1.13). В синтезе используется энантиоселективное, катализируемое Pd аллильное замещение простых циклических аллильных ацетатов **50** или карбонатов **51** с образованием хиральных 1,6-, 1,7- и 1,8-енинов **52**, которые затем диастереоселективно превращались в соответствующие циклопентеноновые трициклические соединения **48** или **49** в условиях реакции Паусона-Ханда с применением промотора *N*-метилморфолин-*N*-оксида. Примечательно, что последовательные аллильное замещение/реакция Паусона-Ханда могут быть проведены в режиме *one pot*.

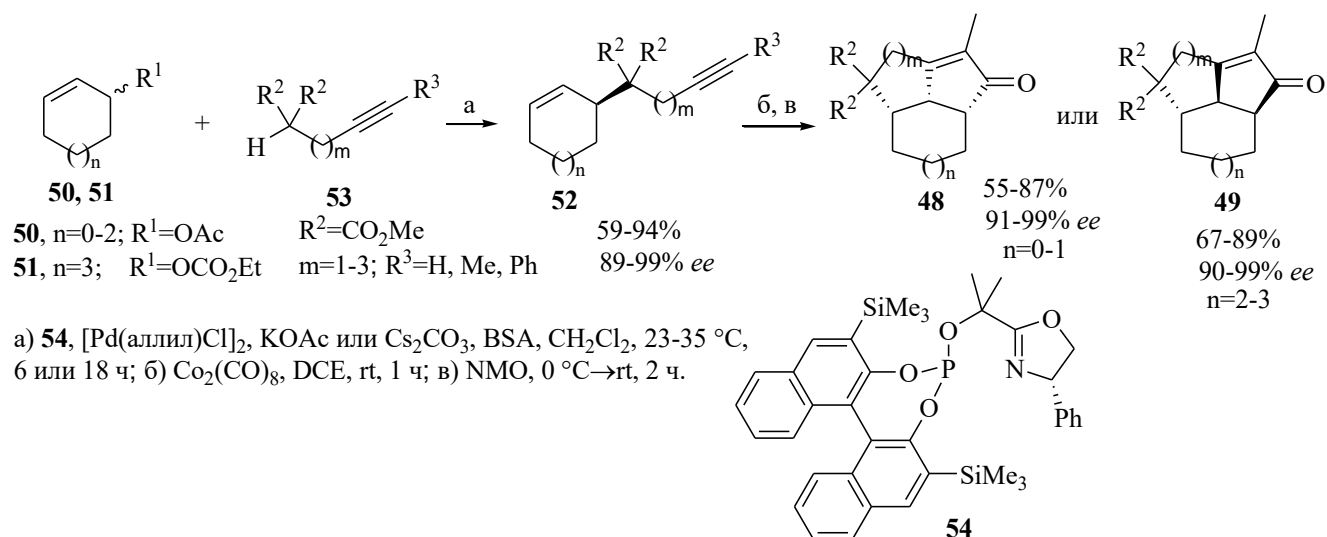


Схема 1.13

Асимметрические варианты реакции Паусона-Ханда эффективно достигаются путем применения комплексов металлов с хиральными лигандами.

Furusawa и соавт. [84] провели двойную реакцию Паусона-Ханда, катализируемую родием (I), с использованием формальдегида в качестве источника карбонила (Схема 1.14). Авторы обнаружили, что одновременное использование комплексов нейтрального родия (I) и катионного родия (I) необходимо для эффективного сокатализа, при этом происходит катализируемое нейтральным родием (I) декарбонилирование формальдегида и катионное родий (I)-катализируемое циклокарбонилирование 1,6-енинов **55**.

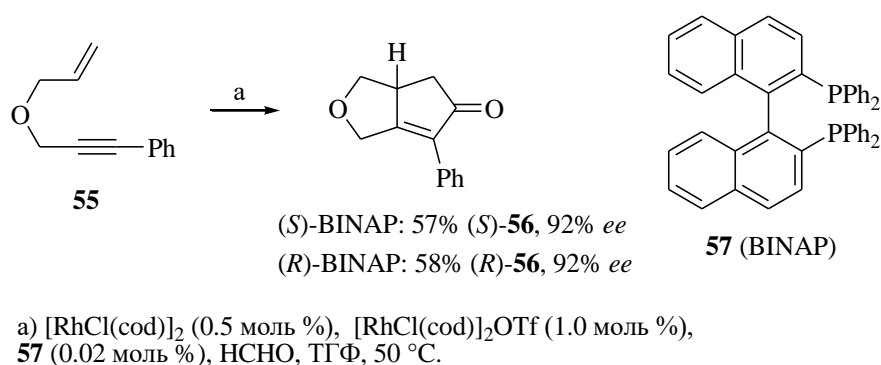


Схема 1.14

Orgué и др. [85] разработали новое семейство P-стереогенных фосфанов, названных ThaxPHOS **58**, применение которых в сокатализируемой межмолекулярной реакции Паусона-Ханда **59** с **60** привело к разработке каталитической системы, обеспечившей приемлемую селективность (Схема 1.15).

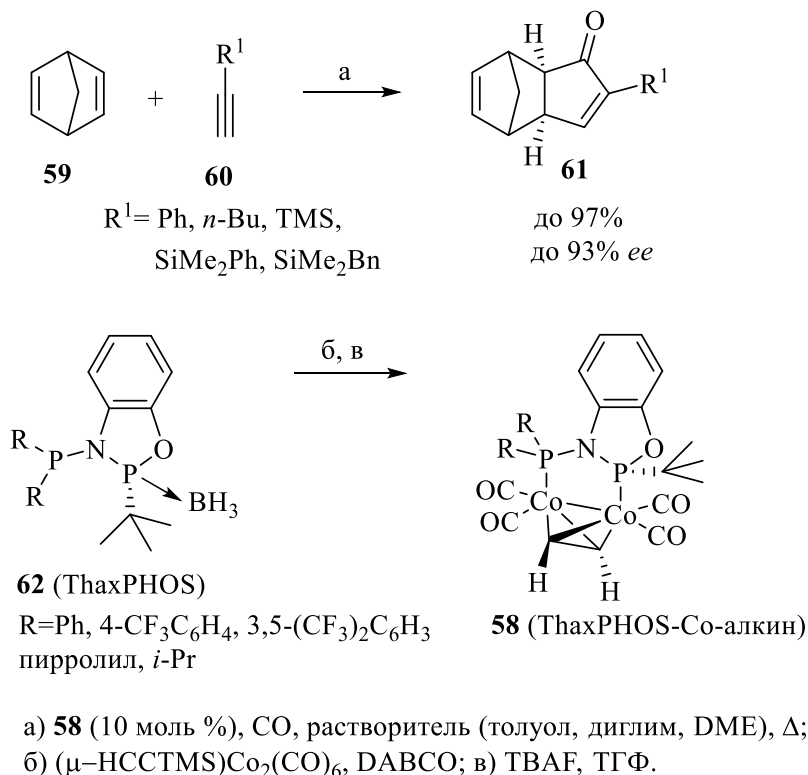


Схема 1.15

Результаты показали, что некоторые комплексы Co-дифосфана **58** достаточно реакционноспособны и приводят к циклопентенонам **61** с высокими выходами и энантиоселективностью.

1.2.2 Циклизация Назарова

Циклизация Назарова является одним из наиболее простых и широко используемых методов синтеза циклопентенонов. Механизм реакции включает генерирование пентадиенильного катиона **63** из **64** в присутствии кислот Льюиса или Бренстеда и последующую конротаторную 4π -электроциклизацию (Схема 1.16) [3, 86-88]. В отсутствие какого-либо стереохимического контроля реакция протекает с образованием рацемической смеси.

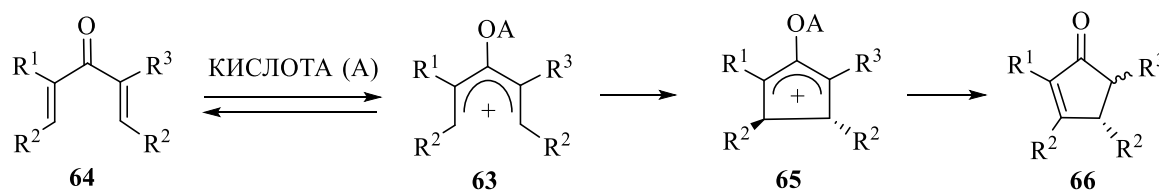


Схема 1.16

Несмотря на широкое применение реакции Назарова в органическом синтезе, ее энантиоселективная версия оставалась весьма ограниченной [3, 89]. Заметные успехи были достигнуты с 2003 года, когда были опубликованы первые примеры циклизации Назарова в условиях асимметричного катализа [90-93]. Однако некоторые из этих разработок требовали суб- или стехиометрических количеств катализатора. В 2007 году компания Rueping использовала органокатализаторы на основе хиральных кислот Бренстеда для энантиоселективного синтеза циклопентенонов [94]. С тех пор сообщалось о различных подходах к асимметричным реакциям Назарова с использованием кислот Льюиса [95-98], Бренстеда [99], хиральных органокатализаторов [89, 98, 100-102] или комбинации металлсодержащей кислоты Льюиса и органического катализатора [103-105]. Эти стратегии основаны на активации карбонила хиральным катализатором. Tius и Ateşin сообщили о единственном случае, когда хиральность была достигнута за счет образования π -Pd-аллильного комплекса координацией комплекса Pd(0), несущего фосфорамидитный лиганд с одной алкеновой частью [96]. Из-за имеющего расстояния между карбонильной группой, связанной с хиральным катализатором, и вновь генерируемыми стереоцентрами структура исходного дивинилкетона играет решающую роль в достижении высокой энантиоселективности. Например, поляризованные дивинилкетоны [106], содержащие электронодонорную группу в одном из α -положений и электроноакцепторную группу в другом α -положении, оказались отличными субстратами для асимметричных циклизаций Назарова. Также были введены функциональные группы, способные более эффективно стабилизировать катионный заряд в одном из α -положений, контролируя образование алкена и избегая образования изомеров. Примечательно, что Rawal сообщил об энантиоселективной циклизации Назарова неполяризованных диенонов с использованием комплексов хром-салена [107]. В большинстве случаев в качестве подходящих предшественников для асимметричной циклизации Назарова использовались только дивинилкетоны, имеющие заместители в обоих α -положениях. Лишь недавно List [102] описал энантиоселективный синтез

циклопентенонов с использованием простых неактивированных α -метилзамещенных дивинилкетонов и имидодифосфоримидатной кислоты Бренстеда.

Примером ассиметричной циклизации Назарова, катализируемой кислотами Льюиса, является подход, приведенный на схеме 1.17. Tang и соавт. [108] продемонстрировали эффективную каталитическую энантиоселективную циклизацию Назарова виниловых кетоэфиров **67**, катализируемую хиральным комплексом BOX/Cu(II) **68**, с образованием эфиров циклопентенона **69** с высокими выходами (75–95%) и 78–90 % *ee*. Следует отметить, что в зависимости от *Z/E* конфигурации субстрата **67** может быть получен тот или иной энантиомер циклопентенона **69**. Предлагаемый метод имеет несколько важных особенностей, таких как мягкие условия реакции, высокая каталитическая эффективность и широкий спектр субстратов.

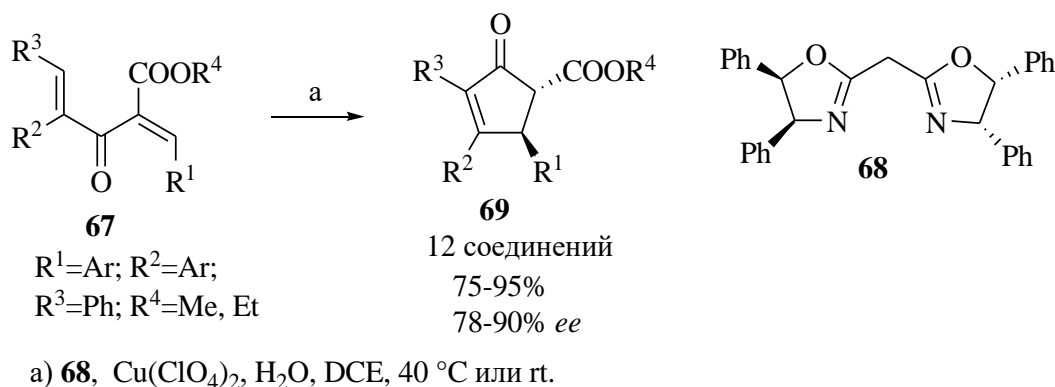


Схема 1.17

Фторсодержащие хиральные циклические кетоэфиры являются полезными строительными блоками для синтеза биологически активных соединений. Авторы [108] легко превратили соединение **70**, полученное по схеме 1.17, во фторзамещенный кетоэфир **71** в мягких условиях реакции с выходом 87% без потери оптической чистоты (Схема 1.18).

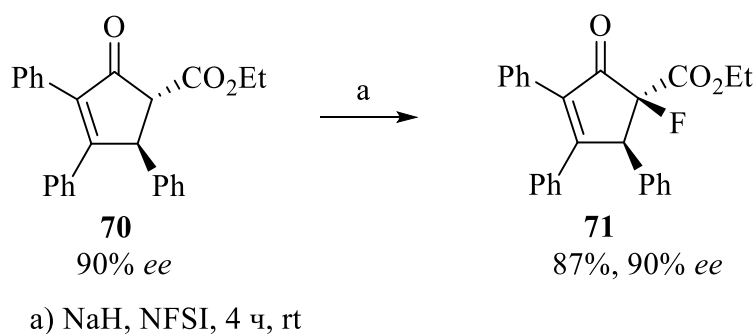


Схема 1.18

При построении хиральной бицикло[5.3.0]декановой структуры для (-)-энглерина А **72**, обладающего противораковой активностью, одной из ключевых стадий явилась циклизация Назарова (Схема 1.19). Циклизация диенонна **73**, промотируемая TfOH, приводила к циклопентенону **74** в виде единственного диастереомера с выходом 82% [109].

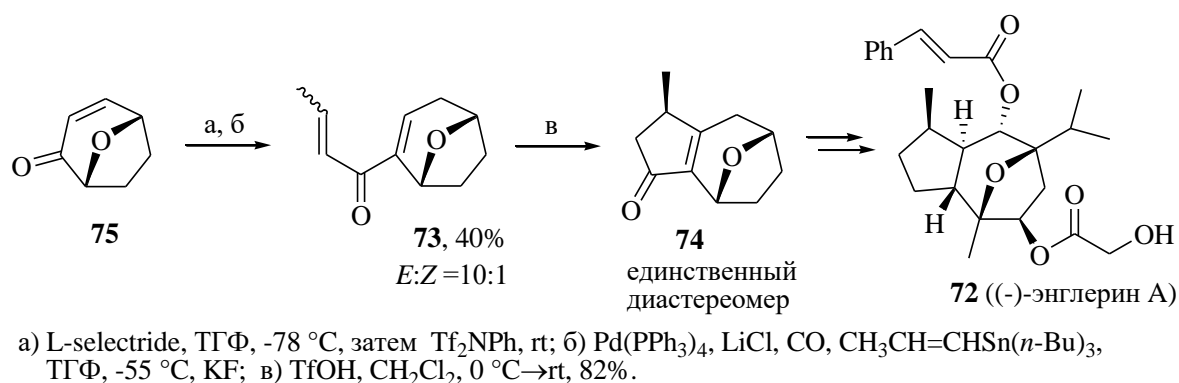


Схема 1.19

Причина идеальной стереоселективности, наблюдаемой для циклизации **73**, неясна, но исследование с использованием молекулярной модели показало, что 8-оксабицикло[3.2.1]октеноновая система **73** допускает конротаторную 4π -электроциклизацию. Авторы предположили, что депротонирование является ключевым этапом в этом конкретном случае, элиминирование протона лучше протекает из выпуклой поверхности промежуточного продукта **77**, чем из вогнутой поверхности интермедиата **78** (Схема 1.20).

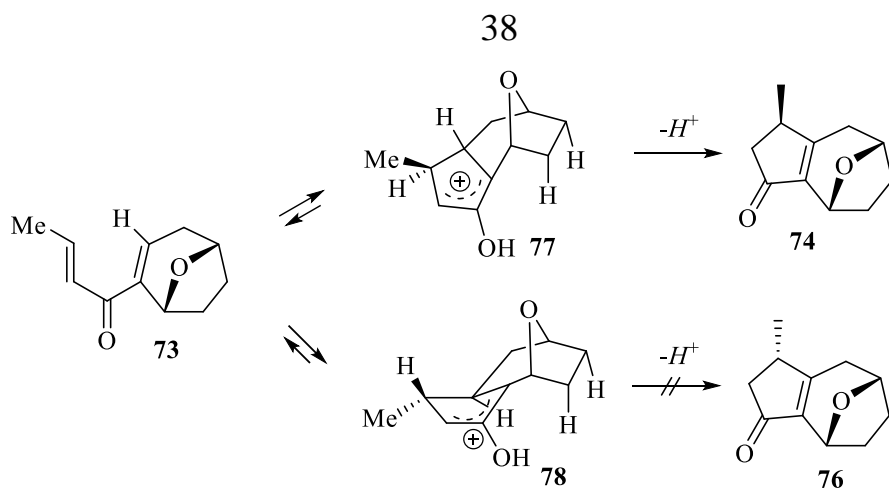


Схема 1.20

Rueping и сотр. [110] изучена асимметрическая катализируемая кислотой Бренстеда циклизация Назарова ациклических α -алкоксидиенонов **79**. Ряд *N*-трифлатфосфорамидов протестирован в качестве катализаторов, из них **80** демонстрировал наилучшие результаты. В оптимизированных условиях из дивинилкетонов **79**, содержащих *i*-Bu-группу, получен ряд α -гидроксиенонов **81** с различным характером замещения и превосходной энантиоселективностью (88–99%) (Схема 1.21).

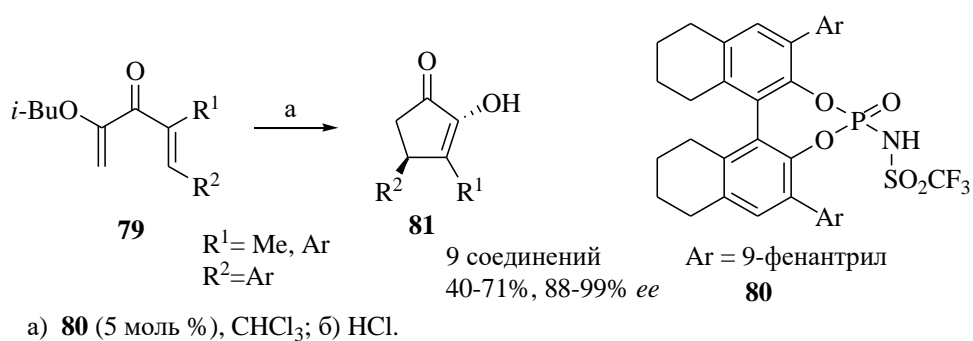


Схема 1.21

Развитие катализаторов на основе Au(I) сыграло заметную роль в разработке реакций, подобных Назарову, приводящих к 5-членным циклам [111-113]. Так, Toste описал энантиоселективный синтез циклопентенонов из энантиобогащенных пропаргиловых пивалоатов с помощью Au(I)-катализируемой перегруппировки Раутенштрауха [114]. Несмотря на проблемы асимметричного катализа Au(I), та же группа разработала лиганд-

контролируемую энантиоселективную перегруппировку Раутенштрауха с деароматизацией для получения циклопента[b]индолов [115].

В 2022 году Sanz и сотр. [98] описали катализируемый Au(I) асимметрический синтез циклопентенонов **82** из легкодоступных алкенинонов **83**. Эта каскадная реакция включает первоначальное гидроарилирование по *анти*-Михаэлю инонового фрагмента с образованием промежуточного винил(Au(I))-интермедиата с последующей циклизацией по Назарову. Циклопентеноны **82** получены с высокими выходами и значениями *ee* в мягких условиях (Схема 1.22).

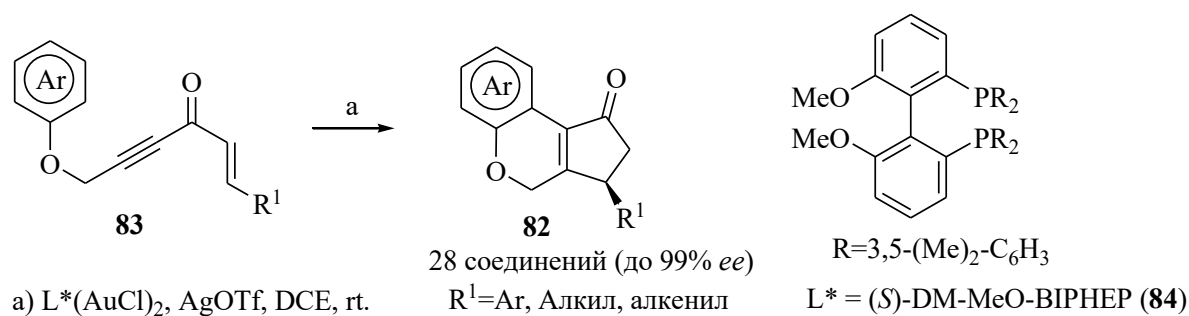


Схема 1.22

При использовании вместо вышеприведенного енинона **83** соответствующего сульфонида (связь $-NTs-CH_2-$ вместо $-O-CH_2-$) и сульфида (связь $-S-CH_2-$ вместо $-O-CH_2-$) даже при катализе рацемическим XPhosAuCl реакция не протекала. Реакция енона, содержащего $-O-C(Me)_2$ -группу вместо $-O-CH_2$ -функции, привела к ожидаемому циклопентенону с высоким выходом и с хорошей энантиоселективностью. Тандемная реакция с кетоном, несущим связь $-CH_2-CH_2-$ вместо $-O-CH_2-$ протекала хорошо, но не энантиоселективно, приводя к соответствующему циклопентенону.

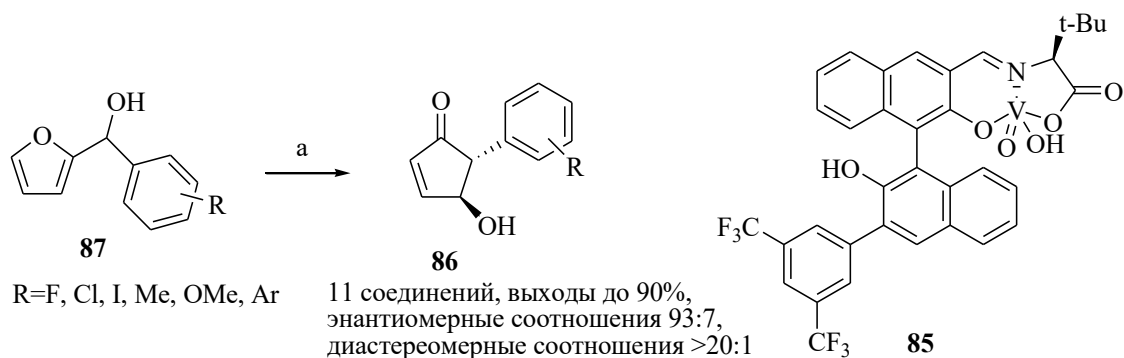
1.2.3 Перегруппировка Пианкателли

Реакция Пианкателли (Piancatelli), также называемая перегруппировкой Пианкателли, обеспечивает прямой выход к функционализированным циклопентенонам из фурфуриловых спиртов раскрытием фуранового кольца с последующей 4π -электроциклизацией [116]. В последние годы базовая окса-реакция Пианкателли была расширена до аза- и карба-реакций Пианкателли и

родственных каскадных процессов, обеспечивая мощную платформу для конструирования разнообразных функционализированных циклопентенонов и полициклических циклопентаненов [117].

Несмотря на широкое применение реакции Пианкателли в синтезе циклопентенонов, до 2020 года не было сообщений об энантиоселективной версии реакции окса-Пианкателли. Трудность использования воды в качестве нуклеофила заключается в том, что она промотирует разложение реагентов и катализаторов органических реакций. Более того, вода обычно является неэффективным нуклеофилом для многих асимметричных или энантиоселективных превращений. Для достижения энантиоселективности в реакции окса-Пианкателли требуется дизайн и конструирование водостойкой кислотно-каталитической системы [118].

В 2020 году группой Sasai [118] впервые исследована энантиоселективная реакция окса-Пианкателли с использованием хирального ванадиевого(V) катализатора **85**, при этом 4-гидроксициклопент-2-еноновые производные **86** получены с выходом до 90% и с соотношением энантиомеров 93:7. Во всех случаях диастереомерные соотношения составляли >20:1. Среди исследованных катализаторов **85** оказался более эффективным. Фенольная гидроксильная группа в катализаторе **85** имеет решающее значение для повышения выхода, а также энантиоселективности, 3,5-бис(трифторметил)фенильная группа увеличивает кислотность фенольной гидроксильной группы, а также действует как объемный заместитель (Схема 1.23).



a) H₂O, **85**, BHT, *i*-Pr₂O, 20 °C, 48 ч, N₂.

Схема 1.23

Несмотря на прямое отношение к асимметрической циклизации Назарова, только в 2016 г. описана первая асимметрическая реакция аза-Пианкателли. Для контроля абсолютной стереохимии перегруппировки аза-Пианкателли Rueping [119], Sun [120] и Patil [121] независимо друг от друга показали, что хиральные фосфорные кислоты могут быть использованы в качестве индуцирующего энантиоселективности элемента, способного контролировать 4π -электроциклизацию. С тех пор были разработаны новые каталитические асимметричные реакции аза-Пианкателли на основе хиральных кислот Бренстеда/Льюиса для конструирования оптически активных *транс*-замещенных 4-аминоциклопентенонов из легкодоступных производных фурфуролового спирта и *N*-содержащих нуклеофилов [122-127].

В 2019 году группой Alaniz [128] разработан подход к ценным оптически активным 4-амино-2-циклопентенонам **88** посредством энантиоселективной перегруппировки аза-Пианкателли с использованием хиральной кислоты Бренстеда на основе пентакарбоксициклопентадиена **89** (PCCP) (Схема 1.24). Реакция анилинов **90**, несущих электроноакцепторную группу в *para*-положении обеспечивает оптимальный баланс между эффективностью и энантиоселективностью. Стерически объемные арильные группы, присоединенные к фурилкарбинолу **91**, приводят к значительному снижению энантиоселективности. Напротив, размещение заместителя в *meta*- или *para*-положении фенильной группы не оказывает влияния на селективность по сравнению с незамещенной фенильной группой.

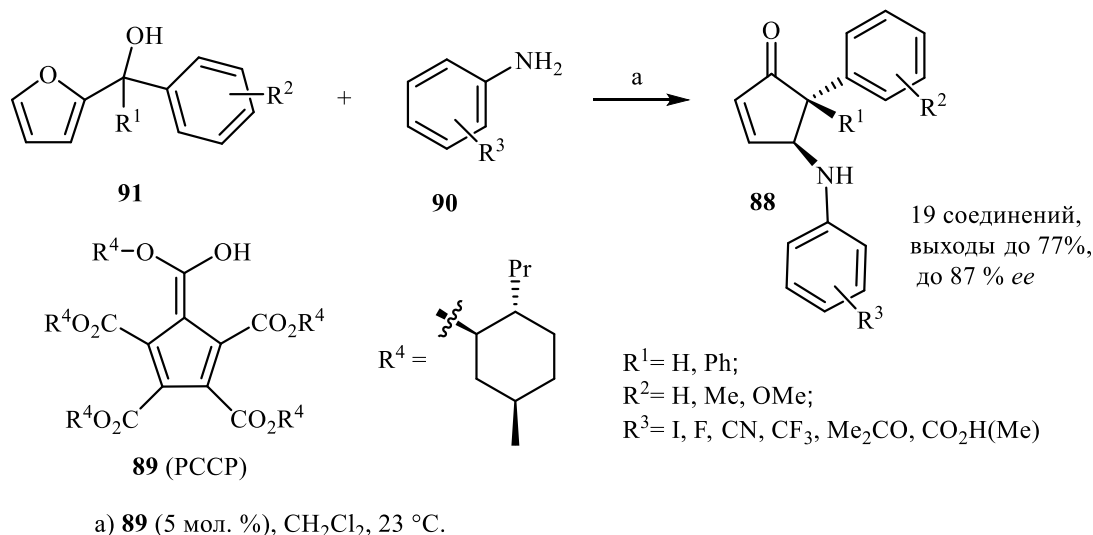


Схема 1.24

В 2021 году Wencel-Delord и соотр. [129] разработана новая стереоселективная реакция аза-Пианкательи для синтеза хиральных 4-аминоциклопентенонов **92**. Трансформация основана на использовании хиральных *o*-сульфениланилинов **93** в качестве хирального индуктора для обеспечения целевого продукта с хорошим выходом. Примечательно, что в зависимости от заместителей фуранового цикла **94** циклопентеноны **92** могут быть получены с превосходной диастереоселективностью (до > 95:5) (Схема 1.25).

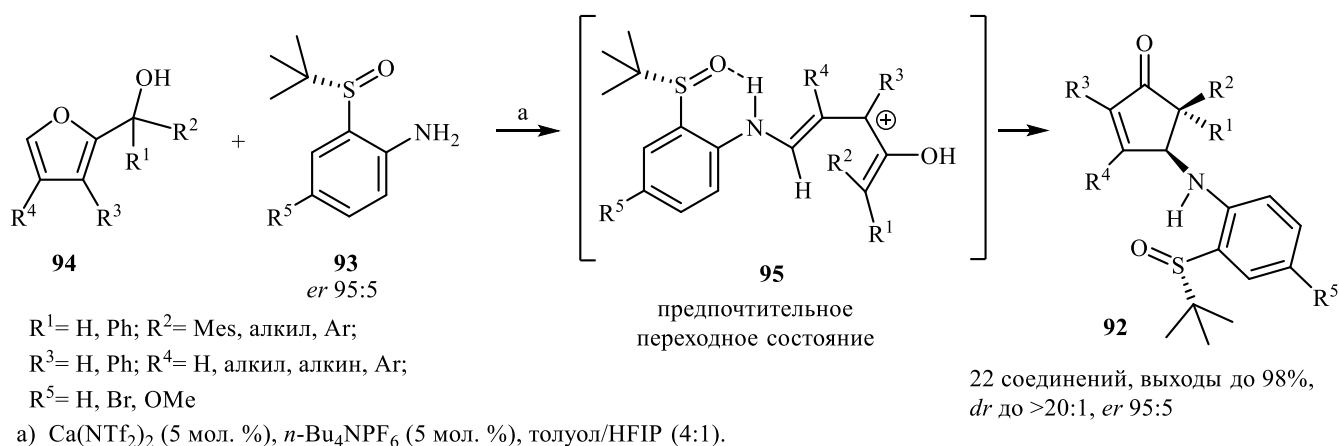


Схема 1.25

В 2020 году Cai [130] разработана сокатализируемая кислотой Льюиса и хиральной кислотой Бренстеда асимметричная каскадная реакция раскрытия цикла/перегруппировки аза-Пианкательи фурилзамещенных донорно-акцепторных циклопропанов, позволяющая конструировать

функционализированные аминциклопентеноны, несущие α -четвертичные углеродные стереоцентры с высокими выходами и отличной энантио- и диастереоселективностью при исключительно низкой загрузке катализатора 0,2–1,2 мол. % (Схема 1.26).

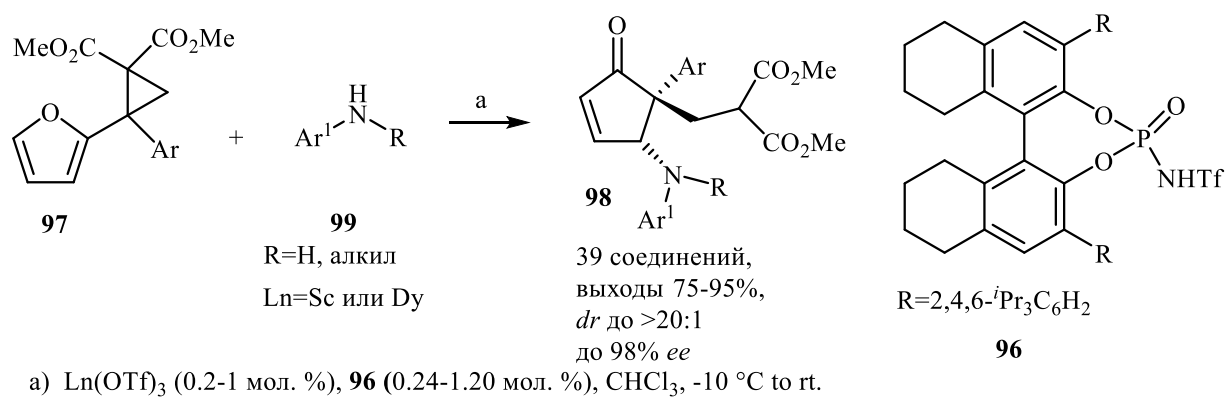


Схема 1.26

Позже, в 2022 году той же группой Cai [131] разработана энантиоселективная трехкомпонентная реакция алкенилфуранов **100** с различными циклоалкилсилилпероксидами **101** и анилинами **102**, катализируемая хиральной кислотой Бренстеда **96**, с последующим фотооблучением (Схема 1.27). Этот подход обеспечивает выход к широкому кругу кетоалкил-функционализированных 4-аминоциклопентенонов **103** с хорошими выходами и отличными энантио- и диастереоселективностью при использовании в реакции электронодефицитных анилинов **102**. Электроно-нейтральные и богатые электронами анилины **102** дали продукты **103** с более низким выходом и *ee*.

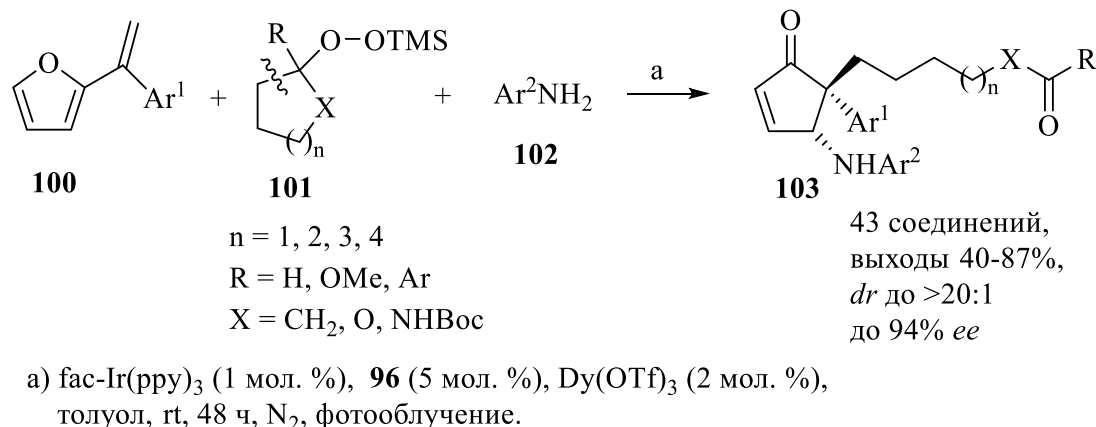


Схема 1.27

Полученные хиральные блоки **103** использованы в синтезе ряда синтетически ценных циклопентенонов, содержащих гидроксильную, аминную, альдегидную группы и галоген [131].

1.2.4 Органокатализируемые реакции

Jørgensen и сотр. [132] сообщили о синтезе 2,4-дизамещенных циклопент-2-енонов **104** из α,β -ненасыщенных альдегидов **105** и β -кетофенилтетразолсульфонов **106** с помощью однореакторной органокатализируемой системой иминий-ион/*N*-гетероциклический карбен (NHC) последовательности реакций. Продукты **104** выделены с хорошими выходами и высокой энантиоселективностью (Схема 1.28).

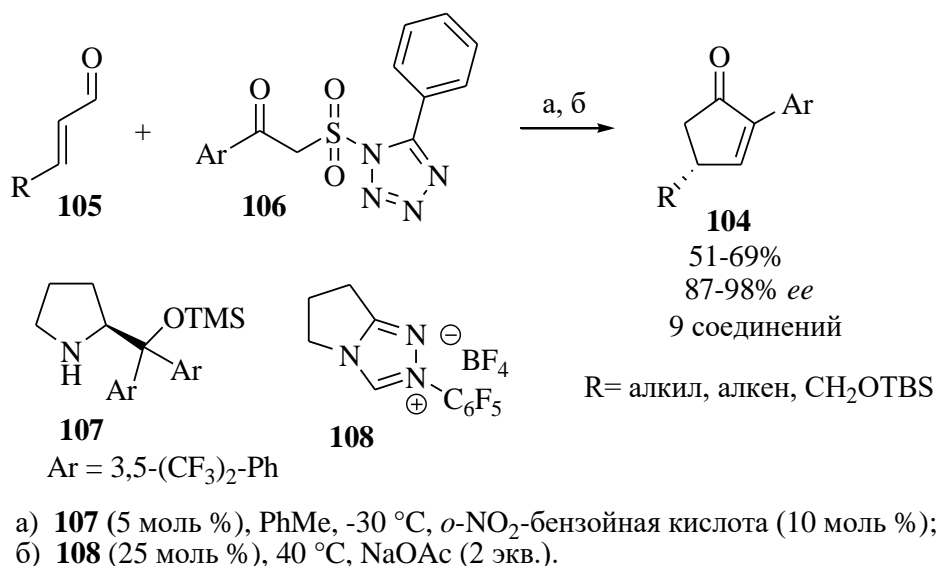


Схема 1.28

Предполагаемый механизм реакции представлен на схеме 1.29. Вначале присоединением нуклеофилов **106** к α,β -ненасыщенным альдегидам **105** по Михаэлю, катализируемым ионами иминия образуется промежуточное соединение **109**. К альдегидному фрагменту **109** присоединяется карбен **110**, приводя к интермедиату Бреслоу **111**, внутримолекулярная циклизация которого дает циклопентан **112** с *анти*- и *син*-расположением алкоксидной и сульфоновой групп. Из-за дальнего расположения последних в *анти*-**112** перегруппировка Смэйлса затруднительна, поэтому равновесие смещается обратно в **111**, что

приводит к *син*-диастеромеру **112**. Оба эпимера **109** существуют в соотношении 1:1 из-за быстрого равновесия в стереоцентре, несущем сульфоновую группу; при этом предполагается, что *син*-**112** образуется в большем избытке из наиболее реакционноспособного эпимера **111**.

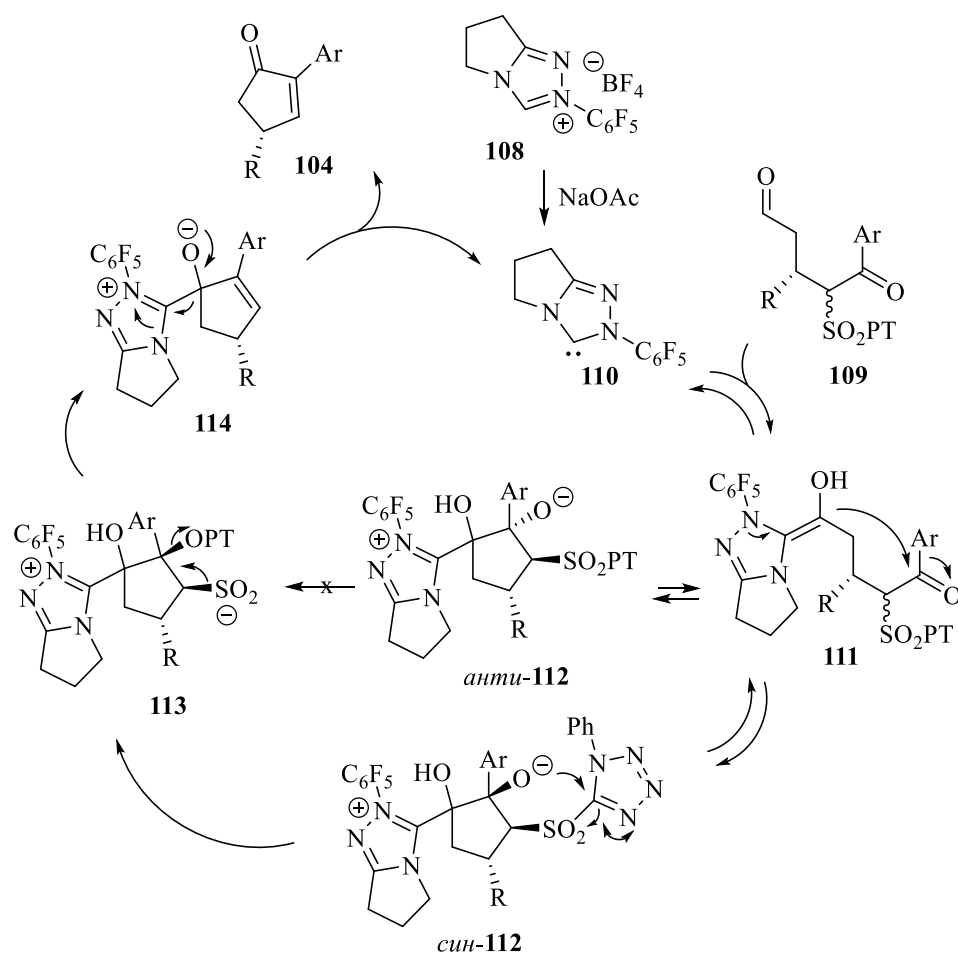
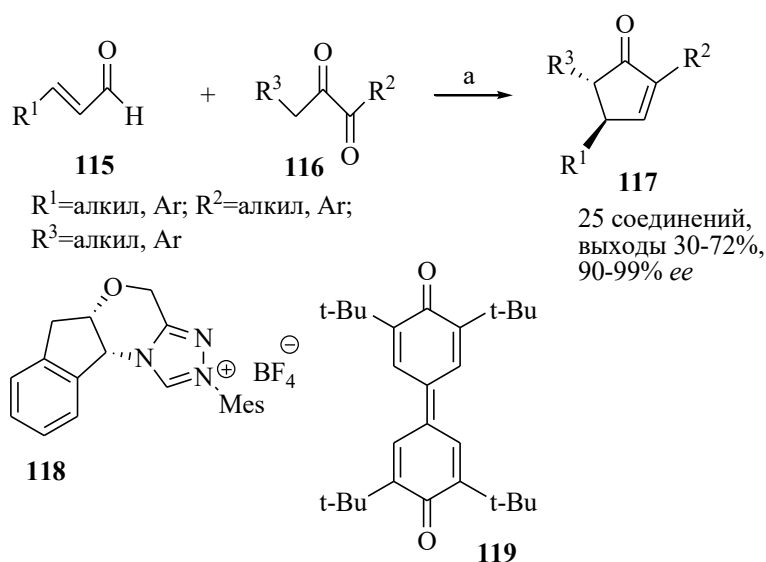


Схема 1.29

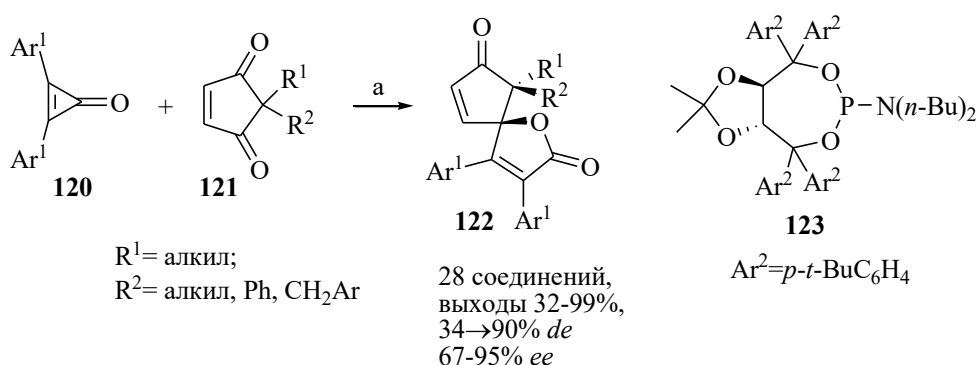
В 2021 году группой Fang [133] катализируемой *N*-гетероциклическим карбеном асимметричной реакцией еналей **115** с α -дикетонами **116** синтезирован ряд высокофункционализированных циклопентенонов **117** с высокой диастерео- и энантиоселективностью (Схема 1.30). Метод допускает использование субстратов как с ароматическими, так и с алифатическими группами, а дальнейшие преобразования продуктов **117** открывают выход к ряду молекул более сложного строения.



а) **118** (20 мол. %), K_2CO_3 , **119**, ТГФ, rt, N_2 .

Схема 1.30

В 2021 году Ху и др. [134] сообщили о катализируемом палладием [3+2]-спироаннелировании циклопропенонов **120** с циклопентен-1,3-дионами **121**, обеспечивающим простой доступ к хиральным сложным спироанновым молекулам **122**, имеющим два четвертичных вицинальных стереоцентра (Схема 1.31). В функционально простом и энантиоселективном процессе аннелирования используется объемистый Р-лиганд **123**, полученный из TADDOL, имеющий большую полость для контроля энантиоселективного спироаннелирования. Циклопентеноны **122** получены с хорошей диастерео- и энантиоселективностью.



а) **123** (10 мол.%), $Pd_2(dba)_3(CHCl_3)$ (5 моль%), C_6H_5Cl , rt или 50 °С.

Схема 1.31

Синтез хиральных циклопентенонов **124**, **125** с использованием органических катализаторов **126**, **127** описан в работе Dickmeiss [135] (Схема 1.32).

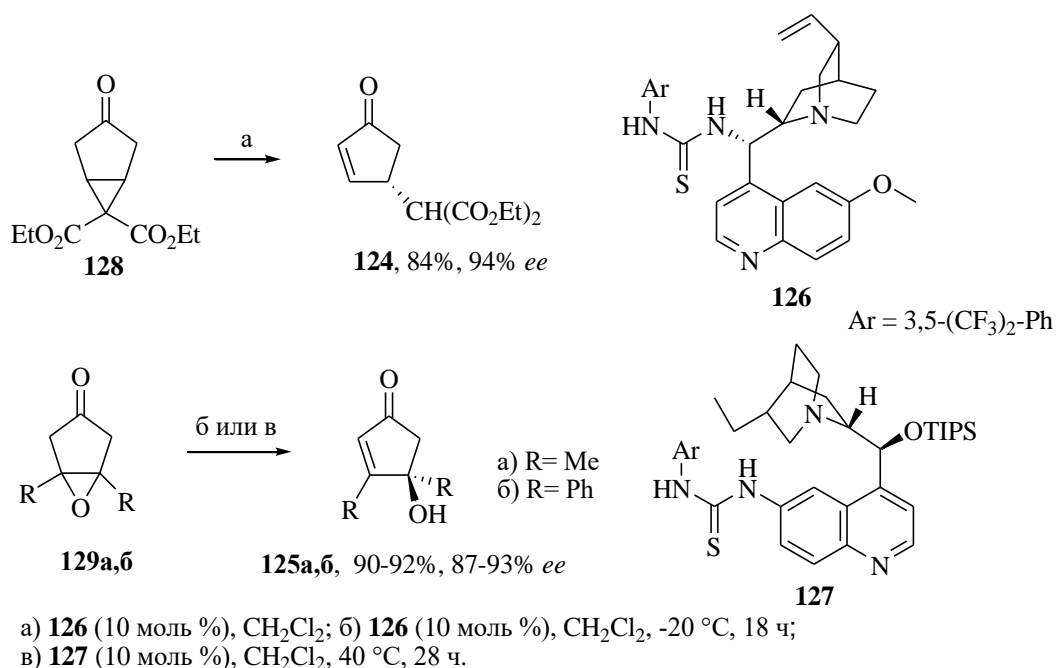


Схема 1.32

1.2.5 Асимметрическая функционализация циклопентенонов

1.2.5.1 Реакции (аза-) Морита-Бейлиса-Хиллмана

Реакции Морита-Бейлиса-Хиллмана (МВН) и аза-Морита-Бейлиса-Хиллмана (аза-МВН) широко используются для получения функционализированных производных циклопентенонов [12, 136].

В асимметрических реакциях МВН/аза-МВН используются хиральные катализаторы или субстраты для получения продуктов с высокой энантиоселективностью. Структура и природа хирального катализатора, субстратов, реакционная среда, температура, соотношение реагентов и катализатора влияют на скорость реакции, конверсию, выход продукта и энантиоселективность. Энантиоселективность и скорость реакции можно регулировать путем повышения нуклеофильности реагента и использования лигандов или комплексов, являющихся донорами протона [137].

В литературе опубликовано значительное количество работ по функционализации циклопентенона **130** по реакции МВН/аза-МВН [3, 12, 136-138], наиболее удачным примером по выходам и энантиоселективности является работа Connell и его сотр. [139]. Авторы проверили несколько катализаторов

асимметричной реакции МВН циклопентенона **130** с *транс*-коричным альдегидом **131**. К ним относятся стандартные нуклеофильные катализаторы, такие как хиральные катализаторы TMEDA, (-)-цинхонин, (-)-тетрамизол, (-)-НВТМ, производные тиомочевины, а также различные кислоты Льюиса, такие как MgI_2 , $NiCl_2$, $SnCl_4$, $LiCl$, $Cu(OTf)_2$, $Zn(OTf)_2$ и $LiClO_4$. Однако эти катализаторы не дали положительных результатов. Использование менее нуклеофильного плоского хирального катализатора (+)-**132** (10 мол. %) в присутствии MgI_2 в *i*-PrOH при -20 °C позволил получить продукты **133** с выходом 54-96% и энантиоселективностью 53-98% *ee* (Схема 1.33). Наилучшие результаты были получены с 1-нафтилальдегидом, *транс*-коричным альдегидом и богатым электронами *n*-метоксибензальдегидом. Алифатические альдегиды **131** обеспечивают приемлемые выходы и умеренную энантиоселективность.

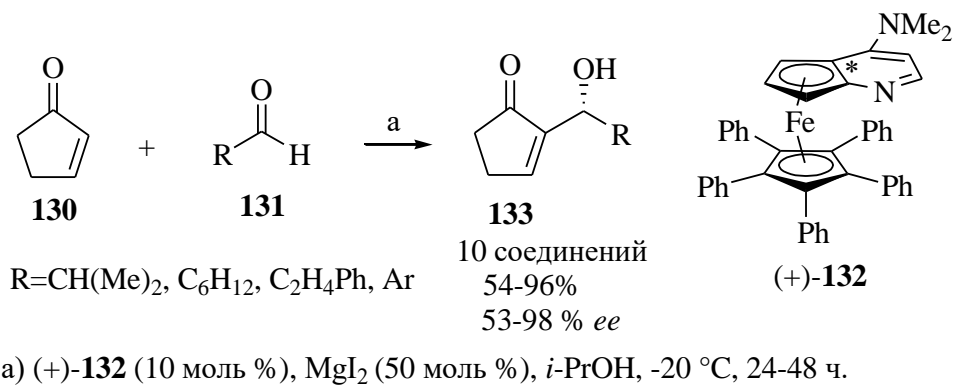


Схема 1.33

1.2.5.2 Реакции окисления

Хиральные гидроксициклопентеноны незаменимы в полном синтезе нуклеозидов, противоопухолевых препаратов, антибиотика пентомицина и его производных, некоторых природных соединений с различными биологическими свойствами [2-4, 140]. Стереохимия гидроксильной группы имеет первостепенное значение в этих структурах, поскольку биологическая активность часто сильно зависит от ее ориентации.

Хиральные оксазиридины, оптически активные окислители, были разработаны для реагент-контролируемого асимметричного окисления

прохиральных алкенов, сульфидов и енолятов [141]. Теоретические и экспериментальные исследования предполагают механизм S_N2 -типа для реакции переноса кислорода от *N*-сульфонилксазиридинов к нуклеофилам [142].

Так, асимметрическое окисление *Na*-енолята α -кетоефира **134** с помощью оксазиридинов **135a-c** дает келлманианон **136**, антибактериальный агент, выделенный из морских водорослей (Схема 1.34) [143]. Значения *ee*, по-видимому, зависят от природы *para*-заместителя в экзо-бензилоксазиридинах **135a-c**, хотя бензольное кольцо *trans*-ориентировано по отношению к пятичленному циклу и разделено пятью связями.

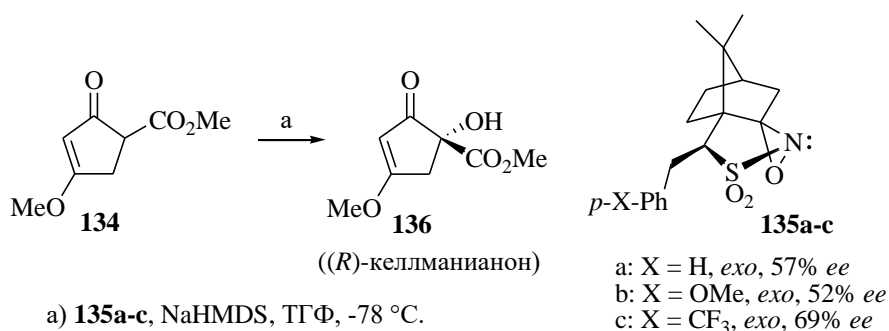
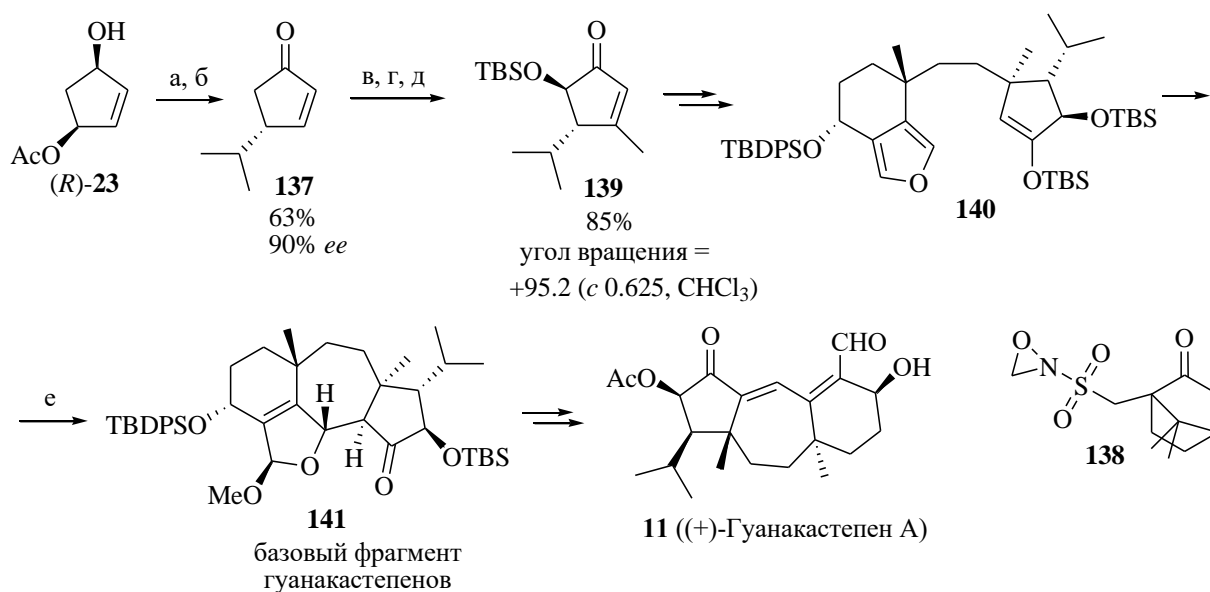


Схема 1.34

Hughes и его коллеги сообщили об асимметричном варианте полного синтеза Гуанакастепена А **11**, обладающего антибиотической активностью, в котором использовали различные типы реакций окисления (Схема 1.35) [144]. Энантиомерно чистый спирт *R*-**23** сначала окислили по Сверну до енона, последующим сопряженным присоединением и элиминированием превратили в циклопентенон **137**. За этим последовало еще одно сопряженное присоединение и окисление Сайгуза с Pd(OAc)₂. С целью получения α -гидроксикетона карбонильное соединение **137** превращали в енолят лития, и его ввели в реакцию с оксазиридином **138** на основе камфоры, далее полученный спирт силилировали и получали функционализированный циклопентенон **139**. Диастереоселективность этого процесса контролировалась субстратом, и отмечено, что оба энантиомера оксазиридина приводят к *trans*-диастереомеру. Далее из **139** в девять стадий синтезировали **140**, который подвергали анодному

окислению с использованием сетчатого стеклогуглеродного анода и платинового катода, при этом продукт **141** получили в виде единственного диастереомера с хорошим выходом (70%).



а) (COCl)₂, ДМСО, Et₃N, CH₂Cl₂, -78 °С; б) *i*-PrMgBr, CuBr·Me₂S, HMPA, TMSCl, ТГФ, -78 °С → -40 °С, CSA, H₂O, CH₂Cl₂, Δ; в) Me₂CuLi, TMSCl, Et₂O, -40 °С, Pd(OAc)₂, MeCN, rt, 70%; г) LDA, ТГФ, -78 °С, **138**, -30 °С; д) TBSCl, Im, ДМФА, rt, 93%; е) RVC анод (0.2 mA), 2,6-лутидин, LiClO₄, 20% MeOH в CH₂Cl₂, rt, 17 ч, 70%.

Схема 1.35

1.2.5.3 Органокатализируемые реакции Михаэля циклических β-кетозэфиров

Циклические *трет*-бутил-β-кетозэферы **142а–д** (Рисунок 1.3) используются как акцепторы в ряде асимметричных превращений для получения высокоэнантиочистых образцов биологически важных производных циклопентенона [3].

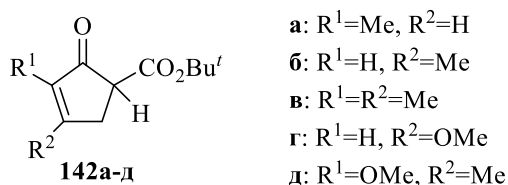


Рисунок 1.3 – Циклические β-кетозэферы **142а–д**

Производные бисфосфоната применяются для лечения некоторых заболеваний костей, таких как болезнь Педжета, миелома, метастазы костей и остеопороз [145], а также некоторых детских заболеваний [146]. Jørgensen и сотр.

[147] разработали асимметричное сопряженное присоединение циклических β -кетозэфиров **142а,г,д** к этилиденбисфосфонату **144**. Концентрация 0.1 М в толуоле оказалась оптимальной в плане энантиоселективности и скорости реакции. Эти оптически активные геминальные бисфосфонаты **142а,г,д**, содержащие полностью замещенный четвертичный углеродный атом, получены с высокими выходами и энантиоселективностью до 99% *ee* (Схема 1.36).

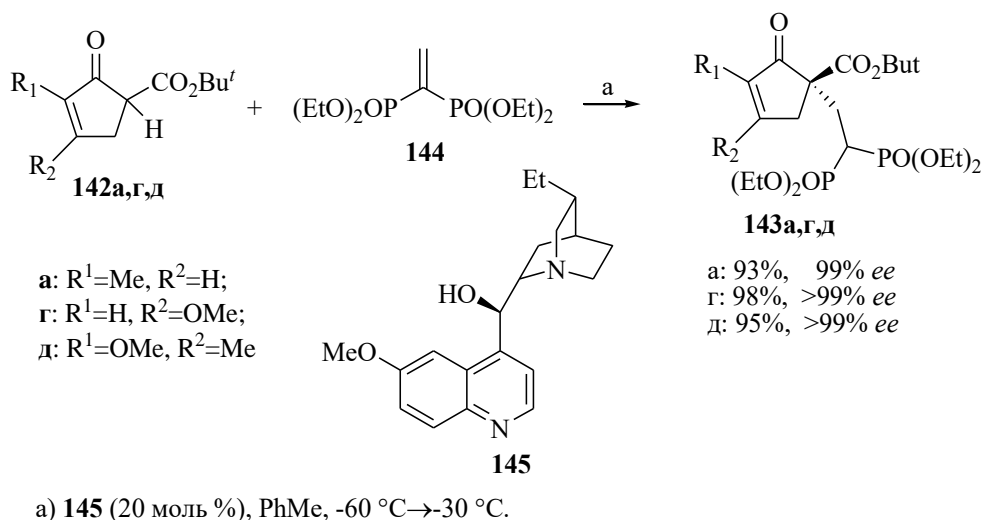


Схема 1.36

1.2.5.4 Катализируемая переходными металлами энантиоселективная функционализация циклопентеноновых β -кетозэфиров

С целью получения энантиомерно чистых производных циклопентенона Gade и его коллеги изучили катализируемые переходными металлами реакции алкилирования [148], трифторметилирования [149], трифторметилтиолирования [150], азидирования [151] β -кетозэфиров **142а-д**.

Для трифторметилтиолирования β -кетозэфиров **142а-г** авторы [150] использовали комплекс Cu с **146** и реагент гипервалентного иода **147** в качестве источника SCF₃ (Схема 1.37). α -Замещенные SCF₃- β -кетозэфиры 2-циклопентенонов **148а-г** получены с высокой энантиоселективностью и высокими выходами. Полученные соединения имеют хорошую перспективу применения в разработке лекарственных средств, благодаря наличию

липофильного и фармакологически важного электроотрицательного заместителя CF_3 .

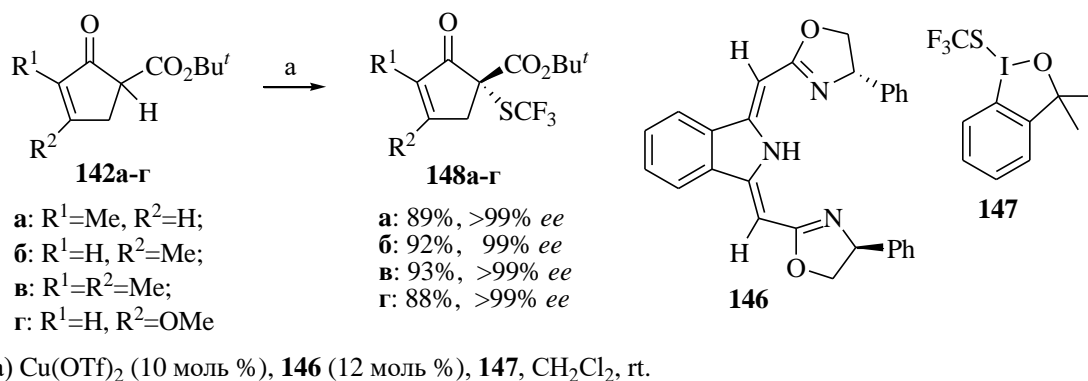


Схема 1.37

Ruering и сотр. [152] использовали в качестве электрофильного источника SCF_3 *N*-трифторметилтиофаламид Мунавали **149** и в качестве асимметрического катализатора хинидин **150** для трифторметилсульфенилирования производных циклопентенона – *tert*-бутиловых β -кетоефиров **142a,б,г** (Схема 1.38). Эти условия реакции приводили к продуктам **151a,б,г** с (*S*)-конфигурацией с умеренными выходами и очень хорошей энантиоселективностью.

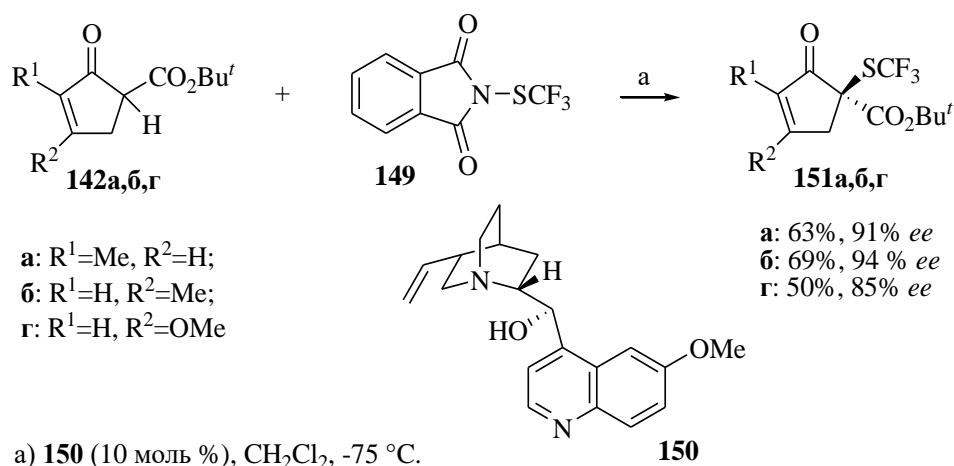


Схема 1.38

1.2.5.5 Асимметрическая формальная реакция [5+3]-циклоприсоединения

В 2014 году Chen и др. [153] сообщили о новой каскадно-асимметрической формальной реакции [5+3] циклоприсоединения, основанной на диенамин-диенамин каталитическом пути образования β -замещенных 2-циклопентенонов

152 (Схема 1.39). Процесс включал домино типа α' -региоселективное присоединение Михаэля и α,γ -региоселективную реакцию Манниха. Реакции [5+3]-циклоприсоединения 2-циклопентенонов **153** к 3-винил-1,2-бензоизотиазол-1,1-диоксидам **154** протекали в CHCl_3 в присутствии катализаторов 9-амино-9-дезоксипихидина (**155** или **156**) и 5-нитросалициловой кислоты **157**, приводя к продуктам **152** с превосходной энантиоселективностью (97–99% *ee*) и хорошими выходами.

Изучена биологическая активность синтезированных соединений, получены перспективные результаты по противораковой активности в отношении некоторых линий раковых клеток.

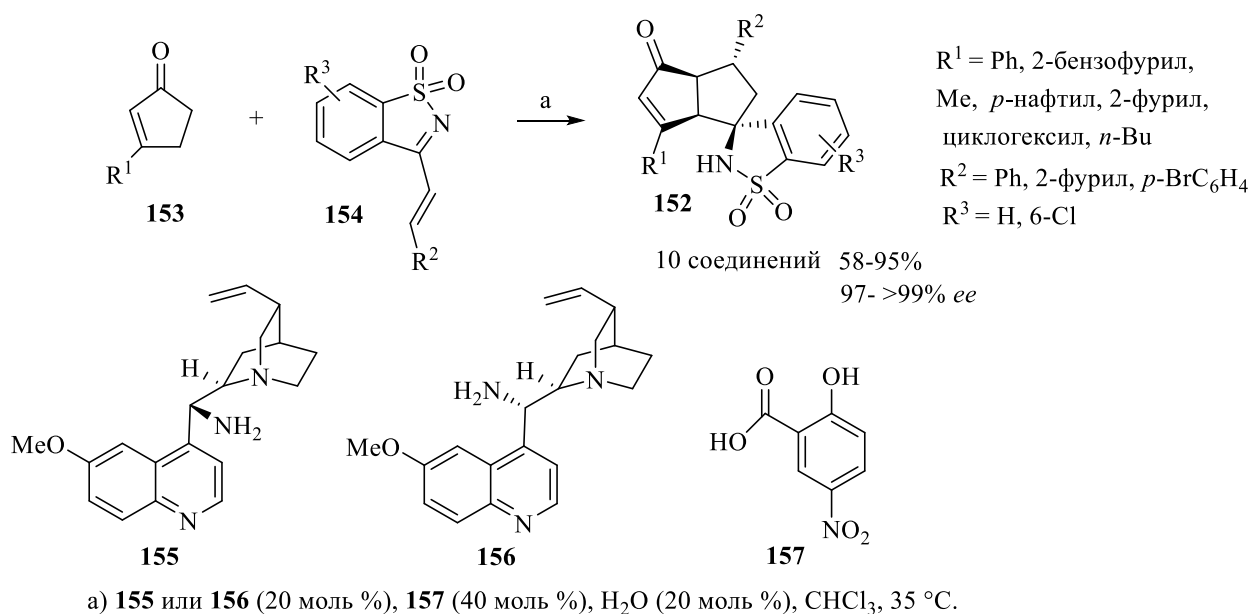


Схема 1.39

1.2.5.6 Асимметрические альдольные реакции

В 2011 году Blanchet и сотр. [34] сообщили о первой прямой альдольной реакции, катализируемой кислотой Бренстеда с использованием хирального BINOL-производного фосфорной кислоты (*R*)-**158**, приготовленного самими авторами. Прямая региоселективная альдольная реакция енона **130** с альдегидом **159** в оптимизированных условиях представлена на схеме 1.40.

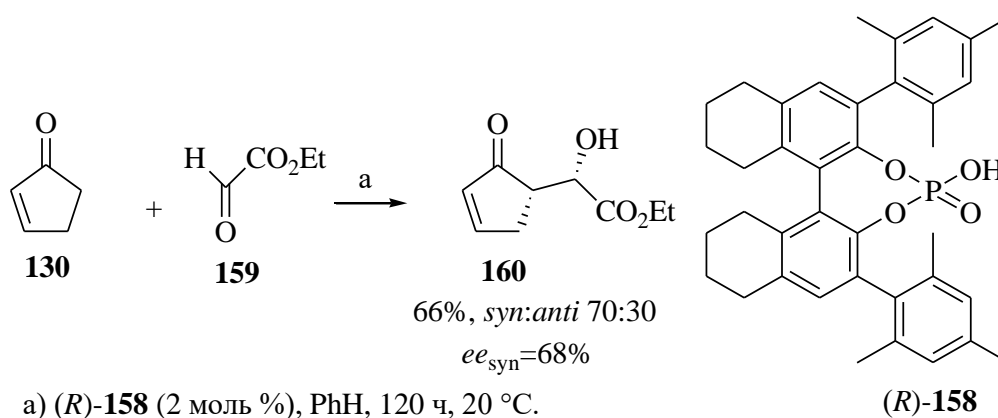


Схема 1.40

Аналогичное региоселективное прямое альдольное сочетание цикlopентенoна **130** с использованием хирального (бис-оксазолинилфенил) родиевого катализатора [Rh(Phenbox)] изучена Nishiyama [154].

В 2015 году Arisetti и Reiser [9] продемонстрировали синтез энантиочистых 4-алкил-5-(1'-гидроксиалкил) замещенных 2-циклопентенонов **161** на основе 4-*O*-вос-циклопент-2-енона (*R*)-**4** (Схема 1.41). Заместитель OR при C^4 осуществляет не только 1,2-, но и 1,4-стереоконтроль с отличной селективностью в каскаде нуклеофильного присоединения/альдольной реакции/элиминирования.

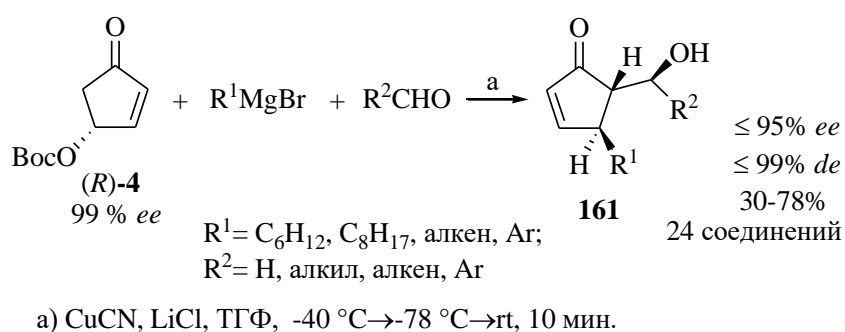


Схема 1.41

Разработанная методология была применена для быстрого синтеза аналогов простагландинов **163**, **164** (TEI-9826), обладающих противоопухолевой активностью, а также соединения **168** – базового фрагмента псевдогваянолидов **169**, **170** и других [155] (схемы 1.42-1.43).

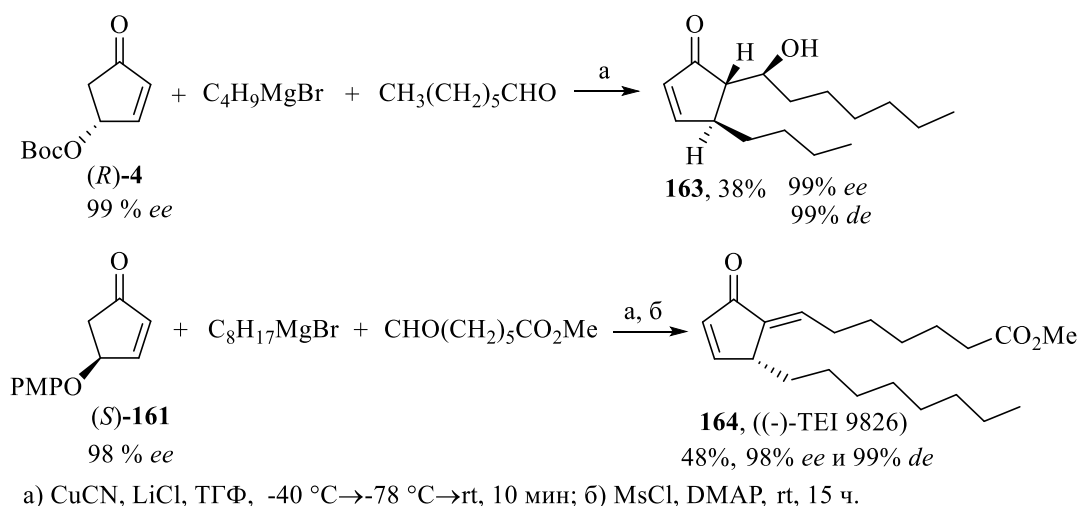


Схема 1.42

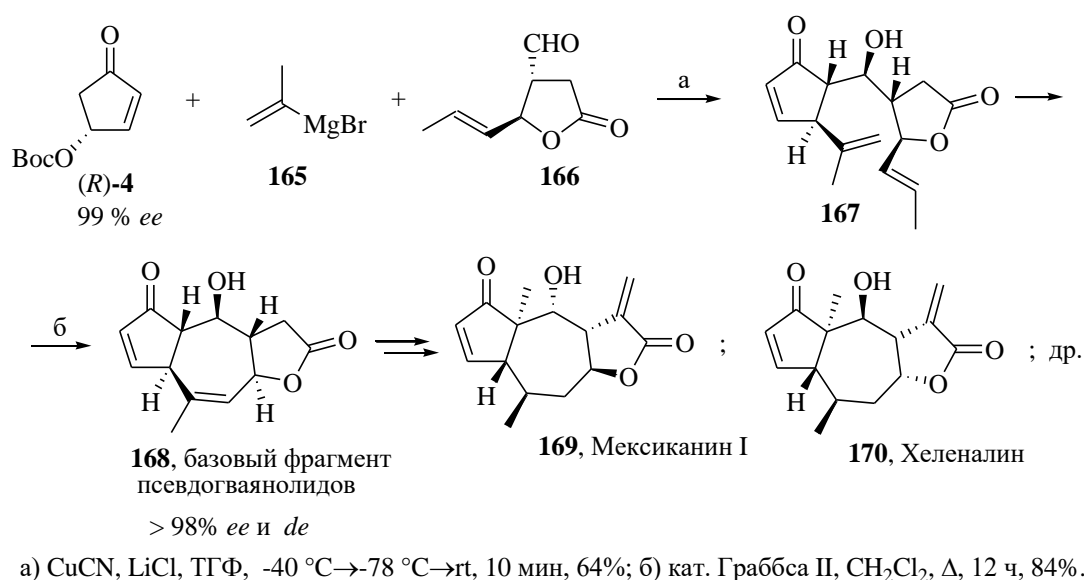


Схема 1.43

Хиральные циклопент-2-еноны $(R)\text{-4}$ и $(S)\text{-162}$ получены кинетическим расщеплением рацемического **4**, используя методологию Trost [55] (Схема 1.2 (з)).

1.3 Использование хиральных природных соединений

Синтетические подходы, основанные на функционализации и (или трансформации) доступных хиральных молекул, являются наиболее популярными в синтезе библиотеки оптически чистых целевых соединений. Наряду с расщеплением энантиомеров и асимметричным синтезом эта область широко исследована и продолжает вызывать интерес. В данном разделе основное

внимание будет уделено превращениям хиральных источников, таких как углеводы, хиральные гидроксикислоты, лактоны и другие природные соединения, в циклопентеноны.

1.3.1 Карбоциклизация углеводов

Карбоциклизация мономерных сахаров является приемлемым и удобным способом получения оптически чистых циклопентеноновых блок-синтонов [4, 156, 157] для циклопентаноидов и др. Существуют различные варианты формирования циклопентенонового фрагмента с необходимыми хиральными центрами из углеводов.

1.3.1.1 Карбанионная циклизация

Формирование цикла в реакциях этого типа в качестве ключевой стадии включает внутримолекулярную нуклеофильную атаку карбонильной группы простыми енолятами [158], карбанионами, стабилизированными β -кетофосфонатами [159-163], нитро- и карбонильной группами [157, 164].

Примером использования енолятов в синтезе циклопентенонов является работа группы Gholar и сотр. [158]. В 2022 году ими осуществлен стереоселективный полный синтез противогрибкового циклопентенона (-)-гигрофорона A¹² **171** из D-рибозы **172**. Ключевой стадией синтеза является иницируемая основанием диастереоселективная внутримолекулярная альдольная реакция **173** с образованием β -гидроксикетона **174** с тремя смежными хиральными центрами (Схема 1.44). Образование единственного диастереомера β -гидроксикетона **174** происходит в результате подхода альдегидной группы к еноляту со стерически менее затрудненной *Si* стороны предшественника. Фенилселенирование **174** с использованием NaH, фенилселенил бромида с последующим окислительным отщеплением фенилселенильного фрагмента с перекисью водорода дает циклопентенон **175**.

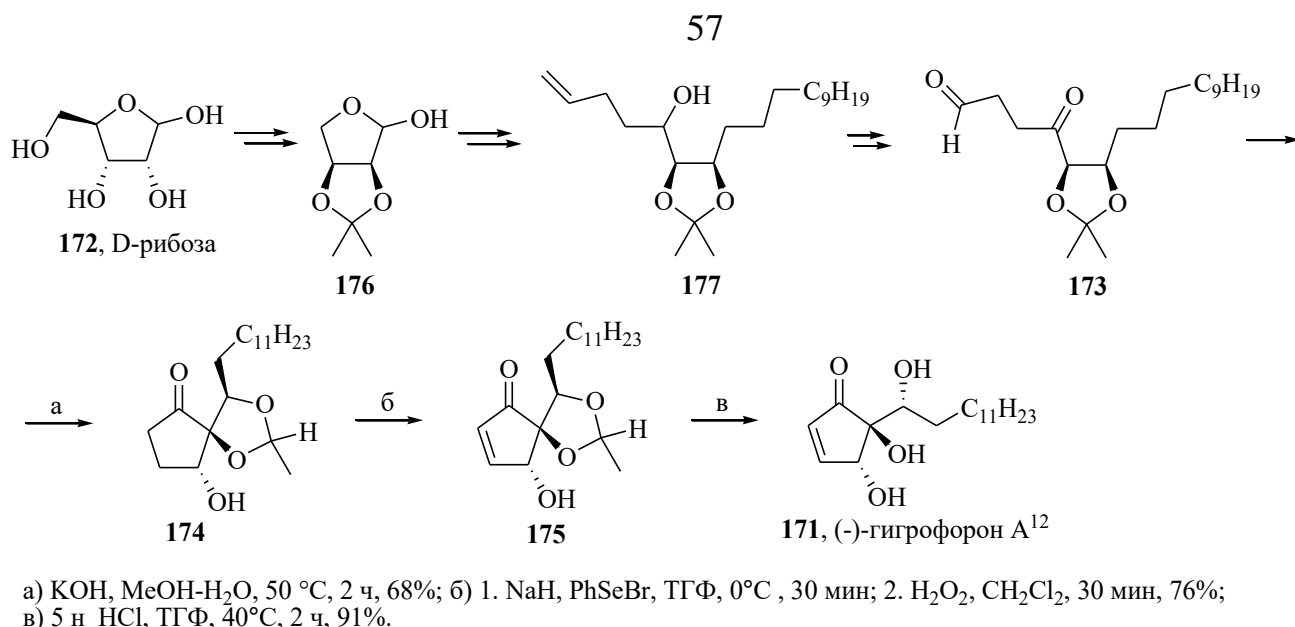


Схема 1.44

Реакции, включающие внутримолекулярную альдольную циклизацию карбанионов β -кетофосфонатов с карбонильными группами, успешно использованы в энантиоселективном синтезе цикlopентеноновых производных **178а-д**, **179а-в**. Примечательно, что во всех случаях, циклизация промежуточных соединений происходит через структуры типа **180а-д** и **181а-в** (Схема 1.45) [159-163].

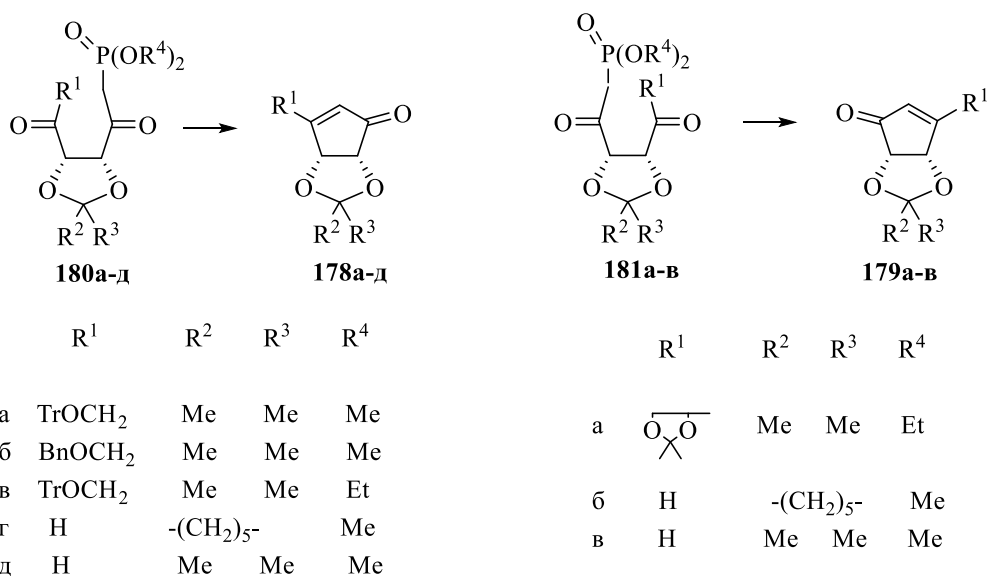


Схема 1.45

Эффективный вариант использования фосфонатов в синтезе цикlopентеноновых производных продемонстрировано превращением

D-рибонолактона **182** в хиральный циклопентенон **178г** [163] (Схема 1.46). Обработка ацетала **183** диметил метилфосфонатом лития приводит к альдегиду **180г**, который в результате спонтанной альдольной циклизации превращается в енон **178г**. Общий выход продукта **178г** из рибонолактона **182** составил 65%.

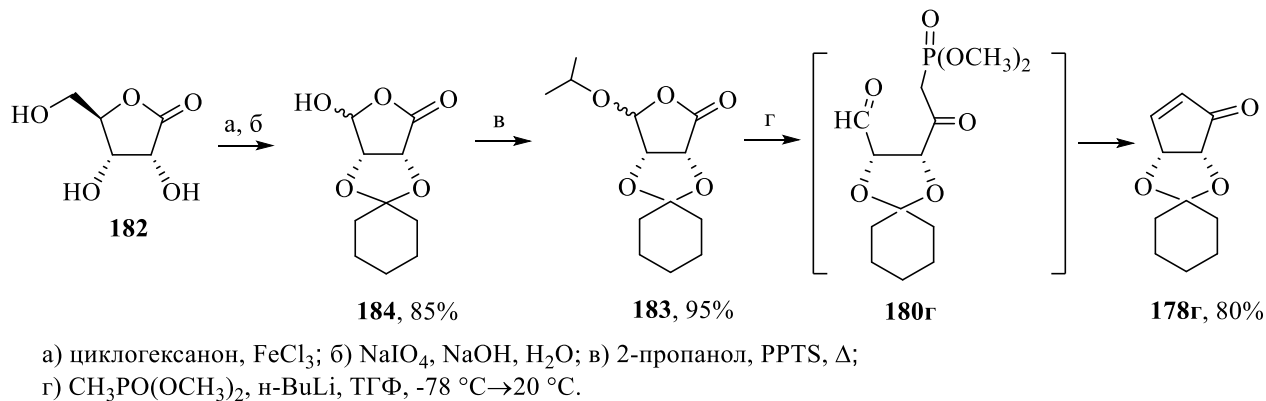


Схема 1.46

1.3.1.2 Изоксалидиновый подход

Один из подходов к циклопентанонам основан на внутримолекулярном циклоприсоединении соответствующего нитрона по двойной связи. Этот подход использован для получения циклопентенон α -аминов **178д** и **179в**, а также в полном синтезе пентеномицина **185** и неплаоцина А **186** [165]. Ретросинтетический анализ показывает, что синтез указанных соединений включает 3 ключевых стадии: 1) получение циклопентенон α -аминов **187** из **188** окислительным элиминированием аммониевых солей; 2) восстановительное расщепление *N-O* связи бициклических изоксалидинов **189**; 3) внутримолекулярное циклоприсоединение нитронов, полученных из соответствующим образом функционализированных γ -ненасыщенных альдегидов **190** (Схема 1.47).

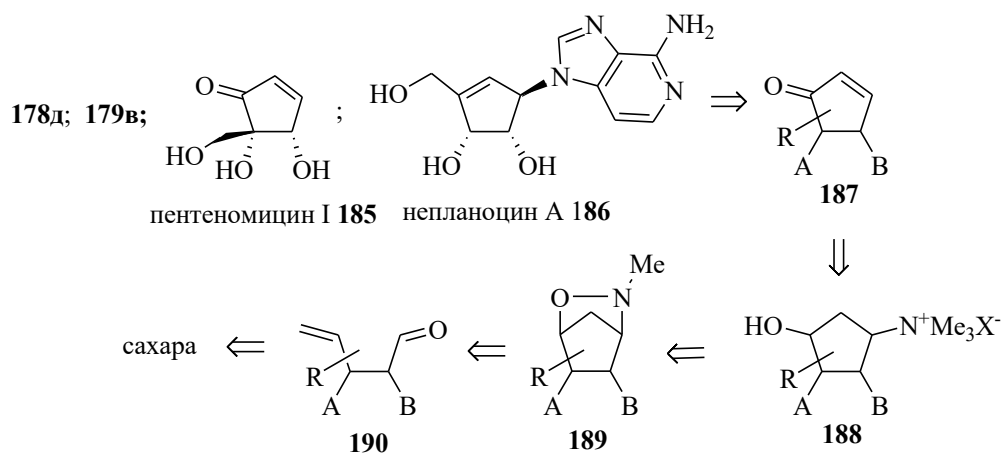


Схема 1.47

Так, в синтезе пентеномицина I **185** [166], для получения необходимого ненасыщенного альдегида **191** в качестве исходного соединения использовали ацетонид **175**. Обработкой последнего формальдегидом в присутствии K_2CO_3 был сформирован четвертичный хиральный центр с гидроксиметильной группой необходимой конфигурации. Селективная блокировка этого диола тритильной защитной группой привела к соединению **192**. Олефинирование ацетала **192** по Виттигу метилентрифенилфосфораном и последующее окисление по Сверну дали желаемый ненасыщенный альдегид **191**. Конденсацией последнего с $MeNHON$ в хлорбензоле с хорошим общим выходом были получены изомерные бициклические оксазины **194** и **195** в соотношении 8:1. Восстановительное расщепление $N-O$ связи Zn в Et_2O в присутствии уксусной кислоты приводило к желаемому амину **196** с выходом 90%. Последний был трансформирован в **197** через его тозилат **198** путем окисления/элиминирования с помощью PDC (Схема 1.48).

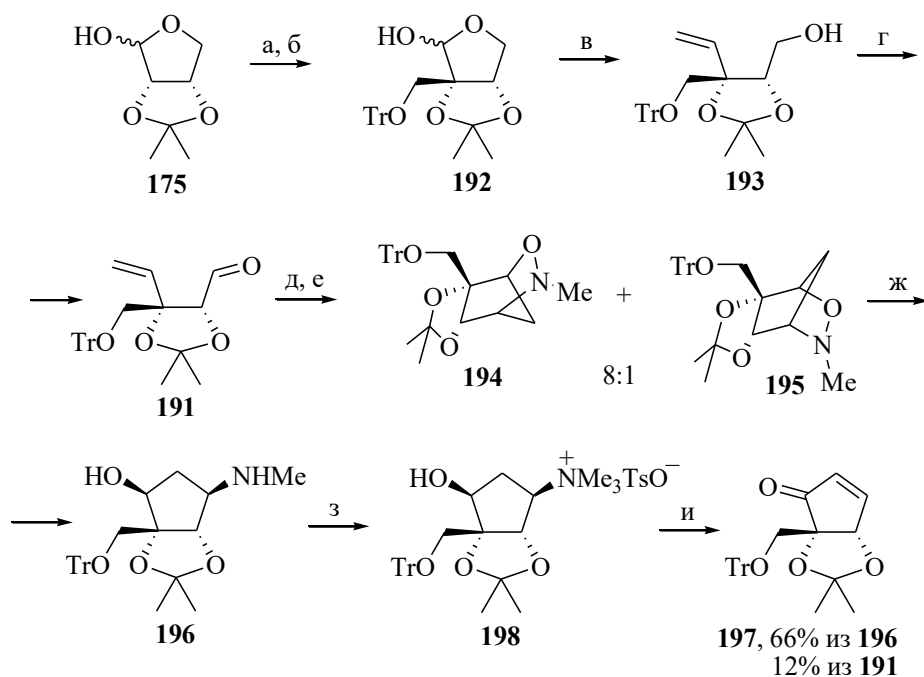
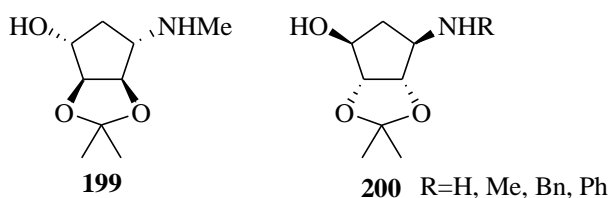


Схема 1.48

Позже авторы усовершенствовали стадию получения **194**, **195**, применив гидросиламин, связанный с полимером, при этом выход циклопентенона **197** на пять стадий составил 16% [167].

Аналогичным путем синтезированы хиральные циклопентеноны **178д** и **179в** из аминокислот **199** [165] и **200** [168] соответственно (Рисунок 1.4). Так, необходимый для синтеза соединения **199** альдегид получили из D-арабинозы, а для соединения **200** - из D-рибозы.

Рисунок 1.4 – Аминокислоты **199**, **200**

1.3.1.3 Реакции метатезисного циклозамыкания

В последние 20 лет необыкновенную популярность у синтетиков приобрела реакция метатезиса олефинов с использованием комплексов на основе

рутениевых катализаторов Граббса **201-203** [169, 170] (Рисунок 1.5), позволяющая с большой эффективностью получать 5-8-членные циклы [4, 170-172].

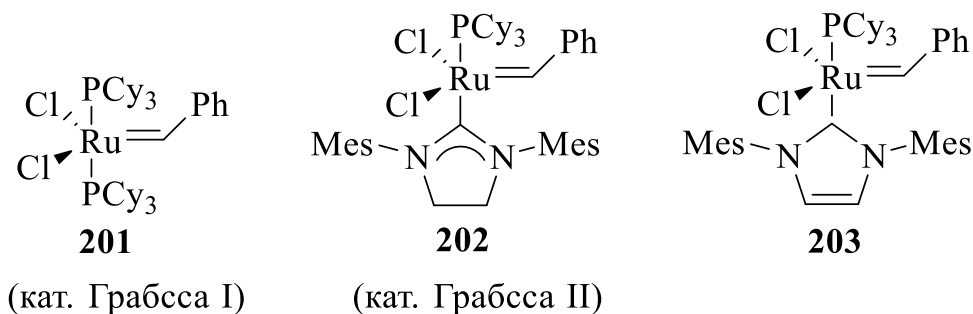


Рисунок 1.5 – Катализаторы Граббса **201-203**

Несмотря на то, что известен широкий круг методов получения 5-членных циклов из сахаров, метод с использованием катализаторов Граббса имеет ряд преимуществ: легкость и простота получения исходных субстратов и проведения реакции, высокая скорость реакции, толерантность ко многим функциональным группам и хорошие выходы конечных продуктов способствовали интенсивному применению этой реакции в органическом синтезе, в частности, в тандемных реакциях при получении моно- и полициклических природных соединений.

Ярким примером использования данного подхода является высокоэффективный синтез защищенных циклопентенонов **178а,б,д**, **204а-в**, **179в**, ключевых блок-синтонов при получении карбануклеозидов и их аналогов [4, 173], протаноидов [1, 44] и других функционализированных циклопентанов [2].

Циклопентеноны **178а,б,д**, **204а-в**, **179в** в этом подходе получают исходя из диенов **205а-е**, **206а-г**, синтезированных с использованием реакций Виттига и Гриньяра (Схема 1.49) [4, 174, 175].

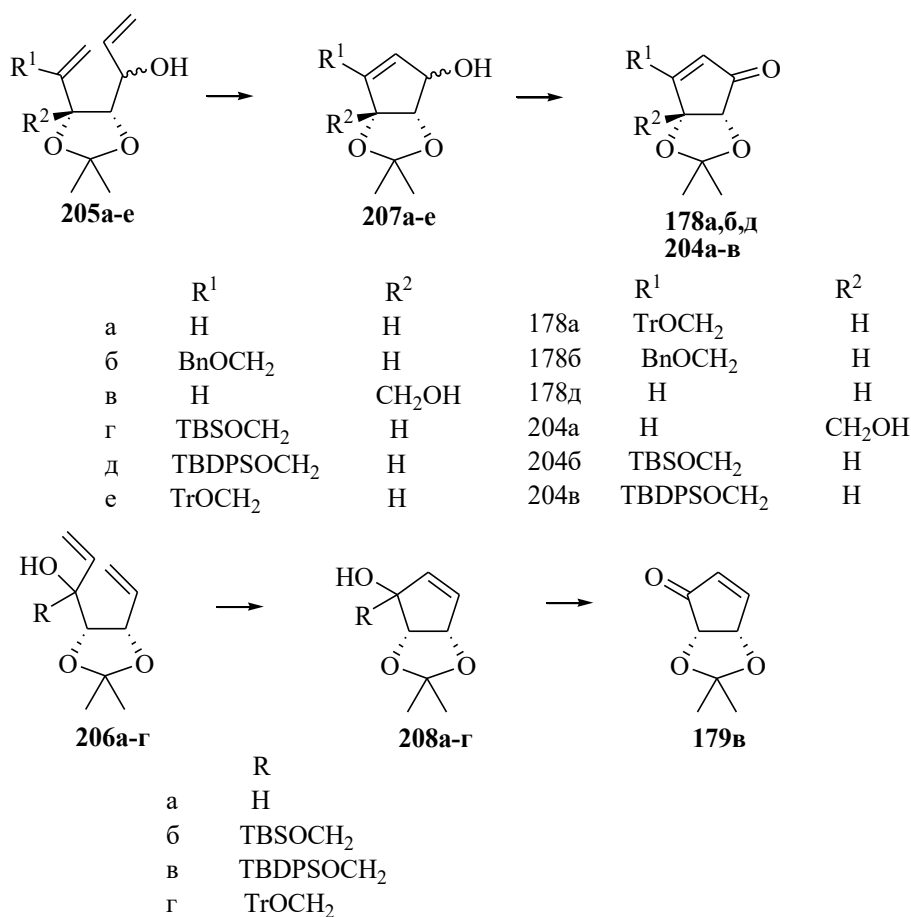
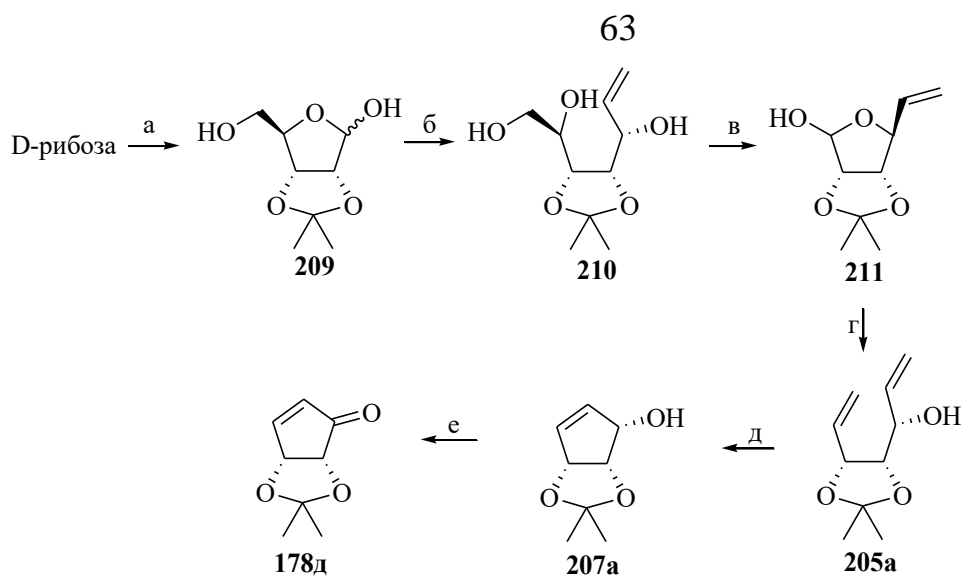


Схема 1.49

Так, взаимодействием ацетонида D-рибозы **209** с винилмагнийбромидом и дальнейшим окислительным расщеплением NaIO₄ получили лактол **211**, который олефинировали по Виттигу метилентрифенилфосфораном. RCM-реакцией полученного диена **205a** с использованием катализатора Граббса синтезировали аллиловый спирт **207a**, далее последний окислили MnO₂ в енон **178д**. В результате целевой циклопентенон **178д** был получен в шесть стадий с общим выходом 45% (Схема 1.50) [174].

Циклопентенон **179в** синтезирован из ацетонида **134** по аналогичной схеме 1.50 путем изменения в последовательности реакций Виттига и Гриньяра с выходом 38% [174].



а) Me_2CO , конц. H_2SO_4 , 20 °С, 2.5 ч (93%); б) $\text{CH}_2=\text{CHMgBr}$, ТГФ, -78°С→0 °С, 3 ч (81%); в) NaIO_4 , CH_2Cl_2 , H_2O , 0 °С→20 °С, 40 мин (85%); г) NaN , ДМСО, $\text{CH}_3^+\text{PPh}_3\text{Br}^-$, ТГФ, 0 °С→64 °С, 24 ч (88%); д) кат. Граббса, CHCl_3 , 20 °С, 3 ч (90%); е) MnO_2 , CH_2Cl_2 , 20 °С, 6 ч (89%).

Схема 1.50

Синтезы циклопентенонов **178а,б,д**, **179в**, **204г-д** из углеводов с использованием подхода RCM описаны в работах [4, 175].

Модифицированные формы цитрусового пектина обладают противораковыми свойствами. Однако их механизм действия, структуры, входящие в их состав, не были изучены. В 2016 году группа Michielsa [176] показала, что цитрусовый пектин, модифицированный термической обработкой проявлял цитотоксические эффекты в отношении раковых клеток и идентифицировала наличие цитотоксической молекулы в нем. Масс-спектрометрический анализ показал, что 4,5-дигидрокси-2-циклопентен-1-он **212** был одной из молекул, присутствующих в термообработанном пектине. Авторы синтезировали энантиоочищенный (4*R*,5*R*)-4,5-дигидрокси-2-циклопентен-1-он **212** и изучили его цитотоксическую активность. Результаты исследований показали, что **212** индуцирует аналогичный характер апоптотических признаков, как и модифицированный нагреванием пектин. Ключевой стадией синтеза **212** являлась внутримолекулярная циклизация с помощью катализатора Граббса II диена **205а**, полученного с использованием реакций Гриньяра из производного D-рибозы **213** (Схема 1.51).

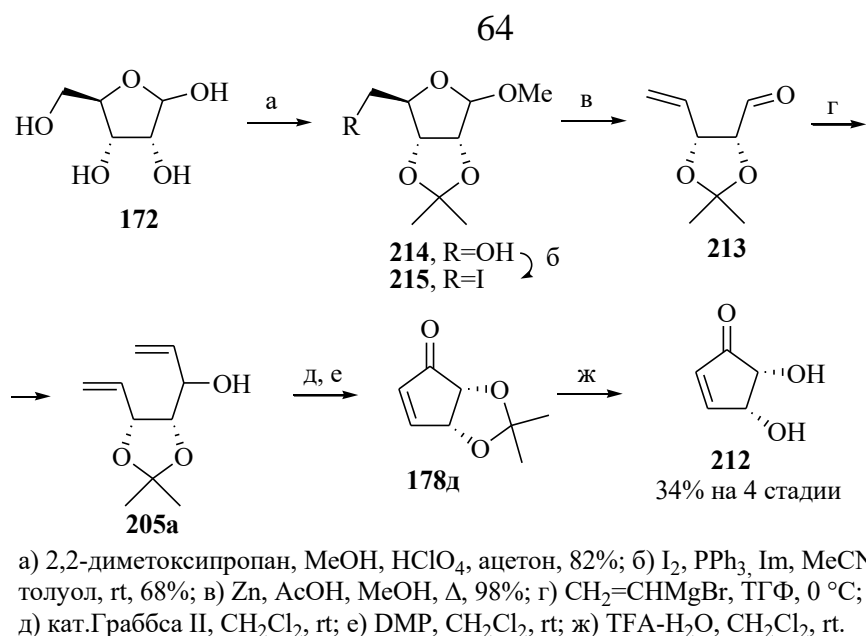


Схема 1.51

1.3.1.4 Подходы из рибанолактона и производных

В синтезе аналогов карбануклеозидов циклопентенон **216** получен из 2'-С-Ме-рибанолактона **217** с общим выходом 24% [177] (Схема 1.52). Вначале из лактона **217** синтезировали ацетонид, последующее окисление по Десс-Мартину приводило к альдегиду **218**. Последний превратили в силиленоловый эфир **219** обработкой TBSCl в MeCN-Et₃N. Реакция лактона **219** с бромметил трифенилфосфином в присутствии *t*-BuOK и BuLi дала целевой циклопентенон **216**.

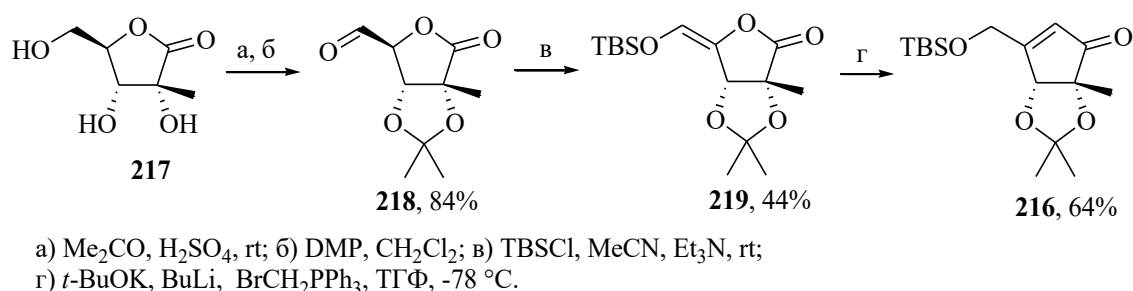
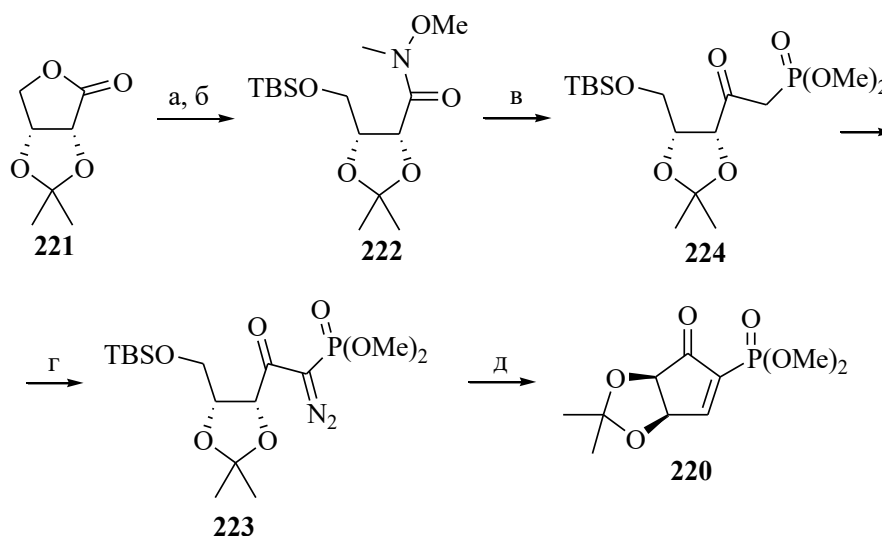


Схема 1.52

В 2019 году группа Lukasik [178] синтезировали новый (4*R*,5*R*)-4,5-*O*-изопропилиден-2-(диметоксифосфорил)циклопен-2-енон **220** в энантиомерно чистой форме в четыре стадии исходя из коммерчески доступного 2,3-*O*-изо-

пропилиден-D-эритронолактона **221**. Ключевыми этапами синтеза являются диастереоселективное раскрытие лактонного кольца **221**, ведущее в *one-pot* к ϵ -силилоксиамиду типа амида Вайнреба **222**, и образование циклопентенонового кольца **220** путем катализируемой родием карбеноидной циклизации соответствующего ϵ -силилокси- α -диазо- β -кетофосфоната **223** с последующим отщеплением *трет*-бутилдиметилсиланола (Схема 1.53).



а) $\text{MeO}(\text{Me})\text{NH}\cdot\text{HCl}$, AlMe_3 , ТГФ, 0 °С; б) TBSCl , Im , ТГФ, rt , 24 ч, 57%;
 в) $\text{MeP}(\text{O})(\text{OMe})_2$, $n\text{-BuLi}$, -78° С, 93%; г) TsN_3 , K_2CO_3 , MeCN , rt , 3 ч, 82%;
 д) $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, DCE , 65 °С, 2.5 ч, 56%.

Схема 1.53

Следует отметить, что попытка внутримолекулярной циклизации бромида **225** и мезилата **226**, полученных из лактона **221** привела к образованию производного циклопропана **227** (Схема 1.54).

По той же разработанной методике авторами была предпринята попытка получения циклопентенона **228** - аналога енона **220**, в котором *цис*-диольный фрагмент защищен в виде силиловых эфиров (Схема 1.54). Однако в аналогичных условиях реакции **229** не подвергался катализируемой родием карбеноидной циклизации, а длительное нагревание при повышенной температуре (выше 100 °С) приводило к образованию сложной смеси неидентифицируемых соединений. Низкая реакционная способность соединения **229** может быть связана с меньшей доступностью связи $\text{C}^5\text{-H}$ для внедрения карбеноида из-за стерического эффекта двух объемистых *трет*-бутилдиметилсилилокси групп.

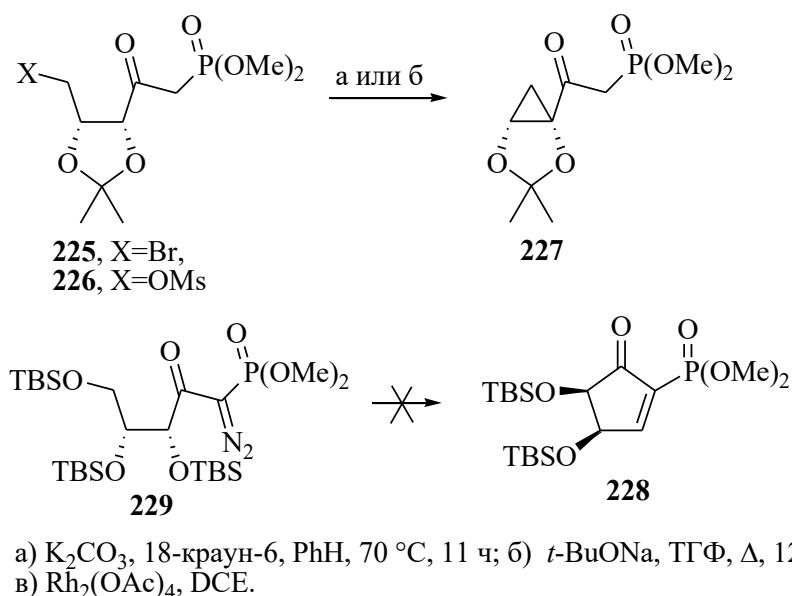
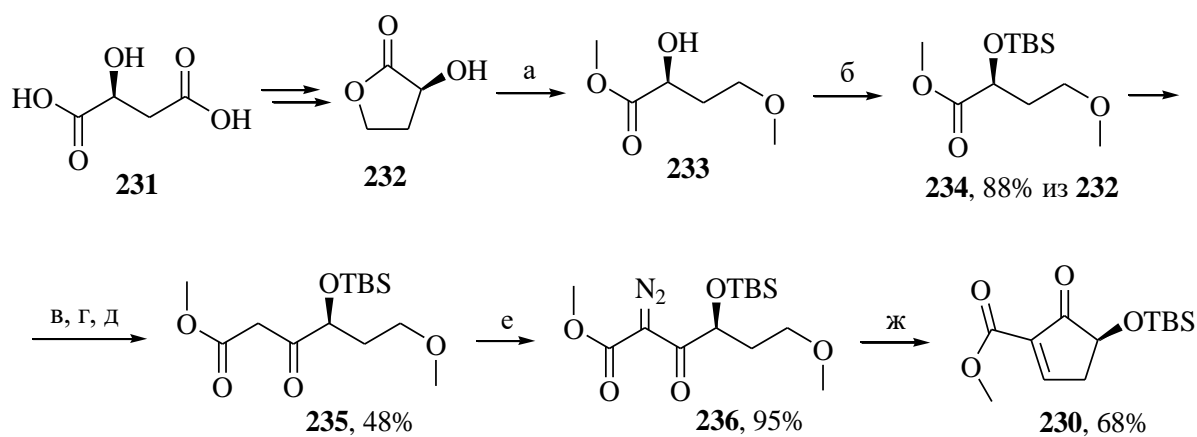


Схема 1.54

1.3.2 Другие хиральные природные соединения

Хиральные карбонильные соединения (и их производные) природного происхождения представляют собой еще один класс широко используемых исходных соединений в синтезе циклопентенонов в связи с их широкой доступностью, обычно в обеих энантиомерных формах.

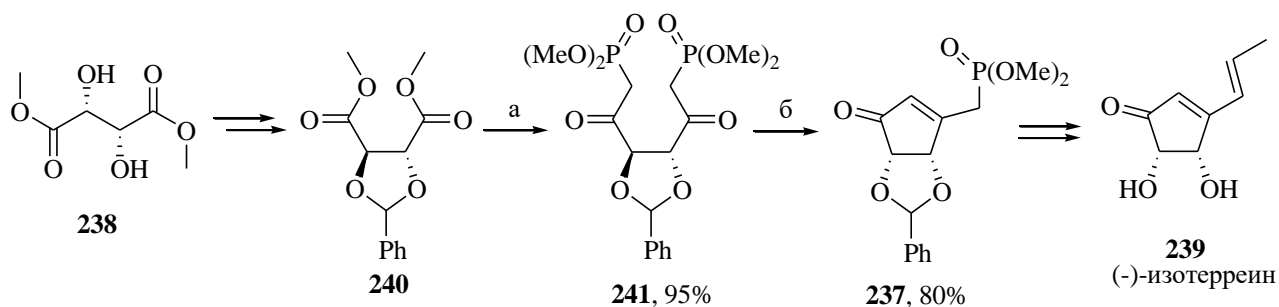
Так, хиральный карбометоксициклопентенон **230** для А-кольца 1 α ,25-дигидроксивитамина D₃ получен Dauben и Lewis из (*S*)-яблочной кислоты **231** (схема 1.55) [179]. Метанолиз гидроксибутиролактона **232** с одновременной этерификацией и силильная защита гидроксигруппы привели к **234**. Гидролизом сложноэфирной группы **234** с последующей обработкой карбонилдиимидазолом (CDI), затем магниевой солью малонового полуэфира получили **235**. Реакция последнего с мезилазидом, внутримолекулярная циклизация с использованием ацетата родия привели к желаемому циклопентенону **230** с выходом 68%.



а) $(\text{MeO})_3\text{CH}$, H_2SO_4 , MeOH ; б) TBSCl , Im , DMF ; в) NaOH p-p, TГФ , MeOH ; г) CDI ; д) $\text{Mg}(\text{OOCCH}_2\text{CO}_2\text{Me})_2$; е) MsN_3 , Et_3N , MeCN ; ж) $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$, CH_2Cl_2 .

Схема 1.55

Оптически активный циклопентенон **237**, полученный из диметилового эфира *L*-винной кислоты **238** Mikolajczyk и Mitkina использовали как ключевой интермедиат в синтезе (-)-изотерреина **239** (Схема 1.56) [180]. Вначале гидроксильные группы **238** защитили, затем производное **240** обработали литий производным диметилметилфосфоната, далее полученный бис- β -кетофосфонат **241** подвергли к катализируемой основанием циклизации с получением циклопентенона **237**. При этом происходила инверсия конфигурации хирального диольного звена **241**, что может быть результатом изомеризации *транс*-изомера в *цис*- через енолят-анион, приводящей к более стабильному циклопентенону с *цис*-диольным фрагментом **237**.



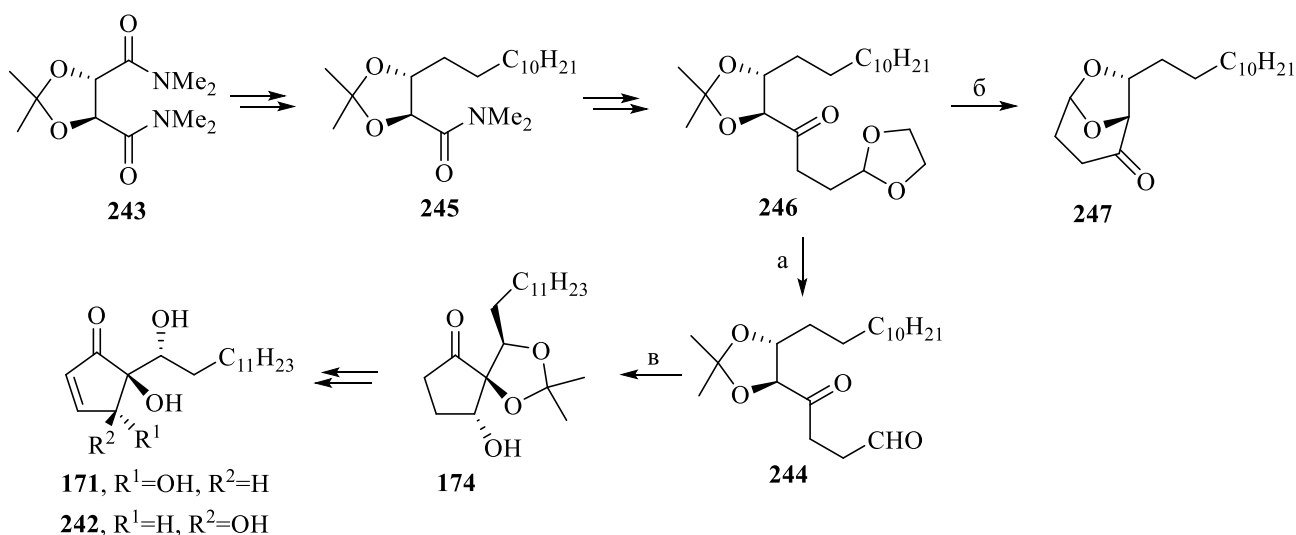
а) $n\text{-BuLi}$, $(\text{MeO})_2\text{POMe}$, TГФ , $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{rt}$; б) K_2CO_3 , 18-краун-6, PhH , $40\text{ }^\circ\text{C}$.

Схема 1.56

Позже этиловый и диметиловый эфиры L-винной кислоты использовались Mukai [181] и Hayashi [182] в качестве исходного материала в синтезе ряда оптически активных конденсированных бициклических циклопентенонов.

В 2021 году группой Gholap [183] осуществлен полный синтез противогрибковых циклопентенонов (-)-гигрофорона A¹² **171** и (+)-гигрофорона B¹² **242** из бис-диметиламида D-(-)-винной кислоты **243**. Ключевой стадией синтеза является диастереоселективная внутримолекулярная альдольная реакция **244**, протекающая в водном КОН с образованием β-гидроксикетона **174** с тремя смежными хиральными центрами. Разработанная схема синтеза проста в эксперименте, обладает высокой диастереоселективностью и подходит для получения нескольких аналогов гигрофоронов (Схема 1.57).

Следует отметить, что попытка селективного снятия диоксолановой группы **246** 0.5 эквивалентами молекулярного йода в ацетоне приводила к образованию бициклического ацетала **247** с выходом 73% в виде единственного продукта, а при использовании 0.05 эквивалентов молекулярного йода в реакции с **246** удалось получить желаемый кетоальдегид **244**.



а) 0.05 экв. I₂, ацетон; б) 0.5 экв. I₂, ацетон, 73%; в) КОН, MeOH-H₂O, 50 °С, 2 ч (73% из **246**).

Схема 1.57

Reddy и сотр. [184] сообщили о коротком и эффективном синтезе циклопентенона **248** из коммерчески доступного (-)-пантолактона **249**, что представляет собой стадию энантиоспецифического синтеза (-)-D-новиозы **250**.

Так, окисление по Сверну **251**, полученного в три стадии из пантолактона **249** и последующее присоединение винилмагнийбромида дали диен **252** с высоким выходом. Реакция последнего с использованием катализатора Граббса I приводила к производному циклопентена, окисление которого реагентом Джонса дало циклопентенон **248** (Схема 1.58).

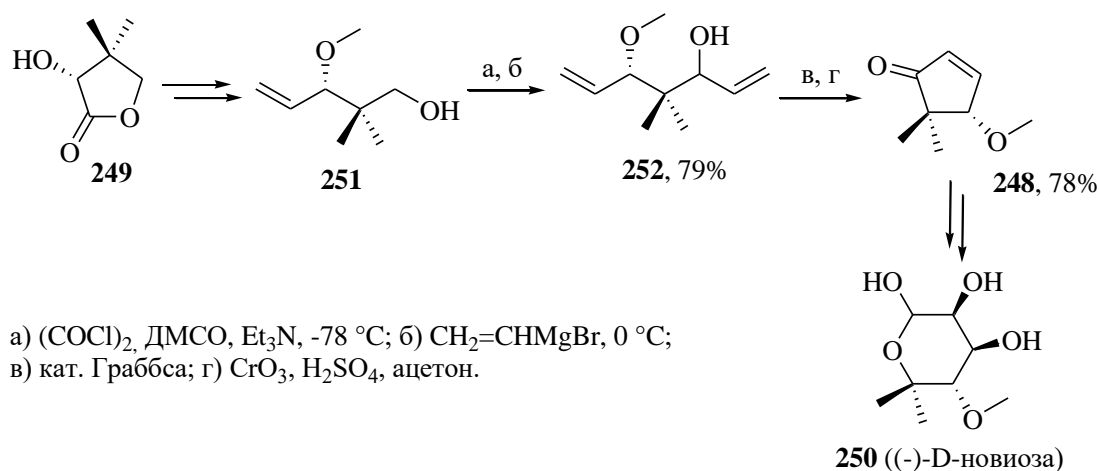
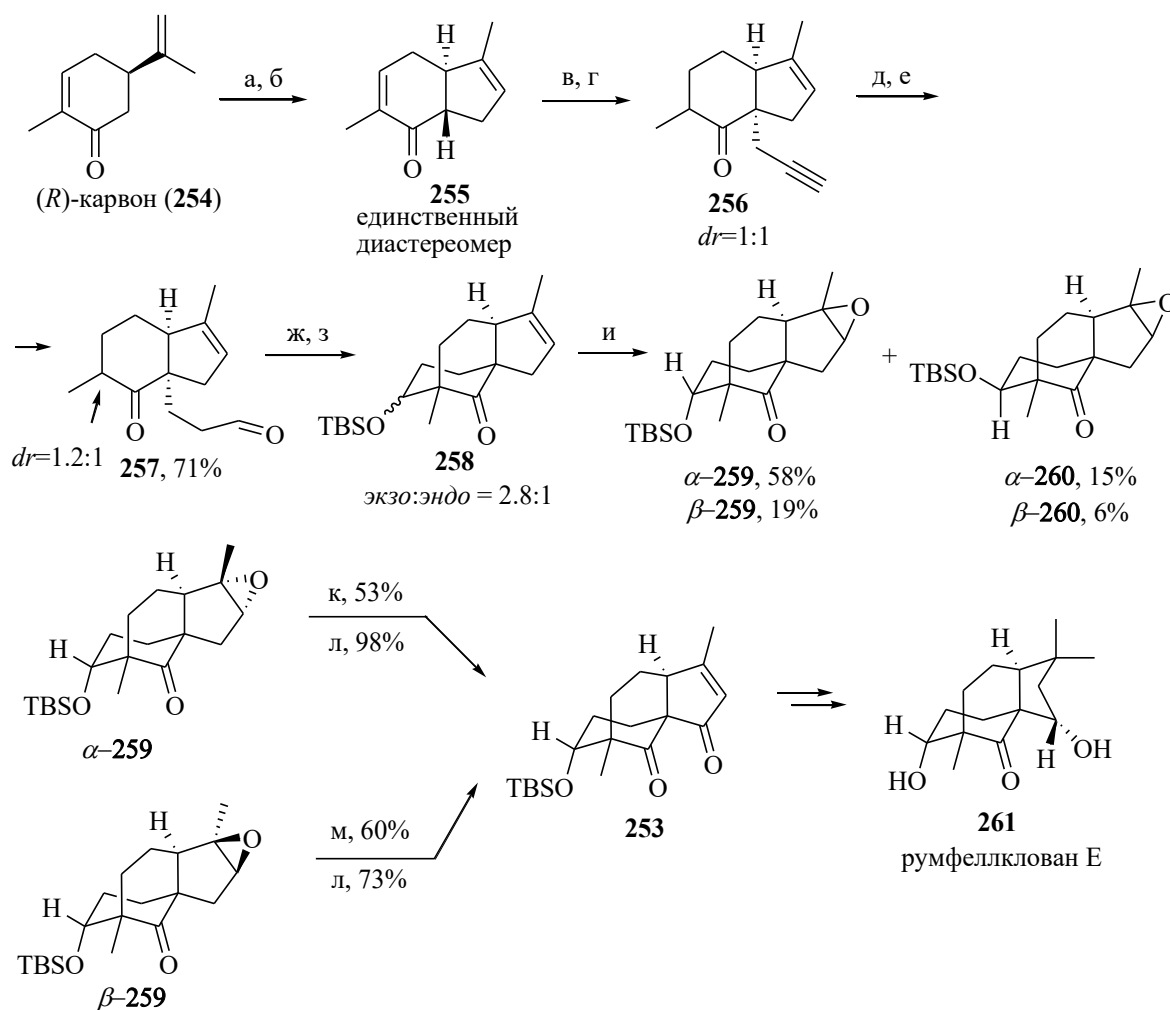


Схема 1.58

В 2022 году Iwabuchi и сотр. [185] разработали энантиоконтролируемый путь к циклопентенону **253** для синтеза высокофункционализированных терпеноидов исходя из (*R*)-карвона **254**.

Так, аллилирование (*R*)-карвона **254** аллилбромидом в присутствии НМРА и последующая циклизация α -аллилкарвона катализатором Граббса II в 1,2-дихлорэтане приводила к циклизованному продукту **255** в виде единственного диастереомера с высоким выходом. Соединение **255** обрабатывали пропаргилбромидом в присутствии гидроксида натрия в ТГФ и двойную связь циклогексенона селективно восстанавливали с получением бицикла **256**. Апробированы несколько методик превращения **256** в альдегид **257**, среди них Си-промотируемое борилирование терминального алкина **256** с последующим окислением оказалось эффективным методом получения альдегида **257** с высоким выходом. Последний **257** подвергали внутримолекулярной альдольной реакции с использованием DBU в толуоле, последующая защита полученного альдольного продукта с помощью TBSOTf при $-30\text{ }^\circ\text{C}$ дала соединение **258** с желаемым трицикло[6.3.1.0^{1,5}]додекановым каркасом в виде неразделимой экзо/эндо смеси в

соотношении 2.8:1. Попытка формирования енонового фрагмента **253** алильным окислением **258** не привела к успеху. Поэтому использовали «обходной» путь получения **253**. Эпоксидирование тризамещенного алкенового фрагмента **258** дало разделяемую смесь четырех диастереомеров α -, β -**259** и α -, β -**260**. Экзо-изомеры α -**259** и β -**259** были выделены в индивидуальном виде и трансформированы в соответствующие алиловые спирты. Окислением последних PDC синтезировали желаемый универсальный трицикл **253** для синтеза высокоокисигенированных терпеноидов клованового типа **261** (Схема 1.59).

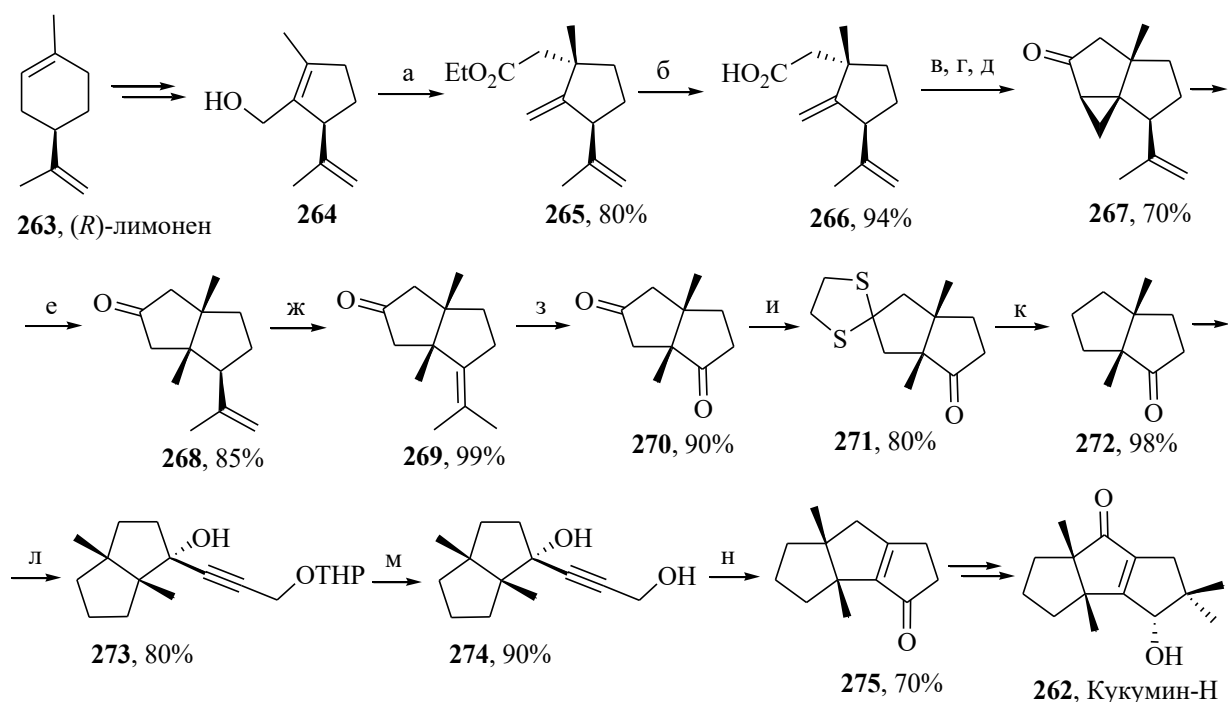


а) LDA, HMPA, аллилбромид, ТГФ, $-40\text{ }^\circ\text{C}$, 66%; б) кат. Граббса II, DCE, Δ , 98%; в) NaH, $\text{CH}\equiv\text{CCH}_2\text{Br}$, ТГФ, rt, 90%; г) Zn, KOH, MeOH- H_2O , Δ , 80%; д) CuCl, $\text{Cu}_3\text{P}\cdot\text{HBF}_4$, $t\text{-BuONa}$, B_2pin_2 , MeOH, толуол, rt; е) $\text{NaBO}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$, ТГФ- H_2O , rt; ж) DBU, толуол, $100\text{ }^\circ\text{C}$, 73%; з) TBSOTf, 2,6-лутидин, CH_2Cl_2 , $-30\text{ }^\circ\text{C}$, 98%; и) m -CPBA, CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$; к) $(\text{PhSe})_2$, NaBH_4 , $80\text{ }^\circ\text{C}$, H_2O_2 , $40\text{ }^\circ\text{C}$, EtOH, ТГФ; л) PDC, Celite, MS-4A, CH_2Cl_2 ; м) $(\text{PhSe})_2$, NaBH_4 , $80\text{ }^\circ\text{C}$, H_2O_2 , rt, EtOH, ТГФ.

Схема 1.59

Первый энантиоспецифичный полный синтез сесквитерпена кукумина-Н **262** осуществлен в 2011 году Srikrishna и Dethe [186] исходя из (R) -лимонена **263**. Термическая активация алилового спирта **264** триэтилортоацетатом в

присутствии каталитического количества пропионовой кислоты приводила к γ,δ -ненасыщенному эфиру **265**, последующий гидролиз сложноэфирной группы и последовательная обработка **266** оксалилхлоридом, diazometаном дали соответствующий diaзокетон. Сульфат меди и медь катализируемое разложение diaзокетона при облучении вольфрамовой лампой привело регио- и стереоспецифично к трициклическому кетону **267**, обладающему двумя новыми хиральными центрами (Схема 1.60). Последний превращали в дихинан **268** и изомеризовали в енон **269**. Озонолизом изопропилиденовой группы с последующей восстановительной обработкой и региоселективным деоксигенированием **270** через тиокеталь **271** получили бициклический кетон **272** с превосходным общим выходом. Последующая конденсация кетона **272** с $\text{LiC}\equiv\text{SCH}_2\text{OTHP}$ приводила к спирту **273**, снятие защитной группы и циклозамыкание избытком метансульфоновой кислоты и пятиокисью фосфора дали циклопентеноновое производное **275**. Далее из проследнего в 4 стадии синтезировали Кукумин-Н **262**.



а) $\text{MeC}(\text{OEt})_3$, EtCO_2H , $180\text{ }^\circ\text{C}$; б) NaOH , MeOH , 8 ч, Δ ; в) $(\text{COCl})_2$, PhH , 2 ч, Δ ; г) CH_2N_2 , Et_2O ; д) Cu-CuSO_4 , C_6H_{12} , 5 ч, Δ ; е) Li , NH_3 , ТГФ, $-33\text{ }^\circ\text{C}$, 15 мин; ж) *p*-TSA, CH_2Cl_2 , 2 дня; з) O_3 , CH_2Cl_2 , MeOH , $-70\text{ }^\circ\text{C}$, Me_2S ; и) $(\text{CH}_3\text{SH})_2$, $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$, PhH , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 40 мин; к) Ni , Ренея, EtOH , Δ , 30 мин; л) $\text{LiC}\equiv\text{SCH}_2\text{OTHP}$, ТГФ, 6 ч; м) PPTS , MeOH , 6 ч; н) MsOH , P_2O_5 , CH_2Cl_2 , 1 ч.

Схема 1.60

Синтезы циклопентеновых производных также осуществлены исходя из *L*-пролина [187], (*S*)-валинола [188], (+)-камфоры [189], α -сantonина [190-192], (*R*)-пулегона [193], *R*-карвона [194] и др. [3].

Заключение по литературному обзору

В обзоре рассмотрены методы получения хиральных циклопентенов из ахиральных (или рацемических) и хиральных исходных соединений.

Формирование циклопентенового фрагмента из ахиральных исходных молекул достигнуто асимметрическим синтезом, преимущественно реакцией Паусона-Ханда, циклизацией Назарова. Развитие химии катализаторов Au(I) сыграло заметную роль в разработке новых модификаций реакции Назарова, позволивших осуществить синтез 5-членных циклов. В последние годы стремительно развивается реакция аза-Пианкателли, с помощью которой удалось получить хиральные *транс*-замещенные 4-аминоциклопентеноны.

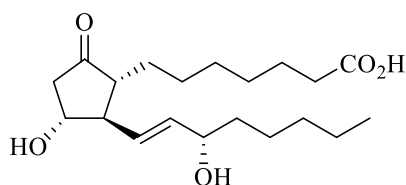
Выделение целевого энантиомера из рацемической смеси, полученной в результате «ахиральной» реакции, с применением методов оптического расщепления, оказывается более эффективным в случае, когда желаемая асимметрическая реакция дает низкие выход и/или энантиоселективность. Ферментативное расщепление является предпочтительным методом из-за высокой энантиоселективности, более мягких условий реакции и меньшей экотоксичности. Однако, когда ферментативная реакция протекает «вяло», приемлемой альтернативой является расщепление путем химической дериватизации. Использование динамического кинетического расщепления для получения энантиомерно чистых циклопентенов представляет особый интерес и перспективу, поскольку позволяет получить продукты с более высоким выходом и превратить весь рацемат в целевой хиральный циклопентенон.

Однако в синтезе хиральных циклопентенов наиболее практичны подходы, основанные на использовании доступных хиральных исходных соединений. Наряду с оптическим расщеплением и асимметрическим синтезом эта область широко исследуется и продолжает вызывать интерес.

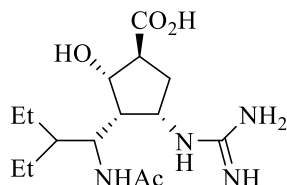
Несмотря на существования разных методов получения оптически чистых циклопентеноновых блоков, разработка новых эффективных методов синтеза и использование их в органическом синтезе остается актуальной задачей, как для развития методологии синтетической органической химии, так и для практического приложения полученных результатов.

ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

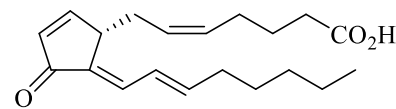
Пятичленный цикл присутствует в составе многих природных и неприродных соединений [3, 5, 195]. Структуры некоторых из практически важных соединений этого ряда приведены на рисунке 2.1.



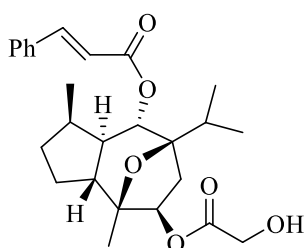
Простагландин E₁
мощный вазодилатор
и антиагрегант



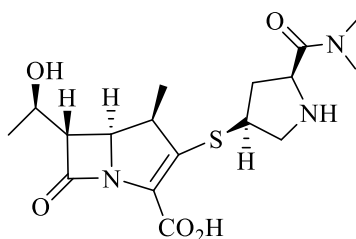
Перамивир
ингибитор нейраминидазы
вируса гриппа



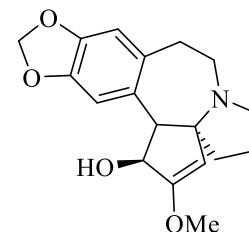
15-деокси-Δ^{12,14}-простагландин J₂
обладает противовирусной и
противораковой активностью



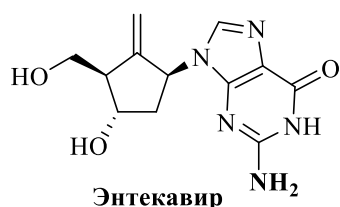
Энгерлин А
обладает противораковой
активностью



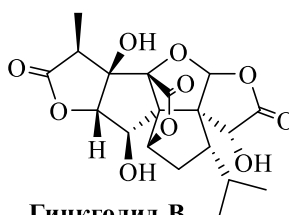
Меропенем
антибиотик широкого
спектра действия



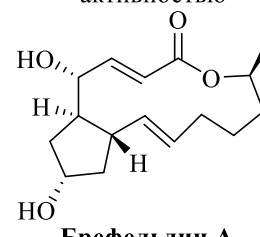
Цефалотаксин
обладает противораковой
активностью



Энтекавир
противовирусное соединение
для лечения гепатита В



Гинкголид В
антагонист фактора
активации тромбоцитов



Брефельдин А
антибиотик
широкого спектра действия

Рисунок 2.1 – Структуры некоторых представителей биологически активных пятичленных карбо- и гетероциклов

Ввиду распространенности и практической значимости разработка новых подходов к циклопентаноидам и блок-синтонам, однозначно, представляет синтетический интерес. На сегодняшний день предложены ряд методологически различающихся подходов к синтезу как блок-синтонов, так и самих циклопентаноидов на их основе. Стимулом к продвижению работ в этом направлении представляется обнаружение новых природных и неприродных циклопентаноидов с уникальными и полезными свойствами, что вкупе с современными синтетическими методами и инструментариями открывают путь к

реализации сложных синтетических проектов.

Направленный синтез циклопентаноидов с использованием стратегии конвергентного подхода подразумевает разработку подходов к ключевым блок-синтонам исходя из доступных как хиральных, так и рацемических соединений и их сочетание на завершающих стадиях.

В синтезе циклопентаноидов и других биологически активных структур одними из доступных хиральных исходных соединений являются моносахариды, дешевое возобновляемое природное сырье с известной и вариабельной (разные сахара) стереохимией хиральных центров. Первый раздел исследования посвящен разработке синтетических подходов к хиральным циклопентеноновым и циклопентаноновым блок-синтонам для циклопентаноидов на основе доступного моносахарида D-рибозы.

Для синтеза циклопентаноидов и их аналогов, а также других биологически активных структур среди хеморациональных рацемических исходных соединений особое внимание привлекают легкодоступные в мультиграммовых количествах [2+2]-аддукты (\pm)-**1** [196, 197] и (\pm)-**2** [198], полученные из циклопентадиенов **3**, **4** и *in situ* генерируемого дихлоркетена **5** (Схема 2.1). Следует отметить доступность в промышленных масштабах 1,3-циклопентадиена **4**, крупнотоннажного отхода нефтехимического производства и дихлорацетилхлорида, получаемого из отходов производства винилхлорида или дихлорэтана через трихлорэтилен.

Из строения аддуктов (\pm)-**1** и (\pm)-**2** видно, что они являются разнотипно функционализированными стерически напряженными реакционноспособными структурами и это предопределяет присущий им высокий синтетический потенциал.

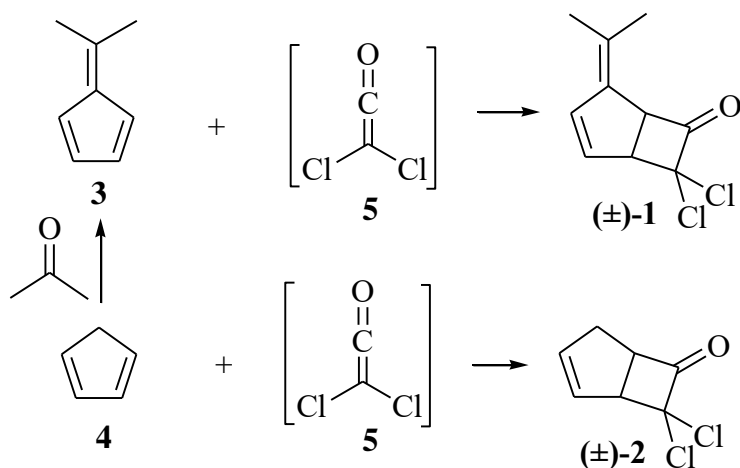


Схема 2.1

Синтетические возможности аддукта дихлоркетена с диметилфульвеном **(±)-1** мало изучены, в литературе описаны лишь единичные примеры использования его в синтезе производных трополона [197, 199], пиретроидов [196], продемонстрированы способы расширения циклобутанового кольца до циклопентанового дехлорированного производного **(±)-1** [200]. В синтезе циклопентенонов аддукт **(±)-1** привлекателен прежде всего возможностью создания в его производных циклического α,β -ненасыщенного фрагмента окислительным расщеплением экзоциклической двойной связи [201].

К настоящему времени на основе аддукта **(±)-2** предложен ряд универсальных хиральных синтонов для биоактивных структур [202, 203], но тем не менее, потенциал этого соединения и аспекты его приложения раскрыты далеко не полностью.

Второй и третий разделы работы посвящены разработке подходов к рацемическим и оптически активным функционализированным циклопентансодержащим блокам для циклопентаноидов и получению их конкретных представителей – метилового эфира Саркомицина А и Энтекавира на основе [2+2]-аддуктов дихлоркетена с диметилфульвеном **(±)-1** и 1,3-циклопентадиеном **(±)-2**.

Четвертый раздел работы посвящен исследованиям в области карбапенемовых антибиотиков общей формулы **6** – азотсодержащих пятичленных циклов с боковым SR-замещением, аннелированных с

гидроксиэтилциклобутаноном (Рисунок 2.2). Принятый конвергентный вариант синтеза включает разработку подходов к пирролидинам, функционализированным азетидинонам, тиолам, и их использование в синтезе новых карбапенемов.

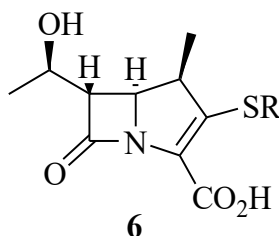


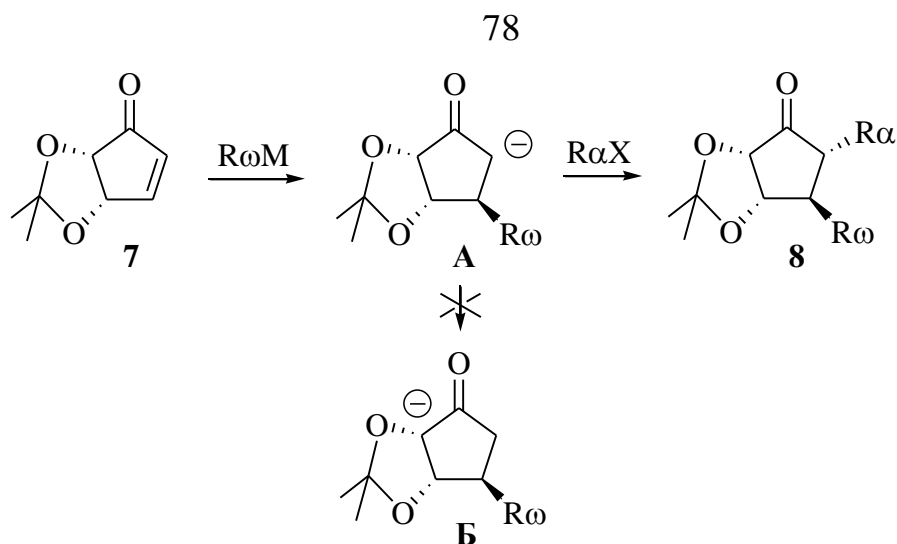
Рисунок 2.2 – Структура карбапенемов

2.1 Синтез блок-синтонов для циклопентаноидов, метилового эфира Саркомицина А и Энтекавира

2.1.1 Хиральные блок-синтоны из D-рибозы

2.1.1.1 Синтез (4*S*,5*S*)-4,5-*O*-изопропилиденциклопент-2-ен-1-она

Особый интерес в конвергентном синтезе простагландинов [44], карбануклеозидов [4], аминокциклопентанолов [5] и других биологически активных соединений [204-205] представляет оптически активный циклопентенон **7** [4] с ацетонидной защитной группой. Бициклическая структура последнего обеспечивает хорошую стереоселективность в реакциях сопряженного 1,4-присоединения нуклеофилов к еноновой системе и 1,2-присоединения *C*-нуклеофилов по кетогруппе. Кроме того, в конвергентных синтезах простагландинов по схеме трехкомпонентного сочетания с участием циклопентенона **7** наличие ацетонидной защитной группы предотвращает нежелательные α,α' -енолятные перегруппировки (изомеризация А в Б) [44], характерные для защищенных 4-гидроксициклопент-2-ен-1-онов (Схема 2.2).



Известные способы получения соединения **7** можно разделить на 2 группы. Первая группа базировалась на использовании ахиральных исходных: подход из цикlopентадиена через (\pm)-**7** с последующим оптическим расщеплением с применением (+)-*N,S*-диметил-*S*-фенилсульфоксими́на [44] и из толуола через его микробиологическое окисление [206]. Во второй группе использовались хиральные исходные – синтезы **7** и *ent*-**7** на основе D-изоаскорбиновой кислоты, D-рибозы [4, 174, 207] и γ -лактона рибоновой кислоты [208]. К недостаткам 1-й группы способов получения соединения **7** следует отнести большую трудоемкость процесса сульфоксииминного расщепления на оптические антиподы [44] и падение воспроизводимости результатов на заключительной стадии циклизации в целевой **7** при «масштабировании» процесса [206]. Недостатки 2-й группы способов заключаются в использовании неудобных в технологии низких температур, необходимости применения инертной атмосферы и специальной аппаратуры, а также металлоорганических соединений, дорогостоящих, взрывоопасных, токсичных реагентов [4, 174, 207, 208].

В связи с этим наши усилия были направлены на разработку практических, удобных путей синтеза цикlopентенона **7**.

Для получения **7** вначале мы выбрали стратегию, ключевой стадией которой является внутримолекулярная альдольно-кетоновая циклизация кетоальдегида **9**. Для генерирования **9** мы использовали енолэфир **10**, рассматривая его как

латентный эквивалент последнего (Схема 2.3).

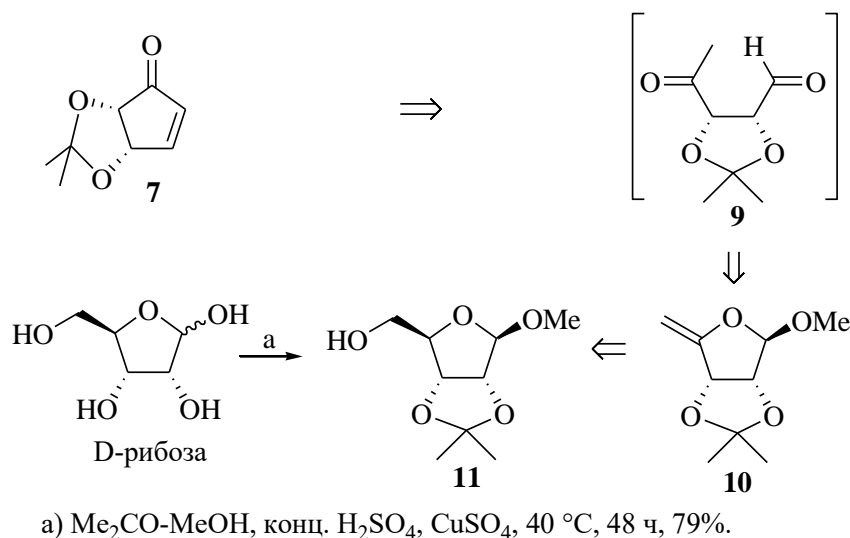


Схема 2.3

В реализации выбранного подхода с целью C^5 -дегидратации были получены иодид **12** и тозилат **13** из метоксиацетонида **11**. Иодид **12** [209] реагировал с DBU, давая желаемый енолэфир **10** с выходом 88%. К сожалению, из-за близости значений R_f иодида **12** и енолэфира **10** были несколько затруднены контроль протекания реакции (ТСХ) и хроматографическая очистка продукта **10** от остатков иодида **12**. Соответствующий тозилат **13** [210] при обработке $t\text{-BuOK}$ также приводил к желаемому енолэфиру **10** с выходом 87%, соизмеримым с предыдущим опытом (Схема 2.4).

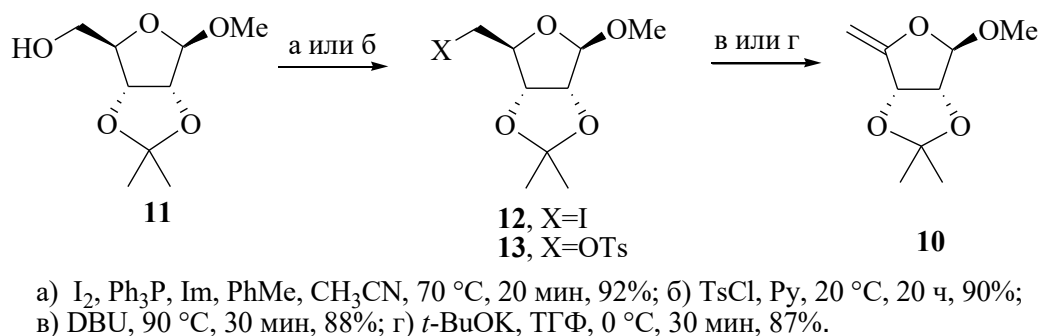
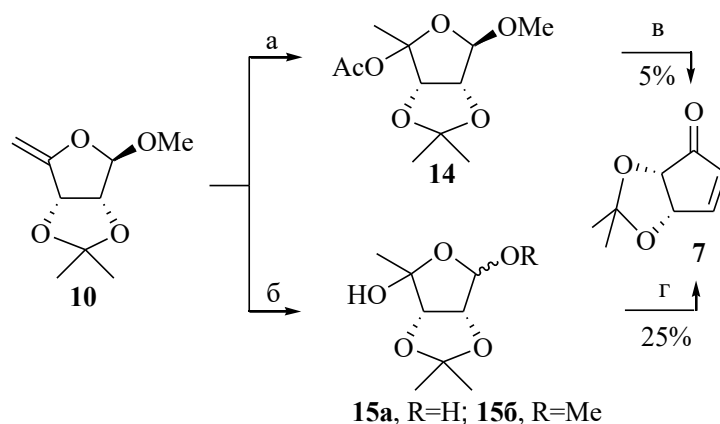


Схема 2.4

Последующим взаимодействием енолэфира **10** с ледяной уксусной кислотой получили ацетат **14** (Схема 2.5). Однако попытка карбоциклизации последнего действием 2.0 экв. $t\text{-BuOK}$ в ТГФ не привела к успеху: получалась

неидентифицируемая смесь соединений, хотя было зафиксировано образование желаемого енона **7** в незначительных количествах. Попытка внутримолекулярной циклизации ацетата **14** путем кипячения в бензоле с нейтральным и щелочным Al_2O_3 [206] приводила обратно к енолэфиру **10**.



а) лед. AcOH , 12 ч, 81%; б) H_2O -диоксан, Δ , 3 ч, 90%;
в) *t*-BuOK, ТГФ, 0 °С, 20 мин; г) Al_2O_3 , PhH или ДМЭ, Δ , 4 ч.

Схема 2.5

Кипячением в водном диоксане енолэфир **10** превратили в ацеталь **15a** с выходом 90%. Внутримолекулярная циклизация последнего при кипячении в бензоле (или ДМЭ) в присутствии нейтрального Al_2O_3 привела к желаемому циклопентенону **7** [4] с выходом 25% (Схема 2.5). Следует отметить, что при хроматографировании соединения **15a** на SiO_2 с использованием в качестве элюента смеси CH_2Cl_2 – MeOH частично наблюдалось образование метилацеталя **15b** [211].

Альтернативный вариант синтеза циклопентенона **7** основывается на реакции внутримолекулярной циклизации соответствующих гипотетических 1,4-кетоальдегидов **16** и **17** (Схема 2.6).

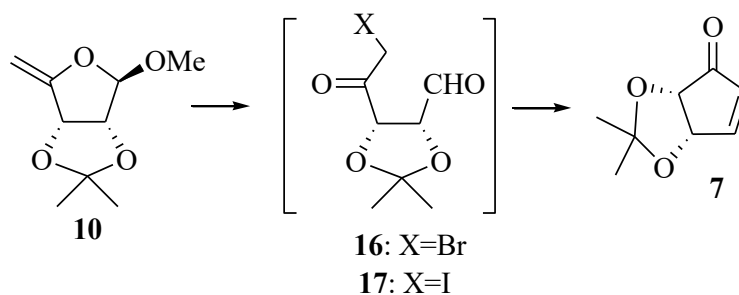


Схема 2.6

Рассматривая енолэфиры как удобные соединения для регионаправленного введения электрофильной частицы X^+ в α -положение карбонильной группы, мы исследовали реакцию соединения **10** с NBS и I_2 в системе ТГФ- H_2O (3:1). Реакция бром- и иодгидроксилирования протекала быстро (10-15 мин) и с количественными выходами приводила к бром- **18**, **19** (2:1) и иодгидринам **20**, **21** (3:1) соответственно. Удивительным в этих реакциях было образование за столь короткое время значительных количеств деблокированных оксиацеталей **19**, **21**. (Схема 2.7).

Реакция смеси бромгидринов **18**, **19** с цинковой пылью в присутствии NaI в безводном ТГФ приводила к желаемому циклопентенону **7** и метоксипиранозиду **22**. Выход целевого соединения **7** в расчете на енолэфир **10** составил 40% (Схема 2.7). При карбоциклизации индивидуального метоксибромгидрина **18** выход циклопентенона **7** составил 27%, соотношение соединений **7** и **22** равнялось 1.4:1 (ВЭЖХ), а из оксибромгидрина **19** в тех же условиях с выходом 43% был получен индивидуальный циклопентенон **7**.

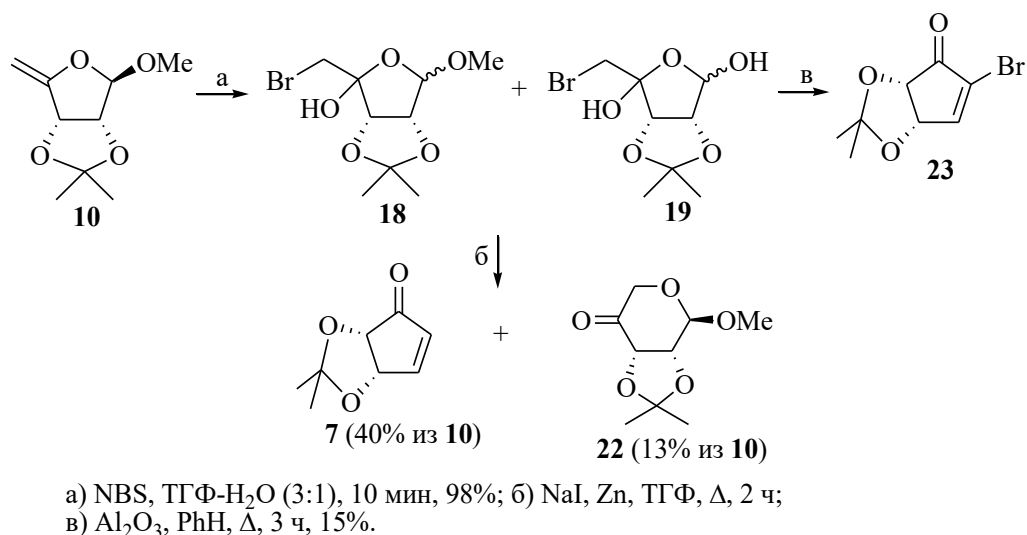
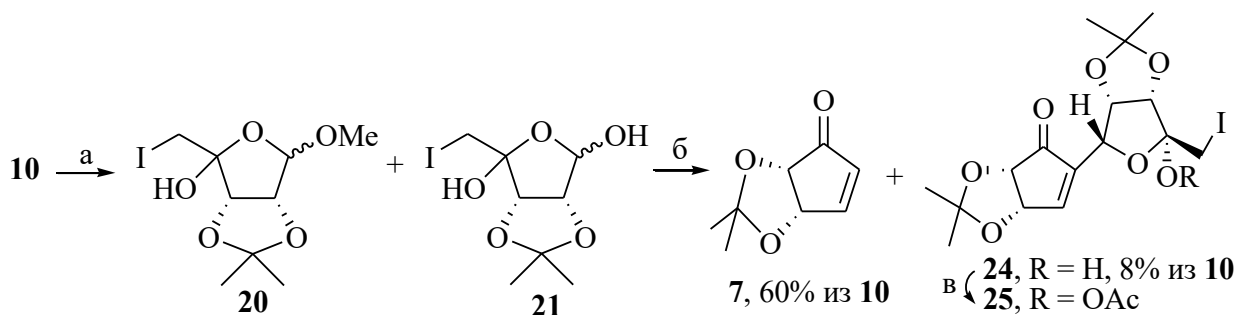


Схема 2.7

Примечательно, что внутримолекулярной циклизацией смеси бромгидринов **18** и **19** по Кневенагелю путем кипячения в бензоле в присутствии нейтрального Al_2O_3 удалось получить хиральный бромциклопентенон **23** (Схема 2.7) [212].

Внутримолекулярная циклизация иодгидринов **20**, **21** с цинковой пылью при кипячении в бензоле приводила к целевому циклопентенону **7** с выходом 60%

на 2 стадии наряду с соединением **24** (Схема 2.8) [213-214].



а) I_2 , ТГФ- H_2O (3:1), 5 мин; б) Zn, PhH, Δ , 3 ч; в) Ac_2O , Py, 50%.

Схема 2.8

Основными преимуществами разработанного подхода к циклопентенону **7** являются доступность базисного енолэфира **10**, использование доступных реагентов и простые условия реакции при переходе **10** в **7** [215]. Этот способ позволяет исключить использование малодоступных, дорогостоящих и токсичных реагентов, низких температур, материал- и трудоемкой стадии хроматографической очистки промежуточных иодгидринов **20**, **21** и хороший выход целевого продукта **7** (48%) (против 19% в прототипе [207]) исходя из метоксиацетонида **11**.

Структура соединения **24** установлена исходя из результатов NOE и COSY исследований его ацетата **25**. Присоединение циклического фуранильного фрагмента к C^2 циклопентенонового кольца соединения **25** подтверждается наличием константы спин-спинового взаимодействия $^4J_{3,1'} = 1.9$ Гц между протонами H^3 и $H^{1'}$ (Рисунок 2.3). Наличие вицинальной константы $^3J_{1',2'} = 4.0$ Гц между протонами $H^{1'}$ и $H^{2'}$ указывает на *цис*-ориентацию этих протонов и, соответственно, *цис*-сочленению фуранового и диоксаланового фрагментов. Наблюдаемый NOE-эффект между протонами $H^{1'}$ и $H^{2'}$ ($\eta = 4.3\%$) также подтверждает их *цис*-ориентацию. Расположение CH_2I -заместителя и AcO -группы предложено исходя из наличия NOE-эффекта ($\eta = 1.9\%$) между метиленовыми протонами CH_2I -группы и циклическим протоном $H^{3'}$ (Рисунок 2.3). Возможный механизм образования спирта **24** включает кросс-альдольную конденсацию кетона **26**, предшественника енона **7**, и лактола **21** с последующим

элиминированием H_2O .

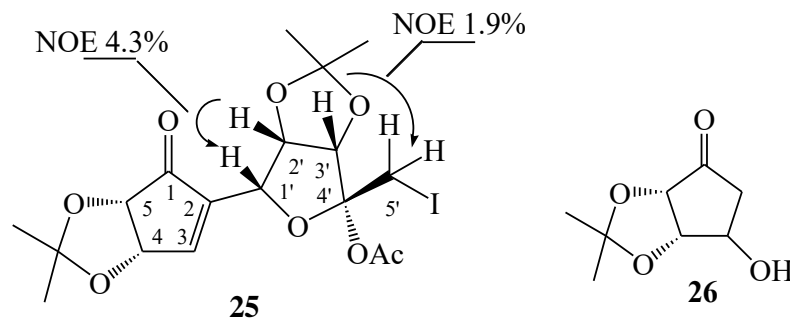


Рисунок 2.3 – NOE взаимодействия в соединении **25** и кетол **26**

Таким образом, исходя из D-рибозы мы разработали практичный пятистадийный способ синтеза циклопентенона **7**, ключевого блок-синтона для циклопентаноидов с общим выходом 38% [215]. Выделенные на стадии циклизации побочные продукты – соединения **22** и **24** представляют интерес как возможным механизмом образования, так и в качестве новых хиральных синтетических блоков.

В ходе работ по синтезу циклопентенона **7** из D-рибозы мы обратили внимание на то, что для ее производных **11** [216], **12** [209] в литературе не дано четкого отнесения химических сдвигов сигналов и значения констант спин-спинового взаимодействия, и, в целом, интерпретация спектров часто «поверхностная». Проведенный нами тщательный анализ спектральных данных ЯМР ^1H известных D-рибофуранозидов **11**, **12** и впервые полученных диастереомерных бромгидринов **18** опубликован в работе [217].

2.1.1.2 Аспекты селективного гидролиза метилацетальной группы в 4-гидроксипроизводных D-рибофуранозида

Как и в случае трансформации енолэфира **10** в ацеталь **15a** (Схема 2.5), превращение соединения **10** в бром– **18**, **19** и иодгидрины **20**, **21** (схемы 2.7, 2.8) в результате реакции бром– и иодгидроксилирования сопровождалось селективным гидролизом гликозидной связи с сохранением изопропилиденовой защитной группы. Как известно, синтетические блоки из сахаров, содержащие в структуре одновременно ацетонидную и метилацетальную комбинацию защитных групп,

как, например, в полученных соединениях **10-13**, весьма часто встречаются среди углеводных синтонов, и обычно в условиях кислотно-катализируемого гидролиза происходит исчерпывающий гидролиз обеих защитных групп. Из литературных данных нам известны лишь примеры, касающиеся селективного гидролиза только ацетонидной защитной группы при сохранении других. Автором работы [218] для α -D-рибофуранозиды **27** удалось получить диол **28** селективным гидролизом ацетонидной защитной группы в системе $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}-\text{CH}_2\text{Cl}_2$ без «затрагивания» гликозида (Схема 2.9). В β -аномере ацетонидная защитная группа оказалась устойчивой. Селективный гидролиз ацетонида в соединении **27** авторы объясняют анхимерным содействием гидролизу атома кислорода *цис*-ориентированного гликозидного метоксила. Также имеются примеры хемо- и региоселективного деблокирования ацетонидной защитной группы в полигидроксисоединениях на гетерогенном катализаторе [219] при действии BiCl_3 [220], $\text{La}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ [221] и др. [216].

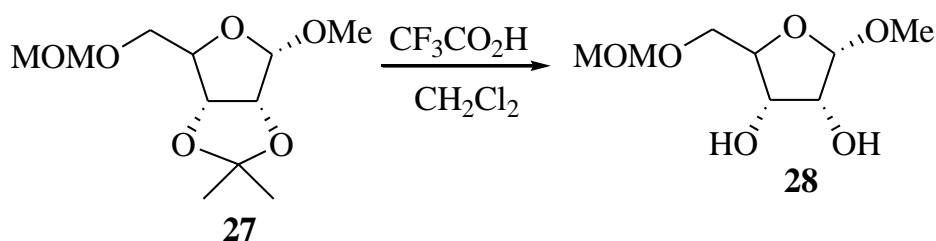


Схема 2.9

Наблюдаемый нами селективный гидролиз метоксильной функции енолэфира **10** в реакциях, очевидно, связан со склонностью ацеталя **15б**, бромгидрина **18** и иодгидрина **20** к кольчато-цепной таутомерии. Из схемы 2.10 видно, что из ациклических форм **29а-в** легко образуются альдегиды **9**, **16**, **17**, гидрат которых и дают продукты гидролиза гликозидной связи **15а**, **19**, **21** [212].

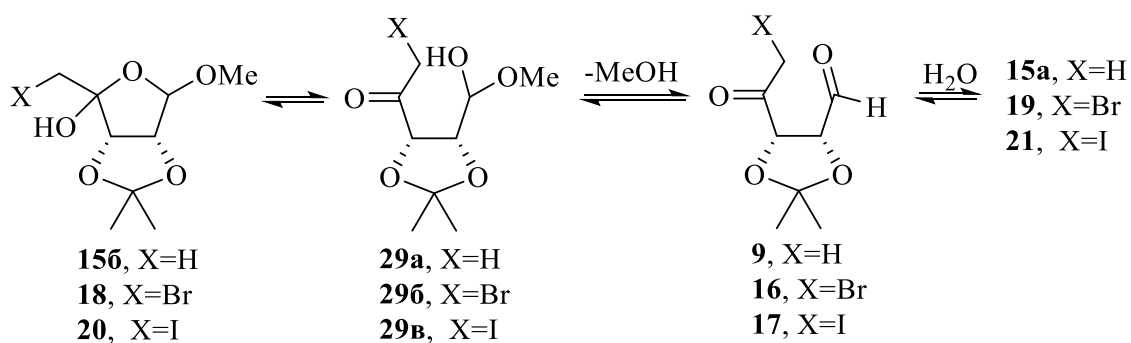
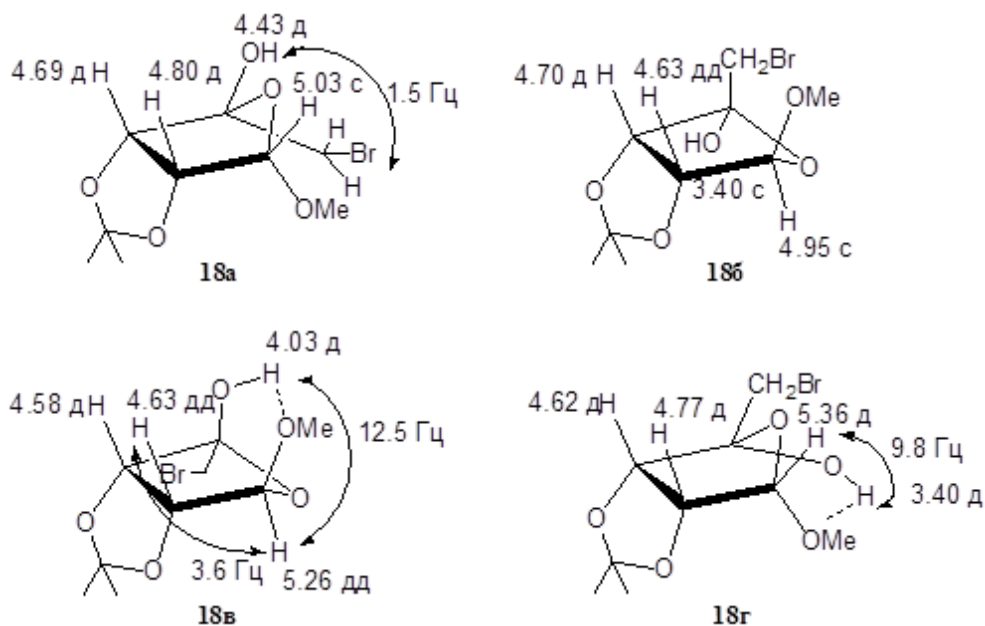


Схема 2.10

Это предположение подтверждается установлением с помощью ЯМР ^1H -спектроскопии структуры всех четырёх возможных диастереомеров **18a-г**, выделенных попарно колоночной хроматографией на SiO_2 (**18a:18b** = 55:45, **18в:18г** = 65:35, ЯМР ^1H) (Рисунок 2.4) [217].

Рисунок 2.4 – Пространственное изображение диастереомеров **18a-г**.

2.1.1.3 Синтез (2*S*,3*S*,4*S*)-2,3-*O*-изопропилиден-4-метоксикарбонилметил-циклопентан-1-она

В ряду простагландинов особый интерес представляет 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -простагландин J_2 **30** [56] [222], содержащий кросс-сопряжённую триеноновую систему и являющийся мощным природным лигандом PPARs (peroxisome proliferator activated receptors). Как известно, последние индицируют апоптоз,

регулируют транскрипцию ряда вирусных генов, ингибируют энзимы «запуска» воспалительных процессов и т.д. [201, 223, 224].

Существующие в настоящее время синтезы 15-дезоксидельта^{12,14}-простагландина J₂ **30** не в состоянии обеспечить его в количествах, достаточных для интенсивно проводимых биологических испытаний и создания препарата на его основе. Очевидна необходимость разработки простых и удобных способов получения простагландина **30** и его предшественников из доступного сырья.

Мы запланировали разработать схему синтеза циклопентанона **31** исходя из D-рибозы. Ацетонид **31**, конфигурация хирального центра которого соответствует таковой в 15-дезоксидельта^{12,14}-простагландине J₂, можно рассматривать как защищенное по двойной связи производное циклопентенона **32**, более очевидного предшественника простагландина **30** (Схема 2.11).

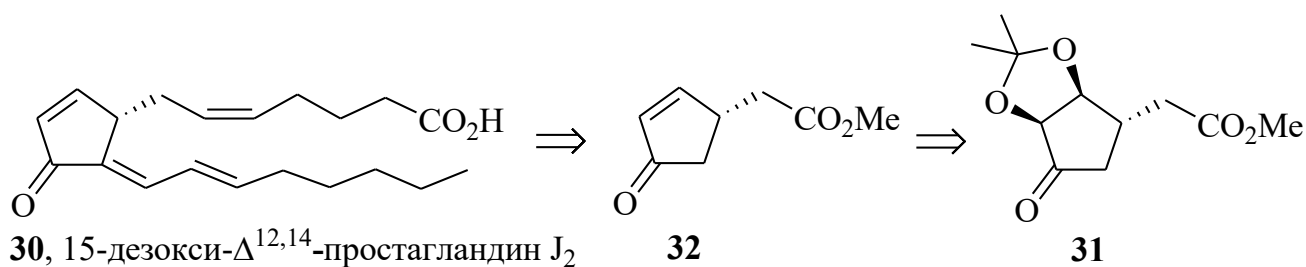


Схема 2.11

В подходе к циклопентанону **31** вначале мы запланировали синтез енолэфира **33** и его рециклизацию действием сильных депротонирующих агентов.

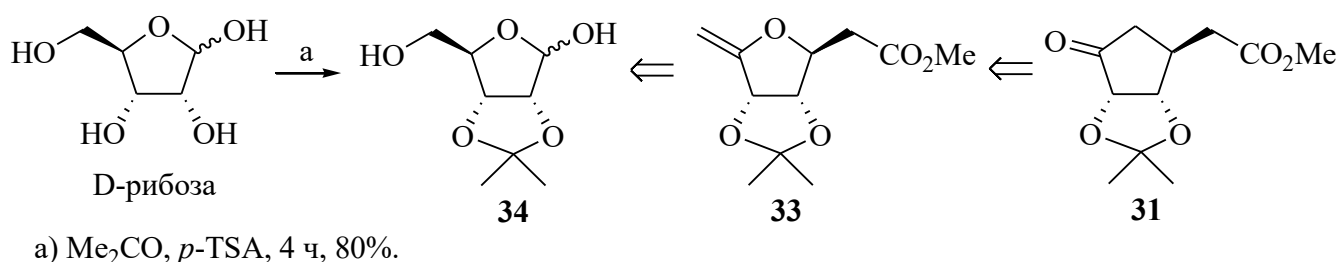
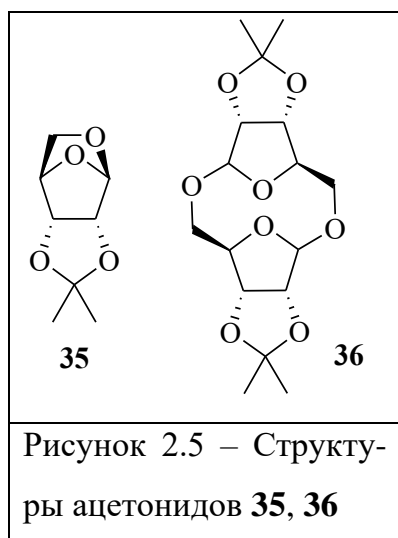


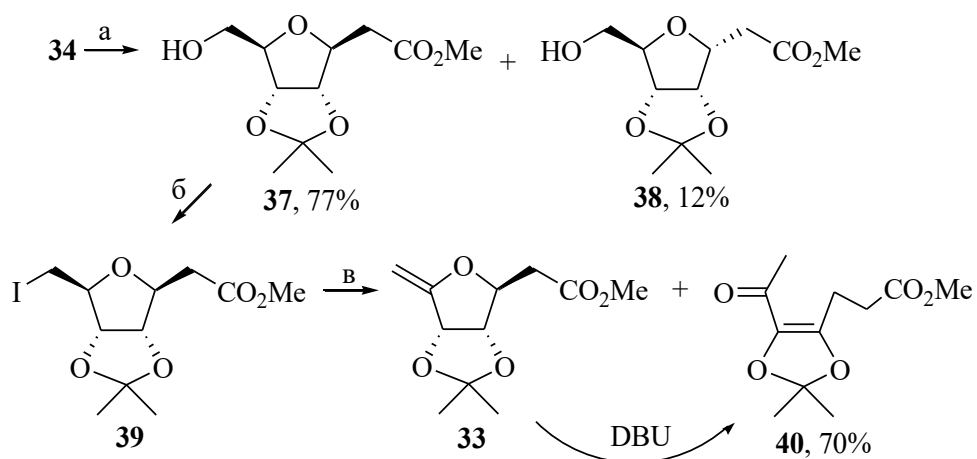
Схема 2.12

Отметим, что в направлении к енолэфуру **33** в синтезе ацетонида **34** из D-рибозы в условиях, указанных на схеме 2.12, при увеличении продолжительности реакции (48 ч) наблюдается образование минорных побочных



продуктов – 1,5-ангидрида **35** (7%) и его димера **36** (3%) (Рисунок 2.5). Структуры соединений **34-36** подтверждены данными спектров ЯМР ^1H и ^{13}C с использованием $\{^1\text{H}, ^{13}\text{C}\}$ HSQC, $\{^1\text{H}, ^{13}\text{C}\}$ HMBC, $\{^1\text{H}, ^1\text{H}\}$ COSY, $\{^1\text{H}, ^1\text{H}\}$ NOESY корреляционных спектров и представлены в работах [217, 225]. Ацетонид **34** олефинировали $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Me}$ в бензоле при кипячении, и с выходом 89% получили смесь аномерных β -, α -С-гликозидов **37** и **38** [226, 227]. Далее выделенный

с помощью колоночной хроматографии на SiO_2 спирт **37** превратили в иодид **39**. Дегидрогалогенирование последнего путем кипячения в бензоле с 1 экв. DBU протекало быстро, но согласно ТСХ, сопровождалось одновременным превращением образующегося енолэфура **33** в более полярное соединение, количество которого в процессе реакции (2.5 ч) становилось преобладающим. При использовании 2.5 экв. DBU через 2 ч достигалось полное превращение иодида **39** в новый продукт, которому на основании спектральных данных (ЯМР ^1H , ^{13}C) была приписана структура неопределенного ацетонида **40** (Схема 2.13). Соединение **33** в индивидуальном виде выделить не удалось. Его спектральные характеристики получены из спектров смеси соединений **33** и **39**.



а) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Me}$, PhH, 80 °С, 2 ч, 89%; б) I_2 , Ph_3P , Im, PhMe, 90 °С, 1 ч, 80%;
в) DBU, PhH, 80 °С.

Схема 2.13

Предлагаемая для этой перегруппировки поэтапная последовательность превращений включает инициируемое DBU раскрытие цикла соединения **33** по схеме ретро-Михаэля и таутомеризацию промежуточного енола с образованием α,β -непредельного эфира **43**. В последнем двойная связь в достаточно жестких условиях опыта (DBU, PhH, 80 °С) ступенчато мигрирует в термодинамически более выгодное γ,δ -положение, обеспечивающее *виц*-диалкоксизамещение и сопряжение с кетогруппой (Схема 2.14).

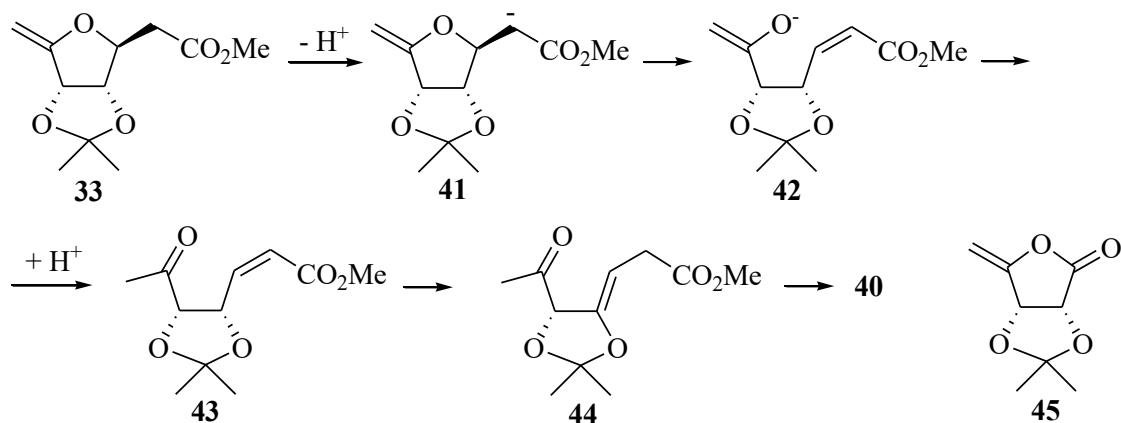


Схема 2.14

В целом, насколько нам известно, описанная перегруппировка енолэфира **33** в непредельный ацетонид **40** не имеет прецедентов. Следует отметить, что енолэфиры **10** [207], **45** [208], родственные соединению **33**, достаточно стабильны и не подвержены подобным скелетным превращениям.

Важность наличия в структуре С-гликозида **33** сложноэфирной или какой-

нибудь другой электроакцепторной группы, т.е. «енолят-ассистированного начала» перегруппировки, продемонстрирована на примере дегидроiodирования ацетата **48** с получением ожидаемого енола **49** (Схема 2.15) [228].

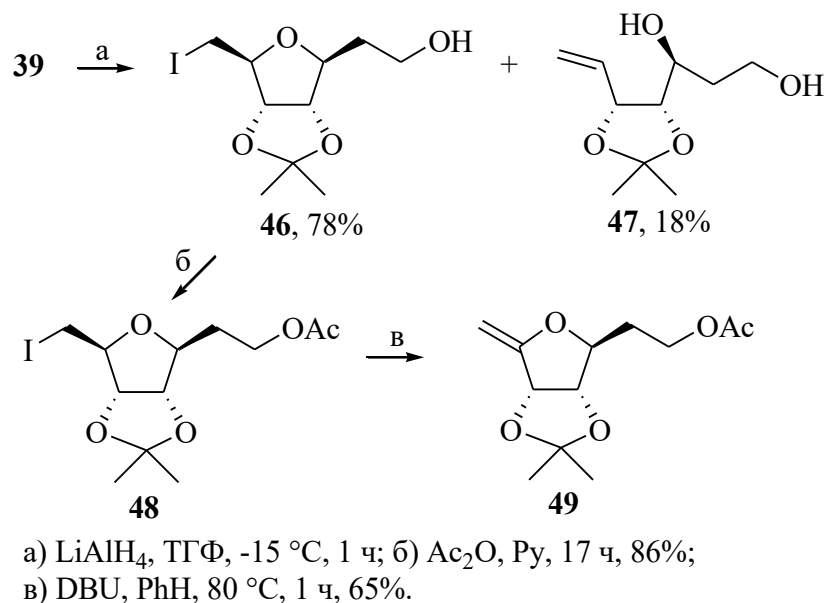


Схема 2.15

Примечательно, что взаимодействие иодида **39** с *t*-BuOK в ТГФ приводило к соединениям **50-52** (Схема 2.16). Как видно, *t*-BuOK трансформировал иодэфир **39** не в енолэфир **33**, а в набор веществ, образовавшихся исключительно в результате енолизации сложного эфира (депротонирования метиленовой группы). Соединение **51** представляет интерес для апробации внутримолекулярных вариантов карбоциклизации по Мукайма. Долю эфира **51** удалось несколько повысить при замене *t*-BuOK на LDA, хотя суммарный выход соединений **50** и **51** в этом случае весьма умеренный (Схема 2.16). Выход эфира **51** в реакции тозилата **53**, полученного в стандартных условиях, с *t*-BuOK увеличивается до $\sim 40\%$ (Схема 2.16).

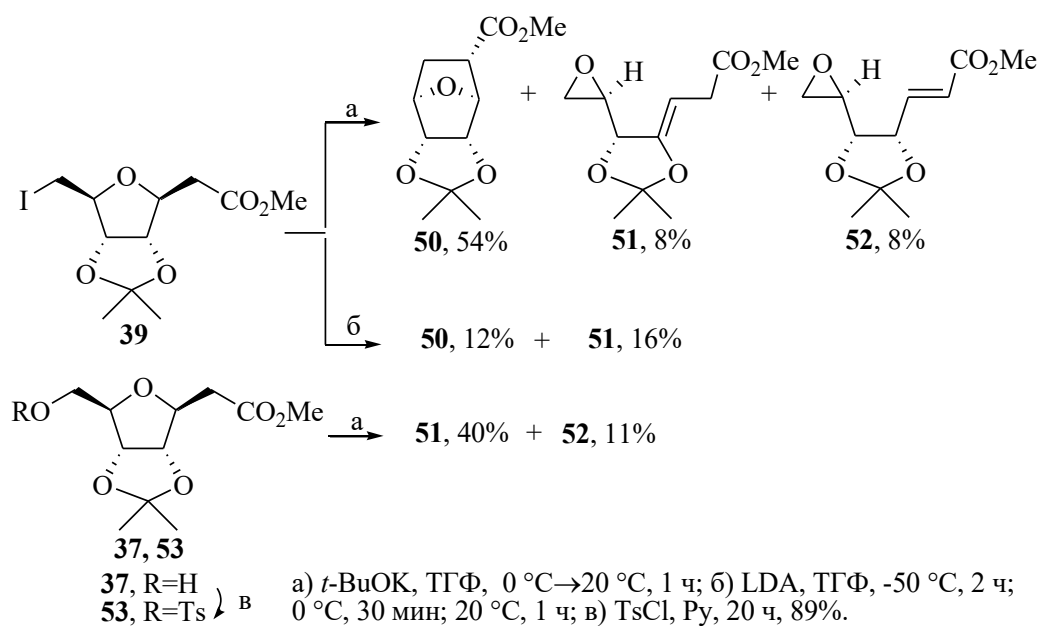


Схема 2.16

Таким образом, нами обнаружено, что легко получаемый из D-рибозы иодид **39** при действии DBU, *t*-BuOK и LDA превращается в различные по структуре продукты перегруппировки, внутримолекулярной циклизации и дециклизации [229].

Альтернативный способ получения циклопентанона **31** основывается на возможности внутримолекулярной карбоциклизации кетоэфира **54** по Михаэлю (Схема 2.17).

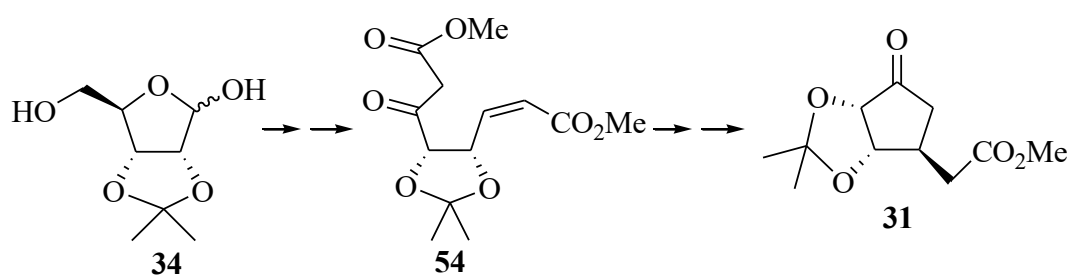
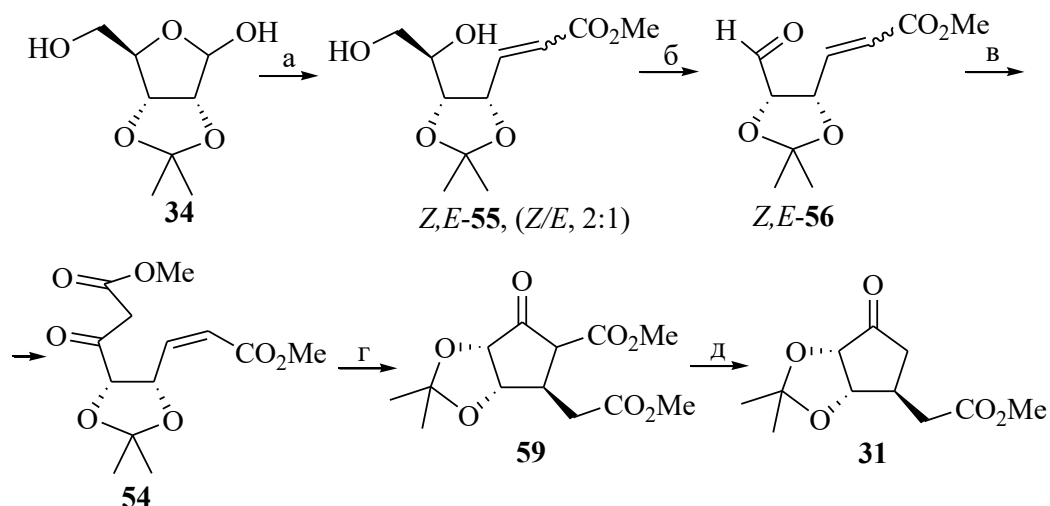


Схема 2.17

Так, для формирования «акцепторного» фрагмента молекулы **54** реакцией Виттига ацетонида D-рибозы **34** с $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Me}$ в бензоле получили маслообразный олефин **55** в виде *Z,E*-изомерной смеси (2:1, ЯМР ^1H) (Схема 2.18). Следует отметить, что на этой стадии в результате внутримолекулярной циклизации по Михаэлю олефина **55** возможно легкое образование продуктов

фуранозного типа **37**, **38** (Схема 2.13), этого удастся избежать при проведении данной реакции в присутствии следовых количеств бензойной кислоты. *Z*-Селективность в ходе образования соединения **55** можно повысить проведением реакции Виттига в растворе CH_2Cl_2 [230].

С целью формирования «донорного» участка, после хроматографического разделения на SiO_2 индивидуальные *Z*- и *E*- изомеры диолов **55** окислительным расщеплением HIO_4 в ТГФ были превращены в соответствующие альдегиды **56**. Взаимодействием индивидуального *Z*-альдегида **56** с метилдиазоацетатом, используя в качестве катализатора безводный SnCl_2 [231] мы получили соединение **54**, существующее, согласно спектральным данным (ЯМР ^1H и ^{13}C , ИК), в виде смеси кетонной и енольной форм.



а) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Me}$, PhCOOH , PhH , 80°C , 2 ч, 84%; б) HIO_4 , ТГФ, 0°C , 20 мин, (*Z*-**56** 60%, *E*-**56** 86%); в) SiO_2 , затем $\text{N}_2\text{CHCO}_2\text{Me}$, SnCl_2 , CH_2Cl_2 , 0°C , 2 ч, 50%; г) DBU, ТГФ, 20°C , 30 мин, 45%; д) LiI , ДМФА, 153°C , 2 ч, 40%.

Схема 2.18

В β -кетозэфирной части соединения **54** можно легко генерировать карбанион с последующим протеканием внутримолекулярной анионотропной циклизации по разрешенному *5-exo-trig*-пути Болдуина [232]. В данном случае, по аналогии с радикальным процессом [233], из двух возможных переходных состояний **57** и **58** преимущественно должно реализоваться состояние **57**, ведущее к соединению **59** (Рисунок 2.6).

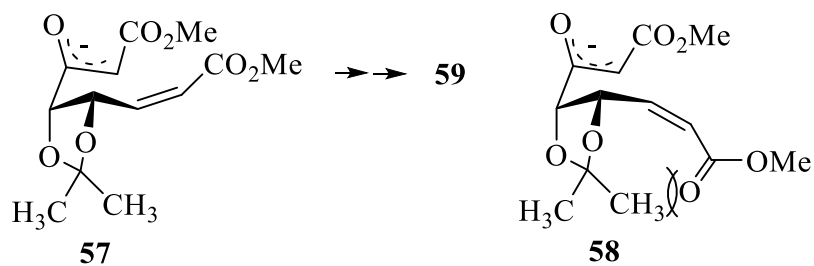


Рисунок 2.6. – Возможные переходные состояния **57**, **58**

Как и ожидалось, циклизация изомера *Z*-**54** с помощью DBU в ТГФ протекала быстро (30 мин). Продукт циклизации **59**, полученный с выходом 45% представляет собой хроматографически неразделимую пару диастереомеров по положению C^4 , каждый из которых существует в енольной форме, о чем свидетельствует наличие в спектре ЯМР ^1H (CDCl_3) в области слабого поля (≈ 10 м.д.) двух сигналов протонов енольного гидроксила в соотношении 9:1. Преобладающим является 3,4-*транс*-изомер **59**, циклопентановое кольцо которого в преимущественной конформации имеет *твист*-форму $^4\text{T}_3$. Поскольку в этом случае двугранный угол $\text{H}^3\text{C}^3\text{C}^4\text{H}^4$ близок к 90° , значение КССВ $J_{3,4}$ 0.9 Гц. Для соответствующего 3,4-*цис*-изомера **59** $J_{3,4}$ составляет 6.0 Гц. На завершающей стадии декарбоксилированием соединения **59** с использованием LiI в кипящем ДМФА получили целевой продукт, согласно спектрам ЯМР ^1H и ^{13}C представляющий собой смесь двух C^4 -диастереомеров (9:1), основным из которых является желаемый 3,4-*транс*-изомер **31** (Схема 2.18). В спектре ^1H ЯМР последнего КССВ $J_{3,4}$ не наблюдается, поскольку заместители при C^3 и C^4 занимают псевдодиаксиальные положения, двугранные углы между диэкваториальными протонами H^3-H^4 и H^4-H^5 близки к 90° и поэтому КССВ между ними отсутствует. В соответствующем 3,4-*цис*-изомере **31** конформационная подвижность циклопентана ограничена и затруднены конформации с двумя двугранными углами, близкими к 90° для этих протонов [234].

Аналогичные превращения *E*-альдегида **56** неселективны [235] и не обсуждаются.

В итоге продемонстрированы новые варианты карбоциклизации

производных D-рибозы с выходом к оптически активным соединениям, представляющим интерес в качестве ключевых синтонов в синтезе простаноидов и других биологически активных соединений.

2.1.2 Синтетические блоки для цикlopентаноидов на основе [2+2]-циклоаддукта дихлоркетена и диметилфульвена

В данной главе представлены исследования по разработке подходов к синтезу новых блок синтонов для цикlopентаноидов из [2+2]-циклоаддукта дихлоркетена с диметилфульвеном (\pm)-**1** [197].

2.1.2.1. Синтез рацемических блок-синтонов

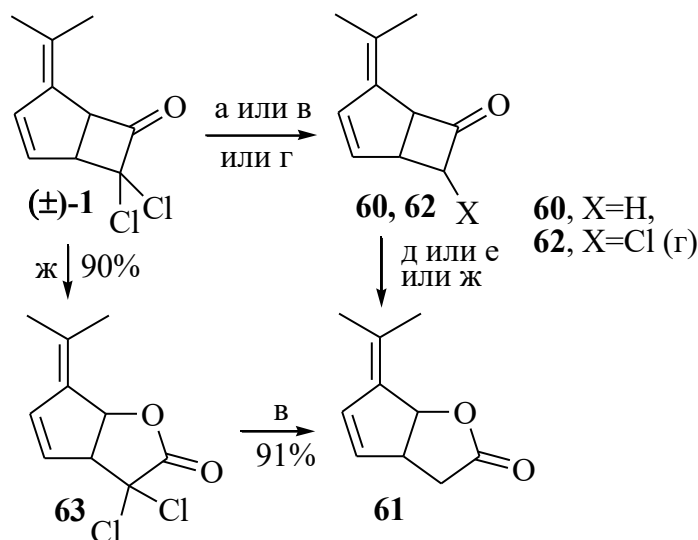
С целью получения новых блоков мы исследовали реакции восстановительного дехлорирования и окислительного циклорасширения базового аддукта (\pm)-**1** и его производных.

Грико [198] в синтезе простагландинов для дехлорирования [2+2]-аддукта дихлоркетена с цикlopентадиеном (\pm)-**2** использовал цинковую пыль в ледяной уксусной кислоте. В этих условиях реакции [198] циклоаддукт (\pm)-**1** дал смесь бутанона **60** (25%) и лактона **61** (20%). При дехлорировании бицикла (\pm)-**1** цинковой пылью в MeOH в присутствии NH₄Cl вместо ожидаемого циклобутанона **60** выделили продукт окислительного циклорасширения **61** с выходом 43% (Схема 2.19). Вероятно, что роль окислителя аддукта (\pm)-**1** играет кислород воздуха. Следует отметить, что в синтезе последнего и родственных лактонов из замещенных цикlopентадиенов подобных примеров ранее не наблюдалось [198, 236]. При увеличении загрузки выход соединения **61** заметно падает.

Наблюдаемое превращение бицикла (\pm)-**1** в лактон **61** представляет интерес, прежде всего, как необычный пример протекания реакции окислительного циклорасширения в условиях восстановительного дехлорирования цинковой пылью. Несмотря на умеренный выход лактона **61**, предлагаемая процедура привлекательна одностадийностью и простыми условиями выделения целевого

продукта [237].

Эффективным для дехлорирования циклоаддукта (\pm)-**1** оказалось использование Zn-Cu пары вместо цинковой пыли, при этом выход **60** составил 80%. Парциальное дехлорирование соединения (\pm)-**1** с образованием монохлорпроизводного **62** удалось осуществить использованием Zn в лед. AcOH при 20 °C (Схема 2.19).



- а) Zn, лед. AcOH, 70 °C; б) Zn, NH₄Cl, MeOH, Δ, 4 ч, 43%;
 в) Zn-Cu, NH₄Cl, MeOH, Δ, 2 ч, 80%; г) Zn, лед. AcOH, 20 °C, 10 мин, 64%; д) 30% H₂O₂, 90% AcOH, 0 °C, 5 ч, 38%;
 е) 30% H₂O₂, 90% AcOH, CH₂Cl₂, 0 °C, 12 ч, 43%;
 ж) 30% H₂O₂, 10% NaOH, Et₂O, 0 °C, 1.5 ч, 77%.

Схема 2.19

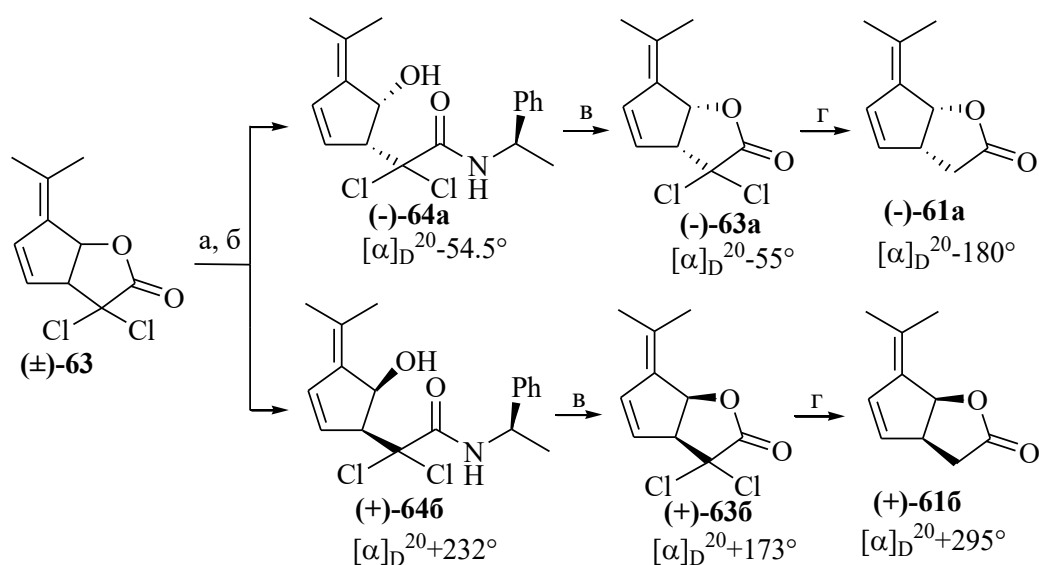
Для расширения бутанового цикла **60** по Байеру-Виллигеру были апробированы разные условия. Окисление бицикла **60** 30%-ной H₂O₂ в 90%-ной уксусной кислоте привело к лактону **61** с выходом 38%. Проводя данную реакцию в CH₂Cl₂ с добавкой AcOH, нам удалось лишь незначительно повысить выход соединения **61** (43%). Оптимальной для данной реакции оказалась система 30%-ная H₂O₂ – 10%-ный раствор NaOH в среде Et₂O при 0 °C, выход лактона **60** при этом достигал 77%.

Таким образом, найдены оптимальные условия восстановительного дехлорирования циклоаддукта (\pm)-**1** и окислительного циклорасширения **60** по реакции Байера–Виллигера (Схема 2.19 (в), (ж)) [238].

Кроме того, окислением циклоаддукта (\pm)-**1** в условиях (*ж*) получили с хорошим выходом дихлорлактон **63**. Последующим дехлорированием **63** с использованием системы Zn-Cu-NH₄Cl-MeOH синтезировали лактон **61** с выходом 91%. Таким образом, для синтеза последнего более эффективной оказалась последовательность окислительное циклорасширение (\pm)-**1** – восстановительное дехлорирование **63** с использованием оптимальных для этой цели условий (*ж*) и (*в*) (Схема 2.19). Общий выход лактона **61** при этом составил 82%.

В дальнейшей работе именно вышеуказанные условия (Схема 2.19 (*в*), (*ж*)) использованы в случаях дехлорирования и циклорасширения производных [2+2]-циклоаддуктов дихлоркетена с диметилфульвеном (\pm)-**1** и циклопентадиеном (\pm)-**2**.

Позже [239], в нашей лаборатории синтезированы энантиомеры лактона **61** – (-)-**61a** и (+)-**61b** оптическим расщеплением *гем*-дихлорлактона (\pm)-**63** (+)- α -метилбензиламином (Схема 2.20).



а) (+)- α -Ph(Me)CHNH₂, 2-пиридинол, 1.5 ч, Δ , CHCl₃; б) SiO₂, 60%;
 в) 0.5 н H₂SO₄, диоксан, 87%; г) Zn-Cu, NH₄Cl, MeOH, 2 ч, Δ , 91%.

Схема 2.20

Таким образом, исходя из [2+2]-аддукта диметилфульвена с дихлоркетеном (\pm)-**1** нами разработаны эффективные способы синтеза новых вицинально дизамещенных блок-синтонов **60-63** [238] – предшественников для циклопентаноидов и других биологически активных структур.

2.1.2.2. Синтез оптически активных блок-синтонов

В продолжение исследований мы разработали синтез новых энантиомерно чистых (обогащенных) вицинально дизамещенных блок-синтонов оптическим расщеплением рацемического [2+2]-аддукта диметилфульвена с дихлоркетеном (\pm)-**1** с использованием α -метилбензиламина в качестве хирального вспомогательного реагента.

Для наведения хиральности в бицикле (\pm)-**1** использовали ранее разработанный в нашей лаборатории метод, основанный на раскрытии *гем*-дихлорбутанонового цикла (\pm)-**2** действием (+)- α -метилбензиламина с разделением диастереомеров на последующих стадиях [240].

Так, раскрытие напряженного дихлорбутанонового кольца в соединении (\pm)-**1** при действии (+)- α -метилбензиламина приводило к хроматографически однородной (по данным ТСХ) смеси диастереомерных амидов **65a,б** в соотношении 1:1 (ЯМР ^1H) (Схема 2.21).

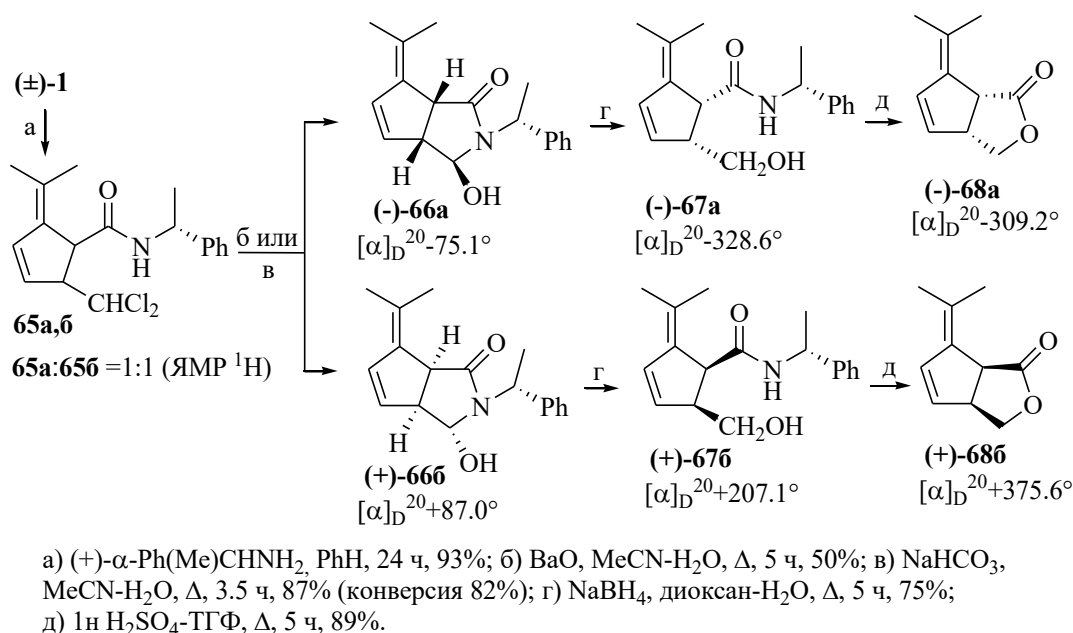


Схема 2.21

Последующим гидролизом *гем*-дихлорметильной функции в последних с помощью BaO получили полуаминалы (-)-**66a**, (+)-**66b**, которые в отличие от исходных амидов **65a,б** имели значительное различие в R_f (ТСХ) и легко разделялись с помощью колоночной хроматографии на SiO₂. Использование

доступного NaHCO_3 для гидролиза **65a,б** удалось повысить выход амидов **66a,б** до 87%.

Строение полученных лактамов (-)-**66a** и (+)-**66б** установлено на основании данных спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C с использованием 2D корреляционных методов (HNCOSY, HETCOR). Так, в спектрах ЯМР ^1H лактамов (-)-**66a** и (+)-**66б** значения вицинальных $^3J_{3a,6a}$ узловых протонов H^{3a} и H^{6a} равные 6.8 и 6.7 Гц, соответственно, указывают на *цис*-сочленения пятичленных циклов. Анализ мультиплетной структуры сигналов, а именно отсутствие КССВ между протоном гетероцикла H^3 и узловым протоном H^{3a} ($^3J_{3a,3} \approx 0$ Гц), а также отсутствие кросс-пиков между этими протонами в спектрах $^1\text{H}^1\text{H}$ -COSY указывает на близость диэдрального угла $H^{3a}\text{-C}^{3a}\text{-C}^3\text{-H}^3$ к величине 90° и свидетельствует о взаимном *транс*-расположении протонов H^3 и H^{3a} . Таким образом, обоим лактамам соответствуют структуры (-)-**66a** и (+)-**66б** с *анти*-расположением карбоцикла и C^3 -ОН-группы относительно плоскости лактамного кольца.

В данной реакции теоретически возможно образование четырех диастереомерных лактамов (-)-**66a**, (+)-**66б**, **66в-г** (Рисунок 2.7), стереохимический контроль со стороны (+)- α -метилбензиламина позволил получить лишь два из них.

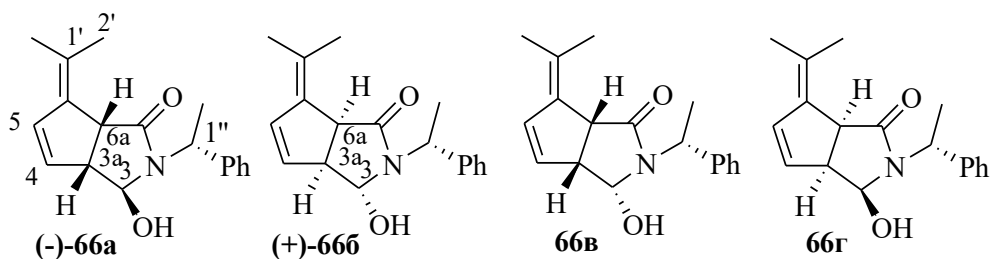


Рисунок 2.7 – Диастереоизомерные лактамы **66**

Косвенное подтверждение «*анти*-ориентации» группы ОН и карбацикла в синтезированных лактамах (-)-**66a**, (+)-**66б** было получено использованием бензиламина для раскрытия дихлорбутанонового цикла (\pm)-**1**: в отсутствие стереохимического контроля наблюдалось образование до 20% *цис*-изомера **70a** с КССВ между протонами H^3 и H^{3a} $^3J_{3,3a} = 7.0$ Гц (Схема 2.22).

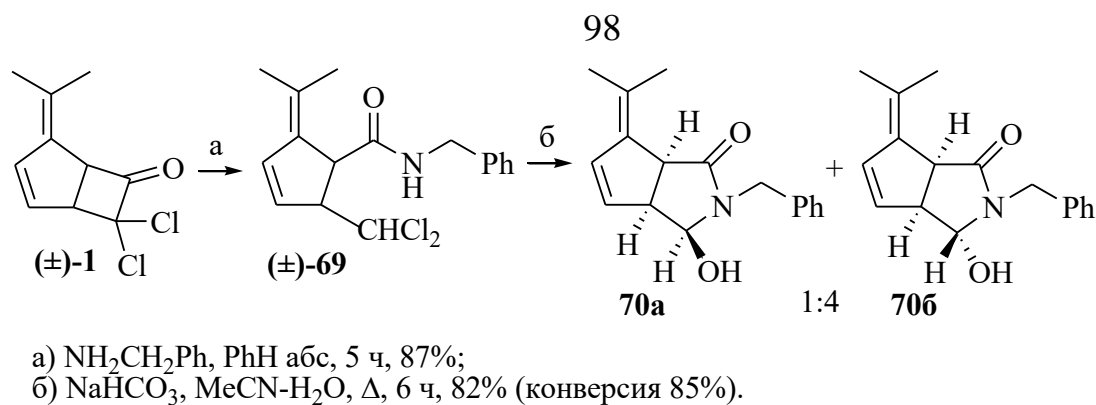


Схема 2.22

Для окончательного доказательства абсолютной конфигурации лактамов **(-)-66a** и **(+)-66b** было проведено рентгеноструктурное исследование лактама **(-)-66a** (Рисунок 2.8). Полный набор кристаллографических параметров депонированы в Кембриджском центре кристаллографических данных (<http://www.ccdc.cam.ac.uk>, номер депонента CCDC 810360).

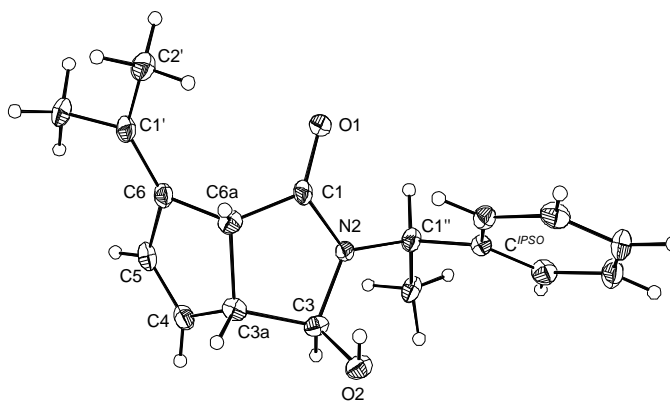


Рисунок 2.8 – Общий вид молекулы **(-)-66a**

Индивидуальные лактамы **(-)-66a** и **(+)-66b** в условиях кислотного и щелочного гидролиза не претерпевали изменений, после их боргидридного восстановления и последующего кислотного гидролиза хирального вспомогательного реагента в амидоспиртах **(-)-67a**, **(+)-67b** получили желаемые энантиомерно чистые (обогащенные) лактоны **(-)-68a** и **(+)-68b** (Схема 2.21).

Таким образом, мы разработали синтез новых оптически активных вицинально дизамещенных блок-синтонов **(-)-66a–(-)-68a** и **(+)-66b–(+)-68b** на основе легкодоступного рацемического [2+2]-циклоаддукта дихлоркетена с диметилфульвеном **(±)-1** и **(+)- α -метилбензиламина** [241].

Синтезированные новые рацемические и оптически активные соединения пригодны для получения вицинально замещенных циклопентеноновых блоков путем окислительного расщепления тетразамещенной экзоциклической двойной связи.

2.1.2.3 Окислительные превращения [2+2]-аддукта диметилфульвена с дихлоркетеном и его производных

Определяющим профиль биологической активности (антивирусной, антибиотической и противоопухолевой и др.) фрагментом в структурах циклопентенонов является циклическая еноновая система, способная к ковалентному связыванию по реакции Михаэля с SH- или NH₂-группами биологических систем [201].

С целью получения новых бициклических циклопентенонов мы исследовали возможности селективного окислительного расщепления экзоциклической двойной связи циклоаддукта диметилфульвена с дихлоркетеном (\pm)-**1** и его производных.

2.1.2.3.1 Озонолитические трансформации [2+2]-аддукта диметилфульвена с дихлоркетеном и его производных

Одним из действенных методов создания карбонильной группы в соединениях является озонолитическое расщепление двойной связи в их структуре. Несмотря на то, что озон является активным окислителем этот подход используется для синтеза ценных непредельных диоксосоединений селективным озонолизом одной из двойных связей полиенов [242-244]. Для окислительного расщепления экзоциклической двойной связи аддукта (\pm)-**1** и его производных мы решили воспользоваться методикой селективного озонолиза диеновых (полиеновых) систем [242, 243]. Она предусматривает быстрое выведение из сферы воздействия озона гидропероксидных интермедиатов, первоначально генерируемых из более активной двойной связи (или одной из равноактивных двойных связей), в результате выпадения их в осадок в условиях реакции.

Так, реакция озонлиза исходного бицикла (\pm)-**1** в смеси циклогексан–MeOH при 5 °C [243] с последующей обработкой реакционной массы (продувание аргоном и разложение озонидов Me₂S) приводила вместо ожидаемого кетона **71** к соединениям **72-75** (Схема 2.23). Как видно, реакция аддукта (\pm)-**1** с озоном приводила к необычным соединениям, общим для которых является ожидаемое окислительное расщепление экзоциклической двойной связи.

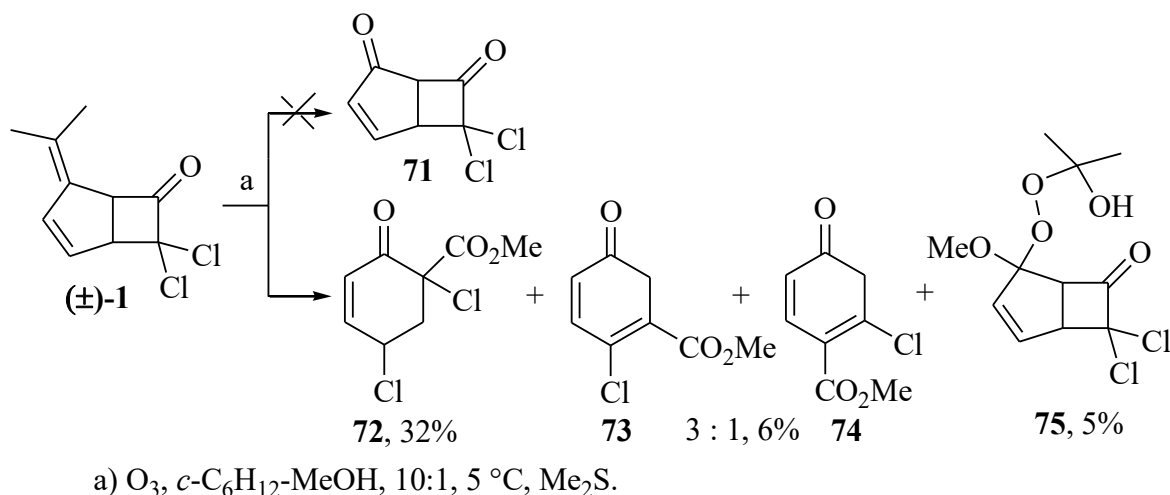


Схема 2.23

Обсуждаемая реакция, прежде всего, представляет интерес возможными механизмическими аспектами образования продуктов. В частности, образование замещенного циклогексенона **72** интерпретируется нами следующим образом. Вначале в результате [3+2]-циклоприсоединения O₃ к аддукту **71** генерируется прим-озонид **76**, фрагментация которого происходит по направлениям «*a*» и «*b*». Как известно, направление фрагментации 1,2,3-триоксоланов из несимметричных олефинов определяется электронными и стерическими факторами [244]. В нашем случае путь «*a*» более предпочтителен, поскольку карбонилксидный фрагмент **77** содержит электронодонорные заместители, а соединение **71** – электроноакцепторную группу. Путь «*b*» менее выгоден, так как карбонилксид **78** в отличие от **77** дестабилизирован близлежащей СО-группой (Схема 2.24).

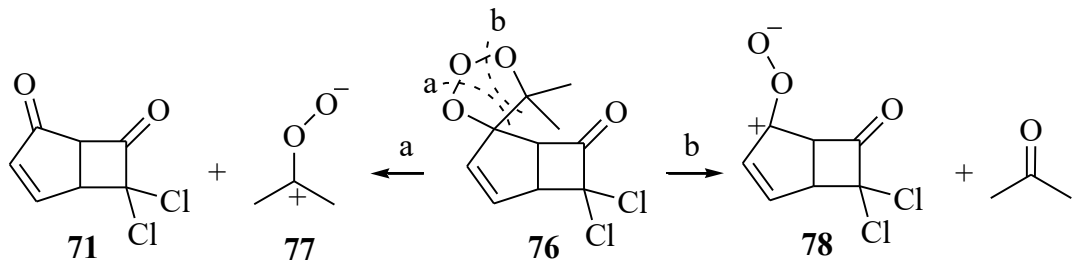


Схема 2.24

Полученный бициклический дихлоркетон **71** перегруппировывается в «*sine*-продукт» **79**, претерпевающий дисротаторное электроциклическое циклорасширение с образованием дихлорпроизводного тропона **80a**. На следующем этапе таутомерный тропону **80a** дикетон **80b** в результате внутримолекулярной реакции Михаэля приводит к интермедиату Фаворского **82**, который региоселективным раскрытием MeOH в циклопропаноновой части через енол **83** и последующей аллильной перегруппировкой таутомера **84** дает енон **72**.

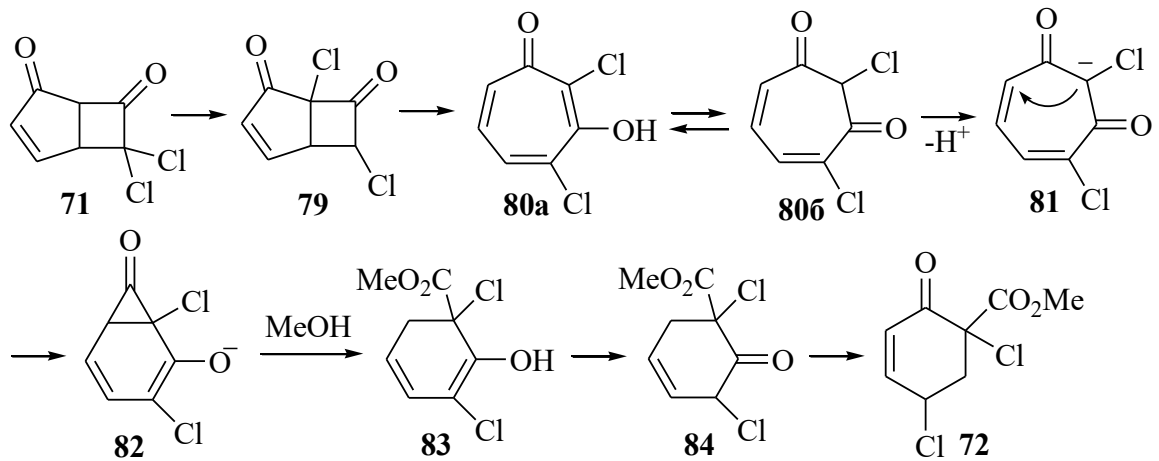


Схема 2.25

Строение кетона **72** однозначно следует из данных ЯМР- и масс-спектров. Эксперимент NHCOSY указывает на «связанность» протона в группе CHCl с протонами как метиленовой группы, так и двойной связи. При этом важно и то, что данный цикл превращений протекает без участия восстановителя, поскольку соединение **72** детектируется методом ТСХ непосредственно в ходе озонлиза до добавления Me₂S (Схема 2.25). Для следующей пары продуктов мы не смогли предложить разумных вариантов их «возникновения» и в целом пути образования изомерных циклогексадиенов **73** и **74** не ясны.

Предполагаемый путь образования пероксида **75** представлен на схеме 2.26. Вероятно, промежуточный цвиттер-ион Криге **78** на стадии рекомбинации вместо ацетона захватывает MeOH и лишь затем метоксипероксид-анион (или гидропероксид) **85** реагирует с ацетоном с образованием пероксида **75** (Схема 2.26).

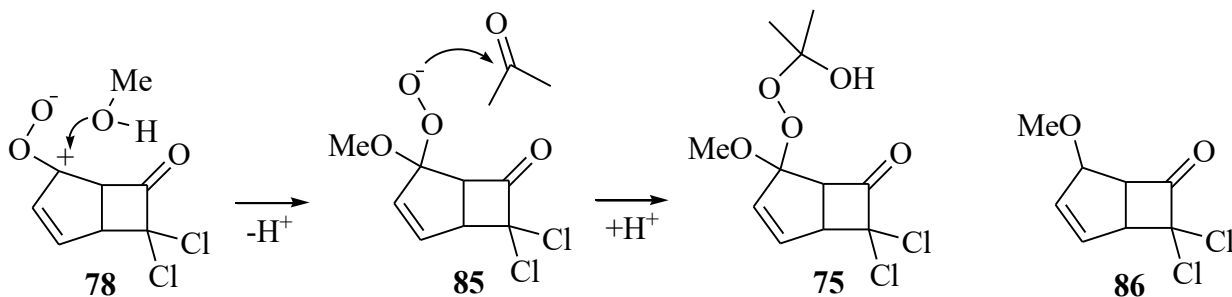
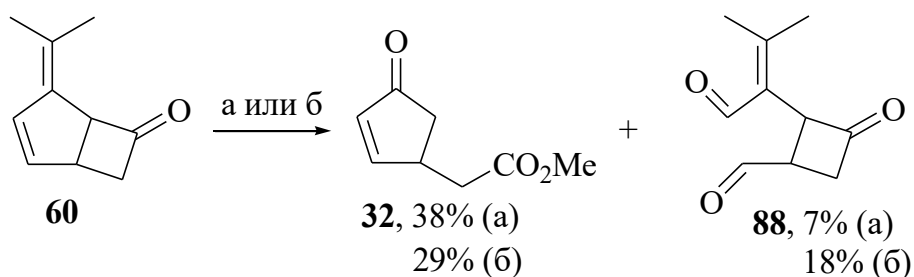


Схема 2.26

В масс-спектре соединения **75** молекулярный ион не фиксируется, наблюдаются интенсивный сигнал образующегося в ходе фрагментации пероксида **75** при электронном ударе с выбросом O_2 , ацетона и иона H^+ метоксипроизводного **86** с $m/z = 207 [M^+]$ и сигналы ионов его распада [245-246].

Далее изучены озонолитические трансформации производных бицикла (\pm)-1 – циклобутанона **60**, лактона **61** и лактола **87**.

Озонолиз дехлорированного производного **60** протекал неоднозначно, приводя к продуктам озонолитического расщепления *экзо*-циклической двойной связи с последующим раскрытием четырехчленного цикла **32** и *эндо*-циклической двойной связи **88** (Схема 2.27).

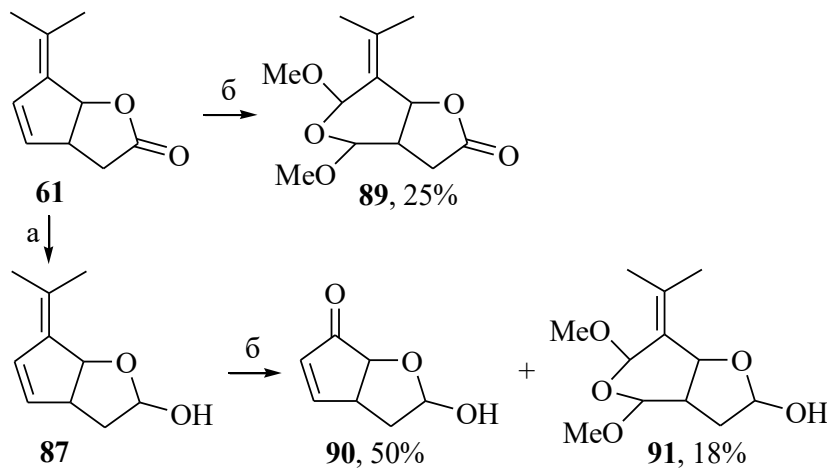


а) O_3 , $c-C_6H_{12}$ -MeOH, 10:1, 5 °C, Me_2S ; б) O_3 , CH_2Cl_2 -MeOH, -60 °C, Me_2S .

Схема 2.27

При озонлизе лактона **61** образуется смесь соединений, из которой удалось выделить лишь ангидропроизводное диметилацеталя **89** (Схема 2.28).

Лактол **87** [247] в реакции с озоном превращался в желаемый кетон **90** и метоксипроизводное **91** (Схема 2.28) [239].



а) $(i\text{-Bu})_2\text{AlH}$, CH_2Cl_2 , -78°C , 95%; б) O_3 , $c\text{-C}_6\text{H}_{12}\text{-MeOH}$, 10:1, 5°C , Me_2S .

Схема 2.28

Наибольший интерес среди полученных соединений представляют циклопентеноны **32** и **90**. Оптически активный енон **32** является ключевым блоком в схемах синтеза 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -простагландина J_2 [248] (Схема 2.11). Лактол **90** пригоден для использования в синтезе простагландинов J_2 , аминциклопентинолов [5] и других биологически активных соединений. Кроме того, разработанный подход открывает возможности синтеза оптически активного кетона **90** исходя из энантиомерных лактонов (-)-**61a** и (+)-**61b** (Схема 2.20).

Далее изучены озонолитические трансформации оптически активных производных аддукта (\pm)-**1** – амидов **65a,b**, аминаля (-)-**66a** и γ -лактона (-)-**68a**.

Реакция озонлиза смеси карбоксамидов **65a,b** в растворе $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-MeOH}$ при -60°C и последующее восстановление озонидов действием Me_2S приводили к смеси циклопентенонов **92a**, **92b** с общим выходом 57%. К сожалению, близкие значения R_f последних создавали определенную трудность при их разделении с помощью колоночной хроматографии на SiO_2 (Схема 2.29).

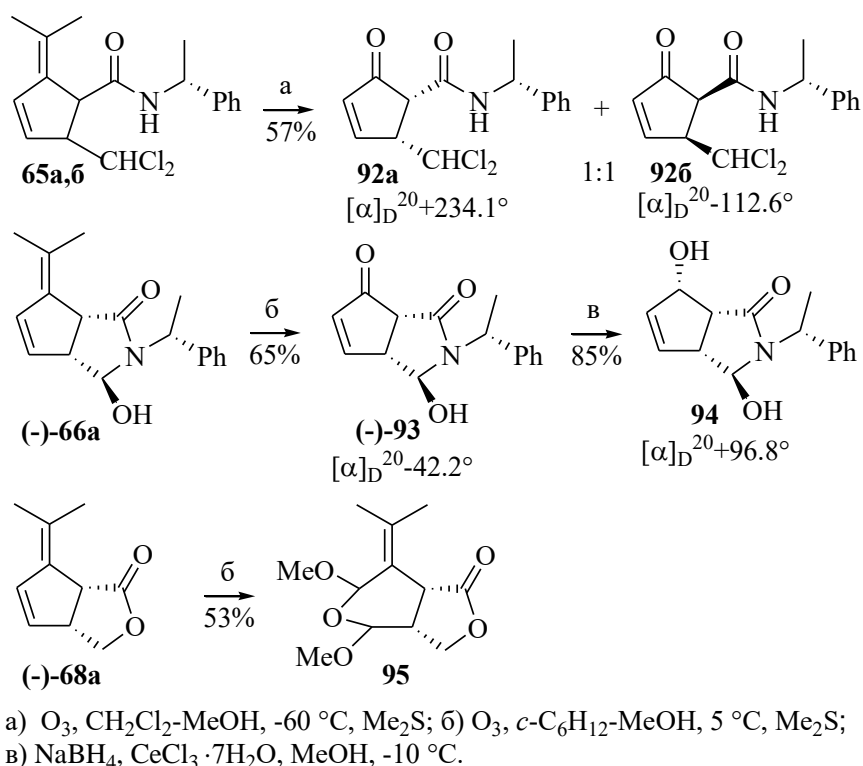


Схема 2.29

При озонлизе индивидуального лактама **(-)-66a** в растворе циклогексан–MeOH при 5°C с последующим восстановлением озонидов Me₂S получили желаемый кетолактам **(-)-93** с выходом 65% (Схема 2.29). Восстановление последнего NaBH₄ в присутствии CeCl₃·7H₂O приводило стереоселективно к спирту **94**.

В случае озонлиза лактона **(-)-68a** происходило окислительное расщепление *эндо*-циклической двойной связи с образованием диметоксипроизводного **95** в виде смеси 2-х изомеров в соотношении 4:1 (ЯМР ¹H) (Схема 2.29) [249].

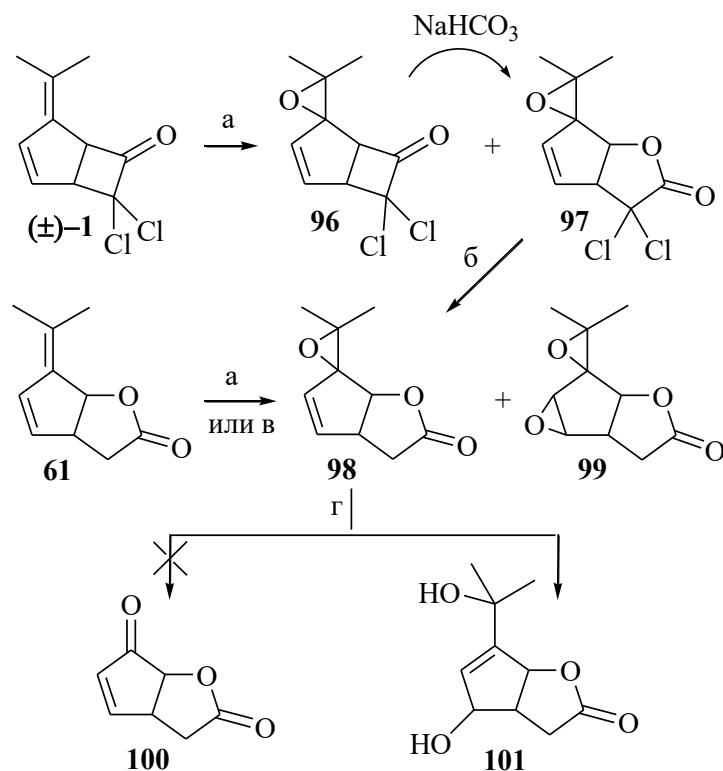
Полученные новые оптически активные кетопроизводные **92a,б** и **(-)-93** представляют интерес в синтезе биологически активных циклопентаноидов, а сочетание двух активных фармакофорных фрагментов (циклического енонового и амидного) позволяет предположить наличие у них собственной биологической активности.

Как видно из экспериментов, озонлиз бицикла **(±)-1** и его производных, различающихся электронной плотностью двойных связей приводит к различным по структуре соединениям.

2.1.2.3.2 Синтез эпоксидов и их окислительные трансформации

Альтернативный вариант формирования еноновой системы в аддукте диметилфульвена с дихлоркетеном (\pm)-**1** и его производных включает селективное эпоксидирование тетразамещенной двойной связи с последующим их расщеплением до циклопентенонов.

Так, при взаимодействии аддукта (\pm)-**1** с 2.5 экв *m*-CPBA (CH_2Cl_2 , 0 °C) наряду с эпоксидированием *экзо*-циклической двойной связи наблюдалось окислительное расширение цикла, приводящее после обработки реакционной смеси насыщенным раствором NaHCO_3 к эпоксилактону **97** (50%). Дехлорированием последнего парой Zn–Cu получили эпоксилактон **98** с выходом 55% (Схема 2.30).



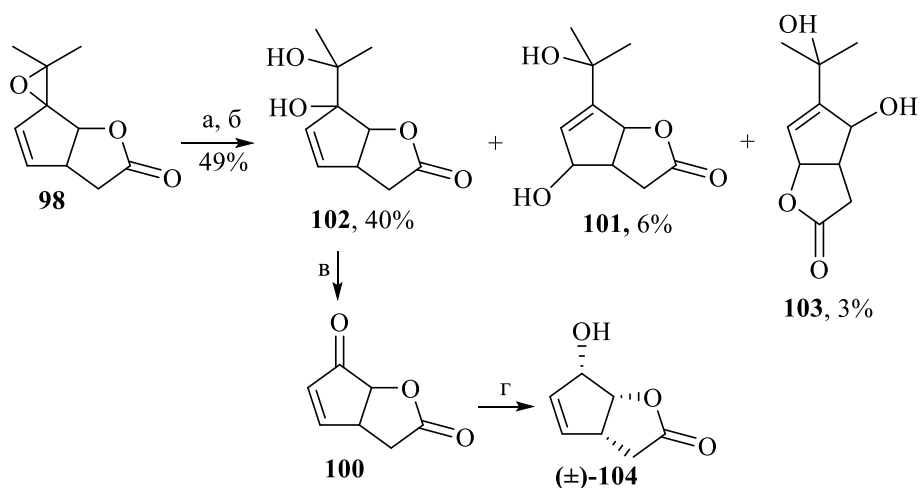
а) *m*-CPBA, CH_2Cl_2 , 0 °C; б) Zn–Cu, NH_4Cl , MeOH, Δ , 2 ч, 55%;
в) *m*-CPBA, CH_2Cl_2 , 10 °C; г) $\text{HIO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, Et_2O , 0→20 °C, 3 ч, 48%.

Схема 2.30

Соединение **98** также получили эпоксидированием лактона **61** *m*-CPBA в CH_2Cl_2 при 0 °C (60%). Повышение температуры (0→10°C) и увеличение продолжительности процесса (2 ч) снижали селективность реакции, и наряду с

моноэпоксидом **98** (46%) наблюдалось образование диэпоксида **99** (14%) (Схема 2.30).

При попытке получения кетолактона **100** окислительным расщеплением эпоксилактона **98** иодной кислотой выделили диол **101** (Схема 2.30). Поэтому эпоксид **98** превратили в более активный в реакциях расщепления диол **102** обработкой водным раствором NaOH с последующим подкислением (pH 3). Выход диола **102** составил 40% в расчете на лактон **61** (Схема 2.31).



а) 3M NaOH, ТГФ-Н₂O; б) 15% HCl, 49% из **61**; в) $Pb(OAc)_4$, PhH, 74%;
г) $NaBH_4$, $CeCl_3 \cdot 2H_2O$, MeOH, 73%.

Схема 2.31

Расщепление диола **102** с помощью $Pb(OAc)_4$ привело к желаемому циклопентенону **100** [250-251] с выходом 74%. Далее стереоселективным восстановлением енона **100** $NaBH_4$ в присутствии $CeCl_3 \cdot 7H_2O$ получили спирт **(±)-104** [252], предшественник полигидроксиаминоциклопентанов [5] и ключевой блок для кросс-сопряженных циклопентеноновых простагландинов [253, 202] (Схема 2.31).

Таким образом, исследованы превращения [2+2]-аддукта диметилфульвена с дихлоркетеном **(±)-1** и его производных, направленные на окислительное расщепление их изопропилиденовой двойной связи, синтезированы новые рацемические и оптически активные циклопентеноновые блоки, пригодные для использования в синтезе 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -простагландина J₂, изопростанов и подобных циклопентеноновых соединений [201, 203].

2.1.3 [2+2]-Аддукт циклопентадиена с дихлоркетеном в синтезе циклопентановых блок-синтонов, метилового эфира Саркомицина А и Энтекавира

Данная глава посвящена разработке подходов к рацемическим, хиральным функционализированным циклопентановым блокам для циклопентаноидов и получению их конкретных представителей, в частности, метилового эфира Саркомицина А [254] и Энтекавира [195] на основе [2+2]-аддукта циклопентадиена с дихлоркетеном (\pm)-2.

2.1.3.1 Синтез новых блок-синтонов и метилового эфира Саркомицина А

С целью получения новых функционализированных моноциклических циклопентансодержащих блок-синтонов для циклопентаноидов мы изучили превращения [2+2]-аддукта циклопентадиена с дихлоркетеном (\pm)-2. Последнему характерно легкое раскрытие α,α -дихлорбутанонового кольца *O*-, *N*- и другими нуклеофилами [240, 255] с образованием соответствующих вицинально дизамещенных циклопентенов. Важно отметить, что *gem*-дихлоридная функция в карбоциклических соединениях представляет собой скрытый эквивалент формильной группы.

Так, при раскрытии бутанового цикла (\pm)-2 с Et_3N в водном *t*-BuOH с последующей обработкой K_2CO_3 получили альдегидокислоту **105**, а использование MeONa в MeOH для этой цели приводило к образованию дихлорпроизводного **106**, который в более жестких условиях [256] претерпевал внутримолекулярное циклозамыкание, приводя к лактону **107**. Альдегид **105** боргидридным восстановлением NaBH_4 и последующим метилированием кислотной группы превратили в эфир **109** (Схема 2.32).

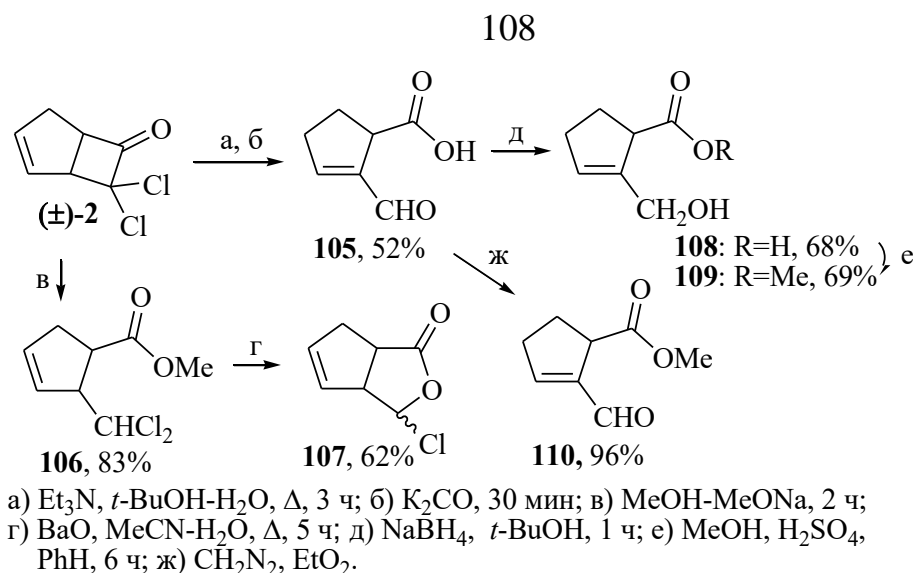


Схема 2.32

С целью получения предшественников для последующего введения в циклопентеновое кольцо оксо- или гидрокси-функций из **109** синтезировали эпоксиды (**±**)-**111**, (**±**)-**112** и ацетат **113** (Схема 2.33). Смесь стереоизомерных эпоксидов (**±**)-**111**, (**±**)-**112** разделяли с помощью колоночной хроматографии на SiO₂. Наиболее полезными при идентификации этих структур оказались спектры ЯМР ¹³C, в которых наибольшие различия в химических сдвигах наблюдались для четвертичных атомов углерода, связанных с эпоксидным циклом: в изомере (**±**)-**112** эти сигналы смещены в сильное поле из-за эффекта стерического сжатия [δ_c 67.59 м.д. для (**±**)-**111**, 67.08 м.д. для (**±**)-**112**].

Для введения оксофункции в структуру **113** изучили его реакции аллильного окисления. Использование для этих целей реагентов PCC, PDC не привели к значимым результатам. Окислением ацетата **113** комплексом CrO₃·3,5-диметилпиразол (3,5-DMP) [257] и PhI(OAc)₂-*t*-BuOOH [258] получили желаемые циклопентеноны **114** и **115** с умеренными выходами. При разделении последних колоночной хроматографией на SiO₂ происходила изомеризация енона **115** в термодинамически более стабильный циклопентенон **116** – ключевой блок Брефельдина А после восстановления двойной связи (Схема 2.33).

Следует отметить, что попытка аллильного окисления соединений **109**, **110** реагентами SeO₂ или SeO₂-*t*-BuOOH оказалась безуспешной.

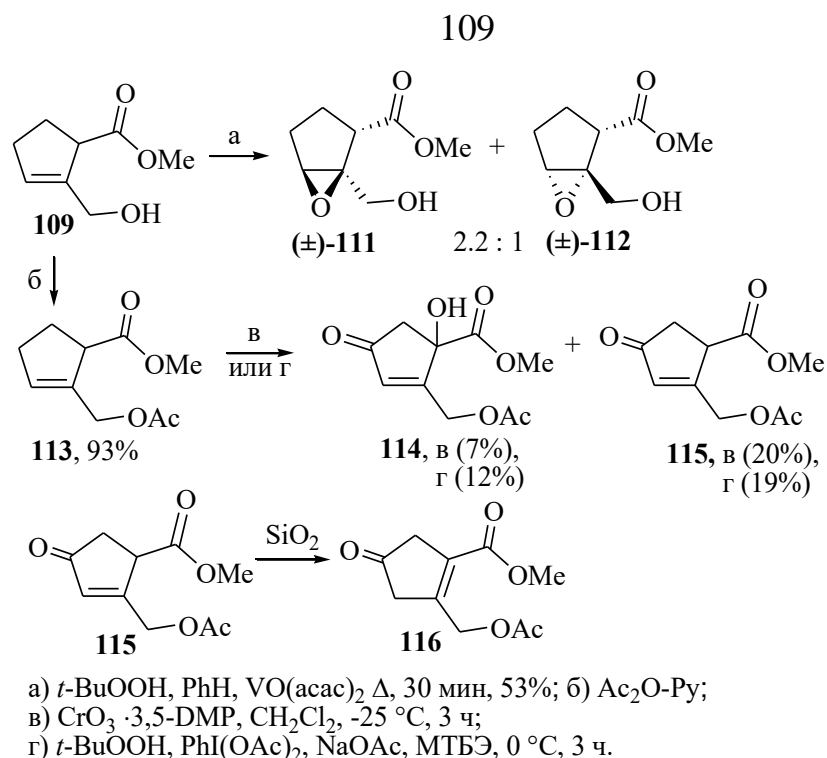


Схема 2.33

Синтетический интерес представляют полученные нами эпоксиды (±)-**111** и (±)-**112**. Одно из возможных направлений приложения этих соединений представлено на схеме 2.34. Так, β-элиминированием в Zn-органическом интермедиате, полученном из иодида **117**, осуществлено генерирование экзо-метиленовой функции с получением соединения **118**. Окислением экзометиленциклопентана **118** пиридиныйхлорхроматом был получен метиловый эфир Саркомицина А **119**, антибиотика с противоопухолевой активностью [254] (Схема 2.34).

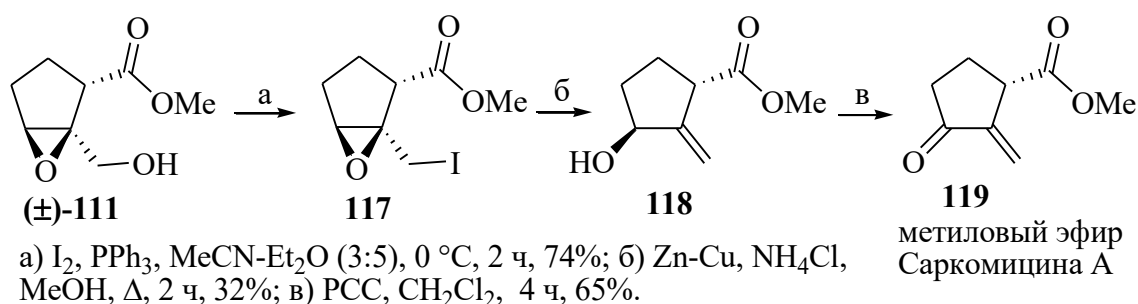


Схема 2.34

Таким образом, нами изучены трансформации легкодоступного бицикла (±)-**2** в синтетически привлекательные вицинально дизамещенные оксо-, гидроксисоединения и осуществлен синтез метилового эфира Саркомицина А **119** [259].

2.1.3.2 Новые аспекты использования [2+2]-аддукта циклопентадиена с дихлоркетеном в направленном синтезе. Эпоксилактоны Кори, энантиомерные лактоны Грико, (\pm)- и (+)-Энтекавир

В данном разделе продемонстрированы новые аспекты использования рацемического [2+2]-циклоаддукта циклопентадиена и дихлоркетена (\pm)-**2** [198] в разработке подходов к ключевым оптически активным блок-синтонам, а именно энантиомерным лактонам Грико (-)-**120a**, (+)-**120б** [198, 203], эпоксилактонам Кори (-)-**121a**, (+)-**121б** [260, 261] экзометиленциклопентанам **122**, **123** и рацемическому и (+)-Энтекавиру **124** [262] на основе одного из них (Схема 2.35).

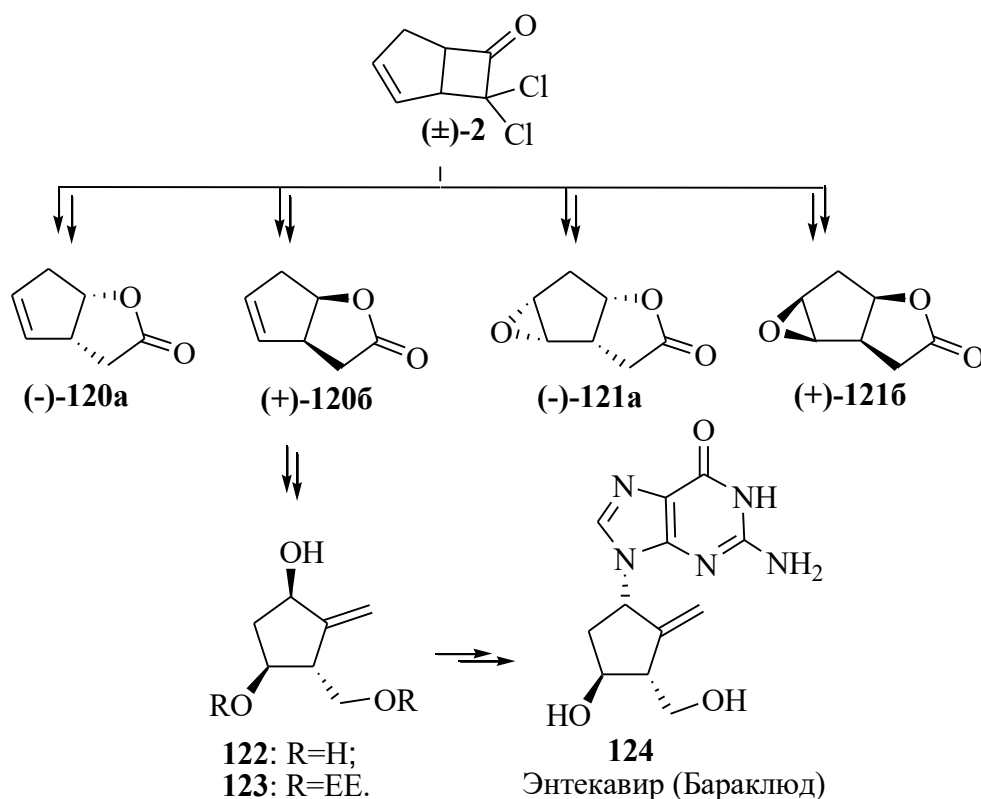


Схема 2.35

Синтезы хиральных ключевых блоков **120-123** основываются на превращениях диастереомерных карбоксамидов (+)-**125** и (-)-**125**, полученных оптическим расщеплением рацемического дихлорлактона (\pm)-**126** [198] (+)- α -метилбензиламином (Схема 2.36). Диастереомерные амиды (+)-**125** и (-)-**125** имели значительную разницу в R_f и легко разделялись колоночной хроматографией на силикагеле. Лактон (\pm)-**126** получили окислительным

циклорасширением по Байеру-Виллигеру циклобутанового кольца аддукта дихлоркетена с цикlopентадиеном (\pm)-**2** (Схема 2.36).

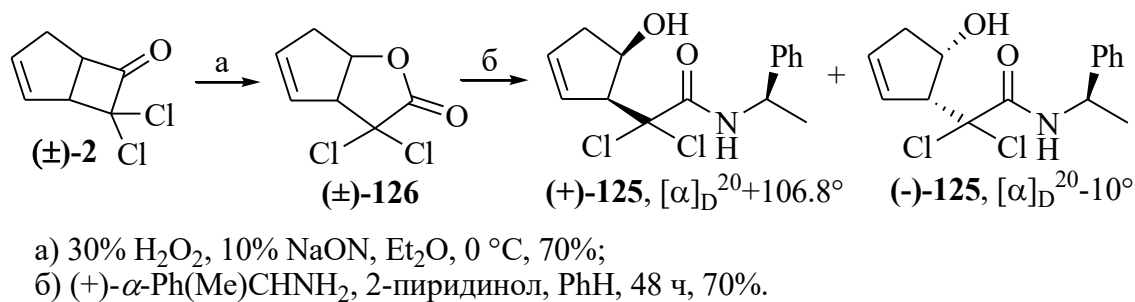


Схема 2.36

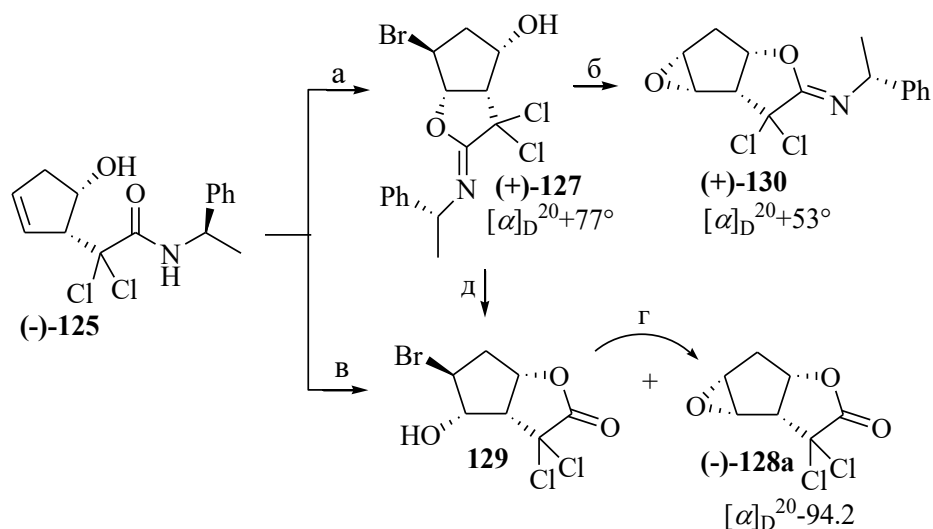
2.1.3.2.1 Эпоксилактон Кори и его энантиомер. Новая тандемная перегруппировка гидросииминолактонов в эпоксилактоны

С целью выхода к вицинально тетразамещенным хиральным цикlopentanовым блокам мы изучили реакции электрофильной циклизации цикlopентеновых карбоксамидов (+)-**125** и (-)-**125** с использованием NBS или I₂, в апротонной (MeCN) или протонной среде (ТГФ-Н₂O) [263].

Так, реакция внутримолекулярной электрофильной циклизации соединения (-)-**125** действием NBS в MeCN с хорошим выходом привела к иминоэфиру (+)-**127**. Структура последнего подтверждена методами ЯМР- и масс-спектрологии, а также данными 2D ЯМР ¹H – спектров (Рисунок 2.9).

Реакция карбоксамида (-)-**125** с NBS в водном ТГФ привела к смеси дихлорэпоксилактона (-)-**128a** с минорным бромгидрином **129**. При обработке этой смеси без дополнительной очистки DBU минорное соединение **129** трансформировалось в эпоксилактон (-)-**128a**, выход которого составил 70%.

Дегидробромирование иминоэфира (+)-**127** с использованием DBU в кипящем бензоле или *t*-BuOK в ТГФ при комнатной температуре протекало с образованием эпоксииминолактона (+)-**130** (Схема 2.37). Структура последнего установлена на основании данных ЯМР ¹H, ¹³C и подтверждена данными РСА (Рисунок 2.10).



а) NBS, MeCN, 2 ч, 95%; б) DBU, PhH, Δ , 1 ч, 76% или *t*-BuOK, ТГФ, 15 мин, 40%;
 в) NBS, ТГФ-H₂O, 24 ч; г) DBU, PhH, 3 ч, 70%; д) 10% HCl-ТГФ, 8 ч, 75%.

Схема 2.37

Кристаллографические параметры **(+)-130** депонированы в Кембриджской базе кристаллографических данных (<http://www.ccdc.cam.ac.uk>, номер депонента CCDC 1061971).

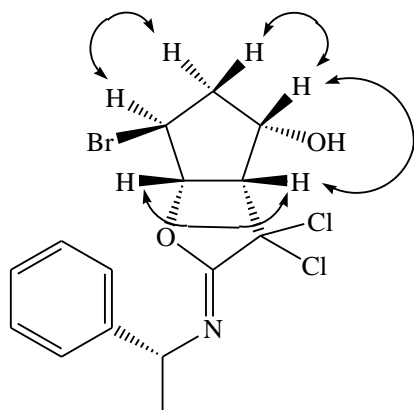


Рисунок 2.9 – NOE-взаимодействия в соединении **(+)-127**

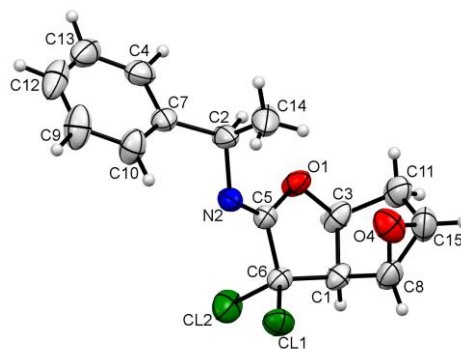
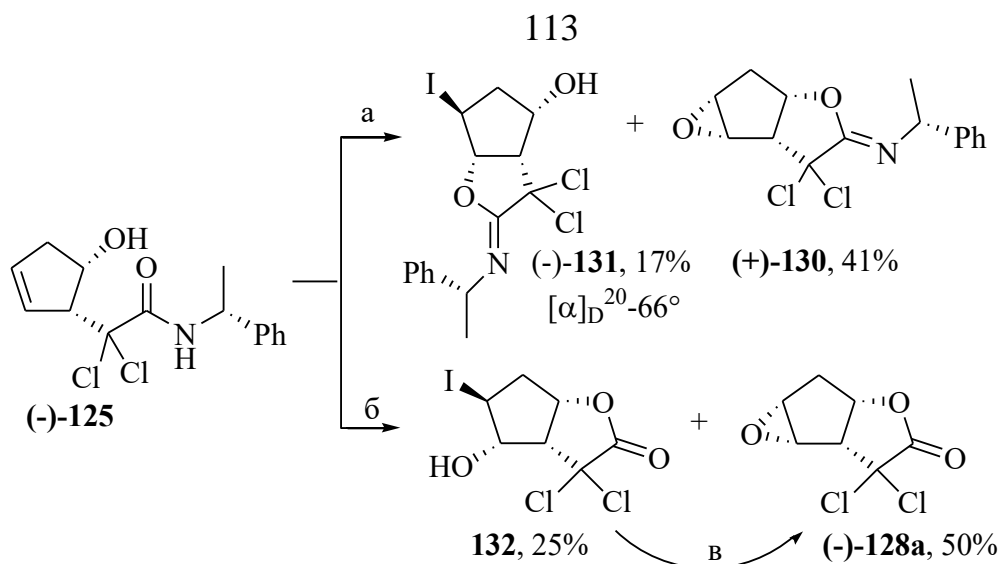


Рисунок 2.10 – Структура соединения **(+)-130**

Результат электрофильной циклизации амида **(-)-125** под действием I₂ также определялся условиями ее проведения.

Так, реакция амида **(-)-125** I₂ в MeCN в присутствии NaHCO₃ наряду с ожидаемым иминоэфиром **(-)-131** наблюдалось образование эпоксиимина **(+)-130**, описанного выше, а в водном ТГФ – образование смеси дихлорэпоксилактона **(-)-128a** с иодлактоном **132**, из которой после обработке DBU удалось выделить исключительно эпоксилактон **(-)-128a** с выходом 72% (Схема 2.38).



а) I₂, NaHCO₃, MeCN, 72 ч; б) I₂, ТГФ-H₂O, 24 ч; в) DBU, PhH, 3 ч.

Схема 2.38

Следует отметить, что обычно реакции циклизации карбоксамидов в наиболее востребованные 5- и 6-членные циклы, осуществляемые в среде водного ТГФ, приводят к соответствующим лактонам, однако постулированные интермедиаты внутримолекулярной *O*-атаки – иминиевые соли или иминоэфирные ранее не были выделены [264].

В изученных трансформациях соединения (-)-125 безусловный интерес представляет образование в безводных условиях реакций стабильных при хроматографии на SiO₂ экзоциклических иминоэфиров (+)-127 и (-)-131, а также их рециклизационные превращения на пути к эпоксиимину (+)-130. Обычно экзоциклические оксииминоэфирные весьма лабильны [264], а относительная стабильность синтезированного нами экзоциклического иминоэфира (+)-130, вероятно, обусловлена стерическими и электронными эффектами *гем*-дихлоридной функции.

Предположительно образование эпоксииминоэфира (+)-130 из галоидгидринов (+)-127 и (-)-131 начинается с внутримолекулярной атаки γ -гидроксианионом пространственно доступного иминного атома углерода в соединении 133 и генерирования заряженного трициклического интермедиата 134. Последующий селективный разрыв одной С-О связи в последнем и S_N2- замещение галоида в образующемся имине 135 с замыканием эпоксицикла довершают образование стабильного эпоксилактона (+)-130 (Схема 2.39).

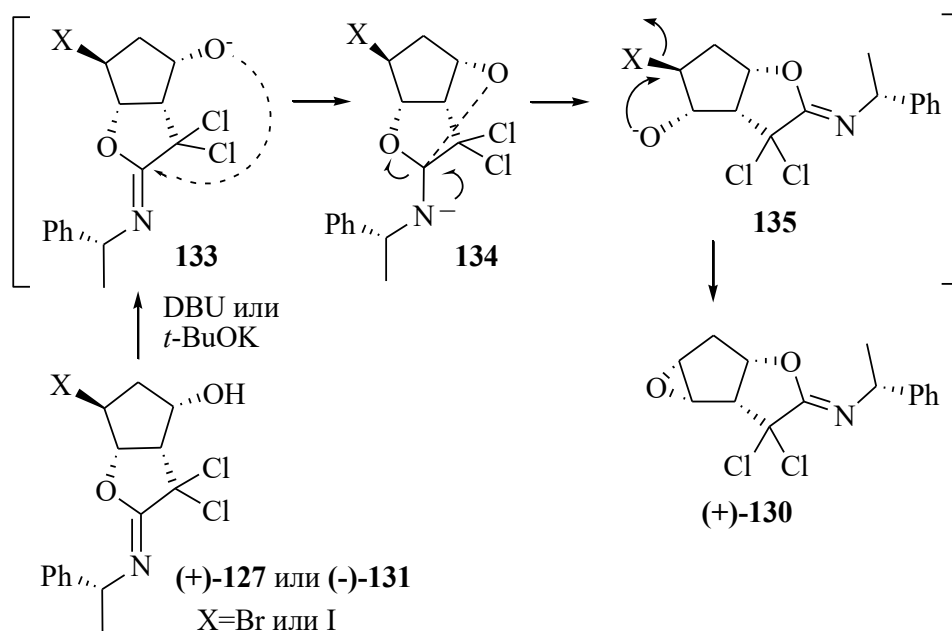


Схема 2.39

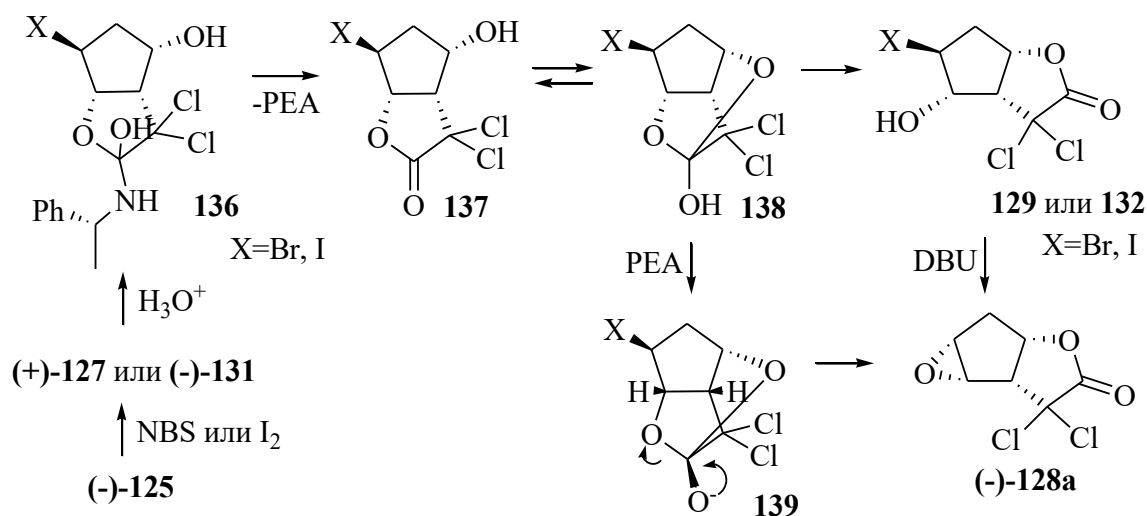
Можно констатировать, что нами обнаружена новая перегруппировка тандемного типа γ -гидроксииминолактонов в соответствующие эпоксииминолактоны.

В случае реакции амида $(-)\text{-125}$ в водном ТГФ под действием NBS или I_2 , вероятно, NBr или NI, образующиеся при первоначальном формировании $(+)\text{-127}$ или $(-)\text{-131}$, катализируют их гидратацию до **136**. Элиминирование фенилэтиламина из последнего приводит к галоидгидроксилактону **137**, который частично перегруппировывается в стерически и термодинамически более стабильный лактон **129** (ΔG 6.3 kcal/mol)* или **132** через циклический таутомер **138**. Заключительная обработка лактона **129** или **132** DBU в бензоле дает эпоксид $(-)\text{-128a}$ (Схема 2.40).

Неожиданным оказалось в реакции амида $(-)\text{-125}$ с NBS или I_2 в водном ТГФ образование эпоксида $(-)\text{-128a}$, в отсутствие DBU. Вероятно, выделившийся на этапе образования **137** из **136** фенилэтиламин депротонирует высокоактивированную гидроксильную группу промежуточного **138** и через фрагментацию интермедиата **139** приводит к эпоксилактону $(-)\text{-128a}$ (Схема 2.40).

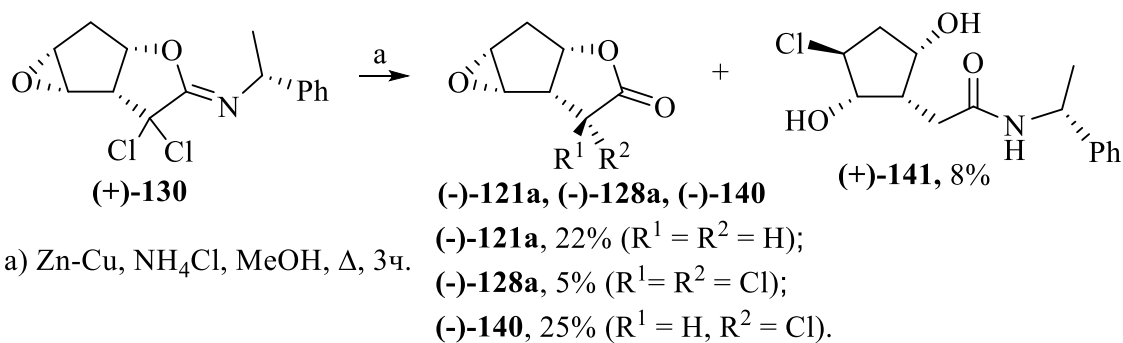
* Расчеты выполнены к.х.н. М.Ю. Овчинниковым в лаборатории химической физики, заведующий лабораторией д.х.н., проф. С.Л. Хурсан (УФИХ УФИЦ РАН)

Следует отметить, что кислотный гидролиз иминолактона (+)-127 в стандартных условиях приводил исключительно к бромгидроксилактону 129 (Схема 2.37).



Далее мы изучили реакции восстановительного дехлорирования синтезированных эпоксидов (+)-130 и (-)-128a.

Реакция эпоксиимина (+)-130 Zn-Cu парой в MeOH в присутствии NH₄Cl протекает ступенчато с образованием продуктов дехлорирования и гидратации в иминной части молекулы – соединений (-)-121a, (-)-128a, (-)-140 и (+)-141 (Схема 2.41). Последние удается выделить в индивидуальном виде обработкой реакционной массы непосредственно после израсходования исходного иминолактона (+)-130. Если же реакцию не останавливать, то наблюдается постепенная конверсия промежуточных хлорпроизводных (-)-128a, (-)-140 и образование с выходом 50% основного эпоксилактона (-)-121a.



Структура монохлорлактона (-)-140 однозначно следует из данных спектров

ЯМР ^1H и ^{13}C . Сильное NOE-взаимодействие между *цис*-протонами при C^5 и C^{5a} с J 8.6 Гц указывают на *экзо*-ориентацию C^5 -Cl (Рисунок 2.11). Следовательно, в первую очередь восстановительному дехлорированию цинком подвергается стерически более доступный 5^β -атом Cl дихлорлактона (-)-**128a**.

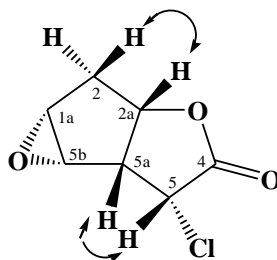
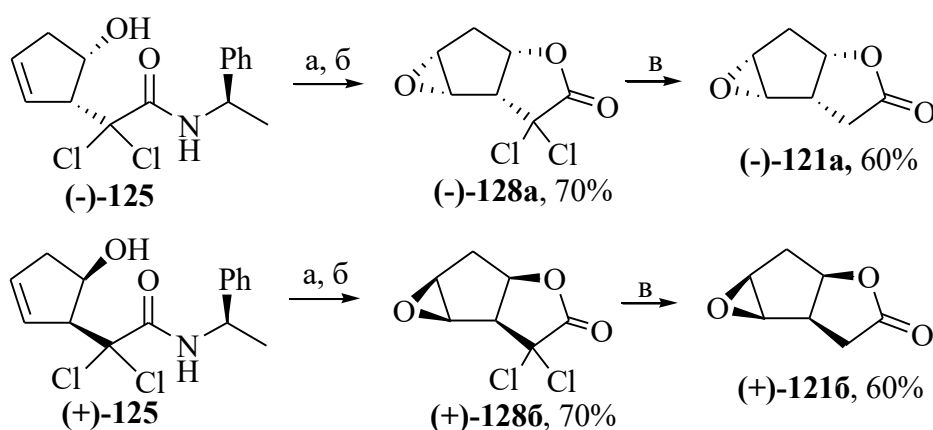


Рисунок 2.11 – NOE-взаимодействия в соединении (-)-**140**

Введение в реакцию дехлорирования индивидуального дихлорпроизводного (-)-**128a** позволило существенно сократить ее продолжительность и повысить выход эпоксилактона (-)-**121a** до 60% (Схема 2.42).



а) NBS или I_2 , ТГФ- H_2O ; б) DBU, PhH, 2 ч; в) Zn-Cu, NH_4Cl , MeOH, Δ , 2 ч.

Схема 2.42

На схеме 2.42 суммированы эффективные превращения карбоксамидов (-)-**125** и (+)-**125** в эпоксилактоны (-)-**121a** и (+)-**1216**. Следует отметить, что при этом не требуется очистка промежуточных соединений.

Среди синтезированных соединений безусловный практический интерес представляют эпоксилактоны (-)-**121a** и (+)-**1216** [202].

Эпоксилактон Кори (-)-**121a** и его энантиомер (+)-**1216** широко используются в синтезе простагландинов, тромбоксанов и их аналогов [260, 265, 266]. Впервые хиральный эпоксилактон (-)-**121a** получен группой Кори в ходе

синтеза простагландинов [260]. Энантиомерно чистые эпоксиды (-)-**121a** и (+)-**121b** получают эпоксидированием энантиомерно чистых лактонов (-)-**120a** и (+)-**120b** соответственно с 40% надуксусной кислотой в AcOH [260, 265, 266], *m*-CPBA [261], H₂O₂-DEPC (диэтил фосфорцианидом) [267]. При этом во всех случаях наряду с желаемыми *син*- изомерами (-)-**121a**, (+)-**121b** образуются их *анти*- изомеры, поэтому требуется дополнительная стадия разделения смесей. Кроме того, синтезы оптически чистого лактона (-)-**120a** и его энантиомера (+)-**120b** представляют отдельную проблему. Peifer [268] щелочной иодолактонизацией лактона (-)-**120a** получил эпоксид (-)-**121a** в 2 стадии. Для успешного протекания реакции требуется тщательный контроль значения pH, кроме того, экстракция продукта затруднена, поскольку в качестве растворителя в реакции используется вода, а продукт и все промежуточные соединения обладают значительной растворимостью в ней. Ferrier [269] описан многостадийный синтез эпоксилактона Кори (-)-**121a** из D-глюкозы.

Основными преимуществами разработанного нами подхода к (-)-**121a** и (+)-**121b** являются доступность исходного соединения и реагентов, простые условия проведения реакций, малостадийность, метод позволяет получить оба энантиомера (-)-**121a** и (+)-**121b**, минуя капризные стадии синтеза лактона Грико (-)-**121a** и его энантиомера (+)-**121b**.

Таким образом, исследована реакция электрофильной циклизации амидов (-)-**125** и (+)-**125** в результате которой разработан новый практичный вариант получения синтетически важного эпоксилактона (-)-**121a** и его энантиомера (+)-**121b** в две стадии с общим выходом 42% (Схема 2.42), охарактеризованы «первичные аддукты» *O*-циклизации карбоксамида (-)-**125** – иминолактоны (+)-**127** и (-)-**131**, обнаружена новая промотируемая γ -гидрокси-анионом их перегруппировка в эпоксилактон (+)-**130** [270, 271].

2.1.3.2.2 Синтез лактона Грико и его энантиомера

Карбоксамиды (+)-**125** и (-)-**125** обладают высоким синтетическим потенциалом. Кроме выше представленной трансформации последних в

оптически активные соединения, еще одно направление использования их в синтезе хиральных блок-синтонов продемонстрировано ниже.

Так, удаление источника хиральности в карбоксиамидах (+)-**125** и (-)-**125** в среде H_2SO_4 приводило к энантиомерным дихлорлактонам (-)-**126a**, (+)-**126b**. Последующим восстановительным дехлорированием последних с помощью Zn-Cu пары в MeOH в присутствии NH_4Cl получили лактон Грико (-)-**120a** и его энантиомер (+)-**120b** [198, 203] (Схема 2.43).

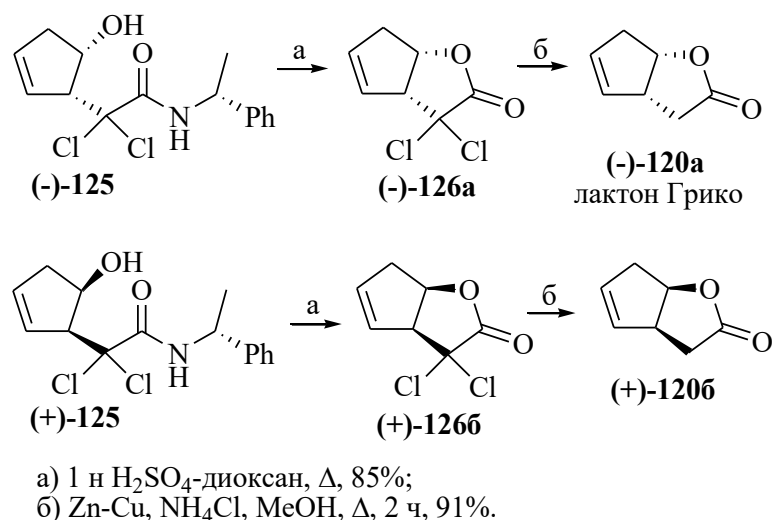


Схема 2.43

Таким образом, исходя из легкодоступных карбоксиамидов (+)- и (-)-**125** синтезированы практически важный лактон Грико (-)-**120a** и его энантиомер (+)-**120b** в две стадии с общим выходом 60%.

Бициклический лактон Грико (-)-**120a** и его энантиомер (+)-**120b** являются ценными ключевыми блоками в синтезе простагландинов [203, 260], дитерпенов [272], антибиотика брефельдина А [273], δ -валеролактонов [274], P2-лиганда для ингибитора ВИЧ-1 протеазы [275, 276] и др. [198, 202, 277].

Известные способы синтеза (-)-**120a** и (+)-**120b** включают оптическое расщепление рацемических лактонов **120** [203, 278] или их предшественников [202, 279, 280], асимметрический синтез с использованием хиральных катализаторов [266, 281, 282], а также микробиологическое окисление предшественников [203, 283]. Недостатками известных методов синтеза лактонов (-)-**120a** и (+)-**120b** являются «капризные» стадии наведения хиральности,

многостадийность, использование дорогих катализаторов.

Преимуществами разработанного нами подхода к (-)-**120a** и (+)-**120b** являются технологически простые условия реакции, использование доступных реагентов, малостадийность, метод позволяет получить оба энантиомера лактона (-)-**120a** и (+)-**120b** из одного соединения (\pm)-**2**.

2.1.3.2.3 Подходы к ключевым экзометиленциклопентановым блокам и синтез Энтекавира

Среди биологически активных циклопентаноидов особый интерес представляет Энтекавир, обладающий мощной противовирусной активностью в отношении вируса гепатита В (HBV). Этот вирус, являющийся одним из опасных инфекций, вызывает воспалительное поражение печени, сопровождаемое тяжелыми последствиями. Ежегодно из-за последующего развития цирроза и карциномы печени умирает 0.5-1.2 млн. человек [284, 285]. В 2005 году для терапии гепатита В разрешено (FDA) использование Энтекавира (торговые названия Энтекавир, Бараклюд[®]), высокоактивного карбоциклического аналога гуанозиннуклеозида, селективно действующего на наномолярном уровне ($ED_{50} = 3$ нМ) [286, 287].

В синтезе Энтекавира эффективны методы, основанные на конвергентном сочетании по Мицунобу аминоклорпурина **142** с циклопентанолами общей формулы **143** (Схема 2.44), синтез которых представляет наибольшую сложность [195, 262, 287-289]. Многостадийность, использование дорогих, взрывоопасных и токсичных реагентов, проведение реакций в атмосфере инертного газа, низкие общие выходы известных схем синтеза делают их непрактичными, поэтому разработка новых подходов к циклопентанам **143** и на их основе Энтекавиру **124** исходя из доступных и недорогих исходных материалов, безусловно, актуальна.

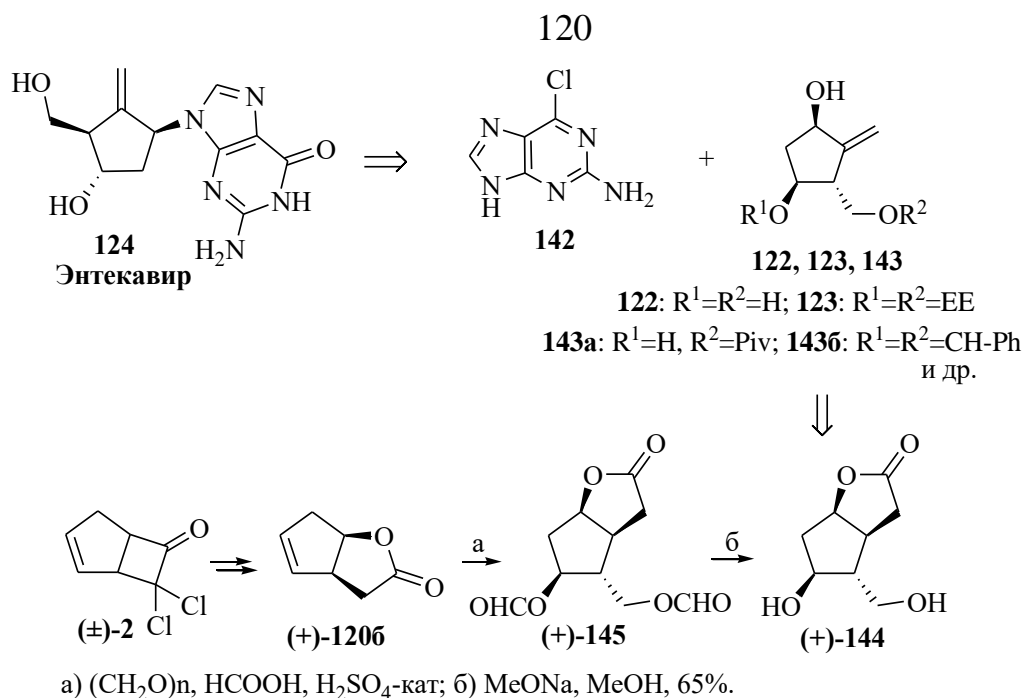


Схема 2.44

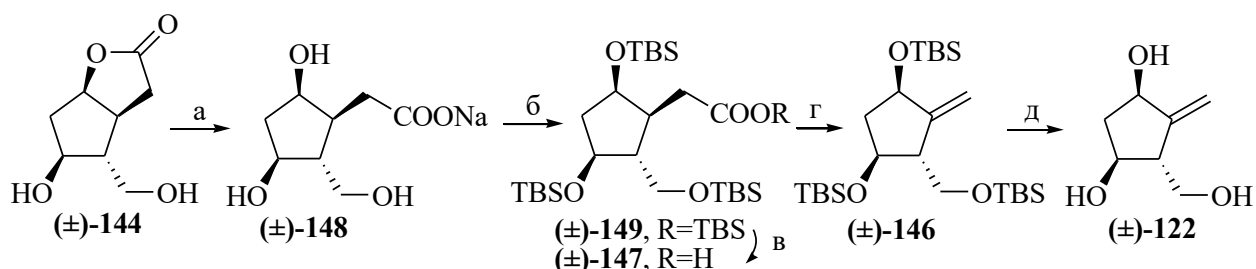
Разработанный нами практичный подход к (+)-энантиомеру лактона Грико (+)-**1206** из бицикла (±)-**2** (Схема 2.43) позволяет синтезировать в граммовых количествах энантиомер лактондиола Кори (+)-**144**, неостребованный в синтезе простагландинов, конфигурации хиральных центров которого полностью соответствуют таковым в карбануклеозиде **124**. Это явилось предпосылкой для создания нового подхода к ключевым циклопентанам **122**, **123** и синтеза Энтекавира **124**. Для этого мы вначале исходили из рацемического лактондиола (±)-**144** [203]. Синтез лактондиолов (+)-**144** и (±)-**144** осуществили по ранее разработанной в нашей лаборатории методике из лактонов (+)-**1206** и (±)-**120** через диформиаты (+)-**145** и (±)-**145** [290] (Схема 2.44).

Таким образом, учитывая доступность лактондиолов (±)-**144** и (+)-**144** [290] (Схема 2.44) мы реализовали новые подходы к экзометиленциклопентановым блокам **122**, **123**, (±)- и (+)-Энтекавиру **124**.

2.1.3.2.3.1 Новый экзометиленциклопентановый блок для Энтекавира

Исходя из лактондиола Кори (±)-**144** разработали новый эффективный вариант выхода к одному из представителей циклопентанов **143** – экзометиленциклопентантриолу (±)-**122** (схема 2.45).

Новый подход основан на «*one pot*» превращении диола (\pm)-**144** в *трис*-TBS-защищенную кислоту (\pm)-**147** раскрытием лактонного цикла (\pm)-**144** с NaOH путем кипячения в метаноле, тотальным силилированием Na-соли (\pm)-**148** TBSCl и гидролизом сложноэфирной группы *тетракис*-силильного производного (\pm)-**149** водой. После очистки остатка колоночной хроматографией кислоту (\pm)-**147** получили с выходом 70% на три стадии ((\pm)-**144**→(\pm)-**147**). Последующим декарбокислированием кислоты (\pm)-**147** Pb(OAc)₄ в присутствии Cu(OAc)₂ формировали *экзо*-циклическую двойную связь в структуре (\pm)-**146**. Гидролизом защитной группы (\pm)-**146** действием TBAF получили ключевой *экзо*-метиленициклопентанол (\pm)-**122** с выходом 96% (схема 2.45) [291].



а) NaOH, MeOH, Δ , 2 ч; б) TBSCl, Im, ДМФА, 0 °С; в) H₂O, 12 ч, 70% из (\pm)-**144**;
г) Pb(OAc)₄, Cu(OAc)₂, Py, PhH, Δ , 3 ч, 78%; д) TBAF, ТГФ, 12 ч, 96%.

Схема 2.45

Использование более доступных TMS- и TES-защитных групп сопровождалось образованием значительных количеств нежелательных продуктов лактонизации, вероятно, из-за их большей лабильности в условиях реакций.

2.1.3.2.3.2 Синтез (\pm)-Энтекавира

Для синтеза Энтекавира (\pm)-**124** более удобным, практичным является использование ди-защищенного *экзо*-метиленициклопентанола (\pm)-**123** (Схема 2.46). Для этого вначале реакцией диола (\pm)-**144** с этилвиниловым эфиром в присутствии PPTS синтезировали *бис*-этоксиэтиловый эфир (\pm)-**150**. Последний по выше разработанной «*one-pot*» методике трансформировали в кислоту (\pm)-**151** с суммарным выходом 70% на 4 стадии без выделения и очистки промежуточных продуктов. Реакцией декарбокислирования (\pm)-**151** действием Pb(OAc)₄ в

присутствии $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ синтезировали экзометиленциклопентан (\pm) -**152** с дифференцированно защищенными гидроксильными группами. Селективным гидролизом силильной группы (\pm) -**152** TBAF в ТГФ получили ключевой экзо-метиленициклопентанол (\pm) -**123**.

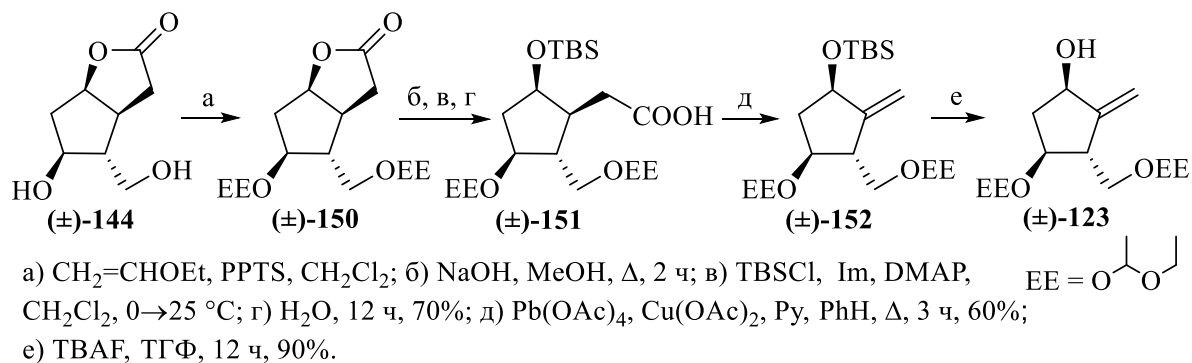
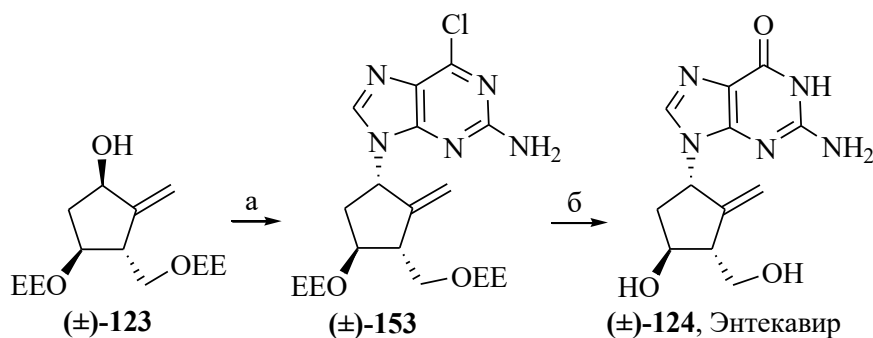


Схема 2.46

Конденсация ключевого цикlopентанового блока (\pm) -**123** с аминоклорпурином **142** по Мицунобу с выходом 60% привела к аддукту (\pm) -**153**. На завершающем этапе кипячением (\pm) -**153** в смеси 2 н HCl -ТГФ (1:2) в течение 5 ч получили рацемический Энтекавир (\pm) -**124** [292, 293] с выходом 90% (Схема 2.47).



а) **142**, PPh_3 , DIAD, -10°C , 2 ч, 60%; б) 2 н HCl -ТГФ (1:2), Δ , 5 ч, 90%.

Схема 2.47

Следует отметить, что использованный на стадии защиты диола (\pm) -**144** доступный и дешёвый этилвиниловый эфир, отличается простыми условиями проведения реакции защиты гидроксильных групп и их снятия. Немаловажно и то, что получаемые *бис*-этоксиэтиловые эфиры стабильны в условиях раскрытия лактонного цикла.

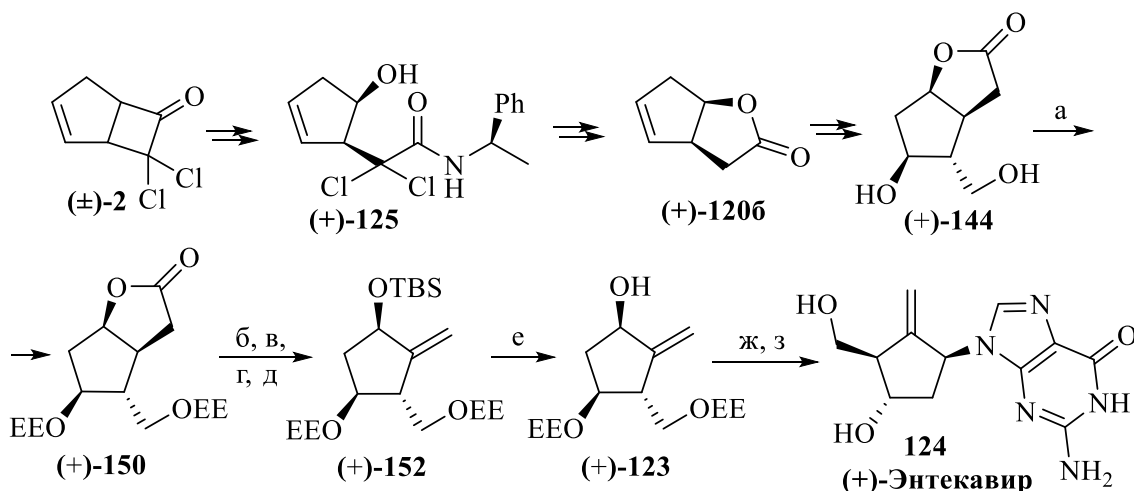
Таким образом, с использованием нового экзометиленциклопентанового

блока (\pm)-**123** нами синтезирован рацемический Энтекавир (\pm)-**124** с суммарным выходом 20% в расчете на лактондиол Кори (\pm)-**144**.

Предложенный способ позволяет удешевить, упростить и повысить технологичность процесса получения ключевого циклопентанола (\pm)-**123** за счет использования недорогих реагентов, простых и технологически безопасных (исключение использования огне- и взрывоопасных реагентов, отсутствие необходимости работы в атмосфере инертного газа) условий реакций, возможности проведения четырех стадий без выделения и очистки промежуточных продуктов.

2.1.3.2.3.3 Синтез (+)-Энтекавира

На пути к (+)-Энтекавиру вначале из рацемического [2+2]-аддукта циклопентадиена и дихлоркетена (\pm)-**2** с использованием α -метилбензиламина осуществили синтез (+)-энантиомера лактондиола Кори (+)-**144** (схемы 2.36, 2.43, 2.44). Последний по разработанной для рацемического (\pm)-**123** методике (Схема 2.46) превратили в экзометиленциклопентанол (+)-**123**, далее на его основе синтезировали оптически активный (+)-Энтекавир **124** (Схема 2.48).



- a) $\text{CH}_2=\text{CHOEt}$, PPTS, CH_2Cl_2 , 2 ч; б) NaOH , MeOH , Δ , 2 ч; в) TBSCl , Im , DMAP , CH_2Cl_2 , $0 \rightarrow 25^\circ\text{C}$; г) H_2O , 12 ч, 70%; д) $\text{Pb}(\text{OAc})_4$, $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, Py , PhH , Δ , 3 ч, 53%; е) TBAF , TGF , 12 ч, 90%; ж) **142**, PPh_3 , DIAD , -10°C , 2 ч, 58%; з) 2 н HCl-TGF (1:2), Δ , 5 ч, 90%.

Схема 2.48

В итоге из простых и доступных соединений (1,3-циклопентадиен,

трихлорэтилен, параформ, (+)- и (-)- α -метилбензиламины) разработаны подходы к синтетически ценным хиральным блокам - лактону Грико **120a** и его энантиомеру **120b**, эпоксилактону Кори **121a** и его энантиомеру **121b**, и биоактивному соединению с высокой добавочной стоимостью **124** (Энтекавир).

2.2 Карбапенемы

Карбапенемы относятся к классу β -лактамовых антибиотиков, проявляют широкий спектр антибиотической активности, низкотоксичны, эффективны в отношении как грамположительных, так и грамотрицательных бактерий [294, 295]. Уникальным хемотерапевтическим свойствам β -лактамы обязаны наличию в их структуре высокоактивной кольцевой системы азетидин-2-она (Рисунок 2.12).

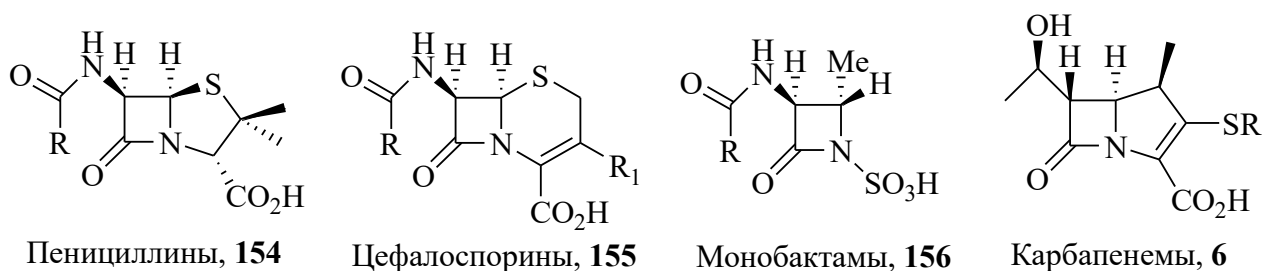


Рисунок 2.12 – β -Лактамные антибиотики

Механизм действия β -лактамов связан с их способностью к ковалентному связыванию с ферментами, участвующими в построении клеточной стенки бактерий и образованию дефектных клеток, что, в итоге приводит к гибели бактерий [296, 297]. По сравнению с пенициллинами **154** и цефалоспорины **155** карбапенемы **6** наиболее устойчивы к разрушающему действию бактериальных β -лактамаз [294, 295].

Тиенамицин **157**, первый природный представитель карбапенемов, выделенный в 1976 году из *Streptomyces Cattleya*, не нашел применение на практике из-за его нестабильности (Рисунок 2.13) [298]. В последующем активные усилия исследователей были направлены на синтез более перспективных соединений на основе этой структуры.

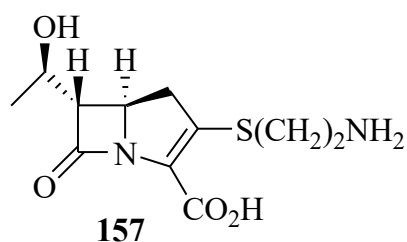


Рисунок 2.13 – Тиенамицин

В настоящее время в клинической практике используется ряд карбапенемов, структуры некоторых из них приведены на рисунке 2.14.

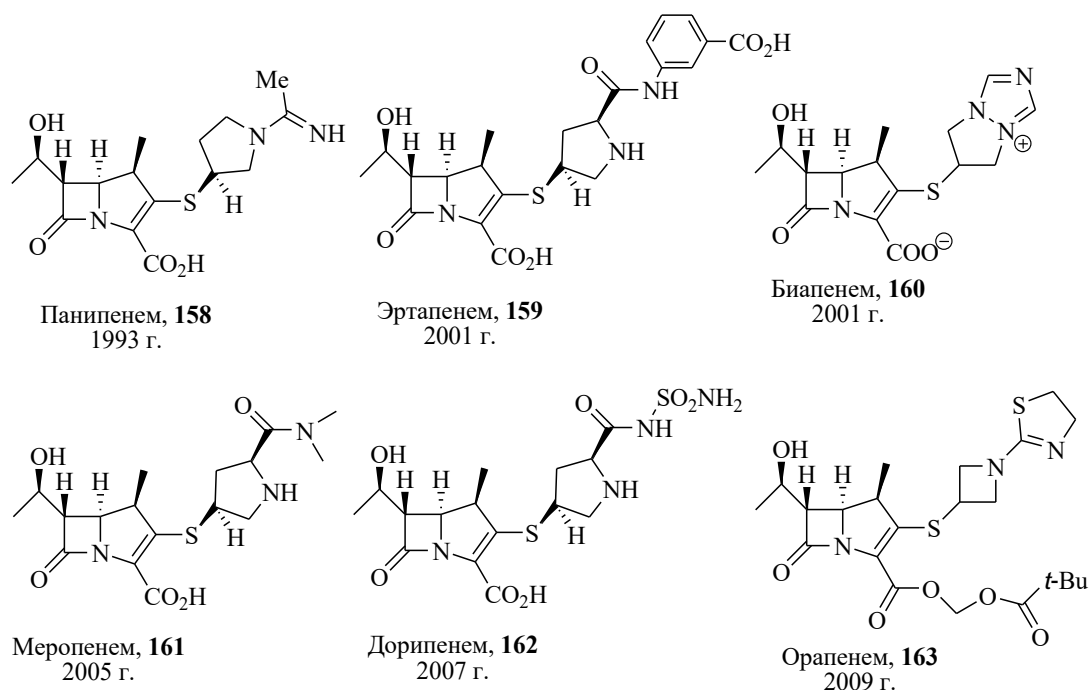


Рисунок 2.14 – Структуры некоторых используемых на практике карбапенемов

В отличие от пенициллинов **154** и цефалоспоринов **155**, предшественники которых производятся путем промышленной ферментации, карбапенемы могут быть получены только путем полного химического синтеза.

С химической точки зрения отличительной особенностью структур карбапенемов **158-163** являются изменения в заместителе SR при C³, остальные части молекулы практически модифицированию не подвергались. Согласно литературным данным синтеза карбапенемов, в основном, основываются на карбапенеменолфосфате **164**, в котором дифенилфосфатная группа замещается соответствующими тиолами R²-SH **165** (Схема 2.49) [299-301]. Впервые наиболее

значимый синтез енолфосфата **164** и соответственно β -метил-карбапенемов **6** осуществлён компанией **Merck & Co., Inc.** [302] (Схема 2.49).

Вначале ацетоксиазетидинон **166a** превращают в β -метил азетидинон **167a**, содержащий четыре хиральных центра с необходимой конфигурацией. Боковую цепь C^4 -изопропионата **167a** удлиняют, подвергают внутримолекулярной циклизации и получают **168**. В последующем из кетона **168** синтезируют фосфат **164**, которого подвергают взаимодействию с тиолами **165**, после удаления защитных групп получают желаемые карбапенемы **6**.

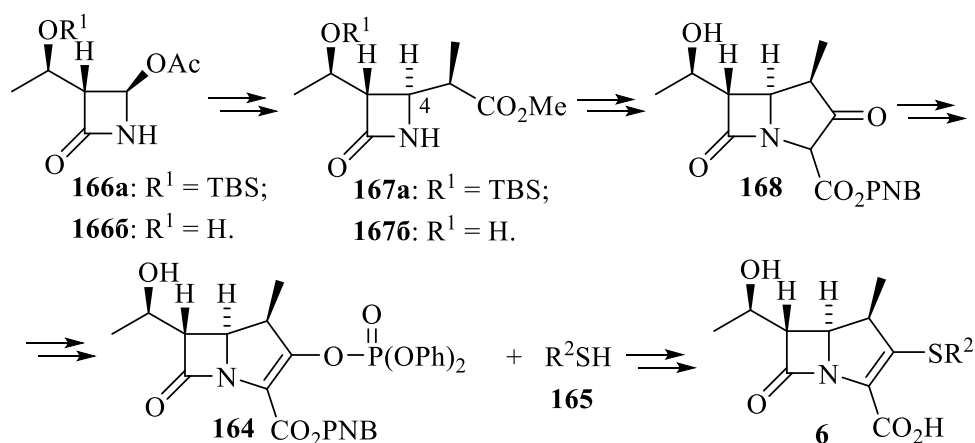


Схема 2.49

Впоследствии азетидиноны **166a,б**, **167a,б**, **168** и карбапенеменолфосфат **164** признаны важными ключевыми промежуточными блок-синтонами для синтеза карбапенемов и их аналогов. Поэтому большинства исследований, касающихся синтеза карбапенемов посвящены разработке новых подходов к этим ключевым блок-синтонам **164**, **166a,б**, **167a,б**, **168** [303-307]. Тем не менее, работ по синтезу C^4 функционализированных азетидиноновых и бициклических блок-синтонов для карбапенемов несравнимо мало. Разработка эффективного метода конструирования основного остова карбапенемов **6** до сих пор остается сложной синтетической задачей. Другая проблема в области антибиотиков – резистентность. Из-за проблем резистентности исследования по поиску новых антибиотиков и модифицированию известных не ослабевают и по сей день.

В связи с изложенным выше синтетические исследования по разработке эффективных вариантов синтеза предшественников и новых карбапенемов на их основе, безусловно, важны и актуальны.

Общий план работы включает исследования в направлении к блокам **166**, **169-171** для ключевого енолфосфата **164** и синтез новых карбапенемов общей формулы **6** с использованием тиолов **165** (Схема 2.50).

Для построения структуры **164** перспективны варианты, включающие выход к [2+2]-аддуктам азациклопентадиенов **172** с кетенами **173** (а), перциклизацию γ -лактона **170** (б) и синтез C^4 функционализированных производных **171а-г** из азетидинона **166а** (з) и их внутримолекулярную циклизацию (е). В синтезе азетидинонов **166** приоритетны β -лактамы **174-178** (д). Новые карбапенемы представлены модификатами **6**, полученными с участием бицикла **164** и тиолов **165** (е) (Схема 2.50).

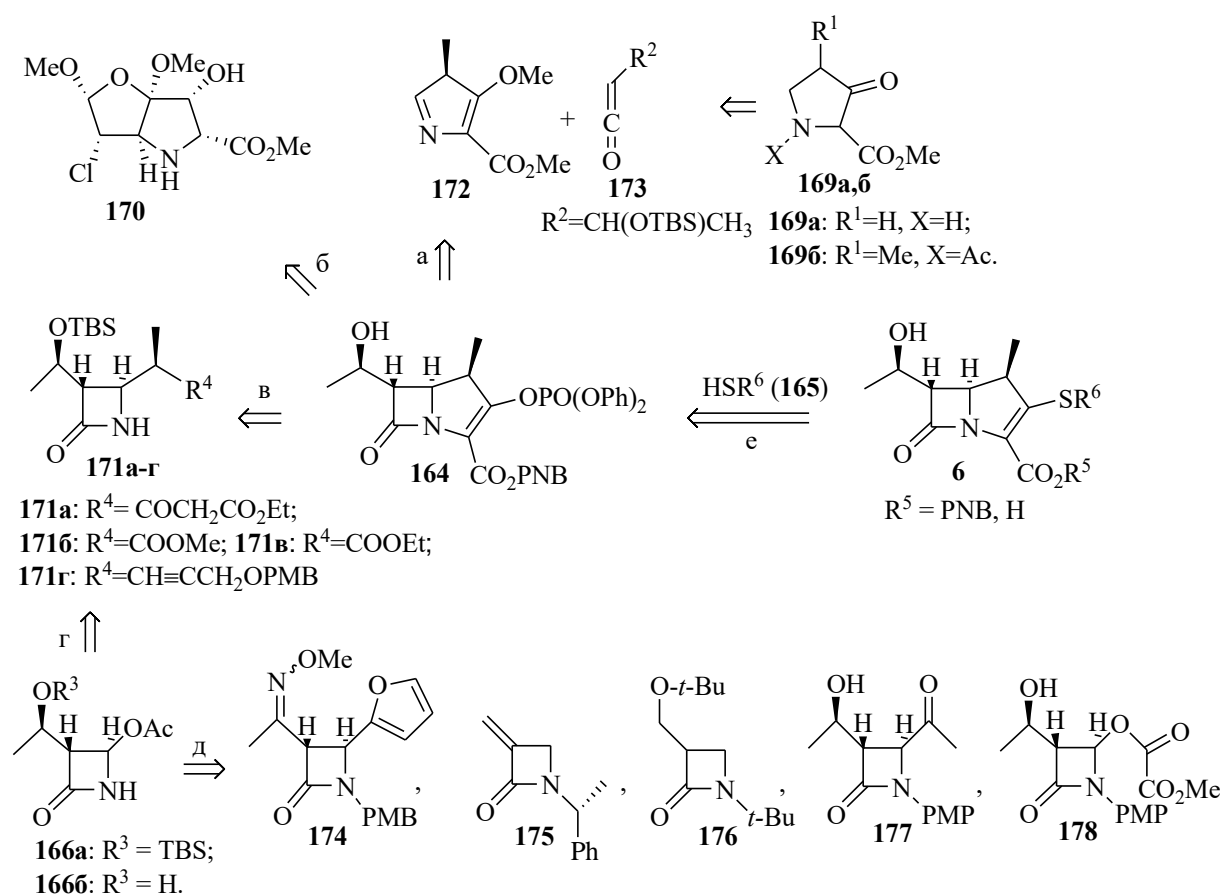


Схема 2.50

2.2.1 Синтез функционализированных пирролидинов

С целью выхода к функционализированным пирролидонам **169а,б** для азациклопентадиена **172** мы исследовали внутримолекулярную циклизацию по

Дикману диметилowych эфиров **179a,б** (Схема 2.51).

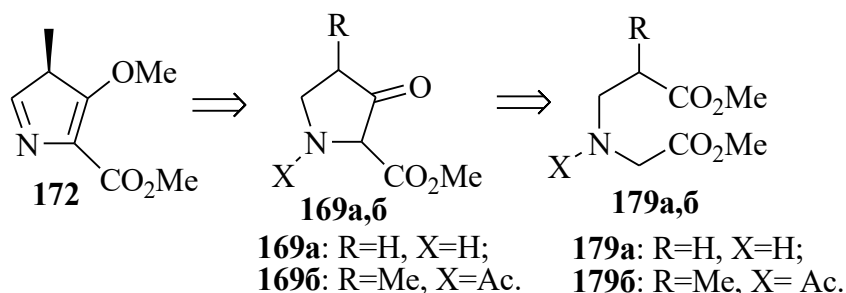
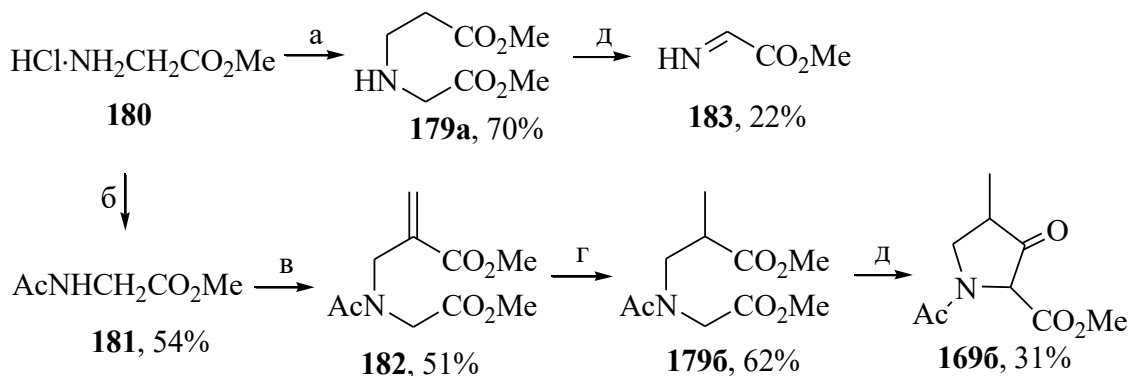


Схема 2.51

Для синтеза диэфиров **179a,б** исходным послужил метиловый эфир глицина **180**. Так, диэфир **179a** получили реакцией *аза*-Михаэля метилового эфира глицина **180** с метилакрилатом. Эфир **179б** синтезировали алкилированием метил *N*-ацетил глицината **181** бромметилметакрилатом в условиях межфазного катализа с последующим восстановлением сопряженной двойной связи **182** действием системы $\text{NaBH}_4\text{-NiCl}_2\text{-MeOH}$ (Схема 2.52).



а) $\text{CH}_2=\text{CHCO}_2\text{Me}$, Et_3N , MeOH ; б) AcCl , Et_3N , CH_2Cl_2 ; в) бромметилакрилат, 50% NaOH , CH_2Cl_2 , Bu_4NBr ; г) NaBH_4 - NiCl_2 , MeOH ; д) LiHMDS , ТГФ, -78°C .

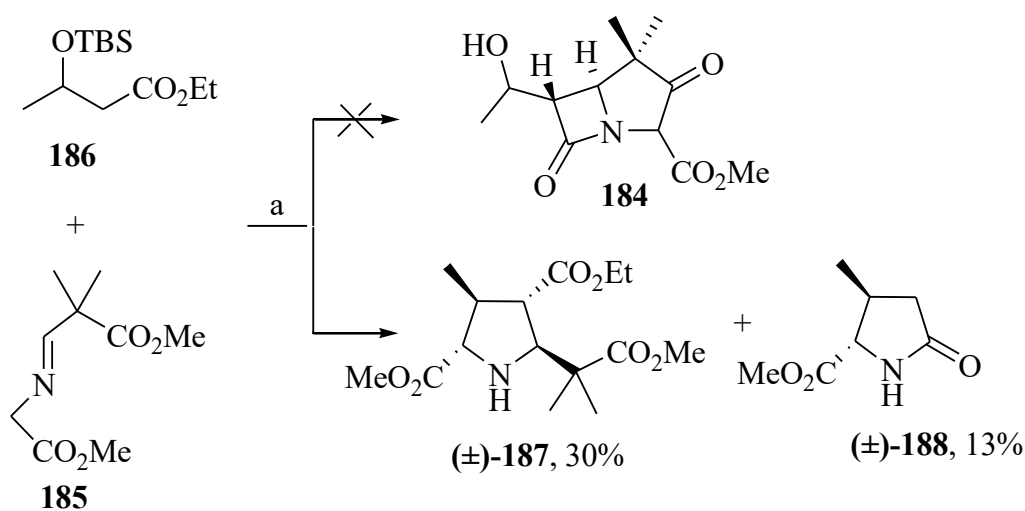
Схема 2.52

Попытка внутримолекулярной циклизации диэфира **179a** действием LiHMDS привела к имину **183**, а в реакции *N*-ацетил производного **179б** с LiHMDS выделили желаемый пирролидон **169б** в виде диастереомерной смеси в соотношении 3:2 (Схема 2.52).

Таким образом, *N*-замещённый глицин **179б** внутримолекулярной циклизацией по Дикману успешно превращен в функционализированный пирролидон **169б** [308]. Последний перспективен для синтеза азапентадиена

172, [2+2]-аддукт которого с кетенами **173** должен привести к формированию бициклического фрагмента ключевого карбапенеменолфосфата **164** (Схема 2.50, путь (a)).

С целью апробации тандемного варианта построения карбапенемового бицикла типа **184** мы исследовали реакцию имида **185** с енолятом, генерируемого из эфира (\pm)-**186** [309]. Мы полагали, что ожидаемое после взаимодействия эквимольных количеств имида **185** и енолята **186** соответствующее производное β -лактама можно будет без выделения в *one-pot* процедуре обработать следующей порцией LDA (1 экв.) и получить желаемый бицикл **184**. Однако в реакции конденсации имида **185** с 1 экв. енолята **186** выделили аномальный продукт - (\pm)-*all-trans*-пирролидин **187** и соединение (\pm)-**188** - минорный побочный продукт сочетания эфира глицина с **186** (Схема 2.53).

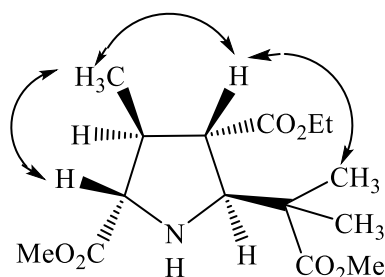


a) 1 экв. LDA, ТГФ, $-78\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow 25\text{ }^{\circ}\text{C}$

Схема 2.53

Видимо, образованию (\pm)-**187** способствует наличие активированной CH_2 группы в структуре имида **185**, поскольку в отсутствие таковой в имидах реакции с **186** протекают по обычной схеме с образованием β -лактамов [309].

Структура соединений (\pm)-**187** и (\pm)-**188** доказана спектральными методами, приведенные для (\pm)-**187** стереохимические соотношения приняты на основании данных NOE-экспериментов (Рисунок 2.15) [310].

Рисунок 2.15 – NOE-взаимодействия в соединении (\pm)-**187**

Альтернативный подход к карбапенемам предусматривает получение функционализированных производных пирролидона **189**, в которых перещиклизация γ -лактона в β -лактам должна обеспечить построение основного скелета **6** (Схема 2.54).

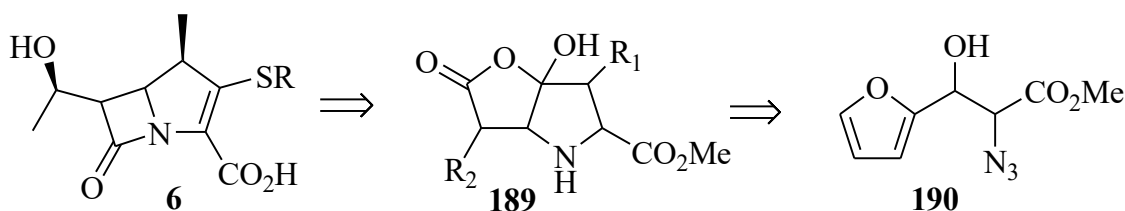


Схема 2.54

На пути к бициклам **189** исходным послужил продукт альдольной конденсации фурфурола с метилазидаоацетатом **190**. Конденсация фурфурола **191** с метилазидаоацетатом в безводном MeOH при 0 °C, осуществляемая при действии K_2CO_3 , с высоким выходом привела к смеси спирта **190** и кротоата **192** [311]. Различающейся природы соединения **190** и **192** легко разделили колоночной хроматографией на SiO_2 и мажорный азид **190** (смесь диастереомеров ~1.2:1) ввели в реакцию бромметоксилирования (Схема 2.55). На следующей стадии термическим разложением азида **193** в кипящем ксилоле получили трициклические азиридины **194** и **195** в соотношении ~5:4. Раскрытие азаридинового цикла **194** хлорид анионом кипячением в смеси диоксан-10% HCl (1:1) привело к бициклу **170** – продукту стереоселективной атаки Cl^- с пространственно более доступной выпуклой стороны молекулы (Схема 2.55).

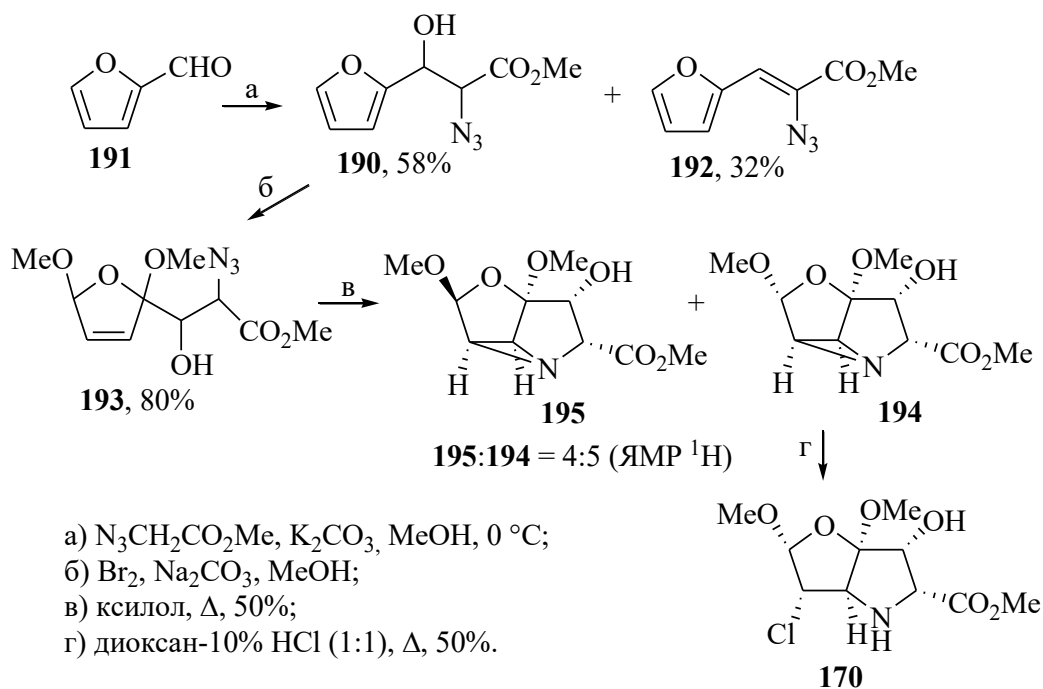


Схема 2.55

Структуры соединений **194**, **195** и **170** подтверждены данными двумерных корреляционных ЯМР спектров $\{^1\text{H}, ^{13}\text{C}\}$, $\{^1\text{H}, ^{15}\text{N}\}$ HSQC и HMBC, а также DQF-COSY и NOESY.

Наличие в структурах **194** и **195** сочлененного с [3.3.0]-бициклическим фрагментом азиридинового цикла обеспечивает чашеобразное *цис*-, *цис*-, *цис*-взаимоориентацию всех трех циклов в молекулах. При этом количество возможных изомеров из диастереоизомерной смеси **193** значительно сокращается. Например, для **194** изомерия возможна по центрам C^2 , C^3 и C^4 , центры C^{2a} , C^{2b} , C^{4a} , C^{4b} жестко “зафиксированы” и не могут быть подвергнуты к изменениям.

Анализ спектров ^1H и ^{13}C ЯМР с помощью экспериментов DEPT и HSQC, а также картины HMBC корреляций, указывают на изомерный характер соединений **194** и **195** (Рисунок 2.16). Величины констант спин-спинового взаимодействия $^3J_{2a-4b}$ и $^3J_{3-4}$ порядка 3.4 – 4.0 Гц указывают на *цис*-расположение соответствующих протонов в обоих изомерах. В спектрах NOESY соединений **194** и **195** наблюдаются кросс-пики между сигналами узлового протона H^{4b} и протонов метоксильной группы при C^{4a} , что также указывает на их *цис*-расположение. Таким образом для соединений **194** и **195** были предположены

структуры с α -ориентацией заместителей в положениях C^3 , C^4 , C^{4a} и протонов при C^{2a} , C^{4b} . В отнесении **194** и **195** характеристичным критерием явилось наличие кросс-пика в NOESY спектре соединения **194** между ацетальным протоном H^2 ($\delta_H = 5.02$ м.д.) и протоном H^3 ($\delta_H = 3.64$ м.д.), что позволило приписать $2R^*2aR^*3R^*4R^*4aR^*4bS^*$ – конфигурацию хиральных центров **194**, как показано на рисунке 2.16.

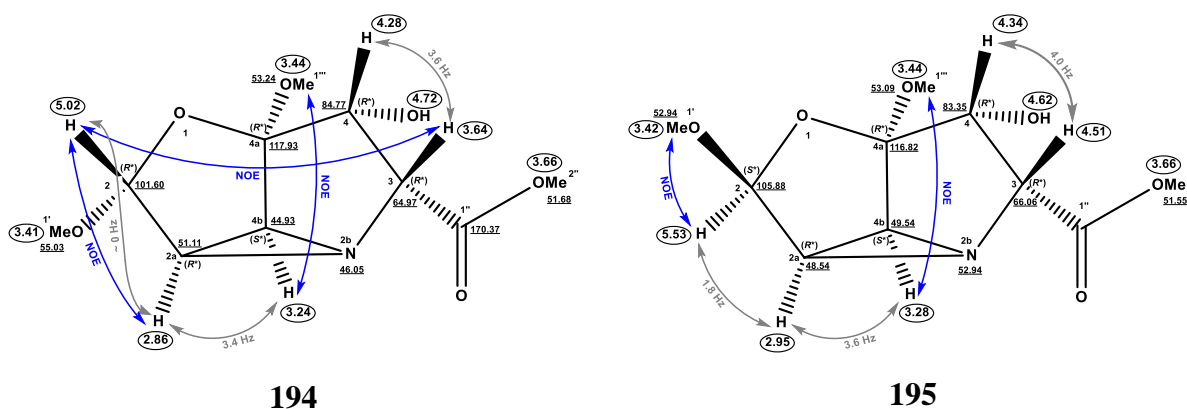


Рисунок 2.16 – Данные ЯМР 1H , COSY (J_{HH} , Гц) и NOESY (NOE) корреляции в соединениях **194** и **195** в растворе ацетона- d_6 , 500 МГц.

Существенные спектральные отличия в изомерных соединениях **194** и **195** наблюдаются в их спектрах ЯМР 1H и ^{13}C для сигналов при C^2 , C^{2a} . Так, сигналы C^2 -углерода и смежного C^{2a} в изомере **194** резонируют при $\delta_C^2 = 101.60$ м.д. и $\delta_C^{2a} = 51.11$ м.д. и для **195** соответственно $\delta_C^2 = 105.88$ м.д. и $\delta_C^{2a} = 48.54$ м.д.. В спектре 1H ЯМР соединения **194** сигнал H^2 ($\delta_H = 5.02$ м.д.) представлен синглетом, в спектре соединения **195** - дублетом при $\delta_H = 5.53$ м.д. с $^3J_{2a-4b} = 1.8$ Гц, что указывает на изомерию при C^2 .

Для проверки этого предположения были смоделированы структуры $(2R^*2aR^*3R^*4R^*4aR^*4bS^*)$ -**194** и $(2S^*2aR^*3R^*4R^*4aR^*4bS^*)$ -**195**, отличающиеся положением заместителей при C^2 . Оптимизацию геометрических параметров исследуемых структур **194** и **195**, решение колебательной задачи в газовой фазе выполняли с использованием программы Gaussian 09 [312] в приближении B3LYP/6-311G(d,p). Расчет констант магнитного экранирования методом GIAO осуществляли в приближении WP04/aug-cc-pVDZ, расчет вклада контактного

взаимодействия Ферми в константы ядерных спин-спиновых взаимодействий между протонами (J_{H-H}) проводили согласно рекомендациям, приведенным в работе P. R. Rablen [313], в приближении B3LYP/6-31G(d,p) u+1s (Таблица 2.1).

J_{H-H}	Наблюд. значения для 194	Расчетные значения для 194 , (диэдральный угол)	Наблюд. значения для 195	Расчетные значения для 195 , (диэдральный угол)
$^3J_{2-2a}$	~0.0	0.0 (81.62°)	1.8	2.1 (-38.34°)
$^3J_{2a-4b}$	3.4	2.8 (5.18°)	3.6	2.8 (6.09°)
$^5J_{2a-4}$	1.8	1.6	1.8	1.6
$^3J_{3-4}$	3.6	3.7 (27.52°)	4.0	4.0 (26.70°)

^a Ацетон-*d*6, 500 МГц
^b B3LYP/6-31G(d,p) u+1s

Для структур **194** и **195** рассчитанные величины $^3J_{2a-4b}$ и $^3J_{3-4}$ (Таблица 2.1) воспроизводят наблюдаемые расщепления в спектрах 1H ЯМР соединений **194** и **195** и подтверждают *цис*-расположение соответствующих протонов. Анализ геометрических параметров в структурах **194** и **195** показал, что для структуры **194** (с *транс*-расположением протонов H^2 и H^{2a}) диэдральный угол $H^2-C^2-C^{2a}-H^{2a}$ составляет 81.62°, что нашло отражение в величине $^3J_{2-2a} \approx 0$ Гц. Тогда как для структуры **195** (с *цис*-расположением протонов H^2 и H^{2a}) - угол составляет -38.34°, а величина $^3J_{2-2a} = 2.1$ Гц. Таким образом значения рассчитанных $^3J_{2-2a}$ указывают

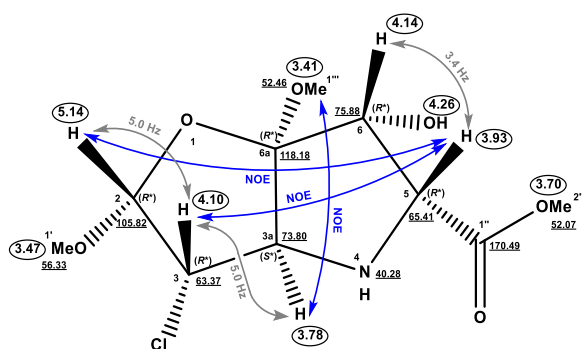


Рисунок 2.17 – Данные ЯМР, COSY (J_{H-H} , Гц) и NOESY (NOE) корреляции **170** в растворе ацетона-*d*6, 500 МГц.

на α -ориентацию метоксильной группы при C^2 в соединении **194** и β -ориентацию – в соединении **195**.

Структура **170** следует как из принятой структуры исходного трицикла **194** (в ходе стереонаправленного раскрытия азиридинового цикла **194** затрагивается лишь один хиральный центр), так и данными 2D ЯМР 1H , где

имеются диагностические NOE-контакты H^5/H^3 и H^5/H^2 , что однозначно

свидетельствует в пользу α -ориентации метоксильного радикала при C^2 и радикала хлора при C^3 (Рисунок 2.17).

Таким образом, нами развит оригинальный синтетический подход к новой серии трициклических азиридинов **194**, **195** и на примере реакции **194** с водным HCl продемонстрированы возможности регио- и стереоселективного раскрытия азиридинового цикла. Полученное соединение **170** рассматривается нами как синтетический эквивалент **189** – требуется минимум синтетических операций для преобразования метоксиацетальных центров **170** в карбоксильную группу (гидролиз метоксиацетала и окисление) [314].

2.2.2 Подходы к функционализированным β -лактамам

В синтезе β -лактамов [315-318] широко используются реакции [2+2]-циклоприсоединения иминов с кетенами. В этом направлении мы изучили реакции [2+2]-циклоприсоединения иминов **196**, **197** с кетенами, образующимися из моно-, дихлоруксусной кислот и метоксима ацетоуксусной кислоты **198**.

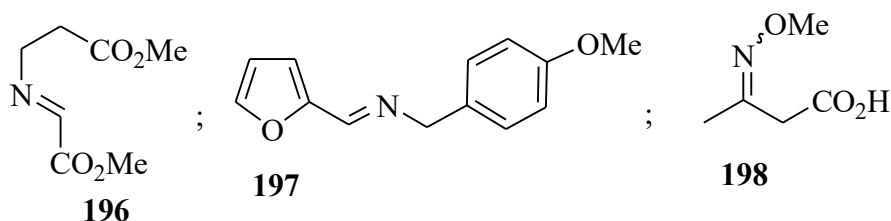
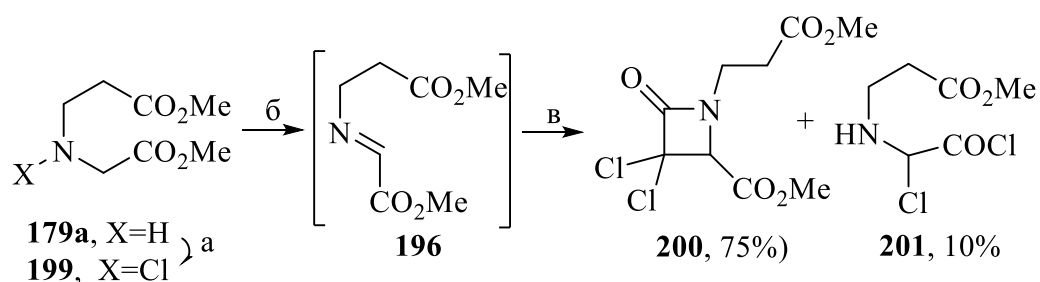


Схема 2.56

Имин **196** синтезировали отщеплением HCl из хлорамина **199**, полученного хлорированием амина **179a** *N*-хлорсукцинимидом. Из-за нестабильности имин **196** использовали без выделения и очистки, вводя в *one-pot* реакцию с дихлоркетеном. В реакции имина **196** с дихлорацетилхлоридом, промотируемой DIPEA, выделили ожидаемый продукт [2+2]-циклоприсоединения **200** наряду с минорным хлорэфиром **201** (Схема 2.57) [319]. Структуры лактама **200** и хлорэфира **201** достаточно просты и однозначно следуют из спектральных данных.



a) NCS, CH_2Cl_2 , 95%; б) DIPEA, CH_2Cl_2 ; в) $\text{Cl}_2\text{CHC(O)Cl}$, DIPEA, CH_2Cl_2 , 0 °С.

Схема 2.57

Таким образом, нами продемонстрирована возможность *one-pot* генерирования из *N*-хлорпроизводного эфира глицина **199** имида **196** и вовлечения его в реакцию Штаудингера с дихлоркетеном, приводящую к β -лактаму **200** для карбапенемов [319].

Для синтеза имида **197** воспользовались типовой методикой конденсации фурфуrolа с *n*-метоксибензиламином в присутствии MgSO_4 (Схема 2.58).

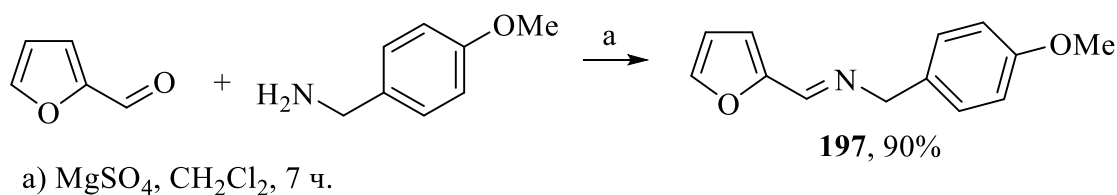
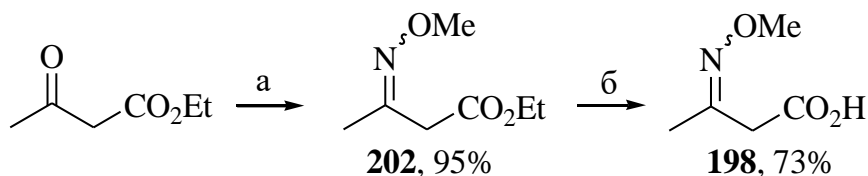


Схема 2.58

Метоксим ацетоуксусной кислоты **198** в виде ~1:1.6 изомерной смеси получили щелочным гидролизом эфира **202**, синтезированного конденсацией ацетоуксусного эфира с гидрохлоридом *O*-метилгидроксиламина в пиридине (Схема 2.59).



a) $\text{NH}_2\text{OMe}\cdot\text{HCl}$, Py, 3 ч; б) NaOH, ТГФ- H_2O (3:1), 4 ч.

Схема 2.59

Кетены генерировали из хлоруксусных кислот и оксима **198** по методу, описанному в работе [320] через *N*-ацилимидазолы, используя в качестве

активатора *N,N*-карбонилдиимидазол (CDI).

Вначале в реакцию циклоприсоединения с имином **197** ввели *N*-ацилимидазол, генерируемый из дихлоруксусной кислоты при действии карбонилдиимидазола, и с выходом 73% получили лактам **203** (Схема 2.60). Аналогичная реакция *N*-ацилимидазола, полученного из монохлоруксусной кислоты с имином **197** протекала заметно труднее и привела к разделяемой на SiO₂ смеси лактамов **204** и **205**. Очевидно, *цис*-лактам **205** – продукт S_N²-замещения C²-Cl *транс*-лактама **204** *n*-метоксибензиламином, который, видимо, образуется в ходе побочных реакций (гидратация имиона или замещение имидазолом). *цис*-Лактам **206** легко образуется в реакции восстановительного дехлорирования дихлорлактама **203** (Схема 2.60). Реакция *N*-ацилимидазола, полученного из метоксима ацетоуксусной кислоты **198** с имином **197** приводила к *транс*-лактому **174** с выходом 22% (Схема 2.60).

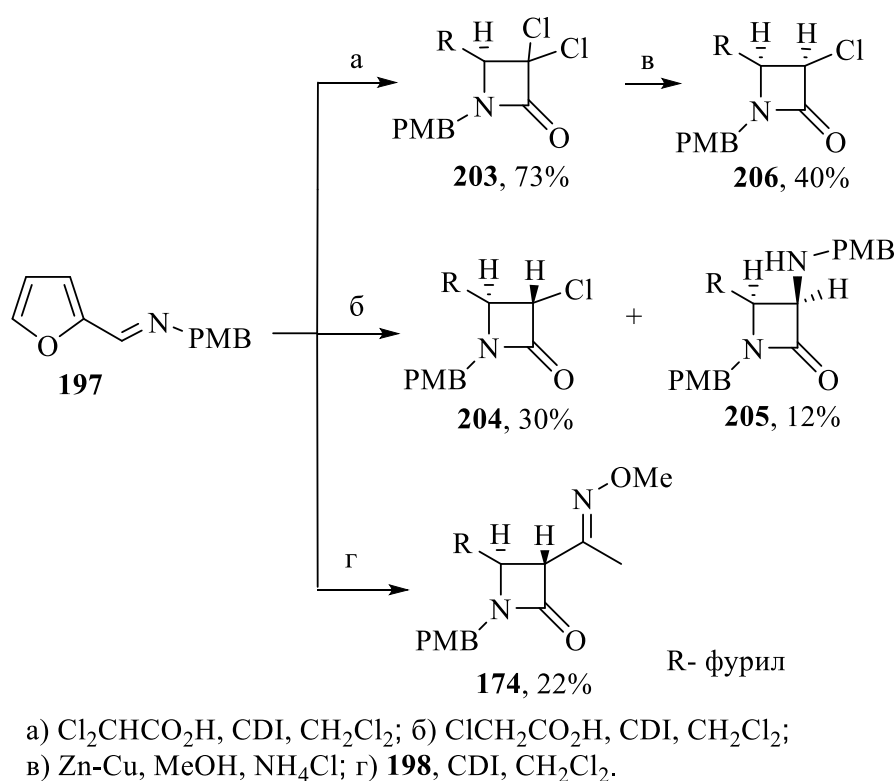


Схема 2.60

Пытаясь увеличить выход лактама **174**, мы решили апробировать вариант конденсации «енолят эфира–имин» [303]. В реакции с имином **197** для генерирования карбаниона из метоксима ацетоуксусного эфира **202** были

испытаны NaH и KN в ТГФ. В присутствии NaH реакция между соединениями **197** и **202** не протекала, а сильное основание KN инициировало другую реакцию, и вместо ожидаемого β -лактама **174** после обработки реакционной массы водным NH_4Cl и очистки на SiO_2 были выделены в основном альдегид **208** и имин **207** в качестве побочного продукта перегруппировки (Схема 2.61). Полагая, что альдегид **208** образуется из имиона **207** в ходе водно-кислотной обработки реакционной массы и очистки на SiO_2 , изомеризацию соединения **197** при действии гидрида калия в ТГФ провели без участия метоксима **202** с последующей водной обработкой реакционной массы. Это позволило исключить гидролитическое расщепление и выделить с хорошим выходом имин **207**.

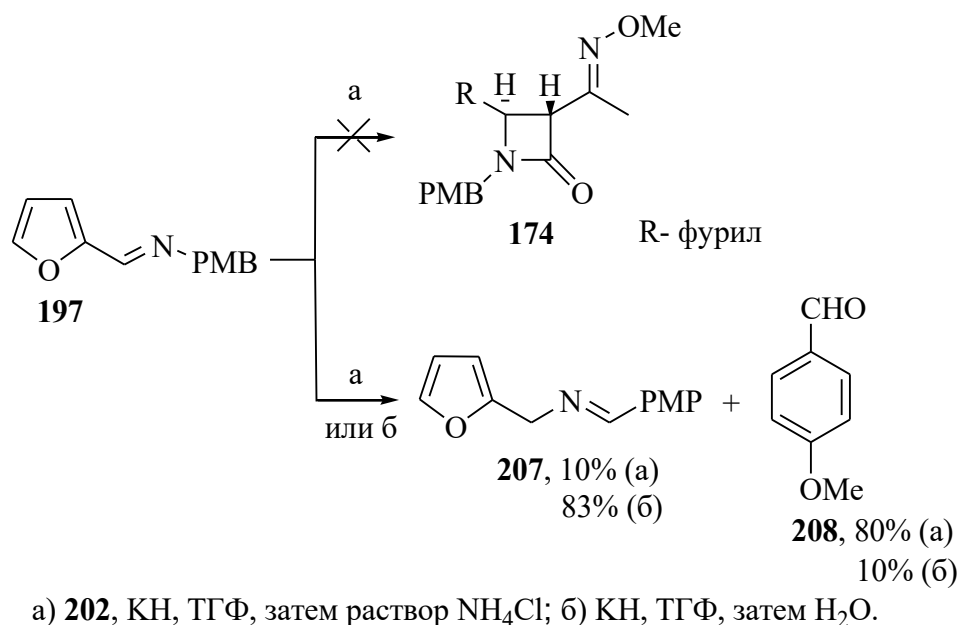
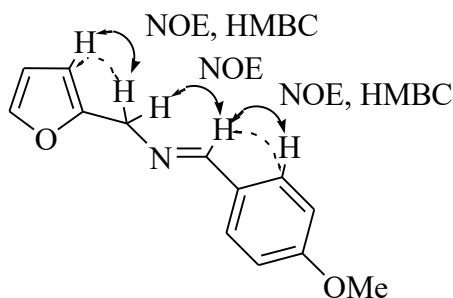


Схема 2.61

Структура соединения **207** подтверждена спектральными данными (Рисунок 2.18) и выделением альдегида **208** в качестве основного продукта после водно-кислотной обработки реакционной смеси.

Рисунок 2.18 – Ключевые HMBC, NOE-взаимодействия в соединении **207**

В изученных реакциях безусловный интерес представляет перегруппировка имида **197** в изомерный имида **207**. Видимо, движущая сила в превращении **197**→**207** – это образование в переходном состоянии при действии КН промежуточного бензильного карбаниона, стабилизированного делокализацией, из которого гладко образуется термодинамически более выгодный изомер **207**.

Для оценки относительной термодинамической устойчивости изомеров **197** и **207** проведены теоретические расчеты молекул с помощью теории функционала плотности. В расчетной схеме учтен эффект растворителя в рамках континуальной модели поляризованного континуума. Для обоих исследуемых соединений проведен конформационный анализ и установлены наиболее стабильные конформационные состояния, для которых рассчитаны термодинамические потенциалы. Стандартные свободные энергии Гиббса иминов **197** и **207** в приближении TPSS/6-311+G(d,p) + IEFPCM(SMD) (растворитель – ТГФ): G –708.498484 и –708.500254 Хартри соответственно. Эти результаты свидетельствуют, что имида **207** термодинамически стабильнее, чем **197**, при этом разность энергий Гиббса соединений **207** и **197** составляет 4.6 кДж/моль. Такая разность энергий Гиббса соответствует равновесным заселенностям двух изомерных форм **207** и **197** в соотношении 0.87:0.13*.

Сравнение расчетных данных образования иминов **197** и **207** показывает явную предпочтительность структуры **207**, КН-промотируемый 1,2-сдвиг двойной связи в имида **197** формально можно квалифицировать как своеобразный пример таутомерии. В работе [321] отмечается, что *цис-транс*-изомеризация енаминокетонов протекает через таутомерный имида. Близкий прецедент в этом ряду превращений описан для имида **209**, полученного из ацетофенона и бензиламина, который при действии хиральных алкоколятов переходит в равновесное состояние с соответствующим *N*-бензилимином **210** (Схема 2.62) [322].

* Расчеты выполнены д.х.н, проф. С.Л. Хурсан (УФИХ УФИЦ РАН)

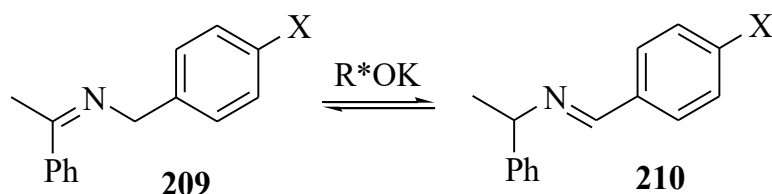
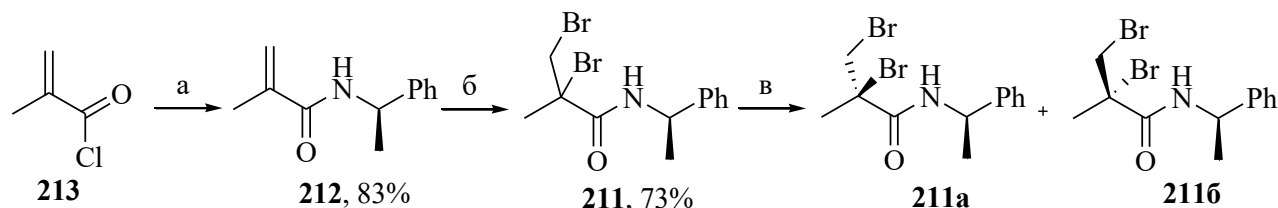


Схема 2.62

Таким образом, взаимодействием имида **197** с кетенами, образующимися *in situ* из хлоруксусных кислот и метоксима ацетоуксусной кислоты синтезированы новые функционализированные β -лактамы **174**, **203–206** – перспективные блоки в синтезе модификатов более сложного строения [323].

Альтернативный методу Штаудингера вариант формирования β -лактамного кольца включает промотируемую основаниями внутримолекулярную циклизацию 2,3-дибром-2-метилпропанамидов.

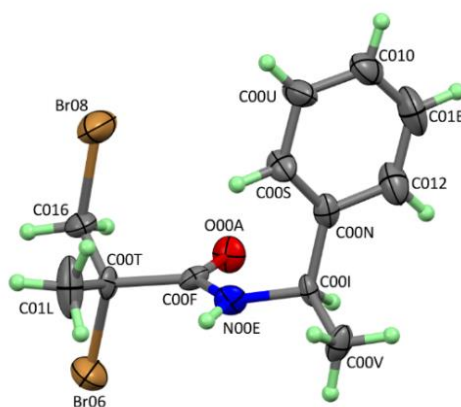
Дибромпроизводное **211** синтезировали электрофильным бромированием амида **212**, полученного из метакрилоилхлорида **213** и (+)- α -метилбензиламина (Схема 2.63).



а) α -метилбензиламин, Et_3N , CH_2Cl_2 ; б) Br_2 , CH_2Cl_2 ; в) SiO_2 .

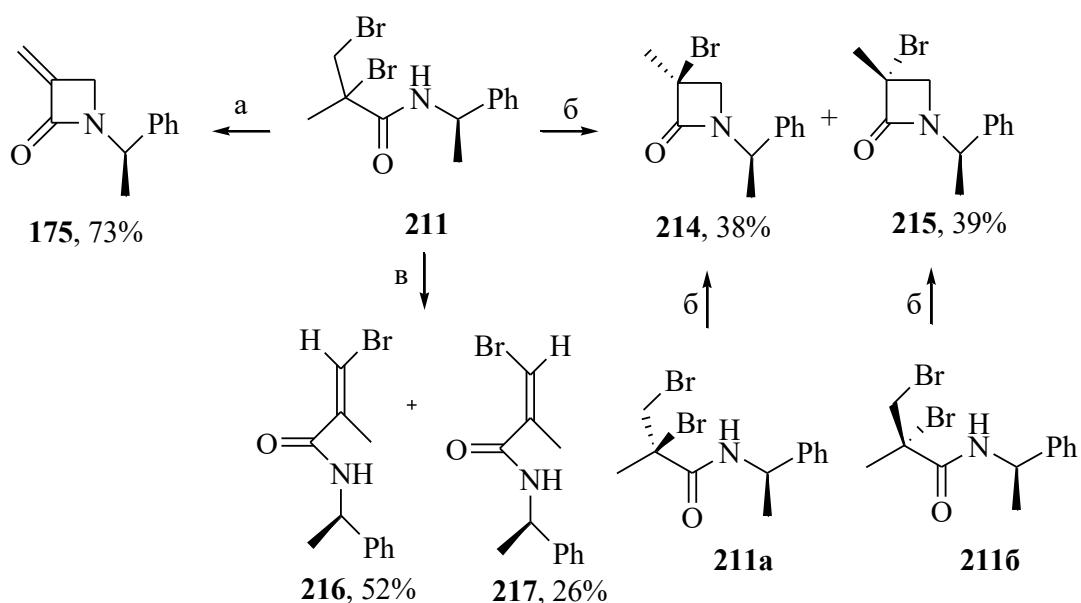
Схема 2.63

Диастереомеры **211a,б** были выделены в индивидуальном виде колоночной хроматографией на SiO_2 . Строение **211б** подтверждено РСА (Рисунок 2.19). Координаты атомов и их температурные параметры депонированы в Кембриджской базе кристаллоструктурных данных (<http://www.ccdc.cam.ac.uk>, номер депонента CCDC 1972715).

Рисунок 2.19 – Молекулярная структура дибромида **211b**

С целью получения β -лактамов дибромид **211** испытали в реакциях с различными основаниями *t*-BuOK, NaN, DBU.

Так, реакция дибромиды **211** с *t*-BuOK в ТГФ приводила к α -метилен- β -лактам **175**. При обработке смеси диастереомеров **211** NaN наблюдали образование диастереомерных β -лактамов **214** и **215**. Stereoхимия центров **214**, **215** подтверждена превращением индивидуальных бромидов **211a**, **211b** в азетидиноны **216** и **217** соответственно действием NaN в ТГФ (Схема 2.64)..



а) 5 экв. *t*-BuOK, ТГФ; б) NaN, ТГФ; в) DBU, PhH.

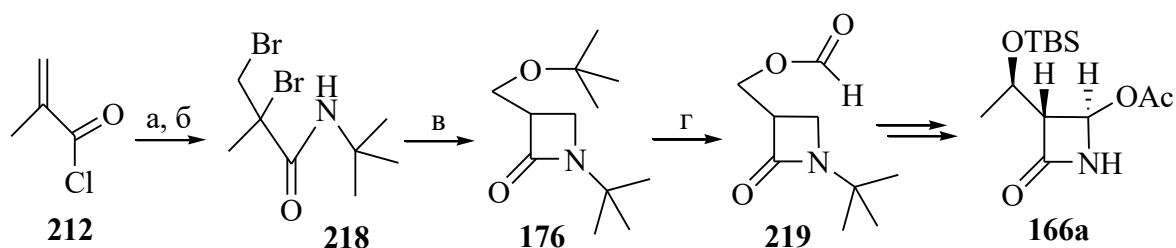
Схема 2.64

Сильное органическое основание DBU изменило ход реакции в сторону образования продуктов дегидробромирования. Так, дибромид **211** реагировал с

DBU с образованием смеси амидов **216** и **217** в соотношении 2:1 соответственно. В отнесении изомерных винилбромидов **216** и **217** характеристичны сигналы винильного протона, который более слабополен в **217**, где винильный протон попадает в сдвигающее в слабое поле конус анизотропии карбонила (Схема 2.64).

Таким образом, дибромид **211** в зависимости от применяемого основания (*t*-BuOK, NaN, DBU) приводит к синтетически ценным продуктам внутримолекулярных превращений: α -метилена- β -лактаму **175**, азетидин-2-онам **214**, **215** и β -бромметилакриламидам **216**, **217** [324].

Наиболее подходящим предшественником целевого ацетоксиазетидинона **166a**, ключевого синтона для карбапенемов является α -метилена- β -лактама **175**. В условиях его получения дибромид **218**, содержащий более нуклеофильный *трет*-бутиламинный заместитель чем бензиламинный тип в **211**, селективно с высоким выходом дает азетидинон **176**. Очевидно, блок **176** образуется через соответствующий α -метилена- β -лактама с последующим присоединением *t*-BuO⁻ по реакции окса-Михаэля. Кипячением азетидинона **176** в HCOOH получили формиат **219** (Схема 2.65) [325].



а) *t*-BuNH₂, Et₃N, CH₂Cl₂, 65%; б) 3 экв. Br₂, CH₂Cl₂, 73%; в) 5 экв. *t*-BuOK, ТГФ, 85%; г) HCOOH, Δ, 51%.

Схема 2.65

Описанные в схемах 2.57, 2.60, 2.64, 2.65 *N*-содержащие лактамы и малые молекулы представляют интерес как потенциальные строительные блоки в направленном синтезе. Так, моноциклические β -лактаммы – это кольцевая часть антибактериальных монобактама и сульбактама [326], ингибитора абсорбции холестерина Эстемиба [327], азетидинонов для карбапенемов [303, 328], β -лактаманной природы синтонов для введения в структуру агликона β -аминоэфирного фрагмента таксола [329]. Своеобразен и высок синтетический

потенциал α -метилена- β -лактамов [330-332], с их участием возможно осуществление реакций Михаэля, электрофильного присоединения и циклораскрытия по лактамному кольцу. β -Бромметилакриламида могут быть использованы в реакциях кросс-сочетания Хека [333], альдольной конденсации Нозаки-Хияма-Киши [334], для генерирования винильных радикалов и др.

Таким образом, изучены промотируемые основаниями превращения 2,3-дибромпропанамидов **211**, **218** и получены новые перспективные соединения **175**, **176**, которые рассматриваются нами как базовые синтоны в направленном синтезе практически важных азетидиноновых блоков **166а,б** [303, 328].

Для синтеза оптически активных β -лактамов использовали вариант внутримолекулярной «эпоксид-енолятной» циклизации эпоксикетонов **221**, **222**, полученных из *L*-треонина **223**. Последний содержит хиральный центр при C^3 с β -ориентированной гидроксильной группой, соответствующий стереохимии боковой гидроксиэтильной части в ключевом азетидиноне **166б**.

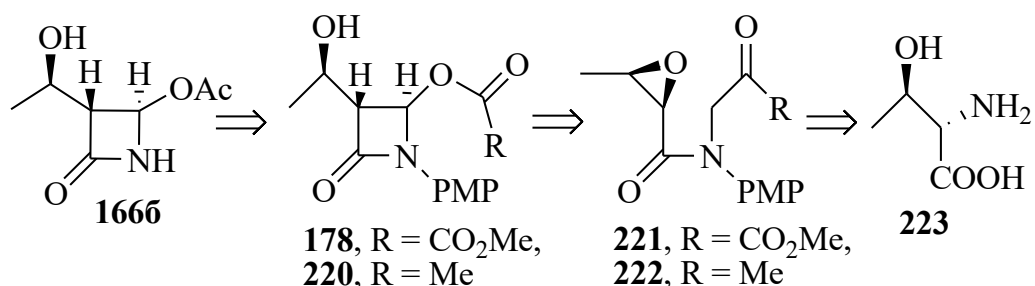
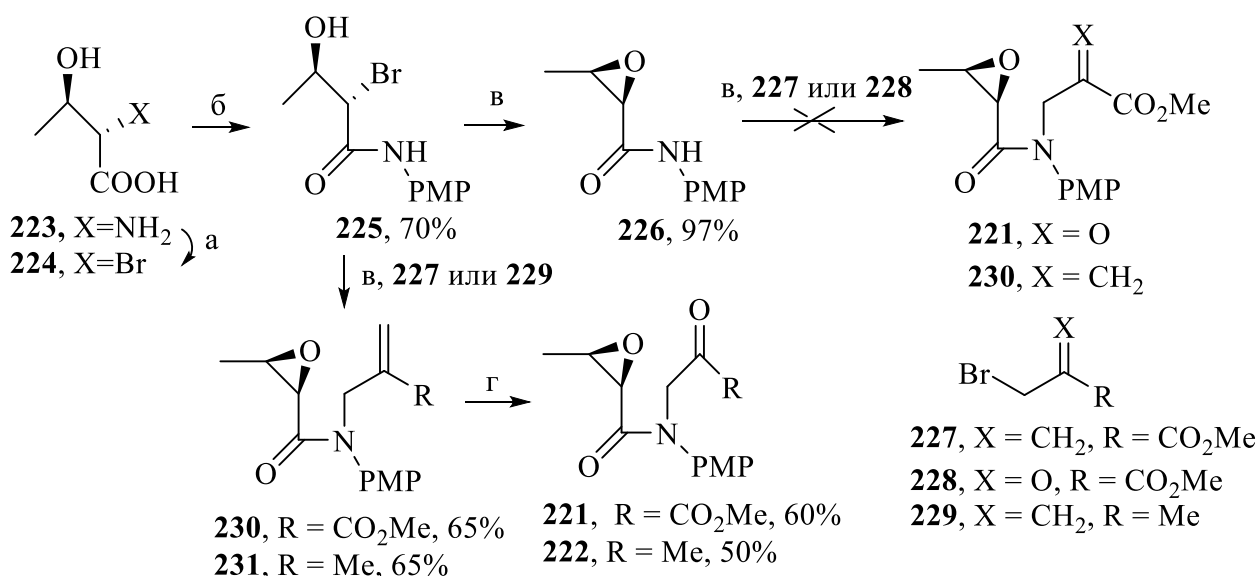


Схема 2.66

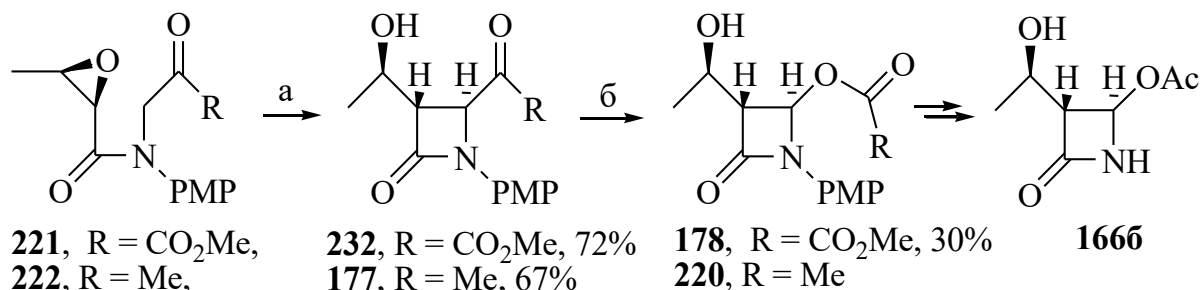
Вначале полученную из *L*-треонина **223** бромкислоту **224** [335] карбодиимидным методом превратили в амид **225**, затем – в эпоксид **226** (Схема 2.67). Попытки *N*-алкилирования эпоксиамида **226** бромидами **227** или **228** не увенчались успехом. В то же время реакция гидроксиамида **225** с бромметилметакрилатом **227** протекала с образованием желаемого продукта *N*-алкилирования **230**. Попытка получения кетопроизводного **221** алкилированием амида **225** бромидом **228**, в условиях синтеза **230** оказалась безуспешной.



а) KBr, NaNO₂, 1.25 M, H₂SO₄; б) *n*-анизидин, DMAP, DCC, CH₂Cl₂, 0 °C; в) 50% NaOH, Bu₄NBr (кат), CH₂Cl₂; г) O₃, CH₂Cl₂, -78 °C, затем Me₂S.

Схема 2.67

α -Кетоэфир **221**, предшественник для внутримолекулярной циклизации получили путем озонолитического расщепления двойной связи соединения **230** (Схема 2.67). Внутримолекулярную циклизацию кетоэпоксида **221** проводили в ТГФ при -30 °C обработкой 1.5 экв. LiHMDS и получили β -лактам **232**. Последующее окисление по Байеру-Виллигеру дало целевой азетидинон **178** (Схема 2.68). Спектр ЯМР ¹H соединения **178** демонстрирует характерную константу спин-спинового взаимодействия протонов H² и H³ азетидинонового кольца, малое значение 2.2 Гц указывает на *транс*-ориентацию заместителей [336, 337].



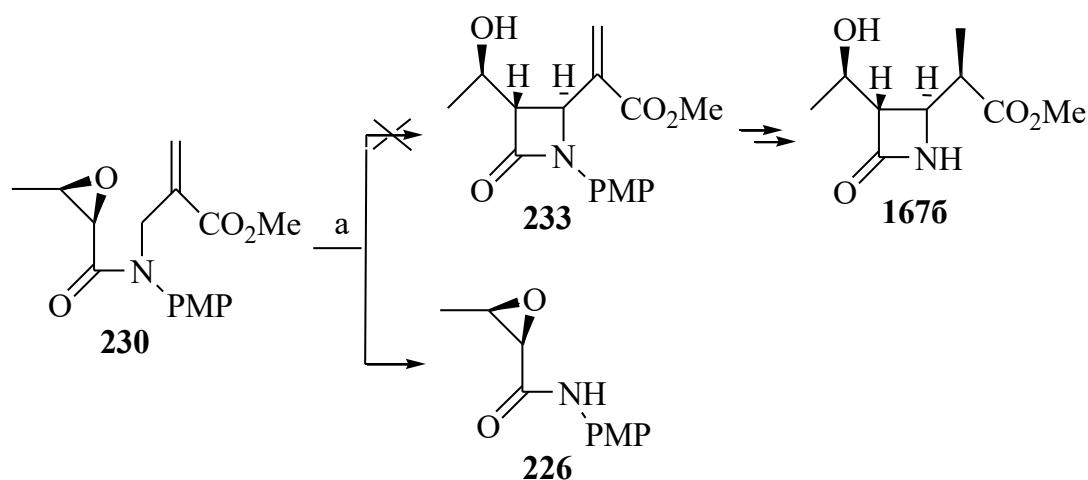
а) 1.5 экв. LiHMDS, ТГФ, -30 °C; б) *m*-CPBA, CH₂Cl₂.

Схема 2.68

По аналогичной синтезу эфира **178** схеме (Схема 2.67, Схема 2.68)

разработали новый подход к ключевому азетидиноновому синтону **177** из *L*-треонина **223** с использованием в качестве алкилирующего агента β -металлилхлорид **229** [338]. В спектре ЯМР ^1H полученного соединения **177** константа спин-спинового взаимодействия протонов H^3 и H^4 азетидинонового кольца, равная 2.4 Гц указывает на *транс*-ориентацию заместителей [336]. Переход соединения **177** к ключевому азетидинону **1666** может быть выполнен известными методами [303] в 2 стадии окислением кетона **177** до эфира **220** по Байеру–Виллигеру и последующим снятием PMP-защитной группы (Схема 2.68).

При попытке выхода к ключевому карбапенемовому блоку **1676** генерированием карбаниона из соединения **230** путем обработки основаниями (LDA, NaHMDS или LiHMDS) вместо азетидинона **233** был получен эпоксиамид **226** как продукт фрагментации с выходами 49–60% (Схема 2.69) [337]. Аналогичное «деаллилирование» молекулы **230** с образованием **226** мы также наблюдали при действии окисляющей системы ($\text{RuCl}_3\text{--NaIO}_4$).

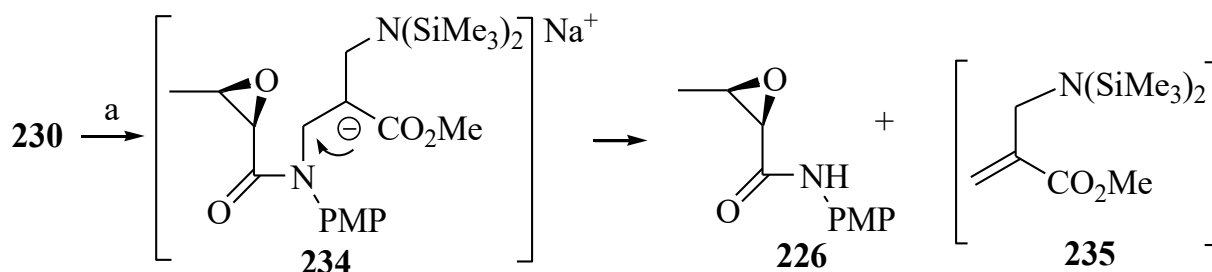


a) NaHMDS, (LiHMDS, LDA) ТГФ, $-40\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 20\text{ }^\circ\text{C}$.

Схема 2.69

На схеме 2.70 показан возможный постадийный маршрут образования продукта фрагментации **226** из амида **230**. Предлагается тандемного типа переход «сопряженное присоединение - β -элиминирование», суть которого заключается в генерировании Li(Na)-производного **234**, претерпевающего коллапс с выбросом эпоксиамида **226** и акрилата **235**. Как видно, образование необходимого на пути к

233 карбанионного центра в α -положении к атому N в **230** не произошло. Хотя второй продукт аллиламин **235** не был выделен, ТСХ контроль реакционной смеси выявил образование нового продукта (предположительно, **235**), который теряется при колоночной хроматографии на SiO_2 .



a) NaHMDS, (LiHMDS, LDA) ТГФ, $-40\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 20\text{ }^\circ\text{C}$.

Схема 2.70

Формально, фрагментацию **230** в **226** можно рассматривать как удаление аллилсодержащей группы по схеме N -деаллилирования. Примеров N -деаллилирования в литературе достаточно много. Отметим некоторые близкие к теме публикации. Среди них $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ -катализируемые реакции N -деаллилирования имидов [339] и аминов [340], Ru-катализируемые реакции изомеризации N -аллиламинов с последующим окислением [341], использование 2-арилаллильных фрагментов при атоме N как легко удаляемые защитные группы для аминов, амидов и др. [342].

Таким образом, мы разработали новый подход к хиральным блокам **177**, **178** для получения ключевого азетидин-2-она **1666** на основе L -треонина **223**, бромметилметакрилата **227** и β -металлилхлорида **229**. Отличительной особенностью подхода стало совмещение стадий образования эпоксида и N -алкилирования амида в *one pot* процедуре в условиях межфазного катализа. Отметим также нетривиальные реакции деаллилирования соединения **230**, протекающие как при действии оснований (NaHMDS, LiHMDS, LDA), так и окисляющей системы ($\text{RuCl}_3\text{-NaIO}_4$). Переход **230** \rightarrow **226** демонстрирует, что N -«метиленакрилатный» остаток в аминах типа **230** может быть селективно удален путем обработки LDA или другими подобными основаниями при низких

температурах.

После разработки подходов к формированию бета-лактамного цикла мы приступили к изучению стадии формирования C^4 боковых цепей в азетидинонах.

2.2.3 Синтез C^4 функционализированных азетидин-2-онов. Необычная N^1 - C^4 -дециклизация производного азетидинона с миграцией метоксикарбонила

С целью выхода к предшественникам карбапенемов **171а-в** (Схема 2.71) мы изучили промотируемые цинком реакции Реформатского азетидинона **166а** с эфирами α -бромпропионовой кислоты **236-238** (Рисунок 2.20).

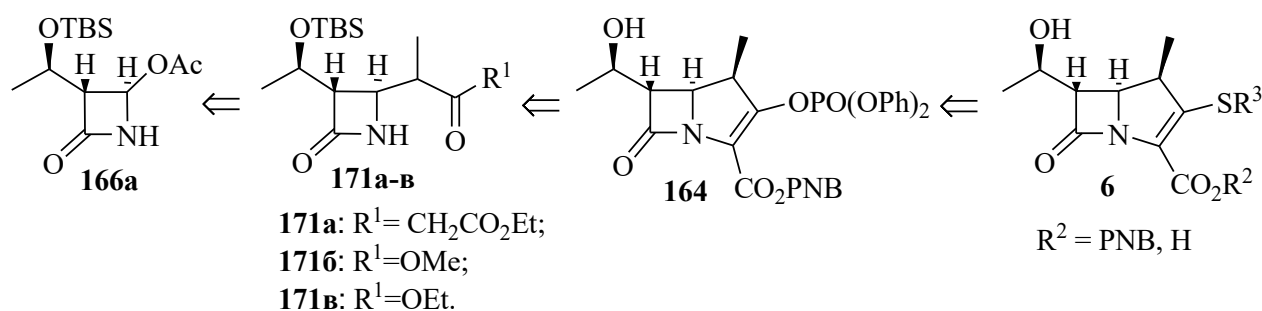


Схема 2.71

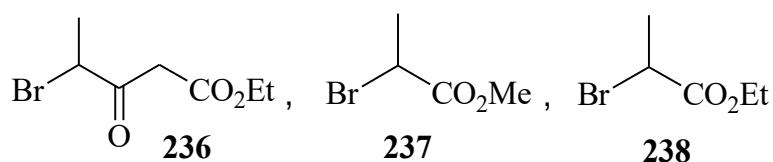


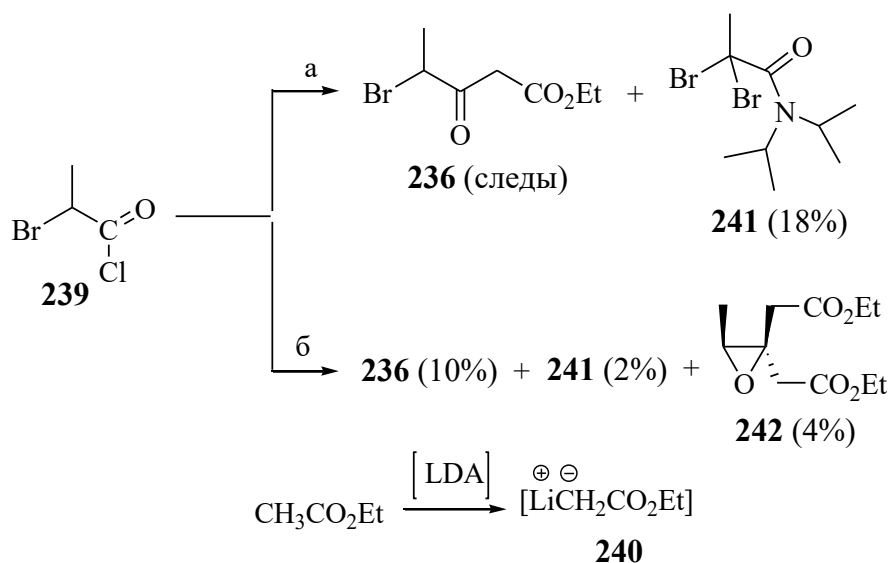
Рисунок 2.20 – Структуры бромэфиров **236-238**

Для синтеза бромэфира **236** исследовали реакцию хлорангирида α -бромпропионовой кислоты **239** с литийпроизводным этилацетата **240**.

Соотношение вводимых в реакцию хлорангирида α -бромпропионовой кислоты **239** и литийпроизводного этилацетата **240** менялось от 1:1 до 1:5. Условия реакций и образующиеся при этом продукты представлены на схемах 2.72 и 2.74. Так, реакция эквимольных количеств хлорангирида α -бромпропионовой кислоты **239** и литийпроизводного этилацетата **240** при -78°C в течение 1.5 часов приводила к амиду **241** в качестве основного продукта (Схема 2.72). Для амидирования исходного хлорангирида α -бромпропионовой

кислоты **239** в реакционной массе, очевидно, расходуется выделившийся на стадии металлирования этилцетата LDA диизопропиламин, но при этом возможные источники бромирования монобромпроизводного, предшествующего соединению **241** не совсем ясны. Один из вариантов – это «отщепившаяся» от бромпроизводного **236** или от исходного хлорангидрида α -бромпропионовой кислоты **239** молекула HBr.

При введении в реакцию соединений **239** и **240** в соотношении 1:1.5, после стандартной обработки реакционной смеси выделили продукты **236**, **241**, **242** (Схема 2.72).



а) 1 экв. **240**, ТГФ, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 1 ч;

б) 1.5 экв. **240**, ТГФ, $-78\text{ }^\circ\text{C}$, 0.5 ч, $-40\text{ }^\circ\text{C}$, 0.5 ч, $-20\text{ }^\circ\text{C}$, 12 ч.

Схема 2.72

Согласно данным ЯМР ^1H β -кетоефир **236** в растворе CDCl_3 частично енолизирован (Схема 2.73), содержание енольной формы **236а** составляет ~16%.

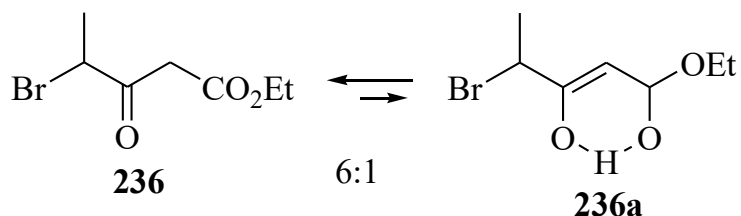


Схема 2.73

Очевидно, эпексид **242** образуется из бромэфира **236** присоединением по кетогруппе следующей молекулы литийпроизводного этилацетата **240** и

циклозамыканием промежуточного тетраэдрического интермедиата.

Несколько иной ход реакции наблюдается при проведении реакции хлорангидрида α -бромпропионовой кислоты **239** с литийпроизводным этилацетата **240** при двукратном избытке последнего в условиях получения бромэфира **236**. При этом наряду с желаемым соединением **236** выделили и лактон **243**. Выходы соединений **236** и **243** удалось несколько повысить при использовании 5-кратного избытка литийпроизводного этилацетата **240**. При соотношении хлорангидрида α -бромпропионовой кислоты **239** к литийпроизводному этилацетата **240**, равном 1:5, при $-78\text{ }^\circ\text{C}$ достигнуто селективное образование бромэфира **236** с выходом 46% (Схема 2.74).

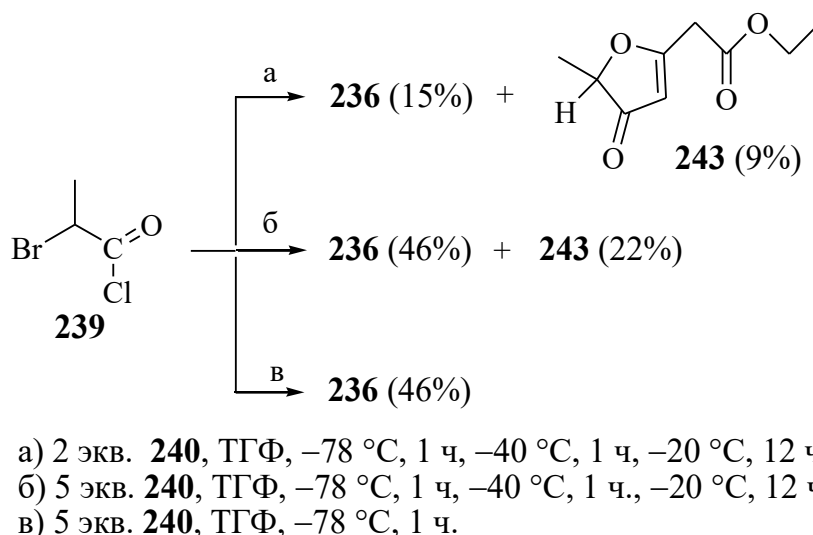


Схема 2.74

Спектральные данные лактона **243** соответствуют предлагаемой структуре, наличие NOE-взаимодействия между винильным протоном и протонами CH_2 -группы также является дополнительным подтверждением строения соединения **243**. В масс-спектре наблюдается интенсивный пик молекулярного иона лактона **243**. Происхождение соединения **243** объясняется присоединением избытка литийпроизводного этилацетата **240** к первичному β -кетоефиру **236**, затем генерируемый при этом интермедиат **244** трансформируется в дикетоефир **245**, и последующая внутримолекулярная циклизация таутомерного енола **246** завершает процесс образования лактона **243** (Схема 2.75).

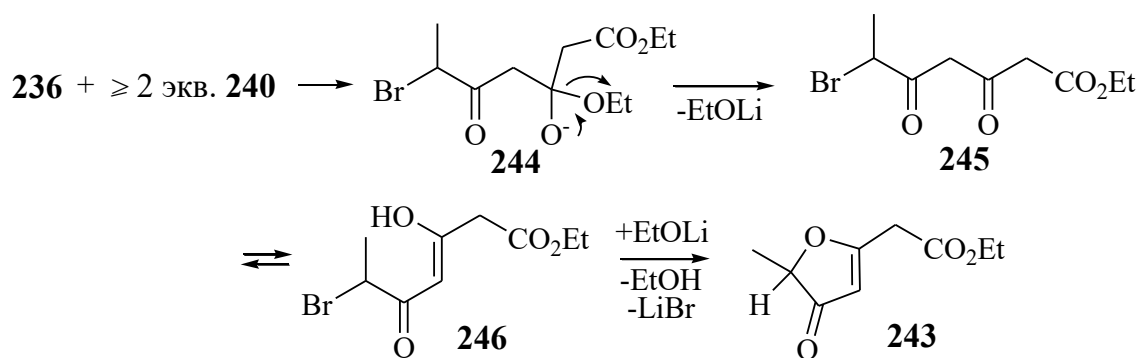


Схема 2.75

Таким образом, синтезировали ацилирующий агент – бромэфир **236**, предназначенный для использования в подходах к карбапенемам [343].

Для получения предшественника карбапенемов **171a** мы вводили в реакцию с ацетоксиазетидином **166a** [303] бромэфир **236** в присутствии Zn (Схема 2.76). Как известно, реакции замещения в **166a** с активированными α -бромэфирами и др. протекают в условиях реакции Реформатского через *in situ* генерируемый циклический имин **247** с последующим присоединением Zn-нуклеофила [344]. В нашем случае бромэфир **236** представляет собой потенциально амбидентный нуклеофил Реформатского, который способен реагировать как C^4 -, так и C^2 -енолят соответственно.

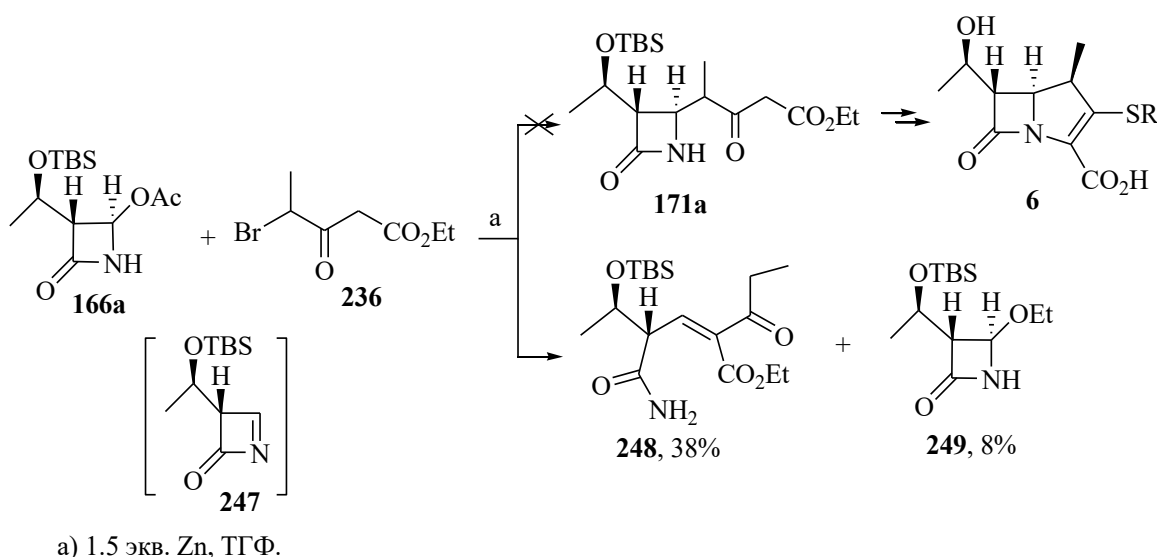


Схема 2.76

Однако в реакции азетидинона **166a** с эквимольным количеством бромэфира **236** в присутствии 1.5 экв. Zn в ТГФ ожидаемый продукт алкилирования **171a** не был обнаружен, имело место образование ациклического

амида **248** и азетидинона **249** [345] (Схема 2.76).

Возможный путь образования соединения **248** представлен на схеме 2.77. Образующийся из бромэфира **236** Zn-енолят **250** быстро перегруппировывается в более устойчивый енолят **251**, который и реагирует с имином **247**, давая соединение **252**. Последний в условиях реакции претерпевает ретро-распад *аза*-Михаэля, приводя к ациклическому амиду **248**. Минорный этоксиазетидинон **249**, по всей вероятности, образуется при действии генерированного в незначительных количествах этилата Zn в условиях реакции.

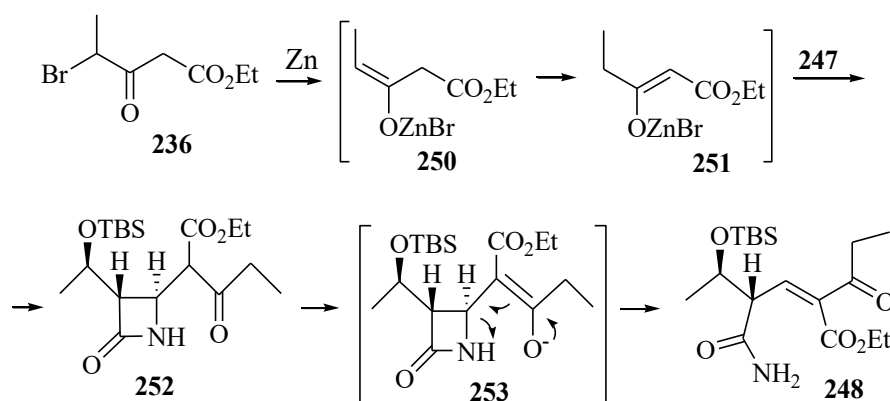
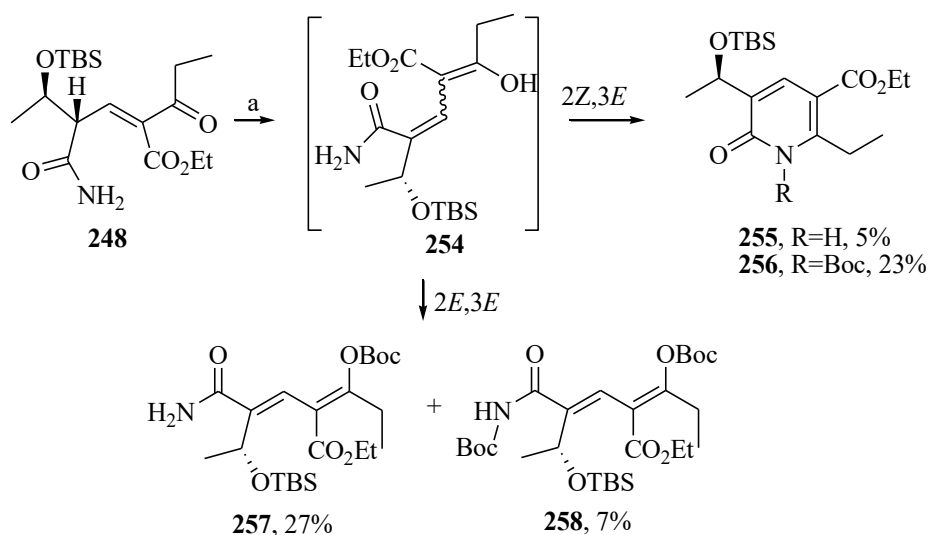


Схема 2.77

Интересные результаты были получены в реакции амида **248** с Woc_2O в условиях защиты аминогруппы (Схема 2.78).



a) Woc_2O , Et_3N , DMAP, CH_2Cl_2 .

Схема 2.78

Вначале нестереоселективно генерируется система *2E,Z*-диенола **254**, из них *2Z*-изомер циклизуется в производные дигидропиридин-2-она **255**, **256**, а *2E*-

изомер взаимодействует с Вос-ангидридом с образованием амидоэфиров **257**, **258** (Схема 2.78).

Структуры полученных соединений установлены на основании данных спектров ЯМР ^1H и ^{13}C , снятых в режимах DEPT 90 и DEPT 135, а также двумерных корреляционных спектров $\{^1\text{H}, ^{13}\text{C}\}$ HSQC, $\{^1\text{H}, ^{13}\text{C}\}$ HMBC, $\{^1\text{H}, ^1\text{H}\}$ COSY и $\{^1\text{H}, ^1\text{H}\}$ NOESY. В амиде **248** наблюдаемое NOE-взаимодействие протона при двойной связи с протонами CH_2 групп при кетонной группе указывают на *Z*-расположение заместителей. В NOESY спектре соединения **257** наблюдаются кросс-пики δ_{H} 1.46/6.85 м.д., 6.54/1.43 и 7.24/0.88 м.д., что, согласно проведенным отнесениям, соответствует структуре с *2E*-,*3E*-конфигурацией двойных связей. Основные NOE взаимодействия протонов в соединении **258** показаны на рисунке 2.21.

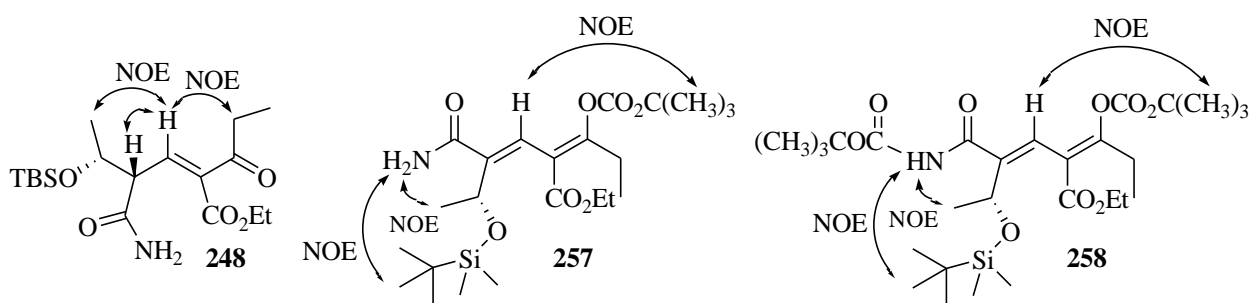


Рисунок 2.21 – Основные NOE взаимодействия в соединениях **248**, **257**, **258**.

Таким образом, в реакции Реформатского ацетоксиазетидин-2-она **166a** с бромэфиром **236** образующийся β -кетоэфир дециклизуется по схеме ретро-аза-Михаэля с образованием ациклического амида **248** [346]. В целом, примеры *N*- C^4 раскрытия кольца β -лактама немногочисленны [347-349]. Обычный путь раскрытия β -лактамного кольца в карбапенемах включает атаку нуклеофила по амидному карбонилу с последующим разрывом *N*-*CO* связи [350, 351]. Разрушающее действие β -лактамаз на карбапенемы также начинается с разрыва *N*-*CO* связи в фрагменте β -лактама [297]. Представляет интерес механизм описанного *N*- C^4 – раскрытия. Движущей силой перехода **166a**→**248** является снятие стерической загруженности в варианте ретро-аза-Михаэля.

На пути к соединениям **171b**, **171v** были изучены промотируемые цинком и

самарием реакции азетидинона **166a** с метиловым и этиловым эфирами α -бромпропионовой кислоты **237**, **238** соответственно.

Реакция азетидин-2-она **166a** с метил 2-бромпропионатом **237** в присутствии Zn привела с суммарным выходом 40% к неразделимой на SiO₂ смеси диастереомеров **2S-171b** и **2R-171b** в соотношении 10:1. Несколько улучшить содержание в смеси нужного диастереомера **2R-171b** удалось введением в данную реакцию этил 2-бромпропаноата **238**. При этом было достигнуто соотношение **2S-171b** и **2R-171b**, равное 2:1, при сравнимом с предыдущим опытом общем выходе диастереомеров (Схема 2.79). В отнесении изомерных по C²-Me соединений **2S-171b**, **2R-171b** и **2S-171v**, **2R-171v** характеристичны КССВ протонов при C² и C^{2'}. Согласно [352], значение этой константы для **2R**-изомеров составляет 6.1 Гц. В нашем случае минорным изомерам, имеющим КССВ этих протонов, равную 6.1 Гц, приписали структуры **2R-171b**, **2R-171v**, а мажорным изомерам с $J_{2,2'} = 9.7$ Гц соответствуют структуры **2S-171b**, **2S-171v**.

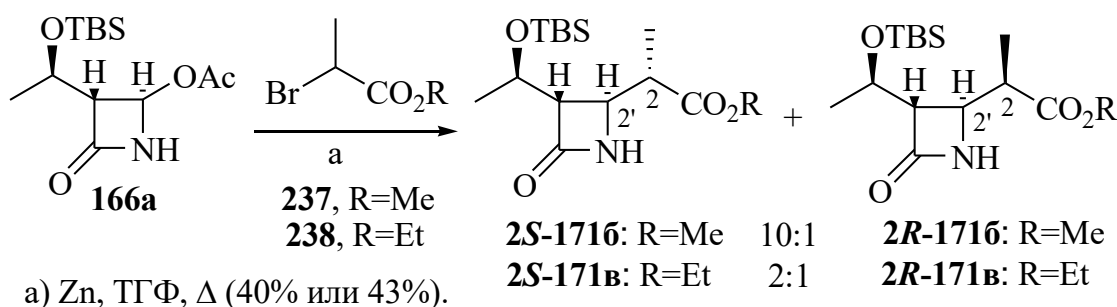


Схема 2.79

Несколько по-иному протекала промотируемая Sm реакция азетидинона **166a** с бромидом **237**. Реакцию **166a** и **237** провели в растворе ТГФ с использованием порошка металлического самария и каталитических количеств I₂ [353]. После израсходования исходного азетидинона **166a** реакционную массу обработали и выделили основной продукт алкилирования **259** в виде 2:1-изомерной смеси по Me-содержащему центру и минорный азетидинон **260** [354] с выходами 70% и 5% соответственно (Схема 2.80).

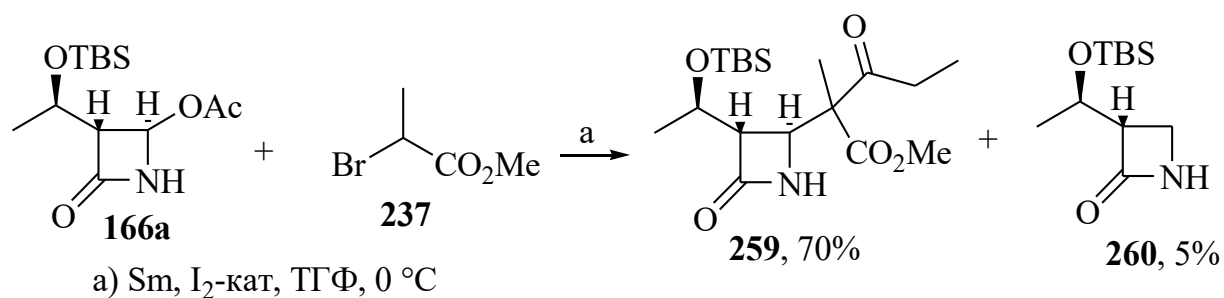


Схема 2.80

Возможный путь образования соединения **259** представляет синтетический интерес. Очевидно, в синтезе **259** на этапе генерации Sm-реакнта **261** происходит Кляйзен-типа конденсация молекул бромэфира **237** и **261** с образованием β -кетозэфира **262**, в котором облегчаемой енолизацией удалением Br⁻ генерируется енолят **263**, переходящий в более стабильный енолят **264**. Последний реагирует с имином **247**, образуя также в условиях опыта из **166a** (Схема 2.81).

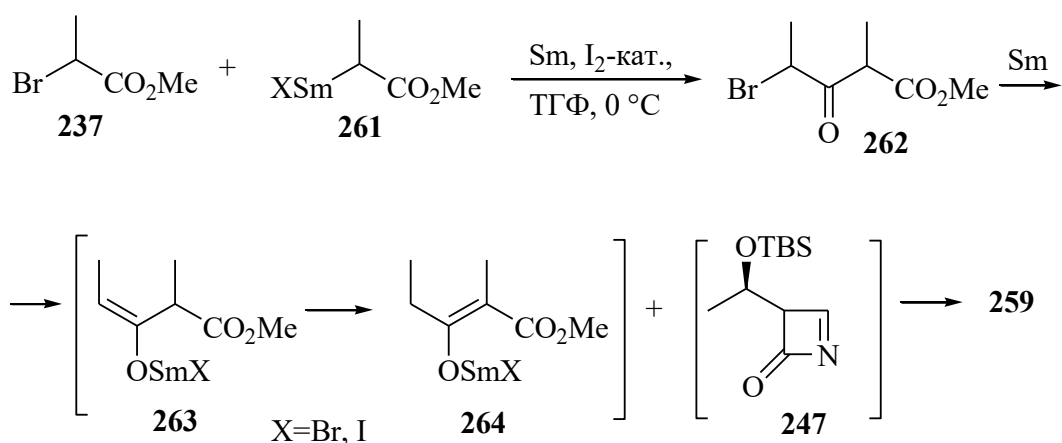


Схема 2.81

В литературе описаны многочисленные примеры SmI₂ промотируемых Реформатского типа меж- и внутримолекулярных реакций α -галогенкетонсв и α -галогенэфиров [355-357]. Так, реакции этил α -бромацетата и α -бромпропионата с SmI₂ протекают с генерированием Sm-реакнтов, которые улавливают в реакциях с карбонильными соединениями или выделяют в виде продуктов самоконденсации (β -кетозэфиры) [358-360]. В нашем случае природа Sm-реакнта несколько отличается, поскольку вместо SmI₂ мы использовали металлический самарий и каталитические количества I₂ по методу Banik и Basu [353]. Видимо, в реакционной среде присутствует двухвалентный Sm, что отражается в

результатах реакции, например, в образовании **260** – продукта восстановления промежуточного имина **247** (Схема 2.80).

Полученное с хорошим выходом соединение **259** планировали использовать в синтезе карбапенемного остова **265** путём *N*-алкилирования метил бромацетатом с последующей внутримолекулярной циклизацией по Дикману аддукта **266**.

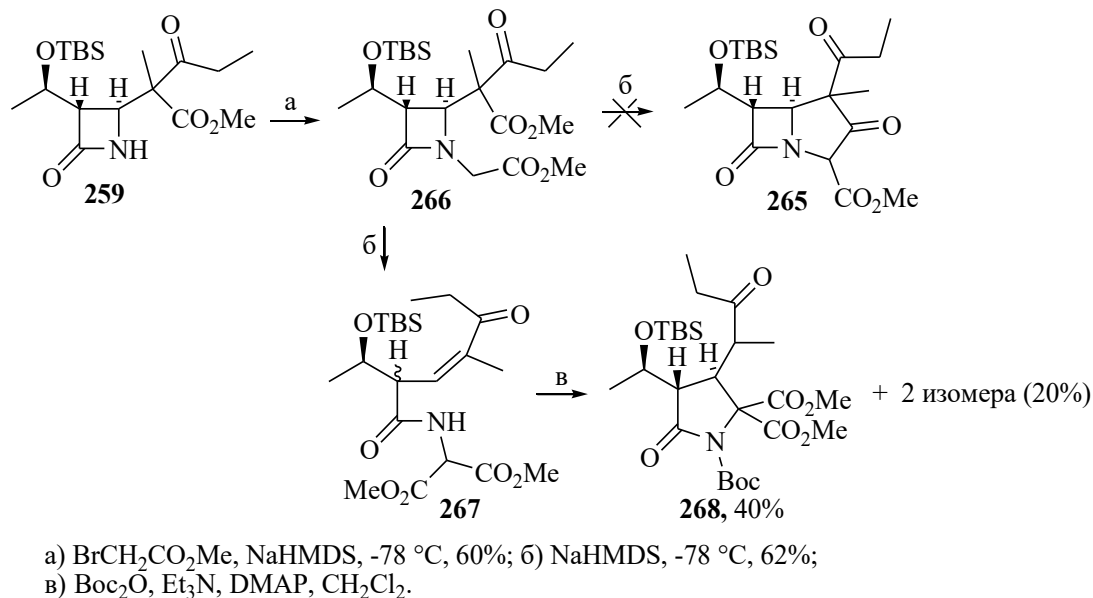


Схема 2.82

Как и ожидалось, алкилирование соединения **259** метилбромацетатом протекало без осложнений и с хорошими выходами привело к неразделимой на SiO_2 смеси диастереомеров **266** в соотношении 2:1 (ЯМР ^1H) (Схема 2.82). Однако попытка внутримолекулярной циклизации **266** NaHMDS приводила к диастереомерной смеси (1:1) ациклических амидов **267**. Последний в условиях реакции ацилирования действием системы Boc_2O - Et_3N -DMAP- CH_2Cl_2 гладко трансформировался в смесь 2-х соединений (ТСХ), которые были разделены колоночной хроматографией на SiO_2 (Схема 2.82).

Согласно спектральным данным, менее полярное соединение оказалось индивидуальным, а более полярное - смесью двух изомеров. В результате из 1:1 диастереомерной смеси амидов **267** получили 3 диастереомерных пирролидона. Спектральные данные приведены для индивидуального диастереомера **268**, хотя конфигурация его метил-содержащего центра не уточнялась. О 3,4-*транс* ориентации заместителей в пирролидоновом кольце **268** свидетельствует

отсутствие NOE взаимодействия между протонами в этих положениях.

Как видно, возможное направление внутримолекулярной циклизации **266** в **265** не реализовалось, а происходило раскрытие азетидинона **266** по N^1-C^4 -связи с миграцией метоксикарбонила.

На схеме 2.83 представлен возможный механизм образования амида **267**. Генерируемый при действии NaHMDS из **266** карбанион **269** может фрагментироваться двояко: по направлениям (a) или (b). Классический вариант (a) с выбросом метоксид-аниона и образованием кетона **265** не реализуется, **269** претерпевает фрагментацию по пути (b), приводя к диастереомерным ациклическим амидам **267** после водной обработки реакционной массы.

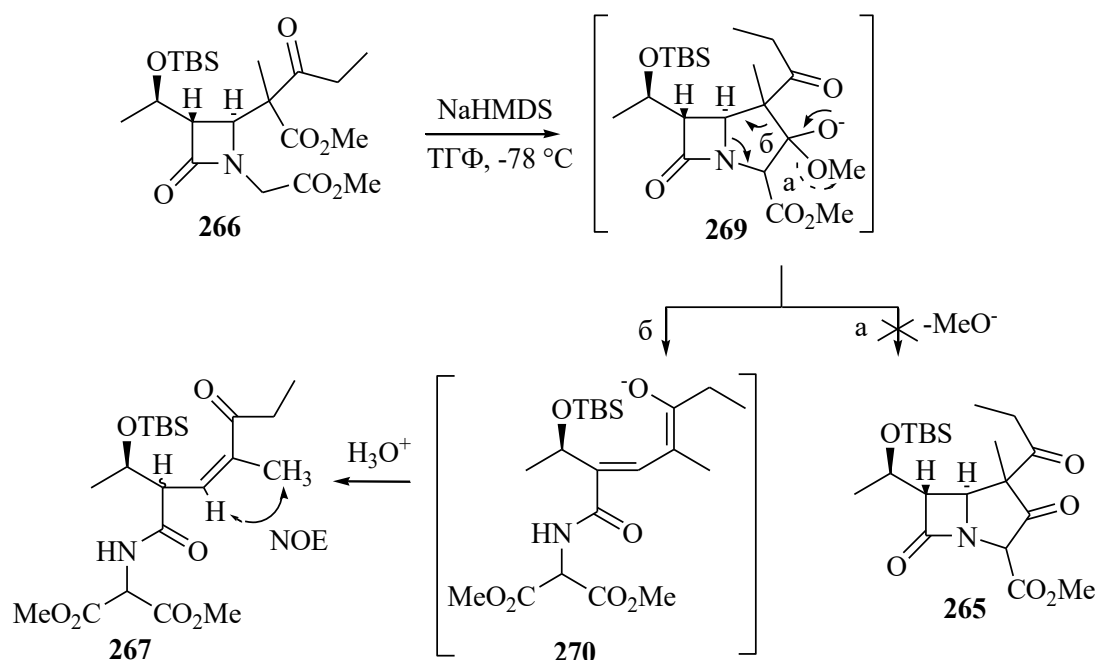
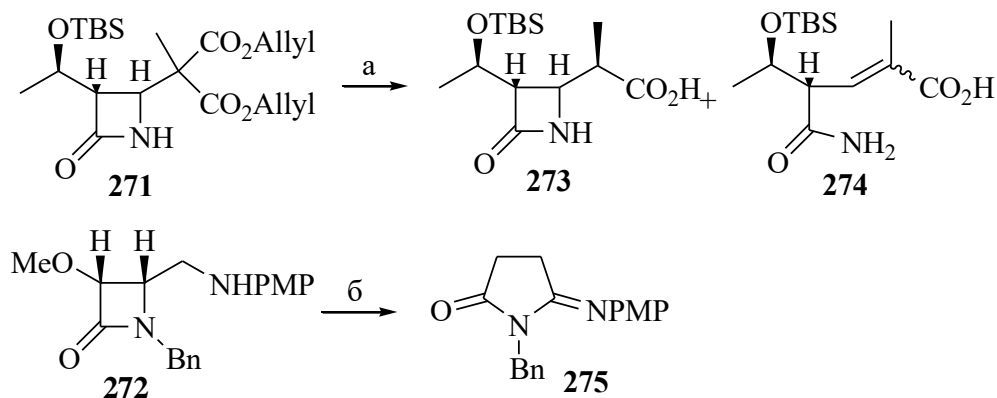


Схема 2.83

Движущей силой протекания фрагментации **269** по пути (b) является снятие стерической заслоненности и образование термодинамически выгодной еноновой системы в **267**. Из-за отсутствия в ациклическом анионе **270** каких-либо способствующих стереодифференциации «элементов», ее протонирование не стереоселективно и из вводимой в реакцию 2:1 смеси диастереомеров **266** получается 1:1 смесь амидов **267**. При этом возможные изомеры по двойной связи не образуются, в NOESY-спектре **267** имеются сильные взаимодействия CH_3 и протона при двойной связи.

Ближих прецедентов схожих по механизму вышеописанному для **266** примеров дециклизации в литературе мы не обнаружили. Следует отметить сообщения Miura [347] и Alcaide [348], которые наблюдали N^1-C^4 расщепление кольца β -лактама в реакциях декарбоксилирования бис-аллилмалоната **271** и азетидинона **272** действием MeONa (Схема 2.84).



a) Pd(OAc)₂, PPh₃, HCOOH, EtOAc, Δ , 2 ч; б) NaOMe, MeOH.

Схема 2.84

Таким образом, в промотируемой Sm реакции азетидинона **166a** с бромэфиром **237** наблюдали образование продукта замещения **259**, отличающегося от ожидаемых в случае применения SmI₂. Такой ход реакции мы увязываем с природой Sm-реагента, т.е генерированием перегруппированного енолята **264**. Синтетический интерес представляет также описанный необычный вариант фрагментации **266** при действии NaHMDS, приведший к ациклическому лактаму **267** [361-363]. В литературе использованию β -лактамов как строительных блоков в органическом синтезе уделяется значительное внимание [364], а реализованный переход **267**→**268** открывает путь к новым сполна функционализированным пирролидонам [365].

Для получения предшественника карбапенемов **171г** мы изучили промотируемую цинком реакцию азетидинона **166a** с бромидом **276**. Как видно из структуры **171г**, в ней содержатся все необходимые для внутримолекулярной C-N-циклизации функции и «заготовки» в достраивании боковых заместителей **6** (Схема 2.85).

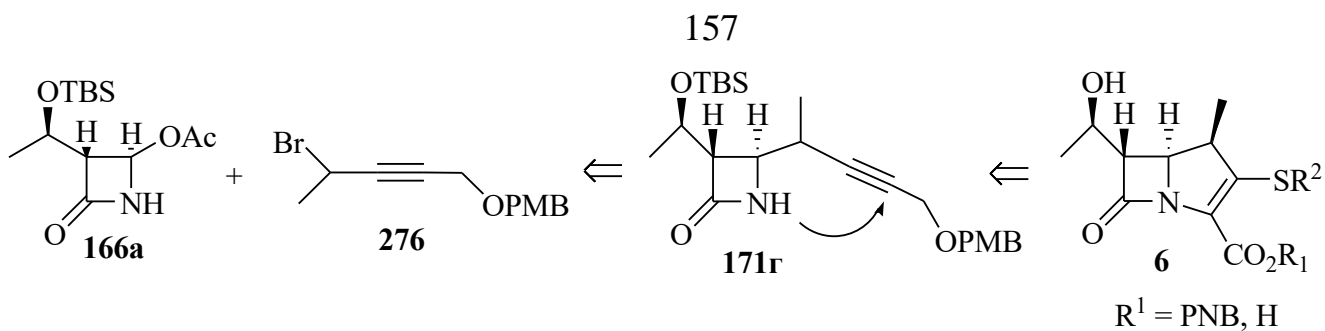
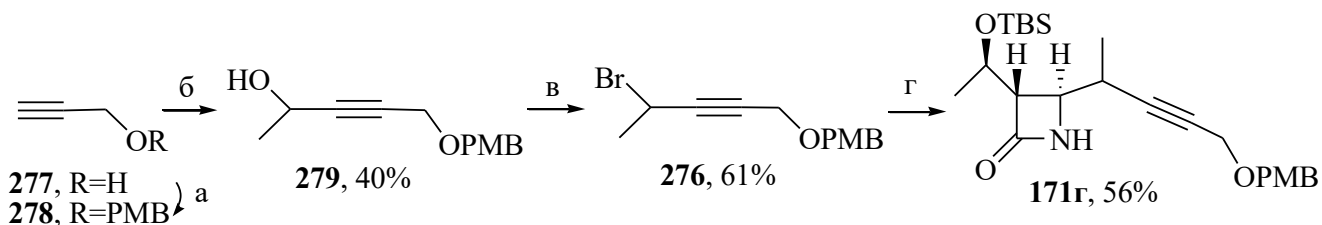


Схема 2.85

Исходным соединением для синтеза бромида **276** послужил пропаргиловый спирт **277**. Защита спиртовой функции последнего в виде PMB эфира **278** и конденсация его литийпроизводного с ацетальдегидом дали вторичный спирт **279**. Бромирование последнего с CBr_4 в присутствии PPh_3 привело к желаемому соединению **276**. Бромид **276** ввели в реакцию нуклеофильного замещения с азетидиноном **166a** и с выходом 56% получили соединение **171г** в виде 3:2 диастереомерной смеси по метилсодержащему центру (Схема 2.86). В спектре ЯМР ^1H азетидинона **171г** сигнал H^4 наблюдается в виде дублета дублетов с $J_{4,3}=1.9$ Гц, что свидетельствует о *транс*-взаиморасположении протонов H^4 и H^3 (Схема 2.86) [336].



а) $n\text{-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{OH}$, CH_2Cl_2 , Amberlyst, 71%; б) 1. $n\text{-BuLi}$, ТГФ, -78°C ;
2. CH_3CHO , -78°C ; в) CBr_4 , PPh_3 , MeCN ; г) **166a**, Zn, ТГФ, Δ .

Схема 2.86

Блок-синтон **171г** предназначен для апробации вариантов внутримолекулярной *C-N*-циклизации и выхода к бициклическим предшественникам карбапенемов **6**. Следует отметить показанную принципиальную возможность вовлечения в реакцию замещения ацетатной группы азетидинона **166a** вторичных пропаргилбромидов, подобных **276**, склонных к алленообразованию [366].

Синтезированные новые функционализированные азетидин-2-оны **171б**, **171в**, **171г**, **259**, **266** представляют интерес как перспективные блоки в разработке новых подходов к карбапенемам.

2.2.4 Синтез модифицированных при C^3 карбапенемов

Для решения проблемы резистентности основные модификации карбапенемов направлены на изменения структуры боковых серосодержащих фрагментов при C^3 [294, 295]. Известно, что в синтезе карбапенемов наиболее практичны подходы, исходящие из ключевого карбапенемолфосфата **164** [299-301], в котором C^3 дифенилфосфатная группа в мягких условиях замещается соответствующим тиолом R-SH **165** с образованием защищенного по карбоксигруппе карбапенема **6** (Схема 2.87).

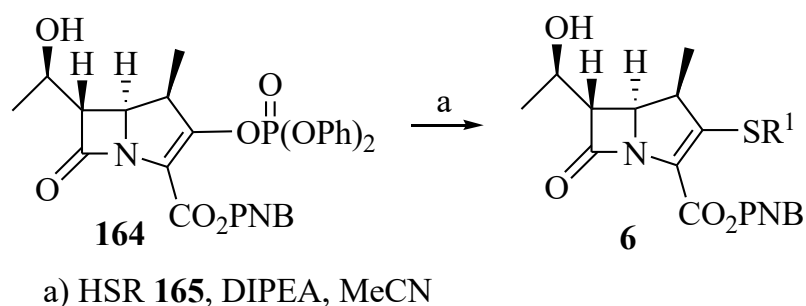


Схема 2.87

С целью выхода к новым C^3 модифицированным карбапенемам **6** в реакциях Ad_NE -замещения фосфатной группы **164** испытали метиловый эфир меркаптоуксусной кислоты **280**, 2-фурантиол **281**, амиды меркаптоуксусной кислоты **282**, **283**, тиопроизводное метилового эфира *транс*-4-*L*-гидроксипролина **284** и тиопантолактон **285** (Рисунок 2.22).

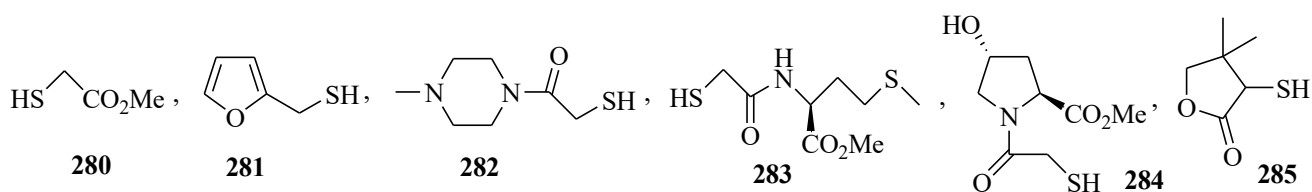
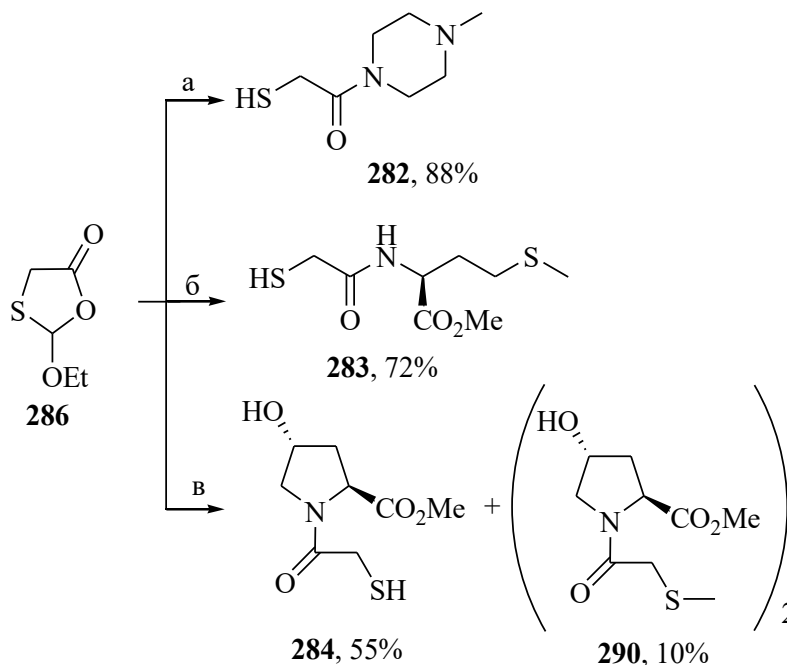


Рисунок 2.22 – Структуры тиолов **281-286**

Новые тиолсодержащие блок-синтоны **282-284** синтезировали конденсацией

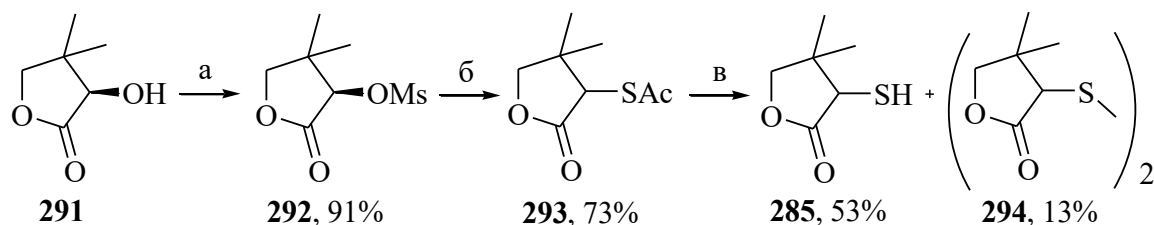
2-этокситиоланона **286** [367] с *N*-метилпиперазином **287**, метиловым эфиром *L*-метионина **288** и *транс*-4-*L*-гидроксипролином **289** (Схема 2.88). Отметим, что реакция последнего с 2-этокситиоланоном **286** протекала с образованием побочного дисульфида **290**.



а) *N*-метилпиперазин **287**, Et₂O, 2 ч; б) HCl·CH₃S(CH₂)₂(NH₂)CHCOOH **288**, NEt₃, CH₂Cl₂, 12 ч; в) гидрохлорид метилового эфира *транс*-4-*L*-гидроксипролина **289**, Et₃N, CH₂Cl₂.

Схема 2.88

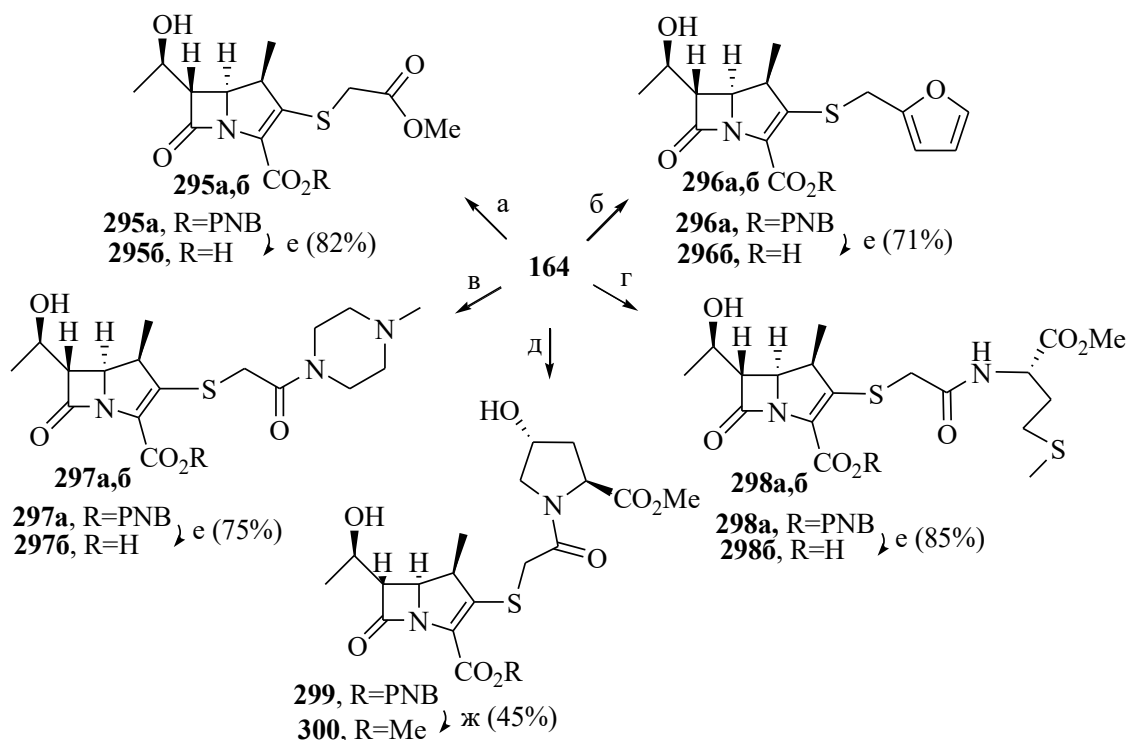
Для синтеза нового тиола **285** исходили из *D*-пантолактона **291**. Вначале последний мезилировали MsCl в CH₂Cl₂ в присутствии Et₃N, последующее S_N2-замещение мезилата **292** тиоацетатом калия приводило к соединению **293**. Последний обработкой LiOH в ТГФ-Н₂O превратили в желаемый тиол **285**. Однако полученные ацетат **293** и тиол **285** имели угол вращения равный нулю, что, очевидно, связано с эпимеризацией в C³-центре **293** или **285** из-за достаточно жестких условий реакций на переходе **292**→**293**→**285**, а также склонности к эпимеризации в C³-центре пантолактона и его производных [368]. Отметим также возможность образования дисульфида **294**, который был выделен в ряде опытов (Схема 2.89).



а) MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂; б) AcSK, MeCN, Δ; в) LiOH, ТГФ-Н₂O.

Схема 2.89

Реакции карбапенеменолфосфата **164** с соответствующими тиолсодержащими блок-синтонами **280-284** в присутствии DIPEA в MeCN приводили к целевым соединениям **295a-298a**, **299** (Схема 2.90). Стадия гидронолиза PNB защитной группы в **295a-298a**, **299** гладко протекает в растворе MeOH в присутствии 10% Pd/C. После фильтрования реакционной массы и упаривания MeOH остаток вакуумировали (40 °C/2 мм.рт.ст.) в течение 3 ч, удаляя тем самым выделившийся в ходе реакции *n*-нитротолуол. Полученные продукты **295б-298б**, согласно данным спектров ЯМР, не содержали примесей и дополнительной очистке не подвергались (Схема 2.90) [369].



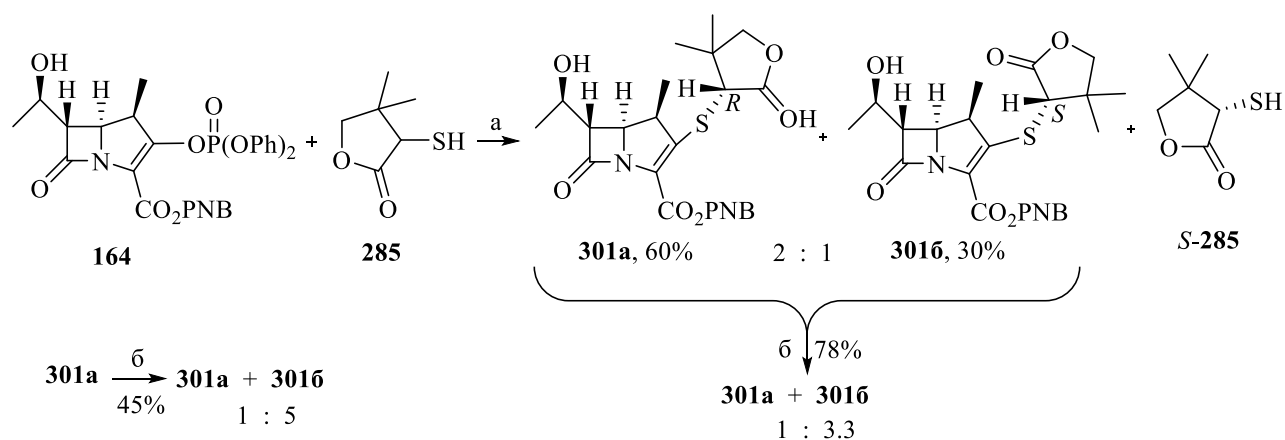
а) HSCH₂CO₂Me **280**, DIPEA, MeCN, 0 °C, 67%; б) фурил-2-метилтиол **281**, DIPEA, MeCN, 0 °C, 78%; в) **282**, DIPEA, MeCN, 0 °C, 78%; г) **283**, DIPEA, MeCN, 0 °C, 87%; д) **284**, DIPEA, MeCN, 90%; е) H₂, 10% Pd/C, MeOH, rt.; ж) 1. H₂, Pd/C, MeOH, 2. MeI, DIPEA, MeCN.

Схема 2.90

Одна из проблем крупномасштабного производства карбапенемов – получение чистых образцов для фармакологии. Чистота продуктов должна быть более 98%, остаточное содержание растворителя и Pd, используемых на стадии гидронолиза нитробензиловых эфиров не должно превышать фармацевтически допустимый уровень. Выходы на стадии очистки при получении чистых образцов для фармакологии, в основном, низкие и составляют ~ 20-30% [370, 371]. Мы продемонстрировали синтез метилового эфира **300** гидронолизом PNB-эфира **299** с последующей обработкой MeI в MeCN-DIPEA [372]. Метилловый эфир **300** рассматривается нами как липофильное пролекарство, поскольку метиловые эфиры *in vivo* энзиматически быстро гидролизуются до соответствующих кислот (Схема 2.90) [373].

Синтез нового карбапенема **301** с вовлечением в стадию сочетания блока **164** и полученного впервые из пантолактона тиола **285** описан на схеме 2.91. Тиол **285**, несмотря на эпимеризацию ввели в реакцию замещения с енолфосфатом **164** в описанных выше условиях. При этом наблюдали образование двух диастереомеров **301a** и **301b**, где преобладающим был менее подвижный на SiO₂ диастереомер **301a** (~2:1, по данным ЯМР ¹H). Быстрая очистка реакционной смеси с помощью флэш-хроматографии позволила выделить эту смесь с общим выходом 90% и остаточный непрореагировавший тиол **285**, который был оптически активным ($[\alpha]_D^{20} = -34^\circ$, *ee* = 89%). Индивидуальные диастереомеры **301a** и **301b** выделяли с помощью повторной колоночной хроматографии смеси **301a+301b** (SiO₂, элюент: CHCl₃:MeOH, 150:1). При разделении диастереомеров методом колоночной хроматографии на дезактивированном Et₃N силикагеле, наблюдали значительное изменение соотношения диастереомеров с преобладанием менее полярного диастереомера **301b**. При этом выход смеси **301a+301b** составил 78%. Таким образом, соотношение диастереомерных карбапенемов изменяется от **301a:301b**=2:1 до **301a:301b**~1:3.3 (по данным ЯМР ¹H). Оценка материального баланса в хроматографии показывает, что диастереомер **301a** расходуется в двух направлениях. Катализируемая основанием изомеризация **301a**→**301b** и неблагоприятное разрушение термодинамически

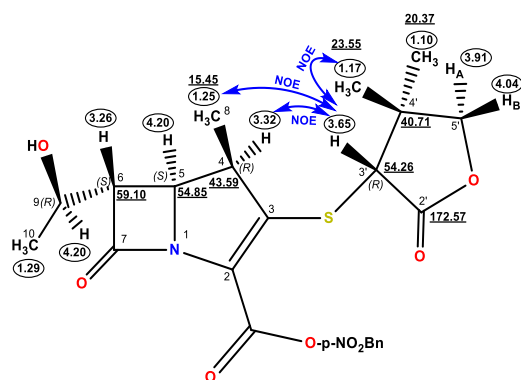
менее стабильного **301a** происходят параллельно. Хроматография индивидуального **301a** на дезактивированном Et₃N силикагеле дает смесь **301a+3016** с общим выходом 45% и соотношением 1:5 (Схема 2.91).



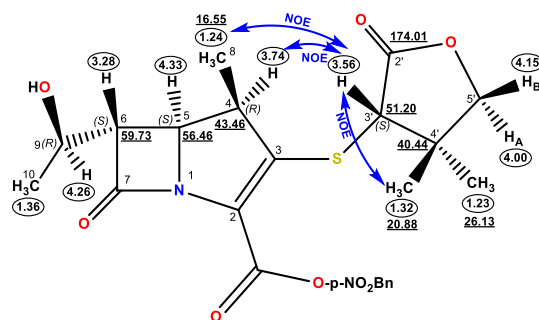
a) DIPEA, MeCN, 0 °C; б) SiO₂, CHCl₃-MeOH-Et₃N.

Схема 2.91

Для индивидуальных диастереомеров **301a** и **3016** на основании данных спектров ЯМР ¹H, ¹³C, снятых в режимах с полным подавлением по протонам, в режимах DEPT 90 и DEPT 135, а также двумерных корреляционных спектров {¹H, ¹³C} HSQC, {¹H, ¹³C} HMBC, {¹H, ¹H} COSY и {¹H, ¹H} NOESY сделаны отнесения химических сдвигов всех протонов и углеродных атомов (Рисунок 2.23). Структура бициклической части известная как 4*R*,5*S*,6*S* подтверждается величинами КССВ между протонами при C⁴, C⁵ и C⁶ углеродных атомах. Присоединение пятичленного лактона через атом S к бициклу дает два диастереомера, отличающиеся конфигурацией при C^{3'} (*R* или *S*). Так, протон при C^{3'} для менее подвижного на SiO₂ изомера **3016** резонирует при 3.56 м.д. в виде синглета, согласно спектру HSQC его углеродному атому соответствует сигнал при 51.20 м.д. Из спектра HMBC по кросс-пикам определены химические сдвиги остальных углеродных атомов в лактонной части: δ_c (C²) = 174.01, δ_c (C⁴) = 40.44, δ_c (C⁵) = 77.74 м.д.. Для более подвижного на SiO₂ изомера **301a** сигналы C^{3'}-H наблюдаются при 3.65 м.д. в протонном и 54.26 м.д. в углеродном спектрах.



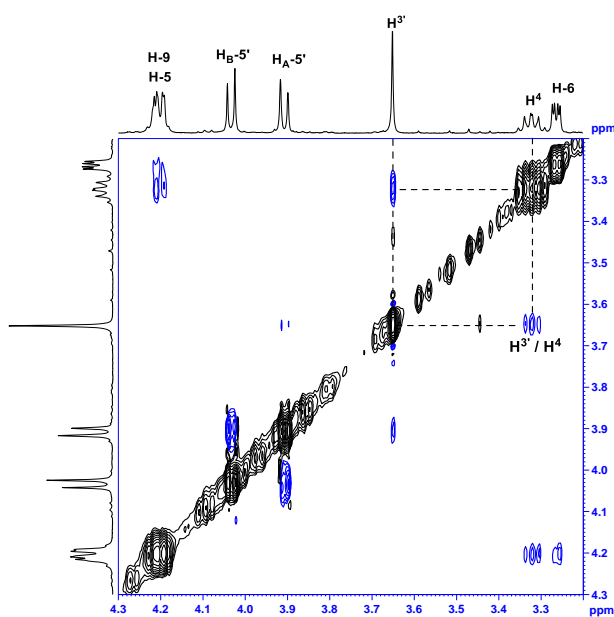
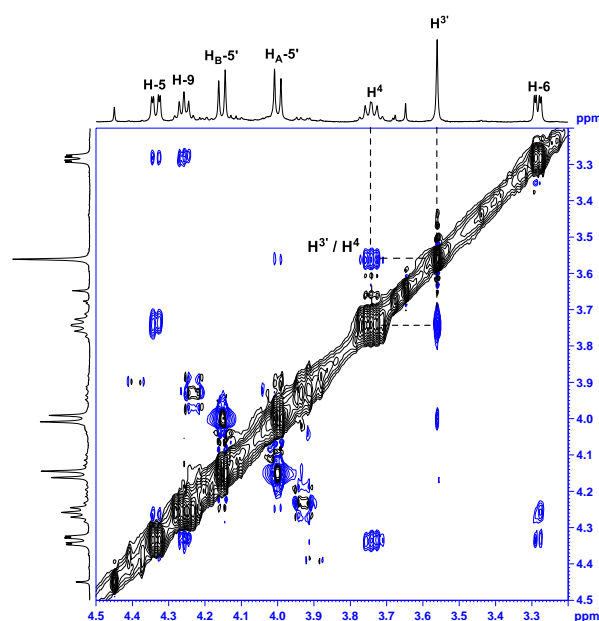
301a



3016

Рисунок 2.23 – Структуры и основные NOESY взаимодействия в **301a** и **3016**

В отнесении структур диастереомеров **301a** и **3016** определяющими явились данные спектров NOESY, где имеются кросс-пики взаимодействия C^3 -H при 3.65 и 3.56 м.д. с протонами при C^4 -H атоме (Рисунки 2.24-2.25) и с протонами метильной группы при C^4 (Рисунки 2.26-2.27). Наблюдаемые NOE-взаимодействия указывают на то, что в обоих диастереомерах **301** преобладают конформации в которых C^3 -H ориентирован в сторону C^4 . Согласно моделям, такая ситуация возможна при реализации двух состояний лактонного цикла с *син*- или *анти*-расположением *гем*-диметильных групп при атоме C^4 по отношению к C^4 -CH₃.

Рисунок 2.24 – NOESY взаимодействия в **301a**Рисунок 2.25 – NOESY взаимодействия в **3016**

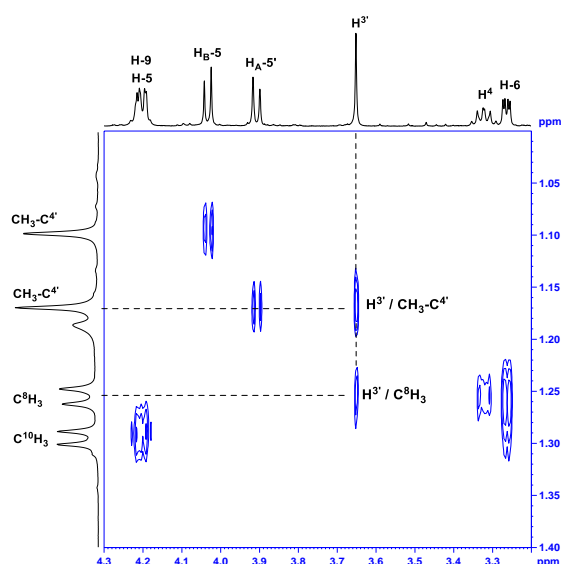


Рисунок 2.26 – NOESY
взаимодействия в **301a**

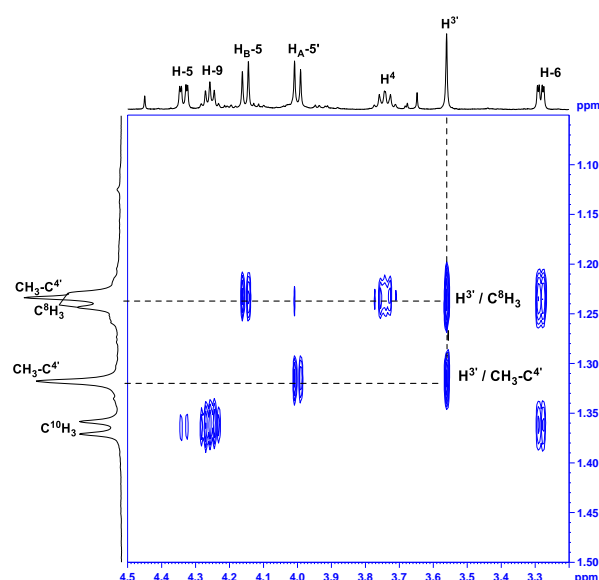


Рисунок 2.27 – NOESY
взаимодействия в **3016**

Таким образом, более подвижному на SiO_2 диастереомеру с *R*-конфигурацией $C^{3'}$ -центра соответствует структура **301a**, и менее подвижный диастереомер **3016** имеет *S*-конфигурацию $C^{3'}$ -центра с *анти*-расположением $C^4\text{Me}_2$ относительно метильной группы при C^4 бицикла. Учитывая, что в реакции тиола (\pm)-**285** с карбапенеменолфосфатом **164** вначале наблюдается преимущественное образование **301a**, остаточному тиолу приписали *S*-конфигурацию хирального центра (Схема 2.91).

Принятые отнесения **301a**, **3016** были подтверждены данными квантово-химических расчетов. Для стационарных точек, отвечающих найденным NOESY взаимодействиям, была проведена оптимизация геометрических параметров, решение колебательной задачи, расчет полной энергии и геометрических поправок в приближении V3LYP/6-311+G(*d,p*) в стандартных условиях (298.15 °К, 1 атм) в программе Gaussian. Оценка относительной термодинамической стабильности изомеров ΔG^{298} показала, что наиболее выгодным является диастереомер **3016**, $\Delta G^{298}_{\text{rel}} = 2.7$ кДж/моль. Структура карбапенемена **3016** дополнительно подтверждена РСА (Рисунок 2.28). Полный набор кристаллографических параметров депонированы в Кембриджской базе кристаллографических данных (<http://www.ccdc.cam.ac.uk>, номер депонента CCDC 2009010).

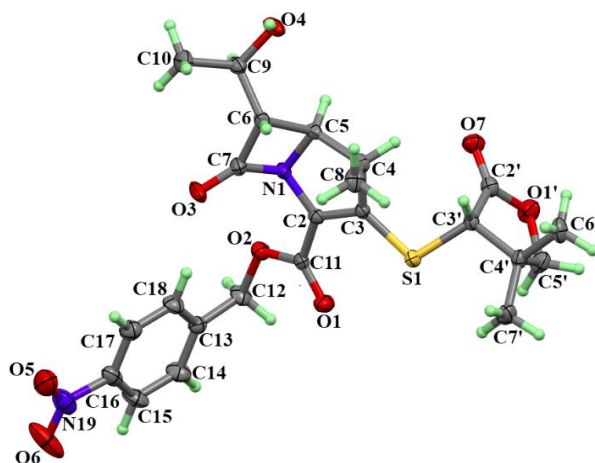


Рисунок 2.28 – Молекулярная структура **3016** с маркировкой атомов. Атомы изображены в виде тепловых эллипсоидов с вероятностью 50%

Определение энантиомерной чистоты непрореагировавшего тиола *S*-**285** проведено методом ЯМР ^1H с хиральным сдвигающим реагентом $(-)\text{-Eu}(\text{hfc})_3$ (Рисунок 2.29 и 2.30). Как видно, при последовательном добавлении $(-)\text{-Eu}(\text{hfc})_3$ к раствору $(\pm)\text{-285}$ происходит сдвиг и удвоение сигналов SH в спектре ЯМР ^1H (Рисунок 2.29). В случае *S*-**285** в ЯМР ^1H спектре с добавкой комплекса европия происходит также сдвиг дублетных сигналов (Рисунок 2.30), результаты опыта свидетельствуют о достаточно высокой энантиомерной чистоте полученного тиола *S*-**285** ($ee = 89\%$).

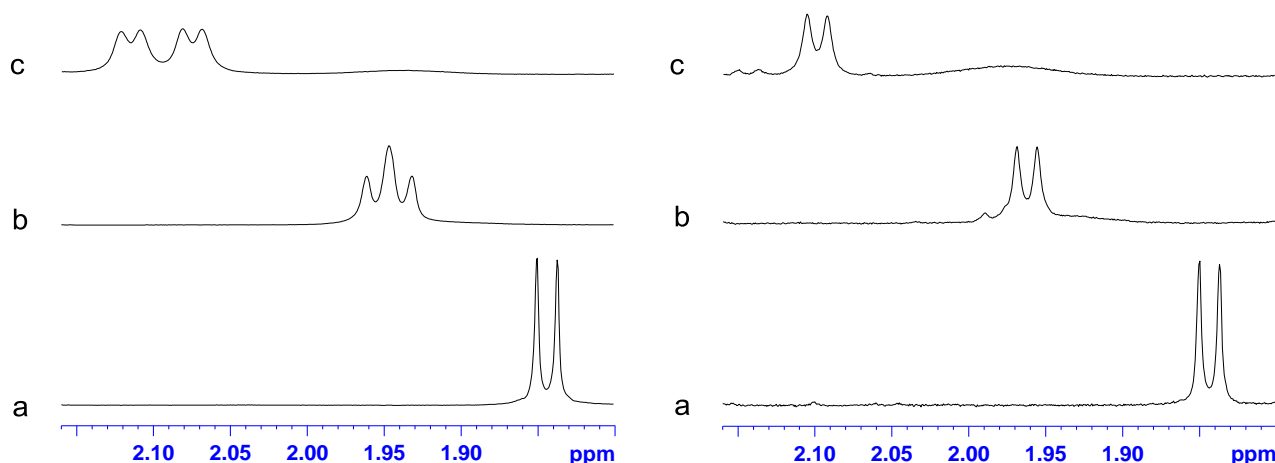
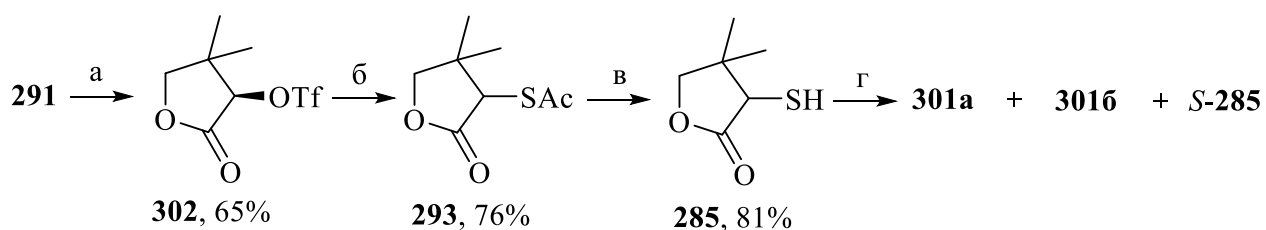


Рисунок 2.29 – SH сигналы в спектре $(\pm)\text{-285}$ (a) и в присутствии $(-)\text{-Eu}(\text{hfc})_3$ (b, c).
b и c разные концентрации $(-)\text{-Eu}(\text{hfc})_3$

Рисунок 2.30 – SH сигналы в спектре *S*-**285** (a) и в присутствии $(-)\text{-Eu}(\text{hfc})_3$ (b, c).
b и c разные концентрации $(-)\text{-Eu}(\text{hfc})_3$

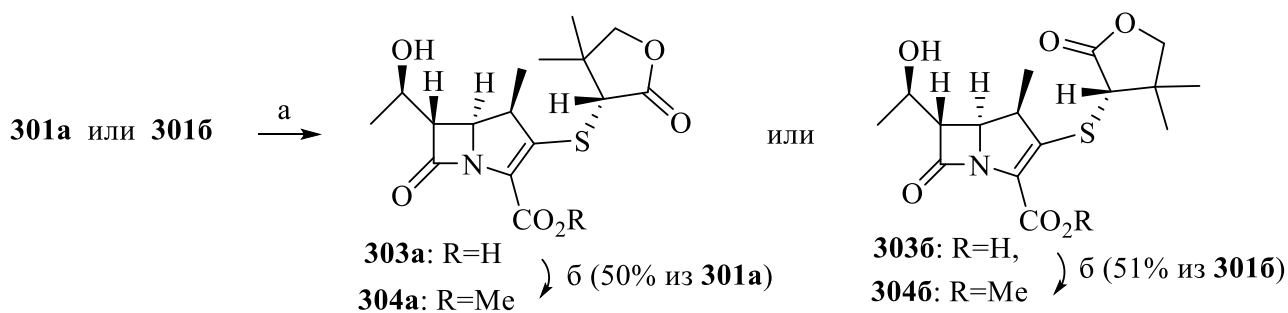
На следующем этапе с целью улучшения выхода и оптической чистоты тиола **285** проведением последовательности **291**→**302**→**293** в более мягких условиях через трифторметансульфонат **302** [374] с последующим гидролизом синтезировали тиол **285** (Схема 2.92). Полученное в этом цикле соединение (+)-**285** имел $[\alpha]_D^{20} = +3^\circ$ ($ee = 7.8\%$), его реакция с енолфосфатом **164** также протекала с преимущественным образованием более полярного диастереомера **301a** (**301a**:**301b**~2:1, ЯМР ^1H) (Схема 2.92).



а) Tf_2O , 2,6-лутидин, CH_2Cl_2 ; б) AcSK , MeOH ; в) LiOH , $\text{TGF-H}_2\text{O}$; г) **164**, DIPEA , MeCN .

Схема 2.92

Синтезированные карбапенемы **301a,б** превратили в метиловые эфиры **304a,б** гидрогенолизом PNB-эфиров **301a,б** с последующей обработкой MeI в присутствии DIPEA (Схема 2.93).



а) H_2 , Pd/C , MeOH ; б) MeI , DIPEA , MeCN .

Схема 2.93

Таким образом, синтезированы новые карбапенемы **301a,б** и **304a,б**, содержащие фрагмент (\pm)-4,4-диметил-3-меркаптодигидрофуран-2(3H)-она при C^3 [375]. В спектрах NOESY характерные NOE взаимодействия между протоном $\text{C}^3\text{'-H}$ лактона с протонами $\text{C}^4\text{-Me}$ и $\text{C}^4\text{-H}$ в бициклической части обоих диастереомеров были определяющими факторами в структурных отнесениях **301a**

и **301б**. Основные структурные различия диастереомеров вызваны *син*- или *анти*-ориентацией *гем*-диметильных групп в лактонной части по отношению к C^4 -Ме бицикла. Это отнесение диастереомеров было впоследствии подтверждено рентгеноструктурным анализом монокристалла **301б**.

Выделение флеш-хроматографией смеси диастереомеров **301а,б** с преобладанием **301а** (**301а:301б**=2:1) вместе с энантиомерно обогащенным остаточным тиолом *S*-**285** демонстрирует, что реакция енолфосфата **164** с тиолом (\pm)-**285** протекает в условиях значительного кинетического контроля.

При хроматографировании смеси **301а,б** на дезактивированном Et_3N силикагеле равновесие в смеси **301а+301б** смещается в сторону термодинамически более стабильного **301б**. Причина этого процесса, по-видимому, заключается в стерических затруднениях в структурах **301а,б**. В результате образуется преимущественно термодинамически более стабильный продукт (контроль продуктообразования). В синтезе **301а,б** нет необходимости начинать с *D*-пантолактона. Тот же результат можно получить, используя дешевый (\pm)-пантолактон.

Полученные соединения **301а,б**, **304а,б** представляют интерес как стерически заслоненные при C^3 карбапенемы, что повышает их химическую стабильность, их лактонный цикл является потенциальным фрагментом, способный реагировать с *N*-нуклеофилами (сериновые β -лактамазы) [376] и *O*-нуклеофилами (металло- β -лактамазы) [377]. Таким образом, включение γ -лактонного фрагмента в карбапенемы возможно позволит подавить деградирующее действие лактамаз. Также значительный синтетический интерес представляют тандемные превращения с кинетическим разрешением тиола **285** и термодинамически контролируемая селекция в смеси **301а** и **301б**.

2.2.5. IN VITRO-антибактериальная активность новых модифицированных при C^3 карбапенемов

Синтезированные новые карбапенемы **295а-298а**, **295б-298б** в сравнении с известными препаратами (Меропенем и Цилапенем) были исследованы на

антибактериальную активность методом серийных разбавлений [369] (Таблица 2.2), (Приложение А).

Таблица 2.2 – *In vitro*-антибактериальная активность соединений **295а-298а** и **2956-2986**

Микроор- ганизмы	МПК (мкг/мл)									
	295а	2956	296а	2966	297а	2976	298а	2986	Меро- пенем	Цилапе- нем
<i>E. coli</i>	>0.50	0.50	0.015	2.0	0.015	>32.0	0.031	0.5	1.0	0.5
<i>Ps. Aerugi- nosa</i>	0.031	0.50	0.031	0.5	0.031	2.0	0.031	4.0	2.0	>4
<i>Str. oralis</i>	0.015	0.125	0.031	1.0	0.031	0.125	0.015	0.125	1.0	4.0
<i>C. albicans</i>	0.500	0.50	0.015	0.5	0.015	0.250	0.031	0.125	1.0	4.0

Как видно из таблицы, в ряду PNB-эфиров **295а-298а** в отношении четырех испытанных микроорганизмов (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus oralis*, *Candida albicans*) наиболее активны соединения **296а** и **297а**, содержащие в заместителе SR фрагменты фурана и *N*-метилпиперазина соответственно. Кислоты **2956-2986** по активности в целом уступают PNB-эфиром, но более активны в сравнении с Меропенемом и Цилапенемом.

Таким образом, синтезированы новые карбапенемы, содержащие при *C*³ фрагменты меркаптоуксусной кислоты **280**, 2-фурантиола **281**, *N*-метилпиперазина **282**, метилового эфира *L*-метионина **283**, *транс*-4-*L*-гидроксипролина **284**, тиопантолактона **285**. Изучена антибактериальная активность карбапенемов **2956-2986** и PNB-эфиров **295а-298а** по отношению к микроорганизмам *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus oralis*, *Candida albicans*. Среди них карбапенемы **296а** и **297а** показали хорошую активность.

ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

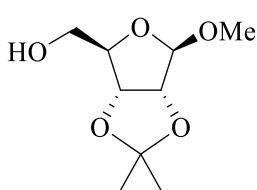
Анализы выполнены на оборудовании ЦКП «Химия» УФИХ УФИЦ РАН. ИК спектры получены на спектрофотометре «IR Prestige-21 Shimadzu» (Япония) в пленке или в вазелиновом масле. Спектры ЯМР ^1H и ^{13}C записаны на спектрометре Bruker AM-300 (Германия) [рабочие частоты 300.13 (^1H) и 75.47 МГц (^{13}C)] или «Bruker AVANCE-500» (Германия) [рабочие частоты 500.13 (^1H) и 125.77 МГц (^{13}C)] в CDCl_3 , ацетон- d_6 , метанол- d_4 , DMSO-d_6 , CD_2Cl_2 . В спектрах ЯМР ^1H и ЯМР ^{13}C за внутренний стандарт принято значение сигналов CDCl_3 , ацетон- d_6 , метанол- d_4 , DMSO-d_6 , CD_2Cl_2 (δ_{H} 7.27, 2.09, 3.34, 2.50, 5.28 м.д.) и (δ_{C} 77.00, 28.83, 49.0, 39.43, 53.86 м.д.) соответственно. Масс-спектры химической ионизации при атмосферном давлении (ХИАД, АРСИ) были получены на квадрупольном жидкостном хромато-масс-спектрометре LCMS-2010 EV (Shimadzu, шприцевой ввод образца, элюент $\text{CH}_3\text{CNH}_2\text{O}$ в соотношении 95:5, скорость потока 0.1 мл/мин) в режиме регистрации положительных и отрицательных ионов при потенциале капилляра 4.5 и -3.5 кВ. Температура интерфейса ХИАД 250 °С. Температура нагревателя 200 °С, температура испарителя 230 °С. Скорость потока небулизирующего (распыляющего) газа (азот) 1.5 и 2.5 л/мин соответственно для ИЭР и ХИАД. Масс-спектры ионизации электрораспылением (ИЭР, ESI) были получены на приборе Agilent LC/QTOF 6530 в условиях хроматографического разделения (элюент ацетонитрил и 0.1% муравьиная кислота/вода и 0.1% муравьиная кислота, скорость потока 0.25 мл/мин, хроматографическая колонка C18 Zorbax Extend-C18, 2.1 mm, 1.8 micron) в режиме регистрации положительных и отрицательных ионов при потенциале капилляра 4 кВ и -3.5 кВ (скорость и температура осушающего газа (азот) 10 л/мин и 325 °С, давление распыляющего газа 4.2 атм). Масс-спектры электронной ионизации получены на приборе «ThermoFinnigan MAT 95XP», энергия ионизации 70 эВ. Углы вращения измерены на поляриметре «Polarimetre 241 M» или «Perkin-Elmer 341 M» (США). Элементный анализ выполнен на CHNS-

анализаторе «Euro-EA 3000» (Италия). Анализ методом ВЭЖХ проведен на приборе Shimadzu, с использованием стеклянной колонки длиной 25 м (сорбент OV-101). Ход реакции контролировали методом ТСХ на пластинках «Сорбфил» (Россия) с обнаружением веществ смачиванием пластинок раствором анисового альдегида и серной кислоты в этаноле с последующим нагреванием при 120-150 °С или щелочного раствора KMnO_4 . Температуры плавления измеряли на приборе «БОЭТИУС РНМК 05». Продукты синтеза выделяли методом колоночной хроматографии на силикагеле фирмы Macherey-Nagel (Германия) (30-60 г адсорбента на 1 г вещества). Производительность озонатора – 40 ммоль $\text{O}_3/\text{ч}$. Очистка растворителей осуществлена по стандартным методикам [378].

3.1 К разделу 2.1 Синтез блок-синтонов для циклопентаноидов, метилового эфира Саркомицина А и Энтекавира

3.1.1 К разделу 2.1.1 Хиральные блок-синтоны из D-рибозы

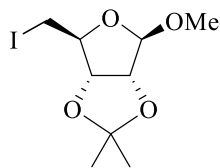
Метил-2,3-O-изопропилиден-β-D-рибофуранозид 11. К смеси 12.40 г CuSO_4 и 5.85 г (38.90 ммоль) D-рибозы в смеси 110 мл безводного ацетона и 32 мл безводного MeOH добавляли по каплям 0.2 мл конц. H_2SO_4 . Реакционную смесь перемешивали при 40 °С 48 ч (ТСХ), CuSO_4 отфильтровывали, осадок промывали смесью ацетон – MeOH (1:1). Фильтрат нейтрализовали насыщенным раствором



NaHCO_3 и упаривали. Остаток экстрагировали этилацетатом, промывали H_2O , насыщенным раствором NaCl , сушили Na_2SO_4 , раствор упаривали в вакууме. После вакуумной перегонки остатка получили 8.37 г (79%) соединения **11**, т.кип. 110 °С (2 мм рт.ст.), R_f 0.44 (CH_2Cl_2 – MeOH, 9:1), $[\alpha]_D^{20}$ -75° (c 1.0, CHCl_3) (лит.²¹⁶ $[\alpha]_D^{20}$ -73.8° (c 1.1, CHCl_3)). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3485 (OH), 1056, 1020 (C-O-C). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.32 с (3H, Me), 1.50 с (3H, Me), 3.25 д.д (1H, OH, $^3J_{\text{OH},5\text{B}}$ 2.8, $^3J_{\text{OH},5\text{A}}$ 10.0 Гц), 3.36 с (3H, OMe), 3.62 т.д (1H, $\text{H}^{5\text{A}}$, $^3J_{5\text{A},4}$ 3.5, $^2J_{5\text{A},5\text{B}} = ^3J_{5\text{A},\text{OH}}$ 10.0 Гц), 3.70 д.д.д (1H, $\text{H}^{5\text{B}}$, $^3J_{5\text{B},\text{OH}}$ 2.8, $^3J_{5\text{B},4}$ 2.8, $^2J_{5\text{B},5\text{A}}$ 10.0 Гц), 4.45 д.д (1H, H^4 , $^3J_{4,5\text{B}}$

2.8, $^3J_{4,5A}$ 3.5 Гц), 4.60 д (1H, H², $^3J_{2,3}$ 6.0 Гц), 4.83 д (1H, H³, $^3J_{3,2}$ 6.0 Гц), 4.9 с (1H, H¹). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 24.60 (Me), 26.25 (Me), 55.35 (OMe), 63.64 (C⁵), 81.40 (C²), 85.65 (C³), 88.16 (C⁴), 109.79 (C¹), 112.00 (C^{*i-Pr*}). Найдено, %: С 52.79; Н 7.88. $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{O}_5$. Вычислено, %: С 52.93; Н 7.90 [212].

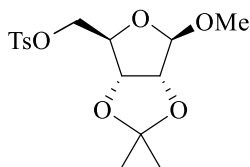
Метил-5-дезоксид-5-иод-2,3-О-изопропилиден-β-D-рибофуранозид 12. К смеси 1.00 г (4.89 ммоль) спирта **11**, 1.60 г (6.11 ммоль) Ph_3P и 0.49 г (7.33 ммоль) имидазола в смеси 15 мл толуола и 2.5 мл ацетонитрила при 70 °С добавляли порциями 1.56 г (9.75 ммоль) кристаллического иода. Реакционную массу перемешивали в течение 20 мин (ТСХ), добавляли этилацетат, промывали насыщенным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, H_2O и сушили Na_2SO_4 . После упаривания раствора в вакууме полученный остаток хроматографировали на колонке с SiO_2 (петролейный эфир).



получили 1.43 г (92%) иодида **12** в виде бесцветного маслообразного вещества, R_f 0.22 (петролейный эфир – этилацетат, 9:1), $[\alpha]_D^{20}$ -79.8° (c 1.0, CHCl_3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1095, 1080, 1065 (C-O-C). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.32 с (3H, Me), 1.47 с (3H, Me), 3.18 т (1H, H^{5A}, $^3J_{5A,4} = ^2J_{5A,5B}$ 10.0 Гц), 3.27 д.д (1H, H^{5B}, $^3J_{5B,4}$ 6.0, $^2J_{5B,5A}$ 10.0 Гц), 3.36 с (3H, OMe), 4.42 д.д (1H, H⁴, $^3J_{4,5B}$ 6.0, $^3J_{4,5A}$ 10.0 Гц), 4.62 д (1H, H², $^3J_{2,3}$ 6.0 Гц), 4.74 д (1H, H³, $^3J_{3,2}$ 6.0 Гц), 5.05 с (1H, H¹). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 6.64 (C⁵), 24.82 (Me), 26.22 (Me), 54.98 (OMe), 82.77 (C²), 85.10 (C³), 87.15 (C⁴), 109.40 (C¹), 112.30 (C^{*i-Pr*}). Найдено, %: С 34.58; Н 4.95; I 40.23. $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{IO}_4$. Вычислено, %: С 34.41; Н 4.81; I 40.40 [212].

Метил-5-О-тозил-2,3-О-изопропилиден-β-D-рибофуранозид 13. К перемешиваемому раствору 2.00 г (9.79 ммоль) спирта **11** в 15 мл пиридина при 0 °С порциями добавляли 2.80 г (14.69 ммоль) TsCl . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 20 ч (ТСХ), затем выливали в холодную воду, продукт реакции экстрагировали CHCl_3 , сушили Na_2SO_4 , упаривали. Очистка остатка, полученного после упаривания органического экстракта, колоночной хроматографией на SiO_2 (CH_2Cl_2) или перекристаллизация (петролейный эфир – этилацетат, 1:1) приводили к 3.15 г (90%) тозилата **13**. Белые кристаллы, т.пл. 80-81 °С, R_f 0.18 (петролейный эфир – этилацетат, 8:2),

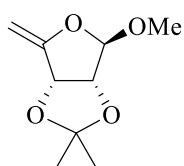
$[\alpha]_D^{20}$ -48.7° (*c* 1.0, CHCl₃). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1594 (Ar), 1354, 1180 (S=O), 1090 (C-O-C). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.21 с (3H, Me), 1.43 с (3H, Me), 2.44 с (3H, Me_{аром.}), 3.22 с (3H, OMe), 3.97 д.д (1H, H^{5A}, ³J_{5A,4} 7.2, ²J_{5A,5B} 10.2 Гц), 4.03 д.д (1H, H^{5B}, ³J_{5B,4} 7.2, ²J_{5B,5A} 10.2 Гц), 4.3 т (1H, H⁴, ³J_{4,5} 7.2 Гц), 4.52 д (1H, H³, ³J_{3,2} 5.9 Гц), 4.59 д (1H, H², ³J_{2,3} 5.9 Гц), 4.92 с (1H, H¹), 7.35 д (2H, H^о, ³J_{о,м} 8.3 Гц), 7.79 д (2H, H^м, ³J_{м,о} 8.3 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 21.67 (Me_{аром.}), 24.85 (Me), 26.32 (Me), 55.03 (OMe), 69.24 (C⁵), 81.35 (C³), 83.57 (C⁴), 84.87 (C²), 109.45 (C¹), 112.69 (C^{i-Pr}), 127.99 (C^о), 129.96 (C^м), 132.70 (Cⁱⁱ), 145.12 (Cⁱ). Найдено, %: С 53.55; Н 6.12; S 8.83. C₁₆H₂₂O₇S. Вычислено, %: С 53.62; Н 6.19; S 8.95 [212].



Метил-5-дезокси-4-метилен-2,3-*O*-изопропилиден- β -D-рибофуранозид

10 а) Смесь 0.20 г (0.64 ммоль) иодида **12** и 0.10 г (0.70 ммоль) DBU перемешивали при 90 °С в течение 30 мин. После колоночной хроматографии реакционной смеси на колонке с SiO₂ (петролейный эфир – этилацетат, 98:2) получили 0.1 г (88%) енолэфира **10**.

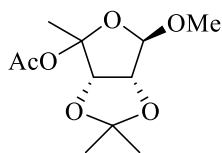
б) К перемешиваемому раствору 0.46 г (1.28 ммоль) тозилата **13** в 15 мл безводного ТГФ при 0 °С порциями добавляли 0.22 г (1.92 ммоль) *t*-BuOK. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 1.5 ч (ТСХ), осадок отфильтровывали, раствор упаривали в вакууме. После



очистки остатка колоночной хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир – этилацетат, 95:5) получили 0.20 г (87%) енолэфира **10**. R_f 0.22 (петролейный эфир – этилацетат, 9:1), $[\alpha]_D^{20}$ +59.2° (*c* 1.15, CHCl₃) ($[\alpha]_D^{20}$ +60.2° (*c* 1.22, CHCl₃) [207]). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1670 (C=CH₂), 1085, 1060 (C-O-C), 890 (C=CH₂). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.35 с (3H, Me), 1.48 с (3H, Me), 3.41 с (3H, OMe), 4.38 уш.с (1H, H^{5A}), 4.49 д (1H, H³, ³J_{3,2} 5.90 Гц), 4.59 уш.с (1H, H^{5B}), 5.95 д (1H, H², ³J_{2,3} 5.90 Гц), 5.10 с (1H, H¹). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 25.73 (Me), 26.73 (Me), 55.65 (OMe), 78.69 (C³), 82.66 (C²), 88.70 (C⁵), 108.35 (C¹), 113.20 (C^{i-Pr}), 161.23 (C⁴). Найдено, %: С 57.98; Н 7.39. C₉H₁₄O₄. Вычислено, %: С 58.05; Н 7.58 [212].

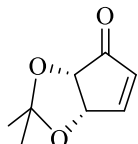
Метил-5-дезоксид-4-ацетоксид-2,3-О-изопропилиден-β-D-рибофуранозид

14. Раствор 0.50 г (2.68 ммоль) енолэфира **10** в 2.5 мл лед. CH₃COOH перемешивали 4 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, остаток хроматографировали на колонке с SiO₂



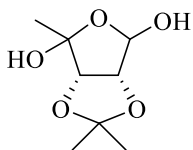
(петролейный эфир – этилацетат, 95:5). Получили 0.53 г (81%) ацетата **14**. R_f 0.36 (петролейный эфир – этилацетат, 7:3). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1749 (C=O), 1111, 1085 (C-O-C). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.24 с (3H, Me), 1.37 с (3H, Me), 1.71 с (3H, C⁴-Me), 1.91 с (3H, MeC=O), 3.28 с (3H, OMe), 4.56 д (1H, H², ³J_{2,3} 5.7 Гц), 4.60 д (1H, H³, ³J_{3,2} 5.7 Гц), 4.95 с (1H, H¹). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 19.12 (Me), 22.27 (Me), 25.10 (Me), 26.23 (Me), 55.75 (OMe), 84.54 (C³), 84.60 (C²), 110.52 (C¹), 112.90 (C⁴), 113.04 (C^{i-Pr}), 169.43 (C=O). Найдено, %: C 53.62; H 7.39. C₁₁H₁₈O₆. Вычислено, %: C 53.65; H 7.37.

(4S,5S)-4,5-О-изопропилиденциклопент-2-ен-1-он 7. К раствору 0.17 г (0.69 ммоль) ацетата **14** в 10 мл безводного ТГФ при 0 °С в атмосфере аргона добавляли 0.16 г (1.38 ммоль) *t*-BuOK. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С 20 мин (ТСХ), добавляли 2.0 г SiO₂ и перемешивали при 0 °С еще



10 мин, а затем упаривали при пониженном давлении. Полученный остаток промывали смесью петролейный эфир – этилацетат. После упаривания фильтрата в вакууме получили 0.005 г (5%) енона **7**. Белые кристаллы, т.пл. 66-67 °С, R_f 0.22 (гексан – этилацетат, 7:3), $[\alpha]_D^{20}$ +66.3° (*c* 1.0, CHCl₃) ($[\alpha]_D^{20}$ +69.1° (*c* 0.77, CHCl₃) [379]). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1718 (C=O), 1583 (C=C), 1099, 1049 (C-O-C). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.42 с (6H, Me), 4.48 д (1H, H⁵, ³J_{5,4} 5.5 Гц), 5.27 д.д (1H, H⁴, ³J_{4,3} 2.21, ³J_{4,5} 5.5 Гц), 6.22 д (1H, H², ³J_{2,3} 5.9 Гц), 7.10 д.д (1H, H³, ³J_{3,4} 2.21, ³J_{3,2} 5.9 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 26.33 (Me), 27.59 (Me), 76.69 (C²), 78.78 (C³), 115.69 (C^{i-Pr}), 134.49 (C⁵), 159.83 (C⁴), 203.17 (C=O). Найдено, %: C 62.28; H 6.59. C₈H₁₀O₃. Вычислено, %: C 62.33; H 6.54 [213, 215].

Взаимодействие енолэфира 10 с H₂O в диоксане. Раствор 0.50 г (2.68 ммоль) енолэфира **10** в 12 мл смеси диоксан-вода (1:1) перемешивали при кипячении 3 ч (ТСХ), упаривали в вакууме, продукт реакции экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические экстракты сушили Na₂SO₄ и упаривали, полученный остаток хроматографировали на колонке с SiO₂ (петролейный эфир – этилацетат, 8:2). Получили 0.46 г (90%) соединения **15a**. R_f 0.39 (CHCl₃ – MeOH, 9:1). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3450 (ОН), 1112 (С-О-С) [211].



(4S)-5-Дезокси-4-окси-2,3-О-изопропилиден-β-D-рибофураноза 15a.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.35 с (3H, Me), 1.48 с (3H, Me), 1.54 с (3H, Me), 3.20 с (1H, OH⁴), 3.95 д (1H, OH¹, ³J_{OH,1} 12.0 Гц), 4.60 д (1H, H², ³J_{2,3} 5.7 Гц), 4.78 д (1H, H³, ³J_{3,2} 5.7 Гц), 5.30 д (1H, H¹, ³J_{1,OH} 12.0 Гц) [211].

(4R)-5-Дезокси-4-окси-2,3-О-изопропилиден-α-D-рибофураноза 15a.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.35 с (3H, Me), 1.48 с (3H, Me), 1.54 с (3H, Me), 2.30 с (1H, OH⁴), 3.45 д (1H, OH¹, ³J_{OH,1} 7.0 Гц), 4.48 д (1H, H³, ³J_{3,2} 5.7 Гц), 4.67 д (1H, H², ³J_{2,3} 5.7 Гц), 5.40 д.д (1H, H¹, ³J_{1,2} 1.3, ³J_{1,OH} 7.0 Гц) [211].

(4S)-5-Дезокси-4-окси-2,3-О-изопропилиден-α-D-рибофураноза 15a.

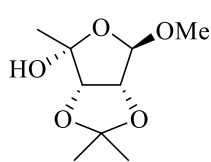
Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.35 с (3H, Me), 1.48 с (3H, Me), 1.54 с (3H, Me), 2.62 с (1H, OH¹, ³J_{OH,1} 7.0 Гц), 4.20 с (1H, OH⁴), 4.45 д (1H, H², ³J_{2,3} 5.7 Гц), 4.69 д (1H, H³, ³J_{3,2} 5.7 Гц), 5.40 д (1H, H¹, ³J_{1,OH} 7.0 Гц) [211].

(4R)-5-Дезокси-4-окси-2,3-О-изопропилиден-β-D-рибофураноза 15a.

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.35 с (3H, Me), 1.48 с (3H, Me), 1.54 с (3H, Me), 2.95 с (1H, OH⁴), 3.85 д (1H, OH¹, ³J_{OH,1} 12.0 Гц), 4.40 д (1H, H³, ³J_{3,2} 5.7 Гц), 4.55 д (1H, H², ³J_{2,3} 5.7 Гц), 5.40 д (1H, H¹, ³J_{1,OH} 12.0 Гц). Найдено, %: С 50.55; Н 7.39. С₈H₁₄O₅. Вычислено, % : С 50.52; Н 7.42 [211].

При колоночной хроматографии соединения **15a** на SiO₂ с использованием в качестве элюента смеси CH₂Cl₂ – MeOH наблюдалось образование частично метилированного продукта **15b**.

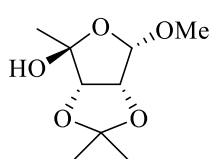
(4R)-Метил-5-дезокси-4-окси-2,3-О-изопропилиден-β-D-рибофуранозид 15b. R_f 0.48 (CH₂Cl₂ – MeOH, 95:5). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.31 с (3H,



Me), 1.50 с (3H, Me), 1.51 с (3H, Me), 3.40 с (1H, OH), 3.40 с (OMe), 4.53 д (1H, H², ³J_{2,3} 5.7 Гц), 4.72 д (1H, H³, ³J_{3,2} 5.7 Гц), 4.95 с (1H, H¹); Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 21.28 (Me), 26.17 (Me), 26.28 (Me), 55.50 (OMe), 85.54 (C²), 86.18 (C³), 108.50 (C^{i-Pr}), 108.80 (C⁴), 112.70 (C¹). Найдено, %: С 52.96; Н 7.87. С₉Н₁₆О₅. Вычислено, %: С 52.93; Н 7.90 [211].

(4S)-Метил-5-дезоксид-4-окси-2,3-О-изопропилиден-α-D-рибофуранозид

156. R_f 0.41 (CH₂Cl₂ – MeOH, 95:5). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.35 с (3H,



Me), 1.44 с (3H, Me), 1.52 с (3H, Me), 3.23 с (OMe), 4.28 с (1H, OH), 4.36 д (1H, H², ³J_{2,3} 5.9 Гц), 4.61 д (1H, H³, ³J_{3,2} 5.9 Гц), 4.85 с (1H, H¹). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 25.03 (Me), 21.83 (Me), 24.83 (Me), 54.40 (OMe), 81.62 (C²), 84.76 (C³), 104.50 (C^{i-Pr}), 108.80 (C⁴), 112.70 (C¹). Найдено, %: С 52.98; Н 7.89. С₉Н₁₆О₅. Вычислено, %: С 52.93; Н 7.90 [211].

Внутримолекулярная циклизация соединения 15а. К суспензии 0.81 г (7.95 ммоль) Al₂O₃ в 10 мл безводного бензола (или ДМЭ) добавляли 0.10 г (0.53 ммоль) дигидроксиметила **15а**. Реакционную смесь перемешивали при кипячении 4 ч, отфильтровали. Полученный после упаривания остаток хроматографировали на SiO₂ (петролейный эфир – этилацетат, 9:1). Получили 0.02 г (25 %) енона **7**.

Взаимодействие енолэфира 10 с N-бромсукцинимидом. К раствору 0.20 г (1.07 ммоль) енолэфира **10** в 7 мл смеси ТГФ–Н₂О (3:1) добавляли 0.21 г (1.2 ммоль) NBS и перемешивали 10 мин (ТСХ). Реакционную смесь упаривали, остаток экстрагировали СНCl₃, объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором NaCl и сушили Na₂SO₄. После упаривания раствора в вакууме и колоночной хроматографии полученного остатка на SiO₂ (петролейный эфир – этилацетат, 95:5) выделили 0.20 г (66%) смеси метоксибромгидринов **18** в виде 2-х пар стереоизомеров и 0.09 г (32%) смеси оксибромгидринов **19** в виде 3-х стереоизомеров в соотношении 4:2:1.8 (по интегральным интенсивностям сигналов CH₃ в ЯМР ¹H) [212].

(4S)-Метил-5-дезоксид-5-бром-4-окси-2,3-О-изопропилиден-β-D-рибофуранозид 18 (4S,β). R_f 0.3 (петролейный эфир – этилацетат, 8:2, двойное элюирование). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3420 (OH), 1050 (C-O-C), 682 (C-Br). Спектр

ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.38 с (3H, Me), 1.56 с (3H, Me), 3.38 с (3H, OMe), 3.40 с (1H, OH), 3.64 д (1H, H^{5A} , $^2J_{5A,5B}$ 10.6 Гц), 3.69 д (1H, H^{5B} , $^2J_{5B,5A}$ 10.6 Гц), 4.63 д (1H, H^3 , $^3J_{3,2}$ 5.9 Гц), 4.70 д (1H, H^2 , $^3J_{2,3}$ 5.9 Гц), 4.95 с (1H, H^1). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 24.64 (Me), 25.96 (Me), 35.73 (C^5), 55.14 (OMe), 84.44 (C^3), 85.20 (C^2), 104.81 (C^1), 109.98 (C^{i-Pr}), 113.72 (C^4) [212, 217].

(4R)-Метил-5-дезоксид-5-бром-4-окси-2,3-О-изопропилиден- α -D-рибозид 18 (4R, α). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.32 с (3H, Me), 1.47 с (3H, Me), 3.43 м (1H, H^{5A}), 3.45 с (3H, OMe), 3.65 д (1H, H^{5B} , $^2J_{5B,5A}$ 11.0 Гц), 4.42 д (1H, OH, $^4J_{OH,5A}$ 1.6 Гц), 4.69 д (1H, H^3 , $^3J_{3,2}$ 5.67 Гц), 4.80 д (1H, H^2 , $^3J_{2,3}$ 5.67 Гц), 5.03 с (1H, H^1). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 24.80 (Me), 26.16 (Me), 35.88 (C^5), 55.59 (OMe), 78.72 (C^3), 84.19 (C^2), 104.54 (C^1), 106.06 (C^{i-Pr}), 113.18 (C^4) [212, 217].

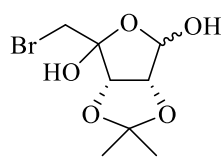
(4S)-Метил-5-дезоксид-5-бром-4-окси-2,3-О-изопропилиден- α -D-рибозид 18 (4S, α). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.35 с (3H, Me), 1.48 с (3H, Me), 2.99 д (1H, OH, $^3J_{OH,1}$ 9.8 Гц), 3.40 с (3H, OMe), 3.60 д (1H, H^{5A} , $^2J_{5A,5B}$ 11.3 Гц), 3.61 д (1H, H^{5B} , $^2J_{5B,5A}$ 11.3 Гц), 4.68 д (1H, H^3 , $^3J_{3,2}$ 5.6 Гц), 4.71 д (1H, H^2 , $^3J_{2,3}$ 5.6 Гц), 5.35 д (1H, H^1 , $^3J_{1,OH}$ 9.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 24.89 (Me), 26.25 (Me), 35.96 (C^5), 55.68 (OMe), 84.56 (C^3), 85.31 (C^2), 104.61 (C^1), 113.30 (C^{i-Pr}), 113.83 (C^4).

Найдено, %: C 38.32; H 5.45; Br 28.37. $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{BrO}_5$. Вычислено, %: C 38.18; H 5.34; Br 28.22 [212, 217].

(4R)-Метил-5-дезоксид-5-бром-4-окси-2,3-О-изопропилиден- β -D-рибозид 18 (4R, β). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.41 с (3H, Me), 1.55 с (3H, Me), 3.31 с (3H, OMe), 3.60 д (1H, H^{5A} , $^2J_{5A,5B}$ 11.3 Гц), 3.61 д (1H, H^{5B} , $^2J_{5B,5A}$ 11.3 Гц), 4.03 д (1H, OH, $^3J_{OH,1}$ 12.5 Гц), 4.58 д (1H, H^3 , $^3J_{3,2}$ 5.9 Гц), 4.63 д.д (1H, H^2 , $^3J_{2,1}$ 3.6, $^3J_{2,3}$ 5.9 Гц), 5.24 д.д (1H, H^1 , $^3J_{1,2}$ 3.6, $^3J_{1,OH}$ 12.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 24.72 (Me), 25.05 (Me), 35.76 (C^5), 55.22 (OMe), 78.85 (C^2), 84.31 (C^3), 104.96 (C^1), 106.11 (C^{i-Pr}), 110.09 (C^4) [212, 217].

5-Дезокси-5-бром-4-окси-2,3-О-изопропилиден-D-рибофураноза 19. R_f

0.11 (петролейный эфир – этилацетат, 8:2, двойное элюирование). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3412 (ОН), 634 (C-Br). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.32 с (3H, Me), 1.38 с (3H, Me), 1.40 с (3H, Me), 1.48 с (3H, Me), 1.55 с (3H, Me), 1.56 с (3H, Me), 3.60-3.75 м (6H, H^5), 4.60-4.85 м (6H, H^2 , H^3), 5.40-5.50 м (3H, H^1). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: (основной изомер) 24.66 (Me), 26.04 (Me), 35.80 (C^5), 82.93 (C^3), 84.39 (C^2), 103.68 (C^1), 106.10 (C^4), 113.18 (C^{i-Pr}); (второй изомер) 24.49 (Me), 25.82 (Me), 36.22 (C^5), 84.71 (C^3), 86.16 (C^2), 96.00 (C^1), 99.66 (C^4), 113.70 (C^{i-Pr}); (минорный изомер) 24.32 (Me), 25.60 (Me), 36.35 (C^5), 78.44 (C^3), 79.06 (C^2), 98.01 (C^1), 103.68 (C^4), 113.77 (C^{i-Pr}). Найдено, %: C 35.58; H 5.04; Br 29.53. $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{BrO}_5$. Вычислено, %: C 35.71; H 4.87; Br 29.69 [212].

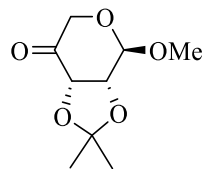


Внутримолекулярная циклизация бромгидринов 18 и 19. К раствору 0.17 г смеси бромгидринов **18** и **19**, полученной из 0.12 г (0.65 ммоль) енолэфира **10** в 8 мл безводного ТГФ добавляли 0.12 г (0.78 ммоль) NaI в атмосфере аргона и перемешивали 10 мин. Затем добавляли 0.92 г (1.38 ммоль) Zn пыли и перемешивали при кипячении 2 часа. Реакционную смесь отфильтровывали и упаривали, остаток хроматографировали на SiO_2 (петролейный эфир – этилацетат, 95:5). Получили 0.04 г (40% из енолэфира **10**) циклопентенона **7** и 0.022 г (13% из енолэфира **10**) метоксипиранозида **22** [213].

Метил 2,3-О-(1-метилэтилиден)- β -D-эритро-пентопиранозид-4-улоза 22.

Бесцветная маслообразная жидкость, R_f 0.59 (петролейный эфир–этилацетат, 8:2),

$[\alpha]_D^{20}$ -39.4° (c 0.9, CHCl_3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1743 (C=O), 1080, 1050



(C-O-C). Спектр ЯМР ^1H , δ , м.д.: 1.38 с (3H, Me), 1.52 с (3H, Me),

3.47 с (3H, OMe), 4.11 д (1H, H^{5A} , $^2J_{5A,5B}$ 16.8 Гц), 4.20 д (1H, H^{5B} ,

$^2J_{5B,5A}$ 16.8 Гц), 4.41 м (2H, H^2 , H^3), 4.78 уш. с (1H, H^1). Спектр ЯМР

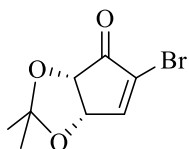
^{13}C , δ , м.д.: 25.3 (Me), 26.6 (Me), 56.1 (OMe), 65.7 (C^5), 75.27 (C^3), 77.57 (C^2), 99.93

(C^1), 111.9 (C^1), 203.2 (C^4). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 187 (21) [$M-\text{Me}$] $^+$, 171 (3)

[$M-\text{OCH}_2\text{I}$] $^+$, 144 (32) [$M-\text{Me}-\text{COMe}$] $^+$, 113 (100) [$M-\text{OC}(\text{Me})_2-\text{Me}$] $^+$, 85 (72) [$M-$

$\text{OC}(\text{Me})_2\text{-OCOMe}]^+$, 59 (21) $[\text{MeOCO}]^+$, 43 (91) $[\text{MeCO}]^+$. Найдено, %: С 53.38; Н 7.09. $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_5$. Вычислено, %: С 53.46; Н 6.98 [213].

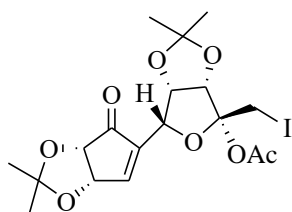
(4S,5S)-2-бром-4,5-О-изопропилиденциклопент-2-ен-1-он 23. К суспензии нейтрального Al_2O_3 в бензоле в атмосфере аргона добавляли 0.68 г смеси бромгидринов **18** и **19** в бензоле. Реакционную смесь перемешивали 3 ч (ТСХ) при кипячении, Al_2O_3 отфильтровывали и раствор упаривали.



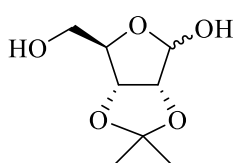
Колоночной хроматографией на SiO_2 (петролейный эфир – этилацетат, 95:5) остатка получили 0.08 г (15%) енона **23** в виде белых кристаллов, т.пл. 86.5-88 °С, R_f 0.35 (петролейный эфир – этилацетат, 7:3), $[\alpha]_D^{20} +4.4^\circ$ (с 1.15, CHCl_3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1744 (C=O), 1582 (C=C). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.40 с (3H, Me), 1.42 с (3H, Me), 4.58 д (1H, H^5 , $^2J_{5,4}$ 5.4 Гц), 5.23 д-д (1H, H^4 , $^3J_{4,3}$ 3.6, $^3J_{4,5}$ 5.4 Гц), 7.59 д (1H, H^3 , $^3J_{3,4}$ 3.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 26.33 (Me), 27.45 (Me), 75.29 (C^4), 77.52 (C^5), 115.91 (C^{i-Pr}), 128.52 (C^2), 157.10 (C^3), 195.45 (C^1). Найдено, %: С 41.11; Н 3.78; Br 34.19. $\text{C}_8\text{H}_9\text{BrO}_3$. Вычислено, %: С 41.23; Н 3.89; Br 34.28 [212].

Иодгидроксилирование енолэфира 10 и последующая внутримолекулярная циклизация. К раствору 0.20 г (1.07 ммоль) енолэфира **10** в 7 мл смеси ТГФ– H_2O (3:1) добавляли 0.21 г (1.2 ммоль) кристаллического иода и перемешивали 5 мин (ТСХ). Реакционную смесь упаривали, продукт экстрагировали CH_2Cl_2 , объединенные органические экстракты промывали насыщенными растворами $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, NaCl и сушили Na_2SO_4 . После концентрирования раствора в вакууме и очистки остатка методом колоночной флеш-хроматографии на SiO_2 (петролейный эфир–этилацетат, 95:5) выделили 0.29 г смесь иодгидринов **20** и **21**. К раствору полученной смеси иодгидринов (0.29 г) в 8 мл безводного бензола в атмосфере аргона добавляли 0.17 г (2.61 ммоль) цинковой пыли и перемешивали при кипячении 3 часа (ТСХ). Реакционную смесь фильтровали, фильтрат упаривали и остаток хроматографировали на SiO_2 (петролейный эфир–этилацетат, 95:5). Получили 0.097 г (60%) циклопентенона **7** и 0.038 г соединения **24** (8%) в расчете на енолэфир **10** [213, 215].

2-О-Ацетил-1-дезоксигидро-5-[(3аS,6аS)-(2,2-диметил-4-оксо-4,6а-дигидро-3аH-циклопента[*d*][1,3]диоксол-5-ил)-1-йод-3,4-О-(1-метилэтилиден)-α-L-рибулофураноза 25 К раствору 0.038 г (0.084 ммоль) соединения **24** в 3 мл безводного пиридина по каплям добавляли 0.022 мл (0.23 ммоль) уксусного ангидрида при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали 17 ч, разбавляли этилацетатом, промывали насыщенным раствором NaCl, сушили Na₂SO₄. После упаривания раствора и очистки остатка колоночной хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир – этилацетат, 97:3) получили 0.02 г (50%) ацетата **25**. Бесцветное маслообразное вещество, R_f 0.22 (петролейный эфир – этилацетат, 8:2, двойное элюирование), [α]_D²⁰ -59.9° (с 1.0, CHCl₃). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1730, 1724 (C=O), 1123, 1109 (C-O-C), 657 (C-I). Спектр ЯМР ¹H (300 МГц), δ, м.д.: 1.25 с (3H, Me), 1.33 с (3H, Me), 1.37 с (3H, Me), 1.39 с (3H, Me), 2.10 с (3H, Me), 3.90 д (1H, H^{1'A}, ²J_{1'A,1'B} 11.1 Гц), 3.97 д (1H, H^{1'B}, ²J_{1'B,1'A} 11.1 Гц), 4.54 д (1H, H^{3'a}, ³J_{3'a,6'a} 5.4 Гц), 4.90 м (1H, H^{6'a}), 4.93 д (1H, H^{3'}, ³J_{3',4'} 5.8 Гц), 5.11 д,д (1H, H^{4'}, ³J_{4',5'} 4.1, ³J_{4',3'} 5.8 Гц), 5.25 м (1H, H^{5'}), 7.53 д (1H, H^{6'}, ⁴J_{6',5'} 1.9 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (75 МГц), δ, м.д.: 14.17 (CH₂I), 21.69 (Me), 24.61 (Me), 25.04 (Me), 27.11 (Me), 27.66 (Me), 76.95 (C^{6'a}), 77.35 (C^{3'}), 80.17 (C^{4'}), 83.75 (C^{3'a}), 109.14 (C^{5'}), 113.62 (C^{i-Pr}), 115.55 (C^{i-Pr}), 141.78 (C^{5'}), 155.44 (C^{6'}), 169.26 (O-C=O), 200.96 (C^{4'}). Масс-спектр, *m/z* (I_{отн.}, %): 479 (68.5) [M-Me]⁺, 434 (100) [M-AcOH]⁺, 367 (72) [M-I]⁺. Найдено, %: С 43.59; Н 4.80, I 25.81. С₁₈Н₂₃IO₈. Вычислено, %: С 43.74; Н 4.69, I 25.67 [213].



2,3-О-Изопропилиден-β-D-рибофураноза 34. К суспензии 1.00 г (6.66 ммоль) D-рибозы в 20 мл безводного ацетона добавляли 0.11 г (0.66 ммоль) *p*-TSA и перемешивали при комнатной температуре. По окончании реакции (4 ч, ТСХ) в реакционную смесь добавляли 0.3 мл Et₃N и концентрировали в вакууме. После очистки остатка колоночной хроматографией на SiO₂ (CH₂Cl₂ – MeOH, 200:1) получили 1.01 г (80%) ацетонида **34**. R_f 0.38 (CH₂Cl₂ – MeOH, 9:1), [α]_D²⁰ -35.8° (с 1.0, CHCl₃) ([α]_D²⁰ -36.2 (с 1.45, ацетон) [174]). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3380 (ОН), 1145, 1080 (C-O-C). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃),



δ , м.д.: 1.25 с (3H, Me), 1.45 с (3H, Me), 3.52 м (1H, H^{5A}), 3.70 м (1H, H^{5B}), 4.30 уш.с (1H, C⁵-OH), 4.33 уш.с (1H, H⁴), 4.52 д (1H, H³, ³J_{3,2} 6.0 Гц), 4.76 д (1H, H², ³J_{2,3} 6.0 Гц), 5.36 д (1H, H¹, ³J_{1,OH} 5.6 Гц), 5.6 д (1H, C¹-OH, ³J_{OH,1} 5.6 Гц). ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 24.62 (Me), 26.27 (Me), 63.40 (C⁵), 81.58 (C²), 86.63 (C³), 87.53 (C⁴), 102.61 (C¹), 112.11 (C^{i-Pr}). Найдено, %: С 50.67; Н 7.35. C₈H₁₄O₅. Вычислено, %: С 50.52; Н 7.42 [234].

Реакция D-рибозы с ацетоном в присутствии *p*-TSA в течение 48 ч. К суспензии 2.02 г (13.5 ммоль) D-рибозы в 60 мл безводного ацетона добавляли 0.23 г (1.35 ммоль) *p*-TSA. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 48 ч. По окончании реакции (ТСХ) в реакционную смесь добавляли 1 мл Et₃N, концентрировали и после хроматографирования остатка на колонке с SiO₂ (петролейный эфир–этилацетат, 7:3) получали 1.48 г (62%) ацетонида **34**, 0.06 г (2.6%) ангидрида **35** и 0.046 г (2.5%) димера **36** [225].

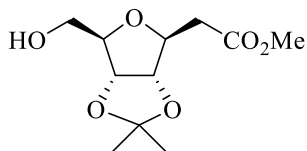
1,5-Ангидро-2,3-О-изопропилиден-D-рибофураноза 35. R_f 0.62 (петролейный эфир–этилацетат, 1:1). Белые кристаллы, т.пл. 60–61 °С (61 °С [380]), $[\alpha]_D^{20}$ –62.9° (с 0.09, MeOH) ($[\alpha]_D^{20}$ –62° (с 0.078, MeOH) [380]) . ИК спектр, ν , см⁻¹: 1210, 1107 (C-O-C). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.46 с (3H, CH₃), 1.29 с (3H, CH₃), 3.31 д (1H, H^{5A}, ²J 7.3 Гц), 3.43 д,д (1H, H^{5B}, ²J 7.3, ³J_{5B,4} 3.8 Гц), 4.29 д (1H, H², ³J_{2,3} 5.5 Гц), 4.33 д (1H, H³, ³J_{3,2} 5.5 Гц), 4.70 д (1H, H⁴, ³J_{4,5B} 3.8 Гц), 5.45 с (1H, H¹). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 25.27 (CH₃), 25.92 (CH₃), 62.98 (CH₂O), 77.55 (C⁴), 79.26 (C³), 81.32 (C²), 99.80 (C¹), 112.16 (C⁶). Найдено, %: С 55.72; Н 6.98. C₈H₁₂O₄. Вычислено, %: С 55.81; Н 7.02 [225].

2,3:2',3'-Ди-О-изопропилиден-β-рибофуранозы 1,5:1,5'-диангидрид 36. R_f 0.57 (петролейный эфир–этилацетат, 7:3), белые кристаллы, т.пл. 86–87 °С, $[\alpha]_D^{20}$ –46° (с 1.0, MeOH) ($[\alpha]_D^{20}$ –49° (с 4.61, CHCl₃) [381]). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1380, 1212, 1134, 1100, 1037, 997, 872. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 500 МГц), δ , м.д.: 1.31 с (3H, CH₃), 1.47 с (3H, CH₃), 3.68 д,д (1H, CH^{5A}, ²J 11.7, ³J_{5A,4} 1.6 Гц), 3.77 д,д (1H, CH^{5B}, ²J 11.7, ³J_{5B,4} 1.6 Гц), 4.29 т.д (1H, H⁴, ³J 1.6, ³J 1.1 Гц), 4.50 д (1H, H², ³J 6.0 Гц), 4.83 д,д (1H, H³, ³J_{3,2} 6.0, ³J_{3,4} 1.1 Гц), 5.05 с (1H, H¹). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 500

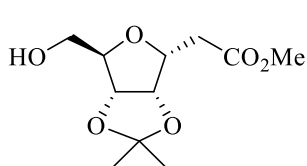
МГц), δ , м.д.: 24.90 (CH₃), 26.48 (CH₃), 65.29 (C⁵), 81.98 (C³), 86.62 (C²), 87.75 (C⁴), 106.80 (C¹), 111.94 (C⁶). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): Найдено, 367.1357 (100) [M+Na]⁺. C₁₆H₂₄O₈. Вычислено, [M+Na]⁺ 367.1357 [225].

Взаимодействие ацетонида 34 с метоксикарбонилметилентрифенилфосфораном. К раствору 0.10 г (0.53 ммоль) соединения **34** в 5 мл безводного бензола порциями добавляли 0.26 г (0.78 ммоль) Ph₃P=CHCO₂Me и смесь перемешивали при кипячении 2 ч (ТСХ). После упаривания растворителя и очистки остатка колоночной хроматографией на SiO₂ получили 0.10 г (77%) соединения **37** и 0.016 г (12%) эфира **38** в виде маслообразных жидкостей [228, 229].

Метил-(2S,3S,4R,5R)-2-[5-гидроксиметил-2,3-изопропилидендиокситетрагидрофурил]ацетат 37. R_f 0.49 (CHCl₃ - MeOH, 97:3, тройное элюирование), $[\alpha]_D^{20}$ -5.2° (*c* 1.0, CHCl₃). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3420 (ОН), 1745 (C=O), 1108 (C-O-C). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.34 с (3H, Me), 1.53 с (3H, Me), 2.62 д.д (1H, H^{2A}, ³J_{2A,2'} 6.7, ²J_{2A,2B} 16.0 Гц), 2.86 д.д (1H, H^{2B}, ³J_{2A,2'} 4.9, ²J_{2A,2B} 16.0 Гц), 3.62 д.д (2H, H^{1''A}, ³J_{1''A,5'} 3.9, ²J_{1''A,1''B} 11.7 Гц), 3.71 с (3H, OMe), 3.82 д.д (2H, H^{1''B}, ³J_{1''B,5'} 3.9, ²J_{1''A,1''B} 11.7 Гц), 4.08 т (1H, H^{5'}, ³J_{5',1''} 3.9 Гц), 4.42 д.д.д (1H, H^{2'}, ³J_{2',2B} = ³J_{2',3'} = 4.9, ³J_{2',2A} 6.7 Гц), 4.53 д.д (1H, H^{3'}, ³J_{3',2'} 4.9, ³J_{3',4'} 6.7 Гц), 4.74 д.д (1H, H^{4'}, ³J_{4',5'} 3.9, ³J_{4',3'} 6.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 25.48 (Me), 26.43 (Me), 37.60 (C²), 51.95 (OMe), 62.67 (C^{1''}), 80.71 (C^{2'}), 81.60 (C^{5'}), 83.96 (C^{3'}), 84.77 (C^{4'}), 114.40 (C^{i-Pr}), 171.30 (C¹). Найдено, %: С 53.88; Н 7.52. C₁₁H₁₈O₆. Вычислено, %: С 53.65; Н 7.37 [228, 229].



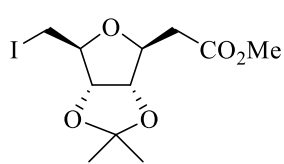
Метил-(2R,3S,4R,5R)-2-[5-гидроксиметил-3,4-изопропилидендиокситетрагидрофурил]ацетат 38. R_f 0.33 (CHCl₃ - MeOH, 97:3, тройное элюирование), $[\alpha]_D^{20}$ +3.3° (*c* 1.0, CHCl₃). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3470 (ОН), 1730 (C=O), 1121 (C-O-C).



Спектр ЯМР ¹H (CD₂Cl₂), δ , м.д.: 1.35 с (3H, Me), 1.50 с (3H, Me), 2.2 уш.с (1H, ОН), 2.67 д.д (1H, H^{2A}, ³J_{2A,2'} 9.5, ²J_{2A,2B} 13.5 Гц), 2.73 д.д (1H, H^{2B}, ³J_{2B,2'} 3.5, ²J_{2B,2A} 13.5 Гц), 3.61 д (2H,

$H^{I''}$, $^3J_{I'',5'}$ 6.9 Гц), 3.70 с (3H, OMe), 4.05 т (1H, $H^{5'}$, $^3J_{5',I''}$ 6.9 Гц), 4.35 д.д.д (1H, $H^{2'}$, $^3J_{2',2B}$ 3.5, $^3J_{2',3'}$ 4.1, $^3J_{2',2A}$ 9.5 Гц), 4.60 д (1H, $H^{4'}$, $^3J_{4',3'}$ 6.1 Гц), 4.75 д.д (1H, $H^{3'}$, $^3J_{3',2'}$ 4.1, $^3J_{3',4'}$ 6.1 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CD_2Cl_2), δ , м.д.: 25.06 (Me), 26.33 (Me), 34.67 (C^2), 51.95 (OMe), 62.12 ($C^{I''}$), 77.28 (C^2), 81.76 ($C^{5'}$), 82.94 ($C^{3'}$), 84.62 ($C^{4'}$), 112.89 (C^{i-Pr}), 171.95 (C^I) [228, 229].

Метил-(2S,3S,4R,5S)-2-[3,4-изопропилидендиокси-5-иодметилтетра-гидрофурил]ацетат 39. К раствору 1.70 г (6.90 ммоль) спирта **37**, 3.90 г (15.18 ммоль) Rh_3P и 1.40 г (20.70 ммоль) имидазола в 30 мл безводного толуола при 95 °С порциями добавляли 3.50 г (13.80 ммоль) кристаллического иода. Реакционную массу перемешивали в течение 1 ч, разбавляли равным объемом этилацетата, промывали насыщенным водным раствором $Na_2S_2O_3$, H_2O . Органический слой сушили Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток хроматографировали на колонке с SiO_2 (петролейный эфир). Выход 1.95 г

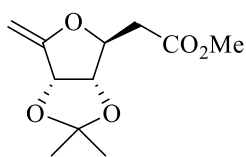


(80%), бесцветное маслообразное вещество, R_f 0.36 (петролейный эфир – этилацетат, 7:3), $[\alpha]_D^{20}$ -11.9° (c 1.0, $CHCl_3$). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1745 ($C=O$), 1050 ($C-O-C$). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.35 с (3H, Me), 1.55 с (3H, Me), 2.62 д.д (1H, H^{2A} , $^3J_{2A,2'}$ 6.9, $^2J_{2A,2B}$ 15.9 Гц), 2.72 д.д (1H, H^{2B} , $^3J_{2A,2'}$ 5.6, $^2J_{2A,2B}$ 15.9 Гц), 3.25 д.д (2H, $H^{1''B}$, $^3J_{1''B,5'}$ 5.3, $^2J_{1''A,1''B}$ 10.4 Гц), 3.28 д.д (2H, $H^{1''A}$, $^3J_{1''A,5'}$ 4.4, $^2J_{1''A,1''B}$ 10.4 Гц), 3.71 с (3H, OMe), 3.91 д.д (1H, $H^{5'}$, $^3J_{5'4'} = ^3J_{5',1''A}$ 4.4, $^3J_{5',1''B}$ 5.3 Гц), 4.30 д.д.д (1H, $H^{2'}$, $^3J_{2',3'}$ 4.0, $^3J_{2',2B}$ 5.6, $^3J_{2',2A}$ 6.8 Гц), 4.5 д.д (1H, $H^{3'}$, $^3J_{3',2'}$ 4.0, $^3J_{3',4'}$ 6.7 Гц), 4.71 д.д (1H, $H^{4'}$, $^3J_{4',5'}$ 4.4, $^3J_{4',3'}$ 6.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 7.11 ($C^{I''}$), 25.52 (Me), 27.34 (Me), 38.12 (C^2) 51.84 (OMe), 80.91 (C^2), 81.60 ($C^{5'}$), 82.84 ($C^{3'}$), 84.14 ($C^{4'}$), 114.40 (C^{i-Pr}), 171.30 (C^I). Найдено, %: C 37.28; H 4.62; I 35.40. $C_{11}H_{17}IO_5$. Вычислено, %: C 37.10; H 4.81; I 35.63 [228, 229].

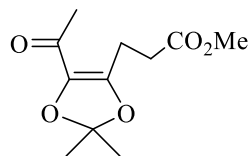
Взаимодействие иодида 39 с DBU. а. К раствору 0.20 г (0.56 ммоль) иодида **39** в 5 мл безводного бензола добавляли 0.11 г (0.70 ммоль) DBU и перемешивали при 80 °С 2 ч. Концентрирование раствора в вакууме и колоночная хроматография полученного остатка на SiO_2 (CH_2Cl_2) приводили к 0.15 г смеси иодида **39** и енолэфира **33** в соотношении 2:1 (ЯМР 1H) [228, 229].

б. В аналогичных условиях из 0.20 г (0.56 ммоль) иодида **39** и 0.21 г (1.40 ммоль) DBU в 5 мл безводного бензола получили 0.09 г (70%) соединения **40** [228, 229].

Метил-(2*S*,3*S*,4*S*)-2-[3,4-изопропилидендиокси-5-метилентетрагидрофурил]ацетат **33.** Спектральные характеристики получены из смеси иодида **39** и енолэфира **33**. R_f 0.36 (петролейный эфир – этилацетат, 7:3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.37 с (3H, Me), 1.47 с (3H, Me), 2.59 д.д (1H, H^{2A} , $^3J_{2A,2'}$ 6.0, $^2J_{2A,2B}$ 11.8 Гц), 2.62 д.д (1H, H^{2B} , $^3J_{2B,2'}$ 6.2, $^2J_{2B,2A}$ 11.8 Гц), 3.70 с (3H, OMe), 4.26 уш.с (1H, $\text{H}^{1'A}$), 4.47 м (1H, H^3), 4.48 уш.с (1H, $\text{H}^{1'B}$), 4.62 д.д.д (1H, $\text{H}^{2'}$, $^3J_{2',3'}$ 2.0, $^3J_{2',2A}$ 6.0, $^3J_{2',2B}$ 6.2 Гц), 5.08 д (1H, $\text{H}^{4'}$, $^3J_{4',3'}$ 6.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 25.63 (Me), 27.07 (Me), 37.90 ($\text{C}^{1''}$), 51.99 (OMe), 79.90 (C^5), 82.47 (C^3), 82.98 (C^4), 86.46 ($\text{C}^{1'}$), 161.47 (C^2), 113.54 (C^{i-Pr}), 170.33 ($\text{C}^{2''}$) [228, 229].



Метил-3-(5-ацетил-2,2-диметил-1,3-диоксол-4-ил)пропаноат **40.** Бесцветное маслообразное вещество, R_f 0.33 (бензол - этилацетат, 95:5, тройное элюирование). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1050 (C-O-C), 1710, 1745 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.55 с (6H, Me), 2.23 с (3H, Me), 2.58 т (2H, H^2 , $^3J_{2,3}$ 7.5 Гц), 2.95 т (2H, H^3 , $^3J_{3,2}$ 7.5 Гц), 3.70 с (3H, OMe). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 21.49 (C^3), 25.45 (Me^{i-Pr} и $\text{C}^{2'}$), 27.46 (Me^{i-Pr}), 30.88 (C^2), 51.60 (OMe), 115.22 (C^{i-Pr}), 134.90 (C^5), 148.08 (C^4), 173.50 (C^1), 189.92 ($\text{C}^{1'}$). Найдено, %: C 57.65; H 7.28. $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_5$. Вычислено, %: C 57.88; H 7.07 [228, 229].

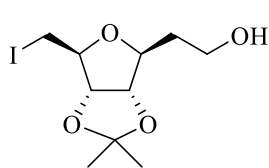


Взаимодействие иодида **39 с LiAlH_4 .** К перемешиваемому в атмосфере аргона раствору 0.50 г (1.4 ммоль) иодида **39** в 10 мл безводного ТГФ при -15°C порциями добавляли 0.08 г (2.1 ммоль) LiAlH_4 . Реакционную смесь перемешивали 1 ч (ТСХ), затем добавляли 5 мл воды и концентрировали в вакууме. Остаток экстрагировали этилацетатом, объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором NaCl , сушили Na_2SO_4 . После упаривания растворителя в вакууме и колоночной хроматографии остатка на SiO_2 (петролейный эфир –

этилацетат, 97:3→8:2) выделили 0.36 г (78%) спирта **46** и 0.05 г (18%) олефина **47** [228].

2-[(2S,3S,4R,5S)-5-Иодметил-3,4-изопропилидендиокситетрагидро-фурил]-1-этанол 46. Бесцветное маслообразное вещество, R_f 0.36 (CHCl_3 – MeOH , 95:5), $[\alpha]_D^{20}$ -11 (c 1.0, CHCl_3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3420 (ОН), 1050 (С-О-С).

ЯМР ^1H (CD_2Cl_2), δ , м.д.: 1.28 с (3H, Me), 1.50 с (3H, Me), 1.75 м (2H, H^2), 2.21 уш.с (1H, ОН), 3.30 д (2H, $\text{H}^{1''}$, $^3J_{1'',5}$ 5.2 Гц), 3.71 т (2H, H^1 , $^3J_{1,2}$ 5.8 Гц), 3.85 т.д

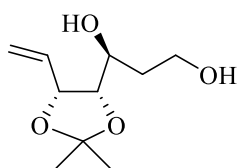


(1H, $\text{H}^{2'}$, $^3J_{2',3'}$ 2.7, $^3J_{2',2A} = ^3J_{2',2B}$ 5.2 Гц), 4.02 т.д.д (1H, $\text{H}^{5'}$, $^4J_{5',3'}$ 1.5, $^3J_{5',4'}$ 3.0, $^3J_{5',1''A} = ^3J_{5',1''B}$ 5.2 Гц), 4.43 д.д (1H, $\text{H}^{4'}$, $^3J_{4',5'}$ 3.0, $^3J_{4',3'}$ 6.0 Гц), 4.45 д.д.д (1H, $\text{H}^{3'}$, $^4J_{3',5'}$ 1.5, $^3J_{3',2'}$ 2.7, $^3J_{3',4'}$ 6.0 Гц).

Спектр ЯМР ^{13}C (CD_2Cl_2), δ , м.д.: 7.66 ($\text{C}^{1''}$), 25.63 (Me), 27.49 (Me), 36.35 (C^2), 60.31 (C^1), 83.11 ($\text{C}^{3'}$), 83.89 ($\text{C}^{2'}$), 85.28 ($\text{C}^{5'}$), 85.36 ($\text{C}^{4'}$), 115.21 (C^{i-Pr}). Найдено, %: С 36.41; Н 5.44; I 38.40. $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{IO}_4$. Вычислено, %: С 36.60; Н 5.22; I 38.67 [228].

(1S)-1-[(4S,5R)-2,2-Диметил-5-винил-1,3-диоксолан-4-ил]пропан-1,3-диол 47. Бесцветное маслообразное вещество, R_f 0.14 (CHCl_3 – MeOH , 95:5), $[\alpha]_D^{20}$ +1.9 (c 1.0, CHCl_3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3410 (ОН), 1650 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 1050 (С-О-С).

ЯМР ^1H (CD_2Cl_2), δ , м.д.: 1.32 с (3H, Me), 1.40 с (3H, Me), 1.63-1.78 м (1H, H^{2A}), 1.85-1.97 м (1H, H^{2B}), 2.65 уш.с (1H, ОН), 3.72-3.90 м (3H, H^1 , ОН), 4.02 д.д (1H,

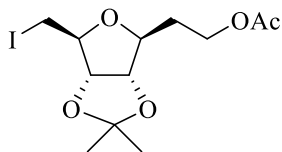


H^4 , $^3J_{4,3}$ 6.3, $^3J_{4,5}$ 7.4 Гц), 4.64 т (1H, H^5 , $^3J_{5,4} = ^3J_{5,6}$ 7.4 Гц), 5.29 д.т (1H, H^{7A} , $^2J_{7A,7B}$ 1.5, $^3J_{7A,6}$ 10.2 Гц), 5.42 д.т (1H, H^{7B} , $^2J_{7B,7A}$ 1.5, $^3J_{7B,6}$ 17.2 Гц), 6.00 д.д.д (1H, H^6 , $^3J_{6,5}$ 7.4, $^3J_{6,7A}$ 10.2, $^3J_{6,7B}$ 17.2 Гц).

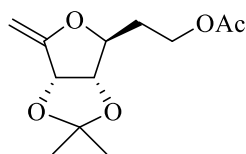
Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 25.46 (Me), 27.86 (Me), 35.83 (C^2), 61.35 (C^1), 70.2 (C^3), 79.13 (C^5), 80.74 (C^4), 108.99 (C^{i-Pr}), 118.11 (C^7), 135.11 (C^6). Найдено, %: С 59.23; Н 8.77. $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_4$. Вычислено, %: С 59.39; Н 8.97 [228].

2-[(2S,3S,4R,5S)-5-Иодметил-3,4-изопропилидендиокситетрагидро-фурил]этилацетат 48. К раствору 0.28 г (0.85 ммоль) спирта **46** в 3 мл безводного Ру при комнатной температуре добавляли 0.17 г (1.7 ммоль) As_2O . Реакционную массу перемешивали 17 ч, затем прибавили 7 мл насыщенного раствора NaCl . Продукт реакции экстрагировали этилацетатом, экстракт сушили Na_2SO_4 ,

растворитель упаривали. Колоночной хроматографией остатка на SiO₂ (петролейный эфир) выделили 0.27 г (86%) соединения **48** в виде бесцветного масла, R_f 0.35 (петролейный эфир-этилацетат, 7:3), [α]_D²⁰ -19.9 (с 0.73, CHCl₃). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1740 (C=O), 1085 (C-O), 1050. ЯМР ¹H (CD₂Cl₂), δ, м.д.: 1.32 с (3H, Me), 1.49 с (3H, Me), 1.85-2.05 м (2H, H²), 2.01 с (3H, Me), 3.29 м (2H, H^{1''}), 3.86 д.т (1H, H^{2'}, ³J_{2',3'} 3.4, ³J_{2',2A} = ³J_{2',2B} 5.4 Гц), 4.00 д.д.д (1H, H^{5'}, ³J_{5',4'} 4.1, ³J_{5',1''A} 5.6, ³J_{5',1''B} 9.6 Гц), 4.15 т (1H, H^{1A}, ³J_{1A,2A} = ³J_{1A,2B} 6.3 Гц), 4.16 т (1H, H^{1B}, ³J_{1B,2A} = ³J_{1B,2B} 6.3 Гц), 4.42 д.д (1H, H^{3'}, ³J_{3',2'} 3.0, ³J_{3',4'} 6.8 Гц), 4.44 д.д (1H, H^{4'}, ³J_{4',5'} 4.1, ³J_{4',3'} 6.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CD₂Cl₂), δ, м.д.: 7.67 (C^{1''}), 21.01 (Me), 25.51 (Me), 27.36 (Me), 32.96 (C²), 60.12 (C¹), 81.95 (C^{3'}), 82.96 (C^{2'}), 85.16 (C^{5'}), 85.37 (C^{4'}), 114.89 (C^{i-Pr}), 170.92 (C=O). Найдено, %: С 38.77; Н 5.40; I 34.43. C₁₂H₁₉IО₅. Вычислено, %: С 38.93; Н 5.17; I 34.28 [228].



2-[(2S,3S,4S)-3,4-изопропилидендиокси-5-метилентетрагидрофурил]-этилацетат **49.** К раствору 0.10 г (0.27 ммоль) иодида **48** в 3 мл безводного бензола добавляли 0.06 г (0.4 ммоль) DBU. Смесь кипятили 1 ч и растворитель упаривали. После колоночной хроматографии полученного остатка на SiO₂ (петролейный эфир – этилацетат, 95:5) получили 0.042 г (65%) енолэфира **49**.

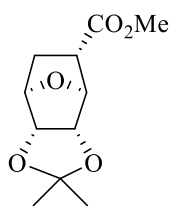


Маслообразное вещество желтого цвета, R_f 0.35 (петролейный эфир – этилацетат, 7:3), [α]_D²⁰ +35.5 (с 0.6, CHCl₃). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1740 (C=O), 1675 (C=CH₂), 1090, 1050 (C-O-C). ЯМР ¹H (CD₂Cl₂), δ, м.д.: 1.32 с (3H, Me), 1.45 с (3H, Me), 1.72 д.д.т (1H, H^{2A}, ³J_{2A,1A} = ³J_{2A,1B} 5.7, ³J_{2A,2'} 9.0, ²J_{2A,2B} 14.3 Гц), 1.86 д.д.д (1H, H^{2B}, ³J_{2B,2'} 4.8, ³J_{2B,1B} 6.7, ³J_{2B,1A} 7.5, ²J_{2B,2A} 14.3 Гц), 2.01 уш.с (3H, Me), 4.12 д.д (1H, H^{1A}, ³J_{1A,2A} 5.7, ³J_{1A,2B} 7.5 Гц), 4.14 д.д (1H, H^{1B}, ³J_{1B,2A} 5.7, ³J_{1B,2B} 6.7 Гц), 4.20-4.25 м (1H, H^{1''A}), 4.37 д.д.д (1H, H^{2'}, ³J_{2',3'} 2.0, ³J_{2',2B} 4.8, ³J_{2',2A} 9.0 Гц), 4.41-4.43 м (1H, H^{1''B}), 4.47 д.д (1H, H^{3'}, ³J_{3',2'} 2.0, ³J_{3',4'} 6.0 Гц), 4.89 д.т (1H, H^{4'}, ⁴J_{4',1''A} = ⁴J_{4',1''B} 1.0, ³J_{4',3'} 6.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CD₂Cl₂), δ, м.д.: 21.01 (Me), 25.75 (Me), 27.14 (Me), 32.96 (C²), 53.07 (C¹), 61.78 (C^{5'}), 79.88

(C^{3'}), 83.14 (C^{2'}), 86.35 (C^{4'}), 113.56 (C^{i-Pr}), 161.79 (C^{1''}), 171.01 (C=O). Найдено, %: С 59.37; Н 7.58. С₁₂Н₁₈О₅. Вычислено, %: С 59.49; Н 7.49 [228].

Реакция иодида 39 с *t*-BuOK. К раствору 0.20 г (0.56 ммоль) иодида **39** в 6 мл безводного ТГФ при 0 °С в атмосфере аргона порциями добавляли 0.10 г (0.88 ммоль) *t*-BuOK. После перемешивания в течение 1 ч (ТСХ) при 20 °С реакционную смесь фильтровали и концентрировали в вакууме. После очистки полученного остатка с помощью колоночной хроматографии на SiO₂ (бензол – этилацетат, 98:2→95:5) получили 0.07 г (54 %) соединения **50**, 0.01 г (8%) эпоксида **51**, 0.01 г (8%) эфира **52** [229].

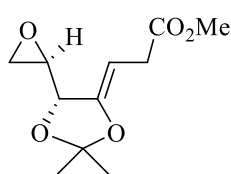
Метил-(1*R*,2*R*,6*S*,7*S*,8*S*)-4,4-диметил-3,5,10-триоксатрицикло-[5.2.1.0^{2,6}]-декан-8-карбоксилат 50. R_f 0.19 (бензол – этилацетат, 95:5, тройное элюирование), [α]_D²⁰ -29.9° (с 1.0, СНCl₃). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1730 (C=O), 1090, 1045 (C-O-C). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.:



(1H, H^{9эндо}, ³J_{9эндо,8эндо} 9.1, ²J_{9эндо,9экзо} 13.0 Гц), 2.12 д.д.д (1H, H^{9экзо}, ³J_{9экзо,1} 5.80, ³J_{9экзо,8} 9.1, ²J_{9экзо,9эндо} 13.0 Гц), 2.41 д.д (1H, H^{8эндо}, ³J_{8эндо,9экзо} 4.8, ³J_{8эндо,9эндо} 9.1 Гц), 3.72 с (3H, OMe), 4.23 д (1H, H^{бэндо}, ³J_{бэндо,2эндо} 9.5 Гц), 4.24 д (1H, H^{2эндо}, ³J_{2эндо,бэндо} 9.5 Гц), 4.48 д (1H, H¹,

³J_{1,9экзо} 5.8 Гц), 4.67 с (1H, H⁷). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 25.15 (Me), 25.90 (Me), 27.86 (C⁹), 41.96 (C⁸), 52.41 (OMe), 78.70 (C¹), 81.29 (C⁷), 81.95 (C⁶), 82.24 (C²), 111.85 (C^{i-Pr}), 173.03 (C=O). Найдено, %: С 58.48; Н 6.62. С₁₁Н₁₆О₅. Вычислено, %: С 57.88; Н 7.07 [229].

Метил-3-{(5*R*)-2,2-диметил-5-[(2*R*)-оксиранил]-1,3-диоксолан-4-илиден}пропаноат 51. R_f 0.39 (бензол - этилацетат, 95:5, тройное элюирование), [α]_D²⁰ +17° (с 1.0, СНCl₃). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1740 (C=O), 1080, 1060 (C-O-C).



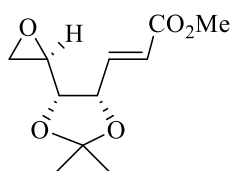
Спектр ЯМР ¹H (CD₂Cl₂), δ, м.д.: 1.38 с (3H, Me), 1.50 с (3H, Me), 2.73 д.д (1H, H^{2''A}, ²J_{2''A,2''B} 15.1, ³J_{2''A,1} 2.5 Гц), 2.78 д.д (1H, H^{2''B}, ²J_{2''B,2''A} 15.1, ³J_{2''B,1''} 3.8 Гц), 3.0 д.д.д (1H, H^{1''}, ³J_{1'',5'} 6.3, ³J_{1'',2''B} 3.8, ³J_{1'',2''A} 2.5 Гц), 3.09 д.д.д (1H, H^{2A}, ²J_{2A,2B} 15.8, ³J_{2A,3} 7.0, ⁵J_{2A,5'} 1.5 Гц), 3.15 д.д.д (1H, H^{2B}, ³J_{2B,3} 7.0, ⁵J_{2B,5'} 1.5, ²J_{2B,2A} 15.8 Гц), 3.66 с (3H, OMe), 4.31 д.к (1H, H^{5'}, ³J_{5',1''} 6.3,

$^5J_{5',2A} = ^5J_{5',2B} = ^4J_{5',3}$ 1.5 Гц), 4.59 д.т (1H, H³, $^4J_{3,5'}$ 1.5, $^3J_{3,2A} = ^3J_{3,2B}$ 7.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CD₂Cl₂), δ, м.д.: 25.63 (Me), 26.67 (Me), 30.96 (C²), 45.11 (C^{2''}), 51.96 (OMe), 52.84 (C^{1''}), 76.56 (C^{5'}), 88.94 (C³), 113.32 (C^{i-Pr}), 152.06 (C^{4'}), 171.61 (C¹). Найдено, %: C 58.20; H 7.25. C₁₁H₁₆O₅. Вычислено, %: C 57.88; H 7.07 [229].

Метил-(E)-3-[(4S,5R)-2,2-диметил-5-[(2R)-(2-оксиранил)]-1,3-диоксолан-4-ил]-2-пропеноат 52. R_f 0.30 (бензол – этилацетат, 95:5, 3 прогона), $[\alpha]_D^{20}$ -1.2° (с

0.9, CHCl₃). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1745 (C=O), 1070, 1035 (C-O), 985 (*транс* HC=CH).

Спектр ЯМР ¹H (CD₂Cl₂), δ, м.д.: 1.20 с (3H, Me), 1.35 с (3H, Me), 2.47 д.д (1H, H^{2''A}, $^3J_{2''A,1''}$ 2.5, $^2J_{2''A,2''B}$ 5.0 Гц), 2.63 д.д (1H, H^{2''B}, $^3J_{2''B,1''}$ 4.0, $^2J_{2''B,2''A}$ 5.0 Гц), 2.68



д.д.д (1H, H^{1''}, $^3J_{1'',2''A}$ 2.5, $^3J_{1'',2''B}$ 4.0, $^3J_{1'',5'}$ 7.4 Гц), 3.55 с (3H,

OMe), 3.64 д.д (1H, H^{5'}, $^3J_{5',4'}$ 6.8, $^3J_{5',1''}$ 7.4 Гц), 4.72 д.д (1H, H^{4'},

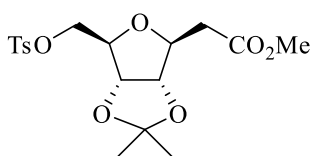
$^4J_{4',2}$ 1.7, $^3J_{4',3}$ 5.0, $^3J_{4',5'}$ 6.8 Гц), 6.00 д.д (1H, H², $^4J_{2,4'}$ 1.7, $^3J_{2,3}$ 15.6

Гц), 6.81 д.д (1H, H³, $^3J_{3,4}$ 5.0, $^3J_{3,2}$ 15.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C

(CD₂Cl₂), δ, м.д.: 25.08 (Me), 27.49 (Me), 46.09 (C^{2''}), 49.69 (C^{1''}), 51.69 (OMe), 76.71 (C^{5'}), 79.08 (C^{4'}), 110.10 (C^{i-Pr}), 122.78 (C²), 141.92 (C³), 166.17 (C¹). Найдено, %: C 57.71; H 6.93. C₁₁H₁₆O₅. Вычислено, %: C 57.88; H 7.07 [229].

Превращения иодида 39 при действии LDA. К раствору 0.113 г (1.12 ммоль) *i*-Pr₂NH в 3 мл безводного ТГФ добавляли 0.66 мл (1.12 ммоль) 1.7 н раствора *n*-BuLi при -10 °С в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали 0.5 ч при -10 °С, затем понижали температуру до -50 °С и по каплям добавляли раствор 0.20 г (0.56 ммоль) иодида **39** в 3 мл безводного ТГФ. После перемешивания в течение 2 ч при -50 °С, 0.5 ч при 0 °С, 1 ч при комнатной температуре (ТСХ), в реакционную массу добавляли 1 мл насыщенного раствора NH₄Cl при -25 °С и раствор концентрировали в вакууме. Продукт реакции экстрагировали этилацетатом, объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором NaCl, сушили Na₂SO₄. После упаривания растворителя в вакууме и очистки остатка с помощью колоночной хроматографии на SiO₂ (петролейный эфир - этилацетат, 97:3→8:2) выделили 0.016 г (12%) соединения **50** и 0.02 г (16%) эпоксида **51** [229].

Метил-2-[(2R,3S,4R,5R)-3,4-изопропилидендиокси-5-*n*-толуолсульфонил оксиметилтетрагидрофурил]ацетат **53.** К перемешиваемому при 0 °С раствору 1.00 г (4.06 ммоль) спирта **37** в 15 мл безводного пиридина порциями добавляли 1.55 г (8.10 ммоль) TsCl. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 20 ч (ТСХ), затем выливали в холодную воду, продукты реакции экстрагировали CHCl₃, экстракт сушили Na₂SO₄. После концентрирования раствора в вакууме и очистки полученного остатка с помощью колоночной хроматографии на SiO₂ получили 1.44 г (89%) тозилата **53**, R_f 0.22 (петролейный эфир – этилацетат, 7:3), [α]_D²⁰ +4.2° (с 1.0, CHCl₃). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1740, 1720 (C=O), 1600 (Ar), 1370, 1190 (S=O), 1100 (C-O-C). Спектр ЯМР ¹H (CD₂Cl₂), δ, м.д.: 1.25 с (3H, Me), 1.48 с (3H, Me), 2.40 с (3H, Me^{Ar}), 2.52 т (1H, H^{2A}, ³J_{2A,2'} 7.0, ²J_{2A,2B} 15.9 Гц), 2.58 т (1H, H^{2B}, ³J_{2B,2'} 5.6, ²J_{2B,2A} 15.9 Гц), 3.62 с (3H, OMe), 4.05-4.07 м (3H, H^{5'}, 2H^{1''}), 4.23 д.д.д (1H, H^{2'}, ³J_{2',3'} 4.2, ³J_{2',2B} 5.6, ³J_{2',2A} 7.0 Гц), 4.45 д.д (1H, H^{3'}, ³J_{3',2'} 4.2, ³J_{3',4'} 6.7 Гц), 4.51 д.д (1H, H^{4'}, ³J_{4',1''} 3.5, ³J_{4',3'} 6.7 Гц), 7.36 м (3H, 2H^m, Hⁿ), 7.76 д (2H, H^o, ³J_{o,m} 8.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CD₂Cl₂), δ, м.д.: 21.69 (Me^{Ar}), 25.47 (Me), 27.39 (Me), 36.28 (C²), 51.91 (OMe), 69.91 (C^{1''}), 81.42 (C^{2'}), 81.73 (C^{3'}), 82.02 (C^{5'}), 84.45 (C^{4'}), 114.87 (C^{i-Pr}), 128.25 (C^o), 130.29 (C^m), 132.79 (Cⁿ), 145.65 (Cⁱ), 170.87 (C^l). Найдено, %: С 52.08; Н 5.77; S 7.91. C₁₈H₂₄O₉S. Вычислено, %: С 51.91; Н 5.81; S 7.70 [229].

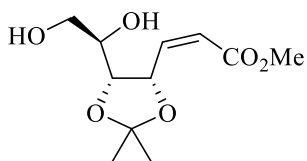


Взаимодействие тозилата **53 с *t*-BuOK.** К раствору 0.30 г (0.75 ммоль) тозилата **53** в 7 мл безводного ТГФ порциями добавляли 0.11 г (0.97 ммоль) *t*-BuOK при 0 °С в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали при 20 °С 0.5 ч (ТСХ), фильтровали, фильтрат концентрировали. После очистки остатка с помощью колоночной хроматографии на SiO₂ (петролейный эфир – этилацетат, 95:5) получили 0.07 г (40%) эпоксида **51** и 0.02 г (11%) эфира **52** [229].

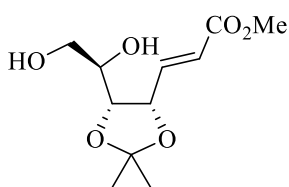
Взаимодействие ацетонида **34 с метоксикарбонилметилентрифенилфосфораном в присутствии бензойной кислоты.** К раствору 0.10 г (0.53 ммоль) ацетонида **34** и 0.006 г (0.05 ммоль) бензойной кислоты в 4 мл безводного бензола порциями добавляли 0.26 г (0.79 ммоль) Ph₃P=CHCO₂Me. Реакционную

смесь перемешивали при температуре кипения 2 ч (ТСХ). После концентрирования раствора при пониженном давлении остаток перекристаллизовывали из MeOBu^t. Выпавший осадок Ph₃PO отфильтровывали, маточный раствор концентрировали и после колоночной хроматографии полученного остатка на SiO₂ (петролейный эфир – хлороформ – метанол, 50:50:3) получили 0.07 г (56%) олефина **Z-55** и 0.035 г (28%) олефина **E-55**, соответственно (2:1, ЯМР ¹H) [234].

Метил-(Z)-3-{(4S,5R)-5-[(1S)-1,2-дигидроксиэтил]-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил}-2-пропеноат Z-55. R_f 0.39 (CHCl₃ – MeOH, 97:3, тройное элюирование), [α]_D²⁰ +79.9° (с 1.0, CHCl₃). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3430 (ОН), 1714 (C=O), 1648 (*цис* HC=CH), 1180 (C-O-C), 874 (*цис* HC=CH). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.38 с (3H, Me), 1.50 с (3H, Me), 2.50 т (1H, OH^{2''}, ³J_{OH,2''A} = ³J_{OH,2''B} = 5.7 Гц), 3.42 д (1H, OH^{1''}, ³J_{OH,1''} 3.1 Гц), 3.6-3.8 м (3H, H^{1''}, H^{2''}), 3.75 с (3H, OMe), 4.33 д.д (1H, H^{5'}, ³J_{5',4'} 6.6, ³J_{5',1''} 7.9 Гц), 5.54 д.д (1H, H^{4'}, ³J_{4',5'} 6.6, ³J_{4',3} 8.2 Гц), 6.02 д (1H, H², ³J_{2,3} 11.5 Гц), 6.29 д.д (1H, H³, ³J_{3,4'} 8.2, ³J_{3,2} 11.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 25.32 (Me), 26.76 (Me), 52.01 (OMe), 64.06 (C^{2''}), 70.12 (C^{1''}), 74.60 (C^{5'}), 79.09 (C^{4'}), 109.55 (C^{i-Pr}), 121.75 (C²), 146.17 (C³), 167.42 (C¹). Найдено, %: С 53.68; Н 7.44. C₁₁H₁₈O₆. Вычислено, %: С 53.65; Н 7.37 [234].



Метил-(E)-3-{(4S,5R)-5-[(1S)-1,2-дигидроксиэтил]-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил}-2-пропеноат E-55. R_f 0.23 (CHCl₃ – MeOH, 97:3, тройное элюирование). [α]_D²⁰ +6° (с 0.9, CHCl₃). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3394 (ОН), 1715 (C=O), 934 (*транс* HC=CH). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.35 с (3H, Me), 1.46 с (3H, Me), 3.30 уш.с (1H, OH), 3.70 м (3H, H^{1''}, H^{2''}), 3.73 с (3H, OMe), 4.16 д.д (1H, H^{5'}, ³J_{5',4'} 7.3, ³J_{5',1''} 8.0 Гц), 4.36 д.д (1H, H^{4'}, ³J_{4',3} 4.4, ³J_{4',5'} 7.3 Гц), 5.30 с (1H, OH^{1''}), 6.15 д (1H, H², ³J_{2,3} 15.6 Гц), 7.08 д.д (1H, H³, ³J_{3,4'} 4.4, ³J_{3,2} 15.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 24.66 (Me), 27.01 (Me), 51.28 (OMe), 63.95 (C^{2''}), 69.52 (C^{1''}), 76.08 (C^{5'}), 77.28 (C^{4'}), 109.06 (C^{i-Pr}), 121.11 (C²), 143.99 (C³), 166.78 (C¹). Найдено, %: С 53.58; Н 7.41. C₁₁H₁₈O₆. Вычислено, %: С 53.65; Н 7.37 [234].



Окисление диолов Z-55 и E-55 НЮ₄. К раствору 0.16 г (0.65 ммоль) олефина **Z-55** в 3 мл ТГФ при 0 °С добавляли раствор 0.22 г (0.97 ммоль) НЮ₄·2Н₂О в 5 мл ТГФ и перемешивали в течение 20 мин (ТСХ). Реакционную массу разбавляли этилацетатом, промывали насыщенными водными растворами NaHCO₃, NaCl и сушили Na₂SO₄. Полученный после концентрирования раствора остаток хроматографировали на колонке с SiO₂ (петролейный эфир – этилацетат, 9:1). Получили 0.08 г (60%) альдегида **Z-56**. Окисление E-диола **E-55** осуществляли аналогично окислению Z-диола **Z-55** и получили 0.12 г (86%) E-альдегида **E-56** [234].

Метил-(Z)-3-[(4S,5S)-5-формил-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]-2-пропеноат Z-56. $[\alpha]_D^{20}$ –15.4° (с 0.7, CHCl₃). R_f 0.46 (петролейный эфир – этилацетат, 1:1). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1732 (C=O), 1720 (C=O), 826 (*цис* HC=CH).

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.44 с (Me), 1.60 с (Me), 3.75 с (OMe), 4.80 д.д (1H, H^{5'}, ³J_{5',1''} 1.9, ³J_{5',4'} 7.7 Гц), 5.82 д.д.д (1H, H^{4'}, ⁴J_{4',2} 1.9, ³J_{4',3} 6.8, ³J_{4',5'} 7.7 Гц), 6.00 д.д (1H, H², ⁴J_{2,4'} 1.9, ³J_{2,3} 11.5 Гц), 6.23 д.д (1H, H³, ³J_{3,4'} 6.8, ³J_{3,2} 11.5 Гц), 9.5 д (1H, H^{1''}, ³J_{1'',5'} 1.9 Гц).

Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 25.11 (Me), 27.21 (Me), 51.70 (OMe), 75.70 (C^{5'}), 81.86 (C^{4'}), 111.39 (C^{i-Pr}), 122.58 (C³), 143.70 (C²), 165.80 (C¹), 199.17 (C^{1''}) [234].

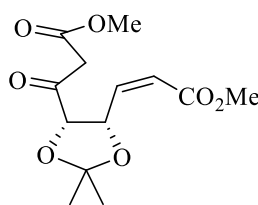
Метил-(E)-3-[(4S,5S)-5-формил-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]-2-пропеноат E-56. R_f 0.26 (петролейный эфир – этилацетат, 1:1). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1738 (C=O), 1720 (C=O), 982 (*транс* HC=CH). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.:

1.40 с (3H, Me), 1.57 с (3H, Me), 3.68 с (3H, OMe), 4.48 д.д (1H, H^{5'}, ³J_{5',1''} 2.8, ³J_{5',4'} 7.6 Гц), 5.00 д.д.д (1H, H^{4'}, ⁴J_{4',2} 1.7, ³J_{4',3} 6.2, ³J_{4',5'} 7.6 Гц), 6.12 д.д (1H, H², ⁴J_{2,4'} 1.7, ³J_{2,3} 15.8 Гц), 6.79 д.д (1H, H³, ³J_{3,4'} 6.2, ³J_{3,2} 15.8 Гц), 9.43 д (1H, H^{1''}, ³J_{1'',5'} 2.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 25.07 (Me), 27.03 (Me), 51.65 (OMe), 76.42 (C^{4'}), 81.79 (C^{5'}), 111.71 (C^{i-Pr}), 123.04 (C²), 140.00 (C³), 165.67 (C¹), 200.00 (C^{1''}). Найдено, %: C 56.19; H 6.46. C₁₀H₁₄O₅. Вычислено, %: C 56.07; H 6.59 [234].

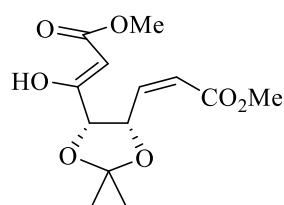
Метил-(Z)-3-[(4S,5S)-5-(3-метокси-3-оксопропаноил)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]-2-пропеноат 54. В смесь 0.27 г (1.26 ммоль) *цис*-альдегида **Z-56**

и 0.024 г (0.126 ммоль) SnCl_2 в 5 мл безводного CH_2Cl_2 добавляли по каплям раствор 0.126 г (1.26 ммоль) $\text{N}_2\text{CHCO}_2\text{Me}$ в 3 мл безводного CH_2Cl_2 при 0 °С в атмосфере аргона в течение 15 мин. Реакционную смесь перемешивали 2 ч (ТСХ), после флеш-хроматографии раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на SiO_2 (петролейный эфир – этилацетат, 95:5), получили 0.175 г (50%) соединения **54**, существующего в виде смеси кетонной и енольной форм (ЯМР ^1H и ^{13}C , ИК). R_f 0.42 (петролейный эфир – этилацетат, 8:2, двойное элюирование). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3620 (ОН), 1725 ($\text{C}=\text{O}$), 1710 ($\text{C}=\text{O}$), 874 (*cis* $\text{HC}=\text{CH}$). Найдено, %: С 54.65; Н 6.23. $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{O}_7$. Вычислено, %: С 54.54; Н 6.34 [234].

Метил-(Z)-3-[(4S,5R)-5-(3-метокси-3-оксопропаноил)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]-2-пропеноат **54 (кетон).** Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.41 с (3H, Me), 1.61 с (3H, Me), 3.38 д (1H, $\text{H}^{2''A}$, $^2J_{2''A,2''B}$ 16.3 Гц), 3.54 д (1H, $\text{H}^{2''B}$, $^2J_{2''B,2''A}$ 16.3 Гц), 3.70 с (3H, OMe), 3.74 с (3H, OMe), 4.88 д (1H, $\text{H}^{5'}$, $^3J_{5',4'}$ 8.1 Гц), 5.88 д.д (1H, $\text{H}^{4'}$, $^3J_{4',3}$ 7.2, $^3J_{4',5'}$ 8.1 Гц), 5.95 д (1H, H^2 , $^3J_{2,3}$ 11.4 Гц), 6.20 д.д (1H, H^3 , $^3J_{3,4'}$ 7.2, $^3J_{3,2}$ 11.4 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 24.57 (Me), 26.55 (Me), 46.82 ($\text{C}^{2''}$), 51.62 (OMe), 52.18 (OMe), 75.44 ($\text{C}^{5'}$), 82.45 ($\text{C}^{4'}$), 111.22 (C^{i-Pr}), 122.89 (C^2), 142.97 (C^3), 165.74 ($\text{C}^1=\text{O}$), 173.18 ($\text{C}^{3''}=\text{O}$), 201.02 ($\text{C}^{1''}=\text{O}$) [234].

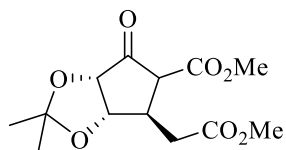


Метил-(Z)-3-гидрокси-3[(4S,5S)-5-[(Z)-3-метокси-3-оксо-1-пропенил]-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]-2-пропеноат **54 (енол).** Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.41 с (3H, Me), 1.59 с (3H, Me), 3.71 с (3H, OMe), 3.72 с (3H, OMe), 4.82 д (1H, $\text{H}^{5'}$, $^3J_{5',4'}$ 7.3 Гц), 5.20 с (1H, $\text{H}^{2''}$), 5.85 д (1H, H^2 , $^3J_{2,3}$ 11.6 Гц), 5.87 д.д (1H, $\text{H}^{4'}$, $^3J_{4',3}$ 7.2, $^3J_{4',5'}$ 7.3 Гц), 6.22 д.д (1H, H^3 , $^3J_{3,4'}$ 7.2, $^3J_{3,2}$ 11.6 Гц), 11.7 с (1H, $\text{C}^{1''}\text{-OH}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 24.79 (Me), 26.66 (Me), 51.26 (OMe), 51.45 (OMe), 75.10 ($\text{C}^{4'}$), 77.62 ($\text{C}^{5'}$), 88.40 ($\text{C}^{2''}$), 110.56 (C^{i-Pr}), 121.74 (C^2), 144.15 (C^3), 167.13 ($\text{C}^1=\text{O}$), 172.61 ($\text{C}^{3''}=\text{O}$), 173.17 ($\text{C}^{1''}$) [234].



Циклизация кетодиэфира **54.** К перемешиваемому при комнатной температуре раствору 0.14 г (0.48 ммоль) кетодиэфира **54** в 4 мл безводного ТГФ

добавляли 0.074 г (0.48 ммоль) DBU. Реакционную смесь перемешивали 30 мин (ТСХ), раствор концентрировали при пониженном давлении и



после колоночной хроматографии остатка на SiO₂ (петролейный эфир – этилацетат, 9:1 → 7:3) получили 0.063 г (45%) дикарбоксициклопентанона **59** в виде смеси двух

диастереомеров, каждый из которых существует в енольной форме (ЯМР ¹H). R_f 0.24 (CHCl₃ – MeOH, 9:1). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3615 (ОН), 1745 (C=O). Найдено, %: С 54.65; Н 6.31. С₁₃Н₁₈О₇. Вычислено, %: С 54.54; Н 6.34 [234].

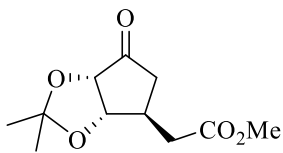
(2S,3S,4R)-2,3-изопропилидендиокси-4-метоксикарбонилметил-5-метоксикарбонилциклопентан-1-он 59 (преобладающий диастереомер).

Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.37 с (3H, Me), 1.44 с (3H, Me), 2.49 д.д (1H, H^{1'A}, ³J_{1'A,4} 8.2, ²J_{1'A,1'B} 16.1 Гц), 2.76 д.д (1H, H^{1'B}, ³J_{1'B,4} 3.8, ²J_{1'B,1'A} 16.1 Гц), 3.33 д.д (1H, H⁴, ³J_{4,1'B} 3.8, ³J_{4,1'A} 8.2 Гц), 3.68 с (3H, OMe), 3.82 с (3H, OMe), 4.52 д (1H, H², ³J_{2,3} 5.8 Гц), 5.10 д.д (1H, H³, ³J_{3,2} 5.8, ³J_{3,4} 0.9 Гц), 10.1 с (1H, OH) [234].

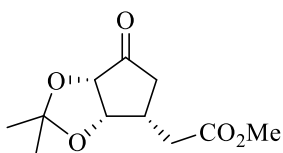
(2S,3S,4S)-2,3-изопропилидендиокси-4-метоксикарбонилметил-5-метоксикарбонилциклопентан-1-он 59 (минорный диастереомер). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.35 с (3H, Me), 1.42 с (3H, Me), 2.63 д.д (1H, H^{1'A}, ³J_{1'A,4} 8.0, ²J_{1'A,1'B} 16.0 Гц), 2.93 д.д (1H, H^{1'B}, ³J_{1'B,4} 4.0, ²J_{1'B,1'A} 16.0 Гц), 3.40 д.д.д (1H, H⁴, ³J_{4,1'B} 4.0, ³J_{4,3} 6.0, ³J_{4,1'A} 8.0 Гц), 3.72 с (3H, OMe), 3.79 с (3H, OMe), 4.80 т (1H, H³, ³J_{3,2} 6.0, ³J_{3,4} 6.0 Гц), 4.94 д (1H, H², ³J_{2,3} 6.0 Гц), 10.25 с (1H, OH) [234].

Декарбоксилирование дикарбоксициклопентанона 59. К раствору 0.06 г (0.2 ммоль) дикарбоксициклопентанона **59** в 5 мл ДМФА добавляли 0.056 г (0.42 ммоль) LiI. Реакционную массу перемешивали при кипячении 2 ч (ТСХ), затем охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом, промывали H₂O, насыщенным водным раствором NaCl. Сушили Na₂SO₄. После выпаривания раствора остаток хроматографировали на колонке с SiO₂ (петролейный эфир – этилацетат, 9:1). Получили 0.02 г (40%) карбоксициклопентанона **31** в виде смеси двух C⁴ диастереомеров (9:1, ЯМР ¹H), R_f 0.20 (петролейный эфир – этилацетат, 7:3). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1740 (C=O), 1715 (C=O). Найдено, %: С 57.76, Н 7.12. С₁₁Н₁₆О₅. Вычислено, %: С 57.88, Н 7.07 [234].

(2*S*,3*S*,4*S*)-2,3-*O*-изопропилиден-4-(метоксикарбонилметил)циклопентан-1-он **31 (преобладающий диастереомер).** Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.34 с (3H, Me), 1.44 с (3H, Me), 2.12 уш.д (1H, H^{5A} , $^2J_{5A,5B}$ 17.7 Гц), 2.3-2.5 м (2H, $\text{H}^{1'}$), 2.78 м (1H, H^4), 2.85 д.д (1H, H^{5B} , $^3J_{5B,4}$ 9.5, $^2J_{5B,5A}$ 17.7 Гц), 3.68 с (3H, OMe), 4.28 д (1H, H^2 , $^3J_{2,3}$ 5.4 Гц), 4.46 д (1H, H^3 , $^3J_{3,2}$ 5.4 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 24.80 (Me), 26.86 (Me), 33.92 ($\text{C}^{1'}$), 37.35 (C^4), 39.66 (C^5), 51.93 (OMe), 78.68 (C^3), 81.88 (C^2), 112.15 (C^{i-Pr}), 171.91 ($\text{C}^{2'}$), 212.71 (C^1) [234].



(2*S*,3*S*,4*R*)-2,3-*O*-изопропилиден-4-(метоксикарбонилметил)циклопентан-1-он **31 (минорный диастереомер).** Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.35 с (3H, Me), 1.41 с (3H, Me), 2.19 уш.д (1H, H^{5A} , $^2J_{5A,5B}$ 17.3 Гц), 2.3-2.84 м (4H, H^{5B} , $\text{H}^{1'}$, H^4), 3.73 с (3H, OMe), 4.23 д (1H, H^2 , $^3J_{2,3}$ 5.0 Гц), 4.79 т (1H, H^3 , $^3J_{3,2} = ^3J_{3,4}$ 5.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 25.13 (Me), 29.00 (Me), 31.60 ($\text{C}^{1'}$), 34.31 (C^4), 38.96 (C^5), 51.08 (OMe), 77.20 (C^3), 80.06 (C^2), 109.50 (C^{i-Pr}), 171.91 ($\text{C}^{2'}$), 212.05 (C^1) [234].



3.1.2 К разделу 2.1.2 Синтетические блоки для циклопентаноидов на основе [2+2]-циклоаддукта дихлоркетена и диметилфульвена

Дехлорирование и окислительное циклорасширение аддукта (\pm)-1 и его производных. а) К суспензии 0.27 г (4.14 ммоль) цинковой пыли в 1.5 мл ледяной AcOH добавляли раствор 0.15 г (0.69 ммоль) циклоаддукта (\pm)-1 в 0.5 мл ледяной AcOH и реакционную смесь перемешивали при 70 °С в течение 40 мин (ТСХ). В реакционную массу добавляли 20 мл этилацетата, осадок отфильтровывали, фильтрат промывали водой. Объединенные органические экстракты промывали насыщенными растворами NaHCO_3 до pH 7, NaCl , сушили Na_2SO_4 . Полученный после концентрирования раствора остаток хроматографировали на колонке с SiO_2 (петролейный эфир–этилацетат, 95:5) и получили 0.045 г (25%) кетона **60** и 0.041 г (20%) лактона **61** [237, 238].

б) Смесь 0.10 г (0.46 ммоль) соединения (\pm)-**1**, 0.44 г (6.90 ммоль) цинковой пыли и 0.008 г (0.14 ммоль) NH_4Cl в 6 мл безводного MeOH перемешивали при кипячении 4 ч. По окончании реакции (ТСХ) в реакционную массу добавляли 30 мл CHCl_3 , осадок отфильтровывали, маточный раствор концентрировали. Полученный остаток хроматографировали на колонке с SiO_2 (петролейный эфир–этилацетат, 95:5). Получили 0.032 г (43%) лактона **61** [237, 238].

в) К раствору 0.50 г (2.30 ммоль) соединения (\pm)-**1** в 9 мл безводного MeOH в атмосфере аргона при перемешивании добавляли 0.037 г (0.69 ммоль) NH_4Cl и 0.89 г (13.80 ммоль) Zn-Cu пары. Реакционную смесь перемешивали 2 ч при температуре кипения (ТСХ), осадок отфильтровывали, маточный раствор концентрировали. Полученный остаток растворяли в 20 мл CH_2Cl_2 , промывали H_2O , насыщенным раствором NaCl , сушили Na_2SO_4 . После концентрирования раствора в вакууме и очистки остатка с помощью флеш-хроматографии на SiO_2 (петролейный эфир–этилацетат, 95:5) выделили 0.27 г (80%) желтого маслообразного соединения **60** [238].

г) К суспензии 0.27 г (4.14 ммоль) цинковой пыли в 1.4 мл ледяной AcOH при 20 °С добавляли раствор 0.15 г (0.69 ммоль) соединения (\pm)-**1** в 0.5 мл ледяной AcOH и реакционную смесь перемешивали при 20 °С. По окончании реакции (10 мин, ТСХ) в реакционную массу добавляли 50 мл этилацетата, осадок отфильтровывали, фильтрат промывали водой, насыщенными растворами NaHCO_3 (рН 7), NaCl , сушили Na_2SO_4 . Полученный после концентрирования раствора остаток хроматографировали на колонке с SiO_2 (петролейный эфир–этилацетат, 95:5) и получили 0.08 г (64%) монохлорпроизводного **62** [238].

д) К перемешиваемому раствору 0.12 г (0.81 ммоль) соединения **60** в 2 мл 90%-ной AcOH при 0 °С добавляли смесь 2.5 мл (24.50 ммоль) 30%-ной H_2O_2 и 1.5 мл 90%-ной AcOH , реакционную смесь перемешивали 5 ч при 0 °С (ТСХ). Продукт реакции экстрагировали этилацетатом, объединенные органические экстракты промывали водой, 10%-ным раствором Na_2SO_3 , насыщенными растворами NaHCO_3 , NaCl , сушили Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме.

Полученный остаток хроматографировали на колонке с SiO₂ (петролейный эфир–этилацетат, 95:5). Получили 0.05 г (38%) лактона **61** [238].

е) К перемешиваемому раствору 0.78 г (5.30 ммоль) соединения **60** в 5 мл CH₂Cl₂ при 0 °С по каплям добавляли смесь 1.9 мл (18.55 ммоль) 30%-ной H₂O₂ и 2.0 мл 90%-ной AcOH и перемешивали 12 ч при 0 °С (ТСХ). К реакционной массе добавляли 100 мл CH₂Cl₂, промывали насыщенными растворами Na₂SO₃, NaHCO₃ до pH 7, NaCl, сушили Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Полученный остаток хроматографировали на колонке с SiO₂ (петролейный эфир–этилацетат, 95:5). Выход 0.37 г (43%) продукта **61** [238].

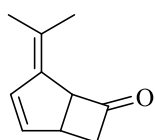
ж) К перемешиваемому раствору 0.33 г (2.25 ммоль) соединения **60** в 7 мл диэтилового эфира добавляли 0.11 г (2.70 ммоль) NaOH в 1 мл воды, охлаждали до 0 °С и по каплям добавляли 0.83 мл (7.90 ммоль) 30%-ной H₂O₂. Реакционную смесь перемешивали при 0 °С 1.5 ч (ТСХ), продукт реакции экстрагировали диэтиловым эфиром (3×40 мл). Объединенные органические экстракты промывали 10%-ным раствором Na₂SO₃, насыщенными растворами NH₄Cl, NaCl, сушили Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток хроматографировали на колонке с SiO₂ (петролейный эфир–этилацетат, 95:5). Выход 0.28 г (77%) лактона **61** [238].

Циклорасширение аддукта (±)-1. Из 0.52 г (2.4 ммоль) соединения (±)-**1** по условию (ж) синтезировали 0.50 г (90%) лактона **63** [202].

Дехлорирование дихлорлактона 63. Из 0.20 г (0.85 ммоль) соединения **63** по условию (в) получили 0.13 г (91%) лактона **61** [202].

4-(1-Метилэтилиден)бицикло[3.2.0]гепт-2-ен-6-он 60. Желтое маслообразное соединение, R_f 0.50 (бензол–этилацетат, 10:0.1). ИК спектр, ν, см⁻¹:

1776 (C=O), 1650 (C=C). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.80 с (3H, Me), 1.84 с (3H, Me), 2.75 д.т (1H, H^{7A}, ³J_{7A,1} 3.3, ⁴J_{7A,5} 6.6, ²J_{7A,7B} 17.9 Гц), 3.29 д.к (1H, H^{7B}, ³J_{7B,1} 3.5, ⁴J_{7B,5} 8.6, ²J_{7A,7B} 17.9 Гц), 3.51 м (1H, H¹), 4.43 уш.с (1H, H⁵), 6.09 д.д (1H, H², ³J_{2,1} 2.6, ³J_{2,3} 5.5 Гц), 6.43 д (1H, H³, ³J_{3,2} 5.5).

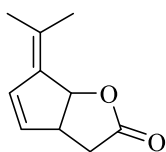


Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 20.85 (Me), 22.24 (Me), 35.38 (C^1), 53.20 (C^7), 66.80 (C^5), 126.48 (C^1), 132.40 (C^3), 135.05 (C^4), 135.66 (C^2), 208.51 (C^6). Найдено, %: C 81.17 H 8.03. $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2$. Вычислено, %: C 81.04; H 8.16 [238].

6-(1-Метилэтилиден)-3,3а,6,6а-тетрагидро-2H-циклопента[b]фуран-2-он

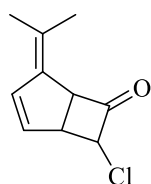
61. Бесцветные кристаллы, т.пл. 57 °С, R_f 0.38 (петролейный эфир–этилацетат, 7:3, двойное элюирование). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1762 (C=O), 1641 (C-O-C), 1020 (C-O).

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.85 с (3H, Me), 1.92 с (3H, Me), 2.45 д.д (1H, H^{3A} , $^3J_{3A,3a}$ 2.7, $^2J_{3A,3B}$ 18.1 Гц), 2.83 д.д (1H, H^{3B} , $^3J_{3B,3a}$ 10.1, $^2J_{3B,3A}$ 18.1 Гц), 3.60 м (1H, H^{3a}), 5.55 д (1H, H^{6a} , $^3J_{6a,3a}$ 6.5 Гц), 5.78 д (1H, H^5 , $^3J_{5,4}$ 5.4 Гц), 6.42 д.д (1H, H^4 , $^3J_{4,3a}$ 2.2, $^3J_{4,5}$ 5.4 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 21.30 (Me), 21.50 (Me), 33.39 (C^3), 43.80 (C^{3a}), 82.27 (C^{6a}), 131.25 (C^1), 132.52 (C^4), 133.48 (C^5), 136.94 (C^6), 177.18 (C^2). Найдено, %: C 73.29; H 7.19. $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2$. Вычислено, %: C 73.15; H 7.37 [237, 238].



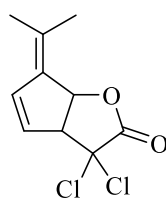
4-(1-Метилэтилиден)-7-хлорбицикло[3.2.0]гепт-2-ен-6-он 62. Желтое маслообразное вещество, R_f 0.30 (петролейный эфир–этилацетат, 9:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1790 (C=O), 1638 (C=C), 815 (C-Cl).

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.82 с (3H, Me), 1.84 с (3H, Me), 4.00 д.д.д (1H, H^1 , $^3J_{1,2}$ 1.3, $^3J_{1,7}$ 7.0, $^3J_{1,5}$ 8.8 Гц), 4.40 д.д (1H, H^7 , $^4J_{7,5}$ 3.1, $^3J_{7,1}$ 7.0 Гц), 5.05 д.д (1H, H^5 , $^4J_{5,7}$ 3.1, $^3J_{5,1}$ 8.8 Гц), 5.94 д.д (1H, H^2 , $^3J_{2,1}$ 1.3, $^3J_{2,3}$ 5.4 Гц), 6.60 д (1H, H^3 , $^3J_{3,2}$ 5.4 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 20.95 (Me), 22.08 (Me), 44.55 (C^5), 63.38 (C^1), 64.68 (C^7), 127.88 (C^1), 130.13 (C^3), 135.33 (C^4), 136.08 (C^2), 202.31 (C^6). Найдено, %: C 65.61; H 6.18; Cl 19.59. $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{ClO}$. Вычислено, %: C 65.76; H 6.07; Cl 19.41 [238].



3,3-Дихлор-6-(1-Метилэтилиден)-3,3а,6,6а-тетрагидро-2H-циклопента[b]фуран-2-он 63. R_f 0.76 (петролейный эфир–этилацетат, 7:3). ИК спектр, ν , cm^{-1} :

1789 (C=O), 1643 (C=C). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.83 с (3H, Me), 1.93 с (3H, Me), 4.14 м (1H, H^{3a}), 5.65 д (1H, H^{6a} , $^3J_{6a,3a}$ 5.5 Гц), 5.88 д (1H, H^5 , $^3J_{5,4}$ 5.6 Гц), 6.52 д (1H, H^4 , $^3J_{4,5}$ 5.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 21.34 (Me), 21.43 (Me), 61.42 (C^{3a}), 79.75 (C^3), 79.89 (C^{6a}), 127.64 (C^5), 133.73 (C^4), 134.79 (C^1), 136.33 (C^6), 167.87 (C^2). Найдено,



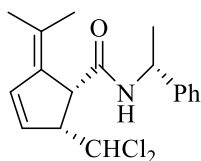
%, С 51.39; Н 4.19; Cl 30.14. C₁₀H₁₀Cl₂O₂. Вычислено, %: С 51.53; Н 4.32; Cl 30.42 [202].

Синтез карбоксамидов 65а,б. К раствору 5.42 г (25.0 ммоль) циклоаддукта (\pm)-**1** в 140 мл безводного бензола при комнатной температуре в атмосфере аргона при перемешивании по каплям добавляли раствор 8.9 мл (70.0 ммоль) (+)- α -метилбензиламина в 50 мл безводного бензола, перемешивали 7 ч. Выпавший осадок отфильтровывали, промывали холодным петролейным эфиром и получили 0.59 г изомера **65а**. Маточный раствор концентрировали, промывали холодным петролейным эфиром и получили 7.26 г смеси соединений **65а,б**. Общий выход 7.85 г (93%). R_f 0.30 (петролейный эфир-этилацетат, 4:1) [241].

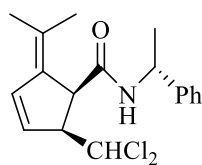
(1R,2R)-2-Дихлорметил-5-(1-метилэтилиден)-N-[(1R)-1-фенилэтил]-циклопент-3-ен-1-карбоксамид 65а. Бесцветные кристаллы, т.пл. 181-182 °С, $[\alpha]_D^{20} +201.3^\circ$ (с 0.97, CH₂Cl₂), R_f 0.30 (петролейный эфир-этилацетат, 4:1). ИК

спектр, ν , см⁻¹: 3324 (NH), 1633 (C=O), 1544, 1452 (C=C), 1377, 744, 692. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.45 д (3H, C^{1''}-Me, ³J_{Me,1''} 6.8 Гц), 1.57 с (3H, Me), 1.81 с (3H, Me), 3.74 д (1H, H¹, ³J_{1,2} 8.2 Гц), 3.87 д (1H, H², ³J_{2,1} 8.2 Гц), 5.09 кв (1H, H^{1''}, ³J_{1'',Me} 6.8 Гц), 6.03 д (1H, NH, ³J_{NH,1''} 7.1 Гц), 6.10 д (1H, H^{1'''}, ³J_{1''',2} 5.1 Гц), 6.31 д (1H, H⁴, ³J_{4,3} 5.7 Гц), 6.62 д.д (1H, H³, ³J_{3,2} 2.6, ³J_{3,4} 5.7 Гц), 7.27-7.37 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 20.99 (C^{1''}-Me), 21.22 (Me), 21.72 (Me), 48.98 (C^{1''}), 51.15 (C¹), 59.35 (C²), 73.24 (C^{1'''}), 126.25 (C^m), 126.39 (C^{1'}), 127.46 (C^o), 128.61 (Cⁿ), 131.73 (C⁴), 133.50 (C³), 137.51 (C⁵), 142.35 (C^u), 168.59 (C=O). Найдено, %: С 63.98; Н 6.15; Cl 20.88; N 4.09. C₁₈H₂₁Cl₂NO. Вычислено, %: С 63.91; Н 6.26; Cl 20.96; N 4.14 [241].

(1S,2S)-2-Дихлорметил-5-(1-метилэтилиден)-N-[(1R)-1-фенилэтил]-циклопент-3-ен-1-карбоксамид 65б. Спектральные характеристики изомера **65б** получены из спектров смеси изомеров **65а** и **65б** с учетом спектральных данных индивидуального изомера **65а**. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.50 д (3H, C^{1''}-Me, ³J_{Me,1''} 6.7 Гц), 1.62 с (3H, Me), 1.69 с (3H, Me), 3.72 д (1H, H¹, ³J_{1,2} 8.3 Гц), 3.86 уш.с (1H, H²), 5.10 кв (1H, H^{1''}, ³J_{1'',Me} 6.7 Гц), 6.05 м (1H, NH), 6.11 д (1H, H^{1'''}, ³J_{1''',2} 5.0 Гц), 6.23 д (1H, H⁴, ³J_{4,3} 5.3 Гц), 6.62 д.д (1H, H³, ³J_{3,2} 2.4, ³J_{3,4} 5.3 Гц), 7.20-7.50



м (5H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 21.07 ($\text{C}^{1''}$ -Me), 21.23 (Me), 21.69 (Me),



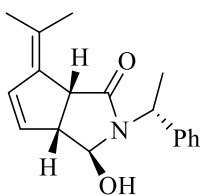
48.96 ($\text{C}^{1''}$), 51.20 (C^1), 59.60 (C^2), 73.22 ($\text{C}^{1'''}$), 126.95 ($\text{C}^{1'}$), 127.53 (C^m), 128.60 (C^o), 129.11 (C^n), 131.70 (C^4), 133.47 (C^3), 137.66 (C^5), 142.39 (C^u), 168.67 ($\text{C}=\text{O}$) [241].

Гидролиз амидов 65а,б. а. К раствору 0.30 г (0.89 ммоль) смеси амидов **65а,б** в 12 мл ацетонитрила при перемешивании добавляли раствор 0.14 г (0.89 ммоль) ВаО в 4 мл воды. Реакционную смесь перемешивали при кипячении 5 ч, разбавляли этилацетатом, промывали 10%-ным раствором НСl (рН 7), насыщенным раствором NaCl, сушили Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный остаток хроматографировали на колонке с SiO_2 (CH_2Cl_2 -MeOH, 150:1). Выход лактамов 0.14 г (50%) **66а,б**, смесь двух диастереомеров в соотношении 55:45 (ВЭЖХ) [241].

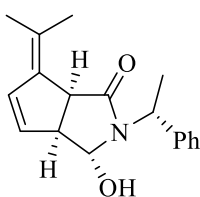
б. К раствору 0.72 г (2.13 ммоль) смеси амидов **65а,б** в 55 мл ацетонитрила при 60 °С при перемешивании добавляли раствор 0.54 г (6.40 ммоль) NaHCO_3 в 5 мл воды, перемешивали при кипячении 30 мин (до прекращения выделения газа), затем в два приёма с промежутком 30 мин добавляли раствор 0.90 г (10.71 ммоль) NaHCO_3 в 8 мл воды и кипятили 2 ч. Реакционную массу разбавляли этилацетатом, промывали 10%-ным раствором НСl (рН 7), насыщенным раствором NaCl, сушили Na_2SO_4 и концентрировали. Флеш-хроматографированием остатка на колонке с SiO_2 (CH_2Cl_2 -MeOH, 150:1) получили 0.53 г смеси лактамов **66а,б**. Выход 87%, конверсия 82%, согласно ВЭЖХ, соотношение диастереомеров (-)-**66а** и (+)-**66б** составляет 55:45. Диастереомеры (-)-**66а** и (+)-**66б** выделяли в индивидуальном виде с помощью колоночной хроматографии на SiO_2 (петролейный эфир-этилацетат, 30:1→4:1) [241].

(3aR,6aR)-3-Гидрокси-6-(1-метилэтилиден)-2-[(1R)-1-фенилэтил]-3,3a,6,6a-тетрагидроциклопента[с]пиррол-1(2H)-он (-)-66а. Бесцветные кристаллы, т.пл. 106-107 °С, R_f 0.33 (петролейный эфир-этилацетат, 8:2, двойное элюирование), $[\alpha]_D^{20} -75.1^\circ$ (с 1.0, CHCl_3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3402 (ОН), 1668 ($\text{C}=\text{O}$), 1656 ($\text{C}=\text{C}$), 1480, 1375, 1280, 1082, 810, 758. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ ,

м.д.: 1.51 д (3H, C^{1''}-Me, ³J_{Me,1''} 7.1 Гц), 1.82 с (3H, C^{1'}-Me), 2.03 с (3H, C²H₃), 2.23 уш.с (1H, OH), 3.26 д.д.д (1H, H^{3a}, ³J_{3a,5} 2.1, ³J_{3a,4} 2.3, ³J_{3a,6a} 6.8 Гц), 3.88 д (1H, H^{6a}, ³J_{6a,3a} 6.8 Гц), 5.14 д (1H, H³, ³J_{3,OH} 4.1 Гц), 5.29 кв (1H, H^{1''}, ³J_{1'',Me} 7.1 Гц), 5.78 д.д (1H, H⁵, ⁴J_{5,3a} 2.1, ³J_{5,4} 5.6 Гц), 6.38 д.д (1H, H⁴, ³J_{4,3a} 2.3, ³J_{4,5} 5.6 Гц), 7.26-7.44 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 17.05 (C^{1''}-Me), 21.31 (Me), 22.62 (Me), 46.90 (C^{6a}), 49.95 (C^{1''}), 52.85 (C^{3a}), 83.84 (C³), 127.34 (C^o), 127.84 (Cⁿ), 128.51 (C^{l'}), 128.89 (C^m), 130.63 (C⁵), 133.01 (C⁴), 135.63 (C⁶), 141.44 (C^u), 174.82 (C^l). Масс-спектр, *m/z* (I_{отн}, %): 265 (100) [M-H]⁺, 250 (61) [M-Me]⁺, 188 (9) [M-Ph]⁺, 161 (15), 146 (46), 145 (23), 105 (37). Найдено, %: С 76.32; Н 7.44; N 4.98. C₁₈H₂₁NO₂. Вычислено, %: С 76.29; Н 7.47; N 4.94 [241].

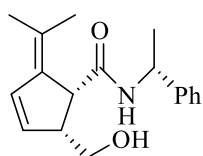


(3a*S*,6a*S*)-3-Гидрокси-6-(1-метилэтилиден)-2-[(1*R*)-1-фенилэтил]-3,3a,6,6a-тетрагидроциклопента[с]пиррол-1(2*H*)-он (+)-666. Бесцветные кристаллы, т.пл. 106-107 °С, R_f 0.20 (петролейный эфир–этилацетат, 8:2, двойное элюирование), [α]_D²⁰ +87.0° (с 1.0, CHCl₃). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3402, 1710, 1668, 1656, 1480, 1375, 1280, 1082, 810, 758. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.68 д (3H, C^{1''}-Me, ³J_{Me,1''} 7.1 Гц), 1.84 с (3H, C^{1'}-Me), 2.06 с (3H, C²H₃), 2.33 уш.м (1H, OH), 3.25 д.д.д (1H, H^{3a}, ³J_{3a,5} 2.1, ³J_{3a,4} 2.3, ³J_{3a,6a} 6.7 Гц), 3.94 д (1H, H^{6a}, ³J_{6a,3a} 6.7 Гц), 4.64 д (1H, H³, ³J_{3,OH} 7.3 Гц), 5.30 кв (1H, H^{1''}, ³J_{1'',Me} 7.1 Гц), 5.60 д.д (1H, H⁵, ⁴J_{5,3a} 2.1, ³J_{5,4} 6.7 Гц), 6.36 д.д (1H, H⁴, ³J_{4,3a} 2.3, ³J_{4,5} 6.7 Гц), 7.22-7.35 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 18.71 (C^{1''}-Me), 21.30 (Me), 22.59 (Me), 46.98 (C^{6a}), 50.22 (C^{1''}), 53.67 (C^{3a}), 84.38 (C³), 127.39 (C^o), 127.45 (Cⁿ), 128.26 (C^{l'}), 128.44 (C^m), 130.81 (C⁵), 132.60 (C⁴), 135.63 (C⁶), 139.82 (C^u), 174.84 (C^l). Масс-спектр, *m/z* (I_{отн}, %): 265 [(M-H)⁺] (100), 250 [(M-Me)⁺] (61), 188 [(M-Ph)⁺] (9), 161 (15), 146 (46), 145 (23), 105 (37). Найдено, %: С 76.32; Н 7.44; N 4.98. C₁₈H₂₁NO₂. Вычислено, %: С 76.29; Н 7.47; N 4.94 [241].



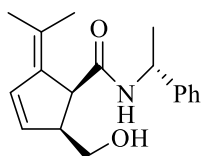
(1*R*,2*R*)-2-Гидроксиметил-5-(1-метилэтилиден)-*N*-[(1*R*)-1-фенилэтил]-циклопент-3-ен-1-карбоксамид (-)-67a. К раствору 0.18 г (0.64 ммоль) лактама (-)-66a в 18 мл смеси диоксан–вода (12:1) при 65 °С порциями (в четыре приёма)

при перемешивании добавляли раствор 0.68 г (17.28 ммоль) NaBH_4 в 8 мл воды и кипятили 5 ч. Реакционную массу разбавляли этилацетатом, промывали 10%-ным раствором HCl (pH 7), насыщенным раствором NaCl , сушили Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный остаток хроматографировали на колонке с SiO_2 (петролейный эфир–этилацетат, 9:1). Выход 0.13 г (75%), конверсия 93%. Бесцветные кристаллы, т.пл. 159–161 °С, R_f 0.40 (петролейный эфир–этилацетат, 1:1, двойное элюирование), $[\alpha]_D^{20}$ -328.6° (c 1.0, CHCl_3). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3251,



3244, 1715, 1633, 1544, 1454, 1377, 743, 790. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.46 д (3H, $\text{C}^{1''}$ -Me, $^3J_{\text{Me},1''}$ 7.0 Гц), 1.72 с (3H, $\text{C}^{1'}$ -Me), 1.87 с (3H, C^2H_3), 3.33 д (1H, H^l , $^3J_{l,2}$ 9.8 Гц), 3.48 м (1H, H^2), 3.62 д.т (1H, $\text{H}^{1''A}$, $^3J_{1''A,2}$ 3.3, $^2J_{1''A,1''B}$ 10.8 Гц), 3.88 д (1H, OH, J 8.8 Гц), 3.95 д (1H, $\text{H}^{1''B}$, $^2J_{1''A,1''B}$ 10.1 Гц), 5.19 кв (1H, $\text{C}^{1''}\text{H}$, $^3J_{1''\text{Me}}$ 7.2 Гц), 5.72 д (1H, H^4 , $^3J_{4,3}$ 5.4 Гц), 6.34 д (1H, NH, J 8.0 Гц), 6.44 д.д (1H, H^3 , $^3J_{3,2}$ 2.6, $^3J_{3,4}$ 5.4 Гц), 7.22-7.35 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 21.10 ($\text{C}^{1''}$ -Me), 21.62 (Me), 21.62 (Me), 48.49 (C^2), 51.27 ($\text{C}^{1''}$), 52.70 (C^l), 63.14 ($\text{C}^{1''}$), 125.98 (C^4 , C^l), 127.37 (C^n), 127.45 (C^m), 128.69 (C^o), 131.25 (C^4), 134.97 (C^3), 138.65 (C^5), 142.67 (C^u), 172.01 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 267 [$(\text{M}-\text{H})^+$] (100), 163 (25), 148 (18), 119 (62), 105 (82), 91 (26). Найдено, %: C 75.80; H 8.09; N 4.95. $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_2$. Вычислено, %: C 75.76; H 8.12; N 4.91 [241].

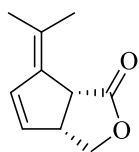
(1S,2S)-2-Гидроксиметил-5-(1-метилэтилиден)-N-[(1R)-1-фенилэтил]-циклопент-3-ен-1-карбоксамид (+)-676. Из 0.30 г (1.06 ммоль) лактама (+)-666 получили 0.17 г (70%) спирта (+)-676 (конверсия 89%) по описанной выше для амида (-)-67а методике. Бесцветные кристаллы, т.пл. 159–161 °С, R_f 0.35 (петролейный эфир–этилацетат, 1:1, двойное элюирование), $[\alpha]_D^{20}$ $+207.1$ (c 1.0,



CHCl_3). ИК спектр, см^{-1} : 3251, 3244, 1705, 1633, 1544, 1454, 1377, 743, 790. Спектр ЯМР ^1H , (CDCl_3) δ , м.д.: 1.46 д (3H, $\text{C}^{1''}$ -Me, $^3J_{\text{Me},1''}$ 7.0 Гц), 1.51 с (3H, $\text{C}^{1'}$ -Me), 1.79 с (3H, C^2H_3), 3.49-3.62 м (2H, $\text{H}^{1''}$), 3.74 д (1H, H^l , $^3J_{l,2}$ 9.8 Гц), 3.84 д (1H, OH, J 7.8 Гц), 4.02 д (1H, H^2 , $^3J_{2,1}$ 9.8 Гц), 5.18 кв (1H, $\text{H}^{1''}$, $^3J_{1''\text{Me}}$ 7.2 Гц), 5.69 д (1H, H^4 , $^3J_{4,3}$ 5.7 Гц), 6.27 д (1H, NH, J 7.5 Гц), 6.46 д.д (1H, H^3 , $^3J_{3,2}$ 2.1, $^3J_{3,4}$ 5.7 Гц), 7.24-7.37 м (5H, Ph). Спектр

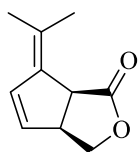
ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 20.99 ($\text{C}^{\text{I''}}$ -Me), 21.41 (Me), 21.57 (Me), 48.67 (C^2), 51.28 ($\text{C}^{\text{I''}}$), 52.68 (C^{I}), 63.37 ($\text{C}^{\text{I'''}}$), 126.01 (C^{n}), 127.54 (C^4 , C^{I}), 128.71 (C^{m}), 131.34 (C^{o}), 134.84 (C^3), 138.42 (C^5), 142.72 (C^{u}), 172.00 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: С 75.80; Н 8.09; N 4.95. $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_2$. Вычислено, %: С 75.76; Н 8.12; N 4.91 [241].

(3aR,6aR)-6-(1-Метилэтилиден)-3,3a,6,6a-тетрагидро-1H-циклопента[c]-фуран-1-он (-)-68a. К раствору 0.31 г (1.09 ммоль) спирта (-)-**67a** в 5 мл ТГФ при перемешивании добавляли по каплям 4.5 мл 1 н. раствора H_2SO_4 и перемешивали при кипячении 1 ч. Реакционную массу добавляли 100 мл этилацетата, промывали насыщенными растворами NaHCO_3 (рН 5), NaCl , сушили Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный остаток хроматографировали на колонке с SiO_2 (петролейный эфир–этилацетат, 9:1). Выход 0.16 г (89%). Бесцветные кристаллы,



т.пл. 79–81 °С, R_f 0.60 (петролейный эфир–этилацетат, 1:1, двойное элюирование), $[\alpha]_D^{20}$ -309.2° (c 1.0, CHCl_3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1753 ($\text{C}=\text{O}$), 1462, 1377, 1168, 991, 800. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.83 с (3H, Me), 1.99 с (3H, Me), 3.70–3.79 м (2H, H^{3a} , H^{6a}), 4.21 д.д (1H, H^{3A} , $^3J_{3A,3a}$ 1.8, $^2J_{3A,3B}$ 9.1 Гц), 4.44 д.д (1H, H^{3B} , $^3J_{3B,3a}$ 7.1, $^2J_{3B,3A}$ 9.1 Гц), 5.81 д (1H, H^4 , $^3J_{4,5}$ 5.6 Гц), 6.42 д.д (1H, H^5 , $^4J_{5,6a}$ 1.7, $^3J_{5,4}$ 5.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 22.19 (Me), 22.33 (Me), 45.01 (C^{6a}), 45.74 (C^{3a}), 70.95 (C^3), 129.10 (C^6), 132.42 (C^4), 132.69 (C^5), 134.66 (C^{I}), 177.45 (C^{I}). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 164 [(M–H) $^+$] (78), 149 (13), 119 (100), 105 (95), 91 (75). Найдено, %: С 73.19; Н 7.33. $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{O}_2$. Вычислено, %: С 73.15; Н 7.37 [241].

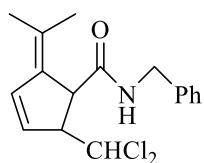
(3aS,6aS)-6-(1-Метилэтилиден)-3,3a,6,6a-тетрагидро-1H-циклопента[c]-фуран-1-он (+)-68b. По выше описанной для соединения (-)-**68a** методике из 0.30 г (1.09 ммоль) спирта (+)-**67b** получили 0.16 г (88%) лактона (+)-**68b**. Бесцветные



кристаллы, т.пл. 79–81 °С, R_f 0.58 (петролейный эфир–этилацетат, 1:1, двойное элюирование), $[\alpha]_D^{20}$ $+375.6^\circ$ (c 1.0, CHCl_3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1753 ($\text{C}=\text{O}$), 1462, 1377, 1168, 991, 800. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.84 с (3H, Me), 2.01 с (3H, Me), 3.71–3.80 м (2H, H^{3a} , H^{6a}), 4.23 д.д (1H, H^{3A} , $^3J_{3A,3a}$ 1.8, $^2J_{3A,3B}$ 9.3 Гц), 4.43 д.д (1H, H^{3B} , $^3J_{3B,3a}$ 7.2, $^2J_{3B,3A}$ 9.3 Гц), 5.82 д (1H, H^4 , $^3J_{4,5}$ 5.6 Гц), 6.43 д.д (1H, H^5 , $^3J_{5,6a}$ 1.7, $^3J_{5,4}$ 5.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C

(CDCl₃), δ , м.д.: 21.20 (Me), 22.35 (Me), 45.02 (C^{6a}), 45.74 (C^{3a}), 70.95 (C³), 129.07 (C⁶), 132.42 (C⁴), 132.72 (C⁵), 134.67 (C^{1'}), 177.45 (C¹). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 164 [(M-H)⁺] (78), 149 (13), 119 (100), 105 (95), 91 (75). Найдено, %: С 73.19; Н 7.33. C₁₀H₁₂O₂. Вычислено, %: С 73.15; Н 7.37 [241].

***N*-Бензил-2-дихлорметил-5-(1-метилэтилиден)циклопент-3-ен-1-карбоксамид (\pm)-69.** К раствору 0.33 г (1.52 ммоль) рацемического аддукта (\pm)-1 в 7 мл безводного бензола при комнатной температуре в атмосфере аргона при перемешивании по каплям добавляли раствор 0.75 мл (3.32 ммоль) бензиламина в 4 мл безводного бензола. Реакционную смесь перемешивали 5 ч, выпавший осадок отфильтровывали, промывали холодным пентаном. Выход 0.43 г (87%). Бесцветные кристаллы, т.пл. 138–140 °С, R_f 0.49 (петролейный эфир–этилацетат, 4:1, двойное элюирование). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3324, 1695, 1645, 1620, 1551, 749,

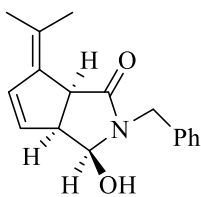


710. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.62 с (3H, C^{1'}-Me), 1.75 с (3H, C^{2'}H₃), 3.73 м (1H, H^{1'}), 3.82 м (1H, H²), 4.21 д.д (1H, H^{1''A}, ³J_{1''A,NH} 3.8, ²J_{1''A,1''B} 14.8 Гц), 4.47 д.д (1H, H^{1''B}, ³J_{1''B,NH} 5.3, ²J_{1''B,1''A} 14.8 Гц), 6.03 д (1H, H^{1'''}, ³J_{1'''2} 5.1 Гц), 6.20 д (1H, H⁴, ³J_{4,3} 6.0 Гц), 6.42 м (1H, NH), 6.56 д.д (1H, H³, ³J_{3,2} 1.6, ³J_{3,4} 6.0 Гц), 7.19-7.34 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 20.62 (2Me), 43.23 (C^{1''}), 50.40 (C¹), 59.69 (C²), 73.93 (C^{1'''}), 126.40 (C^{1'}), 126.72 (Cⁿ), 127.54 (C^o), 128.35 (C^m), 131.72 (C⁴), 133.53 (C³), 137.24 (C⁵), 137.44 (C^u), 170.52 (C=O). Найдено, %: С 63.03; Н 5.87; Cl 21.93; N 4.27. C₁₇H₁₉Cl₂NO. Вычислено, %: С 62.97; Н 5.91; Cl 21.87; N 4.32 [241].

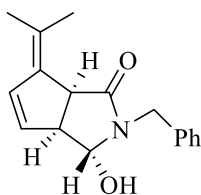
Гидролиз амида (\pm)-69. К раствору 0.40 г (1.23 ммоль) амида (\pm)-69 в 30 мл ацетонитрила при 60 °С в три приема с промежутком 30 мин при перемешивании добавляли раствор 1.03 г (4.29 ммоль) NaHCO₃ в 12 мл воды и кипятили 2 ч. Реакционную массу разбавляли CHCl₃, промывали 10%-ным раствором HCl (pH 7), продукты реакции экстрагировали CHCl₃ (3×50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором NaCl, сушили Na₂SO₄ и концентрировали. Флеш-хроматографированием остатка на колонке с SiO₂ (CH₂Cl₂–MeOH, 150:1) получили 0.23 г смеси диастереомеров **70а,б**. Выход 82%, конверсия 85%, согласно ЯМР ¹H, соотношение диастереомеров **70а** и **70б**

1:4. Диастереомеры **70a** и **70b** выделяли в индивидуальном виде с помощью колоночной хроматографии на SiO₂ (петролейный эфир–этилацетат, 30:1→4:1) [241].

(3*S,3*aS**,6*aS**)-2-Бензил-3-гидрокси-6-(1-метилэтилиден)-3,3*a*,6,6*a*-тетрагидроциклопента[с]пиррол-1(2*H*)-он **70a**.** Бесцветные кристаллы, т.пл. 111-113 °С, R_f 0.24 (петролейный эфир–этилацетат, 8:2, тройное элюирование). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3400 (ОН), 1663, 1665, 1480, 1377, 1278, 1080, 809. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.85 с (3H, C²H₃), 1.95 д (1H, ОН, ²J_{ОН,3} 11.6 Гц), 2.08 с (3H, C^{1'}-Me), 3.71-3.79 м (2H, H^{3*a*}, H^{6*a*}), 4.10 д (1H, H^{1''*A*}, ²J_{1''*A*,1''*B*} 14.6 Гц), 4.82 д (1H, H^{1''*B*}, ²J_{1''*B*,1''*A*} 14.6 Гц), 5.08 д.д (1H, H³, ³J_{3,3*a*} 7.0, ²J_{3,ОН} 11.6 Гц), 5.81 д.д (1H, H⁴, ⁴J_{4,6*a*} 1.7, ³J_{4,5} 5.6 Гц), 6.58 д.д (1H, H⁵, ³J_{5,3*a*} 1.9, ³J_{5,4} 5.6 Гц), 7.28-7.35 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 21.47 (Me), 22.79 (Me), 43.19 (C^{1''}), 47.76 (C^{6*a*}), 48.10 (C^{3*a*}), 81.95 (C³), 127.50 (C⁵), 127.61 (C^{*n*}), 128.59 (C^{*m*}, C^{*o*}), 129.72 (C^{1'}), 135.48 (C⁴), 136.01 (C^{*u*}), 136.49 (C⁶), 172.70 (C¹). Найдено, %: С 75.85; Н 7.07; N 5.25. C₁₇H₁₉NO₂. Вычислено, %: С 75.81; Н 7.11; N 5.20 [241].

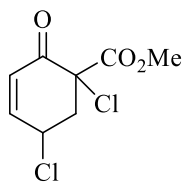


(3*R,3*aS**,6*aS**)-2-Бензил-3-гидрокси-6-(1-метилэтилиден)-3,3*a*,6,6*a*-тетрагидроциклопента[с]пиррол-1(2*H*)-он **70b**.** Бесцветные кристаллы, т.пл. 123-124 °С, R_f 0.15 (петролейный эфир–этилацетат, 8:2, тройное элюирование). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3400 (ОН), 1663, 1665, 1480, 1377, 1278, 1080, 809. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.63 с (3H, C^{1'}-Me), 1.85 с (3H, C²H₃), 2.68 д (1H, ОН, ²J_{ОН,3} 5.5 Гц), 3.37 д.д.д (1H, H^{6*a*}, ⁴J_{6*a*,5} 2.1, ⁴J_{6*a*,4} 2.2, ³J_{6*a*,3*a*} 7.0 Гц), 3.95 д (1H, H^{3*a*}, ³J_{3*a*,6*a*} 7.0 Гц), 4.26 д (1H, H^{1''*A*}, ²J_{1''*A*,1''*B*} 15.1 Гц), 4.81 д (1H, H^{1''*B*}, ²J_{1''*B*,1''*A*} 15.1 Гц), 4.83 д (1H, H³, ³J_{3,ОН} 5.5 Гц), 5.75 д.д (1H, H⁴, ⁴J_{4,6*a*} 2.2, ³J_{4,5} 5.6 Гц), 6.41 д.д (1H, H⁵, ⁴J_{5,6*a*} 2.1, ³J_{5,4} 5.6 Гц), 7.17-7.32 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 21.17 (Me), 22.46 (Me), 42.98 (C^{1''}), 46.72 (C^{6*a*}), 52.76 (C^{3*a*}), 84.61 (C³), 127.15 (C⁵), 127.45 (C^{*m*}), 128.13 (C^{1'}), 128.38 (C^{*o*}), 131.02 (C^{*n*}), 132.31 (C⁴), 135.42 (C^{*u*}), 136.14 (C⁶), 175.09 (C¹). Найдено, %: С 75.85; Н 7.07; N 5.25. C₁₇H₁₉NO₂. Вычислено, %: С 75.81; Н 7.11; N 5.20 [241].

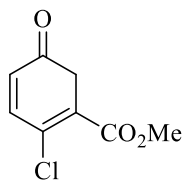


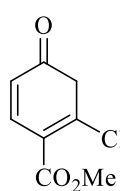
Реакция бицикла (\pm)-1 с озоном. Через раствор 0.20 г (0.92 ммоль) бицикла (\pm)-1 в смеси 10 мл циклогексана и 1 мл MeOH при 5 °C барботировали смесь O₃/O₂ (производительность озонатора 45 ммоль/ч) до полной конверсии исходного соединения (147 с, 1.84 ммоль (2 экв) O₃). По окончании реакции смесь продували аргоном, добавляли 0.7 мл Me₂S, оставляли на ночь. Затем реакционную смесь концентрировали на роторном испарителе и остаток хроматографировали на колонке с SiO₂ (петролейный эфир-этилацетат, 95:5). Получили 0.064 г (32%) циклогексенона **72** и 0.010 г (6%) смеси соединений **73** и **74** в соотношении 3:1, 0.013 г (5%) пероксида **75** [245, 246].

Метил-1,5-дихлор-2-оксоциклогекс-3-ен-1-карбоксилат 72. R_f 0.26 (петролейный эфир-этилацетат, 7:3). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1747 (C=O), 1714 (C=O), 1267 (C-O), 833 (C-Cl). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 2.42 д.д. (1H, H^{6A}, ³J_{6A,5} 2.9, ²J_{6A,6B} 18.7 Гц), 2.63 д.д. (1H, H^{6B}, ³J_{6B,5} 6.8, ²J_{6B,6A} 18.7 Гц), 3.93 с (3H, OMe), 4.07 м (1H, H⁵), 6.40 д.д. (1H, H³, ⁴J_{3,5} 2.1, ³J_{3,4} 5.8 Гц), 7.65 д.д. (1H, H⁴, ³J_{4,5} 2.3, ³J_{4,3} 5.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 38.15 (C⁶), 53.15 (OMe), 54.53 (C⁵), 84.07 (C¹), 137.65 (C³), 159.69 (C⁴), 165.58 (CO₂), 205.96 (C²). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 222 (9.2) [M]⁺, 187 (100) [M-Cl]⁺. Найдено, %: C 43.12; H 3.54; Cl 31.88. C₈H₈Cl₂O₃. Вычислено, %: C 43.08; H 3.62; Cl 31.79 [245, 246].



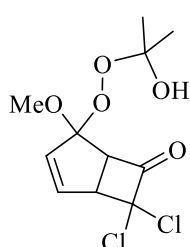
Метил-5-оксо-2-хлорциклогекса-1,3-диен-1-карбоксилат 73. R_f 0.33 (петролейный эфир-этилацетат, 7:3). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1734 (C=O), 1710 (C=O), 1604 (C=C), 1033 (C-O). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 3.45 с (2H, H⁶), 3.89 с (3H, OMe), 6.63 д (1H, H⁴, ³J_{4,3} 5.7 Гц), 8.25 д (1H, H³, ³J_{3,4} 5.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 40.95 (C⁶), 53.57 (OMe), 119.34 (C²), 139.64 (C⁴), 146.43 (C¹), 153.88 (C³), 162.46 (CO₂), 203.94 (CO). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 186 (100) [M]⁺, 158 (59) [M-CO]⁺, 151 (18.5) [M-Cl]⁺, 143 (62) [M-MeCO]⁺, 127 (30) [M-CO₂Me]⁺. Найдено, %: C 51.53; H 3.74; Cl 18.98. C₈H₇Cl₂O₃. Вычислено, %: C 51.50; H 3.78; Cl 19.00 [246].



Метил-4-оксо-2-хлорциклогекса-1,5-диен-1-карбоксилат 74. R_f 0.33

(петролейный эфир-этилацетат, 7:3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 3.18 с (2H, H^3), 3.91 с (3H, OMe), 6.55 д (1H, H^5 , $^3J_{5,6}$ 5.7 Гц), 8.72 д (1H, H^6 , $^3J_{6,5}$ 5.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 40.69 (C^3), 53.11 (OMe), 117.66 (C^2), 139.47 (C^6), 147.93 (C^1), 153.03 (C^5), 161.88 (CO_2), 201.74 (CO) [246].

7,7-Дихлор-4-[(1-гидрокси-1-метилэтил)перокси]-4-метоксибицикло-[3.2.0]гепт-2-ен-6-он 75. R_f 0.19 (петролейный эфир-этилацетат, 7:3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3435 (OH), 1805 (C=O), 1091 (C-O). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.06 с



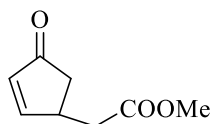
(3H, Me), 1.20 с (3H, Me), 3.24 с (3H, OMe), 3.88 д.д (1H, H^5 , $^3J_{5,1}$ 7.3, $^3J_{5,3}$ 1.3 Гц), 4.32 д.д (1H, H^1 , $^3J_{1,2}$ 2.5, $^3J_{1,5}$ 7.3 Гц), 6.16 д.д (1H, H^3 , $^4J_{3,2}$ 5.7, $^3J_{3,5}$ 1.3 Гц), 6.22 д.д (1H, H^2 , $^3J_{2,3}$ 5.7, $^3J_{2,1}$ 2.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 23.34 (Me), 24.15 (Me), 51.20 (OMe), 56.96 (C^1), 61.99 (C^5), 74.93 (C^7), 86.63 (OC(Me) $_2$ OH), 98.67 (C^4), 132.87 (C^2), 136.22 (C^3), 194.85 (C^6). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 207 (17.9) [M^+], 171 (100) [$M^+ - \text{Cl}$], 143 (76) [$M^+ - \text{OMe} - \text{Cl}$]. Найдено, %: С 44.49; Н 4.70; Cl 23.90. $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С 44.46; Н 4.75; Cl 23.86 [246].

Озонолиз соединения 60. а) Через раствор 0.23 г (1.55 ммоль) бицикла **60** в 17 мл смеси циклогексан-МеОН (10:1) при 5°C пропускали озono-кислородную смесь (производительность озонатора 45 ммоль/ч) в течение 110 с (1.40 ммоль (0.9 экв.) O_3). Реакционную смесь продували аргоном, температуру доводили до комнатной, добавляли 2 мл Me_2S и оставляли на ночь. Полученный после концентрирования раствора остаток хроматографировали на колонке с SiO_2 (гексан-этилацетат, 9:1). Получили 0.09 г (38%) эфира **32** и 0.02 г (7%) кетодиальдегида **88** [238].

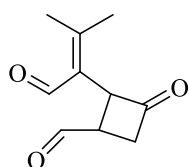
б) Через раствор 0.16 г (1.08 ммоль) енона **60** в 12 мл CH_2Cl_2 -МеОН (10:1) при -60 °C пропускали озono-кислородную смесь (производительность озонатора 45 ммоль/ч) в течение 80 с (1.00 ммоль (0.93 экв.) O_3). Реакционную смесь продували аргоном, при -60 °C добавляли 2 мл Me_2S и оставляли на ночь при комнатной температуре. Полученный после концентрирования раствора остаток

хроматографировали на колонке с SiO₂ (CH₂Cl₂–MeOH, 60:1). Получили 0.05 г (29%) эфира **32** и 0.035 г (18%) кетодиаляльдегида **88** [238].

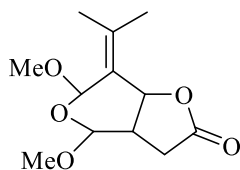
Метил (4-оксоциклопент-2-ен-1-ил) ацетат 32. Желтое маслообразное вещество, R_f 0.53 (гексан–этилацетат, 1:1, двойное элюирование). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1734, 1716 (C=O), 1620 (C=C). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 2.05 д.д (1H, H^{5A}, ³J_{5A,1} 2.3, ²J_{5A,5B} 18.9 Гц), 2.45 д.д (1H, H^{2'A}, ³J_{2'A,1} 8.0, ²J_{2'A,2'B} 16.0 Гц), 2.65 д.д (1H, H^{5B}, ³J_{5B,1} 6.5, ²J_{5B,5A} 18.9 Гц), 2.70 д.д (1H, H^{2'B}, ³J_{2'B,1} 7.0, ²J_{2'A,2'B} 16.0 Гц), 3.35 д.д.д.т (1H, H¹, ³J_{1,5A} = ³J_{1,2} 2.3, ³J_{1,5B} 6.5, ³J_{1,2'B} 7.0, ³J_{1,2'A} 8.0 Гц), 3.69 с (3H, OMe), 6.20 д.д (1H, H³, ³J_{3,2} 5.6 Гц), 7.60 д.д (1H, H², ³J_{2,1} 2.3, ³J_{2,3} 5.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 37.47 (C¹), 38.47 (C²), 40.64 (C⁵), 51.81 (OMe), 134.59 (C^{3'}), 166.19 (C⁴), 171.72 (C¹), 208.57 (C⁴). Найдено, %: С 62.44; Н 6.69. C₈H₁₀O₃. Вычислено, %: С 62.33; Н 6.54 [238].



2-(2-Метил-1-формилпроп-1-ен-1-ил)-3-оксоциклобутанкарбальдегид 88. Бесцветное маслообразное вещество, R_f 0.38 (CH₂Cl₂–MeOH, 20:1). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1734, 1717 (C=O). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 2.05 с (3H, Me), 2.26 с (3H, Me), 3.19 д.д.д (1H, H^{4A}, ³J_{4A,2} 2.2, ³J_{4A,1} 6.4, ²J_{4A,4B} 16.5 Гц), 3.40 д.д.д (1H, H¹, ³J_{1,4A} 6.4, ³J_{1,2} 7.0, ³J_{1,4B} 9.5 Гц), 3.54 д.д.д (1H, H^{4B}, ³J_{4B,2} 1.5, ³J_{4B,1} 9.5, ²J_{4B,4A} 16.5 Гц), 4.43 д (1H, H², ³J_{2,1} 7.0 Гц), 9.94 с (1H, CHO), 10.01 с (1H, CHO). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 20.54 (Me), 24.04 (Me), 41.50 (C²), 48.51 (C⁴), 58.04 (C¹), 133.29 (C^{1'}), 160.50 (C²), 189.40 (C^{1'}), 200.39 (C¹), 202.82 (C³). Найдено, %: С 66.44; Н 6.68. C₁₀H₁₂O₃. Вычислено, %: С 66.65; Н 6.71 [238].



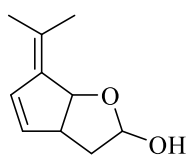
4,6-Диметокси-7-(1-метилэтилиден)тетрагидро-4H-фуоро[3,2-с]пиран-2(3H)-он 89. Через раствор 0.13 г (0.79 ммоль) лактона **61** в 16 мл смеси циклогексан–MeOH (10:1) при 5 °С пропускали смесь O₃/O₂ (производительность озонатора 45 ммоль/ч) в течение 55 с (0.70 ммоль (0.90 экв.) O₃). По окончании реакции реакцию смесь продували аргоном, температуру поднимали до комнатной, добавляли 2 мл Me₂S и оставляли на ночь. Полученный после концентрирования раствора остаток хроматографировали на колонке с SiO₂ (гексан–этилацетат, 9:1).



Выход 0.05 г (25%). Желтое маслообразное вещество, R_f 0.42 (гексан–этилацетат, 1:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1770 (C=O), 1140 (O-C-O). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.84 с (3H, Me), 1.91 с (3H, Me), 2.49 д.д.д (1H, H^{3a} , $^3J_{3a,7a}$ 6.0, $^3J_{3a,3B}$ 8.0, $^3J_{3a,4}$ 8.4 Гц), 2.60 д (1H, H^{3A} , $^2J_{3A,3B}$ 18.0 Гц), 2.73 д.д (1H, H^{3B} , $^3J_{3B,3a}$ 8.0, $^2J_{3B,3A}$ 18.0 Гц), 3.47 с (3H, OMe), 3.53 с (3H, OMe), 4.67 д (1H, H^4 , $^3J_{4,3a}$ 8.4 Гц), 5.35 д (1H, H^{7a} , $^3J_{7a,3a}$ 6.0 Гц), 5.45 с (1H, H^6). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 20.14 (Me), 20.47 (Me), 31.83 (C^3), 39.14 (C^{3a}), 54.81, 56.58 (OMe), 75.57 (C^{7a}), 95.17 (C^6), 97.85 (C^4), 120.60 (C^7), 144.12 (C^1), 175.47 (C^2). Найдено, %: C 59.61; H 7.65. $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_5$. Вычислено, %: C 59.49; H 7.49 [238].

6-(1-Метилэтилиден)-3,3а,6,6а-тетрагидро-2H-циклопента[b]фуран-2-ол

87. К раствору 1.30 г (7.90 ммоль) лактона **61** в 20 мл безводного CH_2Cl_2 при -78 °C в атмосфере аргона добавляли 1.85 мл (9.25 ммоль) 73%-ного раствора (*i*-Bu) $_2$ AlH в гексане. Реакционную смесь перемешивали при -78 °C 1 ч (ТСХ) и добавляли 5 мл насыщенного раствора NH_4Cl . По достижении комнатной



температуры в реакционную массу добавляли 7 мл 15%-ного раствора HCl, продукт реакции экстрагировали CH_2Cl_2 (3×60 мл), экстракт сушили Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток

хроматографировали на колонке с SiO_2 (петролейный эфир–этилацетат, 9:1). Получили 1.25 г (95%) лактола **87** в виде смеси двух изомеров в соотношении 2:1 (ЯМР ^1H). Бесцветные кристаллы, т.пл. $86-87$ °C, R_f 0.31 (петролейный эфир–этилацетат, 8:2, двойное элюирование). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3373 (OH), 1615 (C=C), 1024 (O-C-O). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3)*, δ , м.д.: 1.83 с (3H, Me), 1.91 с (3H, Me), [1.83 с (3H, Me), 1.95 с (3H, Me)], 2.11–2.25 м (2H, H^3), 2.81 уш.с (1H, OH), [2.53 д (1H, OH, OH, $^2J_{\text{OH},2}$ 7.5 Гц)], 3.50 м [3.44 м] (1H, H^{3a}), 5.28 д [5.16 д] (1H, H^2 , $^2J_{2,\text{OH}}$ 7.5 Гц), 5.59 д (1H, H^{6a} , $^3J_{6a,3a}$ 4.1 Гц) [5.45 д.д (1H, H^{6a} , $^3J_{6a,3a}$ 4.8, $^4J_{6a,2}$ 7.5 Гц)], 5.84 д [5.97 д] (1H, H^4 , $^3J_{4,5}$ 3.8 Гц), 6.25 д.д (1H, H^5 , $^4J_{5,3a}$ 1.8, $^3J_{5,4}$ 5.4 Гц) [6.36 д.д (1H, H^5 , $^4J_{5,3a}$ 2.1, $^3J_{5,4}$ 5.7 Гц)]. Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3)*, δ , м.д.: 21.16 [20.90] (Me), 21.01 (Me), 38.67 (C^3), 46.93 [47.33] (C^{3a}), 80.69 [82.05] (C^{6a}), 99.15 [99.73]

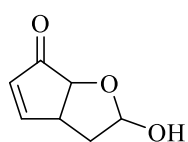
* В квадратных скобках указаны данные для минорного изомера

(C²), 128.79 [129.71] (C⁵), 129.22 [129.65] (C^{1'}), 135.43 (136.10) (C⁴), 138.58 [140.52] (C⁶). Найдено, %: С 72.36; Н 8.64. С₁₀Н₁₄О₂. Вычислено, %: С 72.26; Н 8.49 [247].

Озонолиз лактола 87. Через раствор 0.10 г (0.60 ммоль) лактола **87** в 16 мл смеси циклогексан–МеОН (10:1) при 5 °С пропускали озono-кислородную смесь (производительность озонатора 45 ммоль/ч) в течение 50 с (0.62 ммоль (1.03 экв.) О₃) (ТСХ). По окончании реакции реакцию смесь продували аргоном, температуру повышали до комнатной, добавляли 1.5 мл Me₂S и оставляли на ночь. Полученный после концентрирования раствора остаток хроматографировали на колонке с SiO₂ (гексан–этилацетат, 9:1). Получили 0.04 г (50%) кетолактола **90** в виде смеси двух изомеров в соотношении 1.3:1 (ЯМР ¹H), и 0.026 г (18%) диметоксилактола **91** в виде смеси двух изомеров в соотношении 3:1 (ЯМР ¹H).

2-Гидрокси-2,3,3а,6а-тетрагидро-6H-циклопента[b]фуран-6-он 90.

Бесцветное масло, R_f 0.27 (петролейный эфир–этилацетат, 1:1, двойное элюирование). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3373 (ОН), 1778, 1705 (C=O), 1621 (C=C), 1063 (C-O). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃)*, δ, м.д.: 1.58 м (1H, H^{3A}), 1.93 м (2H, H^{3B}, OH),

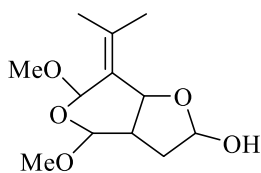


3.33 м (1H, H^{3a}), 4.19 д [4.27 д] (1H, H^{6a}, ³J_{6a,3a} 5.7 Гц), 5.34 д (1H, H², ³J_{2,3} 4.7 Гц), 5.89 д-д (1H, H⁵, ⁴J_{5,6a} 1.8, ³J_{5,4} 5.9 Гц) [5.86 д (1H, H⁵, ³J_{5,4} 5.7 Гц)], 7.55 д-д (1H, H⁴, ³J_{4,3a} 2.8, ³J_{4,5} 5.9 Гц) [7.52 д-д (1H, H⁴, ³J_{4,3a} 2.8, ³J_{4,5} 5.7 Гц)]. Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃)*, δ, м.д.: 35.85 [36.53] (C³), 43.21 [43.51] (C^{3a}), 79.33 [78.82] (C^{6a}), 100.39 [101.29] (C²), 131.21 [130.81] (C⁵), 166.59 [165.90] (C⁴), 209.45 [207.01] (C⁶). Найдено, %: С 59.91; Н 5.81. С₇Н₈О₃. Вычислено, %: С 59.99; Н 5.75.

4,6-Диметокси-7-(1-метилэтилиден)гексагидро-4H-фуоро[3,2-с]пиран-2-ол 91. Бесцветное маслообразное вещество, R_f 0.40 (петролейный эфир–этилацетат, 1:1, двойное элюирование). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3369 (ОН), 1140 (O-C-O). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃)*, δ, м.д.: 1.75 с (3H, Me), 1.85 с (3H, Me), 2.06 м (1H, H^{3a}), 2.23 м (3H, H³, OH), 3.44 с [3.47 с] (3H, OMe), 3.50 с [3.52 с] (3H, OMe), 4.47

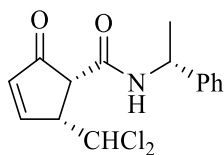
* В квадратных скобках указаны данные для минорного изомера

д (1H, H⁴, ³J_{4,3a} 8.8 Гц) [4.81 д (1H, H⁴, ³J_{4,3a} 5.4 Гц)], 4.98 д (1H, H⁶, ⁴J_{6,7a} 5.2 Гц) [5.04 д (1H, H⁶, ⁴J_{6,7a} 7.0 Гц)], 5.39 д (1H, H², ³J_{2,3} 6.7 Гц) [5.43 д (1H, H², ³J_{2,3} 4.6 Гц)], 5.56 д (1H, H^{7a}, ³J_{7a,3a} 7.9 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃)*, δ, м.д.: 20.22 [20.56] (Me), 20.42 [20.56] (Me), 35.99 [36.70] (C³), 42.19 [41.40] (C^{3a}), 55.14 (OMe), 56.92 (OMe), 72.58 [75.44] (C^{7a}), 97.06 [97.46] (C⁴), 97.31 [98.05] (C²), 98.65 [98.45] (C⁶), 122.79 [124.08] (C¹), 141.07 [140.59] (C⁷). Найдено, %: С 58.93; Н 8.31. С₁₂Н₂₀О₅. Вычислено, %: С 59.00; Н 8.25.



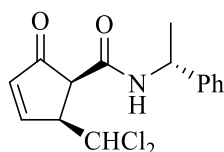
Озонолиз смеси амидов 65a,б. Через раствор 0.99 г (2.93 ммоль) амида **65a,б** в 77 мл смеси CH₂Cl₂-MeOH (10:1) при -60 °С барботировали озонкислородную смесь (производительность озонатора 45 ммоль/ч) до полной конверсии исходного соединения (ТСХ) (267 с (3.34 ммоль (1.14 экв.) O₃). По окончании реакции смесь продували аргоном, добавляли 3.5 мл Me₂S и оставляли на ночь при комнатной температуре. Затем реакционную смесь концентрировали и остаток хроматографировали на колонке с SiO₂ (петролейный эфир–этилацетат, 95:5). Получили 0.52 г (57%) кетоамидов **92a,б** в соотношении 1:1 (ЯМР ¹H). Индивидуальные образцы **92a** и **92б** выделены повторным хроматографированием смеси **92a,б** на тонком SiO₂ 40-60 мм Sigma-Aldrich [249].

(1R*,2R*)-2-(Дихлорметил)-5-оксо-N-[(1R)-1-фенилэтил]циклопент-3-ен-1-карбоксамид 92a. Бесцветное маслообразное вещество, R_f 0.42 (петролейный эфир–этилацетат, 8:2, тройное элюирование), [α]_D²⁰ +234.1° (с 1.0, CHCl₃). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3311, 3062, 1716, 1647, 1593, 1533, 1161, 761, 700. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.54 д (3H, C^{1'}-Me, ³J_{Me,1'} 7.1 Гц), 3.26 д (1H, H¹, ³J_{1,2} 3.3 Гц), 4.25 д.д (1H, H², ³J_{2,3} = ⁴J_{2,4} 2.0 Гц, ³J_{1,2} = ³J_{2,1''} 3.3 Гц), 5.09 кв (1H, H^{1'}, ³J_{1',Me} 7.1 Гц), 6.16 д (1H, H^{1''}, ³J_{1'',2} 3.3 Гц), 6.33 д.д (1H, H⁴, ⁴J_{4,2} 2.0 Гц, ³J_{4,3} 5.8 Гц), 7.22-7.36 м (6H, Ph, NH), 7.81 д.д (1H, H³, ³J_{3,2} 2.0 Гц, ³J_{3,4} 5.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м.д. (CDCl₃): 22.46 (Me), 49.86 (C^{1'}), 54.01 (C²), 72.71 (C^{1''}), 76.56 (C¹), 125.79 (C^m), 127.25 (Cⁿ), 128.62 (C^o), 134.62 (C⁴), 143.00 (C^u), 160.85 (C³), 163.76 (C=O), 203.26 (C⁵). Найдено, %: С 57.75; Н



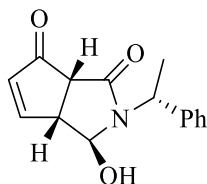
4.79; Cl 22.68; N 4.53. C₁₅H₁₅Cl₂NO₂. Вычислено, %: C 57.71; H 4.84; Cl 22.71; N 4.49 [249].

(1S*,2S*)-2-(Дихлорметил)-5-оксо-N-[(1R)-1-фенилэтил]циклопент-3-ен-1-карбоксамид 92б. Бесцветное маслообразное вещество, R_f 0.35 (петролейный эфир – этилацетат, 8:2, тройное элюирование), [α]_D²⁰ -112.6° (с 1.0, CHCl₃). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3311 (NH), 1716, 1647 (C=O), 1593, 1533, 1161, 761, 700. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.51 д (3H, C^{1'}-Me, ³J_{Me,1'} 7.0 Гц), 3.18 д (1H, H¹, ³J_{1,2} 3.3



Гц), 4.28-4.30 м (1H, H²), 5.09 кв (1H, H^{1'}, ³J_{1',Me} 7.0 Гц), 6.13 д (1H, H^{1''}, ³J_{1'',2} 3.3 Гц), 6.37 д.д (1H, H⁴, ⁴J_{4,2} 3.9 Гц, ³J_{4,3} 5.6 Гц), 7.27-7.36 м (6H, Ph, NH), 7.85 д.д (1H, H³, ³J_{3,2} 3.9 Гц, ³J_{3,4} 5.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 22.00 (Me), 49.86 (C^{1'}), 54.10 (C²), 72.67 (C^{1''}), 76.57 (C¹), 126.04 (C^m), 127.40 (Cⁿ), 128.67 (C^o), 134.68 (C⁴), 142.83 (C^u), 160.85 (C³), 163.82 (C=O), 203.34 (C⁵). Найдено, %: C 57.75; H 4.79; Cl 22.68; N 4.53. C₁₅H₁₅Cl₂NO₂. Вычислено, %: C 57.71; H 4.84; Cl 22.71; N 4.49 [249].

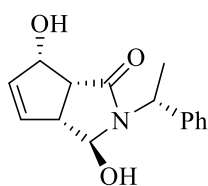
(3aR,6aR)-3-Гидрокси-2-[(1R)-1-фенилэтил]-2,3,3a,6a-тетрагидроциклопента[с]пиррол-1,6-дион (-)-93. Через раствор 0.16 г (0.56 ммоль) лактама (-)-66а в 27.5 мл смеси циклогексан-МеОН (10:1) при 5 °С барботировали озонородную смесь (производительность озонатора 45 ммоль/ч) до полной конверсии исходного соединения (ТСХ) (54 с (0.67 ммоль (1.2 экв.) O₃). По окончании реакции (ТСХ) смесь продували аргоном, добавляли 1.5 мл Me₂S и оставляли на ночь. Затем реакционную смесь концентрировали и остаток хроматографировали на колонке с SiO₂ (CH₂Cl₂-МеОН, 150:1).



Выход 0.09 г (65%). Бесцветные кристаллы, т.пл. 161-163 °С, R_f 0.35 (CH₂Cl₂-МеОН, 20:1), [α]_D²⁰ -42.2° (с 0.5, МеОН). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3400, 1720, 1665, 1480, 1278, 1080, 809. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.36 д (3H, C^{1'}-Me, ³J_{Me,1'} 7.5 Гц), 3.03 д (1H, H^{6a}, ⁴J_{6a,5} 1.3 Гц), 3.18 м (1H, H^{3a}), 4.66 кв (1H, H^{1'}, ³J_{1',Me} 7.5 Гц), 4.90 с (1H, OH), 5.86 д.д (1H, H⁵, ⁴J_{5,6a} 1.3 Гц, ³J_{5,4} 5.7 Гц), 7.49-7.52 м (5H, Ph), 7.51 д.д (1H, H⁴, ³J_{4,3a} 2.1 Гц, ³J_{4,5} 5.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 18.29 (Me), 50.87 (C^{3a}), 53.18 (C^{1'}), 54.13 (C^{6a}), 84.26 (C³), 127.70 (C^m), 127.87 (Cⁿ), 128.81 (C^o), 134.15 (C⁵), 142.04 (C^u), 162.78 (C⁴),

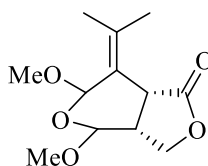
168.85 (C^1), 202.20 (C^6). Найдено, %: С 70.06; Н 5.83; N 5.47. $C_{15}H_{15}NO_3$. Вычислено, %: С 70.02; Н 5.88; N 5.44 [249].

(3a*R*,6*S*,6a*R*)-3,6-Дигидрокси-2-[(1*R*)-1-фенилэтил]-3,3a,6,6a-тетрагидроциклопента[с]пиррол-1(2*H*)-он 94. К раствору 0.09 г (0.35 ммоль) кетона (–)-**93** в 10 мл MeOH при –10 °С прибавляли 0.03 г (0.79 ммоль) NaBH₄, 0.04 г (0.11 ммоль) CeCl₃·7H₂O и перемешивали 20 мин. По окончании реакции (ТСХ) прибавляли 2 мл ацетона, реакционную смесь упаривали, остаток разбавляли CHCl₃, промывали 10%-ной HCl до pH 7.0. насыщенным раствором NaCl, сушили Na₂SO₄ и концентрировали. Полученный остаток хроматографировали на колонке с SiO₂ (CH₂Cl₂–MeOH, 97:3). Выход 0.078 г (85%).



Бесцветное масло, R_f 0.23 (CH₂Cl₂–MeOH, 97:3, тройное элюирование), $[\alpha]_D^{20} +96.8^\circ$ (c 0.5, MeOH). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3400, 1669, 1484, 1285, 1076, 812. Спектр ЯМР ¹H (MeOH-d₄), δ , м.д.: 1.47 д (3H, C¹-Me, ³ $J_{Me,I'}$ 7.1 Гц), 2.90–3.00 м (1H, H^{3a}), 3.15–3.20 м (1H, H^{6a}), 4.11 уш.с (2H, OH), 4.84–4.92 м (3H, H^{1'}, H³, H⁶), 5.60–5.65 м (1H, H⁵), 5.67 д.д (1H, H⁴, ³ $J_{4,3a}$ 2.1 Гц, ³ $J_{4,5}$ 5.6 Гц). 7.00–7.35 м (5H, Ph). Спектр ЯМР ¹³C (MeOH-d₄), δ , м.д.: 17.48 (Me), 45.19 (C^{3a}), 51.61 ($C^{1'}$), 52.44 (C^{6a}), 76.58 (C^6), 84.43 (C^3), 126.66 (C^m), 126.84 (C^n), 127.89 (C^o), 130.47 (C^4), 134.89 (C^5), 141.15 (C^u), 174.89 (C^1). Найдено, %: С 69.30; Н 6.79; N 5.56. $C_{15}H_{17}NO_3$. Вычислено, %: С 69.48; Н 6.61; N 5.40 [249].

(3a*R*,7a*R*)-4,6-Диметокси-7-(1-метилэтилиден)тетрагидро-3*H*-фууро[3,4-с]пиран-1(4*H*)-он 95. Через раствор 0.055 г (0.33 ммоль) лактона (–)-**68a** в 16 мл смеси циклогексан–MeOH (10:1) при 5 °С барботировали озono-кислородную смесь (производительность озонатора 45 ммоль/ч) в течение 27 с (0.33 ммоль (1 экв.) O₃). По окончании реакции (ТСХ) смесь продували аргоном,



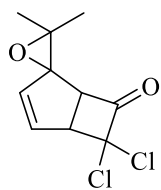
добавляли 1 мл Me₂S и оставляли на ночь. Затем реакционную смесь концентрировали, остаток хроматографировали на колонке с SiO₂ (петролейный эфир–этилацетат, 9:1). Получили 0.043 г (53%) соединения **95** в виде смеси двух изомеров в соотношении 4:1 (ЯМР ¹H). Бесцветное маслообразное вещество, R_f 0.31 (петролейный эфир–этилацетат, 8:2, тройное элюирование). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1665 (C=O), 1080 (O–C–O). Спектр ЯМР

^1H (CDCl_3)*, δ , м.д.: 1.84 с [1.80 с, 1.88 с] (6H, 2Me), 2.54 м [2.93 м] (1H, H^{3a}), 3.43 с, 3.55 с [3.50 с, 3.52 с] (6H, 2OMe) 3.74 д (1H, H^{7a} , $^3J_{7a,3a}$ 8.5 Гц), [3.83 д (1H, H^{7a} , $^3J_{7a,3a}$ 10.1 Гц)], 4.29 д (2H, H^3 , $^3J_{3,3a}$ 3.4 Гц), [4.80 д (1H, H^3 , $^3J_{3,3a}$ 2.6 Гц)], 4.75 д (1H, H^4 , $^3J_{4,3a}$ 8.8 Гц), [4.89 д (1H, H^4 , $^3J_{4,3a}$ 4.1 Гц)], 5.45 с [5.29 с] (1H, H^6). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3)*, δ , м.д.: 20.11, 20.81 [21.75, 21.93] (2Me), 39.11 [29.63] (C^{7a}), 40.41 [38.35] (C^{3a}), 54.85 (OMe), 56.81 (OMe), 67.77 [65.36] (C^3), 95.07 [94.12] (C^6), 98.25 [99.71] (C^4), 118.70 [121.31] ($\text{C}^{1'}$), 137.32 [139.13] (C^7), 174.87 (C^1). Найдено, %: С 59.53; Н 7.46. $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{O}_5$. Вычислено, %: С 59.49; Н 7.49 [249].

Взаимодействие соединения (\pm)-1 с *m*-СРВА. а) К перемешиваемому раствору 0.20 г (0.92 ммоль) соединения (\pm)-1 в 7 мл CH_2Cl_2 при 0 °С добавляли 0.20 г (0.83 ммоль) *m*-СРВА. Реакционную смесь перемешивали 10 мин при 0 °С, затем добавляли 30 мл CH_2Cl_2 , промывали насыщенными растворами NaHCO_3 , NaCl , сушили Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Полученный остаток хроматографировали на колонке с SiO_2 (петролейный эфир–этилацетат, 95:5). Получили 0.06 г (35%) эпоксида **96** (конверсия 80%) [238].

б) К раствору 0.38 г (1.75 ммоль) аддукта (\pm)-1 в 15 мл CH_2Cl_2 при 0 °С и перемешивании в один прием добавляли 1.08 г (4.40 ммоль) *m*-СРВА. Реакционную смесь перемешивали 20 мин при 0 °С. После обработки реакционной массы аналогично способу *a* и хроматографирования остатка на колонке с SiO_2 (петролейный эфир–этилацетат, 95:5) получили 0.22 г (50%) лактона **97** [238].

3,3-Диметил-6,6-дихлор-7H-спиро[бицикло[3.2.0]гепт-3-ен-2,2-оксиран]-7-он 96. Желтое маслообразное вещество, R_f 0.33 (петролейный эфир–этилацетат, 95:5, двойное элюирование). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1807 ($\text{C}=\text{O}$), 1651

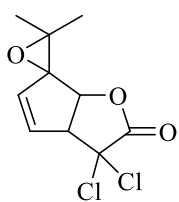


($\text{C}=\text{C}$), 1085 ($\text{O}-\text{C}-\text{O}$). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.46 с (3H, Me), 1.57 с (3H, Me), 4.34 д (1H, H^{3a} , $^3J_{3a,4}$ 2.4, $^3J_{3a,6a}$ 4.7 Гц), 4.26 д.д (1H, H^5 , $^3J_{5,4}$ 2.4, $^3J_{5,1}$ 6.6 Гц), 5.93 д (1H, H^3 , $^3J_{3,4}$ 5.6 Гц), 6.25 д.д (1H, H^4 ,

* В квадратных скобках указаны данные для минорного изомера

$^3J_{4,5}$ 2.4, $^3J_{4,3}$ 5.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 21.61 (Me), 22.97 (Me), 57.45 (C^5), 63.12 (C^3), 63.81 (C^1), 76.32 (C^2), 86.45 (C^6), 135.90 (C^3), 136.02 (C^4), 192.23 (C^7). Найдено, %: С 51.45; Н 4.21; Cl 30.31. $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 51.53; Н 4.32; Cl 30.42 [238].

3,3-Диметил-3,3-дихлор-3а,6а-дигидроспиро[циклопен-та[*b*]фуран-6,2-оксиран]-2(3*H*)-он 97. Бесцветные кристаллы, т.пл 67–69 °С, R_f 0.22 (петролейный эфир–этилацетат, 95:5, двойное элюирование). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1805 (C=O), 1667 (C=C), 1170 (O-C-O). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.45 с (3*H*,

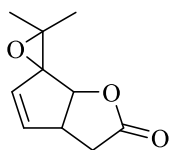


Me), 1.55 с (3*H*, Me), 4.34 д.д (1*H*, H^{3a} , $^3J_{3a,4}$ 2.4, $^3J_{3a,6a}$ 4.7 Гц), 4.91 д.д (1*H*, H^{6a} , $^3J_{6a,4}$ 2.2, $^3J_{6a,3a}$ 4.7 Гц), 5.87 д.д (1*H*, H^4 , $^3J_{4,3a}$ 2.2, $^3J_{4,5}$ 5.5 Гц), 6.21 д.д (1*H*, H^5 , $^3J_{5,6a}$ 1.1, $^3J_{5,4}$ 5.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 21.59 (Me), 22.08 (Me), 60.96 (C^{3a}), 63.79 (C^3), 75.81 (C^6), 78.81 (C^3), 82.95 (C^{6a}), 132.20 (C^4), 134.91 (C^5), 166.83 (C^2). Найдено, %: С 48.01; Н 3.97; Cl 28.29. $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{O}_3$ Вычислено, %: С 48.22; Н 4.05; Cl 28.47 [238].

Взаимодействие лактона 61 с *m*-СРВА. а) К перемешиваемому раствору 1.05 г (6.40 ммоль) лактона **61** в 32 мл CH_2Cl_2 при 0 °С добавляли 1.74 г (7.04 ммоль) *m*-СРВА и продолжали перемешивать 20 мин при 0 °С. По завершении реакции реакцию массу разбавляли 25 мл CH_2Cl_2 , промывали насыщенными растворами NaHCO_3 (рН 6), NaCl , сушили Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Полученный остаток хроматографировали на колонке с SiO_2 (петролейный эфир–этилацетат, 95:5). Получили 0.69 г (60%) эпоксилактона **98** [238].

б) При эпоксидировании лактона **61** аналогично методике (а), но при 10 °С 2 ч получили 0.53 г (46%) эпоксилактона **98** и 0.17 г (14%) диэпоксида **99** [238].

3,3-Диметил-3а,6а-дигидроспиро[циклопента[*b*]-фуран-6,2-оксиран]-2(3*H*)-он 98. Бесцветные кристаллы, т.пл. 112–113 °С, R_f 0.31 (петролейный эфир–этилацетат, 8:2, тройное элюирование). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1780 (C=O), 1659 (C=C). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.43 с (Me), 1.54 с (Me), 2.45 д.д (1*H*, H^{3A} , $^3J_{3A,3a}$ 6.2, $^2J_{3A,3B}$ 18.4 Гц), 2.95 д.д (1*H*, H^{3B} ,

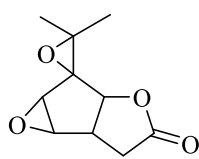


$^3J_{3B,3a}$ 10.4, $^2J_{3B,3A}$ 18.4 Гц), 3.4 д.д.д.д (1*H*, H^{3a} , $^3J_{3a,6a}$ 4.0, $^3J_{3a,3A}$ 6.2 $^3J_{3a,4}$ 7.0, $^3J_{3a,3B}$ 8.6 Гц), 4.75 д (1*H*, H^{6a} , $^3J_{6a,3a}$ 4.0 Гц), 5.75 д.д (1*H*, H^4 , $^3J_{4,3a}$ 7.0, $^3J_{4,5}$

2.0 Гц), 6.10 д (1H, H⁵, ³J_{5,4} 2.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 21.84 (Me), 22.71 (Me), 32.77 (C³), 43.36 (C^{3a}), 63.78 (C^{3'}), 76.64 (C⁶), 85.47 (C^{6a}), 129.23 (C⁴), 139.80 (C⁵), 175.74 (C²). Найдено, %: С 66.49; Н 6.57. С₁₀Н₁₂О₃. Вычислено, %: С 66.65; Н 6.71 [238].

3,3-Диметилтетрагидроспиро[оксиран-2,2-оксирено[3,4]циклопента-

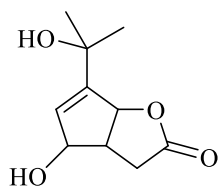
[1,2-*b*]фуран]-4(2*aH*)-он 99. Бесцветные кристаллы, т.пл. 139–141 °С, R_f 0.24 (петролейный эфир–этилацетат, 7:3, двойное элюирование). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1780 (C=O), 1063 (C-O). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.54 с (6H, 2Me), 2.70 д (1H, H^{5'A}, ²J_{5'A,5'B} 18.2 Гц), 2.75 д.д (1H, H^{5'B}, ³J_{5'B,5'a} 4.6, ²J_{5'B,5'A} 18.2 Гц), 3.23 м (1H,



H^{5'a}), 3.40 уш.с (1H, H^{5'b}), 3.75 уш.с (1H, H^{1'a}), 4.65 д (1H, H^{2'a}, ³J_{2'a,5'a} 7.5 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 21.26 (Me), 22.53 (Me), 30.07 (C⁵), 38.48 (C^{5'a}), 58.87 (C^{1'a}), 59.52 (C^{5'b}), 62.68 (C²), 69.61 (C³), 86.42 (C^{2'a}), 175.64 (C⁴). Найдено, %: С 61.16; Н 6.21. С₁₀Н₁₂О₄. Вычислено, %: С 61.22; Н 6.16 [238].

Восстановительное дехлорирование лактона 97. По методике получения соединения **60** из бицикла (±)-**1** с использованием системы Zn-Cu-NH₄Cl-MeOH из 0.38 г (1.75 ммоль) хлорпроизводного **97** получили 0.16 г (55%) соединения **98** [238].

4-Гидрокси-6-(1-гидрокси-1-метилэтил)-3,3*a*,4,6*a*-тетрагидро-2*H*-циклопента[*b*]фуран-2-он 101. К раствору 0.03 г (0.16 ммоль) эпоксилактона **98** в 5 мл Et₂O при 0 °С добавляли 0.045 г (0.20 ммоль) NiO₄·2H₂O. Реакционную смесь перемешивали 1.5 ч при 0 °С, затем 1.5 ч при комнатной температуре. По окончании реакции реакцию массу разбавляли этилацетатом (15 мл), промывали H₂O, насыщенным раствором NaCl, сушили Na₂SO₄, концентрировали

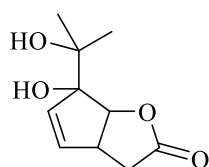


в вакууме и полученный остаток хроматографировали на колонке с SiO₂ (CH₂Cl₂-MeOH, 100:1). Выход 0.015 г (48%). R_f 0.15 (CH₂Cl₂-MeOH, 95:5). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3335 (OH), 1761 (C=O), 1659 (C=C), 1169 (C-O). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.28 с (6H, 2Me), 2.50 д.д (1H, H^{3A}, ³J_{3A,3a} 10.0, ²J_{3A,3B} 18.5 Гц), 2.91 д.д (1H, H^{3B}, ³J_{3B,3a} 4.5, ²J_{3B,3A} 18.5 Гц), 3.25 м (1H, H^{3a}), 3.33 уш.с (1H, OH), 4.56 уш.с (1H, OH), 4.70 д (1H,

H^{6a} , $^3J_{6a,3a}$ 7.6 Гц), 5.30 д (1H, H^4 , $^3J_{4,3a}$ 7.0 Гц), 6.0 с (1H, H^5). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 28.11 (C^3), 28.50 (Me), 29.08 (Me), 40.98 (C^{3a}), 69.35 (C^1), 72.29 (C^4), 86.22 (C^{6a}), 132.03 (C^5), 151.38 (C^6), 178.30 (C^2). Найдено, %: С 60.38; Н 7.05. $C_{10}H_{14}O_4$. Вычислено, %: С 60.59; Н 7.12 [238].

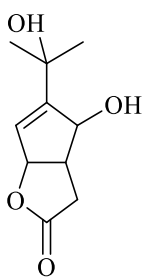
Раскрытие эпоксидного цикла 98 в щелочных условиях. К раствору неочищенного эпоксилактона **98**, полученного из 1.06 г (6.46 ммоль) лактона **61** в 16 мл смеси ТГФ- H_2O (3:1) при 0 °С по каплям при перемешивании добавляли 8 мл 3М раствора NaOH. По окончании реакции ТГФ упаривали, к водному раствору реакционной массы добавляли 12 мл 15%-ного раствора HCl до pH 3 и продукт реакции экстрагировали CH_2Cl_2 (3×30 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором NaCl, сушили Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный остаток перекристаллизовывали (петролейный эфир–этилацетат, 8:2), выпавший осадок *m*-CPBA и *m*-ClC₆H₄CO₂H отфильтровывали, маточный раствор концентрировали и остаток хроматографировали на колонке с SiO₂ (петролейный эфир–этилацетат, 9:1). Получили 0.073 г (6%) соединения **101**, 0.51 г (40%) диола **102** и 0.036 г (3%) лактона **103** в расчете на лактон **61** [238].

6-Гидрокси-6-(1-гидрокси-1-метилэтил)-3,3а,6,6а-тетрагидро-2H-циклопента[b]фуран-2-он 102. Бесцветное маслообразное вещество, R_f 0.47 (CH_2Cl_2 –MeOH, 95:5). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3454 (OH), 1772 (C=O), 1652 (C=C), 1163 (O–C–O). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 1.13 с (3H, Me), 1.30 с (4H, Me, OH), 2.48 д.д (1H, H^{3A} , $^3J_{3A,3a}$ 2.2, $^2J_{3A,3B}$ 18.1 Гц), 2.83 д.д (1H, H^{3B} , $^3J_{3B,3a}$ 9.9, $^2J_{3B,3A}$ 18.1 Гц), 3.10 уш.с (1H, OH), 3.44 д.д.д.д (1H, H^{3a} , $^3J_{3a,3A}$ 2.2, $^3J_{3a,6a}$ 5.7, $^3J_{3a,4}$ 7.0, $^3J_{3a,3B}$ 9.9 Гц), 5.05 д (1H, H^{6a} , $^3J_{6a,3a}$ 5.7 Гц), 5.79 т (2H, H^4 , H^5 , $^3J_{4,5}$ 6.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 23.31 (Me), 24.70 (Me), 34.41 (C^3), 44.37 (C^{3a}), 73.69 (C^1), 82.97 (C^{6a}), 89.34 (C^6), 133.75 (C^5), 134.75 (C^4), 175.88 (C^2). Найдено, %: С 60.71; Н 6.97. $C_{10}H_{14}O_4$. Вычислено, %: С 60.59; Н 7.12 [238].



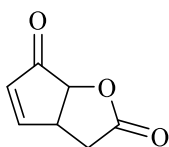
4-Гидрокси-5-(1-гидрокси-1-метилэтил)-3,3а,4,6а-тетрагидро-2H-циклопента[b]фуран-2-он 103. Желтое маслообразное вещество, R_f 0.33 (CH_2Cl_2 –MeOH, 95:5). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3412, 3375 (OH), 1773 (C=O), 1651 (C=C), 1169

(O-C-O). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.45 с (3H, Me), 1.51 с (3H, Me), 2.52 д.д (1H, H^{3A} , $^3J_{3A,3a}$ 10.8, $^2J_{3A,3B}$ 18.5 Гц), 2.68 уш.с (1H, OH), 3.00 д.д (1H, H^{3B} , $^3J_{3B,3a}$ 6.2, $^2J_{3B,3A}$ 18.5 Гц), 3.30 д.д.д.д (1H, H^{3a} , $^3J_{3a,3B}$ 6.2, $^3J_{3a,6a} = ^3J_{3a,4}$ 7.3, $^3J_{3a,3A}$ 10.8 Гц), 3.82 уш.с (1H, OH), 5.05 д.д (1H, H^4 , $^3J_{4,6}$ 0.9, $^3J_{4,3a}$ 7.3 Гц), 5.30 д.д (1H, H^{6a} , $^3J_{6a,6}$ 0.9, $^3J_{6a,3a}$ 7.3 Гц), 5.80 т (1H, H^6 , $^3J_{6,4} = ^3J_{6,6a}$ 0.9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 28.55 (C^3), 29.35 (Me), 29.56 (Me), 41.42 (C^{3a}), 71.27 (C^1), 74.44 (C^4), 85.07 (C^{6a}), 123.24 (C^6), 156.36 (C^5), 178.15 (C^2). Найдено, %: С 60.42; Н 7.26. $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_4$. Вычислено, %: С 60.59; Н 7.12 [238].



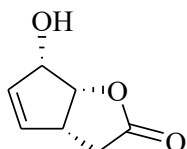
3a,6a-Дигидро-2H-циклопента[b]фуран-2,6(3H)-дион 100. К раствору 0.36 г (1.82 ммоль) диола **102** в 15 мл безводного бензола в атмосфере аргона при перемешивании добавляли 1.04 г (2.34 ммоль) $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ и выдерживали при комнатной температуре 20 мин. Реакционную массу фильтровали, фильтрат упаривали, остаток хроматографировали на колонке с SiO_2 (CH_2Cl_2 -MeOH, 99:1).

Выход 0.18 г (74%). Бесцветные кристаллы, т.пл. 77-78 °С, R_f 0.69 (CH_2Cl_2 -MeOH, 95:5). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1778, 1705 (C=O), 1656



(C=C), 1063 (C-O). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.50 д.д (1H, H^{3A} , $^3J_{3A,3a}$ 3.8, $^2J_{3A,3B}$ 18.6 Гц), 2.96 д.д (1H, H^{3B} , $^3J_{3B,3a}$ 11.3, $^2J_{3B,3A}$ 18.6 Гц), 3.77 м (1H, H^{3a}), 4.74 д (1H, H^{6a} , $^3J_{6a,3a}$ 6.2 Гц), 6.36 д.д (1H, H^5 , $^3J_{5,6a}$ 1.5, $^3J_{5,4}$ 5.7 Гц), 7.67 д.д (1H, H^4 , $^3J_{4,3a}$ 2.5, $^3J_{4,5}$ 5.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 31.75 (C^3), 39.53 (C^{3a}), 77.79 (C^{6a}), 133.17 (C^5), 164.49 (C^4), 175.11 (C^2), 201.59 (C^6). Найдено, %: С 60.77; Н 4.14. $\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_3$. Вычислено, %: С 60.87; Н 4.38 [238].

(3aR*,6S*,6aR*)-6-Гидрокси-3,3a,6,6a-тетрагидро-2H-циклопента[b]фуран-2-он (\pm)-104. К суспензии 0.35 г (2.53 ммоль) кетолактона **100** и 0.09 г (0.25 ммоль) $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ в 25 мл MeOH при -70 °С добавляли порциями 0.14 г (3.04 ммоль) NaBH_4 . Реакционную смесь перемешивали при -70 °С 30

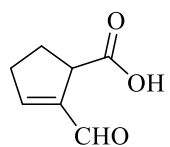


мин, затем при перемешивании добавляли 10 мл ацетона и 5 мл насыщенного раствора NH_4Cl . Реакционную массу перемешивали 15 мин (-70 \rightarrow 20°С), концентрировали, продукт реакции экстрагировали CH_2Cl_2 . Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором

NH_4Cl , сушили Na_2SO_4 . Полученный после концентрирования раствора остаток хроматографировали на колонке с SiO_2 (CH_2Cl_2 – MeOH , 99:1). Выход 0.26 г (73%). Бесцветные кристаллы, т.пл 64-66 °С, (63-65 °С [382]), R_f 0.31 (CH_2Cl_2 – MeOH , 95:5). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3349 (ОН), 1762 (C=O). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.44 д.т (1H, H^{3A} , $^3J_{3A,6a}$ 2.2, $^3J_{3A,3a}$ 3.3, $^2J_{3A,3B}$ 18.1 Гц), 2.63 д (1H, ОН, $^3J_{\text{OH},6}$ 10.3 Гц), 2.80 д.д (1H, H^{3B} , $^3J_{3B,3a}$ 9.6, $^2J_{3B,3A}$ 18.1 Гц), 3.84 д.д.д (1H, H^{3a} , $^3J_{3a,3A}$ 3.3, $^3J_{3a,6a}$ 7.5, $^3J_{3a,3B}$ 9.6 Гц), 4.87 м (1H, H^{6a}), 4.95 т (1H, H^6 , $^3J_{6,6a} = ^3J_{6,5}$ 5.5, $^3J_{6,\text{OH}}$ 10.3 Гц), 5.71 д.д (1H, H^4 , $^3J_{4,3a}$ 1.7, $^3J_{4,5}$ 5.8 Гц), 5.86 д.д (1H, H^5 , $^3J_{5,6}$ 5.5, $^3J_{5,4}$ 5.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 34.70 (C^3), 43.47 (C^{3a}), 77.43 (C^6), 81.51 (C^{6a}), 132.02 (C^5), 134.39 (C^4), 175.73 (C^2). Найдено, %: С 60.15; Н 5.68. $\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3$. Вычислено, %: С 59.99; Н 5.75 [238].

3.1.3 К разделу 2.1.3 [2+2]-Аддукт циклопентадиена с дихлоркетеном в синтезе циклопентановых блок-синтонов, метилового эфира Саркомицина А и Энтекавира.

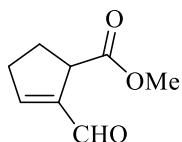
2-Формилциклопент-2-ен-1-карбоновая кислота 105. К раствору 10.0 г (57 ммоль) соединения (\pm)-**2** в 40 мл *трет*-бутилового спирта добавляли 50 мл воды, 40 мл триэтиламина и кипятили 3 ч. Реакционную смесь охладили до 10 °С, порциями добавляли 24.0 г K_2CO_3 и перемешивали 30 мин при этой же температуре. Затем реакционную массу концентрировали в вакууме до половины объема, добавляли конц. HCl до pH 3, NaCl и продукт реакции экстрагировали CHCl_3 (5×70 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором NaCl , сушили MgSO_4 , концентрировали в вакууме и



остаток хроматографировали на колонке с SiO_2 (CHCl_3). Выход 4.11 г (52%), маслообразное вещество. R_f 0.4 (CH_2Cl_2 – MeOH , 10:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3350 (ОН), 1726 (CHO), 1676 (CO_2), 1611 (C=C). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.20-2.50 м (2H, H^5), 2.60-2.90 м (2H, H^4), 3.80 уш.с (1H, H^1), 7.00 с (1H, H^3), 9.75 с (1H, CHO), 10.20-10.80 уш.с (ОН). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 28.07 (C^5), 33.07 (C^4), 47.12 (C^1), 144.57 (C^2), 155.90 (C^3), 177.76

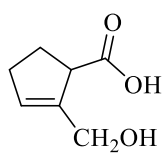
(CO₂), 189.18 (CHO). Найдено, %: С 59.69; Н 5.97. С₇Н₈О₃. Вычислено, %: С 59.99; Н 5.75 [259].

Метил 2-формилциклопент-2-ен-1-карбоксилат 110. К раствору 0.22 г (1.6 ммоль) альдегида **105** в 10 мл Et₂O добавляли раствор СН₂N₂ в Et₂O и перемешивали 10 мин, затем реакционную массу сушили MgSO₄. После флеш-



хроматографии остатка на колонке с SiO₂ (петролейный эфир–этилацетат, 8:2) выделили 0.23 г (96%) альдегидоэфира **110**. Светло-желтое маслообразное вещество. R_f 0.45 (петролейный эфир–этилацетат, 7:3). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1734 (C=O), 1726 (CHO), 1624 (C=C). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 2.21-2.53 м (2H, H⁵), 2.64-2.98 м (2H, H⁴), 3.60 с (3H, OMe), 3.82 уш.с (1H, H¹), 7.00 с (1H, H³), 9.76 с (1H, CHO). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 28.07 (C⁵), 33.07 (C⁴), 47.12 (C¹), 50.40 (OMe), 144.57 (C²), 155.90 (C³), 176.76 (C=O), 189.18 (CHO). Найдено, %: С 62.11; Н 6.82. С₈Н₁₀О₃. Вычислено, %: С 62.33; Н 6.54 [259].

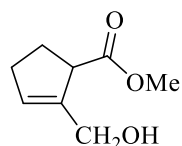
2-(Гидроксиметил)циклопент-2-ен-1-карбоновая кислота 108. К раствору 4.11 г (26 ммоль) гидроксиальдегида **105** в 20 мл *трет*-бутилового спирта при 10 °С порциями добавляли 0.54 г (14.0 ммоль) NaBH₄ и реакционную массу перемешивали 1 ч (ТСХ). Реакционную массу подкислили 10%-ной HCl до pH 3, упаривали, продукт реакции экстрагировали СНCl₃, сушили MgSO₄. Органический экстракт концентрировали, остаток 2.8 г (68%) гидроксикислоты **108** без дальнейшей очистки метилировали. Аналитический образец соединения **108** очищали на колонке с SiO₂ (CHCl₃). Бесцветное маслообразное вещество, R_f



0.33 (CH₂Cl₂–MeOH, 10:1). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3400 (OH), 1716 (CO₂), 1611 (C=C). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 2.10-2.30 м (2H, H⁵), 2.30-2.55 м (2H, H⁴), 3.65 уш.с (1H, H¹), 4.20 с (2H, CH₂O), 5.70 с (1H, H³), 6.20-6.60 уш.с (2H, 2OH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 28.26 (C⁵), 31.35 (C⁴), 60.60 (CH₂O), 131.32 (C³), 140.60 (C²), 179.90 (CO₂). Найдено, %: С 58.93; Н 6.95. С₇Н₁₀О₃. Вычислено, %: С 59.14; Н 7.09 [259].

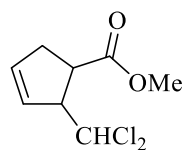
Метил-2-(гидроксиметил)-2-циклопентен-1-карбоксилат 109. Смесь 1.0 г гидроксикислоты **108**, 1.6 мл MeOH и 0.1 мл конц. H₂SO₄ в 30 мл бензола

кипятили 6 ч. Реакционную массу промывали 2 раза 10%-ным водным раствором NaHCO_3 , насыщенным водным раствором NaCl , сушили MgSO_4 . После концентрирования органического экстракта в вакууме остаток



получили 0.7 г (69%) эфира **109** в виде бесцветного масла, R_f 0.32 (петролейный эфир–этилацетат, 7:3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3410 (OH), 1734 (C=O), 1624 (C=C). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.10 кв (2H, H^5 , J 15.0 Гц), 2.20-2.50 м (2H, H^4), 3.10 уш.с (OH), 3.45 м (1H, H^1), 3.60 с (OCH_3), 4.10 с (2H, CH_2O), 5.75 с (1H, H^3). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 28.20 (C^5), 31.30 (C^4), 50.40 (OCH_3), 51.88 (C^1), 130.12 (C^3), 141.44 (C^2) 175.12 (C=O). Найдено, %: С 61.96; Н 7.83. $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_3$. Вычислено, %: С 61.52; Н 7.74 [259].

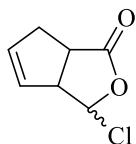
Метил-2-(дихлорметил)циклопент-3-ен-1-карбоксилат 106. К раствору 3.0 г (17.0 ммоль) аддукта (\pm)-**2** в 50 мл безводного MeOH при температуре -5°C по каплям добавляли свежеприготовленный из 1.0 г (44.0 ммоль) Na раствор MeONa и перемешивали 2 ч (контроль ТСХ). Реакционную смесь подкисляли 10%-ной HCl до pH 6, концентрировали до 2/3 объема, разбавляли этилацетатом, промывали H_2O , насыщенным раствором NaCl , сушили MgSO_4 . После упаривания раствора в вакууме остаток хроматографировали на колонке с SiO_2 (петролейный эфир) и получили 2.93 г (83%) соединения **106**. Светло-желтое маслообразное вещество R_f 0.36 (петролейный эфир–этилацетат, 20:1, тройное элюирование).



ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1733 (C=O), 1544 (C=C), 692 (CCl_2). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.61 д.д.т (1H, H^{5A} , $^2J_{5A,5B}$ 16.9, $^3J_{5A,1}$ 9.1 Гц), 2.82 д.д.к (1H, H^{5B} , $^2J_{5B,5A}$ 16.9, $^3J_{5B,1}$ 7.5 Гц), 3.03 д.т (1H, H^1 , $^3J_{1,2}$ 9.1, $^3J_{1,5A}$ 9.1, $^3J_{1,5B}$ 7.5 Гц), 3.68 с (3H, OMe), 3.79 м (1H, H^2), 5.65 д.кв (1H, H^3 , $^3J_{4,3}$ 6.3 Гц), 5.81 д (1H, CHCl_2 , $^3J_{\text{CHCl}_2}$ 4.4 Гц), 5.84 д.кв (1H, H^4 , $^3J_{3,4}$ 6.3 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 35.63 (C^5), 45.22 (C^1), 52.11 (OMe), 57.44 (C^2), 74.30 (CHCl_2) 127.60 (C^3), 133.03 (C^4), 174.72 (C=O). Найдено, %: С 46.01; Н 4.80; Cl 33.88. $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{O}_2$. Вычислено, %: С 45.96; Н 4.82; Cl 33.91 [259].

3-Хлор-3,3а,6,6а-тетрагидро-1H-циклопента[с]фуран-1-он 107. К

раствору 0.09 г (0.45 ммоль) соединения **106** в 4 мл смеси CH₃CN–H₂O (3:1) добавляли 0.04 г (1.13 ммоль) ВаО и кипятили 5 ч (ТСХ). Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, подкисляли 10% НСl до рН 6, промывали Н₂О, насыщенным раствором NaCl, сушили MgSO₄ и концентрировали в вакууме.



После очистки остатка колоночной хроматографией на SiO₂

(петролейный эфир–этилацетат, 9:1) получили 0.04 г (62%) соединения

107. Светло-желтое маслообразное вещество. R_f 0.33 (CH₂Cl₂–MeOH,

10:1). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1741 (C=O), 1619 (C=C), 751 (C-Cl). Спектр

ЯМР ¹H (MeOH-d₄), δ, м.д.: 2.63-2.80 м (1H, H^{6B}), 2.95-3.05 м (2H, H^{6A}, H^{3a}), 3.85

уш.с (1H, H^{6a}), 5.70 м (1H, H⁵), 5.90 м (2H, H³, H⁴). Спектр ЯМР ¹³C (MeOH-d₄)*, δ,

м.д.: 35.63 (36.73) (C⁵), 45.22 (44.74) (C^{6a}), 57.47 (52.09) (C^{3a}), 74.15 (75.32) (C-Cl),

127.48 (127.62) (C⁵), 133.11 (134.43) (C⁴), 172.95 (168.80) (C=O). Найдено, %: С

53.50; Н 4.01; Cl 21.97. C₇H₇ClO₂. Вычислено, %: С 53.02; Н 4.45; Cl 22.36 [259].

Эпоксидование гидроксиэфира 109. К раствору 0.40 г (2.6 ммоль)

гидроксиэфира **109** в 10 мл бензола добавляли кристаллик VO(асас)₂, затем при

перемешивании медленно по каплям добавляли 1.29 мл (6.4 ммоль) 80%-ного

раствора *трет*-BuOOH в хлористом метиле. Реакционную смесь кипятили 30

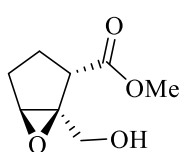
мин (ТСХ), охлаждали и концентрировали. Остаток хроматографировали на

колонке с SiO₂ (петролейный эфир–этилацетат, 7:3). Выход 0.16 г (36%) эпоксида

(±)-**111** и 0.07 г (17%) его изомера (±)-**112**. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3460 (ОН), 1733

(C=O), 1115 (C-O-C). Найдено, %: С 55.75; Н 6.95. C₈H₁₂O₄. Вычислено, %: С

55.81; Н 7.02 [259].

Метил-(1S*,2S*,5S*)-1-(гидроксиметил)-6-оксабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (±)-111. Светло-желтое маслообразное вещество. R_f 0.18

(петролейный эфир–этилацетат, 1:1). Спектр ЯМР ¹H (MeOH-d₄), δ,

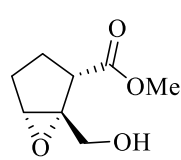
м.д.: 1.60-1.80 м (2H, H³), 1.80-2.00 м (2H, H⁴), 2.60 уш.с (1H, ОН),

3.10 д (1H, H², ³J 7.8 Гц), 3.45 с (1H, H⁵), 3.65 с (3H, ОСН₃), 3.71 д

* В скобках указаны сигналы минорного изомера

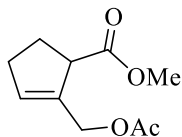
(1H, H^{1A}, ²J 12.4 Гц), 4.00 д (1H, H^{1B}, ²J 12.4 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (MeOH-d₄), δ, м.д.: 24.75 (C³), 26.42 (C⁴), 44.71 (C²), 51.94 (OCH₃), 60.49 (CH₂O), 61.52 (C⁵), 69.08 (C¹), 173.90 (C=O) [259].

Метил-(1R*,2S*,5R*)-1-(гидроксиметил)-6-оксабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилат (±)-112. Светло-желтое маслообразное вещество. R_f 0.16 (петролейный эфир–этилацетат, 1:1). Спектр ЯМР ¹H (MeOH-d₄), δ, м.д.: 1.60-1.80



м (2H, H³), 1.80-2.00 м (2H, H⁴), 2.60 уш.с. (1H, OH), 2.95 д.д (1H, H², ³J 8.3, ³J 8.5 Гц), 3.47 с (1H, H⁵), 3.68 с (3H, OCH₃), 3.90 д (1H, CH^ACH^BOH, ²J 12.7 Гц), 4.00 д (1H, CH^ACH^BOH, ²J 12.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (MeOH-d₄), δ, м.д.: 23.69 (C³), 26.13 (C⁴), 45.10 (C²), 52.09 (OCH₃), 60.75 (CH₂O), 61.10 (C⁵), 67.59 (C¹), 173.08 (C=O) [259].

Метил 2-[(ацетокси)метил]циклопент-2-ен-1-карбоксилат 113. К раствору 1.0 г (6.4 ммоль) гидроксиэфира **109** в 15 мл пиридина по каплям добавляли 4.2 мл (45.0 ммоль) Ac₂O и выдерживали реакционную смесь при комнатной температуре 16 часов, затем концентрировали в вакууме. Остаток



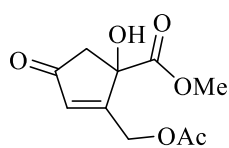
хроматографировали на колонке с SiO₂ (петролейный эфир–этилацетат, 10:1). Выход 1.14 г (90%) соединения **113**. Бесцветное масло. R_f 0.45 (петролейный эфир–этилацетат, 7:3). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1735 (C=O), 1653 (C=C). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 2.00 с (CH₃CO), 2.20 квинтет (2H, H⁵), 2.30–2.69 м (2H, H⁴), 3.51 с (1H, H¹), 3.67 с (3H, OCH₃), 4.65 с (2H, CH₂O), 5.88 с (1H, H³). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 20.28 (CH₃), 28.18 (C⁵), 31.53 (C⁴), 50.51 (C¹), 51.86 (OCH₃), 61.96 (CH₂O), 133.18 (C³), 135.56 (C²), 170.66 (CO₂), 174.75 (C=O). Найдено, %: С 60.35; Н 7.43. С₁₀Н₁₄О₄. Вычислено, %: С 60.59; Н 7.12 [259].

Аллильное окисление циклопентена **113** комплексом CrO₃·3,5-DMP.

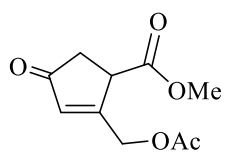
К суспензии 1.40 г (14.0 ммоль) CrO₃ в 10 мл CH₂Cl₂ в атмосфере аргона при –25 °С добавляли 1.35 г (14.0 ммоль) 3,5-диметилпиразола, перемешивали 15 мин и добавляли раствор 0.23 г (1.2 ммоль) соединения **113** в 5 мл CH₂Cl₂. Реакционную смесь перемешивали 3 ч, затем температуру повысили до 0 °С и медленно по каплям добавляли 4.3 мл 5 М раствора NaOH. Реакционную массу

перемешивали 1 ч, фильтровали через фильтр Шотта с небольшим количеством SiO₂, фильтрат подкислили 20%-ным раствором HCl до pH 7, промыли водой, насыщенным раствором NaCl, сушили MgSO₄ и концентрировали. Полученный остаток хроматографировали на колонке с SiO₂ (петролейный эфир–этилацетат, 1:1). Выход 0.023 г (7%) гидроксикетона **114** и 0.064 г (20%) енона **115** [259].

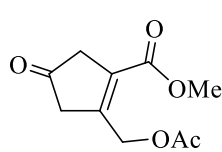
Метил-2-[(ацетокси)метил]-1-гидрокси-4-оксо-циклопент-2-ен-1-карбоксилат **114.** Желтое маслообразное вещество. R_f 0.27 (петролейный эфир–этилацетат, 1:1). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3400 (OH), 1735, 1729 (C=O), 1637 (C=C) 1112 (C-O-C). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 2.10 с (3H, CH₃), 2.65 д (1H, H^{5A}, ²J_{5A,5B} 18.0 Гц), 2.88 д (1H, H^{5B}, ²J_{5B,5A} 18.0 Гц), 3.83 с (OCH₃), 3.95 с (1H, OH), 4.87 д (1H, CH^AH^BO, ²J_{A,B} 16.2 Гц), 4.94 д (1H, CH^AH^BO, ²J_{B,A} 16.2 Гц), 6.26 т (1H, H³, J 1.4 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 20.56 (CH₃), 48.82 (C⁵), 54.13 (OCH₃), 59.43 (OCH₂), 77.26 (C¹), 132.27 (C³), 169.45 (CO₂), 170.02 (C²), 173.94 (CH₃C=O), 202.56 (C⁴). Найдено, %: C 56.74; H 5.53. C₁₀H₁₂O₆. Вычислено, %: C 56.60; H 5.70 [259].



Метил-2-[(ацетокси)метил]-4-оксоциклопент-2-ен-1-карбоксилат **115.** Светло-желтая жидкость. R_f 0.32 (петролейный эфир–этилацетат, 1:1). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1738, 1729 (C=O), 1635 (C=C), 1223 (C-O-C). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 2.10 с (3H, CH₃), 2.71 д-д (1H, H^{5A}, ³J_{5A,1} 3.1, ²J_{5A,5B} 19.0 Гц), 2.75 д-д (1H, H^{5B}, ³J_{5B,1} 7.0, ²J_{5B,5A} 19.0 Гц), 3.76 с (3H, OCH₃), 3.83 м (1H, H¹), 5.30 с (2H, CH₂O), 6.21 д-д (1H, H³, J 1.6, 1.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 20.60 (CH₃CO), 38.75 (C⁵), 46.17 (C¹), 52.84 (OCH₃), 62.03 (OCH₂), 131.19 (C³), 169.86 (CO₂CH₃), 170.12 (C²), 171.05 (CH₃C=O), 205.24 (C⁴). Найдено, %: C 56.46; H 5.37. C₁₀H₁₂O₅. Вычислено, %: C 56.60; H 5.70 [259].



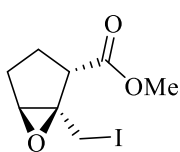
Метил-2-[(ацетокси)метил]-4-оксоциклопент-1-ен-1-карбоксилат **116.** При повторном хроматографировании 0.05 г (0.24 ммоль) соединения **115** на SiO₂ выделили 0.045 г (90%) его изомера **116**, R_f 0.38 (петролейный эфир–этилацетат, 1:1). Светло-желтая жидкость. ИК спектр, ν, см⁻¹: 1736, 1729, 1703 (C=O), 1640 (C=C). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 2.02 с (3H, CH₃), 2.52-2.49 м (2H, H³), 2.85-2.82 м (2H, H⁵), 3.86 с



(3H, OCH₃), 4.98 уш.с (2H, CH₂O). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 20.55 (CH₃C=O), 26.95 (C⁵), 34.05 (C³), 52.45 (OCH₃), 55.08 (CH₂O), 143.26 (C¹), 159.52 (C²), 164.76 (CO₂), 170.40 (CH₃C=O), 205.07 (C⁴). Найдено, %: С 56.85; Н 5.59. С₁₀Н₁₂О₅. Вычислено, %: С 56.60; Н 5.70 [259].

Реакция аллильного окисления соединения 113 *t*-BuOOH. К суспензии 0.59 г (1.82 ммоль) диацетоксиидбензола, 0.1 г (1.2 ммоль) NaOAc и 0.12 г (0.61 ммоль) ацетата **113** в 3 мл МТБЭ в атмосфере аргона при 0 °С в течение 10 мин добавляли 0.5 мл (2.4 ммоль) *трет*-BuOOH, перемешивали 3 ч при 0 °С, затем температуру повышали до комнатной, реакцию массу фильтровали через фильтр Шотта и фильтрат концентрировали в вакууме. После очистки остатка колоночной хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир–этилацетат, 8:2) выделили 0.015 г (12%) соединения **114** и 0.025 г (19%) енона **115** [259].

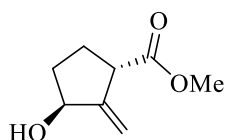
Метил-(1*R,2*S**,5*S**)-1-(иодметил)-6-оксабицикло[3.1.0]-гексан-2-карбоксилат 117.** К раствору 0.08 г (4.8 ммоль) эпоксида **111** в 8 мл смеси Et₂O–CH₃CN, 5:3 по объему, при 0 °С последовательно добавляли 0.37 г (14.3 ммоль) PPh₃, 0.15 мл (0.19 ммоль) Ru и 0.18 г (0.7 ммоль) I₂. Реакционную смесь перемешивали 2 ч (ТСХ), добавляли 10 мл этилацетата, промывали насыщенными растворами Na₂S₂O₃ и NaCl, сушили MgSO₄. Органический экстракт концентрировали в вакууме и остаток хроматографировали на колонке с SiO₂ (петролейный эфир–этилацетат, 20:1). Выход 0.10 г (74%) иодида



117. Желтое маслообразное вещество. R_f 0.78 (петролейный эфир–этилацетат, 7:3, двойное элюирование). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1725 (C=O), 1124 (C-O-C), 645 (C-I). Спектр ЯМР ¹H (ацетон-d₆), δ, м.д.: 1.65–1.80 м (1H, H^{3A}), 1.80–2.18 м (3H, H^{3B}, 2H⁴), 3.20 д.д (1H, H⁵, ³J_{5,4A} 2.0, ³J_{5,4B} 1.8 Гц), 3.70 с (3H, OCH₃), 3.80 м (2H, CH₂I). Спектр ЯМР ¹³C (ацетон-d₆), δ, м.д.: 5.26 (CH₂I), 24.70 (C³), 27.73 (C⁴), 46.60 (C²), 52.04 (OCH₃), 67.06 (C¹), 67.28 (C⁵), 173.59 (C=O). Найдено, %: С 34.21; Н 3.78; I 44.78. С₈Н₁₁IO₃. Вычислено, %: С 34.06; Н 3.93; I 44.99 [259].

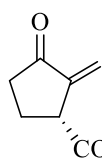
Метил-(1*S,3*S**)-3-гидрокси-2-метиленциклопентан-1-карбоксилат 118.** Смесь 0.10 г (0.36 ммоль) иодида **117**, 0.35 г (5.4 ммоль) пары цинк–медь и 0.006 г

NH_4Cl в 7 мл безводного MeOH кипятили 2 ч в атмосфере аргона. Реакционную массу фильтровали через фильтр Шотта, концентрировали в вакууме до 1/3 объема, продукт реакции экстрагировали CHCl_3 (4×20 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенными растворами NaHCO_3 и NaCl , сушили MgSO_4 , концентрировали в вакууме, остаток хроматографировали на колонке с SiO_2 (петролейный эфир–этилацетат, 4:1). Выход 0.018



г (32%), R_f 0.38 (петролейный эфир–этилацетат, 1:1), светло-желтое масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3400–3200 (OH), 1730 (C=O), 1650 (C=C). Спектр ЯМР ^1H (ацетон- d_6), δ , м.д.: 1.81–2.15 м (4H, H^4 , H^5), 3.51 м (1H, OH), 3.68 с (3H, OCH_3), 3.60–3.82 м (1H, H^1), 4.51 м (1H, H^3), 5.25 т (1H, $=\text{CH}_2$, 2J 2.1 Гц), 5.30 т (1H, $=\text{CH}_2$, 2J 2.1 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ацетон- d_6), δ , м.д.: 25.14 (C^5), 34.17 (C^4), 46.71 (C^1), 52.05 (OCH_3), 74.71 (C^3), 110.58 ($=\text{CH}_2$), 152.19 (C^2), 174.21 (CO_2). Найдено, %: С 61.54; Н 7.76. $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_3$. Вычислено, %: С 61.52; Н 7.74 [259].

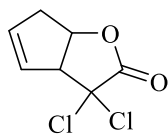
Метил (1S*)-2-метилен-3-оксоциклопентанкарбоксилат 119. К раствору 0.1 г (0.64 ммоль) спирта **118** в 10 мл CH_2Cl_2 добавляли 0.2 г (0.96 ммоль) PCC и перемешивали 4 ч (ТСХ). Реакционную смесь отфильтровали, фильтрат концентрировали, после очистки остатка колоночной хроматографией на SiO_2 (петролейный эфир–этилацетат, 10:1) получили 0.064 г (65%) кетона **119**. Бесцветное масло, R_f 0.4 (петролейный эфир–этилацетат, 10:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} :



1732, 1715, 1625, 1438, 1205, 1181, 1097, 1043. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.26–1.40 м (1H, H^{5A}), 1.60–1.67 м (1H, H^{5B}), 2.16–2.42 м (2H, H^4), 2.53–2.60 м (1H, H^1), 3.76 с (3H, OMe), 5.60 д (1H, $=\text{CH}^A\text{H}^B$, J 1.9 Гц), 6.18 д (1H, $=\text{CH}^A\text{H}^B$, J 2.1 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 23.11 (C^5), 36.77 (C^4), 49.29 (C^1), 52.43 (OMe), 120.51 ($=\text{CH}_2$), 142.41 (C^2), 175.75 [$\text{OC}(=\text{O})$], 211.61 (C^3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 155 (100) [$M+\text{H}$] $^+$, 124 (8). Найдено, (%): С 62.12, Н 6.38. $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_3$. Вычислено, (%): С 62.33, Н 6.54.

3,3-Дихлор-3,3а,6,6а-тетрагидро-2H-циклопента[b]фуран-2-он (±)-126. К перемешиваемому раствору 1.0 г (5.7 ммоль) соединения (±)-**2** в 7 мл диэтилового

эфира добавляли раствор 0.27 г (6.75 ммоль) NaOH в 2.5 мл воды охлаждали до 0 °С, затем по каплям добавляли 3 мл (28 ммоль) 30%-ный раствор H₂O₂ и реакционную смесь перемешивали 1.5 ч при 0 °С (ТСХ). Продукт реакции экстрагировали диэтиловым эфиром (3×50 мл), объединенные органические



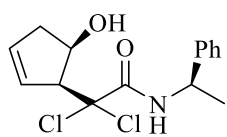
экстракты промывали 10%-ным раствором Na₂SO₃, водой и насыщенным раствором NaCl, сушили Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Полученный остаток хроматографировали на колонке с SiO₂ (петролейный эфир–этилацетат, 20:1). Выход 0.76 г (70%) (±)-**126**.

Бесцветные кристаллы, т.пл. 76 °С, R_f 0.49 (петролейный эфир–этилацетат, 8:2, двойное элюирование) ИК спектр, ν, см⁻¹: 1762, 1377, 1142, 1053, 692. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 2.79 д.д.кв (1H, H^{6A}, ²J_{6A,6B} 18.8, ³J_{6A,6a} 4.4, J 2.3 Гц), 2.82 уш.д (1H, H^{6B}, ²J_{6B,6A} 18.8 Гц), 4.06 т.т (1H, H^{3a}, ³J_{3a,6a} 4.4, ³J_{3a,4} 4.4, ⁴J 2.0 Гц), 5.25 д.т (1H, H^{6a}, ³J_{6a,3a} 4.4, ³J_{6a,6A} 4.4, J 0.5 Гц), 5.74 д.д.т (1H, H⁴, ³J_{4,3a} 4.4, ³J_{4,5} 6.2, J 2.2 Гц), 5.98 м (1H, H⁵). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 39.19 (C⁶), 63.38 (C^{3a}), 79.73 (C³), 80.92 (C^{6a}), 126.75 (C⁴), 133.23 (C⁵), 167.41 (C²). Найдено, %: С 43.51; Н 3.20; Cl 36.60. С₇Н₆Cl₂O₂. Вычислено, %: С 43.56; Н 3.13; Cl 36.73 [270, 271].

Взаимодействие лактона (±)-126 с (+)-α-метилбензиламином. К раствору 0.6 г (3.1 ммоль) соединения (±)-**126** в 20 мл безводного С₆Н₆ в атмосфере аргона при перемешивании добавляли 0.30 г (3.1 ммоль) пиридин-2-ола и 0.79 мл (6.2 ммоль) (+)-α-метилбензиламина. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 48 ч (ТСХ). Реакционную массу разбавляли этилацетатом (50 мл) и промывали H₂O (3×5 мл), сушили Na₂SO₄, концентрировали в вакууме, полученный остаток хроматографировали на колонке с SiO₂ (петролейный эфир–этилацетат, 20:1). Получили 0.33 г (35%) соединения (+)-**125** и 0.33 г (35%) соединения (-)-**125** [270, 271].

2-[(1S,5R)-5-Гидроксициклопент-2-ен-1-ил]-N-[(1R)-1-фенилэтил]-2,2-дихлорацетамид (+)-125. Светло-желтое масло. R_f 0.45 (петролейный эфир–этилацетат, 8:2, тройное элюирование), [α]_D²⁰ +106.8° (с 1.0, CHCl₃). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3313 (OH), 3312 (NH), 1635 (C=O), 1615 (C=C), 692 (CCl₂). Спектр ЯМР ¹H

(CDCl₃), δ, м.д.: 1.26 д (3H, C^{I'}-Me, ³J_{Me,I'} 7.1 Гц), 2.14 уш.д (1H, OH, ³J_{OH,5'} 5.6 Гц), 2.42 д.д.к (1H, H^{4'A}, ²J_{4'A,4'B} 16.9, ³J_{4'A,5'} 4.6, *J* 2.3 Гц), 2.63 д.д.т (1H, H^{4'B}, ³J_{4'B,4'A} 16.9,

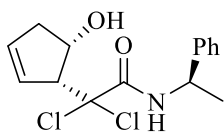


³J_{4'B,5'} 7.4, *J* 1.0 Гц), 3.96 д.к (1H, H^{1'}, ³J_{1',5'} 6.2, *J* 0.9 Гц), 4.61 д.д.д.д (1H, H^{5'}, ³J_{5',4'B} 7.4, ³J_{5',OH} 7.1, ³J_{5',1'} 6.2, ³J_{5',4'A} 4.6 Гц), 5.04 квинт (1H, H^{1''}, *J* 7.1 Гц), 5.88 д.кв (1H, H^{3'}, ³J_{3',2'} 6.2, *J* 2.0 Гц), 5.99 д.кв (1H, H^{2'},

³J_{2',3'} 6.2, *J* 2.3 Гц), 7.13 д (1H, NH, *J* 7.1 Гц), 7.26-7.32 м (5H, Ar). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 21.57 (Me), 40.99 (C⁵), 50.33 (CHCl₂), 60.08 (C²), 72.66 (C¹), 87.21 (C^{1'}), 126.01, 127.65, 128.80, 142.16 (Ar), 128.26 (C³), 122.96 (C⁴), 166.30 (CO).
Найдено, %: С, 57.51; Н, 5.15; Cl, 22.37; N, 4.51%. С₁₅Н₁₇NC₂O₂. Вычислено, %: С, 57.30; Н, 5.39; Cl, 22.42; N, 4.39%.

2[(1R,5S)-5-Гидроксициклопент-2-ен-1-ил]-N-[(1R)-1-фенилэтил]-2,2-

дихлорацетамид (-)-125. Кристаллы светло-желтого цвета, т.пл. 35 °С. R_f 0.33 (петролейный эфир–этилацетат, 8:2, тройное элюирование), [α]_D²⁰ -10° (с 1.0, CH₂Cl₂). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3313 (OH), 3312 (NH), 1635 (C=O), 1617 (C=C), 692 (CCl₂). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.26 д (3H, Me, ³J 7.1), 2.38 уш.д (1H, OH,

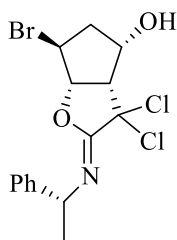


³J_{OH,5'} 7.0 Гц), 2.45 д.д.к (1H, H^{4'A}, ²J_{4'A,4'B} 17.1, ³J_{4'A,5'} 4.4, ³J 2.3 Гц), 2.68 д.д.т.д (1H, H^{4'B}, ²J_{4'B,4'A} 17.1, ³J_{4'B,5'} 7.4, *J* 1.1, *J* 2.3 Гц), 3.91 д.д.к (1H, H^{1'}, ³J_{1',5'} 6.2, *J* 2.3, ⁴J_{1',4'B} 1.1 Гц), 4.60 д.д.д.д (1H, H^{5'}, ³J_{5',1'} 7.4, ³J_{5',OH} 7.0, ³J_{1',2'} 6.2, ³J_{5',4'A} 4.6 Гц), 5.07 квинт (1H, H^{1'}, ³J 7.1 Гц), 5.88 д.к (1H, H^{3'}, ³J_{3',2'} 6.0, *J* 2.2 Гц), 6.00 д.к (1H, H^{2'}, ³J_{2',3'} 6.0, *J* 2.3 Гц), 7.11 д (1H, NH, ³J_{NH,H''} 7.1 Гц), 7.26-7.32 м (5H, Ar). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 21.38 (Me), 41.13 (C⁵), 50.17 (CHCl₂), 60.31 (C²), 72.55 (C¹), 87.16 (C^{1'}); 126.01, 127.69, 128.97, 141.95 (Ar), 128.35 (C³), 132.75 (C⁴), 166.18 (CO). Найдено, %: С 57.51; Н 5.15; Cl 22.37; N 4.51. С₁₅Н₁₇NC₂O₃. Вычислено, %: С 57.34; Н 5.35; Cl 22.47; N 4.46.

(2Z,3aS,4S,6S,6aS)-6-Бром-3,3-дихлор-2-[[[(1R)-1-фенилэтил]имино]-

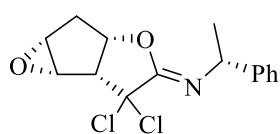
гексагидро-2H-циклопента[b]фуран-4-ол (+)-127. К раствору 0.25 г (0.80 ммоль) амида (-)-125 в 8 мл MeCN добавляли 0.31 г (1.75 ммоль) NBS и перемешивали 2 ч при комнатной температуре. Раствор упаривали, остаток хроматографировали на колонке с SiO₂ (петролейный эфир–этилацетат, 9:1). Получили 0.30 г (95%) бромида (+)-127. Светло-желтые кристаллы, т.пл. 180 °С, R_f 0.26 (петролейный

эфир–этилацетат, 8:2, двойное элюирование). $[\alpha]_D^{20} +77.7^\circ$ (c 1.0, CH_2Cl_2). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3228, 1689, 1456, 1035, 692 (CCl_2). Спектр ЯМР ^1H (ацетон- d_6 , 500 МГц), δ , м.д.: 1.25 д (3H, Me, J 6.7 Гц), 2.82 д.д (1H, H^{5A} , $^3J_{5A,5B}$ 16.3, 3J 7.3 Гц), 3.00 д.д.д (1H, H^{5B} , $^3J_{5B,5A}$ 16.3, $^3J_{5B,6}$ 6.0, $^3J_{5B,4}$ 2.8 Гц), 3.10 уш.с (1H, OH), 3.76 д.д (1H, H^{3a} , $^3J_{3a,6a}$ 4.0, $^3J_{3a,4}$ 5.8 Гц), 4.46 д (1H, H^6 , $^3J_{6,5B}$ 6.0 Гц), 4.58 д (1H, H^{6a} , $^3J_{6a,3a}$ 4.0 Гц), 4.77 к (1H, CH-Me, 3J 6.7 Гц), 5.25 м (1H, H^4), 7.25-7.40 м (5H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (ацетон- d_6 , 125 МГц), δ , м.д.: 23.49 (Me), 41.88 (C^5), 54.16 (C^6), 55.54 (CH-Me), 59.60 (C^{3a}), 77.83 (C^4), 82.37 (C^{6a}), 82.78 (C^3), 126.28 (2C^o), 126.30 (C^n), 127.90 (2C^m), 145.08 (C^u), 156.94 (C^2). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 391 (60) $[M]^+$, 376 (20) $[M-\text{CH}_3]^+$, 105 (100) $[\text{C}_6\text{H}_5\text{CHCH}_3]^+$. Найдено: 391.9742 $[M]^+$. $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{BrCl}_2\text{NO}_2$. Вычислено: 391.9736 [270, 271].



(1R)-N-[(1aR,2aS,4Z,5aS,5bS)-5,5-Дихлоргексагидро-4H-оксирен-[3,4]циклопента-[1,2-b]фуран-4-илиден]-1-фенилэтанамин (+)-130. а) К раствору 0.20 г (0.51 ммоль) бромида (+)-**127** в 7 мл сухого C_6H_6 добавляли 0.083 мл (0.56 ммоль) DBU. Реакционную массу кипятили 1 ч (ТСХ), концентрировали, остаток хроматографировали на колонке с SiO_2 (петролейный эфир–этилацетат, 9:1). Выход 0.12 г (76%) [271].

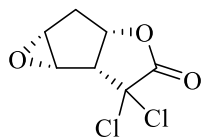
б) К раствору 0.08 г (0.2 ммоль) бромида (+)-**127** в 6 мл безводного ТГФ при 0 °С порциями добавляли 0.034 мг (0.3 ммоль) *трет*-BuOK. Реакционную массу перемешивали 15 мин (контроль ТСХ), концентрировали, разбавляли этилацетатом (20 мл), промывали H_2O , насыщенным раствором NaCl, сушили Na_2SO_4 , концентрировали в вакууме, остаток хроматографировали на колонке с



SiO_2 (петролейный эфир–этилацетат, 9:1). Получили 0.025 г (40%) эпоксилактона (+)-**130**. Белые кристаллы, т.пл. 160 °С, $[\alpha]_D^{20} +53.4^\circ$ (c 1.0, CH_2Cl_2). R_f 0.31 (петролейный эфир–этилацетат; 8:2, тройное элюирование). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1705, 1464, 1451, 1042, 705. Спектр ЯМР ^1H (ацетон- d_6 , 500 МГц), δ , м.д.: 1.35 д (3H, Me, J 6.6 Гц), 2.30 д.д (1H, H^{2A} , $^3J_{2A,2B}$ 16.0, 3J 0.9 Гц), 2.45 д (1H, H^{2B} , $^3J_{2B,2A}$ 16.0 Гц), 3.70 уш.с (1H, H^{5b}), 3.74 д.д (1H, H^{5a} , J 6.0, 1.3 Гц), 3.80 уш.с (1H, H^{1a}), 4.75 кв (1H, CH-Me, J 6.6

Гц), 5.06 т (1H, H^{2a}), 7.15-7.40 м (5H, Ar). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 125 МГц), δ, м.д.: 23.34 (Me), 34.52 (C²), 56.51 (C^{5a}), 58.41 (CHN), 59.70, 59.95 (C^{1a}, C^{5b}), 82.52 (C^{2a}), 83.57 (C⁵); 127.16, 127.25, 128.3, 146.76 (Ar), 157.45 (C⁴). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 311 (60) [M]⁺, 296 (100) [M-CH₃]⁺, 276 (10) [M-Cl]⁺, 105 (92) [C₆H₅CHCH₃]⁺. Найдено: 311.0470 [M]⁺. C₁₅H₁₅Cl₂NO₂. Вычислено: *M* 311.0474 [271].

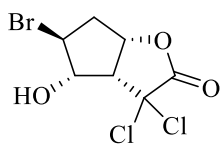
(1a*R*,2a*S*,5a*S*,5b*S*)-5,5-Дихлоргексагидро-4*H*-оксирено[3,4]циклопент-[1,2-*b*]фуран-4-он (-)-128a. К раствору 0.21 г (0.68 ммоль) амида (-)-125 в системе ТГФ-Н₂O (8:2, 10 мл) добавляли 0.37 г (2.10 ммоль) NBS и смесь перемешивали 24 ч (контроль ТСХ). Растворитель упаривали, продукты реакции экстрагировали этилацетатом (3×40 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором NaCl, сушили Na₂SO₄, концентрировали в вакууме. Остаток растворили 8 мл C₆H₆ добавляли 0.2 мл (1.30 ммоль) DBU, перемешивали 3 ч. Затем C₆H₆ упаривали, оставшуюся массу хроматографировали на колонке с SiO₂ (петролейный эфир–этилацетат, 8:2). Выход 0.078 г (70%) дихлорэпоксилактона (-)-128a, *R_f* 0.44 (петролейный эфир–этилацетат, 1:1), светло-желтые кристаллы т.пл. 121 °С, [α]_D²⁰ -94.2° (*c* 1.0, CH₂Cl₂). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1791, 1135, 1180, 1025. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 2.20 д.д (1H, H^{2A}, *J*



16.1, *J* 6.1 Гц), 2.64 д.д (1H, H^{2B}, *J* 16.1 Гц), 3.61 д (1H, H^{5a}, *J* 6.1 Гц), 3.74 с (1H) и 3.80 с (1H) (H^{1a}, H^{5b}), 5.05 д (1H, H^{2a}, *J* 6.1 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 33.67 (C²), 57.58, 57.76, 59.68 (C^{5a}, C^{5b}, C^{1a}), 78.18 (C⁵), 79.99 (C^{2a}), 167.40 (C⁴). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): [M]⁺ не наблюдается, 296 (60) [M-CO₂-Cl]⁺, 65 (100). Найдено, %: С 40.10; Н 2.71; Cl 33.18. C₇H₆Cl₂O₃. Вычислено, %: С 40.22; Н 2.89; Cl 33.92 [271].

(3a*R*,4*S*,5*S*,6a*S*)-5-Бром-3,3-дихлор-4-гидрогексагидро-2*H*-циклопента[*b*]фуран-2-он 129. Раствор 0.2 г (0.51 ммоль) амида (+)-127 в системе 10% HCl-ТГФ (1:3, 10 мл) перемешивали 8 ч (контроль ТСХ). Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали насыщенными растворами NaHCO₃ до pH 7, NaCl, сушили Na₂SO₄, концентрировали в вакууме, остаток хроматографировали на колонке с SiO₂ (петролейный эфир–этилацетат, 20:1). Получили 0.11 г (75%)

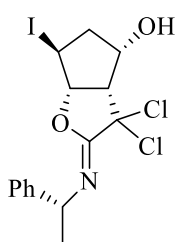
бромгидрина **129**. Желтое маслообразное вещество, R_f 0.38 (петролейный эфир–этилацетат, 8:2, двойное элюирование). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3400, 1793, 1023, 973.



Спектр ЯМР ^1H (ацетон- d_6), δ , м.д.: 2.82 д (1H, H^{6A} , J 16.7 Гц), 2.88 д (1H, H^{6B} , J 16.7 Гц), 3.94 т (1H, H^{3a} , J 4.8 Гц), 4.60 уш.с (1H, OH), 5.38 д (1H, H^5 , J 6.7 Гц), 4.65 м (1H, H^4), 5.40 м (1H, H^{6a}). Спектр ЯМР ^{13}C (ацетон- d_6), δ , м.д.: 29.05 (C^6), 54.03 (C^5), 58.81 (C^{3a}), 78.52 (C^4), 80.35 (C^3), 82.33 (C^{6a}), 167.83 (C^2). Найдено, %: С 28.79; Н 2.59; Br 27.35; Cl 33.76;. $\text{C}_7\text{H}_7\text{BrCl}_2\text{O}_3$. Вычислено, %: С 29.00; Н 2.43; Br 27.56; Cl 24.46 [271].

Взаимодействие амида (-)-125 с I_2 в присутствии NaHCO_3 . К раствору 0.30 г (0.96 ммоль) амида (-)-125 в 15 мл MeCN добавляли 0.98 г (3.90 ммоль) I_2 , 1.23 г (14.40 ммоль) NaHCO_3 и смесь перемешивали 72 ч при 20 °С. Реакционную массу разлагали добавлением 7 мл насыщенного раствора Na_2SO_3 , концентрировали до трети объема и экстрагировали этилацетатом (3×40 мл). Объединенные органические экстракты промывали водой, насыщенным раствором NaCl, сушили MgSO_4 . После концентрирования раствора и очистки остатка колоночной хроматографией на с SiO_2 (петролейный эфир–этилацетат, 9:1) выделили 0.072 г (17%) иодида (-)-131 и 0.17 г (41%) иминолактона (+)-130 [271].

(2Z,3aS,4S,6S,6aS)-6-Иод-3,3-дихлор-2-[(1R)-1-фенилэтил]имино}-гексагидро-2H-циклопента[b]фуран-4-ол (-)-131. Белые кристаллы, т.пл. 65 °С, R_f 0.58 (петролейный эфир–этилацетат, 8:2, тройное элюирование), $[\alpha]_D^{20}$ -66° (c 0.2, CH_2Cl_2). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3223, 1691, 1458, 1036, 950. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.42 д (3H, Me, J 6.6 Гц), 2.75 д.д (1H, H^{5A} , J 15.8, 7.2 Гц), 3.10 д.д.д (1H, H^{5B} , J 15.8, 6.8, 3.1 Гц), 3.20 уш.с (1H, OH), 4.10 д.д (1H, H^{3a} , J 4.6, 3.8 Гц), 4.25 д (1H, H^6 , J 6.6 Гц), 4.65 (1H, H^{6a}), 4.80 кв (1H, H^4), 5.15 м (1H, CH-Me, J 6.6 Гц), 7.25-7.40 м (5H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 23.47 (Me), 27.10 (C^6), 43.87 (C^5), 55.70 (C^{3a}), 59.80 (CMe), 79.92 (C^4), 81.91 (C^3), 82.42 (C^{6a}), 126.25 (2C^o), 126.30 (C^n), 127.90 (2C^m), 145.08 (C^u), 154.57 (C^2). Найдено, %: С 40.22; Н 3.89; Cl 15.92; I 28.35; N 3.03. $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{Cl}_2\text{INO}_2$. Вычислено, %: С 40.94; Н 3.66; Cl 16.11; I 28.84; N 3.18 [271].

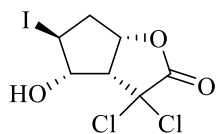


Взаимодействие карбоксиамида (-)-125 с I₂ в системе ТГФ-Н₂О.

а) К раствору 0.23 г (0.73 ммоль) амида (-)-125 в 20 мл смеси ТГФ-Н₂О (8:2) добавляли 1.90 г (7.30 ммоль) I₂. Смесь перемешивали 24 ч (ТСХ), затем ТГФ упаривали, продукт экстрагировали этилацетатом (3×50 мл), объединенные органические экстракты промывали насыщенными растворами Na₂SO₃, NaCl, сушили Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Полученный остаток хроматографировали на колонке с SiO₂ (петролейный эфир–этилацетат, 8:2). Выход 0.062 г (25%) иодида **132** и 0.077 г (50%) дихлорэпоксилактона (-)-128a [271].

б) К раствору 0.20 г (0.63 ммоль) амида (-)-125 в 20 мл смеси ТГФ-Н₂О (8:2) добавляли 1.60 г (6.38 ммоль) I₂. Смесь перемешивали 24 ч (ТСХ), затем ТГФ упаривали, продукт экстрагировали этилацетатом (3×50 мл), объединенные органические экстракты промывали насыщенными растворами Na₂SO₃, NaCl, сушили Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в 10 мл безводного бензола, добавляли 0.2 мл (1.3 ммоль) DBU и перемешивали 3 ч (ТСХ). Реакционную смесь концентрировали в вакууме, остаток хроматографировали на колонке с SiO₂ (петролейный эфир–этилацетат, 8:2), получили 0.095 г (72%) дихлорэпоксилактона (-)-128a [271].

(3aR,4S,5S,6aS)-4-Гидрокси-5-иод-3,3-дихлоргексагидро-2H-циклопент-[b]-фуран-2-он 132. Светло-желтое маслообразное вещество, R_f 0.36 (петролейный эфир–этилацетат, 8:2, двойное элюирование). ИК спектр, ν, см⁻¹:



3400, 1793, 1023, 973. Спектр ЯМР ¹H (ацетон-d₆), δ, м.д.: 2.95 д.д

(1H, H^{6A}, J 16.3, 7.0 Гц), 3.15 д.д.д (1H, H^{6B}, J 16.3, 6.0, 2.8 Гц), 4.10 т

(1H, H^{3a}, J 4.5 Гц), 4.45 д (1H, H⁵, J 6.7 Гц), 4.65 м (1H, H⁴), 5.40 м

(1H, H^{6a}), 5.60 уш.с (1H, OH). Спектр ЯМР ¹³C (ацетон-d₆), δ, м.д.: 28.86 (C⁵), 43.12 (C⁶), 58.66 (C^{3a}), 79.67 (C⁴), 80.17 (C³), 82.84 (C^{6a}), 176.40 (C²). Найдено, %: C 25.01; H 1.95; Cl 21.53; I 37.35. C₇H₇Cl₂IО₃ Вычислено, %: C 24.95; H 2.09; Cl 21.04; I 37.66 [271].

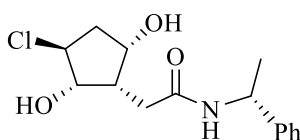
Взаимодействие эпоксииминоэфира (+)-130 с Zn-Cu парой. К раствору 0.18 г (0.59 ммоль) соединения (+)-130 в 8 мл безводного MeOH в атмосфере

аргона при перемешивании добавляли 0.02 г (0.3 ммоль) NH_4Cl и 0.19 г (3 ммоль) Zn-Cu пары. Реакционную смесь перемешивали 3 ч при кипячении (ТСХ), осадок отфильтровывали, маточный раствор концентрировали, остаток хроматографировали на колонке с SiO_2 (петролейный эфир–этилацетат, 8:2). Выход 0.006 г (5%) дихлорлактона (-)-**128a**, 0.025 г (25%) монохлорлактона (-)-**140**, 0.018 г (22%) дехлорированного лактона (-)-**121a** и 0.013 г (8%) соединения (+)-**141** [271].

(1aR,2aS,5aS,5bS)-5-Хлоргексагидро-4H-оксирено[3,4]циклопент[1,2-b]-фуран-4-он (-)-140. Белые кристаллы, т.пл. 133 °С, R_f 0.31 (петролейный эфир–этилацетат, 1:1, тройное элюирование), $[\alpha]_D^{20}$ -126.2° (*c* 0.5, CH_2Cl_2). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1767, 1377, 1262, 1172, 1022, 837. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 МГц), δ , м.д.: 2.15 д.д.д (1H, H^{2A} , J 16.1, 6.1, 1.4 Гц), 2.53 д (1H, H^{2B} , J 16.1 Гц), 3.30 д.д.д (1H, H^{5a} , J 8.8, 6.4, 1.6 Гц), 3.65 т (1H, H^{2a} , J 1.4 Гц), 3.72 д.д (1H, H^{1a} , J 1.6, 1.4 Гц), 4.69 д (1H, H^5 , J 8.8 Гц), 4.86 т (1H, H^{2a} , J 6.4 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 125 МГц), δ , м.д.: 34.69 (C^2), 46.41 (C^{5a}), 52.32 (C^5), 57.92 (C^{5b}), 59.39 (C^{1a}), 80.08 (C^{2a}), 171.08 (C^4). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): $[M]^+$ не наблюдается, 139 (4) $[M-\text{Cl}]^+$, 95 (88) $[M-\text{Cl}-\text{CO}_2]^+$, 67 (100). Найдено: 139.0393 для $[M-\text{Cl}]^+$. $\text{C}_7\text{H}_7\text{ClO}_3$. Вычислено 139.0390 для $[M-\text{Cl}]^+$ [271].

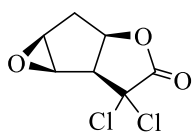
(1aR,2aS,5aS,5bS)-Гексагидро-4H-оксирено[3,4]циклопент[1,2-b]-фуран-4-он (-)-121a. Белые кристаллы, т.пл. 77 °С (т.пл. 76-77 °С [266, 269]), $[\alpha]_D^{20}$ -107° (*c* 1.0, CH_2Cl_2), ($[\alpha]_D^{20}$ -108° (*c* 1.0, CHCl_3) [269]), R_f 0.27 (петролейный эфир–этилацетат, 1:1, тройное элюирование). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1751, 1031. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 МГц), δ , м.д.: 2.10 д.д.д (1H, H^{2A} , J 16.2, 7.1, 1.6 Гц), 2.50 д (1H, H^{2B} , J 16.2 Гц), 2.70 д (2H, H^5 , J 5.3 Гц), 3.00 м (1H, H^{5a}), 3.60 уш.с (1H) и 3.70 уш.с (1H) (H^{1a} , H^{5b}), 5.00 т (1H, H^{2a} , J 6.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 125 МГц), δ , м.д.: 30.20 (C^5), 34.38 (C^2), 40.08 (C^{5a}), 60.06 и 60.78 (C^{1a} и C^{5b}), 83.38 (C^{2a}), 176.21 (C^4). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 140 (70%) $[M]^+$, 112 (20) $[M-\text{H}_2\text{O}]^+$, 97 (100). Найдено: 140.0467 $[M]^+$. $\text{C}_7\text{H}_8\text{O}_3$. Вычислено 140.0468 [271].

2-[(1*S*,2*S*,3*S*,5*S*)-3-Хлор-2,5-дигидроксициклопентил]-*N*-[(1*R*)-1-фенил-этил]ацетамид (+)-141**. Прозрачное маслообразное вещество, R_f 0.11 (петролейный эфир–этилацетат, 1:1, двойное элюирование), $[\alpha]_D^{20} +51.7^\circ$ (c 1.0, CH_2Cl_2). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3400-3200, 1632, 1560, 1100. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.50 д.д.д (3H, Me, J 15.0, 6.1, 3.9 Гц), 1.80-1.90 м (1H, H^{4A}), 2.20-2.30 м (1H, H^{4B}), 2.40-2.60 м (2H, H^2), 3.25 м (1H, H^1), 3.42 уш.с. (2H, 2OH), 3.85 д.д.д (1H, H^3 , J 7.3, 3.7, 2.7 Гц), 3.97 уш.с. (1H, H^5), 4.40 уш.с. (1H, H^2), 5.20 квинт (1H, CH-Me, J 7.0 Гц), 6.30 д (1H, NH, J 7.6 Гц), 7.25-7.20 м (5H, Ar). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 21.77 (Me), 32.07 (C^2), 40.45 (C^4), 44.62 (C^{6a}), 49.00 (CH-Me), 57.06 (C^3), 74.07 (C^5), 87.05 (C^2), 126.01 (2C^o), 127.41 (C^n), 128.68 (2C^m), 142.94 (C^u), 172.69 (C^l). Найдено, %: C 60.08; H 6.59; Cl 11.33; N 4.92. $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{ClNO}_3$. Вычислено, %: C 60.50; H 6.77; Cl 11.97; N 4.70 [271].**



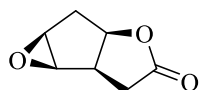
Дехлорирование дихлорэпоксилактона (-)-128a. К раствору 0.24 г (1.15 ммоль) соединения (-)-**128a** в 8 мл безводного MeOH в атмосфере аргона при перемешивании добавляли 0.02 г (0.34 ммоль) NH_4Cl и 0.52 г (8.0 ммоль) Zn-Cu пары. Реакционную смесь перемешивали 2 ч при кипячении (ТСХ), осадок отфильтровывали, маточный раствор концентрировали, остаток хроматографировали на колонке с SiO_2 (петролейный эфир–этилацетат, 8:2). Выход 0.096 г (60%) дехлорированного лактона (-)-**121a** [271].

(1*aS*,2*aR*,5*aR*,5*bR*)-5,5-Дихлоргексагидро-4*H*-оксирено[3,4]циклопент-[1,2-*b*]фуран-4-он (+)-128b. Получали аналогично соединению (-)-**128a**, из 0.21 г (0.68 ммоль) амида (+)-**125**. Выход 0.097 г (70%). Светло-желтые кристаллы т.пл. 121 °С, R_f 0.44 (петролейный эфир–этилацетат, 1:1), $[\alpha]_D^{20} +90.7^\circ$ (c 1.0, CH_2Cl_2). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1791, 1135, 1180, 1025, 710. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.20 д.д (1H, H^{2A} 16.1, J 6.1 Гц), 2.64 д.д (1H, H^{2B} , J 16.1 Гц), 3.61 д (1H, H^{5a} , J 6.1 Гц), 3.74 с (1H) и 3.80 с (1H) (H^{1a} , H^{5b}), 5.05 д (1H, H^{2a} , J 6.1 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 33.67 (C^2), 57.58, 57.76, 59.68 (C^{5a} , C^{5b} , C^{1a}), 78.18 (C^5), 79.99 (C^{2a}), 167.40 (C^4). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %):



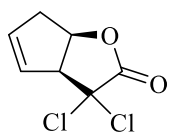
$[M]^+$ не наблюдается, 296 (60) $[M-CO_2-Cl]^+$, 65 (100). Найдено, %: С 40.10; Н 2.71; Cl 33.18. $C_7H_6Cl_2O_3$. Вычислено, %: С 40.22; Н 2.89; Cl 33.92 [271].

(1a*S*,2a*R*,5a*R*,5b*R*)-Гексагидро-4*H*-оксирено[3,4]циклопента[1,2-*b*]-фуран-4-он (+)-1216. Получали аналогично соединению (-)-121a, из 0.24 г (1.15 ммоль) лактона (+)-1286. Выход 0.096 г (60%) R_f 0.27 (петролейный эфир–этилацетат, 1:1, тройное элюирование), $[\alpha]_D^{20}$ +107.6° (*c* 1.0, CH_2Cl_2).



ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1751, 1031. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, 500 МГц), δ , м.д.: 2.10 д.д.д (1H, H^{2A} , J 16.2, 7.1, 1.6 Гц), 2.50 д (1H, H^{2B} , J 16.2 Гц), 2.70 д (2H, H^5 , J 5.3 Гц), 3.00 м (1H, H^{5a}), 3.60 уш.с (1H) и 3.70 уш.с (1H) (H^{1a} , H^{5b}), 5.00 т (1H, H^{2a} , J 6.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, 125 МГц), δ , м.д.: 30.20 (C^5), 34.38 (C^2), 40.08 (C^{5a}), 60.06 и 60.78 (C^{1a} и C^{5b}), 83.38 (C^{2a}), 176.21 (C^4). Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 140 (70) $[M]^+$, 112 (20) $[M-H_2O]^+$, 97 (100). Найдено: 140.0467 $[M]^+$. $C_7H_8O_3$. Вычислено 140.0468 [271].

(3a*S*,6a*R*)-3,3-Дихлор-3,3a,6,6a-тетрагидро-2*H*-циклопента[*b*]фуран-2-он (+)-1266. К перемешиваемому раствору 0.21 г (0.65 ммоль) амида (+)-125 в 5 мл диоксана по каплям добавляли 6.5 мл 1.0 н. H_2SO_4 и затем перемешивали при кипячении 20 мин. По окончании реакции (ТСХ) реакционную массу разбавляли $CHCl_3$, промывали насыщенными растворами $NaHCO_3$ до pH 5, $NaCl$, сушили Na_2SO_4 и концентрировали. Полученный остаток хроматографировали на колонке с SiO_2 (петролейный эфир–этилацетат, 20:1). Получили 0.11 г (85%) соединения (+)-1266. Бесцветные кристаллы, т.пл. 81 °С, R_f 0.49 (петролейный эфир–этилацетат, 8:2, двойное элюирование), $[\alpha]_D^{20}$ +44° (*c* 1.0, $CHCl_3$). ИК спектр, ν , cm^{-1} :

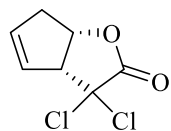


1746 ($C=O$), 1624 ($C=C$), 1072 ($C-O-C$), 692 (CCl_2). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 2.79 д.д.к.в (1H, H^{6A} , $^2J_{6A,6B}$ 18.8, $^3J_{6A,6a}$ 4.4, 4J 2.3 Гц), 2.82 уш.д (1H, H^{6B} , $^2J_{6B,6A}$ 18.8 Гц), 4.06 т.т (1H, H^{3a} , $^3J_{3a,6a}$ 4.4, $^3J_{3a,4}$ 4.4, 4J 2.0 Гц), 5.25 д.т (1H, H^{6a} , $^3J_{6a,3a}$ 4.4, $^3J_{6a,6A}$ 4.4, 4J 0.5 Гц), 5.74 д.д.т (1H, H^4 , $^3J_{4,3a}$ 4.4, $^3J_{4,5}$ 6.2, 4J 2.2 Гц), 5.98 м (1H, H^5). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 39.19(C^6), 63.38 (C^{3a}), 79.73 (CCl_2), 80.92 (C^{6a}), 126.75 (C^4), 133.23 (C^5), 167.41 (C^2).

Найдено, %: С 43.51; Н 3.20; Cl 36.60. $C_7H_6Cl_2O_2$. Вычислено, %: С 43.56; Н 3.13; Cl 36.73 [202].

(3aR,6aS)-3,3-Дихлор-3,3a,6,6a-тетрагидро-2H-циклопента[b]фуран-2-он

(-)-126a. Получали аналогично (+)-126b из 0.24 г (0.76 ммоль) амида (-)-125. Выход 0.125 г (85%). Бесцветные кристаллы, т.пл. 81 °С, R_f 0.49 (петролейный эфир–этилацетат, 8:2, двойное элюирование), $[\alpha]_D^{20}$ -40° (*c* 1.0, $CHCl_3$).

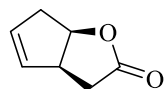


ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1746 (C=O), 1624 (C=C), 1072 (C–O), 692 (CCl_2).

Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 2.79 д.д.кв (1H, H^{6A} , $^2J_{6A,6B}$ 18.8, $^3J_{6A,6a}$ 4.4, 4J 2.2 Гц), 2.82 уш.д (1H, H^{6B} , $^2J_{6B,6A}$ 18.8 Гц), 4.06 т.т (1H, H^{3a} , $^3J_{3a,6a}$ 4.4, $^3J_{3a,4}$ 4.4, 4J 2.0 Гц), 5.25 д.т (1H, H^{6a} , $^3J_{6a,3a}$ 4.4, $^3J_{6a,6A}$ 4.4, 4J 0.5 Гц), 5.74 д.д.т (1H, H^4 , $^3J_{4,5}$ 6.2, $^3J_{4,3a}$ 4.4, 4J 2.2 Гц), 5.98 м (1H, H^5). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 39.19 (C^6), 63.38 (C^{3a}), 79.73 (C^3), 80.92 (C^{6a}), 126.75 (C^4), 133.23 (C^5), 167.41 (C^2). Найдено, %: С 43.51; Н 3.20; Cl 36.60. $C_7H_6Cl_2O_2$. Вычислено, %: С 43.56; Н 3.13; Cl 36.73 [202].

(3aS,6aR)-3,3a,6,6a-Тетрагидро-2H-циклопента[b]фуран-2-он (+)-120b. К

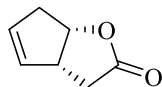
0.15 г (0.78 ммоль) соединения (+)-126b в 15 мл безводного MeOH в атмосфере аргона при перемешивании добавляли 0.01 г (0.23 ммоль) NH_4Cl и 0.31 г (4.5 ммоль) Zn-Cu пары. Реакционную смесь перемешивали 2 ч при температуре кипения (ТСХ), осадок отфильтровывали, маточный раствор концентрировали. Полученный остаток растворяли в 20 мл CH_2Cl_2 , промывали H_2O , насыщенным раствором NaCl, сушили Na_2SO_4 . После концентрирования раствора и очистки остатка с помощью флеш-хроматографии на силикагеле (петролейный эфир–этилацетат, 20:1) получили 0.09 г (91%) лактона (+)-120b. Белые



кристаллы т.пл. 44-45 °С, R_f 0.26 (петролейный эфир–этилацетат, 8:2, двойное элюирование). $[\alpha]_D^{20}$ +101.6° (*c* 1.0, $CHCl_3$). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1762 (C=O), 1020 (C–O). Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$), δ , м.д.: 2.62-2.80 м (4H, H^6 , H^3), 3.80 м (1H, H^{3a}), 5.05 м (1H, H^{6a}), 5.80 м (1H, H^4), 5.90 м (1H, H^5). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$), δ , м.д.: 33.28 (C^3), 40.35 (C^6), 53.43 (C^{3a}), 80.87 (C^{6a}), 126.94 (C^5), 131.74 (C^4), 176.72 (C^2). Найдено, %: С 67.19; Н 6.35. $C_7H_8O_2$. Вычислено, %: С 67.73; Н 6.5 [202].

(3*aR*,6*aS*)-3,3*a*,6,6*a*-Тетрагидро-2*H*-циклопента[*b*]фуран-2-он (-)-120*a*.

Получали аналогично (+)-120*b* из 0.15 г (0.78 ммоль) соединения (-)-126*a* Выход 0.09 г (91%). Белые кристаллы т.пл. 44-45 °С, R_f 0.26

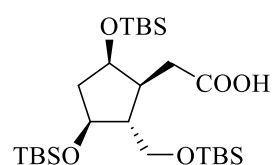


(петролейный эфир–этилацетат, 8:2, двойное элюирование). $[\alpha]_D^{20}$ -100.4° (c 1.0, CHCl_3) ($[\alpha]_D^{20}$ -102.3° (c 1.03, CHCl_3) [272]). Спектральные данные аналогичны данным (+)-120*b*.

(1*S,2*R**,3*S**,5*R**)-[3,5-бис{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-2-**

({[трет-бутил(диметил)си-лил]окси}метил)циклопентил]уксусная кислота

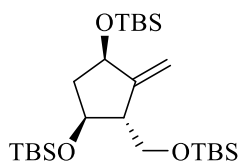
(±)-147. К раствору 0.28 г (1.62 ммоль) лактондиола (±)-144 в 6 мл безводного метанола добавляли 0.11 г (2.92 ммоль) NaOH и кипятили 2 часа. Реакционную смесь концентрировали досуха и к полученной натриевой соли без очистки добавляли 3 мл безводного ДМФА, 0.88 г (13.0 ммоль) имидазола, затем 1.47 г (9.7 ммоль) TBSCl при 0 °С и реакционную смесь перемешивали 6 ч при комнатной температуре (ТСХ). Полученной реакционной массе, содержащей соединение (±)-149, добавляли 15 мл H_2O и перемешивали 12 ч (ТСХ). Продукт реакции экстрагировали этилацетатом (3×30 мл), объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором NaCl, сушили Na_2SO_4 , концентрировали в вакууме. Остаток хроматографировали на колонке с SiO_2 (петролейный эфир–этилацетат, 9:1) и получили 0.60 г (70%) кислоты (±)-147. Бесцветное масло, R_f 0.6 (петролейный эфир–этилацетат, 7:3). ИК спектр, ν , cm^{-1} :



3200-2400, 1702, 1463, 837, 775. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 0.057 с (3H, MeSi), 0.065 с (3H, MeSi), 0.067 с (6H, MeSi), 0.098 с (3H, MeSi), 0.10 с (3H, MeSi), 0.85 с (18H, Me), 0.93 с (9H, Me), 1.55 д.д.д (1H, H^{4A} , J 4.4, 6.6, 11.0 Гц), 1.80 м (1H, H^1), 2.10–2.25 м (2 H, H^{4B} , H^2), 2.45 д.д (1H, CH^ACOOH , J 4.2, 16.7 Гц), 2.65 д.д (1H, CH^BCOOH , J 9.6, 16.7 Гц), 3.62 д.д (1H, CH^AOTBS , J 2.9, 10.3 Гц), 3.68 д.д (1H, CH^BOTBS , J 3.8, 10.3 Гц) 3.95 кв. (1H, H^3 , J 7.7 Гц), 4.20 кв. (1H, H^5 , J 6.6 Гц), 10.05 уш.с (1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: -5.56 (2Me-Si), -4.48 (2Me-Si), -4.52 (2Me-Si), 17.97 (2C-Si), 18.21 (C-Si), 25.85 (9Me), 32.80 (C^1), 40.20 ($\text{C}^{1'}$), 44.28 (C^4), 52.68 (C^2), 60.94

(C^{1'}), 71.67 (C^{3'}) и (C^{5'}), 179.30 (C=O). Найдено, %: С 58.62; Н 10.53, Si 15.98. C₂₆H₅₆Si₃O₅. Вычислено, %: С 58.59; Н 10.59; Si 15.81 [291].

(1R*,3R*,5S*)-[(3,5-бис{трет-Бутил(диметил)силил}окси)-2-метиленциклопентил]метокси(трет-бутил)диметилсилан (±)-146. К раствору 0.095 г (0.178 ммоль) кислоты (±)-147 в безводном бензоле добавляли 0.008 г (0.044

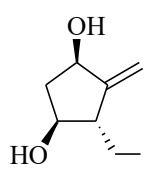


ммоль) Cu(OAc)₂, 0.053 мл (0.65 ммоль) пиридина и перемешивали при комнатной температуре до гомогенного состояния. Затем в реакционную массу добавляли 0.47 г (1.1 ммоль) Pb(OAc)₄, кипятили 3 ч (ТСХ) и добавляли 5 мл H₂O.

Продукт реакции экстрагировали этилацетатом (3×30 мл), объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором NaCl, сушили Na₂SO₄, концентрировали в вакууме. Остаток хроматографировали на колонке с SiO₂ (петролейный эфир–этилацетат, 100:1). Получили 0.05 г (78%) соединения (±)-146 и 0.02 г исходной кислоты (±)-147 (конверсия 77%). Бесцветное масло, R_f 0.33 (петролейный эфир–этилацетат, 100:1). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1472, 1360, 1256, 1094, 836, 775. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 0.0053 с (3H, MeSi), 0.027 с (3H, MeSi), 0.048 с (6H, MeSi), 0.07 с (3H, MeSi), 0.087 с (3H, MeSi), 0.87 с (18 H, Me), 0.96 с (9H, Me), 1.59 д.т (1H, H^{4A}, J 1.3, 9.7, 11.3 Гц), 2.20 д.т (1H, H^{4B}, J 4.9, 6.6, 11.3 Гц), 2.45 м (1H, H^I), 3.68 д.д (1H, CH^{I'A}OTBS, J 3.3, 9.7 Гц), 3.72 д.д (1H, CH^{I'B}OTBS, J 4.1, 9.7 Гц), 4.06 д.т (1H, H³, J 3.2, 6.6, 9.7 Гц), 4.30 м (1H, H⁵), 4.90 уш.с (1H, C=CH^A), 5.10 м (1H, C=CH^B). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: -4.79 (2Me-Si), -4.50 (2Me-Si), -4.45 (2Me-Si), 17.99 (2C-Si), 18.26 (C-Si), 25.81 (9Me), 44.17 (C^{4'}), 53.53 (C^{1'}), 63.22 (CH₂OSi), 69.18 (C^{3'}), 72.89 (C^{5'}), 106.53 (=CH₂), 153.90 (C^{1'}). Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): Найдено: 485.3303 [M-H]⁺. C₂₅H₅₄Si₃O₃. Вычислено: 485.3297 [291].

(1R*,3S*,4R*)4-(Гидроксиметил)-5-метиленциклопентан-1,3-диол (±)-122. К раствору 0.15 г (0.31 ммоль) силилового эфира (±)-146 в 5 мл безводного ТГФ добавляли 0.93 мл (0.93 ммоль) ТВАФ и перемешивали 12 ч при комнатной температуре. Затем раствор концентрировали, продукт из остатка выделяли хроматографией на колонке с SiO₂ (CH₂Cl₂–MeOH, 20:1) Получили

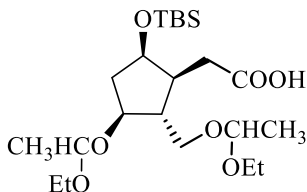
0.042 г (95%) триола (\pm)-**122**. Бесцветное масло, R_f 0.24 (CH_2Cl_2 –MeOH, 10:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3500-3200, 2978, 1652. Спектр ЯМР ^1H (MeOD- d_4), δ , м.д.: 1.56 д (1H, H^{2A} , J 12.3 Гц), 2.18-2.27 м (1H, H^{2B}), 3.58-3.70 м (4H, 3OH, H^4), 3.89 м (2H, CH_2OH), 4.01 м (1H, H^3), 4.31 м (1H, H^1), 5.01 с (1H, $=\text{CH}^A\text{H}^B$), 5.17 с (1H, $=\text{CH}^A\text{H}^B$). Спектр ЯМР ^{13}C (MeOD- d_4), δ , м.д.: 42.86 (C^2), 53.69 (C^4), 63.49 (CH_2OH), 71.71 (C^3), 72.36 (C^1), 107.56 ($=\text{CH}_2$), 154.90 (C^5). Найдено, %: С 58.49; Н 8.47. $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{O}_3$. Вычислено, %: С 58.32; Н 8.39 [291].



{(1S*,2R*,3S*,5R*)-5-[[*трет*-Бутил(диметил)силил]окси]-3-(1-этоксиэтокси)-2-[(1-этоксиэтокси)метил]циклопентил}уксусная кислота (\pm)-**151**. К смеси 0.5 г (2.91 ммоль) лактондиола (\pm)-**144** и 0.07 г (0.29 ммоль) PPTS в 7 мл безводного CH_2Cl_2 добавляли по каплям 0.82 мл (8.73 ммоль) этилвинилового эфира и перемешивали 2 ч (ТСХ). Затем раствор концентрировали, к остатку (\pm)-**150**, растворенному в 10 мл безводного MeOH, при перемешивании добавляли 0.21 г (5.24 ммоль) NaOH и кипятили 2 ч (ТСХ). Реакционную массу концентрировали, полученную натриевую соль после осушки в вакууме (2 мм.рт.ст., 25 °С, 3 ч) растворяли в 15 мл безводного CH_2Cl_2 и к полученному раствору добавляли 1.18 г (17.46 ммоль) имидазола и 0.035 г (0.29 ммоль) DMAP. В охлажденную до 0 °С реакционную смесь в один прием добавляли 1.31 г (8.73 ммоль) TBSCl и затем перемешивали при комнатной температуре 6 ч (ТСХ). К образовавшемуся соответствующему дисилану добавляли 15 мл H_2O и реакционную массу перемешивали до полного превращения дисилана в кислоту (\pm)-**151** (12 ч, ТСХ). Продукт экстрагировали этилацетатом (3×80 мл), объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором NaCl, сушили Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Полученный остаток хроматографировали на колонке с SiO_2 (CHCl_3 –MeOH, 50:1). Получили 0.85 г (70%) кислоты (\pm)-**151**. Бесцветное масло. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3200-2400, 1702, 1463, 837, 775. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, ацетон- d_6)*, δ , м.д.: 0.03, 0.06 с (6H, Me), 0.90 с (9H, 3Me), 1.13 т (6H, Me, J 7.0 Гц), 1.21* д, 1.24 д (6H, Me, J 5.3 Гц), 1.60-

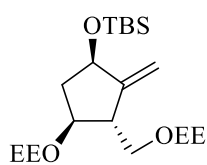
* Символом * отмечены сигналы диастереомеров

1.73 м (1H, H^{4A}), 1.90-2.03 м (1H, H¹), 2.03-2.26 м (2H, H^{4B}, H²), 2.46-2.55 м (1H, CH⁴COOH), 2.62 д.д, 2.66* д.д (1H, CH^BCOOH, *J* 2.9 Гц, *J* 9.9 Гц), 3.40-3.55 м (3H, OCH₂, OCH^A), 3.60-3.71 м (3H, OCH₂, OCH^B), 3.94-4.01 м, 4.02-4.09* м (1H, H³), 4.26-4.33 м (1H, H⁵), 4.65-4.75 м (2H, OCH(OEt)Me), 10.50 уш. с (1H, COOH). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, ацетон-d₆), δ, м.д.: : -4.92, -4.25 (MeSi), 15.76 (Me), 18.70 (CSi), 20.20 (Me), 21.03*, 21.06 (Me), 26.33 (CMe₃), 32.85 (CH₂COOH), 41.93, 43.17* (C⁴), 42.96*, 43.02, 43.05* (C¹), 50.07*, 50.12*, 50.28 (C²), 60.23*, 60.26*, 60.65*, 60.68 (CH₃CH₂O), 61.21*, 61.27*, 61.46*, 61.53 (CH₃CH₂O), 64.85*, 65.13*, 65.41, 65.50* (CH₂O); 73.51, 73.61*, 73.65* (C⁵), 76.79*, 76.85*, 77.93 (C³), 99.25, 99.27* [CH(Me)OEt], 100.33*, 100.44, 100.50*, 100.59* [CH(Me)OEt], 174.46*, 174.50 (C=O). Найдено, %: С 58.79; Н 9.72; Si 6.41. С₂₂Н₄₄О₇Si. Вычислено, %: С 58.89; Н 9.88; Si 6.26. [293]



трет-Бутил(1R*,3R*,4S*)-4-(1-этоксипропан-2-ил)-3-[(1-этоксипропан-2-ил)-2-метилпропан-1-ил]оксидиметилсилан (±)-152. К раствору 0.18 г (0.4 ммоль) кислоты (±)-151 в 5 мл безводного бензола добавляли 0.022 г (0.12 ммоль) Cu(OAc)₂, 0.16 мл (2.0 ммоль) пиридина и перемешивали 30 мин при комнатной температуре, затем добавляли 0.72 г (1.6 ммоль) Pb(OAc)₄ и смесь кипятили 1 ч. После этого реакционную смесь охлаждали до 60 °С, повторно добавляли 0.16 мл (2.0 ммоль) пиридина и 0.72 г (1.6 ммоль) Pb(OAc)₄ и кипятили еще 2 ч (ТСХ). По окончании реакции в реакционную массу добавляли 8 мл H₂O, продукт экстрагировали этилацетатом (3×40 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором NaCl, сушили Na₂SO₄, концентрировали в вакууме. Остаток хроматографировали на колонке с SiO₂ (петролейный эфир–этилацетат, 100:1) и получили 0.078 г (60%) экзометиленциклопентана (±)-152 и 0.04 г (конверсия 77%) исходной кислоты (±)-151. R_f 0.4 (петролейный эфир–этилацетат, 7:3, двойное элюирование). ИК спектр, ν, см⁻¹: 2978, 1655, 1472, 1360, 1256, 1094, 836, 775. Спектр ЯМР ¹H (300 МГц,

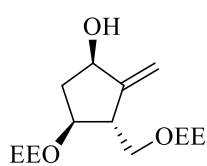
ацетон- d_6)*, δ , м.д.: 0.09 с (3H, Me), 0.096 с (3H, Me), 0.92 с (9H, Me), 1.12* т, 1.13 т (6H, Me, J 7.0 Гц), 1.30 д (6H, Me, J 5.2 Гц), 1.40-1.60 м (1H, H^{5A}), 2.35-2.50 м (1H,



H^{5B}), 2.55-2.65 м (1H, H^3), 3.35-3.75 м (6H, OCH_2), 3.90-4.10 м (1H, H^4), 4.40-4.50 м (1H, H^1), 4.65-4.75 м (1H, $OCH(OEt)Me$), 4.75-4.85 м (1H, $OCH(OEt)Me$), 5.00 м (1H, $C=CH^A$), 5.08*, 5.09 уш.с (1H, $C=CH^B$).

Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, ацетон- d_6), δ , м.д.: -5.74 ($SiMe_2$), 14.67 (Me), 17.73 (C-Si), 19.07 (Me), 19.92 (Me), 25.24 (Me), 41.42, 42.35* (C^5), 49.12, 49.21*, 49.37, 49.46 (C^3), 59.49 ($MeCH_2-O$), 60.08, 60.34* ($MeCH_2-O$), 65.87*, 66.29*, 66.31*, 66.61 (CH_2O), 72.57*, 72.63*, 72.72 (C^1), 74.04*, 74.17 (C^4), 98.24 ($CH(Me)OEt$), 99.25*, 99.38 ($CH(Me)OEt$), 106.41 ($=CH_2$), 153.73, 153.90* (C^2).
Найдено, %: C 62.56; H 10.43; Si 6.81. $C_{21}H_{42}O_5Si$. Вычислено, %; C 62.64; H 10.51; Si 6.98 [293].

(1R*,3R*,4S*)-4-(1-Этоксизтокси)-3-[(1-этоксизтокси)метил]-2-метиленциклопентанол (\pm)-123. К раствору 0.12 г (0.30 ммоль) экзометиленциклопентана (\pm)-152 в 3 мл безводного ТГФ добавляли 0.39 мл (0.39 ммоль) 1 М раствор ТВАФ в ТГФ и перемешивали при комнатной температуре 12 ч. Затем раствор концентрировали, остаток очищали колоночной хроматографией на колонке с SiO_2 (петролейный эфир–этилацетат, 8:2). Получили 0.08 г (90%) спирта (\pm)-123. R_f 0.22 (петролейный эфир–этилацетат, 7:3, двойное элюирование). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3500-3200, 2978, 1641, 1190. Спектр ЯМР 1H



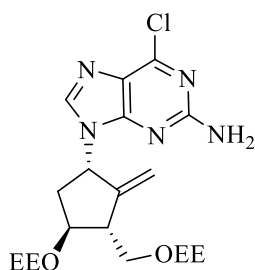
(ацетон- d_6 , 300 МГц)*, δ , м.д.: 1.12* т (6H, Me, J 6.8 Гц), 1.13 т (6H, Me, J 7.0 Гц), 1.21* д, 1.22 д (6H, Me, J 4.9 Гц), 1.40-1.65 м (1H, H^{5A}), 2.31-2.45 м (1H, H^{5B}), 2.60-2.70 м (1H, H^3), 3.37-3.55 м (3H, OCH_2 , OCH^A), 3.55-3.74 м (3H, OCH_2 , OCH^B), 3.85 д (1H, OH, $^3J_{OH,1'}$ 6.8 Гц), 3.90-4.10 м (1H, H^4), 4.31 д (1H, H^1 , $^3J_{OH,1}$ 6.8 Гц), 4.65-4.75 м (1H, $OCH(OEt)Me$), 4.75-4.85 м (1H, $OCH(OEt)Me$), 5.00-5.10 м (1H, $C=CH^A$), 5.15 уш.с. (1H, $C=CH^B$).

Спектр ЯМР ^{13}C (ацетон- d_6 , 125 МГц), δ , м.д.: 15.63 (Me), 20.09, 20.97* (Me), 41.86*,

*Символом * отмечены сигналы диастереомеров

42.74 (C⁵), 50.50*, 50.58*, 50.67*, 50.77, (C³), 60.71, 60.98*, (MeCH₂-O), 61.07*, 61.36 (MeCH₂-O), 66.77*, 67.13*, 67.25*, 67.45 (C³CH₂-O), 73.90 (C¹), 74.64*, 76.14 (C⁴), 99.29 (CH(Me)OEt), 100.27*, 100.37 (CH(Me)OEt), 107.72 (=CH₂), 155.48*, 155.61 (C²). Найдено, %: С 62.54; Н 9.76. С₁₅Н₂₈О₅. Вычислено, %: С 62.47; Н 9.79 [293].

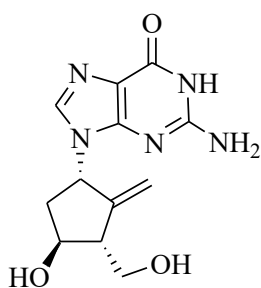
6-Хлор-9-{(1S*,3R*,4S*)-4-(1-этоксипрокси)-3-[(1-этоксипрокси)метил]-2-метиленциклопентил}-9H-пурин-2-амин (±)-153. Смесь 0.094 г (0.56 ммоль) 2-амино-6-хлорпурина **142** и 0.15 г (0.56 ммоль) трифенилфосфина в 5 мл безводного ТГФ при комнатной температуре перемешивали 15 мин. Реакционную смесь охлаждали до -10 °С, медленно добавляли 0.11 мл (0.56 ммоль) DIAD, через 20 мин – 0.08 г (0.28 ммоль) соединения (±)-**123** и перемешивали при этой температуре 2 ч (ТСХ). По окончании реакции температуру реакционной смеси поднимали до комнатной, осадок отфильтровали



и промывали ТГФ. Фильтрат концентрировали, остаток очищали колоночной хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир–этилацетат, 8:2). Выход 0.074 г (60%) соединения (±)-**153**. Светло-желтое масло, R_f 0.38 (петролейный эфир–этилацетат, 1:1). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3400-3300, 2981, 1609, 1559, 1507, 1105.

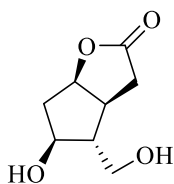
Спектр ЯМР ¹H (300 МГц, ацетон-d₆), δ, м.д.: 1.07-1.40 м (12H, Me), 2.25-2.40 м (1H, H^{5A}), 2.43-2.65 м (1H, H^{5B}), 2.83-3.00 м (1H, H³), 3.40-3.57 м (2H, OCH₂CH₃), 3.57-3.75 м (3H, OCH₂CH₃, OCH^A), 3.75-3.93 м (1H, OCH^B), 4.40 уш.с (1H, H⁴), 4.70-4.90 м (3H, 2OCH(OEt)Me, =CH^AH^B), 5.26 с (1H, =CH^AH^B), 5.46-5.60 м (1H, H¹), 6.22 уш.с (2H, NH₂), 8.04 (1H, CH_{пурин}). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, ацетон-d₆), δ, м.д.: 13.49, 14.70, 19.20, 20.05 (4Me), 36.74*, 37.61 (C⁵), 49.79*, 50.39 (C³), 56.04*, 56.18 (C¹), 56.04*, 56.18*, 59.54*, 59.96 (OCH₂CH₃), 60.12*, 60.29*, 60.35*, 60.64 (OCH₂CH₃), 66.42, 66.65* (OCH₂), 75.52, 75.98* (C⁴), 98.42*, 98.63 (CH(Me)OEt), 99.41*, 99.70 (CH(Me)OEt), 110.04 (=CH₂), 124.45 (C⁵_{пурин}), 141.49 (C⁸_{пурин}), 150.10 (C⁴_{пурин}), 153.98 (C⁶_{пурин}), 154.29 (C²), 159.74 (C²_{пурин}). Найдено, %: С 54.72; Н 6.34; Cl 8.51; N 15.43. С₂₀Н₃₀ClN₅О₄. Вычислено, %: С 54.60; Н 6.87; Cl 8.06; N 15.92 [293].

2-Амино-9-[(1S*,3R*,4S*)-4-гидрокси-3-(гидроксиметил)-2-метиленил-циклопентил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (±)-124 ((±)-Энтекавир). К перемешиваемому раствору 0.10 г соединения (±)-153 в 2 мл ТГФ добавляли 1 мл 2 н. водного раствора HCl и кипятили 5 ч (ТСХ), добавляли 0.2 мл Et₃N, концентрировали, остаток очищали колоночной хроматографией на SiO₂ (CH₂Cl₂–MeOH, 10:1→2:1). Выход 0.056 г (90%), белые кристаллы, т.пл. 252 °С, R_f 0.5 (CH₂Cl₂–MeOH, 2:1). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3400-3300, 2981, 1609, 1559, 1507.



Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, DMSO-d₆), δ, м.д.: 1.98-2.05 м (1H, H^{5A}), 2.15-2.30 м (1H, H^{5B}), 2.50-2.54 м (1H, H³), 3.50 т (2H, J 5.6 Гц), 4.21 с (1H, H⁴), 4.53 уш.с (1H, =CH^AH^B), 4.86-4.94 м (2H, OH), 5.07 с (1H, =CH^AH^B), 5.33 т (1H, H¹, J 9.0 Гц), 6.65 с (2H, NH₂), 7.68 с (1H, CH_{пурин}), 10.8 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, DMSO-d₆), δ, м.д.: 40.06 (C⁵), 54.46 (C³), 55.51 (C¹), 63.41 (CH₂O), 70.71 (C⁴), 109.62 (=CH₂), 116.59 (C⁵_{пурин}), 131.95 (C⁸_{пурин}), 151.76 (C⁴_{пурин}), 151.82 (C²), 154.14 (C²_{пурин}), 157.20 (C⁶_{пурин}). Найдено, %: С 51.82; Н 5.48; N 24.98. С₁₂Н₁₅Н₅О₃. Вычислено, %: С 51.98; Н 5.45; N 25.26 [293].

(3aS,4R,5S,6aR)-5-Гидрокси-4-(гидроксиметил)гексагидро-2H-циклопента[b]фуран-2-он (+)-144. К перемешиваемому раствору 0.18 г (1.45 ммоль) лактона (+)-1206 в 4 мл 98%-ной муравьиной кислоты добавляли 0.44 г параформа, 0.2 мл конц. H₂SO₄ и перемешивали при кипячении 1.5 ч (ТСХ). Затем добавляли NaHCO₃, концентрировали в вакууме, разбавляли MeOH, отфильтровали и вновь концентрировали. Полученный остаток (+)-145 перемешивали с MeONa в MeOH в течение 12 ч, затем при перемешивании добавляли ионообменную смолу DOWEX 52X10 до pH 7, осадок отфильтровали, маточный раствор концентрировали.



Полученный остаток хроматографировали на колонке с SiO₂ (CHCl₃–MeOH, 100:1). Получили 0.16 г (65%) *ent*-лактондиола Кори (+)-144. Белые кристаллы, т.пл. 115-116 °С, R_f 0.21 (CHCl₃–MeOH, 10:1), [α]_D²⁰ +44.2° (с 1.0, MeOH), ([α]_D²⁰ +43.6° (с 1.0, MeOH) [383]). Спектр ЯМР ¹H (MeOD-d₄), δ, м.д.: 1.94 м (1H, H⁴), 2.30 д (1H, H^{6A}, J 17.8 Гц), 2.55 д (1H, H^{6B}, J 17.8 Гц), 2.74-2.76 м (3H, H³, H^{3a}), 3.30 уш.с (2H, OH), 3.50 м (2H, CH₂OH), 4.10 м (1H, H⁵),

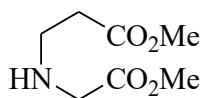
5.10 м (1H, H^{6a}). Спектр ЯМР ¹³C (MeOD-d₄), δ, м.д.: 36.77 (C³), 41.10 (C^{3a}), 41.27 (C⁶), 57.56 (C⁴), 63.16 (CH₂OH), 74.97 (C⁵), 86.22 (C^{6a}), 180.58 (C=O). Найдено, %: С 55.19; Н 7.35. С₈Н₁₂О₄. Вычислено, %: С 55.81; Н 7.02.

2-Амино-9-[(1S,3R,4S)-4-гидрокси-3-(гидроксиметил)-2-метиленциклопентил]-1,9-дигидро-6H-пурин-6-он (+)-124 ((+)-Энтекавир). Получали аналогично соединению (±)-124, из лактондиола (+)-144 согласно схеме 2.48. Общий выход (+)-Энтекавира (+)-124 составил 0.28 г (17.5%) исходя из 1.0 г (5.8 ммоль) лактондиола Кори (+)-144. Спектральные данные (+)-124 соответствуют рацемическому образцу (±)-124. $[\alpha]_D^{20} +30^\circ$ (с 0.5, Н₂О), $([\alpha]_D^{20} +30.2^\circ$ (с 0.4, Н₂О) [287].

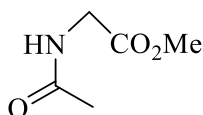
3.2 К разделу 2.2 Карбапенемы

3.2.1 К разделу 2.2.1. Синтез функционализированных пирролидинов

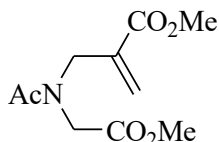
Метил N-(2-метокси-2-оксоэтил)-β-аланинат 179a. К смеси 1.0 г (8.0 ммоль) гидрохлорида метилового эфира глицина **180** и 1.12 мл (12.0 ммоль) Et₃N в 20 мл безводного метанола при комнатной температуре по каплям добавляли 0.72 мл (8.0 ммоль) метилакрилата. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до израсходования исходного соединения (контроль ТСХ). Метанол упаривали и после очистки остатка колоночной хроматографией на SiO₂ (СНCl₃-MeOH, 60:1) выделили 0.98 г (70%) амина **179a**. Светло-желтое масло, R_f 0.44 (СНCl₃-MeOH, 30:1). ИК спектр, см⁻¹: 3340, 1732, 1439, 1366, 1202, 1092, 985, 769. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.83 с (1H, NH), 2.46 т (2H, H², J 6.6 Гц), 2.85 т (2H, H³, J 6.6 Гц), 3.37 с (2H, H^{1'}), 3.63 с (3H, OMe), 3.67 с (3H, OMe). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 34.54 (C²), 44.65 (C³), 50.58 (C^{1'}), 51.56 (OMe), 51.69 (OMe), 172.59 (CO₂), 172.76 (CO₂). Найдено, %: С 47.83; Н 7.62; N 8.12. С₇Н₁₃NO₄. Вычислено, %: С 47.99; Н 7.48; N 8.00 [384].



Метил *N*-ацетилглицинат **181.** К суспензии 1.0 г (7.97 ммоль) гидрохлорида метилового эфира глицина в 15 мл безводного CH_2Cl_2 при перемешивании добавляли 2.0 мл (6.0 ммоль) Et_3N , перемешивали 10 мин, затем добавляли 1.2 мл (16.89 ммоль) AcCl . Реакционную массу перемешивали 5 ч до израсходования исходного соединения (ТСХ), затем промывали насыщенным раствором NaCl (2×10 мл), сушили MgSO_4 . После концентрирования раствора и очистки остатка методом колоночной хроматографии на SiO_2 (петролейный эфир–этилацетат, 1:1→1:2) получили 0.56 г (54%) соединения **181**. Спектральные данные соответствуют приведённым в работе [384].

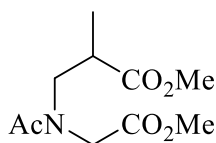


Метил-2-{[ацетил(2-метокси-2-оксоэтил)амино]-метил}проп-2-еноат **182.** К раствору 0.2 г (1.53 ммоль) *N*-ацетилпроизводного **181** в 8 мл CH_2Cl_2 добавляли 0.33 г (1.84 ммоль) бромметилакрилата. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С, добавляли 2 мл 50%-ного раствора NaOH , 0.05 г Bu_4NBr и перемешивали при 0 °С 1 ч (ТСХ). Продукт реакции экстрагировали CH_2Cl_2 , объединенные органические слои промывали H_2O , насыщенным раствором NaCl , сушили MgSO_4 . После концентрирования раствора в вакууме и очистки остатка с помощью колоночной хроматографии на SiO_2 (петролейный эфир–этилацетат, 1:2) получили 0.16 г (51%) соединения **182**. Желтое маслообразное вещество. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1724, 1719, 1641, 1439, 1231, 1053, 816. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 2.09 с (3H, CH_3), 3.63 с (3H, OMe), 3.70 с (3H, OMe), 3.96 с (2H, CH_2), 4.16 с (2H, CH_2), 5.63 с (1H, $=\text{CH}^{\text{3A}}$), 6.27 с (1H, $=\text{CH}^{\text{3B}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 20.86 (CH_3), 46.98 (CH_2), 50.37 (CH_2), 52.08 (OMe), 52.12 (OMe), 126.65 ($=\text{CH}_2$), 135.35 ($\text{C}=\text{C}$), 165.86 (CO_2), 169.70 (CO_2), 171.59 ($\text{NC}=\text{O}$). Найдено, %: С 52.31; Н 6.79; N 6.22. $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_5$. Вычислено, %: С 52.40; Н 6.60; N 6.11 [308].



Метил-3-[ацетил(2-метокси-2-оксоэтил)амино]-2-метилпропаноат **179б.** К суспензии 0.07 г (0.54 ммоль) NiCl_2 в 5 мл MeOH при 0 °С добавляли раствор 0.13 г (0.57 ммоль) соединения **182** в 2 мл MeOH , затем к этой смеси добавляли порциями 0.06 г (1.58 ммоль) NaBH_4 . Реакционную смесь перемешивали 2 ч при

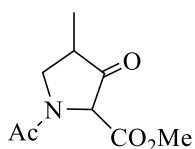
0 °С, добавляли 2 мл насыщенного раствора NH₄Cl, метанол выпаривали, остаток разбавляли 2 мл H₂O, продукт реакции экстрагировали CH₂Cl₂, экстракт сушили MgSO₄. После концентрирования раствора и очистки остатка с помощью колоночной хроматографии на SiO₂ (петролейный эфир–этилацетат, 1:1→1:2) получили 0.08 г (62%) соединения **179б**. Светло-желтое маслообразное вещество. ИК спектр, ν , см⁻¹: 1738, 1718, 1090. Смесь ротамеров в соотношении 5:3. Преобладающий ротамер. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.20 д (3H, CH₃, *J* 7.1 Гц), 2.17 с (3H, CH₃), 2.76 м (1H, H²), 3.39 д.д (1H, H^{3A}, ²*J* 15.1, ³*J* 5.9 Гц), 3.70 м (1H, H^{3A}), 3.68 с (3H, OMe), 3.70 с (3H, OMe), 3.97 д (1H, H^{2A}, ²*J* 17.2 Гц), 4.12 д (1H, H^{2B}, ²*J* 17.2 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 15.33 (CH₃), 21.08 (CH₃), 39.28 (C²), 47.71 (C³), 52.07 (OMe), 52.41 (C^{2'}), 169.77 (CO₂), 171.42 (NC=O), 175.00 (CO₂). Минорный ротамер. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.14 д (3H, CH₃, *J* 7.2 Гц), 1.75 м (1H, H²), 2.00 с (3H, CH₃), 2.91 м (1H, H^{3A}), 3.21 д.д (1H, H^{3B}, ²*J* 15.1, ³*J* 5.9 Гц), 3.65 с (3H, OMe), 3.75 с (3H, OMe), 4.05 д (1H, H^{2A}, ²*J* 18.6 Гц), 4.17 д (1H, H^{2B}, ²*J* 18.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 15.52 (CH₃), 21.53 (CH₃), 38.73 (C²), 51.04 (C³), 51.99 (C^{2'}), 52.37 (OMe), 169.25 (CO₂), 171.49 (NC=O), 175.00 (CO₂). Найдено, %: C 51.76; H 7.61; N 6.17. C₁₀H₁₇NO₅. Вычислено, %: C 51.94; H 7.41; N 6.06 [308].



Метил иминоацетат 183. К раствору 0.09 г (0.51 ммоль) амина **179а** в 5 мл безводного ТГФ при –78 °С добавляли 1.28 мл (1.28 ммоль) 1 М раствора LiN(SiMe₃)₂ в ТГФ. Реакционную массу перемешивали при –20 °С 2 ч, повысили температуру до комнатной и добавляли 5%-ный раствор HCl до pH $\text{HN}=\text{C}(\text{CO}_2\text{Me})$ 5, ТГФ отгоняли, продукт реакции экстрагировали этилацетатом, объединённые органические слои промывали насыщенным раствором NaCl, сушили MgSO₄, раствор упаривали, остаток хроматографировали на колонке с SiO₂ (петролейный эфир–этилацетат, 7:3→1:1). Выход 0.01 г (22%). Светло-желтое маслообразное вещество. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.д.: 3.87 с (3H, OMe), 5.87 с (1H, CH=), 6.71 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C, δ , м.д.: 52.14 (OMe), 137.61 (=CH), 164.86 (CO₂) [308].

Метил-1-ацетил-4-метил-3-оксопирролидин-2-карбоксилат 169б.

К раствору 0.12 г (0.52 ммоль) диэфира **179б** в 5 мл безводного ТГФ при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ в атмосфере аргона добавляли 0.60 мл (0.60 ммоль) 1 М раствора $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$ в ТГФ. Реакционную массу перемешивали при $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ 1 ч, затем температуру смеси повысили до комнатной и перемешивали 3 ч. В реакционную смесь добавляли 5 мл насыщенного раствора NH_4Cl , ТГФ отгоняли, продукт реакции экстрагировали

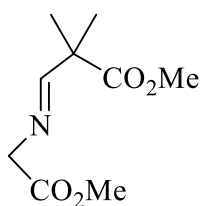


CH_2Cl_2 , экстракт сушили MgSO_4 , упаривали, остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на колонке с SiO_2 (петролейный эфир–этилацетат, 1:2). Выход 0.032 г (31%). Смесь

диастереомеров в соотношении 3:2. Светло-желтое маслообразное вещество. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1745, 1735. Преобладающий диастереомер. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.23 д (3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 2.18 с (3H, CH_3), 2.85 д.д.к (1H, H^A , J 7.1, 9.8, 10.1 Гц), 3.56 т (1H, H^{5A} , 2J 10.1, 3J 10.1 Гц), 3.80 с (3H, OMe), 3.83 с (1H, H^2), 4.24 т (1H, H^{5B} , 2J 10.1, 3J 9.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 12.37 (CH_3), 21.09 (CH_3), 45.65 (C^5), 51.13 (C^4), 53.19 (OMe), 64.83 (C^2), 166.21 (CO_2), 166.97 ($\text{NC}=\text{O}$), 205.76 ($\text{C}=\text{O}$). Минорный диастереомер. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.25 д (3H, CH_3 , J 7.2 Гц), 2.16 с (3H, CH_3), 2.94 д.д.к (1H, H^A , J 7.7, 9.8, 7.2 Гц), 3.42 д.д (1H, H^{5A} , 2J 10.0, 3J 7.5 Гц), 3.77 с (3H, OMe), 4.24 т (1H, H^{5B} , 2J 10.0, 3J 9.8 Гц), 4.83 с (1H, H^2). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 13.03 (CH_3), 21.00 (CH_3), 42.84 (C^5), 50.85 (C^4), 53.27 (OMe), 65.13 (C^2), 166.20 (NCO), 169.99 (CO_2), 204.5 ($\text{C}=\text{O}$). Найдено, %: С 54.39; Н 6.69; N 7.15. $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}_4$. Вычислено, %: С 54.2; Н 6.58; N 7.03 [308].

Метил (E)-3-(метоксикарбонил)метилямино-2,2-диметилпропионат 185.

К раствору 0.58 г (4.62 ммоль) гидрохлорида метилового эфира глицина в 1 мл воды добавляли раствор 0.95 г (6.93 ммоль) K_2CO_3 в 4 мл воды. Смесь



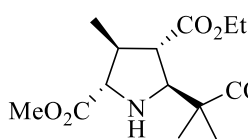
перемешивали 5 мин, экстрагировали CH_2Cl_2 , объединенные органические экстракты сушили MgSO_4 , отфильтровали, концентрировали в вакууме. Полученный метиловый эфира глицина добавляли к раствору 0.40 г (3.08 ммоль) метил 2,2-

диметил-3-оксопропионата [385] в толуоле и массу кипятили до прекращения выделения воды. Затем реакционную массу промывали насыщенным раствором NaCl, сушили MgSO₄, упарили и остаток дополнительно сушили вакуумированием при 2 мм рт.ст. при 20 °С в течение 2 ч. Получили 0.40 г (70%) имида **185**. R_f 0.44 (петролейный эфир–этилацетат, 1:1). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ, м.д.: 1.38 с (6H, CH₃), 3.71 с (3H, CO₂Me), 3.72 с (3H, CO₂Me), 4.21 с (2H, CH₂), 7.79 с (1H, =CH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ, м.д.: 22.64 (CH₃), 51.96 и 52.21 (OCH₃), 47.82 (C²), 61.18 (CH₂N), 170.19 (CO₂Me), 170.57 (CH=N), 175.0 (CO₂Me) [310].

Взаимодействие имида 185 с эфиром 186. К раствору 0.11 г (1.10 ммоль) *i*-Pr₂NH в 5 мл безводного ТГФ при -78 °С в атмосфере аргона добавляли 0.47 мл (1.00 ммоль) 2.1 н. раствора *n*-BuLi. Реакционную смесь перемешивали 20 мин при -10 °С, затем при -78 °С по каплям добавляли 0.25 г (1.00 ммоль) силилового эфира **186**. После перемешивания в течение 1.5 ч при -20 °С реакционную смесь охлаждали до -78 °С и по каплям добавляли 0.20 г (1.00 ммоль) раствора имида **185** в 1 мл безводного ТГФ. Реакционную массу перемешивали 1.5 ч при -20 °С, затем температуру довели до комнатной и разложили добавлением 4 мл насыщенного водного раствора NH₄Cl. Продукт реакции экстрагировали этилацетатом, объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором NaCl, сушили над MgSO₄. После упаривания растворителя в вакууме и очистки остатка с помощью колоночной хроматографии на SiO₂ (петролейный эфир – этилацетат, 95:5→1:1) выделили 0.09 г (30%) пирролидина **187**, 0.02 г (13%) соединения **188** и 0.05 г непрореагировавшего соединения **186** [310].

4-Этил 2-метил (2S*,3S*,4S*,5S*)-5-(2-метокси-1,1-диметил-2-оксоэтил)-3-метилпирролидин-2,4-дикарбоксилат (±)-187. Светло-желтое масло. R_f 0.25 (петролейный эфир–этилацетат, 1:1). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1733, 1178, 1125. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ, м.д.: 1.21 т (3H, CH₃, *J* 6.9 Гц), 1.24 д (3H, CH₃, *J* 7.1 Гц), 1.30 с (3H, CH₃), 1.32 с (3H, CH₃), 2.57-2.63 м (2H, CH), 3.33 д (1H, H², *J* 5.8 Гц), 3.35 д (1H, H⁵, *J* 6.3 Гц), 3.68 с (3H, OCH₃), 3.77 с (3H, OCH₃), 4.00 д.д (1H,

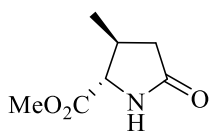
OCH₂, *J* 7.1 и 3.7 Гц) и 4.06 д.д (1H, OCH₂, *J* 7.2 и 3.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃) δ , м.д.: 13.84 (CH₃), 20.02 (CH₃), 23.68 (CH₃), 24.37 (CH₃), 43.63 (C⁴), 51.85 и 52.11



(OCH₃), 53.39 (C³), 60.63 (OCH₂), 67.44 (C²), 68.59 (C⁵), 173.09, 173.71 и 176.40 (CO₂, CONH). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн}, %): 316 (100) [M+H]⁺. Найдено, %: С 57.35; Н 7.87; N 4.52. С₁₅Н₂₅NO₆.

Вычислено, %: С 57.13; Н 7.99; N 4.44 [310].

Метил (2*S,3*S**)-3-метил-5-оксопролинат (±)-188.** *R_f* 0.13 (петролейный эфир–этилацетат, 1:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3349-3112, 2960, 1731, 1691, 1672, 1212.



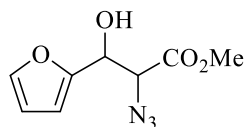
Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ , м.д.: 1.38 т (3H, CH₃, *J* 6.5 Гц), 2.03 к (1H, Н⁴, *J* 10.0 Гц), 2.55 м (2H, Н³, Н⁴), 3.70 д (1H, Н², *J* 5.2 Гц), 3.75 с (3H, OCH₃). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃) δ , м.д.: 20.04 (CH₃), 34.02 (C³),

37.88 (C⁴), 52.47 (OCH₃), 62.41 (C²), 172.13 и 177.11 (CO₂, CONH). Масс-спектр, *m/z* (*I*, %): 199 (100) [M+MeCN], 158 (40) [M+H]⁺. Найдено, %: С 53.49; Н 7.05; N 8.91. С₇Н₁₁NO₃. Вычислено, %: С 53.57; Н 7.10; N 8.79 [310].

Конденсация фурфурола с метилазидоацетатом. К смеси 1.0 г (10.42 ммоль) фурфурола **191** и 3.54 г (30.54 ммоль) метилазидоацетата в 25 мл безводного MeOH в атмосфере аргона при 0 °С добавляли 4.22 г (30.54 ммоль) прокаленного K₂CO₃. Реакционную смесь перемешивали 3 ч (ТСХ), реакционную массу отфильтровали через фильтр с SiO₂, промывали CH₂Cl₂, фильтрат упаривали, остаток разбавляли этилацетатом (80 мл), органический слой промывали H₂O (1×5 мл), 10% раствором HCl до pH=7, насыщенным раствором NaCl, сушили Na₂SO₄. После концентрирования раствора и очистки остатка колоночной хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир - этилацетат, 95:5→7:3) получили 1.20 г (58%) спирта **190** и 0.63 г (32%) олефина **192** [314].

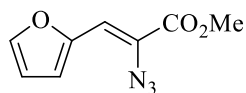
Метил 2-азидо-3-(2-фурил)-3-гидроксипропаноат 190. Светло-желтое маслообразное вещество, смесь диастереомеров в соотношении 1:1.2 (ЯМР ¹H). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3400, 2117, 1743, 1437, 1282, 1213, 1012, 744. Найдено, %: С 45.62, Н 4.20, N 19.79. С₈Н₉Н₃O₄. Вычислено, %: С 45.50, Н 4.30, N 19.90 [314].

Менее полярный изомер. R_f 0.42 (петролейный эфир – этилацетат, 8:2, тройное элюирование). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 300 МГц), δ , м.д.: 3.84 с (3H, OMe), 4.34 д (1H, H^3 , 3.9 Гц), 5.22 д (H^2 , J 3.9 Гц), 6.40 м (1H, $\text{H}^{4'}$), 6.42 д (1H, $\text{H}^{3'}$, J 3.3 Гц), 7.42 уш.с. (1H, H^5). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 75 МГц), δ , м.д.: 52.99 (OMe), 65.38 (C^3 -OH), 68.80 (C^2 - N_3), 108.03 (C^4), 110.61 ($\text{C}^{3'}$), 142.64 (C^5), 152.07 (C^2), 168.70 (CO_2Me) [314].



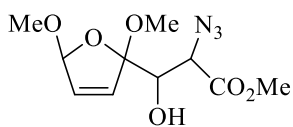
Более полярный изомер. R_f 0.38 (петролейный эфир – этилацетат, 8:2, тройное элюирование). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 300 МГц), δ , м.д.: 3.83 с (3H, OMe), 4.33 д (1H, H^3 , 6.6 Гц), 5.07 д (H^2 , J 6.6 Гц), 6.38 м (1H, $\text{H}^{4'}$), 6.41 д (1H, $\text{H}^{3'}$, J 3.3 Гц), 7.43 уш.с. (1H, H^5). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 75 МГц), δ , м.д.: 52.92 (OMe), 64.96 (C^3 -OH), 68.04 (C^2 - N_3), 108.67 (C^4), 110.61 ($\text{C}^{3'}$), 142.88 (C^5), 151.53 (C^2), 168.91 (CO_2Me) [314].

Метил (2Z)-2-азидо-3-(2-фурил) акрилат 192. Желтые кристаллы, т.пл. 29-30 °С, R_f 0.34 (петролейный эфир - этилацетат, 95:5). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 2114, 1714, 1618, 1475, 1437, 1281, 1247, 1090, 1074, 747. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 300 МГц), δ , м.д.: 3.88 с (3H, OMe), 6.53 м (1H, $\text{H}^{4'}$), 6.86 с (1H, H^3), 7.10 д (1H, $\text{H}^{3'}$, J 3.5 Гц), 7.50 д (1H, H^5 , J 1.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 75 МГц), δ , м.д.: 52.72 (OMe), 112.52 (C^3), 113.58 ($\text{C}^{3'}$), 115.25 (C^4), 122.53 (C^2), 143.89 (C^5), 149.37 (C^2), 163.54 (CO_2Me). Найдено, %: С 49.62, Н 3.73, N 21.61. $\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: С 49.74, Н 3.65, N 21.75 [314].



Метил 2-азидо-3-(2,5-диметокси-2,5-дигидрофуран-2-ил)-3-гидроксипропаноат 193. К раствору 0.16 г (0.75 ммоль) спирта **190** в 8 мл MeOH добавляли 0.24 г (2.25 ммоль) Na_2CO_3 , затем 0.058 мл (1.12 ммоль) Br_2 в 2 мл MeOH при -30 °С. Реакционную смесь перемешивали 10 мин при -30 °С, затем температуру поднимали до комнатной и перемешивали при этой температуре 15 мин. После упаривания MeOH остаток разбавляли этилацетатом (30 мл), органический слой промывали H_2O (2×3 мл), насыщенным раствором NaCl, сушили Na_2SO_4 . Реакционную массу концентрировали в вакууме, остаток хроматографировали на колонке с SiO_2 (петролейный эфир - этилацетат, 1:1). Выход 0.16 г (80%)

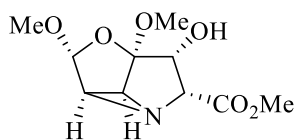
диметоксиэфира **193**, светло-желтое маслообразное вещество, R_f 0.34 (петролейный эфир – этилацетат, 1:1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3482, 2116, 1739, 1437, 1203, 1098, 1022. Спектр ЯМР ^1H (ацетон- d_6 , 300 МГц), δ , м.д.: 3.11, 3.12, 3.14, 3.15 с (3H, OMe), 3.43, 3.44, 3.45, 3.48 с (3H, OMe), 3.72, 3.74, 3.76, 3.77 с (3H,



CO_2Me), 3.85-4.35 м (2H, H^2 , H^3), 5.48-5.55 м и 5.77-5.85 м (1H, $\text{H}^{5'}$), 5.96-6.25 м (2H, $\text{H}^{3'}$, $\text{H}^{4'}$). Спектр ЯМР ^{13}C (ацетон- d_6 , 75 МГц), δ , м.д.: 49.03, 49.22, 49.49 (OMe), 51.49, 51.85 (OMe), 55.28, 55.44, 55.68 (OMe), 61.05, 61.18, 61.55, 61.83, 62.20 (C^3 -OH), 73.79, 74.36, 74.45, 74.93, 75.59, 76.21 (C^2 - N_3), 106.91, 107.99, 108.89 (C^5), 114.00, 114.59, 114.80 (C^2), 129.61, 130.58, 131.31, 131.55, 132.09, 132.20, 132.34, 132.60, 133.16 (C^3) и (C^4), 168.87, 169.80 (CO_2Me). Найдено, %: С 43.82, Н 5.41, N 15.25. $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_6$. Вычислено, %: С 43.96, Н 5.53, N 15.38 [314].

Термическое разложение азиды 193. Раствор 0.32 г (1.18 ммоль) диметокси эфира **193** в 4 мл ксилола кипятили с обратным холодильником в течение 5 ч. После концентрирования реакционной смеси в вакууме, остаток хроматографировали на колонке с SiO_2 (петролейный эфир - этилацетат, 1:1→1:4) получили 0.08 г (28%) азиридина **194** и 0.06 г (22%) **195**. ИК спектр, ν , см^{-1} : 3436, 1759, 1442, 1325, 1201, 1025, 1001, 1074, 747. Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 246 (39) [$M+\text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 48.82, Н 6.05, N 5.62. $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{NO}_6$. Вычислено, %: С 48.98, Н 6.17, N 5.71 [314].

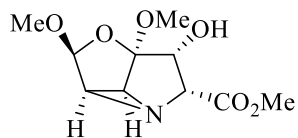
Метил (2R*,2aR*,3R*,4R*,4aR*,4bS*)-4-гидрокси-2,4a-диметоксигекса-гидро-1-окса-2b-азациклопропано[cd]пентален-3-карбоксилат 194. Желтое маслообразное вещество, R_f 0.2 (петролейный эфир – этилацетат, 1:4, тройное элюирование). Спектр ЯМР ^1H (ацетон- d_6 , 500 МГц), δ , м.д.: 2.86 д.д (1H, H^{2a} , J



1.8, 3.4 Гц), 3.24 д (1H, H^{4b} , J 3.4 Гц), 3.41 с (3H, OMe), 3.44 с (3H, OMe), 3.64 д (1H, H^3 , J 3.6 Гц), 3.66 с (3H, OMe), 4.28 д.д.д (1H, H^4 , J 1.8, 3.6, 4.5 Гц), 4.72 д (1H, OH, J 4.5 Гц), 5.02 с (1H, H^2). Спектр ЯМР ^{13}C (ацетон- d_6 , 125 МГц), δ , м.д.: 44.93 (C^{4b}), 51.11 (C^{2a}), 51.68 (CO_2Me), 53.24 (OMe), 55.03 (OMe), 64.97 (C^3), 84.77 (C^4), 101.60 (C^2), 117.93

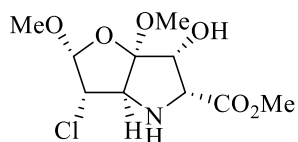
(C^{4a}), 170.37 (CO₂Me). Спектр ЯМР ¹⁵N (ацетон-d₆, 51 МГц), δ, м.д.: 46.05 (N) [314].

Метил (2S*,2aR*,3R*,4R*,4aR*,4bS*)-4-гидрокси-2,4a-диметоксигексагидро-1-окса-2b-азациклопропано[cd]пентален-3-карбоксилат 195. Желтое



маслообразное вещество, R_f 0.14 (петролейный эфир – этилацетат, 1:4, тройное элюирование). Спектр ЯМР ¹H (ацетон-d₆, 500 МГц), δ, м.д.: 2.95 д.т (1H, H^{2a}, J 1.8, 1.8, 3.6 Гц), 3.28 д (1H, H^{4b}, J 3.6 Гц), 3.42 с (3H, OMe), 3.44 с (3H, OMe), 3.66 с (3H, OMe), 4.34 д.д.д (1H, H⁴, J 1.8, 4.0, 4.5 Гц), 4.51 д (1H, H³, J 4.0 Гц), 4.62 д (1H, OH, J 4.5 Гц), 5.53 д (1H, H², J 1.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (ацетон-d₆, 125 МГц), δ, м.д.: 48.54 (C^{2a}), 49.54 (C^{4b}), 51.55 (CO₂Me), 53.09 (OMe), 57.61 (OMe), 66.06 (C³), 83.35 (C⁴), 105.88 (C²), 116.82 (C^{4a}), 170.63 (CO₂Me). Спектр ЯМР ¹⁵N (ацетон-d₆, 51 МГц), δ, м.д.: 52.94 (N) [314].

Метил (2R*,3S*,3aR*,5R*,6R*,6aR*)-6-гидрокси-3-хлор-2,6a-диметоксигексагидро-2H-фуоро[3,2-b]пиррол-5-карбоксилат 170. Раствор 0.05 г (0.20 ммоль) азиридина **194** в 3 мл смеси диоксан-10% HCl (1:1) кипятили с обратным холодильником в течение 2.5 ч. Затем добавляли насыщенный раствор NaHCO₃ до pH=7, экстрагировали этилацетатом, органические экстракты промывали насыщенным раствором NaCl, сушили Na₂SO₄. После концентрирования реакционной смеси в вакууме, остаток хроматографировали на колонке с SiO₂ (петролейный эфир - этилацетат, 7:3→1:1) получили 0.028 г (50%) бицикла **170**. Светло-желтое маслообразное вещество, R_f 0.17 (петролейный эфир - этилацетат, 1:1). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3480, 3329, 1743, 1447, 1217, 1107, 1026, 973, 818, 734.



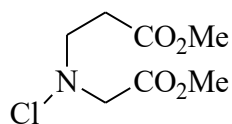
Спектр ЯМР ¹H (ацетон-d₆, 500 МГц), δ, м.д.: 3.41 с (3H, OMe), 3.47 с (3H, OMe), 3.70 с (3H, OMe), 3.78 д (1H, H^{3a}, J 5.0 Гц), 3.93 д (1H, H⁵, J 3.4 Гц), 4.10 т (1H, H³, J 5.0, J 5.0 Гц), 4.14 д.д (1H, H⁶, J 3.4, 7.5 Гц), 4.26 д (1H, OH, J 7.5 Гц), 5.14 д (1H, H², J 5.0 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (ацетон-d₆, 125 МГц), δ, м.д.: 52.07 (CO₂Me), 52.46 (OMe), 56.33 (OMe), 63.37 (C³), 65.41 (C⁵), 73.80 (C^{3a}), 75.80 (C⁶), 105.82 (C²), 118.18 (C^{6a}), 170.49 (CO₂Me). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 282 (59) [M+H]⁺.

Найдено, %: С 42.52, Н 5.61, Cl 12.45, N 4.84. C₁₀H₁₆ClNO₆. Вычислено, %: С 42.64, Н 5.73, Cl 12.59, N 4.97 [314].

3.2.2 К разделу 2.2.2 Подходы к функционализированным β-лактамам

Метил N-(2-метокси-2-оксоэтил)-N-хлор-β-аланинат 199. К раствору 0.25 г (1.43 ммоль) амина **179a** в 10 мл безводного CH₂Cl₂ при комнатной температуре при перемешивании добавляли 0.19 г (1.43 ммоль) N-хлорсукцинимида, реакцию перемешивали 2 ч (ТСХ), упаривали. К остатку добавляли смесь петролейный эфир–этилацетат, 8:2, с выпавшего сукцинимида раствор декантировали и после упаривания получили 0.25 г (95%)

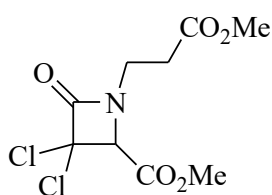
продукта реакции **199**, который без дополнительной очистки вводили в следующую стадию. Светло-желтое маслообразное вещество. R_f 0.55 (петролейный эфир – этилацетат, 1:2). ИК спектр, см⁻¹: 1739, 1734, 1717, 1439, 1363, 1202, 1179, 1121, 1061, 991. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 500 МГц), δ, м.д.: 2.73 т (2H, H², J 7.0 Гц), 3.36 т (2H, H³, J 7.0 Гц), 3.68 с (3H, OMe), 3.76 с (3H, OMe), 3.82 с (2H, H¹). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 125 МГц), δ, м.д.: 32.83 (C²), 51.88 (OMe), 52.14 (OMe), 58.64 (C³), 64.28 (C¹), 168.42 (CO₂CH₃), 171.81 (CO₂CH₃). Найдено, %: С 40.22; Н 5.89; Cl 16.79; N 6.79. C₇H₁₂ClNO₄. Вычислено, %: С 40.11; Н 5.77; Cl 16.91; N 6.68 [319].



Реакция N-хлорпроизводного метилового эфира глицина 199 с дихлорацетилхлоридом, промотируемая (i-Pr)₂NEt. В атмосфере аргона к суспензии 0.22 г (1.05 ммоль) соединения **199** в 10 мл безводного CH₂Cl₂ при комнатной температуре добавляли 0.22 мл (1.26 ммоль) (i-Pr)₂NEt. Реакционную массу перемешивали при комнатной температуре 2 ч (контроль ТСХ). Затем массу охлаждали до 0 °С, последовательно добавляли 0.55 мл (3.15 ммоль) DIPEA и 0.31 г (2.10 ммоль) хлорангидрида дихлоруксусной кислоты. Реакционную массу перемешивали в течение 6 ч (контроль ТСХ), затем промывали H₂O (2×5 мл). Объединенные органические экстракты сушили MgSO₄, растворитель упаривали. Продукты реакции выделяли с помощью колоночной хроматографии на SiO₂

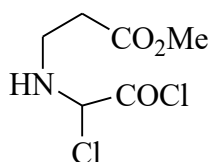
(бензол–этилацетат, 50:1). Выход 0.22 г (75%) лактама **200**, 0.02 г (10%) соединения **201** [319].

Метил-1-(3-метокси-3-оксопропил)-4-оксо-3,3-дихлоразетидин-2-карбоксилат 200. Светло-желтое масло. R_f 0.33 (петролейный эфир – этилацетат, 7:3). ИК спектр, cm^{-1} : 1798, 1739, 1692, 1439, 1372, 1220, 1182, 1043, 1002, 938, 755, 668. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 МГц), δ , м.д.: 2.69 м (2H, H^2), 3.59 м (1H, H^{1A}), 3.68 с (3H, OMe), 3.75 м (1H, H^{1B}), 3.87 с (3H, OMe), 4.69 с (1H, H^2). Спектр



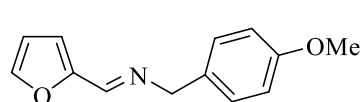
ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 125 МГц), δ , м.д.: 32.27 (C^2), 37.59 (C^1), 52.14 (OMe), 53.04 (OMe), 71.65 (C^2), 80.91 (C^3), 160.26 ($\text{C}=\text{O}$), 166.03 (CO_2Me), 171.96 (CO_2Me). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 284 (100) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 38.19; Н 3.79; Cl 24.81; N 4.99. $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{NO}_5$. Вычислено, %: С 38.05; Н 3.90; Cl 24.96; N 4.93 [319].

Метил-N-(2-оксо-1,2-дихлорэтил)- β -аланинат 201. Желтое масло. R_f 0.25 (петролейный эфир – этилацетат, 7:3). ИК спектр, cm^{-1} : 3310, 1738, 1682, 1537, 1440, 1369, 1202, 1178, 1076, 812. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 МГц), δ , м.д.: 2.60 т (2H, H^2 , J 6.1 Гц), 3.58 к (2H, H^3 , J 6.1 Гц), 3.71 с (3H, OMe), 5.90 с (1H, CH), 7.23 уш.с (NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 125 МГц), δ , м.д.: 33.04 (C^2), 35.64 (C^3), 51.99



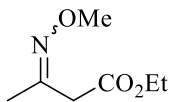
(OMe), 66.26 (CHCl), 164.11 (COCl), 172.66 (CO_2CH_3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 214 (100) [$\text{M}+\text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 33.49; Н 4.35; Cl 33.04; N 6.69. $\text{C}_6\text{H}_9\text{Cl}_2\text{NO}_3$. Вычислено, %: С 33.67; Н 4.24; Cl 33.13; N 6.54 [319].

E-N-[(4-Метоксифенил)метил]-1-(фуран-2-ил)-метанимин 197. К суспензии 1.05 г (10.93 ммоль) фурфурола и 2.62 г (21.86 ммоль) MgSO_4 в 15 мл CH_2Cl_2 добавляли раствор 1.50 г (10.93 ммоль) *n*-метоксибензиламина в 2 мл CH_2Cl_2 . Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение



7 ч, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Выход 2.11 г (90%). Желтое маслообразное вещество. R_f 0.22 (петролейный эфир–этилацетат, 4:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1645, 1610, 1511, 1247, 1175, 1034, 822, 751. Спектр ЯМР ^1H (ацетон- d_6 , 500 МГц), δ , м.д.: 3.76 с (3H, OMe), 4.67 с (2H, CH_2), 6.55 к (1H, $\text{H}^3_{\text{фуран}}$, J 1.7 Гц), 6.87-6.88 м (1H, $\text{H}^4_{\text{фуран}}$),

6.89 д (2H, $H_{аром}$, J 8.7 Гц), 7.25 д (2H, $H_{аром}$, J 8.7 Гц), 7.67 д (1H, $H^5_{фуран}$, J 0.9 Гц), 8.25 с (1H, CH=N). Спектр ЯМР ^{13}C (ацетон- d_6 , 125 МГц), δ , м.д.: 54.57 (OMe), 64.17 (CH₂), 111.65 (C³_{фуран}), 113.13 (C⁴_{фуран}), 113.65 (CH_{аром}), 129.18 (CH_{аром}), 131.62 (C_{аром}), 144.72 (C⁵_{фуран}), 149.89 (CH=N), 152.35 (C²_{фуран}), 158.77 (C_{аром}). Найдено, %: С 72.41, Н 6.15, N 6.61. C₁₃H₁₃NO₂. Вычислено, %: С 72.54, Н 6.09, N 6.51 [323].

Этил 3-(метоксиимино)бутаноат 202. В атмосфере аргона к раствору 0.38 г (4.60 ммоль) гидрохлорида метоксиамина (NH₂OMe·HCl) в 5 мл безводного пиридина добавляли по каплям раствор 0.50 мл (3.84 ммоль)  ацетоуксусного эфира в 1 мл безводного пиридина. Реакционную смесь перемешивали 3 ч (ТСХ), разбавляли диэтиловым эфиром (30 мл), органический слой промыли H₂O (3×5 мл), насыщенным раствором NaCl, сушили Na₂SO₄. После концентрирования раствора в вакууме и очистки остатка флеш-хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир-этилацетат, 9:1) получили 0.58 г (95%) имида **202** в виде *Z,E*-изомерной смеси в соотношении 1.6:1 (ЯМР 1H). Желтое маслообразное вещество, R_f 0.37 (петролейный эфир-этилацетат, 4:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1738, 1637, 1410, 1096, 891. Найдено, %: С 52.75, Н 8.17, N 8.87. C₇H₁₃NO₃. Вычислено, %: С 52.82, Н 8.23, N 8.80. *Преобладающий изомер.* Спектр ЯМР 1H (ацетон- d_6 , 500 МГц), δ , м.д.: 1.22 т (3H, CH₃, J 7.1 Гц), 1.84 с (3H, CH₃), 3.18 с (2H, CH₂), 3.77 с (3H, OMe), 4.12 к (2H, OCH₂, J 7.1 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ацетон- d_6 , 125 МГц), δ , м.д.: 13.49 (Me), 19.54 (Me), 40.54 (CH₂), 60.34 (OCH₂), 60.58 (OMe), 151.20 (C=N), 169.20 (C=O). *Минорный изомер.* Спектр ЯМР 1H (ацетон- d_6 , 500 МГц), δ , м.д.: 1.19 т (3H, CH₃, J 7.1 Гц), 1.88 с (3H, CH₃), 3.31 с (2H, CH₂), 3.73 с (3H, OMe), 4.10 к (2H, OCH₂, J 7.1 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ацетон- d_6 , 125 МГц), δ , м.д.: 13.47 (Me), 19.54 (Me), 34.31 (CH₂), 60.27 (OCH₂), 60.47 (OMe), 150.02 (C=N), 168.20 (C=O) [323].

3-(Метоксиимино)бутановая кислота 198. К раствору 0.20 г (1.26 ммоль) эфира **202** в 8 мл смеси ТГФ-H₂O (3:1) добавляли 0.14 г (2.50 ммоль) КОН. Реакционную смесь перемешивали 4 ч (ТСХ), затем добавляли 5% раствор HCl до pH 6, ТГФ выпарили, из водного слоя продукт реакции экстрагировали CH₂Cl₂,

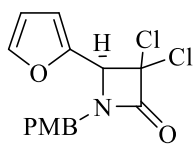
объединенные органические вытяжки сушили $MgSO_4$, упаривали в вакууме. Выход 0.12 г (73%). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3200-3600, 1717, 1641, 1409, 1178, 1058, 896, 737, 622. *Преобладающий изомер*. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, 500

МГц), δ , м.д.: 1.92 с (3H, CH_3), 3.26 с (2H, CH_2), 3.86 с (3H, OMe), 11.05 уш.с (1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, 125 МГц), δ , м.д.: 20.47 (Me), 40.80 (CH_2), 61.53 (OMe), 151.23 (C=N), 175.08 (C=O); *Минорный изомер*. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, 500 МГц), δ , м.д.: 1.98 с (3H, CH_3), 3.36 с (2H, CH_2), 3.83 с (3H, OMe), 11.05 уш.с (1H, COOH). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, 125 МГц), δ , м.д.: 14.54 (Me), 34.98 (CH_2), 61.41 (OMe), 149.98 (C=N), 174.51 (C=O) [323].

Синтез β -лактамов (203–205). Общая методика. К раствору 1.0 ммоль соответствующей кислоты в 5 мл CH_2Cl_2 добавляли 1.10 ммоль *N,N'*-карбонилдиимидазола (CDI). Массу перемешивали 1 ч, затем добавляли 0.93 ммоль имида **197**, перемешивали при комнатной температуре 2 ч (до израсходования исходных соединений, контроль методом ТСХ). Полученную массу фильтровали через измельченные цеолиты, растворитель упаривали, остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на SiO_2 (петролейный эфир-этилацетат, 5:1) [323].

1-[(4-Метоксифенил)метил]-4-(фуран-2-ил)-3,3-дихлоразетидин-2-он

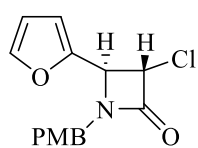
203. Получали из 0.08 мл дихлоруксусной кислоты, 0.18 г *N,N'*-карбонилдиимидазола (CDI) и 0.2 г имида **197**. Выход 0.22 г (73%). Светло-желтое масло. R_f 0.4 (петролейный эфир-этилацетат, 4:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1791,



1652, 1514, 1249. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, 500 МГц), δ , м.д.: 3.75 с (3H, OMe), 3.90 д (1H, CH_2 , J 14.9 Гц), 4.80 д (1H, CH_2 , J 14.9 Гц), 4.85 с (1H, H^2), 6.40 с (2H, H^3 фуран, H^4 фуран), 6.80 д (2H_{аром.}, J 8.5 Гц), 7.10 д (2H_{аром.}, J 8.5 Гц), 7.50 с (1H, H^5 фуран). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, 125 МГц), δ , м.д.: 44.42 (CH_2), 55.30 (OMe), 66.90 (C^4), 84.36 (C^3), 111.01 и 112.30 (C^3 и C^4 фуран), 114.44, 125.31, 129.77 ($C_{аром.}$), 145.80 (C^5 фуран), 159.64 ($C_{аром.}$), 160.96 (C^2). Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 326 (50) [M]⁺, 121 (100) [$CH_2C_6H_4OMe$]⁺ [323].

(3*R,4*R**)-1-[(4-Метоксифенил)метил]-4-(фуран-2-ил)-3-**

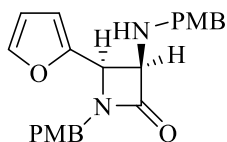
хлоразетидин-2-он 204. Получали из 0.1 г монохлоруксусной кислоты. Желтое масло. Выход 0.067 г (30%). R_f 0.5 (петролейный эфир-этилацетат, 4:1). ИК



спектр, ν , cm^{-1} : 2956, 2926, 1768, 1668, 1612, 1514, 1250, 1034, 821, 749. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 МГц), δ , м.д.: 3.80 с (3H, OMe), 3.84 д (1H, CH_2 , J 15.1 Гц), 4.41 д (1H, H^4 , J 1.7 Гц), 4.68 д (1H, CH_2 , J 15.1 Гц), 4.87 д (1H, H^3 , J 1.7 Гц), 6.32 д (2H, $\text{H}^3_{\text{фуран}}$, J 3.3 Гц), 6.38 м (1H, $\text{H}^4_{\text{фуран}}$), 6.84 д (2H_{аром.}, J 8.5 Гц), 7.07 д (2H_{аром.}, J 8.5 Гц), 7.42 д (1H, $\text{H}^5_{\text{фуран}}$, J 1.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 125 МГц), δ , м.д.: 44.62 (CH_2), 55.25 (OMe), 58.09 (C^3), 60.22 (C^4), 110.74 и 110.98 (C^3 и $\text{C}^4_{\text{фуран}}$), 114.19 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 123.1 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 129.72 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 143.5 ($\text{C}^5_{\text{фуран}}$), 152.5 ($\text{C}^2_{\text{фуран}}$), 159.2 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 166.5 (C^2). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 292 (100) [$M+H$] $^+$, 121 (54), 74 (14) [323].

(3*R,4*S**)-1-[(4-Метоксифенил)метил]-3-[(4-метоксибензил)амино]-4-**

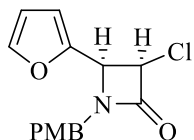
(фуран-2-ил)азетидин-2-он 205. Получали в смеси с лактамом **204** и выделяли в индивидуальном виде с помощью колоночной хроматографии. Выход 12%. Желтое масло. R_f 0.4 (петролейный эфир-этилацетат, 4:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} :



3322, 1749, 1668, 1612, 1514, 1249, 1176, 1032, 820, 751. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 МГц), δ , м.д.: 3.60 с (3H, OMe), 3.69 д (1H, CH_2 , J 14.9 Гц), 4.72 д (1H, CH_2 , J 14.9 Гц), 4.80 д (1H, H^4 , J 4.8 Гц), 5.00 д (1H, H^5 , J 4.8 Гц), 6.38 д (2H, $\text{H}^3_{\text{фуран}}$, J 3.4 Гц), 6.42 м (1H, $\text{H}^4_{\text{фуран}}$), 6.83 д (2H_{аром.}, J 8.6 Гц), 7.08 д (2H_{аром.}, J 8.6 Гц), 7.47 д (1H, $\text{H}^5_{\text{фуран}}$, J 1.3 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 125 МГц), δ , м.д.: 44.78 и 45.56 (CH_2), 55.24 (OMe), 55.27 (C^3), 75.19 (C^4), 110.80 и 111.65 (C^3 и $\text{C}^4_{\text{фуран}}$), 114.17, 116.4, 129.19, 129.53 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 145.0 ($\text{C}^5_{\text{фуран}}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 393 (32) [$M+H$] $^+$, 369 (17), 258 (15), 121 (100), 74 (67) [323].

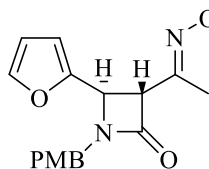
(3*R,4*S**)-1-[(4-Метоксифенил)метил]-4-(фуран-2-ил)-3-хлоразетидин-2-**

он 206. К раствору 0.07 г (0.21 ммоль) дихлорлактама **203** в 5 мл метанола при перемешивании добавляли 3.5 мг (0.07 ммоль) NH_4Cl , 0.14 г (1.08 ммоль) пары Zn-Cu , реакционную массу кипятили 5 ч. Затем осадок отфильтровали, промыли CH_2Cl_2 , растворитель упаривали. Остаток очищали с помощью колоночной



хроматографии на SiO_2 (петролейный эфир-этилацетат, 5:1). Выход 0.02 г (31%). Светло-желтое масло. R_f 0.3 (петролейный эфир-этилацетат, 4:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1767, 1760, 1648, 1612, 1514, 1398, 1249, 1177, 1032, 823, 747. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 МГц), δ , м.д.: 3.80 с (3H, OMe), 3.90 д (1H, CH_2 , J 14.9 Гц), 4.72 д (1H, CH_2 , J 14.9 Гц), 4.80 д (1H, H^4 , J 4.8 Гц), 5.00 д (1H, H^5 , J 4.8 Гц), 6.38 д (2H, H^3 фуран, J 3.4 Гц), 6.42 м (1H, H^4 фуран), 6.83 д (2H, $\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8.6 Гц), 7.08 д (2H, $\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8.6 Гц), 7.47 д (1H, H^5 фуран, J 1.3 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 125 МГц), δ , м.д.: 44.64 (CH_2), 54.45 (OMe), 55.26 (C^3), 60.65 (C^4), 110.64 и 111.09 (C^3 и C^4 фуран), 114.23 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 126.10 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 129.88 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 143.66 (C^5 фуран), 151.0 (C^2 фуран), 160.0 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 176.5 (C^2). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 292 (56) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 115 (100) $[\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OMe}]^+$, 106 (41), 74 (42) [323].

(3R*,4R*)-1-[(4-Метоксифенил)метил]-3-[(1E)-N-метоксиэтаномидо-ил]-4-(фуран-2-ил)азетидин-2-он 174. К раствору 0.60 г (0.46 ммоль) кислоты **198** в 10 мл безводного хлористого метилена при перемешивании добавляли 0.09 г (0.40 ммоль) имида **197** и 0.08 г (0.49 ммоль) карбонилдиимидазола (CDI). Реакционную массу кипятили 6 ч (ТСХ), фильтровали через измельченные цеолиты, упаривали. Остаток очищали флеш-хроматографией на SiO_2 (петролейный эфир-этилацетат, 4:1). Выход 0.03 г (22%), коричневое маслообразное вещество, R_f 0.45 (петролейный эфир-этилацетат, 4:1). Согласно ЯМР ^1H кроме лактама **174** в смеси присутствуют два минорных изомера в соотношении 5:1:1. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1766, 1756, 1612, 1248, 1176, 1044, 748. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 МГц), δ , м.д.: 1.88 с (CH_3), 3.83 с (OCH₃), 3.87 с

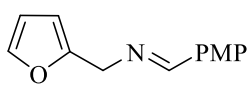


(OCH₃), 4.15 д (1H, H^3 , J 2.3 Гц), 4.60 д (1H, H^4 , J 2.3 Гц), 4.70 д (2H, CH_2 , J 14.9 Гц), 6.30 д (1H, H^3 фуран, J 3.2 Гц), 6.35 м (1H, H^4 фуран), 6.87 д (2H, $\text{H}_{\text{аром.}}$, J 8.5 Гц), 7.13 д (2H_{аром.}, J 8.5 Гц), 7.41 д (1H, H^5 фуран, J 1.1 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 125 МГц), δ , м.д.: 12.51 (CH_3), 44.18 (CH_2), 50.02 (C^3), 55.13 (OMe), 60.89 (OMe), 61.54 (C^4), 109.37 (C^3 фуран), 110.42 (C^4 фуран), 113.93 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 127.15 ($\text{C}_{\text{аром.}}$), 129.52 ($\text{CH}_{\text{аром.}}$), 143.17 (C^5 фуран), 150.64 (C^2 аром.), 158.98 ($\text{C}_{\text{аром.}}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 329 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$ [323].

(E)-1-(4-Метоксифенил)-N-[(фуран-2-ил)метил]метанимин 207.

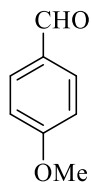
В атмосфере аргона при 0 °С к 0.23 г (1.74 ммоль) 30%-ной суспензии КН в минеральном масле в 8 мл безводного ТГФ добавляли по каплям раствор 0.25 г (1.16 ммоль) имида **197** в 2 мл безводного ТГФ. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре 1 ч (ТСХ), разлагали при 0 °С добавлением 5 мл смеси ТГФ-Н₂O (2:1). После упаривания ТГФ из водного слоя продукт экстрагировали диэтиловым эфиром (2×15 мл), объединенные органические вытяжки промыли водой (3×5 мл), насыщенным раствором NaCl, сушили Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали с помощью флеш-хроматографии на SiO₂ (петролейный эфир-этилацетат, 9:1). Получили смесь соединений **207** и **208** [323].

Имин **207**. Выход 0.21 г (83%), желтое маслообразное вещество, R_f 0.31 (петролейный эфир-этилацетат, 4:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1645, 1606, 1512, 1249, 1167, 1031, 833, 735. Спектр ЯМР ¹H (ацетон-d₆, 500 МГц), δ , м.д.: 3.77 с (3H,



OMe), 4.70 с (2H, CH₂), 6.25 д (1H, H³_{фуран}, J 3.0 Гц), 6.37 д-д (1H, H⁴_{фуран}, J 2.0, J 3.0 Гц), 6.95 д (2H, H_{аром}, J 8.8 Гц), 7.48 д (1H, H⁵_{фуран}, J 2.0 Гц), 7.73 д (2H, H_{аром}, J 8.8 Гц), 8.34 с (1H, CH=N). Спектр ЯМР ¹³C (ацетон-d₆, 125 МГц), δ , м.д.: 55.64 (OMe), 57.57 (CH₂), 107.69 (C³_{фуран}), 111.09 (C⁴_{фуран}), 114.69 (CH_{аром}), 130.06 (C_{аром}), 130.42 (CH_{аром}), 142.75 (C⁵_{фуран}), 154.11 (C²_{фуран}), 162.50 (CH=N), 162.67 (C_{аром}). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 216 (100) [M+H]⁺ [323].

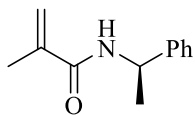
4-Метоксибензальдегид 208. Выход 0.016 г (10%), бесцветное маслообразное вещество, R_f 0.32 (петролейный эфир-этилацетат, 4:1). ИК



спектр, ν , см⁻¹: 1697, 1683, 1600, 1577, 1511, 1260, 1161, 1025, 834, 607. Спектр ЯМР ¹H (ацетон-d₆, 500 МГц), δ , м.д.: 3.91 с (3H, OMe), 7.10 д (2H, H_{аром}, J 8.7 Гц), 7.85 д (2H, H_{аром}, J 8.7 Гц), 9.90 с (1H, CHO). Спектр ЯМР ¹³C (ацетон-d₆, 500 МГц), δ , м.д.: 55.22 (OMe), 114.36 (CH_{аром}), 130.30 (C_{аром}), 131.65 (CH_{аром}), 164.65 (C_{аром}), 190.34 (CHO) [323].

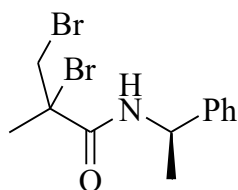
2-Метил-N-[(1R)-(1-фенилэтил)]акриламид 212. При перемешивании к раствору 1.0 г (9.57 ммоль) хлорангида **213** в 10 мл безводного CH₂Cl₂ при 0

°С добавляли по каплям 2.6 мл (18.81 ммоль) Et₃N, затем 1.39 г (11.49 ммоль) α-метилбензиламина. По истечении 4 ч к реакционной массе добавляли 10 мл CH₂Cl₂, промывали насыщенным раствором NaCl (2×10 мл), органический слой сушили MgSO₄, отфильтровывали и



раствор упаривали. После очистки остатка колоночной хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир–этилацетат, 5:1) получали 1.5 г (83%) кристаллического амида **212**. Кристаллы белого цвета. Т.пл. 93 °С, $[\alpha]_D^{20} +83.0^\circ$ (*c* 2.40, CH₂Cl₂), *R_f* 0.40 (петролейный эфир–этилацетат, 4:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3335, 1652, 1615, 1519, 1455, 1221, 759, 702. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 500 МГц), δ , м.д.: 1.50 д (3H, CH₃, *J* 6.9 Гц), 1.95 с (3H, CH₃), 5.20 пент (1H, CH-N, *J* 7.0 Гц), 5.30 с (1H, CH₂=), 5.68 с (1H, CH₂=), 6.20 уш.с (NH), 7.20 м (1H, H_{аром}), 7.32 м (4H, H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 125 МГц), δ , м.д. (*J*, Гц): 18.73 (CH₃), 21.70 (CH₃), 48.83 (CH-N), 119.50 (C³), 126.62 (C_{аром}), 127.38 (C_{аром}), 128.70 (C_{аром}), 143.24 (C_{аром}), 140.14 (C²), 167.66 (C=O). Найдено, %: С 76.01, Н 7.87, N 4.21. C₁₂H₁₅NO. Вычислено, %: С 76.16, Н 7.99, N 7.40. Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 190 (100) [M+H]⁺, 188 (100) [M-H]⁻, 347 (50) [M-H+MeCN+H₂O]⁻ [324].

2,3-Дибром-2-метил-N-[(1R)-1-фенилэтил]пропанамида 211. К раствору 0.40 г (2.12 ммоль) амида **212** в 10 мл безводного CH₂Cl₂ добавляли раствор 1.0 г (6.25 ммоль) Br₂ в 3 мл CH₂Cl₂ и реакционную массу перемешивали 1 ч (контроль

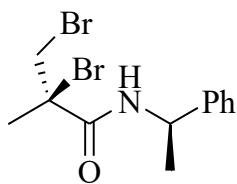


ТСХ), затем реакционную смесь промывали водным раствором Na₂S₂O₃ (2×5 мл), насыщенным раствором NaCl (2×5 мл), органический слой сушили MgSO₄, отфильтровывали, упаривали. После очистки остатка колоночной хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир–этилацетат, 10:1) получали 0.54 г (73%) дибромида **211**.

Индивидуальные образцы **211a** и **211b** выделены повторным хроматографированием **211** на мелком SiO₂ (40-60 мм, Sigma-Aldrich). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3307, 1652, 1615, 1538, 1456, 1377, 758, 698. Найдено, %: С 41.10, Н 4.49, Br 45.51, N 4.18. C₁₂H₁₅Br₂NO. Вычислено, %: С 41.29, Н 4.33, Br 45.78, N 4.01 [324].

(2R)-2,3-Дибром-метил-N-[(1R)-1-фенилэтил]пропанамид 211a. R_f 0.57

(петролейный эфир-этилацетат, 4:1). Кристаллы белого цвета. Т.пл. 106-107 °С,

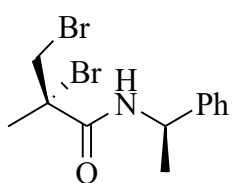


$[\alpha]_D^{20} +45.0^\circ$ (c 1.40, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 МГц), δ , м.д. (J , Гц): 1.50 д (3H, CH_3 , J 7.0 Гц), 2.00 с (3H, CH_3), 3.89 д (1H, H^{3A} , J 10.7 Гц), 3.93 д (1H, H^{3B} , J 10.7 Гц), 5.10 пент (1H, CH-N , J 7.0 Гц), 6.80 уш.с (1H, NH), 7.30-7.40 м (5H, $\text{H}_{\text{аром}}$).

Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 350 (100) $[M+H]^+$ [324].

(2S)-2,3-Дибром-метил-N-[(1R)-1-фенилэтил]пропанамид 211б. R_f 0.6

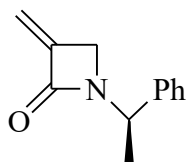
(петролейный эфир-этилацетат, 4:1). Кристаллы белого цвета. Т.пл. 120-121 °С,



$[\alpha]_D^{20} +15.0^\circ$ (c 2.04, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 МГц), δ , м.д. (J , Гц): 1.51 д (3H, CH_3 , J 6.9 Гц), 2.10 с (3H, CH_3), 3.89 д (1H, H^{3A} , J 10.7 Гц), 4.00 д (1H, H^{3B} , J 10.7 Гц), 5.10 пент (1H, CH-N , J 6.9 Гц), 6.80 уш.с (1H, NH), 7.30 м (1H), 7.45 м (4H, $\text{H}_{\text{аром}}$).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 125 МГц), δ , м.д. (J , Гц): 21.54 (CH_3), 29.06 (CH_3), 41.33 (C^3), 50.03 (CH-N), 63.97 (C^2), 125.98 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 127.57 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.78 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 142.29 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 167.57 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 350 (100) $[M+H]^+$ [324].

3-Метилиден-1-[(1R)-фенилэтил]азетидин-2-он 175. К суспензии 0.06 г (1.71 ммоль) *t*-BuOK в 4 мл ТГФ в атмосфере аргона при комнатной температуре добавляли 0.1 г (0.3 ммоль) дибромида **211**, реакцию перемешивали 6 ч (контроль ТСХ). К реакционной смеси добавляли 2 мл насыщенного раствора NH_4Cl , ТГФ упаривали, остаток экстрагировали CH_2Cl_2 (3×5 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaCl (1×3 мл), сушили MgSO_4 , отфильтровывали, упаривали. После очистки остатка колоночной хроматографией на SiO_2 (петролейный эфир–этилацетат, 4:1) получали 0.045 г (73%) маслообразного соединения **175**, R_f 0.18 (петролейный эфир–этилацетат, 4:1, двойное элюирование). ИК спектр, ν , cm^{-1} :



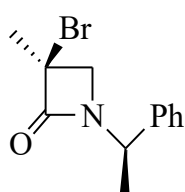
1766, 1389, 1271, 700. $[\alpha]_D^{20} +72.0^\circ$ (c 1.50, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 МГц), δ , м.д.: 1.63 д (3H, CH_3 , J 7.0 Гц), 3.51 д (1H, H^{4A} , J 7.5 Гц), 3.72 д (1H, H^{4B} , J 7.5 Гц), 5.03 кв (1H, CH-N , J 7.0 Гц), 5.12 д (1H, $\text{H}_2\text{C=}$, J 1.5 Гц), 5.70 д (1H, $\text{H}_2\text{C=}$,

J 1.5 Гц), 7.25-7.40 м (5H, $H_{аром}$). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, 125 МГц), δ , м.д.: 18.35 (CH_3), 45.94 (C^4), 51.55 (CH-N), 109.41 ($H_2C=$), 126.74 ($C_{аром}$), 127.73 ($C_{аром}$), 128.79 ($C_{аром}$), 144.45 ($C_{аром}$), 140.32 (C^3), 163.00 (C=O). Найдено, %: С 76.79, Н 7.13, N 7.56. $C_{12}H_{13}NO$. Вычислено, %: С 76.98, Н 7.00, N 7.48. Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 188 (100) $[M+H]^+$ [324].

Внутримолекулярная циклизация дибромида **211** в системе NaH-ТГФ.

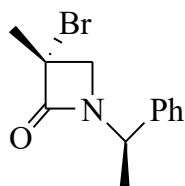
К суспензии 0.03 г (0.83 ммоль) 60% NaH в масле в 5 мл безводного ТГФ в атмосфере аргона добавляли 0.1 г (0.30 ммоль) дибромида **211**, реакционную массу перемешивали 2 ч. К реакционной массе добавляли 2 мл насыщенного раствора NH_4Cl , ТГФ упаривали, остаток экстрагировали CH_2Cl_2 (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором NaCl (1×3 мл), сушили $MgSO_4$, отфильтровывали, упаривали. После очистки остатка колоночной хроматографией на SiO_2 (петролейный эфир-этилацетат, 5:1) получали 0.03 г (38%) соединения **214** и 0.03 г (39%) соединения **215** [324].

(3S)-3-Бром-3-метил-1-[(1R)-1-фенилэтил]азетидин-2-он 214. Светло-желтое масло. $[\alpha]_D^{20} +31.0^\circ$ (c 1.22, $CHCl_3$). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1758, 1454, 1391, 1271, 1184, 764, 701. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, 500 МГц), δ , м.д.: 1.60 д (3H, CH_3 , J



7.1 Гц), 1.84 с (3H, CH_3), 3.30 д (1H, H^{4A} , J 6.0 Гц), 3.58 д (1H, H^{4B} , J 6.0 Гц), 4.90 кв (1H, CH-N, J 7.0 Гц), 7.25-7.40 м (5H, $H_{аром}$). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, 125 МГц), δ , м.д.: 18.10 (CH_3), 24.75 (CH_3), 51.79 (CH-N), 55.66 (CH_2), 57.11 (C^3), 126.59 ($C_{аром}$), 127.93 ($C_{аром}$), 128.88 ($C_{аром}$), 139.52 ($C_{аром}$), 166.25 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 268/270 (100/85) $[M+H]^+$, 309/311 (90/50) $[M+MeCN+H]^+$. Найдено, %: С 53.89, Н 5.11, Br 29.97, N 5.38. $C_{12}H_{14}BrNO$. Вычислено, %: С 53.75, Н 5.26, Br 29.80, N 5.22 [324].

(3R)-3-Бром-3-метил-1-[(1R)-1-фенилэтил]азетидин-2-он 215. Светло-желтое масло. $[\alpha]_D^{20} +80.0^\circ$ (c 1.35, $CHCl_3$). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1762, 1454, 1392, 1271, 1184, 764, 700. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, 500 МГц), δ , м.д.: 1.60 д (3H, CH_3 , J 7.0 Гц), 1.90 с (CH_3), 3.40 с (2H, CH_2Br), 4.90 кв (1H, CH-N, J 7.0 Гц), 7.25-7.40 м (5H, $H_{аром}$). Спектр ЯМР

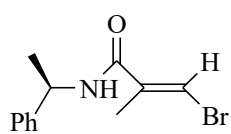


^{13}C (CDCl_3 , 125 МГц), δ , м.д.: 18.41 (CH_3), 24.97 (CH_3), 51.87 (CH-N), 55.75 (CH_2), 57.09 (C^3), 126.58 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 127.95 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.92 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 139.51 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 166.33 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 268/270 (49/49) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 309/311 (70/100) $[\text{M}+\text{MeCN}+\text{H}]^+$. Найдено, %: С 53.91, Н 5.39, Вr 29.71, N 5.31. $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{BrNO}$. Вычислено, %: С 53.75, Н 5.26, Вr 29.80, N 5.22 [324].

Реакции индивидуальных **211a** или **211b** в системе NaN-TGF проводили аналогично получению изомеров **214** или **215**, соответственно, с выходами более 90% [324].

Превращения дибромида 211 в системе DBU-бензол. Раствор 0.05 г (0.14 ммоль) дибромида **211** и 0.05 г (0.33 ммоль) DBU в 5 мл безводного бензола перемешивали 2 ч. Промывали водным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (1×2 мл), насыщенным раствором NaCl (1×3 мл). Органический слой сушили MgSO_4 , отфильтровывали, упаривали. После очистки остатка колоночной хроматографией на SiO_2 (петролейный эфир-этилацетат, 10:1→8:1→5:1) получали 0.02 г (52%) соединения **216** и 0.01 г (26%) соединения **217**. Найдено, %: С 53.59, Н 5.38, Вr 29.71, N 5.39. $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{BrNO}$. Вычислено, %: С 53.75, Н 5.26, Вr 29.80, N 5.22 [324].

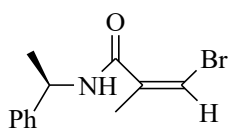
(2E)-3-Бром-2-метил-N-[(1R)-1-фенилэтил]акриламид 216. Желтое масло. R_f 0.5 (петролейный эфир-этилацетат, 4:1). $[\alpha]_D^{20} +29.0^\circ$ (c 1.72, CHCl_3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3341, 1633, 1525, 760, 699. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 МГц), δ , м.д.: 1.52 д



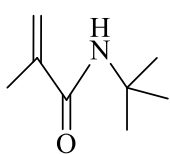
(3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 2.00 с (3H, CH_3), 5.15 пент (1H, CH-N , J 7.0 Гц), 6.00 уш.с (NH), 7.10 с (H^3), 7.25-7.40 м (5H, $\text{H}_{\text{аром}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 125 МГц), δ , м.д.: 16.23 (CH_3), 21.55 (CH_3), 49.22 (CH-N), 116.28 (C^3), 126.18 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 127.60 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 128.81 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 142.72 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 137.51 (C^2), 165.36 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 268/270 (100/95) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 309/311 (28/30) $[\text{M}+\text{MeCN}+\text{H}]^+$ [324].

(2Z)-3-Бром-2-метил-N-[(1R)-1-фенилэтил]акриамид 217. Желтое масло. R_f 0.2 (петролейный эфир-этилацетат, 4:1). $[\alpha]_D^{20} -12.2^\circ$ (c 0.46, CHCl_3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3266, 1644, 1541, 1450, 1236, 699. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 МГц), δ , м.д.: 1.60 д (3H, CH_3 , J 6.9 Гц), 2.00 с (3H, CH_3), 5.22 пент (1H, CH-N , J 7.0 Гц),

6.20 уш.с (NH), 6.23 д (1H, H³, *J* 1.5 Гц), 7.25-7.40 м (5H, H_{аром}). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 125 МГц), δ, м.д.: 21.12 (CH₃), 21.62 (CH₃), 49.21 (CH-N), 103.43 (C³), 126.35 (C_{аром}), 127.50 (C_{аром}), 128.71 (C_{аром}), 142.61 (C_{аром}), 138.52 (C²), 166.19 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 268/270 (100/80) [*M*+H]⁺ [324].

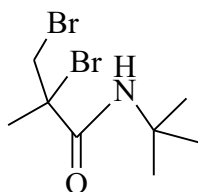


***N*-(трет-Бутил)-2-метилакриламид.** При перемешивании к раствору 3.0 г (28.71 ммоль) метакрилоил хлорида **212** в 30 мл безводного CH₂Cl₂ при 0 °С добавляли по каплям 13.21 мл (94.74 ммоль) Et₃N, затем 3.62 г (34.45 ммоль) трет-бутиламина. Реакционную массу перемешивали 4 ч, затем разбавляли



CH₂Cl₂, промывали насыщенным раствором NaCl (2×10 мл), органический слой сушили MgSO₄. После упаривания растворителя в вакууме остаток очищали колоночной хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир–этилацетат, 8:1). Выход 2.6 г (65%). Белые кристаллы. т.пл. 74–76 °С. R_f 0.37 (петролейный эфир–этилацетат, 4:1). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3304, 1656, 1620, 1527, 1461, 1452, 1377, 1362, 1240, 931. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 500 МГц), δ, м.д.: 1.36 с (9H, CH₃), 1.90 с (3H, CH₃), 5.23 с (1H, H^{3A}), 5.56 с (1H, H^{3B}) 5.62 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 125 МГц), δ, м.д.: 18.74 (CH₃), 28.72 (CH₃), 51.14 [C(CH₃)₃], 118.35 (C³), 141.41 (C²), 169.00 (C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 142 (100) [*M*+H]⁺, 183 (55) [*M*+MeCN+H]⁺. Найдено, %: С 67.91; Н 10.89; N 9.83. C₈H₁₅NO. Вычислено, %: С 68.04; Н 10.71; N 9.92 [325].

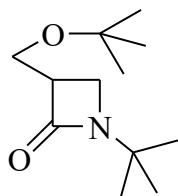
2,3-Дибром-*N*-(трет-бутил)-2-метилпропанамида **218.** К раствору 1.25 г (8.87 ммоль) амида, полученного выше в 20 мл безводного CH₂Cl₂ добавляли раствор 4.26 г (26.60 ммоль) Br₂ в 10 мл CH₂Cl₂ и реакционную смесь



перемешивали при комнатной температуре (ТСХ, 2 ч), реакционную массу промывали насыщенными растворами Na₂S₂O₃ (2×5 мл), NaCl (2×10 мл), органический экстракт сушили MgSO₄, отфильтровывали, упаривали в вакууме. Очищали остаток колоночной хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир–этилацетат, 7:1). Выход 1.96 г (73%). Белые кристаллы. т.пл. 89–91 °С. ИК спектр, ν, см⁻¹: 3343, 1656, 1652, 1538, 1456, 1377, 1363, 1308, 1220, 883. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 500

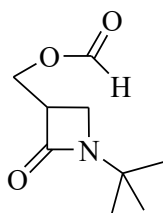
МГц), δ , м.д.: 1.37 с (9H, CH₃), 2.01 с (3H, CH₃), 3.83 д (1H, H^{3A}, J 10.7 Гц), 3.92 д (1H, H^{3B}, J 10.7 Гц), 6.43 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 125 МГц), δ , м.д.: 28.33 (CH₃), 29.17 (CH₃), 41.66 (C³), 52.22 [C(CH₃)₃], 64.60 (C²), 167.48 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 300/302/304 (100) [M+H]⁺, 142 (50). Найдено, %: C 31.78; H 5.18; Br 52.94; N 4.82. C₈H₁₅Br₂NO. Вычислено, %: C 31.92; H 5.02; Br 53.09; N 4.65 [325].

3-(*трет*-Бутоксиметил)-1-*трет*-бутилазетидин-2-он 176. К суспензии 0.93 г (8.28 ммоль) *t*-BuOK в 20 мл ТГФ в атмосфере аргона добавляли 0.50 г (1.66 ммоль) дибромида **218**, реакционную массу перемешивали 6 ч (ТСХ), затем



добавляли 6 мл NH₄Cl, ТГФ упаривали, остаток экстрагировали CH₂Cl₂ (3×15 мл), объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором NaCl (1×5 мл), сушили MgSO₄, отфильтровывали, растворитель упаривали в вакууме. Очищали остаток колоночной хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир–этилацетат, 5:1). Выход 0.30 г (85%). Светло-жёлтое маслообразное вещество. R_f 0.20 (петролейный эфир – этилацетат, 4:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1735, 1653, 1558, 1458, 1374, 1157. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 500 МГц), δ , м.д.: 1.16 с (9H, CH₃), 1.30 с (9H, CH₃), 3.07 д-д (1H, H^{4A}, J 5.0, 2.1 Гц), 3.12 м (1H, H³), 3.22 т (1H, H^{4B}, J 5.0 Гц), 3.52 д-д (1H, OCH^A, J 9.4, 7.1 Гц) 3.63 д-д (1H, OCH^B, J 9.4, 3.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 125 МГц), δ , м.д.: 27.45 (CH₃), 27.69 (CH₃), 40.51 (C⁴), 48.44 (C³), 52.97 [NC(CH₃)₃], 59.16 (OCH₂), 72.90 [OC(CH₃)₃], 167.37 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 214 (27) [M+H]⁺, 199 (35), 158 (100). Найдено, %: C 67.71; H 10.99; N 6.40. C₁₂H₂₃NO₂. Вычислено, %: C 67.57; H 10.87; N 6.57 [325].

(1-*трет*-Бутил-2-оксоазетидин-3-ил)метилформиат 219. Раствор 0.09 г (0.44 ммоль) азетидинона **176** в 3 мл HCOOH кипятили 3 ч, разбавляли

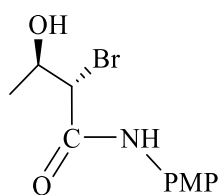


этилацетатом, реакционную массу промывали H₂O, насыщенным раствором NaCl (2×10 мл), органический экстракт сушили MgSO₄, отфильтровывали, упаривали в вакууме. Очищали остаток колоночной хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир–этилацетат, 3:1). Выход 0.036 г (51%). Бесцветное маслообразное

вещество. R_f 0.31 (петролейный эфир – этилацетат, 7:3, двойное элюирование). ИК спектр, ν , см^{-1} : 1739, 1458, 1386, 1365, 1244, 1186, 1167. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 МГц), δ , м.д.: 1.27 с (9H, CH_3), 3.06 м (1H, H^{4A}), 3.28 м (2H, H^{4B} , H^3), 4.38 м (2H, OCH_2), 8.03 с (CHO). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 125 МГц), δ , м.д.: 27.59 (CH_3), 40.05 (C^4), 46.52 (C^3), 53.30 [$\text{NC}(\text{CH}_3)_3$], 60.89 (OCH_2), 160.65 (CHO), 165.31 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 186 (100) [$M+\text{H}$] $^+$, 158 (35). Найдено, %: С 58.21; Н 8.31; N 7.41. $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_3$. Вычислено, %: С 58.36; Н 8.16; N 7.56 [325].

(2S,3R)-2-Бром-3-гидрокси-N-(4-метоксифенил)бутанамид 225. К

перемешиваемому раствору 0.5 г (2.73 ммоль) бромкислоты **224** [386] в 8 мл CH_2Cl_2 в атмосфере аргона добавляли 0.33 г (2.68 ммоль) *n*-анизидина и 0.08 г (0.66 ммоль) DMAP. Реакционную массу охлаждали до 0 °С и добавляли по



каплям 0.61 г (2.96 ммоль) DCC в 3 мл CH_2Cl_2 , температуру смеси подняли до комнатной и перемешивали 8 ч. Затем реакционную массу фильтровали на фильтре Шотта, осадок промывали 3-4 раза небольшими порциями CH_2Cl_2 . Объединенные фильтраты

промывали 5% раствором HCl, затем насыщенным раствором NaHCO_3 , водой, сушили MgSO_4 , упаривали. Остаток очищали с помощью колоночной

хроматографии на SiO_2 (петролейный эфир–этилацетат) и выделили 0.55 г (70%) амида **225**. Кристаллы белого цвета. Т.пл. 106-108 °С. $[\alpha]_D^{20}$ -17.9° (c 1.0, CHCl_3). R_f

0.50 (петролейный эфир–этилацетат, 4:1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3480, 3349, 1749,

1645, 1461, 1381, 1246, 1162, 1120. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3) δ , м.д.: 1.33 д (3H,

CH_3 , J 6.2 Гц), 3.45 уш.с (1H, OH), 3.77 с (3H, OCH_3), 4.18 д-д (1H, H^2 , J 2.2, 5.8

Гц), 4.40 м (1H, H^3), 6.84 д (2H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.7 Гц), 7.40 д (2H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.7 Гц), 8.60 с

(1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3) δ , м.д.: 20.92 (CH_3), 55.44 (OCH_3), 56.62 (C^2),

67.40 (C^3), 114.13, 122.21, 129.93, 156.93 (Ar), 166.82 (CONH). Найдено, %: С

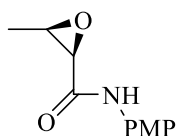
45.85, Н 4.90, Br 27.73, N 4.86. $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{BrNO}_3$. Вычислено, %: С 45.98, Н 4.78, Br

27.59, N 4.97 [337, 338].

(2R,3R)-N-(4-Метоксифенил)-3-метилоксиран-2-карбоксамид 226. К

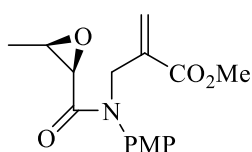
смеси 0.3 г (1.04 ммоль) соединения **225** и 3 мг Bu_4NBr в 15 мл CH_2Cl_2 добавляли 7 мл 50% раствора NaOH и массу перемешивали 9 ч (ТСХ). Затем в реакционную

смесь добавляли 5 мл насыщенного раствора NaCl, органический слой отделяли, водный слой экстрагировали CH₂Cl₂ (3×5 мл), объединенные органические



экстракты сушили MgSO₄, растворитель упарили, остаток очищали колоночной хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир – этилацетат, 1:1). Выход 0.2 г (97%). Бесцветные кристаллы, т. пл. 196-198 °С. $[\alpha]_D^{25} +314^\circ$ (*c* 0.86, CHCl₃). *R_f* 0.25 (петролейный эфир–этилацетат, 1:3). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3324, 1709, 1620, 1597, 1463, 1376, 1220, 1110, 860. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 500 МГц) δ , м.д.: 1.39 д (3H, CH₃, *J* 5.5 Гц), 3.36 м (1H, H³, *J* 5.3 Гц), 3.60 д (1H, H², *J* 4.4 Гц), 3.78 с (3H, OCH₃), 6.87 д (2H, H_{аром}, *J* 8.9 Гц), 7.45 д (2H, H_{аром}, *J* 8.9 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 125 МГц) δ , м.д.: 12.70 (CH₃), 53.54 (C³), 54.23 (C²), 55.49 (OCH₃), 114.72, 129.08, 131.00 и 159.44 (C_{аром}), 166.98 (CONH). Найдено, %: С 63.55, Н 6.24, N 6.87. С₁₁Н₁₃NO₃. Вычислено, %: С 63.76, Н 6.32, N 6.76 [337].

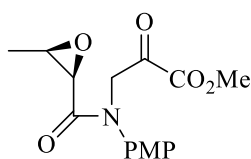
Метил (2*R*,3*R*)-2-([(4-метоксифенил)(3-метилоксиран-2-ил)-карбонил]-амино}метил)акрилат 230. К смеси 0.08 г (0.28 ммоль) соединения **225**, 0.14 г (0.78 ммоль) бромида **227** в 10 мл CH₂Cl₂ добавляли 5 мг Bu₄NBr, 6 мл 50% раствора NaOH при 0 °С и массу перемешивали при комнатной температуре 8 ч (ТСХ). По окончании реакции продукт экстрагировали CH₂Cl₂, объединенные



экстракты промывали насыщенным раствором NaCl, сушили MgSO₄, упарвали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на SiO₂ (петролейный эфир – этилацетат) и выделили 0.052 г (65%) эфира **230** в виде смеси ротамеров (1:1). Светло-желтое масло. $[\alpha]_D^{25} +236.5^\circ$ (*c* 1.051, CHCl₃). *R_f* 0.30 (петролейный эфир–этилацетат, 4:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1751, 1771, 1675, 1516, 1448, 1291, 1237, 1037. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 500 МГц), δ , м.д.: 1.38 и 1.39 д (3H, CH₃, *J* 5.4 Гц), 3.01 к.д (1H, H^{3'}, *J* 5.4 и 4.4 Гц), 3.23 д и 3.24 д (1H, H^{2'}, *J* 4.4 Гц), 3.68 с и 3.681 с (3H, OCH₃), 3.80 с и 3.81 с (3H, OCH₃), 4.47 д (1H, CH₂, *J* 5.8 Гц), 4.74 д (1H, CH₂, *J* 5.8 Гц), 5.71 с (1H, =CH₂), 6.30 с (1H, =CH₂), 6.89 д.д (2H, H_{аром}, *J* 8.8 и 1.0 Гц), 7.06 д.д (2H, H_{аром}, *J* 8.7 и 0.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 125 МГц) δ , м.д.: 13.14 (CH₃), 49.91 (CH₂),

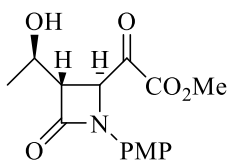
51.91 ($C^{3'}$), 53.52 (OCH_3), 54.30 (OCH_3), 55.43 ($C^{2'}$), 127.69 ($=CH_2$), 114.85, 128.97, 135.18 и 159.31 ($C_{аром}$), 132.98 ($=C$), 166.28 и 166.58 (CO_2Me , $CONH$). Масс-спектр, m/z (I , %): 306 (100) [$M+H$] $^+$, 288 (14), 256 (18), 230 (8). Найдено, %: С 62.94, Н 6.27, N 4.59. $C_{16}H_{19}NO_5$. Вычислено, %: С 62.80, Н 6.39, N 4.72 [337].

Метил (2R,3R)-3-[[4-метоксифенил)-(3-метилоксиран-2-ил)-карбонил]-амино}-2-оксопропаноат 221. Через раствор 0.36 г (1.18 ммоль) акрилата **230** в 20 мл CH_2Cl_2 при -78 °С барботировали смесь O_3/O_2 до появления голубой окраски. Затем реакционную смесь продували аргоном, добавили 1 мл Me_2S , перемешивали 20 мин при -60 °С, 5 ч при комнатной температуре. После концентрирования раствора в вакууме и очистки остатка с помощью колоночной хроматографии на SiO_2 (петролейный эфир – этилацетат, 1:1) выделили 0.22 г (60%) маслообразного кетона **221**. Смесь ротамеров (1:1) (ЯМР 1H). R_f 0.30 (петролейный эфир–этилацетат, 1:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1759, 1745, 1621, 1446,



1333, 1215, 1117. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, 500 МГц) δ , м.д.: 1.37 и 1.38 д (3H, CH_3 , J 5.4 Гц), 3.03 м (1H, $H^{3'}$, J 5.4 и 4.4 Гц), 3.27 д и 3.28 д (1H, $H^{2'}$, J 4.5 Гц), 3.78 с и 3.79 с (3H, OCH_3), 3.83 с и 3.84 с (3H, OCH_3), 4.63 д (1H, CH_2 , J 8.7 Гц), 5.14 д и 5.15 д (1H, CH_2 , J 8.6 Гц), 6.89 д.д (2H, $H_{аром}$, J 8.8 и 1.4 Гц), 7.23 д.д (2H, $H_{аром}$, J 8.7 и 1.3 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, 125 МГц) δ , м.д.: 12.98 (CH_3), 53.12 ($C^{3'}$), 53.70 (OCH_3), 53.95 (OCH_3), 55.47 ($C^{2'}$), 57.20 (CH_2), 115.03, 129.13, 133.00 и 159.67 ($C_{аром}$), 159.95 ($CONH$), 168.21 (CO_2Me), 187.26 (CO). Найдено, %: С 58.63, Н 5.58, N 4.56. $C_{15}H_{17}NO_6$. Вычислено, %: С 58.51, Н 5.71, N 4.43 [337].

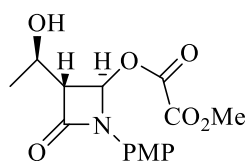
Метил (1R)-[3-(1-гидроксиэтил)-1-(4-метоксифенил)-4-оксо-азетидин-2-ил]-2-оксоацетат 232. К перемешиваемому раствору 0.1 г (0.32 ммоль) кетозоксида **221** 10 мл ТГФ при -40 °С добавляли по каплям 0.48 мл (0.48 ммоль) 1 М раствора $LiHMDS$ в ТГФ. Температуру реакционной смеси подняли до 0 °С и перемешивали 2 ч, затем перемешивали при комнатной температуре до израсходования исходного (~10 ч, контроль методом ТСХ). Затем добавляли 1 мл насыщенного



раствора NH_4Cl , ТГФ упаривали, продукт реакции экстрагировали CH_2Cl_2 (3×5

мл), объединенные экстракты сушили $MgSO_4$, упаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на SiO_2 (петролейный эфир – этилацетат, 1:1) и выделили 36.0 мг (72%) азетидинона **232**. Светло-желтое маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{25} -204.3^\circ$ (c 1.8, $CHCl_3$). R_f 0.50 (петролейный эфир–этилацетат, 1:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3346, 1769, 1746, 1638, 1457, 1389, 1262, 1192. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, 500 МГц) δ , м.д.: 1.29 д (3H, CH_3 , J 5.5 Гц), 3.81 с и 3.83 с (3H, OCH_3), 3.98 уш.с (1H, OH), 4.56 д (1H, $H^{3'}$, J 2.2 Гц), 4.80 д.к (1H, $H^{1''}$, J 6.7 и 2.9 Гц), 6.68 с (1H, H^2), 6.96 д (2H, $H_{аром}$, J 8.9 Гц), 7.18 д (2H, $H_{аром}$, J 8.9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, 125 МГц) δ , м.д.: 14.15 (CH_3), 52.81 ($C^{3'}$, OCH_3), 55.53 (OCH_3), 73.30 (C^2), 76.52 ($C^{1''}$), 114.69, 127.49, 133.18 и 159.32 ($C_{аром}$), 164.18 (CONH), 172.06 ($\underline{CO_2Me}$). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 308 (100) $[M+H]^+$, 349 (75) $[M+H+MeCN]^+$, 279 (14), 249 (14). Найдено, %: C 58.63, H 5.58, N 4.56. $C_{15}H_{17}NO_6$. Вычислено, %: C 58.49, H 5.68, N 4.41 [337].

Метил (2R,3R)-3-[(1R)-1-гидроксиэтил]-1-(4-метоксифенил)-4-оксоазетидин-2-ил оксалат 178. К раствору 0.10 г (0.32 ммоль) соединения **232** в 10 мл безводного хлористого метилена добавляли 0.10 г (0.38 ммоль) *m*-CPBA при $-78^\circ C$ и перемешивали смесь 0.5 ч. Температуру реакционной массы подняли до комнатной, перемешивали 12 ч (ТСХ). Реакционную смесь отфильтровали, фильтрат концентрировали в вакууме. После очистки остатка колоночной

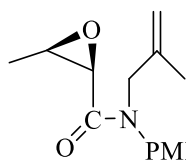


хроматографией на SiO_2 (петролейный эфир–этилацетат, 2:1→1:1) получили 0.03 г (30%) соединения **178**. Светло-желтая жидкость. $[\alpha]_D^{20} +19.7^\circ$ (c 0.6, $CHCl_3$). R_f 0.45 (петролейный эфир – этилацетат, 1:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3355, 1745, 1732, 1641, 1468, 1362, 1243, 1181, 1110. Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$, 500 МГц) δ , м.д.: 1.41 д (3H, CH_3 , J 6.4 Гц), 3.80 и 3.87 с (6H, OCH_3), 4.03 кв (1H, $H^{1''}$, J 6.4 Гц), 4.53 д (1H, $H^{3'}$, J 0.8 Гц), 5.50 д (1H, H^2 , J 0.8 Гц), 6.00 уш.с (1H, OH), 6.80 д.д (2H, J 9.9 и 0.7 Гц) и 7.18 д.д (2H, $H_{аром}$, J 9.0, 0.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$, 125 МГц) δ , м.д.: 16.54 (CH_3), 53.05, 55.51 (OCH_3), 70.98 ($C^{3'}$), 74.93 ($C^{1''}$), 85.50 (C^2), 114.26, 126.18, 133.27, 158.24 ($C_{аром}$), 167.66 (CONH), 168.10 ($\underline{CO_2}$). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 324 (100) $[M+H]^+$.

Найдено, %: С 55.73, Н 5.30, N 4.33. C₁₅H₁₇NO₇. Вычислено, %: С 55.89, Н 5.20, N 4.49 [337].

Взаимодействие амида 230 с LiHMDS. К раствору 0.12 г (0.39 ммоль) соединения **230** в 10 мл ТГФ при –50 °С добавляли 0.48 мл (0.46 ммоль) 1 М раствора LiHMDS в ТГФ и смесь перемешивали 1 ч (ТСХ). Температуру реакционной смеси поднимали до 0 °С, добавляли 5 мл насыщенного раствора NH₄Cl, ТГФ упаривали, продукт реакции экстрагировали CH₂Cl₂ (3×5 мл), объединенные экстракты сушили MgSO₄, раствор концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на SiO₂ (петролейный эфир – этилацетат, 2:1) и получили 0.044 г (60%) амида **226** [337].

(2R,3R)-N-(4-Метоксифенил)-3-метил-N-(2-метилпроп-2-ен-1-ил)оксипан-2-карбоксамид 231. К перемешиваемому раствору 0.20 г (0.70 ммоль) амида **225** и 0.12 мг (1.32 ммоль) β-металлилхлорида в 10 мл CH₂Cl₂ при 0 °С добавляли 7 мл 50%-ного раствора NaOH и 5 мг Bu₄NBr. Температуру повышали до комнатной и перемешивали реакционную массу в течение 8 ч. Затем добавляли 2 мл насыщенного раствора NaCl, органический слой отделяли, водный слой экстрагировали CH₂Cl₂ (3×5 мл), объединенные экстракты промывали

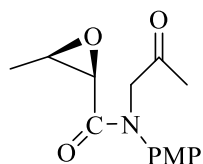


насыщенным раствором NaCl, сушили MgSO₄, упаривали. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на SiO₂ (петролейный эфир–этилацетат, 7:3) и выделили 0.11 г (65%)

амида **231**. Светло-желтое маслообразное вещество, $[\alpha]_D^{20} +261^\circ$ (с 1.32, CH₂Cl₂). R_f 0.40 (петролейный эфир–этилацетат, 7:3). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1674, 1511, 1441, 1299, 1249, 1033. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.39 д (3H, CH₃, J 5.4 Гц), 1.75 с (3H, CH₃), 3.02–3.04 м (1H, H³), 3.24 д (1H, H², J 4.4 Гц), 3.82 с (3H, OCH₃), 4.14 д (1H, H^{1A'}, J 14.6 Гц), 4.45 д (1H, H^{1B'}, J 14.6 Гц), 4.68 с (1H, H^{3A'}), 4.82 с (1H, H^{3B'}), 6.89 д (2H, H_{аром}, J 8.7 Гц), 7.07 д (2H, H_{аром}, J 8.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 13.28 (CH₃), 20.26 (CH₃), 53.58 (C³), 54.46 (OCH₃), 55.46 (C²), 55.48 (C^{1'}), 114.05 (C^{3'}), 114.82 (CH_{аром}), 128.96 (CH_{аром}), 133.18 (C^{2'}), 140.28 (C_{аром}–N), 159.25 (C_{аром}–OCH₃), 166.51 (C=O). Масс-спектр, m/z (I_{отн}, %): 262 (100) [M+H]⁺. Найдено,

%, С 68.79; Н 7.48; N 5.51. C₁₅H₁₉NO₃. Вычислено, %: С 68.94; Н 7.33; N 5.36 [338].

(2R,3R)-N-(4-Метоксифенил)-3-метил-N-(2-оксопропил)оксиран-2-карбоксамид 222. Через раствор 0.10 г (0.38 ммоль) соединения **231** в 10 мл безводного CH₂Cl₂ при -78 °С и перемешивании пропускали озono-кислородную

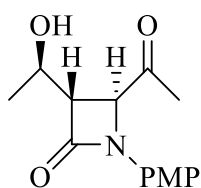


смесь до появления голубой окраски. Избыток O₃ из реакционной массы выдували аргоном, добавляли 1 мл Me₂S, перемешивали 30 мин при -60 °С, затем 6 ч при комнатной температуре.

Реакционную массу промывали насыщенным раствором NaCl, органический слой отделяли, сушили MgSO₄ и упаривали. После очистки остатка на SiO₂ (петролейный эфир-этилацетат, 7:3) получали 0.05 г (50%) соединения

222. Бесцветное маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{20} +18^\circ$ (с 1.0, CHCl₃). R_f 0.40 (петролейный эфир-этилацетат, 1:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1751, 1632, 1450, 1341, 1221, 1129. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃), δ , м.д.: 1.41 д (3H, CH₃, J 5.4 Гц), 2.15 с (3H, CH₃), 3.02–3.04 м (1H, H³), 3.29 д (1H, H², J 4.4 Гц), 3.82 с (3H, OCH₃), 4.22 д (1H, H^{1A'}, J 17.7 Гц), 4.71 д (1H, H^{1B'}, J 17.7 Гц), 6.90 д (2H, H_{аром}, J 8.9 Гц), 7.25 д (2H, H_{аром}, J 8.9 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃), δ , м.д.: 13.14 (CH₃), 27.16 (CH₃), 53.76 (C³), 54.18 (OCH₃), 55.52 (C²), 59.58 (C¹), 114.94 (CH_{аром}), 129.21 (CH_{аром}), 133.72 (C_{аром}-N), 159.53 (C_{аром}-OCH₃), 167.07 (CON), 201.68 (C=O). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 264 (100) [M+H]⁺. Найдено, %: С 63.99; Н 6.32; N 5.50. C₁₄H₁₇NO₄. Вычислено, %: С 63.87; Н 6.51; N 5.32 [338].

(3S,4S)-4-Ацетил-3-(1R)-1-гидроксиэтил-1-(4-метоксифенил)азетидин-2-он 177. В атмосфере аргона к перемешиваемому раствору 0.10 г (0.38 ммоль) амида **222** в 5 мл ТГФ при -40 °С добавляли по каплям 0.57 мл (0.57 ммоль) 1 М раствора LiHMDS в ТГФ. Реакционную массу перемешивали 1 ч (ТСХ). Затем



температуру смеси повышали до -10 °С, добавляли 1 мл насыщенного раствора NH₄Cl, ТГФ упаривали, продукт реакции экстрагировали CH₂Cl₂ (3×5 мл), объединенные органические экстракты сушили MgSO₄, упаривали. Остаток очищали с

помощью колоночной хроматографии на SiO₂ (петролейный эфир-этилацетат, 7:3)

и выделили 0.067 г (67%) азетидинона **177**. Светло-желтое масло. $[\alpha]_D^{20} -110^\circ$ (с 1.0, CHCl_3). R_f 0.50 (петролейный эфир–этилацетат, 1:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3348, 1769, 1663, 1643, 1439, 1321, 1213. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.37 д (3H, CH_3 , J 6.3 Гц), 2.23 с (3H, CH_3), 3.15 д.д (1H, H^3 , J 2.4, 5.1 Гц), 3.77 с (3H, OCH_3), 4.32 пентет (1H, CH-OH , J 5.9 Гц), 4.55 д (1H, H^4 , J 2.4 Гц), 6.84 д (2H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.9 Гц), 7.19 д (2H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.9 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 21.74 (CH_3), 25.86 (CH_3), 55.52 (OCH_3), 59.95 (C^3), 61.53 (C^4), 64.89 (CH-OH), 114.56 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 117.95 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 130.83 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 156.58 ($\text{C}_{\text{аром-OMe}}$), 163.34 (CONH), 205.58 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 264 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 305 (100) $[\text{M}+\text{H}+\text{MeCN}]^+$. Найдено, %: C 63.97; H 6.38; N 5.48. $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NO}_4$. Вычислено, %: C 63.87; H 6.51; N 5.32 [338].

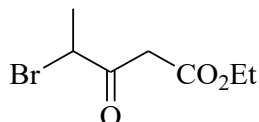
3.2.3 К разделу 2.2.3 Синтез C^4 функционализированных азетидин-2-онов.

Необычная N^1 - C^4 -дециклизация производного азетидинона с миграцией метоксикарбонила

Общая методика реакции хлорангидрида α -бромпропионовой кислоты **239 с литийпроизводным этилацетата **240**.** К раствору 0.47 г (4.70 ммоль) $i\text{-Pr}_2\text{NH}$ в 10 мл безводного ТГФ при -40°C в атмосфере аргона добавляли 4.70 мл (4.70 ммоль) 1.0 н раствора $n\text{-BuLi}$. Реакционную смесь перемешивали 30 мин при $-40^\circ\text{C} \rightarrow 0^\circ\text{C}$, затем при -78°C по каплям добавляли 0.45 мл (4.70 ммоль) этилацетата. После перемешивания реакционной смеси при -40°C в течение 30 мин по каплям добавляли раствор хлорангидрида α -бромпропионовой кислоты **239** в безводном ТГФ при -78°C . Реакционную массу перемешивали при -78°C (условия см. на схемах 2.72, 2.74), разлагали добавлением насыщенного водного раствора NH_4Cl , добавляли равный объем этилацетата, органический слой промывали насыщенным раствором NaCl , сушили MgSO_4 . После упаривания растворителя в вакууме и очистки остатка с помощью колоночной хроматографии на SiO_2 (петролейный эфир–этилацетат, 50:1 \rightarrow 10:1) выделяли продукты реакций **236**, **241-243** в зависимости от условий реакций (условия и выходы см. на схемах 2.72, 2.74) [343].

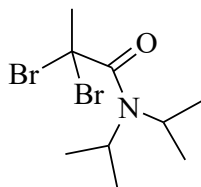
Этил-4-бром-3-оксопентаноат **236.** Светло-желтое маслообразное

вещество, R_f 0.30 (петролейный эфир–этилацетат, 10:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1748, 1718, 1653, 1444, 1368, 1316, 1234, 1191, 1026. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.27 т (3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 1.76 д (3H, CH_3 , J 6.7 Гц), 3.64 д (1H, $\text{H}^{2A'}$, J 16.1 Гц), 3.83 д (1H, $\text{H}^{2B'}$, J 16.1 Гц), 4.19 к (2H, OCH_2 , J 7.1 Гц), 4.62 к (1H, CHBr , J 6.7 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 14.06 (CH_3), 19.63 (CH_3), 45.26 (C^2), 47.13 (CHBr), 61.65 (OCH_2), 167.00 (CO_2), 196.44 ($\text{C}=\text{O}$). Енольная форма **236a**. Спектр



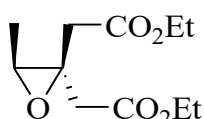
ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.29 т (3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 1.83 д (3H, CH_3 , J 7.0 Гц), 4.21 к (2H, OCH_2 , J 7.1 Гц), 4.45 к (1H, CHBr , J 7.0 Гц), 5.23 с (1H, $\text{CH}=\text{C}$), 12.07 с (1H, OH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 14.18 (CH_3), 22.28 (CH_3), 47.13 (CHBr), 60.65 (OCH_2), 89.25 ($\text{CH}=\text{C}$), 172.37 (CO_2), 174.23 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 222 (100) [$M-\text{H}$] $^-$ [343].

2,2-Дибром-N,N-диизопропилпропанамид 241. R_f 0.40 (петролейный эфир–этилацетат, 1:1). Белые кристаллы. Т.пл. 80-82 °С. ИК спектр, ν , см^{-1} : 1652, 1637, 1464, 1457, 1439, 1377, 1319, 1206, 1139, 1064, 1052, 1032, 585. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3), δ , м.д.: 1.25 д (3H, CH_3 , J 6.6 Гц), 1.38 д (3H, CH_3 , J 6.8 Гц), 2.70 с (3H, CH_3), 3.43 гептет (1H, CH , J 6.8 Гц), 5.00 гептет (1H, CH , J 6.6 Гц).



Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 19.51 (CH_3), 19.79 (CH_3), 40.20 (CH_3), 47.37 (CH), 50.72 (CH), 56.13 (C^2), 163.65 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 316 (100) [$M+\text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 34.22, Н 5.57, Br 50.61, N 4.58. $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{Br}_2\text{NO}$. Вычислено, %: С 34.31, Н 5.44, Br 50.73, N 4.45 [343].

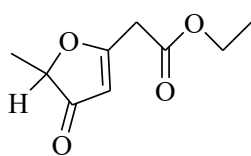
Диэтил-2,2'-(3-метилоксиран-2,2-диил)диацетат 242. Светло-желтое маслообразное вещество, R_f 0.21 (петролейный эфир–этилацетат, 20:1). ИК-спектр, ν , см^{-1} : 1733, 1465, 1372, 1267, 1182, 1102, 1032. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3),



δ , м.д.: 1.20-1.28 м (6H, CH_3), 1.32 д (3H, CH_3 , J 5.5 Гц), 2.58 д (1H, H^{2A} , J 16.6 Гц), 2.64 д (1H, $\text{H}^{2A'}$, J 16.0 Гц), 2.78 д (1H, $\text{H}^{2B'}$, J 16.0 Гц), 2.93 д (1H, H^{2B} , J 16.6 Гц), 3.00 к (1H, $\text{CH}-\text{O}$, J 5.5 Гц), 4.15 кв (4H, OCH_2 , J 7.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3), δ , м.д.: 13.83 (CH_3), 14.14 (CH_3), 36.31 (CH_2), 41.48 (CH_2), 57.25 (C^2), 58.84 ($\text{CH}-\text{O}$), 60.72 (OCH_2), 60.78 (OCH_2),

170.20 (CO₂). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 231 (100) [$M+H$]⁺. Найдено, %: С 57.25, Н 7.97. С₁₁Н₁₈О₅. Вычислено, %: С 57.38, Н 7.88 [343].

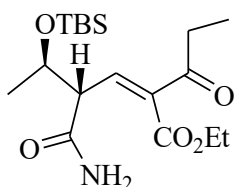
Этил(5-метил-4-оксо-4,5-дигидрофуран-2-ил)ацетат 243. Светло-желтое маслообразное вещество, R_f 0.13 (петролейный эфир–этилацетат, 8:2). ИК-спектр, ν , см⁻¹: 1757, 1739, 1645, 1447, 1373, 1324, 1294, 1250, 1164, 1068, 1026, 952, 874. Спектр ЯМР ¹Н (CDCl₃), δ , м.д.: 1.27 т (3Н, СН₃, J 7.1 Гц), 1.44 д (3Н, СН₃, J 6.9



Гц), 3.30 д (1Н, Н^{2A'}, J 17.3 Гц), 3.49 д (1Н, Н^{2B'}, J 17.3 Гц), 4.19 кв. (2Н, ОСН₂, J 7.1 Гц), 5.13 кв (1Н, Н⁵, J 6.9 Гц), 6.02 с (1Н, Н³). Спектр ЯМР ¹³С (CDCl₃), δ , м.д.: 14.09 (СН₃), 18.00 (СН₃), 33.70 (С²), 61.77 (ОСН₂), 80.14 (С⁵), 118.75 (С³), 164.79 (СО₂), 167.86 (С²), 172.13 (С⁴=О). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 185 (100) [$M+H$]⁺. Найдено, %: С 58.78, Н 6.61. С₉Н₁₂О₄. Вычислено, %: С 58.69, Н 6.57 [343].

Zn-промотирующая реакция азетидин-2-она 166а с этил 4-бром-3-оксопентаноатом 236. Смесь 0.25 г (0.89 ммоль) азетидинона **166а**, 0.20 г (0.89 ммоль) бромида **236**, 0.09 г (1.34 ммоль) Zn в 10 мл абс. ТГФ перемешивали 12 ч (контроль ТСХ). Реакционную смесь отфильтровали, упаривали. После очистки остатка с помощью колоночной хроматографии на SiO₂ (петролейный эфир–этилацетат, 3:1) выделили 0.12 г (38%) эфира **248**, 0.02 г (8%) лактама **249** [345].

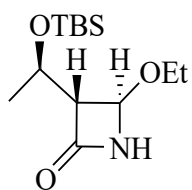
Этил (2Z,4S,5R)-4-(аминокарбонил)-5-[[трет-бутил(диметил)силил]-окси]-2-пропионилгекс-2-еноат 248. Светло-желтое маслообразное вещество, R_f 0.18 (петролейный эфир–этилацетат, 7:3). $[\alpha]_D^{20}$ -42° (c 0.33, СН₂Cl₂). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3428, 3345, 3191, 1724, 1686, 1624, 1472, 1378, 1253, 1217, 1095, 1024. Спектр ЯМР ¹Н (ацетон-d₆), δ , м.д.: 0.084 с (6Н, СН₃), 0.87 с (9Н, СН₃), 1.04 т (3Н, СН₃, J



7.2 Гц), 1.17 д (3Н, СН₃, J 6.1 Гц), 1.28 т (3Н, СН₃, J 7.1 Гц), 2.68 д.к (1Н, СН^A, J 7.2, 17.7 Гц), 2.75 д.к (1Н, СН^B, J 7.2, 17.7 Гц), 3.37 д.д (1Н, Н⁴, J 5.5, 10.8 Гц), 4.26 к (2Н, ОСН₂, J 7.1 Гц), 4.33 д.к (1Н, СНОТBS, J 6.1, 5.5 Гц), 6.56 уш.с (1Н, NH), 6.81 уш.с (1Н, NH), 7.02 д (1Н, Н³, J 10.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³С (ацетон-d₆), δ , м.д.: -4.58 (СН₃), -4.11 (СН₃), 8.16 (СН₃), 14.53 (СН₃), 18.59 (С_q-Si), 22.50 (СН₃), 26.27 (СН₃), 26.34 (СН₃), 32.80 (СН₂), 55.98 (С⁴), 61.86 (ОСН₂), 70.74 (СНОТBS), 139.61 (С²), 143.60

(C³), 167.00 (C=O), 171.98 (C=O), 198.15 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 372 (100) $[M+H]^+$, 328 (33) $[M-OC_2H_5+H]^+$. Найдено, %: С 58.31; Н 8.82; N 3.84; Si 7.41. C₁₈H₃₃NO₅Si. Вычислено, %: С 58.19; Н 8.95; N 3.77; Si 7.56 [346].

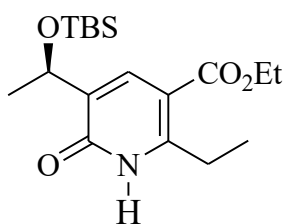
(3R,4R)-3-((1R)-1-{*трет*-Бутил(диметил)силил}окси)этил)-4-этоксиязетидин-2-он 249. R_f 0.25 (петролейный эфир–этилацетат, 7:3). Белые кристаллы. Т.пл. 58–60 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3204, 1761, 1716, 1650, 1477, 1373, 1251, 1110, 1069. Спектр ЯМР ¹H (ацетон-d₆), δ , м.д.: 0.074 с (3H, CH₃), 0.092 с (3H, CH₃), 0.88



с (9H, CH₃), 1.18 т (3H, CH₃, J 7.1 Гц), 1.24 д (3H, CH₃, J 6.3 Гц), 2.90 д.д (1H, H³, J 1.1, 4.5 Гц), 3.53 д.к (1H, OCH^A, J 7.1, 9.3 Гц), 3.59 д.к (1H, OCH^B, J 7.1, 9.3 Гц), 4.14 д.к (1H, CHOTBS, J 4.5, 6.3 Гц), 5.03 д (1H, H⁴, J 1.1 Гц), 8.02 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (ацетон-d₆), δ , м.д.: -4.83 (CH₃), -4.13 (CH₃), 15.50 (CH₃), 18.52 (Cq-Si), 22.75 (CH₃), 26.16 (CH₃), 63.98 (OCH₂), 65.61 (C³), 66.35 (CHOTBS), 80.92 (C⁴), 167.66 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{отн}$, %): 230 (100) $[M-OC_2H_5+H]^+$, 222 (50) $[M+H]^+$, 157 (37) [346].

Функционализация амида 248 в условиях $Woc_2O-Et_3N-DMAP$. К раствору 0.20 г (0.54 ммоль) амида **248** в 7 мл безводном CH₂Cl₂ добавляли 0.24 г (0.11 ммоль) Woc₂O, 6 мг (0.054 ммоль) DMAP, 0.18 мл (1.36 ммоль) Et₃N. Реакционную смесь перемешивали 5 ч (ТСХ). После упаривания растворителя в вакууме и очистки остатка с помощью колоночной хроматографии на SiO₂ (петролейный эфир–этилацетат, 7:1→3:1) выделяли 0.01 г (5%) амида **255**, 0.056 г (23%) эфира **256**, 0.068 г (27%) амина **257**, 0.02 г (7%) соединения **258** [346].

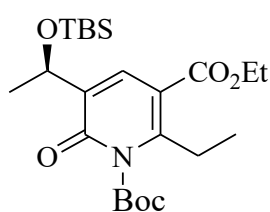
Этил-5-((1R)-1-{*трет*-бутил(диметил)силил}окси)этил)-2-этил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-карбоксилат 255. R_f 0.55 (петролейный эфир – этилацетат, 7:1). Белые кристаллы, т.пл. 114–115 °С. $[\alpha]_D^{20} +38^\circ$ (c 1.0, CH₂Cl₂). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3210, 1718, 1643, 1462, 1220, 1103. Спектр ЯМР ¹H (ацетон-d₆), δ ,



м.д.: 0.037 с (3H, CH₃), 0.10 с (3H, CH₃), 0.94 с (9H, CH₃), 1.32 т (3H, CH₃, J 7.5 Гц), 1.36 т (3H, CH₃, J 7.2 Гц), 1.39 д (3H, CH₃, J 6.2 Гц), 3.05 д.к (1H, CH^A, J 7.5, 13.4 Гц), 3.15 д.к (1H, CH^B, J 7.5, 13.4 Гц), 4.27 д.к (1H, OCH^A, J 7.2, 10.8 Гц), 4.33 д.к (1H, OCH^B, J 7.2, 10.8 Гц), 4.96 к (1H, CHOTBS, J 6.2 Гц), 8.25 с (1H, H⁴), 12.2

уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (ацетон- d_6), δ , м.д.: -5.04 (CH_3), -4.79 (CH_3), 13.59 (CH_3), 14.19 (CH_3), 18.17 (Cq-Si), 23.86 (CH_3), 25.64 (CH_2), 25.84 (CH_3), 60.71 (OCH_2), 65.38 (CHOTBS), 108.46 (C^3), 133.32 (C^5), 137.50 (C^4), 155.52 (C^2), 163.14 ($\text{C}=\text{O}$), 164.91 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 354 (75) [$M+\text{H}$] $^+$, 263 (37), 222 (100). Найдено, %: C 61.29; H 8.73; N 3.79; Si 7.99. $\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{NO}_4\text{Si}$. Вычислено, %: C 61.15; H 8.84; N 3.96; Si 7.94 [346].

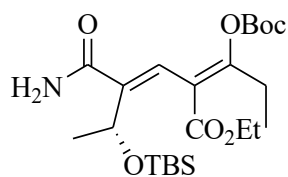
1-трет-Бутил-3-этил-5-((1R)-1-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-этил)-2-этил-6-оксопиридин-1,3(6H)-дикарбоксилат 256. Бесцветное маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{20} +55^\circ$ (c 1.0, CH_2Cl_2). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1763, 1726, 1566, 1463, 1370, 1257, 1233, 1140, 1103. Спектр ЯМР ^1H (ацетон- d_6), δ , м.д.: 0.004 с (3H, CH_3), 0.10 с (3H, CH_3), 0.93 с (9H, CH_3), 1.23 т (3H, CH_3 , J 7.5 Гц), 1.33 т (3H, CH_3 , J 7.2 Гц), 1.37 д (3H, CH_3 , J 6.3 Гц), 1.54 с (9H, CH_3), 3.08 м (2H, CH_2), 4.37 м (2H,



ОСН $_2$), 5.04 к (1H, CHOTBS , J 6.3 Гц), 8.49 с (1H, H^4). Спектр ЯМР ^{13}C (ацетон- d_6), δ , м.д.: -5.79 (CH_3), -5.68 (CH_3), 12.86 (CH_3), 13.56 (CH_3), 17.79 (Cq-Si), 24.80 (CH_3), 25.27 (CH_3), 26.80 (CH_3), 28.84 (CH_2), 60.98 (OCH_2), 64.83 (CHOTBS), 83.86 (Cq-Вос), 124.07 (C^3), 130.12 (C^5), 139.43 (C^4), 149.98 ($\text{C}=\text{O}$), 154.85 (C^2), 162.38 ($\text{C}=\text{O}$), 165.38 ($\text{C}=\text{O}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 354 (37), 263 (37), 222 (100). Найдено, %: C 60.73; H 8.79; N 3.21; Si 6.11. $\text{C}_{23}\text{H}_{39}\text{NO}_6\text{Si}$. Вычислено, %: C 60.89; H 8.67; N 3.09; Si 6.19 [346].

Этил-(2E,3E,5R)-4-(аминокарбонил)-2-{1-[трет-бутоксикарбонил]-окси]пропилиден}-5-{[трет-бутил(диметил)силил]-окси}гекс-3-еноат 257. Бесцветное маслообразное вещество, R_f 0.17 (петролейный эфир – этилацетат, 7:1), $[\alpha]_D^{20} +50^\circ$ (c 1.0, CH_2Cl_2). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3419, 3181, 1763, 1722, 1682, 1626, 1604, 1463, 1371, 1235, 1147, 1126, 1003. Спектр ЯМР ^1H (ацетон- d_6), δ , м.д.: 0.04 с (3H, CH_3), 0.086 с (3H, CH_3), 0.88 с (9H, CH_3), 1.14 т (3H, CH_3 , J 7.6 Гц), 1.27 т (3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 1.43 д (3H, CH_3 , J 6.5 Гц), 1.46 с (9H, CH_3), 2.66 д.к (1H, CH^A , J 7.6, 14.5 Гц), 2.81 д.к (1H, CH^B , J 7.6, 14.5 Гц), 4.23 к (2H, OCH_2 , J 7.1 Гц), 4.67 к (1H, CHOTBS , J 6.5 Гц), 6.54 уш.с (1H, NH_2), 6.85 с (1H, H^3), 7.24 уш.с (1H, NH_2). Спектр ЯМР ^{13}C (ацетон- d_6), δ , м.д.: -5.83 (CH_3), -5.77 (CH_3), 10.85 (CH_3), 13.53

(CH₃), 17.57 (C_q-Si), 21.37 (CH₃), 25.19 (CH₃), 25.39 (CH₂), 26.81 (CH₃), 60.95



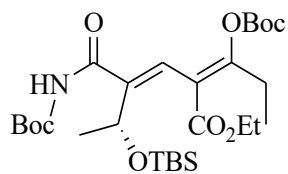
(OCH₂), 66.21 (CHOTBS), 83.63 (C_q-Boc), 118.15 (C²), 127.29 (C³), 139.30 (C⁴), 149.08 (C=O), 161.29 (C^{1'}), 165.48 (C=O), 166.63 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 472 (70) [$M+H$]⁺, 240 (70), 223 (100). Найдено, %: С 58.69; Н 8.59; N 2.78; Si 5.99.

C₂₃H₄₁NO₇Si. Вычислено, %: С 58.57; Н 8.76; N 2.97; Si 5.95 [346].

Этил-(2*E*,3*E*,5*R*)-4-[[*трет*-бутоксикарбонил]амино]карбонил}-2-{1-[[*трет*-бутоксикарбонил]окси]пропилиден}-5-{*трет*-бутил-(диметил)-силил]окси}-гекс-3-еноат **258.** Светло-желтое маслообразное вещество. R_f 0.33

(петролейный эфир – этилацетат, 7:1). $[\alpha]_D^{20}$ +48° (c 0.5, CH₂Cl₂). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3292, 1781, 1763, 1718, 1617, 1507, 1369, 1316, 1248, 1235, 1145, 1128, 1069.

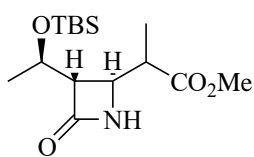
Спектр ЯМР ¹H (ацетон-d₆), δ , м.д.: 0.068 с (3H, CH₃), 0.14 с (3H, CH₃), 0.94 с (9H, CH₃), 1.15 т (3H, CH₃, J 7.5 Гц), 1.28 т (3H, CH₃, J 7.1 Гц), 1.42 д (3H, CH₃, J 6.5 Гц), 1.46 с (9H, CH₃), 1.47 с (9H, CH₃), 2.69 д.к (1H, CH^A, J 7.5, 14.9 Гц), 2.85 д.к (1H, CH^B, J 7.5, 14.9 Гц), 4.24 к (2H, OCH₂, J 7.1 Гц), 4.67 к (1H, OCHOTBS, J 6.5 Гц), 6.86 с (1H, CH=), 9.85 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C



(ацетон-d₆), δ , м.д.: -5.01 (CH₃), 11.70 (CH₃), 14.41 (CH₃), 18.37 (C_q-Si), 22.19 (CH₃), 26.05 (CH₃), 26.33 (CH₂), 27.68 (CH₃), 28.21 (CH₃), 62.06 (OCH₂), 66.79 (CHOTBS), 81.64 (C_q-Boc), 84.92 (C_q-Boc), 118.40 (C²), 130.96 (C³), 139.23 (C⁴), 149.56 (C=O), 149.83 (C=O), 163.32 (C^{1'}), 164.26 (C=O), 165.89 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 570 (31) [$M-H$]⁻, 506 (93), 338 (100). Найдено, %: С 58.98; Н 8.51; N 2.58; Si 4.84. C₂₈H₄₉NO₉Si. Вычислено, %: С 58.82, Н 8.64, N 2.45, Si 4.91 [346].

Метил (2*R*,*S*)-2-[(2*S*,3*S*)-3-((1*R*)-1-{*трет*-бутил(диметил)силил]-окси}-этил)-4-оксоазетидин-2-ил]пропаноат (2*R*,*S*)-1716. Смесь 0.2 г (0.69 ммоль) азетидинона **166а**, 0.25 г (1.53 ммоль) бромиды **237**, 0.31 г (4.83 ммоль) Zn в 7 мл абс. ТГФ кипятили 30 мин (ТСХ). Реакционную смесь отфильтровали, упарили. После очистки остатка с помощью колоночной хроматографии на SiO₂ (петролейный эфир – этилацетат, 8:2) выделили 0.09 г (40%) лактама в виде белых кристаллов **(2*R*,*S*)-1716**. Т.пл. 118-119 °С. R_f 0.22 (петролейный эфир – этилацетат,

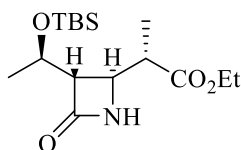
7:3). Смесь C² диастереомеров (**2S**)-**171б** и (**2R**)-**171б** в соотношении 10:1 (ЯМР ¹H). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3357, 2951, 1763, 1747, 1363, 1251, 1097, 831, 778. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃)*, δ , м.д. (*J*, Гц): 0.050*с и 0.055 с (3H, CH₃), 0.065 с и



0.066* с (3H, CH₃), 0.085* с и 0.86 с (9H, CH₃), 1.14* д (3H, CH₃, *J* 6.2 Гц), 1.21* д (3H, CH₃, *J* 6.3 Гц) и 1.22 д (6H, CH₃, *J* 6.7 Гц), 2.53 д.к (1H, H², *J* 2.2, *J* 9.8 Гц) и 2.68* кв (1H, H², *J* 6.3 Гц), 2.76 д.д (1H, H^{3'}, *J* 2.2, *J* 5.3 Гц) и 2.97* д.д (1H, H^{3'}, *J* 2.2, 4.0 Гц), 3.67 д.д (1H, H^{2'}, *J* 2.2, 9.8 Гц) и 3.86* д.д (1H, H^{2'}, *J* 2.2, 6.3 Гц), 3.68* с и 3.70 с (3H, OCH₃), 4.16 м (1H, CHOTBS) и 4.20* м (1H, CHOTBS), 6.10* уш.с. и 6.16 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (125 МГц, CDCl₃) δ , м.д.: -4.82, -4.40 (CH₃), 12.69* и 14.26 (CH₃), 17.00* и 18.00 ((CH₃)₃C-Si), 22.38* и 22.81 (CH₃), 25.72 (CH₃), 42.68* и 44.37 (CHCH₃), 51.99* и 52.57 (OCH₃), 61.74* (C^{3'}) и 64.98* (C^{2'}), 63.30 (C^{2'}, C^{3'}), 65.44 (CHOTBS), 167.06* и 167.94 (CO), 172.55* и 174.70 (CO₂Me). Найдено, %: C 57.24, H 9.11, N 4.51, Si 8.71. C₁₅H₂₉NO₄Si. Вычислено, %: C 57.11, H 9.27, N 4.44, Si 8.90 [361].

Этил (**2R,S**)-2-[(**2S,3S**)-3-((**1R**)-1-[[*трет*-бутил(диметил)силил]-окси]-этил)-4-оксоазетидин-2-ил]пропаноат (**2R,S**)-**171в**. Смесь 0.2 г (0.69 ммоль) азетидинона **166а**, 0.53 г (2.8 ммоль) бромида **238**, 0.22 г (3.5 ммоль) Zn в 7 мл абс. ТГФ кипятили 20 мин (ТСХ). Реакционную смесь отфильтровали, упарили. После очистки остатка с помощью колоночной хроматографии на SiO₂ (петролейный эфир – этилацетат, 4:1) выделили 0.10 г (43%) кристаллического лактама в виде 2:1 диастереомерной смеси **S-171в** и **R-171в**. R_f 0.20 (петролейный эфир – этилацетат, 7:3). Белые кристаллы, т.пл. 86-88 °С. ИК спектр, ν , см⁻¹: 3350, 1760, 1745, 1361, 1257, 1252, 1092, 835, 777 [361].

Основной диастереомер **S-171в**. Спектр ЯМР ¹H (500 МГц, CDCl₃) δ , м.д.:

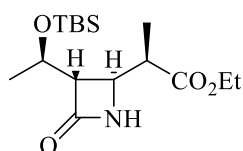


0.05 с (6H, CH₃), 0.86 с (9H, CH₃), 1.21 д (3H, CH₃, *J* 7.2 Гц), 1.22 д (3H, CH₃, *J* 6.3 Гц), 1.26 т (3H, CH₃, *J* 7.1 Гц), 2.50 д.к. (1H, H², *J* 7.3, *J* 9.7 Гц), 2.75 д.д (1H, H^{3'}, *J* 5.4, *J* 1.1 Гц), 3.67 д.д (1H, H^{2'}, *J* 9.7, *J* 1.9 Гц), 4.12-4.17 м (3H, OCH₂, CHOTBS), 6.16 уш.с (1H,

*Символом * отмечены данные минорного диастереомера

NH). Спектр ЯМР ^{13}C (500 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: -4.34 (CH_3), 12.54 (CH_3), 14.30 (CH_2CH_3), 17.89 ($(\text{CH}_3)_3\text{C-Si}$), 22.82 (CH_3), 25.72 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 44.48 (C^2), 52.63 (C^3), 60.79 (OCH_2), 63.30 (C^2'), 65.46 (CHOTBS), 167.89 (CO), 174.28 (CO_2Et) [361].

Минорный диастереомер **R-171в**. Спектр ЯМР (500 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 0.06 с (6H, CH_3), 0.85 с (9H, CH_3), 1.15 д (3H, CH_3 , J 6.3 Гц), 1.20 д (3H, CH_3 , J 7.2 Гц), 1.25 т (3H, CH_3 , J 7.1 Гц), 2.66 д.к (1H, H^2 , J 6.9, J 6.0 Гц), 2.96 д.д (1H, $\text{H}^{3'}$, J

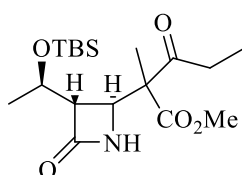


4.2, J 2.2 Гц), 3.86 д.д (1H, $\text{H}^{2'}$, J 6.0, J 2.2 Гц), 4.12-4.17 м (3H, OCH_2 , CHOTBS), 6.08 с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: -4.39 (CH_3), 12.54 (CH_3), 14.14 (CH_2CH_3), 17.89 ($(\text{CH}_3)_3\text{C-Si}$), 22.42 (CH_3), 25.72 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 42.59 (C^2), 51.74 ($\text{C}^{3'}$), 60.79 (OCH_2), 61.60 ($\text{C}^{2'}$), 65.08 (CHOTBS), 168.31 (C=O), 174.28 (CO_2Et). Найдено, %: С 58.21, Н 9.61, N 4.40, Si 8.41. $\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{NO}_4\text{Si}$. Вычислено, %: С 58.32, Н 9.48, N 4.25, Si 8.52 [361].

Sm-промотирующая реакция азетидин-2-она 166а с метил 2-бромпропионатом 237. В атмосфере аргона при комнатной температуре к суспензии 0.30 г (2.10 ммоль) порошкообразного Sm, активированного нагреванием 18 мг (0.07 ммоль) I_2 в 7 мл безводного ТГФ добавляли 0.35 г (2.10 ммоль) бромида **237**. После перемешивания в течение 0.5-1 ч реакционную смесь охладили до 0 °С и добавляли 0.20 г (0.70 ммоль) азетидин-2-она **166а**. Реакционную массу перемешивали 0.5 ч (ТСХ) при 0 °С, затем разложили добавлением 4 мл насыщенного водного раствора NH_4Cl . ТГФ упаривали, продукт реакции экстрагировали этилацетатом, объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором NaCl , сушили MgSO_4 . После упаривания растворителя в вакууме и очистки остатка с помощью колоночной хроматографии на SiO_2 (петролейный эфир – этилацетат, 8:2→7:3) выделили 0.18 г (70%) соединения **259**, 0.08 г (5%) азетидинона **260** [361].

Метил 2-[(2S,3S)-3-((1R)-1-{*tert*-бутил(диметил)силил}окси)-этил]-4-оксоазетидин-2-ил]-2(R,S)-метил-3-оксопентаноат 259. Смесь C^2 -изомеров в соотношении 2:1 (ЯМР ^1H по интенсивности синглетных сигналов $\text{C}^2\text{-CH}_3$). R_f 0.20 (петролейный эфир - этилацетат, 7:3). Белые кристаллы, т.пл. 84-86 °С. ИК

спектр, ν , cm^{-1} : 3181, 1764, 1747, 1716, 1462, 1374, 1252, 1076, 837, 776. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 0.05 с (6H, CH_3), 0.87 с (9H, CH_3), 1.04 д и 1.56* д (3H, CH_3 , J 6.3 Гц), 1.06 т и 1.08* т (3H, CH_3 , J 7.2 Гц), 1.38 с и 1.43* с (3H, CH_3), 2.40-2.50 м (2H, CH_2), 2.88 уш.с и 2.93* м (1H, $\text{H}^{3'}$), 3.75* с и 3.78 с (3H, OCH_3), 4.03* д и 4.25 д (1H, $\text{H}^{2'}$, J 2.0 Гц), 4.15* м и 4.20 д.к (1H, H'' , J 2.8, J 6.3 Гц), 5.90 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: -5.07, -4.40 (CH_3), 7.99,



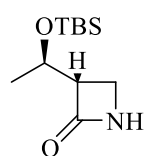
8.04 (CH_3), 14.59, 16.86 (CH_3), 17.91 ($(\text{CH}_3)_3\text{C-Si}$), 22.16, 22.78 (CH_3), 25.72 (CH_3), 32.46, 32.62 (CH_2), 51.66, 52.74 (OCH_3), 52.79, 53.03 ($\text{C}^{2'}$), 59.63, 60.17 ($\text{C}^{3'}$), 60.86, 60.92 (C^2), 64.27, 65.28 (CHOTBS), 167.72, 167.97 (CONH), 171.41, 171.72 (CO_2Me),

207.56, 207.83 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 435 (100) [$M+\text{Na}+\text{MeCN}$] $^+$, 394 (52) [$M+\text{Na}$] $^+$, 372 (14) [$M+\text{H}$] $^+$. Найдено, %: С 58.45, Н 8.73, N 3.99, Si 7.39. $\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{NO}_5\text{Si}$. Вычислено, %: С 58.19, Н 8.95, N 3.77, Si 7.56 [361].

Основной диастереоизомер 259. Образцы 90%-ной чистотой получены повторной хроматографической очисткой на SiO_2 диастереомерной смеси **259** из предыдущего опыта. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 0.05 с (6H, CH_3), 0.87 с (9H, CH_3), 1.04 д (3H, CH_3 , J 6.4 Гц), 1.06 т (3H, CH_3 , J 7.2 Гц), 1.38 с (3H, CH_3), 2.42-2.48 м (2H, CH_2), 2.88 т (1H, $\text{H}^{3'}$, J 2.3 Гц), 3.78 с (3H, OCH_3), 4.21 д.к (1H, CH-OSi , J 2.3, J 6.3 Гц), 4.25 д (1H, $\text{H}^{2'}$, J 2.3 Гц), 5.80 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: -5.03, -4.34 (CH_3), 8.09 (CH_3), 14.16 (CH_3), 17.96 ($(\text{CH}_3)_3\text{C-Si}$), 22.20 (CH_3), 25.76 (CH_3), 32.65 (CH_2), 51.68 (OCH_3), 52.81 ($\text{C}^{2'}$), 59.65 ($\text{C}^{3'}$), 60.90 (C^2), 64.29 (CHOTBS), 168.01 (CONH), 171.76 (CO_2Me), 207.90 (C=O) [361].

(3S)-3-((1R)-1-{*трет*-бутил(диметил)силил]окси}этил)азетидин-2-он

260. Белые кристаллы. Т.пл. 66-67 °С. R_f 0.19 (петролейный эфир - этилацетат, 7:3), $[\alpha]_D^{20}$ -71.6° (с 1.00, CHCl_3). Спектр ЯМР ^1H (300 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 0.07 с (6H, CH_3), 0.87 с (9H, CH_3), 1.20 д (3H, CH_3 , J 6.2 Гц), 3.22 м (1H, CH^{4A}), 3.29 т (1H, H^3 , J 5.1 Гц), 3.34 м (1H, CH^{4B}), 4.21 м (1H,

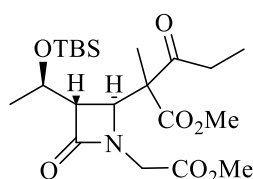


* отмечены сигналы минорного диастереомера

H'), 5.66 уш.с (1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: -5.05, -4.33 (CH_3), 17.89 ($(\text{CH}_3)_3\text{C-Si}$), 22.48 (CH_3), 25.72 (CH_3), 37.62 (CH_2), 59.22 (C^3), 65.41 (CHOTBS), 169.61 (CONH) [361].

Метил 2-[(2*S*,3*S*)-3-((1*R*)-1-{*трет*-бутил(диметил)силил]окси}-этил)-1-(2-метокси-2-оксоэтил)-4-оксоазетидин-2-ил]-2-(*R,S*)-метил-3-оксопентаноат

266. К раствору 0.1 г (0.27 ммоль) соединения **259** и 0.07 г (0.45 ммоль) метил бромацетата в 4 мл безводного ТГФ добавляли 0.36 мл (0.36 ммоль) 1 М раствора NaNMDS в ТГФ в атмосфере аргона при $-78\text{ }^\circ\text{C}$. Смесь перемешивали 1 ч (ТСХ)



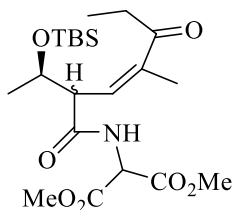
при той же температуре, затем добавляли 3 мл насыщенного водного раствора NH_4Cl . ТГФ упаривали, продукт реакции экстрагировали этилацетатом, объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором NaCl , сушили

MgSO_4 . После упаривания растворителя в вакууме и очистки остатка с помощью колоночной хроматографии на SiO_2 (петролейный эфир – этилацетат, 8:2) выделили 0.075 г (60%) соединения **266** в виде маслообразной жидкости. R_f 0.30 (петролейный эфир - этилацетат, 7:3). Маслообразная жидкость. Смесь C^2 -диастереомеров в соотношении 2:1. ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1768, 1751, 1714, 1437, 1257, 1208, 1114, 1076, 838, 778. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3)*, δ , м.д.: 0.01 с, 0.015 с, 0.02 с (6H, CH_3), 0.87 с (9H, CH_3), 1.03 т и 1.08* т (3H, CH_3 , J 7.2 Гц), 1.06 д и 1.23* д (3H, CH_3 , J 6.1 Гц), 1.42* с и 1.53 с (3H, CH_3), 2.33-2.50 м (2H, CH_2), 2.93 д.д (1H, $\text{H}^{3'}$, J 2.0, 3.7 Гц) и 2.97* д.д (1H, $\text{H}^{3'}$, J 1.2, 7.0 Гц), 3.67 с (3H, OCH_3), 3.71 с (3H, OCH_3), 3.71* с (3H, OCH_3), 3.75* с (3H, OCH_3), 3.96* д (1H, $\text{H}^{1'A}$, J 17.7 Гц) и 4.08 д (1H, $\text{H}^{1'B}$, J 17.7 Гц), 4.12-4.20 м (1H, CHOTBS , 2H, CH_2^*), 4.25* д и 4.42 д (1H, $\text{H}^{2'}$, J 2.0 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: -4.58, -4.39 (CH_3), 8.11, 8.25 (CH_3), 14.39, 17.31 (CH_3), 17.84, 17.87 ($(\text{CH}_3)_3\text{C-Si}$), 22.00, 22.74 (CH_3), 25.76, 25.81 (CH_3), 32.35, 32.43 (CH_2), 42.63, 43.63 (CH_2), 51.96, 52.14 (OCH_3), 52.75, 52.83 ($\text{C}^{2'}$), 57.22, 58.39 (OCH_3), 59.20, 60.18 ($\text{C}^{3'}$), 61.32, 61.43 (C^2), 65.12, 66.83 (CHOTBS), 168.27, 168.86 (CONH), 169.26, 171.28 (CO_2Me), 207.63,

* Символом * отмечены данные минорного диастереомера

207.91 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 507 (26) $[M+Na+MeCN]^+$, 466 (100) $[M+Na]^+$. Найдено, %: С 56.59, Н 8.63, N 3.32, Si 6.61. $C_{21}H_{37}NO_7Si$. Вычислено, %: С 56.86, Н 8.41, N 3.16, Si 6.33 [361].

Диметил **{[(2*R,S*,3*Z*)-2-(1*R*-1-{*трет*-бутил(диметил)силил]окси}-этил)-4-метил-5-оксогепт-3-енил]амино}малонат **267**. К раствору 0.12 г (0.26 ммоль) соединения **266** в 7 мл безводного ТГФ добавляли 0.2 мл (0.20 ммоль) 1 М раствора NaHMDS в атмосфере аргона при -78 °С. Смесь перемешивали 30 мин (ТСХ) при той же температуре, затем добавляли 5 мл насыщенного водного раствора NH_4Cl . ТГФ упаривали, продукт реакции экстрагировали этилацетатом,**

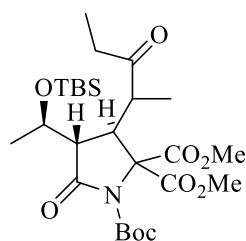


объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором NaCl, сушили $MgSO_4$. После упаривания растворителя в вакууме и очистки остатка с помощью колоночной хроматографии на SiO_2 (петролейный эфир – этилацетат, 8:2) выделили 0.074 г (62%) 1:1 диастереомерной смеси

маслообразного **267**. R_f 0.30 (петролейный эфир - этилацетат, 7:3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3300, 2953, 1758, 1720, 1674, 1509, 1257, 1237, 1114, 978, 836, 777. Спектр ЯМР 1H (500 МГц, $CDCl_3$) δ , м.д.: 0.07 с, 0.08 с, 0.10 с и 0.11 с (6H, CH_3), 0.08 с и 0.09 с (9H, CH_3), 1.10 д.т (6H, CH_3 , J 3.1, 7.3 Гц), 1.19 д и 1.20 д (3H, CH_3 , J 6.3 Гц), 1.88 т (3H, CH_3 , J 1.5 Гц), 2.60-2.85 м (2H, CH_2), 3.35 м (1H, H^2), 3.73 с (3H, OCH_3), 3.80 с (3H, OCH_3), 4.10 м (1H, $CH-OSi$), 5.25 д и 5.27 д (1H, H^1 , J 4.1 Гц), 6.90 м (1H, H^3), 7.40 т (1H, NH, J 7.4 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, $CDCl_3$) δ , м.д.: -5.03, -4.63 (CH_3), 7.39, 7.44 (CH_3), 13.01 (CH_3), 17.90 ($(CH_3)_3C-Si$), 20.43, 20.47 (CH_3), 25.66 (CH_3), 34.30, 34.50 (CH_2), 51.87, 53.08 (OCH_3), 52.96, 53.16 (C^2), 62.03, 62.12 (C^2), 69.90 ($CHOTBS$), 131.13 (C^4), 135.86 и 135.90 ($CH=$), 166.49, 167.82 ($CONH$), 170.35 и 170.38 (CO_2Me), 200.97 и 201.48 (C=O). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 444 $[M+H]^+$ (100). Найдено, %: С 56.52, Н 8.71, N 3.38, Si 6.20. $C_{21}H_{37}NO_7Si$. Вычислено, %: С 56.86, Н 8.41, N 3.16, Si 6.33 [361].

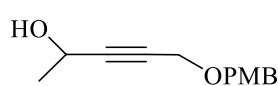
1-трет-Бутил **2,2-диметил** **(3*R,4S*)-4-((1*R*)-1-{*трет*-бутил(диметил)-силил]окси}этил)-3-(1-метил-2-оксобутил)-5-оксопирролидин-1,2,2-трикарбоксилат **268**. К раствору 0.11 г (0.24 ммоль) амида **267** в 6 мл безводном CH_2Cl_2**

добавляли 0.11 г (0.50 ммоль) Vos_2O , 4 мг (0.024 ммоль) DMAP, 0.4 мл Et_3N . Реакционную смесь перемешивали 48 ч (ТГФ), промывали H_2O , насыщенным раствором NaCl , сушили MgSO_4 . После упаривания растворителя в вакууме и очистки остатка с помощью колоночной хроматографии на SiO_2 (петролейный эфир – этилацетат, 8:2) выделили 0.043 г (40%) индивидуального маслообразного вещества **268** и 0.025 г (20%) смесь двух изомеров. R_f 0.22 (петролейный эфир – этилацетат, 8:2). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1795, 1745, 1739, 1722, 1472, 1458, 1370, 1313, 1253, 1149, 1071, 838, 812, 779, 737. $[\alpha]_D^{20}$ -5.2° (c 1.00, CH_2Cl_2). Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 0.02 с (3H, CH_3), 0.03 с (9H, CH_3), 0.73 с (9H, CH_3) 1.12 т (3H, CH_3 , J 7.3 Гц), 1.14 д (6H, CH_3 , J 6.4 Гц), 1.42 с (9H, CH_3), 2.54 д.д (1H, H^4 , J 4.0, 7.6 Гц), 2.75 д.кв (1H, CH_2 , J 7.2, 18.4 Гц), 2.94 д.д (1H, H^2 , J 5.8, 7.0 Гц), 3.05 д.кв. (1H, CH_2 , J 7.2, 18.4 Гц), 3.27 д.д (1H, $\text{H}^{1'}$, J 5.6, 7.6 Гц), 3.68 с (3H, OCH_3), 3.72 с (3H, OCH_3), 4.27 м (1H, CHOSi). ^{13}C NMR (125 МГц, CDCl_3) δ : -4.85 (Si- CH_3), -4.75 (Si- CH_3), 8.49 (CH_3), 14.30 (CH_3), 17.93 ($(\text{CH}_3)_3\text{C-Si}$), 25.75 (CH_3), 27.93 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.98 ($\text{C}^{3'}$), 38.30 (C^3), 39.77 (C^4), 51.81 ($\text{C}^{1'}$), 52.16 (OCH_3), 52.53 (OCH_3), 67.21 (CHOTBS), 76.30 (C^2), 84.17 ($\text{COC}(\text{CH}_3)_3$), 149.17 (C=O), 168.30 (CO_2Me), 172.85 (C^5), 174.60 (CO_2Me), 202.40 ($\text{C}^{2'}$) [361].



Соединение **278** получено по известной методике согласно [387].

5-(4-Метоксибензилокси)пент-3-ин-2-ол 279. К перемешиваемому раствору 0.5 г (2.8 ммоль) соединения **278** в 10 мл абсолютного ТГФ при -78°C добавляли 3.2 мл (3.4 ммоль) 1.1 М раствора $n\text{-BuLi}$ в гексане, реакцию смесь перемешивали 35-40 мин при этой температуре. Затем добавляли по каплям

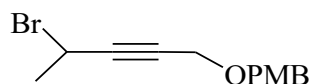


раствор 0.19 мл (3.4 ммоль) ацетальдегида в 5 мл ТГФ и реакцию смесь перемешивали 1 ч при -78°C , разлагали добавлением 3-4 мл насыщенного раствора NH_4Cl , ТГФ упаривали. Продукт экстрагировали CH_2Cl_2 (3×10 мл), объединенные экстракты сушили MgSO_4 , упаривали, остаток очищали колоночной хроматографией на SiO_2 (петролейный эфир-этилацетат, 2:1) и получали 0.30 г (40%) соединения **279**. R_f 0.10 (петролейный эфир-этилацетат, 4:1). Бесцветное маслообразное вещество. Спектр

ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 МГц), δ , м.д.: 1.47 д (3H, CH_3 , J 6.6 Гц), 2.04 уш.с (1H, OH), 3.80 с (3H, OCH_3), 4.16 д (2H, OCH_2 , J 1.2 Гц), 4.52 с (2H, OCH_2), 4.59 м (1H, OH), 6.89 д (2H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.6 Гц), 7.28 д (2H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 125 МГц), δ , м.д.: 24.34 (CH_3), 55.26 (OCH_3), 56.96 (OCH_2), 58.29 (C^2), 71.26 (OCH_2), 79.91 и 88.39 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 118.80 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 129.33 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 129.75 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 159.34 ($\text{C}_{\text{аром}}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 238 (33) [$\text{M}+\text{H}_2\text{O}$] $^+$, 121 (100) [$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3$] $^+$ [366].

1-[(4-Бромпент-2-ин-1-илокси)метил]-4-метоксибензол 276. К

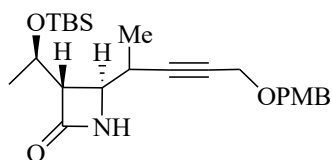
перемешиваемому раствору 0.38 г (1.70 ммоль) соединения **279** и 0.50 г (1.90 ммоль) PPh_3 в 10 мл безводного MeCN при комнатной температуре добавляли порциями 0.62 г (1.90 ммоль) CBr_4 . Реакционную массу перемешивали в течение



12 ч при комнатной температуре, затем растворитель упарили, остаток хроматографировали на колонке с SiO_2 (петролейный эфир-этилацетат, 4:1) и получали 0.31 г (61%) соединения **276**. R_f 0.43 (петролейный эфир-этилацетат, 4:1). Бесцветное маслообразное вещество. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 1.93 д (3H, CH_3 , J 6.9 Гц), 3.81 с (3H, OCH_3), 4.19 д (2H, OCH_2 , J 1.7 Гц), 4.56 с (2H, OCH_2), 4.68 м (1H, CHBr), 6.89 д (2H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.6 Гц), 7.29 д (2H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (125 МГц, CDCl_3), δ , м.д.: 27.30 (CH_3), 30.89 (CHBr), 55.26 (OCH_3), 56.90 (OCH_2), 71.27 (OCH_2), 82.25 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 86.41 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 113.83 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 129.24 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 129.64 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 159.40 ($\text{C}_{\text{аром}}$). Найдено, %: С 55.53, Н 5.12, Вр 28.48. $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{BrO}_2$. Вычислено, %: С 55.14, Н 5.34, Вр 28.22 [366].

(3S,4R)-3-((1R)-1-{*трет*-Бутил(диметил)силил}окси)этил)-4-{4-[(4-метоксибензил)окси]-1-метилбут-2-ин-1-ил}азетидин-2-он 171г. Смесь 0.12 г (0.42 ммоль) азетидинона **166a**, 0.35 г (1.20 ммоль) бромида **276** и 0.19 г (2.9 ммоль) Zn в 10 мл безводного ТГФ кипятили 30 мин (контроль ТСХ). Реакционную смесь отфильтровали, растворитель упаривали. После очистки с помощью колоночной хроматографии на SiO_2 (петролейный эфир-этилацетат, 4:1) получали 0.11 г (56%) азетидинона **171г** в виде смеси диастереомеров в соотношении 3:2 (ЯМР ^1H). Бесцветное маслообразное вещество. R_f 0.54

(петролейный эфир-этилацетат, 4:1). ИК спектр, ν , см^{-1} : 3244, 1734, 1613, 1514, 1444, 1374, 1360, 1303, 1249, 1174, 1143, 1095, 1078, 1036, 1011, 988, 959, 834, 812, 777, 726. *Основной диастереомер*. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3 , 500 МГц) δ , м.д.: 0.12 с (6H, SiCH_3), 0.94 с (9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.29 д (3H, CH_3 , J 7.4 Гц), 1.30 д (3H, CH_3 , J 6.1 Гц), 2.69 кв (1H, H^1 , J 7.1 Гц), 2.89 д.д (1H, H^3 , J 3.5, 1.4 Гц), 3.62 д.д (1H, H^4 , J 7.5, 1.9 Гц), 3.85 с (3H, OCH_3), 4.18 д (2H, OCH_2 , J 1.8 Гц), 4.23 кв (1H, CHOTBS , J 5.5 Гц), 4.56 с (2H, OCH_2), 6.20 с (1H, NH), 6.94 д (2H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.7 Гц), 7.33 д (2H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (500 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 4.35 (CH_3), 17.79 (CH_3), 17.90 (Me_3CSi), 22.81 (CH_3), 25.73 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.21 (C^1), 55.22 (OCH_3), 54.59 (C^3),



57.08 (OCH_2), 62.12 (C^4), 65.32 (CHOTBS), 71.20 (OCH_2), 78.44 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 86.79 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 113.77 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 129.44 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 129.68 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 159.30 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 168.11 (CO).

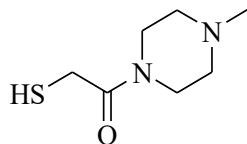
Минорный диастереомер. Спектр ЯМР ^1H (500 МГц, CDCl_3) δ , м.д.:

0.13 с (6H, SiCH_3), 0.94 с (9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 1.28 д (3H, CH_3 , J 7.4 Гц), 1.30 д (3H, CH_3 , J 6.1 Гц), 2.81 кв (1H, H^1 , J 6.7 Гц), 3.04 м (1H, H^3), 3.71 д.д (1H, H^4 , J 6.3, 1.9 Гц), 3.85 с (3H, OCH_3), 4.16 д (2H, OCH_2 , J 1.8 Гц), 4.28 д.д (1H, CHOTBS , J 3.9, 6.3 Гц), 4.55 с (2H, OCH_2), 6.19 с (1H, NH), 6.93 д (2H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.9 Гц), 7.33 д (2H, $\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.5 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (500 МГц, CDCl_3) δ , м.д.: 4.99 (CH_3), 17.73 (CH_3), 17.90 (Me_3CSi), 22.88 (CH_3), 25.73 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 30.43 (C^1), 55.22 (OCH_3), 53.61 (C^3), 57.08 (OCH_2), 62.92 (C^4), 64.73 (CHOTBS), 71.13 (OCH_2), 78.62 и 86.59 ($\text{C}\equiv\text{C}$), 113.80 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 129.38 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 129.70 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 159.30 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 168.72 (CO). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 432 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 312 (21) $[\text{M}+\text{H}-\text{CHC}_6\text{H}_4\text{OCH}_3]^+$, 241 (29), 121 (71) $[\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3]^+$ [366].

3.2.4 К разделу 2.2.4. Синтез модифицированных при C^3 карбапенемов

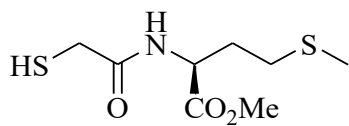
2-(4-Метилпиперазин-1-ил)-2-оксоэтантол 282. К перемешиваемому раствору 0.2 г (1.35 ммоль) 2-этокситиоланона **286** в 8 мл безводного Et_2O добавляли 0.12 мл (1.04 ммоль) *N*-метилпиперазина **287**, реакционную массу перемешивали 2 ч (контроль ТСХ), упаривали. После очистки остатка колоночной

хроматографией на SiO₂ (CHCl₃-MeOH, 50:1→20:1) получали 0.15 г (88%) соединения **282**. Светло-желтое маслообразное вещество. R_f 0.20 (CHCl₃-MeOH, 10:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1630, 1450, 1367, 1292, 1220, 1135, 1000. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 500 МГц), δ , м.д.: 2.28 с (3H, CH₃), 2.36 т (2H, H³_{нипер}, J 5.1 Гц), 2.41 т (2H,



H⁵_{нипер}, J 5.1 Гц), 3.30 д (2H, S-CH₂, J 3.7 Гц), 3.46 т (2H, H²_{нипер}, J 5.1 Гц), 3.60 т (2H, H⁶_{нипер}, J 5.1 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 125 МГц), δ , м.д.: 26.05 (S-CH₂), 41.99 (C⁶_{нипер}), 45.97 (CH₃), 46.10 (C²_{нипер}), 54.45 (C⁵_{нипер}), 54.89 (C³_{нипер}), 168.31 (CON). Масс-спектр m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 175 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: С 48.14, Н 8.19, N 16.29, S 18.31. C₇H₁₄N₂OS. Вычислено, %: С 48.25, Н 8.10, N 16.08, S 18.40 [369].

Метил N-(меркаптоацетил)-L-метионинат 283. К суспензии 0.28 г (1.40 ммоль) гидрохлорида метилового эфира L-метионина **288** в 15 мл безводного CH₂Cl₂ добавляли 0.19 мл (1.40 ммоль) Et₃N, перемешивали 30 мин, затем добавляли 0.27 г (1.82 ммоль) 2-этокситиоланона **286**. Реакционную смесь перемешивали 12 ч, упаривали. После очистки остатка

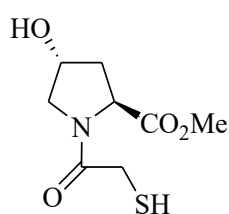


колоночной хроматографией на SiO₂ получали 0.24 г (72%) амида **283**. Светло-желтое маслообразное вещество.

$[\alpha]_D^{20} +32.2^\circ$ (c 1.00, CH₂Cl₂). R_f 0.18 (петролейный эфир– этилацетат, 1:1, двойное элюирование). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3287, 1745, 1736, 1656, 1651, 1541, 1436, 1215, 1174. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 500 МГц), δ , м.д.: 1.95 т (1H, SH, J 9.0 Гц), 2.03 кв (1H, CH₂, J 7.0 Гц), 2.20 м (1H, CH₂), 2.09 с (3H, S-CH₃), 2.50 м (2H, CH₂), 3.27 д (2H, HSCH₂, J 9.0 Гц), 3.76 с (3H, OCH₃), 4.70 д.д.д (1H, N-CH, J 5.2, 7.5, 12.7 Гц), 7.28 с (1H, NH). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 125 МГц), δ , м.д.: 15.52 (CH₃), 28.25 (CH₂), 29.93 (CH₂), 31.45 (CH₂), 51.83 (OCH₃), 52.67 (CH), 169.27 (N-CO), 172.11 (CO₂). Масс-спектр m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 238 [M+H]⁺ (100). Найдено, %: С 40.32, Н 6.49, N 5.81, S 27.11. C₈H₁₅NO₃S₂. Вычислено, %: С 40.48, Н 6.37, N 5.90, S 27.02 [369].

Метил (4R)-4-гидрокси-1-(меркаптоацетил)-L-пролинат 284. К раствору 0.5 г (2.75 ммоль) гидрохлорида метилового эфира транс-4-L-гидроксипролина **289** в 15 мл безводного CH₂Cl₂ добавляли 0.42 мл (2.96 ммоль) Et₃N, перемешивали 15 мин, затем добавляли 0.53 г (3.57 ммоль) 2-этокситиоланона

286. Реакционную смесь перемешивали 12 ч, упаривали. После очистки остатка колоночной хроматографией на SiO₂ получали 0.33 г (55%) тиола **284** и 0.12 г (10%) димера **290**. Кристаллы белого цвета. Т.пл. 110-112 °С. $[\alpha]_D^{20}$ -94° (*c* 1.0, CH₂Cl₂). R_f 0.55 (CHCl₃ – MeOH, 10:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3463, 1734, 1636, 1457,

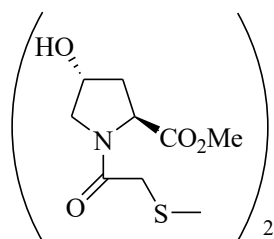


1377, 1366, 1216. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ , м.д.: 2.02–2.13 м (1H, H^{3A}, SH), 2.28–2.34 м (1H, H^{3B}), 3.12 уш.с (1H, OH), 3.30 д (2H, CH₂S, *J* 7.4 Гц), 3.56–3.60 м (1H, H^{5A}), 3.73 с (3H, OMe), 3.58 д.д (1H, H^{5B}, *J* 4.3, 10.8 Гц), 4.55–4.60 м (2H, H², H⁴). Спектр ЯМР ¹³C

(CDCl₃) δ , м.д.: 27.24 (CH₂SH), 37.75 (C³), 52.46 (OCH₃), 55.42 (C⁵), 58.08 (C²), 70.27 (C⁴), 169.12 (C=O), 172.53 (CO₂CH₃). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 220 (100) [M+H]⁺. Найдено, %: С 43.75, Н 5.79, N 6.45, S 14.53. C₈H₁₃NO₄S. Вычислено, %: С 43.82, Н 5.98, N 6.39, S 14.62 [372].

2',2''-Тиобис(метил(4R)-4-гидрокси-1-(меркаптоацетил)-L-пролинат)

290. Кристаллы белого цвета. Т.пл. 141-143 °С. $[\alpha]_D^{20}$ -108° (*c* 1.0, MeOH). R_f 0.44 (CHCl₃ – MeOH, 10:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3393, 1730, 1617, 1433, 1417, 1209, 1199, 1179, 1084, 755. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃) δ , м.д.: 1.60–2.06 м (2H, H^{3A}), 2.35–2.43 м

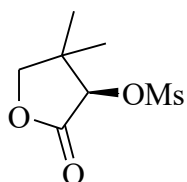


(1H, H^{3A}), 3.40 д (1H, CH^AS, *J* 14.2 Гц), 3.68 д (1H, CH^BS, *J* 14.2 Гц), 3.69-3.75 м (2H, H^{5A}, OH), 3.72 с (3H, OCH₃), 3.86–3.91 м (1H, H^{5B}), 4.44–4.49 м (1H, H²), 4.66–4.72 м (1H, H⁴). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃) δ , м.д.: 38.03 (CH₂S), 40.44 (C³), 52.47 (OCH₃), 56.17 (C⁵), 58.20 (C²), 70.66 (C⁴), 168.42 (C=O), 172.51

(CO₂CH₃). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 437 (100) [M+H]⁺. Найдено, %: С 44.18, Н 5.57, N 6.32, S 14.75. C₁₆H₂₄N₂O₈S₂. Вычислено, %: С 44.03, Н 5.54, N 6.42, S 14.69 [372].

(3R)-4,4-Диметил-2-оксотетрагидрофуран-3-ил метансульфонат 292. К раствору 1.0 г (7.68 ммоль) *D*-(-)-пантолактона **291** в 15 мл безводного CH₂Cl₂ добавляли 1.59 мл (11.53 ммоль) Et₃N, затем 0.83 мл (10.76 ммоль) MsCl. Реакционную смесь перемешивали 12 ч, промывали H₂O (2×10 мл). Объединенные органические слои сушили MgSO₄, отфильтровали, растворитель

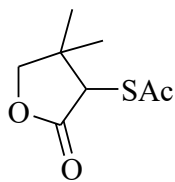
отгоняли в вакууме. После очистки остатка колоночной хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир-этилацетат, 9:1→4:1) получали 1.45 г (91%) мезилата **292**. Кристаллы белого цвета. Т.пл. 54-55 °С. $[\alpha]_D^{20} +16^\circ$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂). *R_f* 0.44 (петролейный эфир – этилацетат, 4:1, двойное элюирование). ИК спектр, ν , см⁻¹:



1781, 1480, 1350, 1183, 1070, 979, 852. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 500 МГц), δ , м.д.: 1.15 с (3H, CH₃), 1.26 с (3H, CH₃), 3.27 с (3H, CH₃), 4.05 д (1H, H^{5A}, *J* 9.1 Гц), 4.09 д (1H, H^{5B}, *J* 9.1 Гц), 4.97 с (1H, H³).

Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 125 МГц), δ , м.д.: 19.65 (CH₃), 22.27 (CH₃), 39.83 (CH₃), 40.40 (C⁴), 76.33 (C⁵), 81.50 (C³), 171.46 (C=O). Найдено, %: С 40.49, Н 5.70, S 15.51. C₇H₁₂O₅S. Вычислено, %: С 40.38, Н 5.81, S 15.40 [375].

(±)-[4,4-диметил-2-оксотетрагидрофуран-3-ил] этантиоат 293. К раствору 0.20 г (0.96 ммоль) мезилата **292** в 10 мл безводного MeCN при комнатной температуре добавляли 0.25 г (2.21 ммоль) AcSK. Реакционную массу кипятили с обратным холодильником 12 ч (контроль ТСХ), упаривали, остаток разбавляли EtOAc, промывали 5% раствором HCl до pH 5, насыщенными растворами NaHCO₃, NaCl. Объединённые органические слои сушили MgSO₄, отфильтровали, упаривали. После очистки остатка колоночной хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир-этилацетат, 9:1→6:1) получали 0.13 г (73%) тиацетата **293**. Бесцветное маслообразное вещество. *R_f* 0.48 (петролейный эфир – этилацетат, 4:1, двойное элюирование). ИК спектр, ν , см⁻¹: 1780, 1703, 1699, 1362,



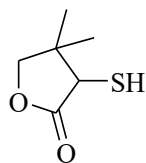
1128, 1028, 1012, 952, 931. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 500 МГц), δ , м.д.: 1.05 с (3H, CH₃), 1.16 с (3H, CH₃), 2.45 с (3H, CH₃), 4.07 д (1H, H^{5A}, *J* 8.8 Гц), 4.09 д (1H, H^{5B}, *J* 8.8 Гц), 4.35 с (1H, H³).

Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 125 МГц), δ , м.д.: 22.58 (CH₃), 23.31 (CH₃), 30.35 (CH₃), 40.73 (C⁴), 52.59 (C³), 78.06 (C⁵), 174.07 (C=O), 192.70 (S-C=O). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 189 (100) [*M*+H]⁺. Найдено, %: С 51.12, Н 6.34, S 17.11. C₈H₁₂O₃S. Вычислено, %: С 51.04, Н 6.43, S 17.03 [375].

Гидролиз ацетатной группы. К раствору 0.20 г (1.06 ммоль) тиацетата **293** в 10 мл ТГФ-Н₂О (2:1) при комнатной температуре добавляли 0.08 г (3.18 ммоль) LiOH. Реакционную массу перемешивали 3 ч (контроль ТСХ), затем

растворитель упаривали, подкисляли 5% HCl (pH=5). Продукт экстрагировали CHCl₃ (3×15). Объединенные органические слои сушили MgSO₄, отфильтровывали, упаривали. После очистки остатка колоночной хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир-этилацетат, 9:1→6:1) получили 0.08 г (53%) тиола **285** и 0.04 г (13%) димера **294** [375].

4,4-диметил-3-меркаптодигидрофуран-2(3H)-он 285. Светло-желтое маслообразное вещество. R_f 0.49 (петролейный эфир – этилацетат, 4:1, двойное элюирование). ИК спектр, ν, см⁻¹: 1778, 1463, 1277, 1021, 1005, 952, 931. Спектр



ЯМР ¹H (CDCl₃, 500 МГц), δ, м.д.: 1.08 с (3H, CH₃), 1.18 с (3H, CH₃),

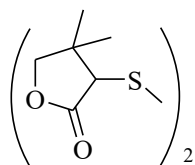
1.81 д (1H, SH, J 6.9 Гц), 3.44 д (1H, H³, J 6.9 Гц), 3.93 д (1H, H^{5A}, J 8.8

Гц), 4.09 д (1H, H^{5B}, J 8.8 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 125 МГц), δ,

м.д.: 21.00 (CH₃), 24.32 (CH₃), 40.83 (C⁴), 48.27 (C³), 77.72 (C⁵), 175.79

(C=O). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 145 (100) [M-H]⁻. Найдено, %: С 49.38, Н 6.77, S 22.02. С₆Н₁₀О₂S. Вычислено, %: С 49.29, Н 6.89, S 21.93 [375].

3,3'-Дитиобис(4,4-диметилдигидрофуран-2(3H)-он) 294. Светло-желтое маслообразное вещество. R_f 0.60 (петролейный эфир – этилацетат, 7:3). ИК спектр, ν см⁻¹: 1781, 1705, 1433, 1252, 1028, 1011, 931. Спектр ЯМР ¹H (ацетон-d₆,



500 МГц), δ, м.д.: 1.08 с (3H, CH₃), 1.10 с (3H, CH₃), 1.29 с (3H,

CH₃), 1.30 с (3H, CH₃), 2.84 с (2H, H³, H^{3'}), 4.06-4.10 м (4H, H⁵, H^{5'}).

Спектр ЯМР ¹³C (ацетон-d₆, 125 МГц), δ, м.д.: 20.77 (CH₃), 20.93

(CH₃), 23.33 (CH₃), 23.56 (CH₃), 41.32 (C⁴, C^{4'}), 61.91 (C³, C^{3'}), 77.45

(C⁵, C^{5'}), 174.07 (C=O), 174.55 (C'=O). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 291 (67) [M+H]⁺.

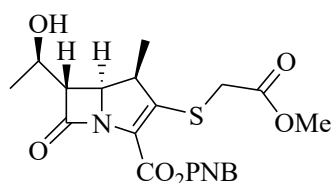
Найдено, %: С 49.51, Н 6.31, S 22.01. С₁₂Н₁₈О₄S₂. Вычислено, %: С 49.63, Н 6.25, S 22.08 [375].

Общая методика получения соединений 295а–298а. К перемешиваемому раствору (0.50 ммоль) фосфоната **164** в 10 мл безводного MeCN при 0 °С добавляли (0.60 ммоль) тиола и (0.60 ммоль) DIPEA, реакцию перемешивали 0.5 ч-12 ч (контроль ТСХ), упаривали. Продукт реакции выделяли колоночной хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир – этилацетат) [369].

(4-Нитробензил)-(4*R*,5*S*,6*S*)-6-[(1*R*)-1-гидроксиэтил]-3-[(2-метокси-2-оксоэтил)тио]-4-метил-7-оксо-1-азабицикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоксилат

295а. Получали 0.14 г (67%) соединения **295а** по общей методике из 0.29 г (0.50 ммоль) фосфоната **164**, 0.06 мл (0.60 ммоль) метилового эфира 2-меркаптоуксусной кислоты **280** и 0.1 мл (0.60 ммоль) DIPEA (2 ч, 0→20 °С).

$[\alpha]_D^{20}$ +60.1° (*c* 1.05, CH₂Cl₂). Белые кристаллы. Т.пл. 160-161 °С. *R_f* 0.26 (петролейный эфир – этилацетат, 1:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3370, 1732, 1665, 1439, 1202, 1092. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 500 МГц), δ , м.д.:



1.10 д (3H, CH₃, *J* 7.3 Гц), 1.13 д (3H, CH₃, *J* 6.3 Гц), 3.20 д.д (1H, H⁶, *J* 2.4, 6.6 Гц),

3.38 д (1H, S-CH₂, *J* 15.1 Гц), 3.53 д.к (1H, H⁴, *J* 8.8, 7.3 Гц),

3.58 д (1H, S-CH₂, *J* 15.1 Гц), 3.68 с (3H, OCH₃), 4.19 д.к

(1H, CH-OH, *J* 6.6, 6.3 Гц), 4.21 д.д (1H, H⁵, *J* 2.4, 8.8 Гц),

5.16 д (1H, OCH₂Ph, *J* 14.2 Гц), 5.43 д (1H, OCH₂Ph, *J* 14.2 Гц), 7.65 д (2H, H_{аром}, *J*

8.6 Гц), 8.10 д (2H, H_{аром}, *J* 8.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 125 МГц), δ , м.д.:

16.57 (CH₃), 21.82 (CH₃), 33.07 (S-CH₂), 43.19 (C⁴), 52.89 (OCH₃), 56.12 (C⁶), 59.60

(C⁵), 65.34 (OCH₂Ph), 65.87 (CH-OH), 123.71 (C_{аром}), 124.93 (C²), 128.14 (C_{аром}),

142.83 (Cⁱ_{аром}), 147.59 (C³), 149.87 (Cⁱ_{аром}), 160.23 (CON), 169.28 (CO₂), 172.56

(CO₂). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 451 [*M*+H]⁺ (100), 365 (17). Найдено, %: С 53.33,

Н 4.92, N 6.22, S 7.12. C₂₁H₂₆N₂O₈S. Вычислено, %: С 53.37, Н 4.95, N 6.23, S 7.12

[369].

(4-Нитробензил)-(4*R*,5*S*,6*S*)-6-[(1*R*)-1-гидроксиэтил]-4-метил-7-оксо-3-[(2-фурилметил)тио]-1-азабицикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоксилат **296а.**

Получали по общей методике из 0.29 г (0.50 ммоль) фосфоната **164**, 0.06 мл (0.60 ммоль) 2-фурилметантиола **281** и 0.1 мл (0.60 ммоль) DIPEA (12 ч, 0→20 °С).

Выход 0.16 г (78%). $[\alpha]_D^{20}$ +40° (*c* 1.02, CHCl₃). Белые кристаллы. Т.пл. 134-135 °С.

R_f 0.33 (CHCl₃ – MeOH, 5:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3360, 1759, 1670, 1274, 1092, 985.

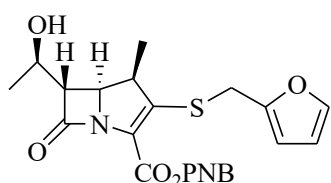
Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 500 МГц), δ , м.д.:

1.25 д (3H, CH₃, *J* 7.3 Гц), 1.47 д (3H, CH₃, *J* 6.3 Гц), 3.28 д.д (1H, H⁶, *J* 2.4, 6.7 Гц), 3.55 кв (1H, H⁴, *J* 7.3 Гц), 3.98 д (1H,

S-CH₂, *J* 14.9 Гц), 4.16 д (1H, S-CH₂, *J* 14.9 Гц), 4.20 д.д (1H, H⁵, *J* 2.4, 9.2 Гц), 4.27

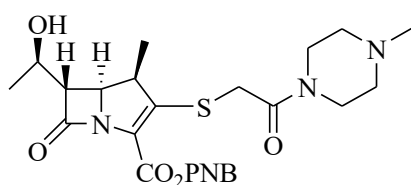
кв (1H, CH-OH, *J* 6.3 Гц), 5.23 д (1H, CH₂Ph, *J* 13.8 Гц), 5.00 д (1H, CH₂Ph, *J* 13.8

Гц), 6.21 д (1H, H³_{фуран}, *J* 3.2 Гц), 6.33 д.д (1H, H⁴_{фуран}, *J* 1.6, 3.2 Гц), 7.35 д (1H, H⁵_{фуран}, *J* 1.6 Гц), 7.65 д (2H, H_{аром}, *J* 8.6 Гц), 8.20 д (2H, H_{аром}, *J* 8.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 125 МГц), δ, м.д.: 16.17 (CH₃), 21.94 (CH₃), 28.59 (S-CH₂), 43.28



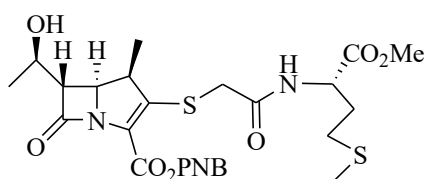
(C⁴), 56.10 (C⁶), 59.61 (C⁵), 65.30 (CH-OH), 66.02 (OCH₂Ph), 108.36 (C_{фуран}), 110.79 (C_{фуран}), 123.75 (C_{аром}), 124.34 (C²), 128.17 (C_{аром}), 142.62 (C_{фуран}), 142.99 (C_{фуран}), 147.58 (C³), 150.04 (Cⁱ_{аром}), 151.40 (Cⁱ_{аром}), 160.30 (CON), 172 (CO₂). Масс-спектр *m/z* (*I*_{отн.}, %): 459 [M+H]⁺ (100), 373 (28). Найдено, %: С 57.54, Н 4.91, N 6.01, S 7.06. С₂₀Н₂₂Н₂О₈С. Вычислено, %: С 57.63, Н 4.84, N 6.11, S 6.99 [369].

(4-Нитробензил)-(4R,5S,6S)-6-[(1R)-1-гидроксиэтил]-4-метил-3-[[2-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-оксоэтил]тио]-7-оксо-1-азабицикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоксилат 297a. Получали по общей методике из 0.29 г (0.50 ммоль) фосфоната **164**, 0.11 г (0.60 ммоль) тиола **282** и 0.10 мл (0.57 ммоль) DIPEA (3 ч, 0 °С). Выход 0.187 г (78%). [α]_D²⁰ +39.0° (*c* 1.0, CH₂Cl₂). R_f 0.24 (петролейный эфир – этилацетат, 1:1). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3358, 1767, 17015, 1635, 1521, 1459, 1345, 1210, 1139, 1048. Спектр ЯМР ¹H (ацетон-d₆, 300 МГц), δ, м.д.: 1.22 д (3H, CH₃, *J* 7.3 Гц), 1.30 д (3H, CH₃, *J* 6.2 Гц), 2.20 с (3H, CH₃), 2.28-2.40 м (4H, 2CH₂_{пипер}), 2.80 уш.с (1H, OH), 3.30 д.д (1H, H⁶, *J* 2.5, 6.5 Гц), 3.40-3.60 м (4H, 2CH₂_{пипер}), 3.78 д.к (1H, H⁴, *J* 9.3, 7.3 Гц), 3.83 д (1H, S-CH₂, *J* 14.6 Гц), 3.95 д (1H, S-CH₂, *J* 14.6 Гц),



4.15 кв (1H, CH-OH, *J* 6.5, 6.2 Гц), 4.25 д.д (1H, H⁵, *J* 2.5, 9.3 Гц), 5.30 д (1H, CH₂Ph, *J* 4.1 Гц), 5.55 д (1H, CH₂Ph, *J* 14.1 Гц), 7.80 д (2H, H_{аром}, *J* 8.5 Гц), 8.25 д (2H, H_{аром}, *J* 8.6 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 125 МГц), δ, м.д.: 16.28 (CH₃), 21.82 (CH₃), 32.87 (S-CH₂), 41.74, 46.12, 54.35, 54.66 (N-CH₂_{пипер}), 43.22 (C⁴), 45.69 (N-CH₃), 56.06 (C⁶), 59.72 (C⁵), 65.35 (CH₂Ph), 65.69 (CH-OH), 123.77 (C_{аром}), 125.17 (C²), 128.17 (C_{аром}), 142.89 (C_{аром}), 147.59 (C³), 150.13 (C_{аром}), 160.28 (CON), 166.43 (CON), 172.94 (CO₂). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 519 [M+H]⁺ (100), 269 (35%). Найдено, %: С 55.41, Н 5.69, N 10.93, S 6.27. С₂₀Н₂₂Н₂О₈С. Вычислено, %: С 55.59, Н 5.83, N 10.80, S 6.18 [369].

(4-Нитробензил)-(4R,5S,6S)-6-((1R)-1-гидроксиэтил)-3-((2-(((S)-1-метокси-4-(метилтио)-1-оксобутан-2-ил)амино)-2-оксоэтил)тио)-4-метил-7-оксо-1-азабицикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоксилат 298a. Из 0.30 г (0.05 ммоль) енолфосфата **164**, 0.14 г (0.60 ммоль) тиола **283** и 0.10 мл (0.60 ммоль) DIPEA (0.5 ч, 0 °С) получали 0.23 г (87%) соединения **298a**. Светло-желтое маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{20} +87.5^\circ$ (*c* 1.00, CH₂Cl₂). R_f 0.16 (CHCl₃ – MeOH, 20:1). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3353, 3324, 1757, 1739, 1676, 1518, 1437, 1347, 1203, 1134. Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 500 МГц), δ , м.д.: 1.23 д (3H, CH₃, *J* 7.3 Гц), 1.35 д (3H, CH₃, *J* 6.3 Гц), 1.70 уш.с (1H, OH), 1.95-2.40 м (1H, CH₂метионин), 2.08 с (3H, S-CH₃), 2.10-2.18 м (1H, CH₂метионин), 2.45-2.55 м (2H, CH₂метионин), 3.28 д.д (1H, H⁶, *J* 2.7, 6.5 Гц), 3.42 д (1H, S-CH₂, *J* 16.9 Гц), 3.44 м (1H, H⁴), 3.68 д (1H, S-CH₂, *J* 16.9 Гц), 3.72 с (3H, OCH₃), 4.25 кв (1H, CH-OH, *J* 6.3 Гц), 4.32 д.д (1H, H⁵, *J* 2.6, 9.3 Гц), 4.68 д.д.д (1H, CH-NH, *J* 4.8, 8.0, 12.5 Гц), 5.23 д (1H, CH₂Ph, *J* 13.8 Гц) 5.52 д (1H, CH₂Ph, *J* 13.8 Гц), 7.20 д (1H, NH, *J* 8.0 Гц), 7.67 д (2H, H_{аром}, *J* 8.8 Гц), 8.22 д (2H, H_{аром}, *J* 8.8 Гц).

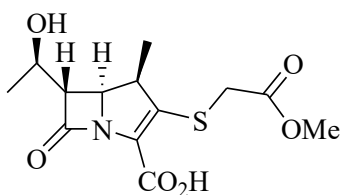


Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 125 МГц), δ , м.д.: 15.39 (CH₃), 16.60 (CH₃), 21.73 (CH₃), 29.96 (CH₂), 30.50 (CH₂), 34.76 (CH₂), 42.76 (C⁴), 51.96 (OCH₃), 52.66 (CH-NH), 56.05 (C⁶), 59.70 (C⁵), 65.42 (CH₂Ph), 65.71 (CH-OH), 123.75 (C_{аром}), 125.86 (C²), 128.11 (C_{аром}), 142.76 (Cⁱ_{аром}), 147.58 (C³), 148.70 (Cⁱ_{аром}), 160.40 (CON), 167.48 (CON), 171.65 (CO₂), 172.69 (CO₂). Масс-спектр, *m/z* (I_{отн.}, %): 582 [M+H]⁺ (100), 496 [M+H-CO₂Me]⁺ (80), 238 (50). Найдено, %: С 51.52, Н 5.49, N 7.38, S 10.94. C₂₅H₃₁N₃O₉S₂. Вычислено, %: С 51.62, Н 5.37, N 7.22, S 11.03 [369].

Общая методика гидрирования соединений 295б-298б. К перемешиваемому раствору 0.1 г соединения **295а-298а** в 10 мл метанола добавляли 30 мг 10% Pd/C, реакционную массу перемешивали до израсходования соединений **295а-298а** в атмосфере водорода (контроль ТСХ). Затем катализатор отфильтровали, фильтрат упаривали и остаток вакуумировали.

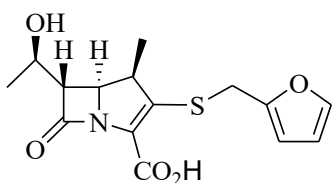
(4R,5S,6S)-6-[(1R)-1-Гидроксиэтил]-3-[(2-метокси-2-оксоэтил)тио]-4-метил-7-оксо-1-азабицикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоновая кислота 295б. Из 0.10 г

(0.22 ммоль) соединения **295a** и 30 мг 10% Pd/C получили 56 мг (82%). ИК-



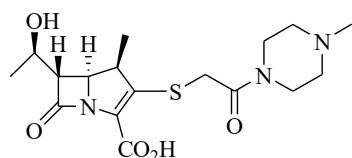
спектр, ν , cm^{-1} : 3430, 1728, 1713, 1609, 1520, 1455, 1436, 1408, 1347, 1300, 1278, 1136. Спектр ЯМР ^1H (MeOH- d_4 , 500 МГц), δ , м.д.: 1.20 д (3H, CH_3 , J 7.3 Гц), 1.28 д (3H, CH_3 , J 6.2 Гц), 3.25 д.д (1H, H^6 , J 2.3, 7.1 Гц), 3.55 д (1H, S- CH_2 , J 15.3 Гц), 3.73 с (3H, OCH_3), 3.76 д (1H, S- CH_2 , J 15.3 Гц), 4.08-4.13 м (2H, H^4 , CH-OH), 4.16 д.д (1H, H^5 , J 2.3, 9.1 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (MeOH- d_4 , 125 МГц), δ , м.д.: 15.59 (CH_3), 20.45 (CH_3), 32.51 (S- CH_2), 42.97 (C^4), 51.75 (OCH_3), 56.33 (C^6), 59.30 (C^5), 65.53 (CH-OH), 126.50 (C^2), 151.50 (C^3), 163.00 (CON), 170.15 (CO_2), 173.66 (CO_2). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 324 (70) [$M-H$] $^+$, 299 (31), 270 (75), 238 (50), 226 (18). Найдено, %: С 49.40, Н 5.58, N 4.60, S 10.05. $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_6\text{S}$. Вычислено, %: С 49.51, Н 5.43, N 4.44, S 10.17 [369].

(4R,5S,6S)-3-[(2-Фурилметил)тио]-6-[(1R)-1-гидроксиэтил]-4-метил-7-оксо-1-азабицикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоновая кислота 296б. Получали по общей методике из 0.09 г (0.19 ммоль) соединения **296a** и 30 мг 10% Pd/C. Выход 63 мг (71%). Спектр ЯМР ^1H (MeOH- d_4 , 500 МГц), δ , м.д.: 1.20 д (3H, CH_3 , J 7.3 Гц), 1.29 д (3H, CH_3 , J 6.3 Гц), 3.23 д.д (1H, H^6 , J 7.2, 2.4 Гц), 3.58 д.к (1H, H^4 , J 9.1, 7.3 Гц), 4.03 д (1H, S- CH_2 , J 14.7 Гц), 4.09 д.к (1H, CH-OH , J 7.2, 6.3 Гц), 4.12 д.д (1H, H^5 , J 9.1, 2.4 Гц), 4.22 д (1H, S- CH_2 , J 14.7 Гц), 6.29 д (1H, $\text{H}^3_{\text{фуран}}$, J 3.2 Гц), 6.34 д.д (1H, $\text{H}^4_{\text{фуран}}$, J 1.9, 3.2 Гц), 7.43 д (1H, J 1.9 Гц, $\text{H}^5_{\text{фуран}}$). Спектр ЯМР ^{13}C (MeOH- d_4 , 125 МГц), δ , м.д.: 15.68 (CH_3), 20.46 (CH_3), 27.82 (S- CH_2), 43.03 (C^4), 56.27 (C^6), 59.33 (C^5), 65.57 (CH-OH), 107.63 ($\text{C}^3_{\text{фуран}}$), 110.28 ($\text{C}^4_{\text{фуран}}$), 142.32 ($\text{C}^5_{\text{фуран}}$), 150.93 ($\text{C}^2_{\text{фуран}}$), 125.87 (C^2), 149.34 (C^3), 162.92 (CON), 173.70 (CO_2). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 324 (60) [$M+H$] $^+$, 315 (76), 279 (50), 238 (56). Найдено, %: С 55.60, Н 5.44, N 4.49, S 9.84. $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 55.71, Н 5.30, N 4.33, S 9.92 [369].



(4R,5S,6S)-6-[(1R)-1-Гидроксиэтил]-4-метил-3-[[2-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-оксоэтил]тио]-7-оксо-1-азабицикло[3.2.0]гепт-2-ен]-2-карбоновая кислота 297б. Из 0.088 г (0.17 ммоль) соединения **297a** и 30 мг 10% Pd/C

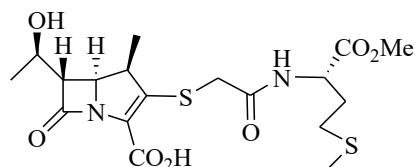
получили 50 мг (75%). В спектре ЯМР ^1H соединения **2976** цвиттер-ионной природы ряд сигналов пиперидинового кольца и $\text{C}^4\text{-H}$ не приведены из-за плохого разрешения. Спектр ЯМР ^1H (MeOH- d_4 , 500 МГц), δ , м.д.: 1.18 д (3H, CH_3 , J 7.3 Гц), 1.25 д (3H, CH_3 , J 6.3 Гц), 2.79 с (3H, CH_3), 3.20 дд (1H, H^6 , J 2.6, 6.3 Гц), 3.22 уш.с (2H, CH_2 пиперазин), 3.60 м (1H, H^4), 3.61 д (1H, S- CH_2 , J 14.2 Гц), 3.75 д (1H, S- CH_2 , J 14.2 Гц), 4.10 кв (1H, CH-OH , J 6.3 Гц), 4.15 д.д (1H, H^5 , J 2.6, 9.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (MeOH- d_4 , 125 МГц), δ , м.д.:



15.22 (CH_3), 20.34 (CH_3), 32.36 (S- CH_2), 39.24 (CH_2 пиперазин), 45.57 (CH_2 пиперазин), 52.87 (CH_2 пиперазин), 52.97 (CH_2 пиперазин), 41.64 (N- CH_3), 42.65 (C^4), 5.77 (C^6), 59.73 (C^5), 64.96 (CH-OH), 125.18 (C^2), 147.07 (C^3), 166.18 (CON), 168.02 (CON), 174.78 (CO_2). Масс-

спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 384 (100) [$M+H$] $^+$, 340 (33), 289 (26), 269 (66), 216 (26), 143 (28). Найдено, %: С 53.39, Н 6.41, N 11.08, S 8.22. $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$. Вычислено, %: С 53.25, Н 6.57, N 10.96, S 8.36 [369].

(4R,5S,6S)-6-(((1R)-1-Гидроксиэтил)-3-[(2-((S)-1-метокси-4-метилтио-1-оксобут-2-ил)амино)-2-оксоэтил]тио]-4-метил-7-оксо-1-азабицикло[3.2.0]гепт-2-ен]-2-карбоновая кислота 2986. Из 0.102 г (0.18 ммоль) соединения **298a** и 30 мг 10% Pd/C получили 68 мг (85%). Спектр ЯМР ^1H (MeOH- d_4 , 500 МГц), δ , м.д.: 1.20 д (3H, CH_3 , J 7.3 Гц), 1.28 д (3H, CH_3 , J 6.2 Гц), 1.93–2.30 м (1H, CH_2 метионин), 2.08 с (3H, S- CH_3), 2.08–2.16 м (1H, CH_2 метионин), 2.47–2.62 м (2H, CH_2 метионин), 3.25 д.д (1H, H^6 , J 7.1, 2.4 Гц), 3.53 д (1H, S- CH_2 , J 15.1 Гц), 3.56 д.к (1H, H^4 , J 7.3, 9.2 Гц), 3.67 д (1H, S- CH_2 , J 15.1 Гц), 3.71 с (3H, OCH $_3$), 4.09 д.к (1H, CH-OH , J 6.2, 7.1 Гц), 4.18 д.д (1H, H^5 , J 9.2, 2.4 Гц), 4.53–4.6 м (1H, CHN). Спектр

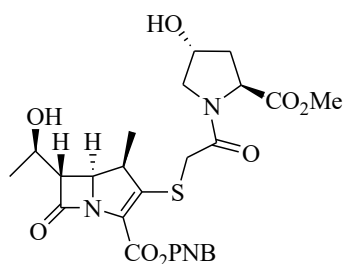


ЯМР ^{13}C (MeOH- d_4 , 125 МГц), δ , м.д.: 13.83 (CH_3), 15.64 (CH_3), 20.47 (CH_3), 29.70 (S CH_2), 30.22 (CH_2), 34.12 (CH_2), 42.93 (C^4), 48.46 (CHN), 51.66 (OCH $_3$),

56.29 (C^6), 59.31 (C^5), 65.48 (CH-OH), 126.54 (C^2), 148.18 (C^3), 164.04 (CON), 169.85 (CON), 172.03 (CO_2), 173.77 (CO_2). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 447 (18) [$M+H$] $^+$, 435 (70), 289 (26), 421 (75), 403 (25), 206 (50). Найдено, %: С 48.58, Н

5.96, N 6.14, S 14.47. $C_{18}H_{26}N_2O_7S_2$. Вычислено, %: C 48.42, H 5.87, N 6.27, S 14.36 [369].

(4-Нитробензил)-(4*R*,5*S*,6*S*)-3-((2-((2*S*,4*R*)-4-гидрокси-2-(метоксикарбонил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)тио)-6-((*R*)-1-гидроксиэтил)-4-метил-7-оксо-1-азабицикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоксилат 299. Из 0.30 г (0.50 ммоль) енолфосфата **164**, 0.15 г (0.68 ммоль) тиола **284** и 0.11 мл (0.65 ммоль) DIPEA (3 ч, 0 °C → 20 °C) получили 0.25 г (90%) соединения **299** (колоночная хроматография, $CHCl_3$ – MeOH, 30:1). Светло-желтое маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{20} +20^\circ$ (c 1.0, CH_2Cl_2). R_f 0.17 ($CHCl_3$ – MeOH, 10:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3446, 1766, 1733, 1695, 1640, 1635, 1520, 1436, 1345, 1211, 1084, 736. Спектр ЯМР 1H (ацетон- d_6) δ , м.д.: 1.22 д (3H, CH_3 , J 7.3 Гц), 1.25 д (3H, CH_3 , J 6.3 Гц), 1.95–2.04 м (1H, H^{3A}), 2.20–2.26 м (1H, H^{3B}), 2.82 уш.с (1H, OH), 3.30 д.д (1H, H^6 , J 2.6, 6.8 Гц), 3.61 с (3H, OMe), 3.62–3.66 м (1H, H^{5A}), 3.75–3.87 м (5H, CH_2S , H^{5B} , H^4 , OH),

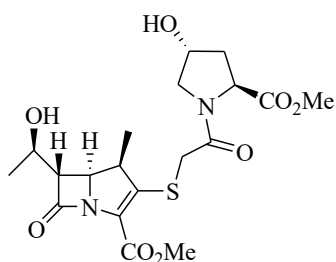


4.16 д.к (1H, $CH-OH$, J 6.8, 6.3 Гц), 4.22 д.д (1H, H^5 , J 2.6, 9.1 Гц), 4.44 т (1H, $H^{2'}$, J 8.1 Гц), 4.51–4.55 м (1H, $H^{4'}$), 5.05 д (1H, OCH^B , J 14.0 Гц), 5.30 д (1H, OCH^A , J 14.0 Гц), 7.57 д (1H, $H_{аром}$, J 8.8 Гц), 8.25 д (1H, $H_{аром}$, J 8.8 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (ацетон- d_6) δ , м.д.: 16.21 (CH_3), 21.31 (CH_3), 34.00

(CH_2S), 37.60 ($C^{3'}$), 43.18 (C^4), 51.32 (OCH_3), 55.39 ($C^{5'}$), 56.21 (C^6), 58.06 (C^2), 60.06 (C^5), 64.66 (OCH_2), 65.37 ($CHON$), 69.82 ($C^{4'}$), 123.37 ($CH_{аром}$), 128.30 ($CH_{аром}$), 144.11 ($C_{аром}$), 147.60 ($C_{аром}$), 151.28 (C^2 , C^3), 160.21 ($C=O$), 166.65 ($C=O$), 172.02 ($C=O$), 173.36 ($C=O$). Масс-спектр, m/z ($I_{отн.}$, %): 564 (100) [$M+H$] $^+$. Найдено, %: C 58.08, H 5.29, N 7.55, S 5.59. $C_{25}H_{29}N_3O_{10}S$. Вычислено, %: C 53.28, H 5.19, N 7.46, S 5.69 [372].

Метил (4*R*,5*S*,6*S*)-3-((2-((2*S*,4*R*)-4-гидрокси-2-(метоксикарбонил)пирролидин-1-ил)-2-оксоэтил)тио)-6-((*R*)-1-гидроксиэтил)-4-метил-7-оксо-1-азабицикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоксилат 300. Раствор карбапенема **299** (0.14 г, 0.25 ммоль) и 10% Pd/C (0.13 г) в 7 мл абсолютного MeOH перемешивали в атмосфере водорода в течение 7 ч при комнатной температуре до полного израсходования исходного соединения (контроль ТСХ). Катализатор отфильтровывали в

атмосфере аргона и промывали MeOH, затем фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли 10 мл MeCN, добавляли 0.09 мл (1.49 ммоль) MeI, 0.13 мл (0.74 ммоль) DIPEA и реакционную смесь перемешивали в атмосфере



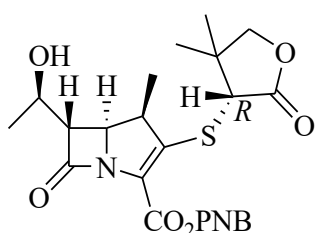
аргона до израсходования исходного соединения **299** (12 ч, контроль ТСХ). Раствор концентрировали в вакууме. После очистки остатка колоночной хроматографией на SiO₂ (CHCl₃-MeOH, 30:1) получили метиловый эфир **300** с выходом 45% (0.046 г) на 2 стадии. Бесцветное

маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{20} +15^\circ$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂). R_f 0.33 (CHCl₃ – MeOH, 10:1, двойное элюирование). ИК спектр, ν , см⁻¹: 3387, 1755, 1748, 1635, 1436, 1348, 1215, 1138, 734. Спектр ЯМР ¹H (ацетон-d₆) δ , м.д.: 1.20 д (3H, CH₃, *J* 7.3 Гц), 1.23 д (3H, CH₃, *J* 6.3 Гц), 1.06–2.05 м (1H, H^{3A'}), 2.20–2.26 м (1H, H^{3B'}), 2.85 уш.с (1H, OH), 3.24 д.д (1H, H⁶, *J* 2.3, 6.9 Гц), 3.40 д.к (1H, H⁴, *J* 7.3, 7.1 Гц), 3.61 с (3H, OMe), 3.64-3.93 м (7H, CH₂S, CH₂^{5'}, OMe), 4.07–4.14 м (1H, CH-OH), 4.19 д.д (1H, H⁵, *J* 2.9, 7.9 Гц), 4.44 т (1H, H^{2'}, *J* 8.1 Гц), 4.52–4.54 (1H, H^{4'}). Спектр ЯМР ¹³C (ацетон-d₆) δ , м.д.: 16.19 (CH₃), 21.31 (CH₃), 34.05 (CH₂S), 37.57 (C^{3'}), 43.06 (C⁴), 51.06 (OCH₃), 51.29 (OCH₃), 55.40 (C^{5'}), 56.26 (C⁶), 58.09 (C^{2'}), 59.95 (C⁵), 65.51 (CHON), 69.80 (C^{4'}), 124.90 (C²), 149.87 (C³), 161.15 (C=O), 166.71 (C=O), 172.02 (CO₂CH₃), 173.10 (CO₂CH₃). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 443 (100) [M+H]⁺. Найдено, %: C 51.38, H 5.98, N 6.38, S 7.35. C₁₉H₂₆N₂O₈S. Вычислено, %: C 51.57, H 5.92, N 6.33, S 7.25 [372].

Синтез карбапенемов 301a и 301b. К перемешиваемому раствору 0.3 г (0.50 ммоль) карбапенеменолфосфата **164** в 15 мл безводного MeCN при 0 °С добавляли 0.092 г (0.63 ммоль) тиола **285**, 0.11 мл (0.63 ммоль) DIPEA и реакционную массу перемешивали 3 ч (контроль ТСХ), упаривали. Продукты реакции выделяли колоночной хроматографией на SiO₂ (CHCl₃-MeOH, 100:1). Получили 0.22 г (90%) **301a+301b** в соотношении 2:1 (ЯМР H¹) и 0.015 г (16%) S-**285** непрореагировавшего тиола $[\alpha]_D^{20} -34^\circ$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂) [375].

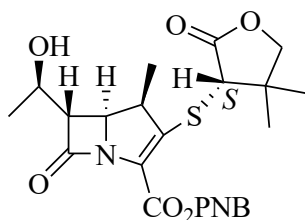
Индивидуальные диастереомеры **301a** и **301b** выделяли повторной колоночной хроматографией на SiO₂ (CHCl₃-MeOH, 150:1). При разделении смеси **301a+301b** методом колоночной хроматографии на дезактивированном Et₃N силикагеле соотношение **301a** и **301b** меняется от **301a:301b**=2:1 до **301a:301b**=1:3.3 (ЯМР ¹H). Выход смеси **301a+301b** составил 78% [375].

(4-Нитробензил)-(4R,5S,6S)-3-[[3R)-4,4-диметил-2-оксотетрагидрофуран-3-ил]тио}-6-[(1R)-1-гидроксиэтил]-4-метил-7-оксо-1-азабицикло[3.2.0]-гепт-2-ен-2-карбоксилат **301a.** Белые кристаллы, т.пл. 76 °С, $[\alpha]_D^{20} +185^\circ$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂). R_f 0.28 (CHCl₃-MeOH, 20:1). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 500 МГц), δ, м.д.: 1.10 с (3H, C^{4'}-CH₃), 1.17 с (3H, C^{4'}-CH₃), 1.25 д (3H, C⁸H₃, *J* 7.2 Гц), 1.29 д (3H, C¹⁰H₃, *J* 6.2 Гц), 3.26 д.д (1H, H⁶, *J* 6.5, 2.6 Гц), 3.32 д.кв (1H, H⁴, *J* 7.2, 9.2 Гц), 3.65 с (1H, H^{3'}), 3.91 д (1H, H^{5A'}, *J* 8.9 Гц), 4.03 д (1H, H^{5B'}, *J* 8.9 Гц), 4.20 д.д (1H, H⁵, *J*



9.2, 2.6 Гц), 4.21 д.кв (1H, H⁹, *J* 6.5, 6.2 Гц), 5.19 д (1H, OCH^A, *J* 13.6 Гц), 5.46 д (1H, OCH^B, *J* 13.6 Гц), 7.60 д (2H, H_{аром}, *J* 8.7 Гц), 8.16 д (2H, H_{аром}, *J* 8.7 Гц). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃, 125 МГц), δ, м.д.: 15.45 (C⁸H₃), 20.37 (C^{4'}-CH₃), 20.59 (C¹⁰H₃), 23.55 (C^{4'}-CH₃), 40.70 (C^{4'}), 43.59 (C⁴), 54.25 (C^{3'}), 54.85 (C⁵), 59.10 (C⁶), 64.56 (OCH₂), 64.79 (C⁹), 76.75 (C^{5'}), 122.76 (CH_{аром}), 126.64 (C²), 127.28 (CH_{аром}), 141.55 (C_{аром}), 141.63 (C_{аром}), 145.64 (C³), 146.75 (C_{аром}), 158.91 (CO₂), 171.36 (C⁷), 172.57 (C^{2'}) [375].

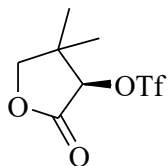
(4-Нитробензил)-(4R,5S,6S)-3-[[3S)-4,4-диметил-2-оксотетрагидрофуран-3-ил]тио}-6-[(1R)-1-гидроксиэтил]-4-метил-7-оксо-1-азабицикло[3.2.0]-гепт-2-ен-2-карбоксилат **301b.** Белые кристаллы. Т.пл. 189-191 °С. $[\alpha]_D^{20} -9^\circ$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂). R_f 0.21 (CHCl₃-MeOH, 20:1). Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃, 500 МГц), δ, м.д.: 1.23 с (3H, C^{4'}-CH₃), 1.24 д (3H, C⁸H₃, *J* 6.5 Гц), 1.32 с (3H, C^{4'}-CH₃), 1.36 д (3H, C¹⁰H₃, *J* 6.5 Гц), 3.28 д.д (1H, H⁶, *J* 8.5, 2.7 Гц), 3.56 с (1H, H^{3'}), 3.74 д.кв (1H, H⁴, *J* 7.2, 9.2 Гц), 4.00 д (1H, H^{5A'}, *J* 8.9 Гц), 4.15 д (1H, H^{5B'}, *J* 8.9 Гц), 4.26 д.кв (1H, H⁹, *J* 6.8, 6.2 Гц), 4.33 д.д (1H, H⁵, *J* 9.2, 2.7 Гц), 5.24 д (1H, OCH^A, *J* 13.7 Гц), 5.51 д (1H, OCH^B, *J* 13.7 Гц), 7.65 д (2H, H_{аром}, *J* 8.6 Гц), 8.22 д (2H, H_{аром}, *J* 8.6 Гц).



Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , 125 МГц), δ , м.д.: 16.55 (C^8H_3), 20.87 ($\text{C}^{4'}\text{-CH}_3$), 21.85 (C^{10}H_3), 26.13 ($\text{C}^{4'}\text{-CH}_3$), 40.44 ($\text{C}^{4'}$), 43.46 (C^4), 51.71 ($\text{C}^{3'}$), 56.46 (C^5), 59.73 (C^6), 65.44 (OCH_2), 66.11 (C^9), 77.76 ($\text{C}^{5'}$), 123.28 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 126.70 (C^2), 128.15 ($\text{CH}_{\text{аром}}$), 142.90 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 147.63 ($\text{C}_{\text{аром}}$), 147.69 (C^3), 160.29 (CO_2), 172.67 (C^7), 174.01 ($\text{C}^{2'}$). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн.}}$, %): 491 (50) [$M+H$] $^+$. Найдено, %: С 56.41, Н 5.25, N 5.62, S 6.62. $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}$. Вычислено, %: С 56.32, Н 5.34, N 5.71, S 6.54 [375].

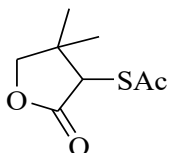
(3R)-4,4-Диметил-2-оксотетрагидрофуран-3-ил трифторметансульфонат

302. К раствору 0.24 г (1.84 ммоль) *D*-(-)-пантолактона **291** в 8 мл безводного CH_2Cl_2 в атмосфере аргона при -20 °С добавляли 0.54 мл (4.61 ммоль) 2,6-лутидина, затем при -78 °С 0.72 мл (4.29 ммоль) Tf_2O . Реакционную смесь перемешивали 30 мин при -78 °С, затем довели температуру до комнатной и перемешивали 2 часа. Массу разбавили CH_2Cl_2 , промывали H_2O (3×5 мл). Органические слои сушили MgSO_4 , отфильтровали, растворитель отгоняли в вакууме. После очистки остатка колоночной хроматографией на SiO_2 (петролейный эфир-этилацетат, 7:1→4:1) получили 0.32 г (65%)



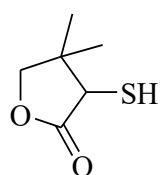
трифлата **302**. Кристаллы белого цвета. Т.пл. 29-30 °С. $[\alpha]_D^{20} +4^\circ$ (c 1.0, MeOH). R_f 0.62 (петролейный эфир – этилацетат, 4:1). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 1792, 1419, 1248, 1362, 1208, 1139, 1034, 996, 868. Спектр ЯМР ^1H (ацетон- d_6 , 500 МГц), δ , м.д.: 1.20 с (3H, CH_3), 1.35 с (3H, CH_3), 4.25 д (1H, H^{5A} , J 9.0 Гц), 4.30 д (1H, H^{5B} , J 9.0 Гц). 5.72 с (1H, H^3). Спектр ЯМР ^{13}C (ацетон- d_6 , 125 МГц), δ , м.д.: 18.92 (CH_3), 20.79 (CH_3), 40.52 (C^4), 75.40 (C^5), 86.98 (C^3), 118.29 (CF_3), 175.79 (C=O) [375].

S-[(3R)-4,4-Диметил-2-оксотетрагидрофуран-3-ил] этантиоат 293. К раствору 0.24 г (0.92 ммоль) трифлата **302** в 7 мл безводного MeOH в атмосфере аргона при комнатной температуре добавляли 0.29 г (2.92 ммоль) AcSK. Реакционную массу перемешивали 2 часа (контроль ТСХ), MeOH упаривали. Остаток разбавляли этилацетатом, промывали H_2O



(2×5 мл), насыщенным раствором NaCl. Органические экстракты сушили MgSO₄, отфильтровали, концентрировали раствор в вакууме. После очистки остатка колоночной хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир–этилацетат, 9:1→6:1) получили 0.13 г (76%) тиоацетата (+)-**293**. Светло-желтое маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{20} +3^\circ$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂) [375].

4,4-Диметил-3-меркаптодигидрофуран-2(3H)-он 285. К раствору 0.08 г (0.42 ммоль) тиоацетата (+)-**293** в 6 мл смеси ТГФ–H₂O (2:1) при комнатной температуре добавляли 0.03 г (1.26 ммоль) LiOH и перемешивали 3 ч (ТСХ). Реакционную массу концентрировали в вакууме, остаток подкисляли 5%



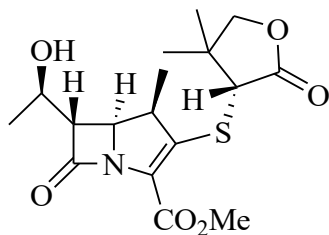
раствором HCl до pH=4, продукт реакции экстрагировали CHCl₃. Органические экстракты сушили MgSO₄, отфильтровали, концентрировали раствор в вакууме. После очистки остатка колоночной хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир–этилацетат, 6:1→4:1) получили 0.05 г (81%) (+)-**285**, бесцветное маслообразное вещество. $[\alpha]_D^{20} +3^\circ$ (*c* 1.0, CH₂Cl₂) [375].

Синтез карбапенемов 304а и 304б. Карбапенем **301б** (0.16 г, 0.33 ммоль) и 10% Pd/C (0.15 г) в 10 мл абсолютного MeOH перемешивали в атмосфере водорода в течение 3 ч при комнатной температуре (контроль ТСХ). Катализатор отфильтровывали в атмосфере аргона и промывали MeOH, затем фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли 10 мл MeCN, затем добавляли 0.08 мл (1.29 ммоль) MeI и 0.12 мл (0.66 ммоль) DIPEA и реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона до исчезновения **301б** (1 день, контроль ТСХ). Растворитель упаривали при пониженном давлении. После очистки остатка колоночной хроматографией на SiO₂ (петролейный эфир–этилацетат, 1:1→1:2) получали метиловый эфир **304б** с выходом 51% (0.06 г) на 2 стадии [375].

Метилкарбапенем **304а** получали из **301а** (0.10 г, 0.20 ммоль) с выходом 50% (0.037 г) в соответствии с описанной выше процедурой [375].

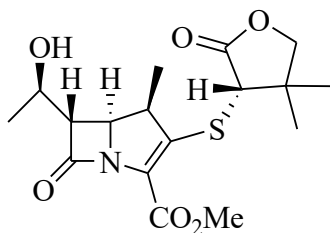
Метил-(4R,5S,6S)-3-[[3R]-4,4-диметил-2-оксотетрагидрофуран-3-ил]-тио}-6-[(1R)-1-гидроксиэтил]-4-метил-7-оксо-1-азабицикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-

карбоксилат 304а. R_f 0.28 (петролейный эфир –этилацетат, 1:4). Белые кристаллы, т.пл. 154-156 °С. $[\alpha]_D^{20} +183^\circ$ (c 0.5, CH_2Cl_2).



Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3) δ , м.д.: 1.19 с (3H, $\text{C}^4\text{-CH}_3$), 1.25 с (3H, $\text{C}^{4'}\text{-CH}_3$), 1.30 д (3H, C^8H_3 , J 7.2 Гц), 1.35 д (3H, C^{10}H_3 , J 6.2 Гц), 3.30 д.д (1H, H^6 , J 6.6, 2.7 Гц), 3.37 д.кв (1H, H^4 , J 9.2, 7.2 Гц), 3.72 с (1H, $\text{H}^{3'}$), 3.88 с (3H, OCH_3), 3.98 д (1H, $\text{H}^{5A'}$, J 9.0 Гц), 4.11 д (1H, $\text{H}^{5B'}$, J 9.0 Гц), 4.24 д.д (1H, H^5 , J 9.2, 2.7 Гц), 4.26 д.кв (1H, H^9 , J 6.6, 6.2 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3) δ , м.д.: 16.39 (C^8H_3), 21.40 ($\text{C}^{4'}\text{-CH}_3$), 21.83 (C^{10}H_3), 24.56 ($\text{C}^{4'}\text{-CH}_3$), 41.75 ($\text{C}^{4'}$), 44.43 (C^4), 52.50 (OMe), 55.29 ($\text{C}^{3'}$), 55.90 (C^5), 60.03 (C^6), 65.92 (C^9), 77.81 ($\text{C}^{5'}$), 128.40 (C^2), 145.25 (C^3), 160.91 (CO_2Me), 172.42 (C^7), 173.86 ($\text{C}^{2'}$) [375].

Метил-(4R,5S,6S)-3-[[[(3S)-4,4-диметил-2-оксотетрагидрофуран-3-ил]-тио]-6-[(1R)-1-гидроксиэтил]-4-метил-7-оксо-1-азабицикло[3.2.0]гепт-2-ен-2-карбоксилат 304б. R_f 0.34 (петролейный эфир –этилацетат, 1:4). Белые кристаллы, т.пл 178-180 °С. $[\alpha]_D^{20} -29^\circ$ (c 1.0, CH_2Cl_2). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3420, 1775, 1730 1706, 1653, 1559, 1506, 1457, 1349, 1218, 1147, 1010. Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3) δ , м.д.: 1.22 д (3H, C^8H_3 , J 7.2 Гц), 1.25 с (3H, $\text{C}^{4'}\text{-CH}_3$), 1.32 с (3H, $\text{C}^{4'}\text{-CH}_3$), 1.35 д (3H, C^{10}H_3 , J 6.2 Гц), 3.25 д.д (1H, H^6 , J 7.1, 2.6 Гц), 3.56 с (1H, $\text{H}^{3'}$), 3.69 д.кв (1H, H^4 , J 9.2, 7.2 Гц), 3.85 с (3H, OCH_3), 4.00 д (1H, $\text{H}^{5A'}$, J 9.0 Гц), 4.17 д (1H, $\text{H}^{5B'}$, J 9.0 Гц), 4.23 д.кв (1H, H^9 , J 7.1, 6.2 Гц), 4.30 д.д (1H, H^5 , J 9.2, 2.6 Гц). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3) δ , м.д.:



16.46 (C^8H_3), 20.86 ($\text{C}^{4'}\text{-CH}_3$), 21.74 (C^{10}H_3), 26.12 ($\text{C}^{4'}\text{-CH}_3$), 40.43 ($\text{C}^{4'}$), 43.30 (C^4), 51.10 ($\text{C}^{3'}$), 52.43 (OMe), 56.53 (C^5), 59.61 (C^6), 66.15 (C^9), 77.73 ($\text{C}^{5'}$), 127.06 (C^2), 146.47 (C^3), 161.32 (CO_2Me), 172.73 (C^7), 174.19 ($\text{C}^{2'}$). Масс спектр m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 370 (100) $[\text{M}+\text{H}]^+$, 284 (50) ($\text{M}-[\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_2]+\text{H}]^+$. Найдено, %: С 55.41, Н 6.13, N 3.91, S 8.52. $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_6\text{S}$. Вычислено, %: С 55.27, Н 6.28, N 3.79, S 8.68 [375].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развито новое комплексное научное направление в области полного синтеза, включающее разработку оригинальных и практичных ключевых блок-синтонов в рацемическом и хиральном вариантах на основе сахаров, аминокислот, 1,2-аддуктов дихлоркетена с 1,3-циклопентадиенами, фульвенами, имидами, и их использование в конвергентных подходах к циклопентаноидам и карбапенемам. Присущие данному подходу варибельность блоков на ключевых этапах однозначно важна в наработке библиотек соединений для SAR-исследований, поскольку открывает возможности отдельного изучения синтетического потенциала блоков для последующего планирования схем синтеза, что в значительной степени должно обеспечивать оригинальность и новизну подходов.

В итоге выполнена программа фундаментальных исследований по разработке эффективных подходов к разнотипно функционализированным циклопентеноновым, циклопентановым, а также азетидиновым, пирролидиновым и тиолсодержащим блок-синтонам, решены проблемы обеспечения энантиоспецифичности схем синтеза циклопентаноидов и карбапенемов.

Изучены трансформации D-рибозы, [2+2]-аддуктов дихлоркетена с диметилфульвеном и 1,3-циклопентадиеном, в результате синтезированы новые функционализированные рацемические, хиральные циклопентеноновые и циклопентеновые блоки, имеющие большой синтетический интерес для развития новых подходов к циклопентаноидам.

В ходе исследования исходя из D-рибозы разработан практичный метод синтеза (4*S*,5*S*)-4,5-*O*-изопропилиденциклопент-2-ен-1-она, широко используемого в синтезе простагландинов, циклопентеноновых антибиотиков, карбануклеозидов, проявляющих высокую противовоспалительную, противораковую, противовирусную и другие виды активности. Оптическим расщеплением 3,3-дихлор-3,3а,6,6а-тетрагидро-2*H*-циклопента[*b*]фуран-2-она

(+)- α -метилбензиламином синтезированы новые хиральные диастереомерные карбоксамиды, которые стали базой для развития новых практичных подходов к ценным лактону Грико, эпоксилактону Кори и их энантиомерам – ключевым блокам в синтезе простагландинов, тромбоксанов, имеющих важное практическое значение в качестве лекарственных средств. Разработанный практичный синтез энантиомера лактона Грико явился предпосылкой для создания нового подхода к ключевым экзометиленциклопентанам и осуществления синтеза Энтекавира, действующего вещества препарата Бараклюд, используемого для лечения вируса гепатита В (HBV), являющегося одним из наиболее опасных инфекций. Из легкодоступного [2+2]-циклоаддукта дихлоркетена с циклопентадиеном осуществлен новый синтез метилового эфира Саркомицина А, антибиотика с противоопухолевой активностью.

Разработаны новые варианты синтеза ключевых предшественников и реализованы конвергентные схемы карбапенемов; предложены новые функционализированные блок-синтоны пирролидиновой, β -лактамной и меркаптоамидной структуры, представляющие интерес в поиске и развитии новых подходов к карбапенемам. Среди синтезированных карбапенемов найдены аналоги, превосходящие по активности известные препараты Меропенем и Цилапенем, а именно, содержащие при C^3 фрагменты 2-фурилметантиола и *N*-метилпиперазина.

Полученные в диссертационной работе новые результаты являются основой для развития новых подходов к циклопентаноидам, карбапенемам и другим фармакологически перспективным соединениям.

ВЫВОДЫ

1. Внутримолекулярной Реформатского-типа циклизацией полученных из D-рибозы метил-5-дезоксид-5-иод-4-окси-2,3-*O*-изопропилиден-D-рибофуранозиды и 5-дезоксид-5-иод-4-окси-2,3-*O*-изопропилиден-D-рибофуранозы предложен новый синтез практически важного блок-синтона – (4*S*,5*S*)-4,5-*O*-изопропилиденциклопент-2-ен-1-она.
2. Промотируемой DBU внутримолекулярной циклизацией метил-(*Z*)-3-[(4*S*,5*R*)-5-(3-метокси-3-оксопропаноил)-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]-2-пропеноата с последующим декарбоксилированием разработан синтез нового блока для простаноидов - (2*S*,3*S*,4*S*)-2,3-*O*-изопропилиден-4-(метоксикарбонилметил)-циклопентан-1-она.
3. Разработаны подходы к новой серии хиральных бициклических γ -лактонов на основе диастереомерных амидов, полученных оптическим расщеплением 7,7-дихлор-4-(1-метилэтилиден)бицикло[3.2.0]гепт-2-ен-6-она и 3,3-дихлор-3,3а,6,6а-тетрагидро-2*H*-циклопента[*b*]фуран-2-она (+)- α -метилбензиламином.
4. Изучены реакции окислительного расщепления экзо-циклической двойной связи 7,7-дихлор-4-(1-метилэтилиден)бицикло[3.2.0]гепт-2-ен-6-она и его производных, приведшие к новым синтетически привлекательным блок-синтонам для циклопентаноидов – 2-гидрокси-2,3,3а,6а-тетрагидро-6*H*-циклопента[*b*]фуран-6-ону, (1*R*,*S*,2*R*,*S*)-2-дихлорметил-5-оксо-*N*-[(1*R*)-1-фенилэтил]циклопент-3-ен-1-карбоксамидам, (3а*R*,6а*R*)-3-гидрокси-2-[(1*R*)-1-фенилэтил]-2,3,3а,6а-тетрагидро-циклопента[*c*]пиррол-1,6-диону.
5. Оптическим расщеплением рацемического 3,3-дихлор-3,3а,6,6а-тетрагидро-2*H*-циклопента[*b*]фуран-2-она (+)- α -метилбензиламином и последующими превращениями развиты новые подходы к практически важным эпоксилактону Кори, лактону Грико и их энантиомерам, а также реализована оригинальная схема синтеза оптически активного Энтекавира. Осуществлен новый полный синтез метилового эфира Саркомицина А из легкодоступного [2+2]-циклоаддукта дихлоркетена с циклопентадиеном через метил-(1*S*^{*},2*S*^{*},5*S*^{*})-1-(гидроксиметил)-

6-оксабицикло[3.1.0]гексан-2-карбоксилата.

6. На пути к карбапенемам разработаны синтезы ряда новых функционализированных пирролидинов и азетидин-2-онов: метил-1-ацетил-4-метил-3-оксопирролидин-2-карбоксилата, метил-(2*R**,3*S**,3*aR**,5*R**,6*R**,6*aR**)-6-гидрокси-3-хлор-2,6*a*-диметоксигексагидро-2*H*-фуро[3,2-*b*]пиррол-5-карбоксилата, 3-метилен-1-[(1*R*)-фенилэтил]азетидин-2-она, 3-(*трет*-бутоксиметил)-1-*трет*-бутилазетидин-2-она, метил-(2*R*,3*R*)-3-[(1*R*)-1-гидроксиэтил]-1-(4-метоксифенил)-4-оксоазетидин-2-ил-оксалата, (3*S*,4*S*)-4-ацетил-3-((1*R*)-1-гидроксиэтил)-1-(4-метоксифенил)азетидин-2-она, метил-2-[(2*S*,3*S*)-3-((1*R*)-1-{*трет*-бутил(диметил)силил}окси)-этил]-1-(2-метокси-2-оксоэтил)-4-оксоазетидин-2-ил]-2-(*R,S*)-метил-3-оксопентаноата и (3*S*,4*R*)-3-((1*R*)-1-{*трет*-бутил(диметил)силил}-окси)этил)-4-{4-[(4-метоксибензил)окси]-1-метилбут-2-ин-1-ил}азетидин-2-она.

7. Синтезированы новые карбапенемы, содержащие при *C*³ фрагменты 2-фурилметантиола, тиопроизводных пантолактона, метилового эфира и амидов меркаптоуксусной кислоты с *N*-метилпиперазином, *L*-метионином и *транс*-4-гидрокси-*L*-пролином. Изучена антибактериальная активность полученных карбапенемов по отношению к микроорганизмам *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus oralis* и *Candida albicans* и обнаружены соединения, превосходящие по активности известные препараты Меропенем и Цилапенем, а именно, производные 2-фурилметантиола и *N*-метилпиперазина.

8. В ходе выполнения работы обнаружены ряд новых перегруппировок и превращений:

а) промотируемая DBU перегруппировка метил-(2*S*,3*S*,4*S*)-2-[3,4-изопропилиден-диокси-5-метилен-2-тетрагидрофурил]ацетата в метил-3-(5-ацетил-2,2-диметил-1,3-диоксол-4-ил)пропаноат;

б) внутримолекулярная перегруппировка (2*Z*,3*aS*,4*S*,6*S*,6*aS*)-6-бром(иод)-3,3-дихлор-2-[(1*R*)-1-фенилэтил]имино}-гексагидро-2*H*-циклопента[*b*]фуран-4-ола в (1*R*)-*N*-[(1*aR*,2*aS*,4*Z*,5*aS*,5*bS*)-5,5-дихлоргексагидро-4*H*-оксирен-[3,4]циклопента-[1,2-*b*]фуран-4-илиден]-1-фенилэтанамин, протекающая в основных средах;

- в) новая имин–иминного типа перегруппировка в реакции (*E*)-*N*-[(4-метоксифенил)метил]-1-(фуран-2-ил)метанимина с КН с образованием термодинамически более выгодного (*E*)-1-(4-метоксифенил)-*N*-[(фуран-2-ил)метил]метанимина;
- г) необычная реакция деаллилирования метил-(2*R*,3*R*)-2-({*N*-[(4-метоксифенил)-(3-метилоксиран-2-ил)-карбонил]-амино} метилакрилата, протекающая при действии оснований (LDA, Na(Li)HMDS) и Ru-катализируемом окислении (RuCl₃-NaIO₄) с образованием (2*R*,3*R*)-*N*-(4-метоксифенил)-3-метилоксиран-2-карбоксамиды;
- д) необычная фрагментация метил-2-((2*S*,3*S*)-3-[(1*R*)-1-{[*трет*-бутил(диметил)силил]окси}этил]-1-(2-метокси-2-оксоэтил)-4-оксоазетидин-2-ил)-2(*R*,*S*)-метил-3-оксопентаноата при действии NaHMDS в ТГФ при -78°C с разрывом связи *N*¹-*C*⁴ и образованием ациклического амида – диметил-[(2*R*,*S*,3*Z*)-2-(1*R*-1-{[*трет*-бутил(диметил)силил]окси}этил)-4-метил-5-оксогепт-3-ениламино]-малоната.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Recent developments in the synthesis of prostaglandins and analogues / S. Das, S. Chandrasekhar, J.S. Yadav, R. Grée – DOI: 10.1021/CR068365A // Chem. Rev. – 2007. – V. 107. – № 7. – P. 3286-3337.
2. Li, P.J. A General biomimetic hetero-Diels-Alder approach to the Core skeletons of Xenovulene A and the Sterhirsutins A and B / P.J. Li, G. Dräger, A. Kirschning – DOI: 10.1021/ACS.ORGLETT.8B04003 // Org. Lett. – 2019. – V. 21. – № 4. – P. 998-1001.
3. Synthesis of chiral cyclopentenones / S.P. Simeonov, J.P.M. Nunes, K. Guerra [et al.] – DOI: 10.1021/CR500504W // Chem. Rev. – 2016. – V. 116. – № 10. – P. 5744-5893.
4. Mulamoottil, V.A. Recent advances in the synthesis of carbocyclic nucleosides via ring-closing metathesis / V.A. Mulamoottil, A. Nayak, L.S. Jeong – DOI: 10.1002/AJOC.201402032 // Asian J. Org. Chem. – 2014. – V. 3. – № 7. – P. 748-761.
5. Berecibar, A. Synthesis and biological activity of natural aminocyclopentitol glycosidase inhibitors: mannostatins, trehazolin, allosamidins, and their analogues / A. Berecibar, C. Grandjean, A. Siriwardena – DOI: 10.1021/CR980033L // Chem. Rev. – 1999. – V. 99. – № 3. – P. 779-844.
6. Synthetic studies on FNC-RED and its analogues containing an all *syn*-cyclopentanetetrol moiety / S. Inuki, K. Sato, N. Zui [et al.] – DOI: 10.1021/ACS.JOC.9B02101 // J. Org. Chem. – 2019. – V. 84. – № 19. – P. 12680-12685.
7. 5'-Nor-3-deaza-1',6'-isoneplanocin, the synthesis and antiviral study / Q. Chen, S.W. Schneller, C. Liu [et al.] – DOI: 10.3390/MOLECULES25173865 // Molecules. – 2020. – V. 25. – № 17. – P. 3865-3870.
8. Design, synthesis, and anti-RNA virus activity of 6'-fluorinated-aristeromycin analogues / J.S. Yoon, G. Kim, D.B. Jarhad [et al.] – DOI: 10.1021/ACS.JMEDCHEM.9B00781 // J. Med. Chem. – 2019. – V. 62. – № 13. – P. 6346-6362.

9. Arisetti, N. Traceless stereinduction for the enantiopure synthesis of substituted-2-cyclopentenones / N. Arisetti, O. Reiser – DOI: 10.1021/OL5032975 // *Org. Lett.* – 2015. – V. 17. – № 1. – P. 94-97.
10. Recent progress in the synthetic assembly of 2-cyclopentenones / D.J. Aitken, H. Eijsberg, A. Frongia [et al.] – DOI: 10.1055/S-0033-1340414 // *Synthesis.* – 2014. – V. 46. – № 1. – P. 1-24.
11. Coote, S.C. Stereoselective aziridination of cyclic allylic alcohols using chloramine-T / S.C. Coote, P. O'Brien, A.C. Whitwood – DOI: 10.1039/B811137E // *Org. Biomol. Chem.* – 2008. – V. 6. – № 23. – P. 4299-4314.
12. Basavaiah, D. 4-Recent contributions from the Baylis - Hillman reaction to organic chemistry / D. Basavaiah, B.S. Reddy, S.S. Badsara – DOI: 10.1021/cr900291g // *Chem. Rev.* – 2010. – V. 110. – № 9. – P. 5447-5674.
13. Declerck, V. Aza-Baylis - Hillman reaction / V. Declerck, J. Martinez, F. Lamaty – DOI: 10.1021/CR068057C // *Chem. Rev.* – 2009. – V. 109. – № 1. – P. 1-48.
14. Koech, P.K. Phosphine catalyzed α -arylation of enones and enals using hypervalent bismuth reagents: regiospecific enolate arylation via nucleophilic catalysis / P.K. Koech, M.J. Krische – DOI: 10.1021/JA048987I // *J. Am. Chem. Soc.* – 2004. – V. 126. – № 17. – P. 5350-5351.
15. Krafft, M.E. A convenient protocol for the α -iodination of α,β -unsaturated carbonyl compounds with I₂ in an aqueous medium / M.E. Krafft, J.W. Cran – DOI: 10.1055/S-2005-868495 // *Synlett.* – 2005. – V. 2005. – № 8. – P. 1263-1266.
16. Molander, G.A. Palladium-catalyzed cross-coupling reaction of alkenyl bromides with potassium alkyltrifluoroborates / G.A. Molander, J. Ham, D.G. Seapy – DOI: 10.1016/J.TET.2006.10.088 // *Tetrahedron.* – 2007. – V. 63. – № 3. – P. 768-775.
17. Liu, K.M. Intermolecular radical addition reactions of α -iodo cycloalkenones and a synthetic study of the formal synthesis of enantiopure fawcettimine / K.M. Liu, C.M. Chau, C.K. Sha – DOI: 10.1039/B714078A // *Chem. Commun.* – 2007. – № 1. – P. 91-93.

18. *o*-phenylene-bridged Cp/amido titanium complexes for ethylene/1-hexene copolymerizations / D.J. Cho, C.J. Wu, S. Sujith [et al.] – DOI: 10.1021/OM0601854 // *Organometallics*. – 2006. – V. 25. – № 9. – P. 2133-2134.
19. Synthesis of enantiomerically pure P-stereogenic diphosphacrowns and their palladium complexes / Y. Morisaki, H. Imoto, K. Hirano [et al.] – DOI: 10.1021/JO1024442 // *J. Org. Chem.* – 2011. – V. 76. – № 6. – P. 1795-1803.
20. Wei, C.H. Enantioselective synthesis of β -substituted cyclic ketones via cobalt-catalyzed asymmetric reductive coupling of alkynes with alkenes / C.H. Wei, S. Mannathan, C.H. Cheng – DOI: 10.1021/JA201827J // *J. Am. Chem. Soc.* – 2011. – V. 133. – № 18. – P. 6942-6944.
21. Perdicchia, D. Asymmetric aza-Michael reactions catalyzed by cinchona alkaloids / D. Perdicchia, K.A. Jørgensen – DOI: 10.1021/JO0626717 // *J. Org. Chem.* – 2007. – V. 72. – № 9. – P. 3565-3568.
22. Highly efficient aza-Michael reactions of aromatic amines and *N*-heterocycles catalyzed by a basic ionic liquid under solvent-free conditions / L. Yang, L.W. Xu, W. Zhou [et al.] – DOI: 10.1016/J.TETLET.2006.08.103 // *Tetrahedron Lett.* – 2006. – V. 47. – № 44. – P. 7723-7726.
23. Krishna, T.R. Synthesis and catalytic activities of Pd^{II}-phosphine complexes modified poly(ether imine) dendrimers / T.R. Krishna, N. Jayaraman – DOI: 10.1016/J.TET.2004.08.067 // *Tetrahedron*. – 2004. – V. 60. – № 45. – P. 10325-10334.
24. Li, J.-H. CuI/Dabco as a highly active catalytic system for the Heck-type reaction / J.-H. Li, D.-P. Wang, Y.-X. Xie – DOI: 10.1016/j.tetlet.2005.05.106 // *Tetrahedron Lett.* – 2005. – V. 46. – № 30. – P. 4941-4944.
25. Guo, H.C. Catalytic asymmetric tandem transformations triggered by conjugate additions / H.C. Guo, J.A. Ma – DOI: 10.1002/ANIE.200500195 // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2006. – V. 45. – № 3. – P. 354-366.
26. Gerdil, R. Organic reactions in the solid state: reactions of enclathrated 3,4-epoxycyclopentanone (=6-oxobicyclo[3.1.0]hexan-3-one) in tri-*o*-thymotide and absolute configuration of 4-hydroxy- and 4-chlorocyclopent-2-en-1-one / R. Gerdil, H.

- Liu, G. Bernardinelli – DOI: 10.1002/(SICI)1522-2675(19990310)82:3<418::AID-HLCA418>3.0.CO;2-D // *Helv. Chim. Acta.* – 1999. – V. 82. – № 3. – P. 418-434.
27. Kelly, J.M. Synthesis of 3,4-fused cycloalkanopyrroles by 1,3-dipolar cycloaddition / J.M. Kelly, F.J. Leeper – DOI: 10.1016/J.TETLET.2011.12.013 // *Tetrahedron Lett.* – 2012. – V. 53. – № 7. – P. 819-821.
28. A convenient synthesis of 4-alkenyl-2-cyclopenten-1-ones by palladium(II)-catalyzed cross-coupling of 4-bromo-2-cyclopenten-1-one with 1-vinylstannanes / G.A. Tolstikov, M.S. Miftakhov, N.A. Danilova [et al.] – DOI: 10.1055/S-1989-27339 // *Synthesis.* – 1989. – № 8. – P. 625-627.
29. Demir, A.S. Regioselective alkylation of dianions of cyclic 1,3-diketones via their monodimethylhydrazones. Synthesis of C-4 substituted cyclic 1,3-diketones / A.S. Demir, D. Enders – DOI: 10.1016/S0040-4039(00)99560-1 // *Tetrahedron Lett.* – 1989. – V. 30. – № 13. – P. 1705-1708.
30. Effects of substitution on 9-(3-bromo-4-fluorophenyl)-5,9-dihydro-3*H*,4*H*-2,6-dioxa-4-azacyclopenta[*b*]naphthalene-1,8-dione, a dihydropyridine ATP-sensitive potassium channel opener / R.J. Altenbach, M.E. Brune, S.A. Buckner [et al.] – DOI: 10.1021/JM060549U // *J. Med. Chem.* – 2006. – V. 49. – № 23. – P. 6869-6887.
31. A rapid access to chiral alkylidene cyclopentenone prostaglandins inVving ring-closing metathesis reaction / R. Weaving, E. Roulland, C. Monneret, J.C. Florent – DOI: 10.1016/S0040-4039(03)00237-5 // *Tetrahedron Lett.* – 2003. – V. 44. – № 12. – P. 2579-2581.
32. A new method for installation of aryl and alkenyl groups onto a cyclopentene ring and synthesis of prostaglandins / Y. Kobayashi, M.G. Muruges, M. Nakano [et al.] – DOI: 10.1021/JO020375Y // *J. Org. Chem.* – 2002. – V. 67. – № 20. – P. 7110-7123.
33. Shi, M. Organocatalysts of tertiary-phosphines and amines catalyzed reactions of α -keto esters with cyclopent-2-enone / M. Shi, W. Zhang – DOI: 10.1016/J.TET.2005.09.067 // *Tetrahedron.* – 2005. – V. 61. – № 50. – P. 11887-11894.
34. Expanding the scope of the direct regiospecific asymmetric aldol reaction to enones and dienones catalyzed by a BINOL-derived brønsted acid / J. Das, F. Le

Cavelier, J. Rouden, J. Blanchet – DOI: 10.1002/EJOC.201101282 // Eur. J. Org. Chem. – 2011. – V. 2011. – № 33. – P. 6628-6631.

35. Liepvre, M. Le. Synthesis of functionalized bicyclo[3.2.0]heptanes – a study of the [2+2] photocycloaddition reactions of 4-hydroxycyclopent-2-enone derivatives / M. Le Liepvre, J. Ollivier, D.J. Aitken – DOI: 10.1002/EJOC.200900749 // Eur. J. Org. Chem. – 2009. – № 34. – P. 5953-5962.

36. Xu, H. Asymmetric synthesis of chiral 1,3-diaminopropanols: bisoxazolidine-catalyzed C–C bond formation with α -keto amides / H. Xu, C. Wolf – DOI: 10.1002/ANIE.201105778 // Angew. Chem. Int. Ed. – 2011. – V. 50. – № 51. – P. 12249-12252.

37. Canales, E. Highly enantioselective [4 + 2] cycloaddition reactions catalyzed by a chiral *N*-methyl-oxazaborolidinium cation / E. Canales, E.J. Corey – DOI: 10.1021/OL8011502 // Org. Lett. – 2008. – V. 10. – № 15. – P. 3271-3273.

38. Improved synthesis of C4 α - and C4 β -methyl analogues of 2-aminobicyclo[3.1.0]hexane-2,6-dicarboxylate / S.S. Henry, M.D. Brady, D.L.T. Laird [et al.] – DOI: 10.1021/OL300516Y // Org. Lett. – 2012. – V. 14. – № 11. – P. 2662-2665.

39. Synthesis of bicyclo[3.1.0]hexanones via 1,3-dipolar cycloaddition of diazoalkanes to homochiral α -sulfinyl-2-cyclopentenones / J.L. García Ruano, M. Alonso, D. Cruz [et al.] – DOI: 10.1016/J.TET.2008.08.088 // Tetrahedron. – 2008. – V. 64. – № 46. – P. 10546-10551.

40. Asymmetric aziridination of cyclic enones using chiral diamine catalysts and its application to the total synthesis of (–)-agelastatin A / Y. Menjo, A. Hamajima, N. Sasaki, Y. Hamada – DOI: 10.1021/OL2023054 // Org. Lett. – 2011. – V. 13. – № 21. – P. 5744-5747.

41. Lee, A. Catalytic asymmetric epoxidation of 2-cyclopentenones / A. Lee, C.M. Reisinger, B. List – DOI: 10.1002/ADSC.201200072 // Adv. Synth. Catal. – 2012. – V. 354. – № 9. – P. 1701-1706.

42. Enantiomeric separation of novel anticancer agent 5-hydroxy-3-(4-methoxyphenyl)-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-cyclopent-2-en-1-one / P.D. Shinde, V.H.

Jadhav, H.B. Borate [et al.] – DOI: 10.1016/J.CHROMA.2006.10.076 // J. Chromatogr. A. – 2007. – V. 1138. – № 1-2. – P. 184-189.

43. Three-component coupling synthesis of prostaglandins: the aldol route / M. Suzuki, T. Kawagishi, A. Yanagisawa [et al.] – DOI: 10.1246/BCSJ.61.1299 // Bull. Chem. Soc. Jpn. – 1988. – V. 61. – № 4. – P. 1299-1312.

44. Johnson, C.R. Triply convergent synthesis of (-)-prostaglandin E₂ methyl ester / C.R. Johnson, T.D. Penning – DOI: 10.1021/JA00222A034 // J. Am. Chem. Soc. – 1988. – V. 110. – № 14. – P. 4726-4735.

45. New resolution procedure for the preparation of both (*R*)-(+)- and (*S*)-(-)-4-*tert*-butoxycyclopent-2-enone from racemic 4-*tert*-butoxycyclopent-2-enone and conversion of (*R*)-(+)-4-*tert*-butoxycyclopent-2-enone into (*R*)-(+)-4-acetoxycyclopent-2-enone / B.M. Eschler, R.K. Haynes, M.D. Ironside [et al.] – DOI: 10.1021/JO00015A035 // J. Org. Chem. – 1991. – V. 56. – № 15. – P. 4760-4766.

46. Enantioselective total synthesis of guanacastepene *N* using an uncommon 7-*endo* heck cyclization as a pivotal step / S. Iimura, L.E. Overman, R. Paulini, A. Zakarian – DOI: 10.1021/JA0650504 // J. Am. Chem. Soc. – 2006. – V. 128. – № 40. – P. 13095-13101.

47. McMorris, T.C. Resolution of both enantiomers of 5-chloro-5-methyl-2-cyclopentenone / T.C. McMorris, M.D. Staake – DOI: 10.1021/JO026030X // J. Org. Chem. – 2002. – V. 67. – № 22. – P. 7902-7903.

48. McMorris, T.C. Synthesis and biological activity of enantiomers of antitumor irofulven / T.C. McMorris, M.D. Staake, M.J. Kelner – DOI: 10.1021/JO035084J // J. Org. Chem. – 2004. – V. 69. – № 3. – P. 619-623.

49. Chemoenzymatic routes to cyclopentenols: the role of protecting groups on stereo- and enantioselectivity / S. Specklin, A. Dikova, A. Blanc [et al.] – DOI: 10.1016/J.TETLET.2014.10.105 // Tetrahedron Lett. – 2014. – V. 55. – № 51. – P. 6987-6991.

50. Chiral-catalyst-based convergent synthesis of HIV Protease inhibitor GRL-06579A / H. Mihara, Y. Sohtome, S. Matsunaga, M. Shibasaki – DOI: 10.1002/ASIA.200700330 // Chem. Asian J. – 2008. – V. 3. – № 2. – P. 359-366.

51. Kinetic resolution of 4-hydroxy-2-cyclopentenone by rhodium-catalyzed asymmetric isomerization / M. Kitamura, K. Manabe, R. Noyori, H. Takaya – DOI: 10.1016/S0040-4039(00)96608-5 // Tetrahedron Lett. – 1987. – V. 28. – № 40. – P. 4719-4720.
52. Grugel, H. *pseudo* enantiomeric carbohydrate olefin ligands – case study and application in kinetic resolution in rhodium(I)-catalysed 1,4-addition / H. Grugel, F. Albrecht, M.M.K. Boysen – DOI: 10.1002/ADSC.201400459 // Adv. Synth. Catal. – 2014. – V. 356. – № 16. – P. 3289-3294.
53. Kaida, Y. Efficient optical resolution of 4-hydroxy-2-cyclopentenone derivatives by HPLC on 1-phenylethylcarbamates of cellulose and amylose / Y. Kaida, Y. Okamoto – DOI: 10.1246/CL.1992.85 // Chem. Lett. – 1992. – № 1. – P. 85-88.
54. Enantiomeric enrichment of partially resolved 4-hydroxy-2-carboxymethylcyclopentanone derivatives by achiral phase chromatography / E. Loža, D. Loža, A. Kemme, J. Freimanis – DOI: 10.1016/0021-9673(95)00385-Z // J. Chromatogr. A. – 1995. – V. 708. – № 2. – P. 231-243.
55. Enantioselective synthesis of 4-heterosubstituted cyclopentenones / K. Ulbrich, P. Kreitmeier, T. Vilaivan, O. Reiser – DOI: 10.1021/JO400409F // J. Org. Chem. – 2013. – V. 78. – № 8. – P. 4202-4206.
56. Concise syntheses of Δ^{12} -prostaglandin J natural products via stereoretentive metathesis / J. Li, T.S. Ahmed, C. Xu [et al.] – DOI: 10.1021/JACS.8B12816 // J. Am. Chem. Soc. – 2019. – V. 141. – № 1. – P. 154-158.
57. Wang, Y. Kinetic resolution of hindered Morita-Baylis-Hillman adducts by Rh(I)-catalyzed asymmetric 1,4-addition/ β -hydroxyelimination / Y. Wang, X. Feng, H. Du – DOI: 10.1021/OL202069E // Org. Lett. – 2011. – V. 13. – № 18. – P. 4954-4957.
58. A highly efficient kinetic resolution of Morita-Baylis-Hillman adducts achieved by *N*-Ar axially chiral Pd-complexes catalyzed asymmetric allylation / F. Wang, S. Li, M. Qu [et al.] – DOI: 10.1039/C1CC15543A // Chem. Commun. – 2011. – V. 47. – № 48. – P. 12813-12815.
59. Jurkauskas, V. Dynamic kinetic resolution via asymmetric conjugate reduction: enantio- and diastereoselective synthesis of 2,4-dialkyl cyclopentanones / V.

Jurkauskas, S.L. Buchwald – DOI: 10.1021/JA025603K // J. Am. Chem. Soc. – 2002. – V. 124. – № 12. – P. 2892-2893.

60. Michalak, K. An enantioselective total synthetic approach to (+)-heptemerone G and (+)-guanacastepene A from 2-furyl methyl carbinol / K. Michalak, J. Wicha – DOI: 10.1055/S-0033-1338857 // Synlett. – 2013. – V. 24. – № 11. – P. 1387-1390.

61. Michalak, K. A convenient preparation of (*S*)-(-)-4-hydroxy-2-methylcyclopent-2-en-1-one and its application as a chiral synthetic equivalent of 2-methylcyclopent-2-en-1-one in the terpenoid synthesis / K. Michalak, J. Wicha – DOI: 10.1016/J.TET.2014.06.006 // Tetrahedron. – 2014. – V. 70. – № 34. – P. 5073-5081.

62. Highly efficient dynamic kinetic resolution of secondary aromatic alcohols at low temperature using a low-cost sulfonated sepiolite as racemization catalyst / J.P. Wu, X. Meng, L. Wang [et al.] – DOI: 10.1016/J.TETLET.2014.07.102 // Tetrahedron Lett. – 2014. – V. 55. – № 37. – P. 5129-5132.

63. Total synthesis of PGF_{2α} and 6,15-diketo-PGF_{1α} and formal synthesis of 6-keto-PGF_{1α} via three-component coupling / T. Kim, S. Il Lee, S. Kim [et al.] – DOI: 10.1016/J.TET.2019.130593 // Tetrahedron. – 2019. – V. 75. – № 42. – P. 130593-130601.

64. Schmidt, B. Total syntheses of naturally occurring seimatopolide A and its enantiomer from chiral pool starting materials using a bidirectional strategy / B. Schmidt, O. Kunz, M.H. Petersen – DOI: 10.1021/JO302359H // J. Org. Chem. – 2012. – V. 77. – № 23. – P. 10897-10906.

65. Synthesis, absolute configurations, and biological activities of floral scent compounds from Night-Blooming Araceae / P. Stamm, F. Etl, A.C.D. Maia [et al.] – DOI: 10.1021/ACS.JOC.1C00145 // J. Org. Chem. – 2021. – V. 86. – № 7. – P. 5245-5254.

66. A cobalt induced cleavage reaction and a new series of arenecobalt carbonyl complexes / I.U. Khand, G.R. Knox, P.L. Pauson, W.E. Watts – DOI: 10.1039/C2971000036A // J. Chem. Soc., Chem. Commun. – 1971. – № 1. – P. 36a.

67. Organocobalt complexes. Part II.¹ Reaction of acetylenehexacarbonyldicobalt complexes, (R¹C₂R²)Co₂(CO)₆, with norbornene and its derivatives / I.U. Khand, G.R.

- Knox, P.L. Pauson [et al.] – DOI: 10.1039/P19730000977 // J. Chem. Soc.: Perkin Trans. 1. – 1973. – P. 977-981.
68. Shambayani, S. *N*-oxide promoted Pauson-Khand cyclizations at room temperature / S. Shambayani, W.E. Crowe, S.L. Schreiber – DOI: 10.1016/S0040-4039(00)98052-3 // Tetrahedron Lett. – 1990. – V. 31. – № 37. – P. 5289-5292.
69. Design, stereoselective synthesis and computational calculations of novel hybrid compounds via Pauson-Khand reactions / S. Gümüş, N. Aslan, N.N. Büyükdalı, A. Gümüş – DOI: 10.1016/J.TETASY.2017.02.014 // Tetrahedron: Asymmetry. – 2017. – V. 28. – № 3. – P. 479-484.
70. Dramatic acceleration of the Pauson-Khand Reaction by trimethylamine *N*-oxide / N. Jeong, Y.K. Chung, B.Y. Lee [et al.] – DOI: 10.1055/S-1991-20681 // Synlett. – 1991. – № 3. – P. 204-206.
71. Trindade, A.F. New promoters for the molybdenum hexacarbonyl- mediated Pauson-Khand reaction / A.F. Trindade, Ž. Petrovski, C.A.M. Afonso – DOI: 10.3998/ark.5550190.0008.f13 // Arkivoc. – 2007. – № 15 – P. 127-141.
72. The intra- and intermolecular Pauson-Khand reaction promoted by alkyl methyl sulfides / T. Sugihara, M. Yamada, M. Yamaguchi, M. Nishizawa – DOI: 10.1055/S-1999-2745 // Synlett. – 1999. – № 6. – P. 771-773.
73. Tetramethyl thiourea/ $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ -catalyzed Pauson-Khand reaction under balloon pressure of CO / Y. Tang, L. Deng, Y. Zhang [et al.] – DOI: 10.1021/OL047651A // Org. Lett. – 2005. – V. 7. – № 4. – P. 593-595.
74. Petrovski, Ž. Synthesis of *tris*(*N,N*-dimethylthiocarbamoyl)-1,1,1-*tris*-(methylaminomethyl)ethane and its application as ligand for Pauson–Khand reaction / Ž. Petrovski, C.C. Romão, C.A.M. Afonso – DOI 10.1080/00397910701832470 // Synth. Commun. – 2008. – V. 38. – № 16. – P. 2761-2767.
75. Petrovski, Ž. Short synthesis of methylenecyclopentenones by intermolecular Pauson–Khand reaction of allyl thiourea / Ž. Petrovski, B.M.R. Martins, C.A.M. Afonso – DOI: 10.1016/J.TETLET.2010.04.025 // Tetrahedron Lett. – 2010. – V. 51. – № 26. – P. 3356-3359.

76. Sugihara, T. Advances in the Pauson–Khand reaction: development of reactive cobalt complexes / T. Sugihara., M. Yamaguchi, M. Nishizawa – DOI: 10.1002/1521-3765(20010417)7:8<1589::AID-CHEM15890>3.0.CO;2-1 // Chem. Eur. J. – 2001. – V. 7. – № 8. – P. 1589-1595.
77. Concurrent tandem catalysis / J.C. Wasilke, S.J. Obrey, R.T. Baker, G.C. Bazan – DOI: 10.1021/CR020018N // Chem. Rev. – 2005. – V. 105. – № 3. – P. 1001-1020.
78. Pauson–Khand reaction of allenic hydrocarbons: synthesis of 4-alkylidenecyclopentenones / F. Antras, S. Laurent, M. Ahmar [et al.] – DOI: 10.1002/EJOC.200901224 // Eur. J. Org. Chem. – 2010. – № 17. – P. 3312-3336.
79. Schore, N.E. Transition-metal-mediated cycloaddition reactions of alkynes in organic synthesis / N.E. Schore – DOI: 10.1021/CR00089A006 // Chem. Rev. – 1988. – V. 88. – № 7. – P. 1081-1119.
80. Welker, M. Organocobalt complexes in organic synthesis / M. Welker – DOI: 10.2174/1385272013375175 // Curr. Org. Chem. – 2005. – V. 5. – № 7. – P. 785-807.
81. Gibson, S.E. The Pauson–Khand reaction: the catalytic age is here! / S.E. Gibson, A. Stevenazzi – DOI: 10.1002/ANIE.200200547 // Angew. Chem. Int. Ed. – 2003. – V. 42. – № 16. – P. 1800-1810.
82. Asymmetric allylation/Pauson-Khand reaction: a simple entry to polycyclic amines. Application to the synthesis of aminosteroid analogues / S. Fustero, R. Lázaro, N. Aiguabella [et al.] – DOI: 10.1021/OL500142C // Org. Lett. – 2014. – V. 16. – № 4. – P. 1224-1227.
83. Synthesis of chiral, fused tricyclic molecules by sequential metal-catalyzed reactions of simple substrates / J. Saltó, M. Biosca, O. Pàmies, M. Diéguez – DOI: 10.1002/ADSC.202200685 // Adv. Synth. Catal. – 2022. – V. 364. – № 21. – P. 3682-3689.
84. Asymmetric Pauson–Khand-type reactions of 1,6-enynes using formaldehyde as a carbonyl source by cooperative dual rhodium catalysis / T. Furusawa, T. Morimoto, K. Ikeda [et al.] – DOI: 10.1016/J.TET.2014.12.038 // Tetrahedron. – 2015. – V. 71. – № 5. – P. 875-881.

85. Asymmetric intermolecular cobalt-catalyzed Pauson-Khand reaction using a p-stereogenic bis-phosphane / S. Orgué, T. León, A. Riera, X. Verdaguer – DOI: 10.1021/OL503329G // *Org. Lett.* – 2015. – V. 17. – № 2. – P. 250-253.
86. Pellissier, H. Recent developments in the Nazarov process / H. Pellissier – DOI: 10.1016/J.TET.2005.04.014 // *Tetrahedron.* – 2005. – V. 61. – № 27. – P. 6479-6517.
87. Meng, J.C. Kinetic resolution by copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition / J.C. Meng, V. V. Fokin, M.G. Finn – DOI: 10.1016/J.TETLET.2005.05.019 // *Tetrahedron Lett.* – 2005. – V. 46. – № 27. – P. 4543-4546.
88. Tius, M.A. Some new Nazarov chemistry / M.A. Tius – DOI: 10.1002/EJOC.200500005 // *Eur. J. Org. Chem.* – 2005. – № 11. – P. 2193-2206.
89. Shimada, N. Asymmetric Nazarov cyclizations / N. Shimada, C. Stewart, M.A. Tius – DOI: 10.1016/J.TET.2011.05.062 // *Tetrahedron.* – 2011. – V. 67. – № 33. – P. 5851-5870.
90. Liang, G. Efficient Nazarov cyclizations of 2-alkoxy-1,4-pentadien-3-ones / G. Liang, S.N. Gradl, D. Trauner – DOI: 10.1021/OL036019Z // *Org. Lett.* – 2003. – V. 5. – № 26. – P. 4931-4934.
91. Aggarwal, V.K. Catalytic asymmetric Nazarov reactions promoted by chiral Lewis acid complexes / V.K. Aggarwal, A.J. Belfield – DOI: 10.1021/OL036133H // *Org. Lett.* – 2003. – V. 5. – № 26. – P. 5075-5078.
92. Liang, G. Enantioselective Nazarov reactions through catalytic asymmetric proton transfer / G. Liang, D. Trauner – DOI: 10.1021/JA0476664 // *J. Am. Chem. Soc.* – 2004. – V. 126. – № 31. – P. 9544-9545.
93. J. Kerr, D. A convenient two step protocol for the synthesis of cyclopentenones and indanones, including an asymmetric variant / D. J. Kerr, C. Metje, B. L. Flynn – DOI: 10.1039/B211845A // *Chem. Commun.* – 2003. – V. 3. – № 12. – P. 1380-1381.
94. Chiral Brønsted acids in the catalytic asymmetric Nazarov cyclization—the first enantioselective organocatalytic electrocyclic reaction / M. Rueping, W. Ieawsuwan, A.P. Antonchick, B.J. Nachtsheim – DOI: 10.1002/ANIE.200604809 // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2007. – V. 46. – № 12. – P. 2097-2100.

95. Asymmetric Nazarov reaction catalyzed by chiral tris(oxazoline)/Copper(II) / P. Cao, C. Deng, Y.Y. Zhou [et al.] – DOI: 10.1002/ANIE.200907266 // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2010. – V. 49. – № 26. – P. 4463-4466.
96. Enantioselective palladium(0)-catalyzed Nazarov-type cyclization / K. Kitamura, N. Shimada, C. Stewart [et al.] – DOI: 10.1002/ANIE.201500881 // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2015. – V. 54. – № 21. – P. 6288-6291.
97. Chiral-at-iron catalyst: expanding the chemical space for asymmetric earth-abundant metal catalysis / Y. Hong, L. Jarrige, K. Harms, E. Meggers – DOI: 10.1021/JACS.9B01352 // *J. Am. Chem. Soc.* – 2019. – V. 141. – № 11. – P. 4569-4572.
98. Asymmetric gold(I)-catalyzed tandem hydroarylation–Nazarov cyclization: enantioselective access to cyclopentenones / M. Solas, S. Suárez-Pantiga, R. Sanz [et al.] – DOI: 10.1002/ANIE.202207406 // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2022. – V. 61. – № 35. – P. e202207406.
99. Catalytic enantioselective Nazarov cyclization / A. Jolit, C.F. Dickinson, K. Kitamura [et al.] – DOI: 10.1002/EJOC.201701117 // *Eur. J. Org. Chem.* – 2017. – V. 2017. – № 40. – P. 6067-6076.
100. Huang, Y.W. Enantioselective Nazarov cyclization catalyzed by a Cinchona alkaloid derivative / Y.W. Huang, A.J. Frontier – DOI: 10.1016/J.TETLET.2014.12.136 // *Tetrahedron Lett.* – 2015. – V. 56. – № 23. – P. 3523-3526.
101. Metternich, J.B. Asymmetric Nazarov cyclizations of unactivated dienones by hydrogen-bond-donor/Lewis acid Co-catalyzed, enantioselective proton-transfer / J.B. Metternich, M. Reiterer, E.N. Jacobsen – DOI 10.1002/adsc.202000831 // *Advanced Synthesis & Catalysis.* – 2020. – V. 362. – № 19. – P. 4092-4097.
102. Strong and confined acids enable a catalytic asymmetric Nazarov cyclization of simple divinyl ketones / J. Ouyang, J.L. Kennemur, C.K. De [et al.] – DOI: 10.1021/JACS.8B13899 // *J. Am. Chem. Soc.* – 2019. – V. 141. – № 8. – P. 3414-3418.
103. Enantioselective Nazarov cyclization of indole enones cooperatively catalyzed by Lewis acids and chiral Brønsted acids / G.P. Wang, M.Q. Chen, S.F. Zhu, Q.L. Zhou – DOI: 10.1039/C7SC03183A // *Chem. Sci.* – 2017. – V. 8. – № 10. – P. 7197-7202.

104. Enantioselective silicon-directed Nazarov cyclization / J. Cao, M.Y. Hu, S.Y. Liu [et al.] – DOI: 10.1021/JACS.1C01194 // J. Am. Chem. Soc. – 2021. – V. 143. – № 18. – P. 6962-6968.
105. Zhang, H. Nickel-catalyzed enantioselective sequential Nazarov cyclization/decarboxylation / H. Zhang, Z. Lu – DOI: 10.1039/C8QO00279G // Org. Chem. Frontiers. – 2018. – T. 5. – № 11. – C. 1763-1767.
106. He, W. Polarizing the Nazarov cyclization: efficient catalysis under mild conditions / W. He, X. Sun, A.J. Frontier – DOI: 10.1021/JA037910B // J. Am. Chem. Soc. – 2003. – V. 125. – № 47. – P. 14278-14279.
107. Hutson, G.E. Salen promoted enantioselective Nazarov cyclizations of activated and unactivated dienones / G.E. Hutson, Y.E. Türkmen, V.H. Rawal – DOI: 10.1021/JA401908M // J. Am. Chem. Soc. – 2013. – V. 135. – № 13. – P. 4988-4991.
108. Efficient catalytic enantioselective Nazarov cyclizations of divinyl ketoesters / Z. Xu, H. Ren, L. Wang, Y. Tang – DOI: 10.1039/C5QO00099H // Org. Chem. Frontiers. – 2015. – V. 2. – № 7. – P. 811-814.
109. Nazarov cyclization entry to chiral bicyclo[5.3.0]decanoid building blocks and its application to formal synthesis of (–)-Englerin A / K. Morisaki, Y. Sasano, T. Koseki [et al.] – DOI: 10.1021/ACS.ORGLETT.7B02428 // Org. Lett. – 2017. – V. 19. – № 19. – P. 5142-5145.
110. Asymmetric Brønsted acid-catalyzed Nazarov cyclization of acyclic α -alkoxy dienones / S. Raja, W. Ieawsuwan, V. Korotkov, M. Rueping – DOI: 10.1002/ASIA.201200391 // Chem. Asian J. – 2012. – V. 7. – № 10. – P. 2361-2366.
111. Gold self-relay catalysis for accessing functionalized cyclopentenones bearing an all-carbon quaternary stereocenter / F.T. Meng, J.L. Chen, X.Y. Qin [et al.] – DOI: 10.1039/D1QO01313K // Org. Chem. Frontiers. – 2022. – V. 9. – № 1. – P. 140-146.
112. Brandstätter, M. Gold(I)-catalyzed stereoselective cyclization of 1,3-enyne aldehydes by a 1,3-acyloxy migration/Nazarov cyclization/aldol addition cascade / M. Brandstätter, N. Huwyler, E.M. Carreira – DOI: 10.1039/C9SC02828E // Chem. Sci. – 2019. – V. 10. – № 35. – P. 8219-8223.

113. Gold-catalyzed synthesis of chiral cyclopentadienyl esters via chirality transfer / K. Zhao, Y.C. Hsu, Z. Yang [et al.] – DOI: 10.1021/ACS.ORGLETT.0C02293 // *Org. Lett.* – 2020. – V. 22. – № 16. – P. 6500-6504.
114. Shi, X. Synthesis of 2-cyclopentenones by gold(I)-catalyzed rautenstrauch rearrangement / X. Shi, D.J. Gorin, F.D. Toste – DOI: 10.1021/JA051689G // *J. Am. Chem. Soc.* – 2005. – V. 127. – № 16. – P. 5802-5803.
115. Zi, W. Gold(I)-catalyzed dearomative rautenstrauch rearrangement: enantioselective access to cyclopenta[*b*]indoles / W. Zi, H. Wu, F.D. Toste – DOI: 10.1021/JACS.5B00613 // *J. Am. Chem. Soc.* – 2015. – V. 137. – № 9. – P. 3225-3228.
116. Piancatelli, G. Synthesis of 1,4-dicarbonyl compounds and cyclopentenones from furans / G. Piancatelli, M. D'Auria, F. D'Onofrio – DOI: 10.1055/S-1994-25591 // *Synthesis.* – 1994. – № 9. – P. 867-889.
117. The Piancatelli reaction and its variants: recent applications to high added-value chemicals and biomass valorization / C. Verrier, S. Moebs-Sanchez, Y. Queneau, F. Popowycz – DOI: 10.1039/C7OB02962D // *Org. Biomol. Chem.* – 2018. – V. 16. – № 5. – P. 676-687.
118. Catalytic and enantioselective *oxa*-Piancatelli reaction using a chiral vanadium complex / L. Schober, M. Sako, S. Takizawa [et al.] – DOI: 10.1039/D0CC02621B // *Chem. Commun.* – 2020. – V. 56. – № 70. – P. 10151-10154.
119. Catalytic asymmetric Piancatelli rearrangement: Brønsted acid catalyzed 4 π electrocyclization for the synthesis of multisubstituted cyclopentenones / Y. Cai, Y. Tang, I. Atodiresei, M. Rueping – DOI: 10.1002/ANIE.201608023 // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2016. – V. 55. – № 45. – P. 14126-14130.
120. Li, H. Catalytic enantioselective aza-Piancatelli rearrangement / H. Li, R. Tong, J. Sun – DOI: 10.1002/ANIE.201607714 // *Angew. Chem. Int. Ed.* – 2016. – V. 55. – № 48. – P. 15125-15128.
121. Gade, A.B. Catalytic enantioselective aza-Piancatelli rearrangement / A.B. Gade, N.T. Patil – DOI: 10.1055/s-0036-1558952 // *Synlett.* – 2017. – V. 28. – № 9. – P. 1096-1100.

122. Zhong, S. Recent advances on Piancatelli reactions and related cascade processes / S. Zhong, L. Xu, Y. Cai – DOI: 10.1055/S-0041-1737125 // *Synthesis*. – 2022. – V. 54. – № 3. – P. 589-599.
123. Retro-aza-Piancatelli rearrangement triggered cascade reaction of methyl furylacrylates with anilines to access cyclopenta[*b*]pyrrolidinones / L. Xu, H. Li, L. Xing [et al.] – DOI: 10.1021/ACS.JOC.1C02546 // *J. Org. Chem.* – 2022. – V. 87. – № 1. – P. 855-865.
124. A chiral cobalt(II) complex catalyzed enantioselective aza-Piancatelli rearrangement/Diels–Alder cascade reaction / B. Shen, Q. He, S. Dong [et al.] – DOI: 10.1039/D0SC00542H // *Chem. Sci.* – 2020. – V. 11. – № 15. – P. 3862-3867.
125. The Piancatelli rearrangement of non-symmetrical furan-2,5-dicarbinols for the synthesis of highly functionalized cyclopentenones / F. Cacheux, G. Le Goff, J. Ouazzani [et al.] – DOI: 10.1039/D1QO00268F // *Org. Chem. Frontiers*. – 2021. – V. 8. – № 11. – P. 2449-2455.
126. Catalytic asymmetric cascade cyclization for constructing three contiguous stereocenters in pyrrolobenzodiazepine-based cyclopentanones / Z. Wei, J. Zhang, H. Yang, G. Jiang – DOI: 10.1021/ACS.ORGLETT.9B00749 // *Org. Lett.* – 2019. – V. 21. – № 8. – P. 2790-2794.
127. Catalytic asymmetric radical-mediated three-component Piancatelli-type rearrangement of furylalkenes / L. Xu, S. Zhong, Q. Yang [et al.] – DOI: 10.1021/ACSCATAL.1C03119 // *ACS Catal.* – 2021. – V. 11. – № 16. – P. 10198-10207.
128. Enantioselective PCCP Brønsted acid-catalyzed aza-Piancatelli rearrangement / G.R. Hammersley, M.F. Nichol, H.C. Steffens [et al.] – DOI: 10.3762/BJOC.15.160 // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2019. – V. 15. – № 1. – P. 1569-1574.
129. Sulfoxide-controlled stereoselective aza-Piancatelli reaction / L. Marin, S. Jerhaoui, E. Kolodziej [et al.] – DOI: 10.1002/ADSC.202100848 // *Adv. Synth. Catal.* – 2021. – V. 363. – № 17. – P. 4277-4282.
130. Ln(III)/chiral Brønsted acid catalyzed asymmetric cascade ring opening/aza-Piancatelli rearrangement of D-A cyclopropanes / L. Xu, Q. Yang, S. Zhong [et al.] –

DOI: 10.1021/ACS.ORGLETT.0C03413 // Org. Lett. – 2020. – V. 22. – № 22. – P. 9016-9021.

131. Asymmetric ketoalkylation/rearrangement of alkylenfurans via synergistic photoredox/Brønsted acid catalysis / J. Wei, Y. Tang, Q. Yang [et al.] – DOI: 10.1021/ACS.ORGLETT.2C03040 // Org. Lett. – 2022. – V. 24. – № 43. – P. 7928-7933.

132. Organocatalytic iminium ion/carbene reaction cascade for the formation of optically active 2,4-disubstituted cyclopentenones / C.B. Jacobsen, K.L. Jensen, J. Udmark, K.A. Jørgensen – DOI: 10.1021/OL2018104 // Org. Lett. – 2011. – V. 13. – № 18. – P. 4790-4793.

133. *N*-heterocyclic carbene-catalyzed asymmetric synthesis of cyclopentenones / Z. Chen, X. Kong, S. Niu [et al.] – DOI: 10.1021/ACS.ORGLETT.1C00870 // Org. Lett. – 2021. – V. 23. – № 9. – P. 3403-3408.

134. Enantioselective palladium-catalyzed C(sp²)–C(sp²) σ bond activation of cyclopropenones by merging desymmetrization and (3 + 2) spiroannulation with cyclic 1,3-diketones / H.Q. Zhou, X.W. Gu, X.H. Zhou [et al.] – DOI: 10.1039/D1SC04558J // Chem. Sci. – 2021. – V. 12. – № 41. – P. 13737-13743.

135. Organocatalytic asymmetric desymmetrization–fragmentation of cyclic ketones / G. Dickmeiss, V. De Sio, J. Udmark [et al.] – DOI: 10.1002/ANIE.200903253 // Angew. Chem. Int. Ed. – 2009. – V. 48. – № 36. – P. 6650-6653.

136. Wei, Y. Recent advances in organocatalytic asymmetric Morita-Baylis-Hillman/aza-Morita-Baylis-Hillman reactions / Y. Wei, M. Shi – DOI: 10.1021/CR300192H // Chem. Rev. – 2013. – T. 113. – № 8. – C. 6659-6690.

137. Wei, Y. Multifunctional chiral phosphine organocatalysts in catalytic asymmetric morita-baylis-hillman and related reactions / Y. Wei, M. Shi – DOI: 10.1021/AR900271G // Acc. Chem. Res. – 2010. – V. 43. – № 7. – P. 1005-1018.

138. Yang, Y.L. New multifunctional chiral phosphines and BINOL derivatives co-catalyzed enantioselective aza-Morita–Baylis–Hillman reaction of 5,5-disubstituted cyclopent-2-enone and *N*-sulfonated imines / Y.L. Yang, Y. Wei, M. Shi – DOI: 10.1039/C2OB25932J // Org. Biomol. Chem. – 2012. – V. 10. – № 36. – P. 7429-7438.

139. Bugarin, A. MgI₂-accelerated enantioselective Morita–Baylis–Hillman reactions of cyclopentenone utilizing a chiral DMAP catalyst / A. Bugarin, B.T. Connell – DOI: 10.1039/C001977A // Chem. Commun. – 2010. – V. 46. – № 15. – P. 2644-2646.
140. Roche, S.P. Chemistry of 4-hydroxy-2-cyclopentenone derivatives / S.P. Roche, D.J. Aitken – DOI: 10.1002/EJOC.201000704 // Eur. J. Org. Chem. – 2010. – № 28. – P. 5339-5358.
141. Katsuki, T. Catalytic asymmetric oxidations using optically active (salen)manganese(III) complexes as catalysts / T. Katsuki – DOI: 10.1016/0010-8545(94)01124-T // Coord. Chem. Rev. – 1995. – V. 140. – № C. – P. 189-214.
142. Davis, F.A. Asymmetric hydroxylation of enolates with *N*-sulfonyloxaziridines / F.A. Davis, B.C. Chen – DOI: 10.1021/CR00013A008 // Chem. Rev. – 1992. – V. 92. – № 5. – P. 919-934.
143. Enantioselective synthesis of (+)-kjellmanianone / B.C. Chen, M.C. Weismiller, F.A. Davis [et al.] – DOI: 10.1016/S0040-4020(01)80914-5 // Tetrahedron. – 1991. – V. 47. – № 2. – P. 173-182.
144. Hughes, C.C. An electrochemical approach to the Guanacastepenes / C.C. Hughes, A.K. Miller, D. Trauner – DOI: 10.1021/OL047387L // Org. Lett. – 2005. – V. 7. – № 16. – P. 3425-3428.
145. Zhang, S. ‘Magic bullets’ for bone diseases: progress in rational design of bone-seeking medicinal agents / S. Zhang, G. Gangal, H. Uludağ – DOI: 10.1039/B512310K // Chem. Soc. Rev. – 2007. – V. 36. – № 3. – P. 507-531.
146. Srivastava, T. The role of bisphosphonates in diseases of childhood / T. Srivastava, U.S. Alon – DOI: 10.1007/S00431-003-1298-4 // Eur. J. Pediatr. – 2003. – V. 162. – № 11. – P. 735-751.
147. Capuzzi, M. Highly enantioselective approach to geminal bisphosphonates by organocatalyzed Michael-type addition of β -ketoesters / M. Capuzzi, D. Perdicchia, K.A. Jørgensen – DOI: 10.1002/CHEM.200701317 // Chem. Eur. J. – 2008. – V. 14. – № 1. – P. 128-135.
148. Deng, Q.H. Highly enantioselective copper-catalyzed alkylation of β -ketoesters and subsequent cyclization to spiro lactones/bi-spiro lactones / Q.H. Deng, H. Wadepohl,

L.H. Gade – DOI: 10.1021/JA211859W // J. Am. Chem. Soc. – 2012. – V. 134. – № 6. – P. 2946-2949.

149. Deng, Q.H. Highly enantioselective copper-catalyzed electrophilic trifluoromethylation of β -ketoesters / Q.H. Deng, H. Wadepohl, L.H. Gade – DOI: 10.1021/JA3039773 // J. Am. Chem. Soc. – 2012. – V. 134. – № 26. – P. 10769-10772.

150. Copper–Boxmi complexes as highly enantioselective catalysts for electrophilic trifluoromethylthiolations / Q.H. Deng, C. Rettenmeier, H. Wadepohl, L.H. Gade – DOI: 10.1002/CHEM.201303641 // Chem. Eur. J. – 2014. – V. 20. – № 1. – P. 93-97.

151. Enantioselective iron-catalyzed azidation of β -keto esters and oxindoles / Q.H. Deng, T. Bleith, H. Wadepohl, L.H. Gade – DOI: 10.1021/JA402082P // J. Am. Chem. Soc. – 2013. – V. 135. – № 14. – P. 5356-5359.

152. *N*-Trifluoromethylthiophthalimide: a stable electrophilic SCF₃-reagent and its application in the catalytic asymmetric trifluoromethylsulfenylation / T. Bootwicha, X. Liu, R. Pluta [et al.] – DOI: 10.1002/ANIE.201304957 // Angew. Chem. Int. Ed. – 2013. – V. 52. – № 49. – P. 12856-12859.

153. Asymmetric [5+3] formal cycloadditions with cyclic enones through cascade dienamine–dienamine catalysis / X. Yin, Y. Zheng, X. Feng [et al.] – DOI: 10.1002/ANIE.201403753 // Angew. Chem. Int. Ed. – 2014. – V. 53. – № 24. – P. 6245-6248.

154. Asymmetric, regioselective direct aldol coupling of enones and aldehydes with chiral rhodium(bis-oxazolinyphenyl) catalysts / M. Mizuno, H. Inoue, T. Naito [et al.] – DOI: 10.1002/CHEM.200901329 // Chem. Eur. J. – 2009. – V. 15. – № 36. – P. 8985-8988.

155. Barbero, M. Pseudoguaianolides: recent advances in synthesis and applications / M. Barbero, C. Prandi – DOI: 10.1177/1934578X1801300303 // Nat. Prod. Commun. – 2018. – V. 13. – № 3. – P. 241-248.

156. Ferrier, R.J. The conversion of carbohydrate derivatives into functionalized cyclohexanes and cyclopentanes / R.J. Ferrier, S. Middleton – DOI: 10.1021/CR00024A008 // Chem. Rev. – 1993. – V. 93. – № 8. – P. 2779-2831.

157. Synthesis and conformational and biological aspects of carbasugars / O. Arjona, A.M. Gómez, J.C. López, J. Plumet – DOI: 10.1021/cr0203701 // Chem. Rev. – 2007. – V. 107. – № 5. – P. 1919-2036.
158. Dalal, A. Stereoselective total synthesis of (–)-hygrophorone A¹² and 4-epi-2,3-dihydrohygrophorone H¹² / A. Dalal, S. Das, S.L. Gholap – DOI: 10.1016/J.CARRES.2021.108492 // Carbohydr. Res. – 2022. – V. 511. – P. 108492.
159. Lim, M.I. A synthetic approach towards neplanocin A: preparation of the optically active cyclopentene moiety from D-ribose / M.I. Lim, V.E. Marquez – DOI: 10.1016/S0040-4039(00)88259-3 // Tetrahedron Lett. – 1983. – V. 24. – № 38. – P. 4051-4054.
160. Lim, M.I. Total synthesis of (–)-neplanocin A / M.I. Lim, V.E. Marquez – DOI: 10.1016/S0040-4039(00)94140-6 // Tetrahedron Lett. – 1983. – V. 24. – № 50. – P. 5559-5562.
161. Einfache, regiospezifische synthese von cycloalkenonen aus lactonen / H.J. Altenbach, W. Holzapfel, G. Smerat, S.H. Finkler – DOI: 10.1016/S0040-4039(01)84590-1 // Tetrahedron Lett. – 1985. – V. 26. – № 51. – P. 6329-6332.
162. Huber, R. The kinetic anomeric effect. Additions of nucleophiles and of dipolarophiles to *N*-glycosylnitrones and to *N*-pseudoglycosylnitrones / R. Huber, A. Vasella – DOI: 10.1016/S0040-4020(01)97582-9 // Tetrahedron. – 1990. – V. 46. – № 1. – P. 33-58.
163. Borcharding, D.R. Synthesis of analogues of Neplanocin A: utilization of optically active dihydroxycyclopentenones derived from carbohydrates / D.R. Borcharding, S.A. Scholtz, R.T. Borchardt – DOI: 10.1021/JO00233A029 // J. Org. Chem. – 1987. – V. 52. – № 24. – P. 5457-5461.
164. Synthesis of (3*R*,4*R*)-3-(benzyloxy)-4-(formyloxy)-1-nitro-1-cyclopentene, a chiral synthon for prostaglandin syntheses, from D-Glucose / S. Torii, T. Inokuchi, R. Oi [et al.] – DOI: 10.1021/JO00352A028 // J. Org. Chem. – 1986. – V. 51. – № 2. – P. 254-256.
165. An improved approach to chiral cyclopentenone building blocks. Total synthesis of pentenomycin I and neplanocin A / J.K. Gallos, C.I. Stathakis, S.S. Kotoulas, A.E.

Koumbis – DOI: 10.1021/JO050987T // J. Org. Chem. – 2005. – V. 70. – № 17. – P. 6884-6890.

166. Gallos, J.K. A new total synthesis of pentenomycin / J.K. Gallos, K.C. Damianou, C.C. Dellios – DOI: 10.1016/S0040-4039(01)01099-1 // Tetrahedron Lett. – 2001. – V. 42. – № 33. – P. 5769-5771.

167. Stathakis, C.I. Traceless solid-phase synthesis of hydroxylated cyclopentenones / C.I. Stathakis, J.K. Gallos – DOI: 10.1016/J.TETLET.2008.09.080 // Tetrahedron Lett. – 2008. – V. 49. – № 48. – P. 6804-6806.

168. Gallos, J.K. Expeditious synthesis of aminocyclopentitols from D-ribose via intramolecular nitron cycloaddition / J.K. Gallos, E.G. Goga, A.E. Koumbis – DOI: 10.1039/P19940000613 // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. – 1994. – № 6. – P. 613-614.

169. Boyer, F.D. From carbohydrates to polyoxygenated cyclooctenes via ring-closing metathesis / F.D. Boyer, I. Hanna, S.P. Nolan – DOI: 10.1021/JO0155761 // J. Org. Chem. – 2001. – V. 66. – № 11. – P. 4094-4096.

170. Yu, M. Ring-closing metathesis in pharmaceutical development: fundamentals, applications, and future directions / M. Yu, S. Lou, F. Gonzalez-Bobes – DOI: 10.1021/ACS.OPRD.8B00093 // Org. Process Res. Dev. – 2018. – V. 22. – № 8. – P. 918-946.

171. Momm, S.N. Syntheses of 6,7-benzotropolones by a sequence of acylation (or α -hydroxyalkylation/oxidation), ring-closing metathesis, and hydrolysis/ β -elimination / S.N. Momm, R. Brückner – DOI: 10.1021/ACS.JOC.2C01968 // J. Org. Chem. – 2022. – V. 87. – № 22. – P. 15415-15420.

172. Total synthesis and structure revision of (+)-Lancilactone C / H. Kuroiwa, S. Suzuki, K. Irie, C. Tsukano – DOI: 10.1021/JACS.3C04124 // J. Am. Chem. Soc. – 2023. – V. 145. – № 27. – P. 14587-14591.

173. Identification of 6'- β -fluoro-homoaristeromycin as a potent inhibitor of chikungunya virus replication / Y.S. Shin, D.B. Jarhad, M.H. Jang [et al.] – DOI: 10.1016/J.EJMECH.2019.111956 // Eur. J. Med. Chem. – 2020. – V. 187. – P. 111956.

174. Improved and alternative synthesis of D- and L-cyclopentenone derivatives, the versatile intermediates for the synthesis of carbocyclic nucleosides / H.R. Moon, W.J.

Choi, H.O. Kim, L.S. Jeong – DOI: 10.1016/S0957-4166(02)00316-6 // *Tetrahedron: Asymmetry*. – 2002. – V. 13. – № 11. – P. 1189-1193.

175. Preparative and stereoselective synthesis of the versatile intermediate for carbocyclic nucleosides: effects of the bulky protecting groups to enforce facial selectivity / W.J. Choi, H.R. Moon, H.O. Kim [et al.] – DOI: 10.1021/JO0356762 // *J. Org. Chem.* – 2004. – V. 69. – № 7. – P. 2634-2636.

176. Identification of a cytotoxic molecule in heat-modified citrus pectin / L. Leclere, M. Fransolet, P. Cambier [et al.] – DOI: 10.1016/J.CARBPOL.2015.10.055 // *Carbohydr. Polym.* – 2016. – V. 137. – P. 39-51.

177. Practical synthetic routes to carbon-substituted nucleosides / D.C. Pryde, D.S. Middleton, P.T. Stephenson [et al.] – DOI: 10.1016/J.TETLET.2011.09.074 // *Tetrahedron Lett.* – 2011. – V. 52. – № 48. – P. 6415-6419.

178. Żurawiński, R. Concise synthesis of a new chiral cyclopentenone building block for prostaglandins and their derivatives / R. Żurawiński, B. Łukasik – DOI: 10.1002/EJOC.201900102 // *Eur. J. Org. Chem.* – 2019. – V. 2019. – № 15. – P. 2612-2620.

179. Dauben, W.G. Enantioselective synthesis of a bicyclo[31.0]hexane A-Ring Synthon for 1 α , 25-Dihydroxyvitamin D₃ / W.G. Dauben, T.A. Lewis – DOI: 10.1055/S-1995-5097 // *Synlett.* – 1995. – № 8. – P. 857-858.

180. Mtkina, M. A General approach to the synthesis of functionalized cycloalkenones. Total synthesis of iso-terrein / M. Mtkina, M. Mikolajczyk – DOI: 10.1080/10426509308037359 // *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements.* – 1993. – V. 75. – № 1-4. – P. 39-42.

181. Stereocomplementary construction of optically active bicyclo[4.3.0]nonenone derivatives / C. Mukai, J.S. Kim, H. Sonobe, M. Hanaoka – DOI: 10.1021/JO990819Z // *J. Org. Chem.* – 1999. – V. 64. – № 18. – P. 6822-6832.

182. Stereoselective total syntheses of uncommon sesquiterpenoids isolated from *Jatropha neopauciflora* / Y. Hayashi, N. Miyakoshi, S. Kitagaki, C. Mukai – DOI: 10.1021/OL800633A // *Org. Lett.* – 2008. – V. 10. – № 12. – P. 2385-2388.

183. Das, S. Stereoselective total syntheses of (–)-hygrophorone A¹², 4-O-acetylhygrophorone A¹² and (+)-hygrophorone B¹² / S. Das, A. Dalal, S.L. Gholap – DOI: 10.1039/D0OB02303E // *Org. Biomol. Chem.* – 2021. – V. 19. – № 5. – P. 1100-1108.
184. Enantiospecific synthesis of (–)-D-noviose from (–)-pantolactone / D.S. Reddy, G. Srinivas, B.M. Rajesh [et al.] – DOI: 10.1016/J.TETLET.2006.06.172 // *Tetrahedron Lett.* – 2006. – V. 47. – № 36. – P. 6373-6375.
185. Ninomiya, D. Enantiocontrolled access to an intermediate for highly functionalized Clovane-type terpenoids: formal synthesis of Rumphellclovane E / D. Ninomiya, S. Nagasawa, Y. Iwabuchi – DOI: 10.1021/ACS.ORGLETT.2C02960 // *Organic Lett.* – 2022. – V. 24. – № 41. – P. 7572-7576.
186. Srikrishna, A. Enantiospecific first total synthesis of cucumin-H / A. Srikrishna, D.H. Dethe // *Indian J. Chem.* – 2011. – V. 50. – P. 1092-1106.
187. Studies towards the construction of quaternary indolizidines by [2,3]-sigmatropic rearrangement cocatalyzed by ionic liquid / E.F. Duran-Lara, N. Shankaraiah, D. Geraldo, L.S. Santos – DOI: 10.1590/S0103-50532009000500002 // *J. Braz. Chem. Soc.* – 2009. – V. 20. – № 5. – P. 813-819.
188. Arrington, M.P. Asymmetric synthesis of the core cyclopentane of viridenomycin / M.P. Arrington, A.I. Meyers – DOI: 10.1039/A903160J // *Chem. Commun.* – 1999. – № 15. – P. 1371-1372.
189. Halterman, R.L. Synthesis and asymmetric reactivity of enantiomerically pure cyclopentadienylmetal complexes derived from the chiral pool / R.L. Halterman, K.P. Vlhardt – DOI: 10.1021/OM00094A015 // *Organometallics.* – 1988. – V. 7. – № 4. – P. 883-892.
190. Synthesis and cytotoxic activity of α -santonin derivatives / F.F.P. Arantes, L.C.A. Barbosa, E.S. Alvarenga [et al.] – DOI: 10.1016/J.EJMECH.2009.03.036 // *Eur. J. Med. Chem.* – 2009. – V. 44. – № 9. – P. 3739-3745.
191. Sohn, J.H. Synthetic studies on arglabin diene; an alleged precursor to arteminolides / J.H. Sohn – DOI: 10.5012/BKCS.2012.33.1.289 // *Bull. Korean Chem. Soc.* – 2012. – V. 33. – № 1. – P. 289-292.

192. Li, C. Strategies toward the biomimetic syntheses of oligomeric sesquiterpenoids / C. Li, X. Lei – DOI: 10.1021/JO5002092 // J. Org. Chem. – 2014. – V. 79. – № 8. – P. 3289-3295.
193. Tandem use of cobalt-mediated reactions to synthesize (+)-epoxydictymene, a diterpene containing a *trans*-fused 5-5 ring system / T.F. Jamison, S. Shambayati, W.E. Crowe, S.L. Schreiber – DOI: 10.1021/JA970022U // J. Am. Chem. Soc. – 1997. – V. 119. – № 19. – P. 4353-4363.
194. Fernandes, R.A. Diastereoselective allylation in the divergent total syntheses of Guaianolides (+)-Ligustrin and (+)-Grosheimin and the Formal Synthesis of (-)-Eupalinilide E / R.A. Fernandes, G. V. Ramakrishna – DOI: 10.1021/ACS.JOC.2C02094 // J. Org. Chem. – 2024. – P. 89. – № 2. – P. 815-824.
195. Campian, M. Bioactive carbocyclic nucleoside analogues - syntheses and properties of Entecavir / M. Campian, M. Putala, R. Sebesta – DOI: 10.2174/1385272819666140929200719 // Curr. Org. Chem. – 2014. – V. 18. – № 22. – P. 2808-2832.
196. Brady, W.T. A versatile new synthesis of Pyrethroid acids / W.T. Brady, S.J. Norton, J. Ko – DOI: 10.1055/s-1983-30600 // Synthesis. – 1983. – № 12. – P. 1002-1005.
197. Biological activity of α -Thujaplicin, the minor component of *Thujopsis dolabrata* SIEB. et ZUCC. var. *hondai* MAKINO / Y. Morita, E. Matsumura, H. Tsujibo [et al.] – DOI: 10.1248/BPB.24.607 // Biol. Pharm. Bull. – 2001. – V. 24. – № 6. – P. 607-611.
198. Grieco, P.A. Cyclopentenones. An efficient synthesis of *cis*-Jasmone / P.A. Grieco – DOI: 10.1021/JO00979A041 // J. Org. Chem. – 1972. – V. 37. – № 14. – P. 2363-2364.
199. Novel rearrangement of the adduct of 6,6-dimethylfulvene and dichloroketen / T. Asao, T. MacHiguchi, T. Kitamura, Y. Kitahara – DOI: 10.1039/C29700000089 // J. Chem. Soc., Chem. Commun. – 1970. – № 2. – P. 89-90.
200. Gadwood, R.C. Ring expansion of cyclobutanones to cyclopentanones via α -lithioalkyl aryl sulfoxides and selenoxides / R.C. Gadwood, I.M. Mallick, A.J. Dewinter – DOI: 10.1021/JO00381A013 // J. Org. Chem. – 1987. – V. 52. – № 5. – P. 774-782.

201. Roberts, S.M. The emergence of the cyclopentenone prostaglandins as important, biologically active compounds / S.M. Roberts, M.G. Santoro, E.S. Sickle – DOI: 10.1039/B110043M // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. – 2002. – V. 15. – № 15. – P. 1735-1742.
202. Лоза, В.В. Аддукты дихлоркетена с 1,3-циклопентадиенами в синтезе биоактивных циклопентаноидов / В.В. Лоза, З.Р. Валиуллина, М.С. Мифтахов // Изв. АН. Сер. Хим. – 2021 – № 1. – С. 1-31.
203. Tănase, C. Lactones in the Synthesis of prostaglandins and prostaglandin analogs / C. Tănase, L. Pintilie, R.E. Tănase – DOI: 10.3390/IJMS22041572 // Int. J. Mol. Sci. – 2021. – V. 22. – № 4. – P. 1572-1612.
204. Eckelbarger, J.D. Strain-release rearrangement of *N*-vinyl-2-arylaziridines. Total synthesis of the anti-leukemia alkaloid (–)-deoxyharringtonine / J.D. Eckelbarger, J.T. Wilmot, D.Y. Gin – DOI: 10.1021/JA063304F // J. Am. Chem. Soc. – 2006. – V. 128. – № 32. – P. 10370-10371.
205. Toueg, J. bcp Dramatic solvent effect on the diastereoselectivity of Michael addition: Study toward the synthesis of the ABC ring system of hexacyclinic acid / J. Toueg, J. Prunet – DOI: 10.1021/OL702566C // Org. Lett. – 2008. – T. 10. – № 1. – С. 45-48.
206. Enantioselective synthesis through microbial oxidation of arenes.¹ 1. Efficient preparation of terpene and prostanoid synthons / T. Hudlicky, H. Luna, G. Barbieri, L.D. Kwart – DOI: 10.1021/JA00222A035 // J. Am. Chem. Soc. – 1988. – V. 110. – № 14. – P. 4735-4741.
207. Preparation of neplanocin-A from D-ribose and by a chemoenzymic method / J.M. Hill, E.J. Hutchinson, D.M. Le Grand [et al.] – DOI: 10.1039/P19940001483 // J. Chem. Soc., Perkin Trans 1. – 1994. – № 11. – P. 1483-1487.
208. Bélanger, P. Carbocycles from carbohydrates: a simple route to an enantiomerically pure prostaglandin intermediate / P. Bélanger, P. Prasit – DOI: 10.1016/S0040-4039(00)80802-3 // Tetrahedron Lett. – 1988. – V. 29. – № 43. – P. 5521-5524.

209. Paquette, L.A. Evaluation of D-Ribose as an enantiopure block for construction of the C-Ring of Taxol and its congeners / L.A. Paquette, S. Bailey – DOI: 10.1021/JO00129A026 // J. Org. Chem. – 1995. – V. 60. – № 24. – P. 7849-7856.
210. Synthesis of 1,2,3-tri-*O*-acetyl-5-deoxy-D-ribofuranose from D-ribose / P. Sairam, R. Puranik, B. Sreenivasa Rao [et al.] – DOI: 10.1016/S0008-6215(02)00464-0 // Carbohydr. Res. – 2003. – V. 338. – № 4. – P. 303-306.
211. Региоселективная межмолекулярная циклизация метил-(*E*)-3-[(4*S*,5*S*)-5-ацетил-2,2-диметил-1,3-диоксолан-4-ил]-2-пропеноата / З.Р. Валиуллина, Н.А. Иванова, А.Н. Лобов, М.С. Мифтахов – DOI: 10.31857/S0514749220110166// Журн. орг. химии. – 2020. – Т. 56. – № 11. – С. 1798-1803.
212. О реакции метил-4-метилен-2,3-*O*-изопропилиден- β -D-рибофуранозиды с *N*-бромсукцинимидом в водном тетрагидрофуране / Н.А. Иванова, З.Р. Валиуллина, О.В. Шитикова, М.С. Мифтахов // Журн. орг. химии. – 2007. – Т. 43. – № 5. – С. 745-749.
213. Synthesis of (4*S*,5*S*)-4,5-*O*-isopropylidene-cyclopent-2-ene-1-one via the intramolecular Reformatsky reaction / N.A. Ivanova, Z.R. Valiullina, N.P. Akhmetdinova, M.S. Miftakhov – DOI: 10.1016/J.TETLET.2008.08.017 // Tetrahedron Lett. – 2008. – V. 49. – № 43. – P. 6179-6181.
214. Синтез аддукта Дильса-Альдера (4*S*,5*S*)-4,5-*O*-изопропилиденциклопент-2-ен-1-она с изопреном. Вицинально замещенные оксигенированные циклопентановые блоки / Н.А. Иванова, Н.П. Ахметдинова, З.Р. Валиуллина, М.С. Мифтахов // Журн. орг. химии. – 2009. – Т. 45. – № 11. – С. 1724-1726.
215. Патент 2400478. Российская Федерация, МПК C07D 317/44. Способ получения (4*S*,5*S*)-4,5-*O*-изопропилиденциклопент-2-ен-1-она: № 2009106502/04: заявл. 24.02.2009; опубл. 27.09.2010 / Н.А. Иванова, З.Р. Валиуллина, Н.П. Ахметдинова, М.С. Мифтахов. – 8 С.
216. Ghosh, A.K. Total synthesis of (+)-Sinefungin / A.K. Ghosh, W. Liu – DOI: 10.1021/JO960670G // J. Org. Chem. – 1996. – V. 61. – № 18. – P. 6175-6182.
217. Установление возможности образования внутримолекулярных водородных связей в изопропилиден-D-рибофуранозиды и их 5-(4)-гидроксипроизводных

методом ЯМР ^1H / О.В. Шитикова, Н.А. Иванова, З.Р. Валиуллина [и др.] // Журн. орг. химии. – 2007. – Т. 43. – № 6. – С. 817-821.

218. Selective Cleavage of 2,3-*o*-isopropylidene group: a case of anchimeric assistance from *o*-Glycoside / R.D. Wakharkar, M.B. Sahasrabudhe, H.B. Borate, M.K. Gurjar – DOI: 10.1055/S-2004-829128 // Synthesis. – 2004. – № 11. – P. 1830-1834.

219. A simple and facile chemo- and regioselective deprotection of acetonides using silica supported sodium hydrogen sulfate as a heterogeneous catalyst / G. Mahender, R. Ramu, C. Ramesh, B. Das – DOI: 10.1246/CL.2003.734 // Chem. Lett. – 2003. – V. 32. – № 8. – P. 734-735.

220. Swamy, N.R. A mild and efficient method for chemoselective deprotection of acetonides by bismuth(III) trichloride / N.R. Swamy, Y. Venkateswarlu – DOI: 10.1016/S0040-4039(02)01809-9 // Tetrahedron Lett. – 2002. – V. 43. – № 42. – P. 7549-7552.

221. Malla Reddy, S. A mild and efficient method for the chemoselective deprotection of acetonides with lanthanum(III) nitrate hexahydrate / S. Malla Reddy, Y. Venkat Reddy, Y. Venkateswarlu – DOI: 10.1016/J.TETLET.2005.08.081 // Tetrahedron Lett. – 2005. – V. 46. – № 43. – P. 7439-7441.

222. First enantioselective total synthesis of (8*S*,12*R*,15*S*)-prostaglandin J₂ / G. Zanoni, A. Porta, Q. de Toma [et al.] – DOI: 10.1021/JO034502H // J. Org. Chem. – 2003. – V. 68. – № 16. – P. 6437-6439.

223. Fu, Y. Upregulation of interleukin-8 expression by prostaglandin D₂ metabolite 15-deoxy- $\Delta^{12,14}$ prostaglandin J₂ (15d-PGJ₂) in human THP-1 macrophages / Y. Fu, N. Luo, M.F. Lopes-Virella – DOI: 10.1016/S0021-9150(01)00541-X // Atherosclerosis. – 2002. – V. 160. – № 1. – P. 11-20.

224. Homem de Bittencourt, P.I. Antiproliferative prostaglandins and the MRP/GS-X pump role in cancer immunosuppression and insight into new strategies in cancer gene therapy / P.I. Homem de Bittencourt, R. Curi – DOI: 10.1016/S0006-2952(01)00738-9 // Biochem. pharmacol. – 2001. – V. 62. – № 7. – P. 811-819.

225. О катализируемых кислотами реакциях ацетонирования D-рибозы / З.Р. Валиуллина, Н.А. Иванова, Г.А. Шавалеева [и др.] – DOI:

- 10.31857/S0514749223040043 // Журн. орг. химии. – 2023. – Т. 59. – № 4. – С. 454–465.
226. Synthesis of highly functionalized piperidines via a tandem retro-Michael-[2 + 3]-cycloaddition / E. V. Carstensen, H.I. Duynstee, G.A. Van Der Marel [et al.] – DOI: 10.1081/CAR-120021703 // J. Carbohydr. Chem. – 2003. – V. 22. – № 3-4. – P. 241-252.
227. Хиральные блоки для простаноидов топологии 7-оксабицикло[2.2.1]гептана / З.Р. Валиуллина, Н.А. Иванова, О.В. Шитикова, М.С. Мифтахов – DOI: 10.1134/S0514749219080111 // Журн. орг. химии. – 2019. – Т. 55. – № 8. – С. 1223-1228.
228. Неожиданное превращение метил-3,6-ангидро-2,7-дидезокси-7-иод-4,5-О-изопропилиден-D-алло-гептоната при дегидроиодировании 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-еном / Н.А. Иванова, З.Р. Валиуллина, О.В. Шитикова, М.С. Мифтахов // Изв. АН. Сер. Хим. – 2005. – № 11. – С. 6-9.
229. Иницируемые основаниями необычные превращения метил-(1*S*,2*S*,3*R*,4*R*)-2,3-изопропилидендиокси-5-иодметил-2-тетрагидрофурилацетата / Н.А. Иванова, З.Р. Валиуллина, О.В. Шитикова, М.С. Мифтахов // Журн. орг. химии. – 2006. – Т. 42. – № 11. – С. 1713-1717.
230. Freiría, M. Formal enantioselective synthesis of (–)-Carbovir and (–)-Abacavir: an application of the rhodium(I)-catalysed tandem hydrosilylation-intramolecular aldol reaction / M. Freiría, A.J. Whitehead, W.B. Motherwell – DOI: 10.1055/S-2005-918423 // Synthesis. – 2005. – № 18. – P. 3079-3084.
231. Bicyclo[3.1.0]hexanes from sugar-derived diazo compounds and iodonium ylides. Diastereocontrol and synthetic applications / J.K. Gallos, T. V. Koftis, Z.S. Massen [et al.] – DOI: 10.1016/S0040-4020(02)01002-5 // Tetrahedron. – 2002. – V. 58. – № 40. – P. 8043-8053.
232. Baldwin, J.E. Rules for ring closure / J.E. Baldwin – DOI: 10.1039/C39760000734 // J. Chem. Soc., Chem. Commun. – 1976. – № 18. – P. 734-736.

233. Highly stereoselective synthesis of carbocycles via a radical addition reaction using 2,2'-azobis(2,4-dimethyl-4-methoxyvaleronitrile) [V-70L] / M. Matsugi, K. Gotanda, C. Ohira [et al.] – DOI: 10.1021/JO990777E // J. Org. Chem. – 1999. – V. 64. – № 18. – P. 6928-6930.
234. Синтез (2*S*,3*S*,4*S*)-2,3-*O*-изопропилиден-4-(метоксикарбонилметил)-циклопентан-1-она / Н.А. Иванова, З.Р. Валиуллина, О.В. Шитикова [и др.] // Журн. орг. химии. – 2008. – Т. 44. – № 3. – С. 343-347.
235. Wilcox, C.S. New syntheses of carbocycles from carbohydrates. Cyclization of radicals derived from unsaturated halo sugars / C.S. Wilcox, L.M. Thomasco – DOI: 10.1021/JO00204A029 // J. Org. Chem. – 1985. – V. 50. – № 4. – P. 546-547.
236. T. Brady, W. Synthetic applications involving halogenated ketenes / W. T. Brady – DOI: 10.1016/S0040-4020(01)98908-2 // Tetrahedron. – 1981. – V. 37. – № 17. – P. 2949-2966.
237. Прямая конверсия (\pm)-4-(1-метилэтилиден)-7,7-дихлорбицикло[3.2.0]гепт-2-ен-6-она в дехлорированный γ -лактон / З.Р. Валиуллина, К.С. Кислицина, Н.П. Ахметдинова [и др.] // Журн. орг. химии. – 2010. – Т. 46. – № 4. – С. 611-612.
238. Синтезы и окислительные превращения 6-(1-метилэтилиден)-3,3а,6,6а-тетрагидро-2*H*-циклопента[*b*]фуран-2-она и его предшественников / З.Р. Валиуллина, Н.П. Ахметдинова, Н.А. Иванова [и др.] // Журн. орг. химии. – 2011. – Т. 47. – № 2. – С. 196-203.
239. Синтез энантиомерных (+)- и (-)-6-(1-метилэтилиден)-3,3а,6,6а-тетрагидро-2*H*-циклопента[*b*]фуран-1-онов / Н.А. Иванова, В.А. Ахметьянова, Н.П. Ахметдинова [и др.] // Журн. орг. химии. – 2014. – Т. 50. – № 6. – С. 828-832.
240. 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 – DOI: 10.1016/J.TETASY.2008.04.001 // Tetrahedron: Asymmetry. – 2008. – V. 19. – № 9. – P. 1094-1099.
241. Хиральные блоки для синтеза циклопентаноидов из [2+2]-циклоаддукта дихлоркетена и диметилфульвена / Н.А. Иванова, Н.П. Ахметдинова, З.Р. Валиуллина [и др.] // Журн. орг. химии. – 2012. – Т. 48. – № 3. – С. 442-449.

242. Простаноиды. Использование продуктов озонлиза циклических олефинов и диенов в синтезе синтонов для простагландинов / Г.А. Толстикова, В.Н. Одинокова, М.С. Мифтахова [и др.] // Журн. орг. химии. – 1982. – Т. 18. – № 4. – С. 721-727.
243. Озонолиз алкенов и изучение реакций полифункциональных соединений. XVII. Селективный озонолиз циклических олигомеров и сополимеров 1,3-диенов, содержащих двойные связи различной конфигурации и степени замещения. / В.Н. Одинокова, Р.С. Бакеева, Р.И. Галеева [и др.] // Журн. орг. химии. – 1979. – Т. 15. – № 10. – С. 2017-2024.
244. Одинокова, В.Н. Озонолиз – современный метод в химии олефинов / В.Н. Одинокова, Г.А. Толстикова // Успехи химии. – 1981. – Т. 50. – № 7. – Р. 1207-1251.
245. Необычное превращение 4-(1-метилэтилиден)-7,7-дихлорбицикло[3.2.0]гепт-2-ен-6-она в реакции с озоном / З.Р. Валиуллина, Н.П. Ахметдинова, Н.А. Иванова, М.С. Мифтахова // Журн. орг. химии. – 2009. – Т. 45. – № 11. – С. 1730.
246. Реакция (\pm) -7,7-дихлор-4-(1-метилэтилиден)-бицикло[3.2.0]гепт-2-ен-6-она с озоном / З.Р. Валиуллина, Ахметдинова, Н.А. Иванова, А.А. [и др.] // Журн. орг. химии. – 2010. – Т. 46. – № 7. – С. 1016-1018.
247. Циклопентеноновые блоки для 15-дезоксид- $\Delta^{12,14}$ -простагландина J₂ / З.Р. Валиуллина, Н.П. Ахметдинова, Н.А. Иванова [и др.] // Журн. орг. химии. – 2011. – Т. 47. – № 2. – С. 192-195.
248. Acharya, H.P. Total synthesis of Δ^{12} -PGJ₂, 15-deoxy- $\Delta^{12,14}$ -PGJ₂, and related compounds / H.P. Acharya, Y. Kobayashi – DOI: 10.1016/J.TETLET.2003.11.143 // Tetrahedron Lett. – 2004. – V. 45. – № 6. – P. 1199-1202.
249. Valiullina Z.R. Reaction of derivatives of the [2+2]-cycloadduct of dichloroketene and dimethylfulvene with ozone / Z.R. Valiullina, N.A. Ivanova, M.S. Miftakhov – DOI: 10.1134/S1070428024020180 // Russ. J. Org. Chem. – 2024. – V. 60. – № 2. – P. 349–352.

250. Johansen, S.K. A Study on the allylic substitution of (1*R*,5*R*,8*R*)- and (1*R*,5*R*,8*S*)-8-hydroxy-2-oxabicyclo[3.3.0]oct-6-en-3-one derivatives – preparation of (1*S*,2*R*,3*R*)-9-[2-hydroxy-3-(2-hydroxyethyl)cyclopent-4-en-1-yl]-9*H*-adenine / S.K. Johansen, I. Lundt – DOI: 10.1002/1099-0690(200103)2001:6<1129::AID-EJOC1129>3.0.CO;2-T // Eur. J. Org. Chem. – 2001. – № 6. – P. 1129-1136.
251. Flexible access to monoterpenoid indole alkaloids using a cyclopentanoid chiral building block / M. Hayashi, K. Motosawa, A. Satoh [et al.] – DOI: 10.3987/COM-08-S(F)120 // Heterocycles. – 2009. – V. 77. – № 2. – P. 855-863.
252. Bøjstrup, M. Aminocyclopentanols as sugar mimics. Synthesis from unsaturated bicyclic lactones by Overman rearrangement / M. Bøjstrup, M. Fanefjord, I. Lundt – DOI: 10.1039/B710232A // Org. Biomol. Chem. – 2007. – V. 5. – № 19. – P. 3164-3171.
253. Ernst, M. A new synthesis route to enantiomerically pure Jasmonoids / M. Ernst, G. Helmchen – DOI: 10.1002/1521-3773(20021104)41:21<4054::AID-ANIE4054>3.0.CO;2-K // Angew. Chem. Int. Ed. – 2002. – V. 41. – № 21. – P. 4054-4056.
254. Total synthesis of (*R*)-sarkomycin via asymmetric rhodium-catalyzed conjugate addition / J. Westmeier, S. Kress, C. Pfaff, P. Von Zezschwitz – DOI: 10.1021/JO4016979 // J. Org. Chem. – 2013. – V. 78. – № 21. – P. 10718-10723.
255. Cycloadditions of dichloroketene to olefins and dienes / L. Ghosez, R. Montaigne, A. Roussel [et al.] – DOI: 10.1016/S0040-4020(01)90730-6 // Tetrahedron. – 1971. – V. 27. – № 3. – P. 615-633.
256. Гимазетдинов, А.М. Об особенностях катализируемых реакций гидратации 2-(дихлор)-*N*-[(1*R*)-1-фенилэтил]-циклопент-3-ен-1-карбоксамидов / А.М. Гимазетдинов, М.С. Мифтахов // Журн. орг. химии. – 2009. – V. 45. – № 5. – С. 712-715.
257. Ti(III)-promoted radical cyclization of epoxy enones. Total synthesis of (+)-Paeonisuffrone / M. Martín-Rodríguez, R. Galán-Fernández, A. Marcos-Escribano, F.A. Bermejo – DOI: 10.1021/JO8026033 // J. Org. Chem. – 2009. – V. 74. – № 4. – P. 1798-1801.

258. Zhao, Y. An unprecedented method for the generation of *tert*-butylperoxy radical using DIB/TBHP protocol: Solvent effect and application on allylic oxidation / Y. Zhao, Y.Y. Yeung – DOI: 10.1021/OL100603Q // *Organic Lett.* – 2010. – V. 12. – № 9. – P. 2128-2131.
259. Вицинально дизамещенные циклопентены и циклопентеноны из (\pm)-7,7-дихлорбицикло[3.2.0]гепт-2-ен-6-она / В.А. Ахметьянова, Н.А. Иванова, З.Р. Валиуллина, М.С. Мифтахов // *Журн. орг. химии.* – 2015. – Т. 51. – № 3. – С. 337-342.
260. Corey, E.J. A total synthesis of prostaglandin F_{2 α} (dl) from 2-oxabicyclo[3.3.0]oct-6-en-3-one / E.J. Corey, R. Noyori – DOI: 10.1016/S0040-4039(00)61816-6 // *Tetrahedron Lett.* – 1970. – V. 11. – № 4. – P. 311-313.
261. Bromohydrin reactions of Grieco's bicyclic lactone / R. Tello-Aburto, M.Y. Rios, D.C. Swenson, H.F. Olivo – DOI: 10.1016/J.TETLET.2008.09.081 // *Tetrahedron Lett.* – 2008. – V. 49. – № 48. – P. 6853-6855.
262. A new formal synthetic route to Entecavir / L. Liu, Y. Sun, J. Wang [et al.] – DOI: 10.1055/S-0037-1612215 // *Synlett.* – 2019. – V. 30. – № 6. – P. 748-752.
263. Castellanos, A. Current methods for asymmetric halogenation of olefins / A. Castellanos, S.P. Fletcher – DOI: 10.1002/CHEM.201100105 // *Chem. Eur. J.* – 2011. – V. 17. – № 21. – P. 5766-5776.
264. Robin, S. Electrophilic cyclization of unsaturated amides / S. Robin, G. Rousseau – DOI: 10.1016/S0040-4020(98)00698-X // *Tetrahedron.* – 1998. – V. 54. – № 45. – P. 13681-13736.
265. Corey, E.J. Total synthesis of a potent thromboxane A₂ antagonist / E.J. Corey, S. Wei-guo – DOI: 10.1016/S0040-4039(00)97481-1 // *Tetrahedron Lett.* – 1990. – V. 31. – № 27. – P. 3833-3836.
266. Partridge, J.J. Asymmetric synthesis of prostaglandin intermediates / J.J. Partridge, N.K. Chadha, M.R. Uskoković – DOI: 10.1021/JA00802A053 // *J. Am. Chem. Soc.* – 1973. – V. 95. – № 21. – P. 7171-7172.
267. Mizuno, A. New methods and reagents in organic synthesis. 15.¹⁾ Epoxidation of olefins with diethyl phosphorocyanidate (DEPC) and hydrogen peroxide / A. Mizuno,

- Y. Hamada, T. Shioiri – DOI: 10.1248/CPB.29.1774 // Chem. Pharm. Bull. – 1981. – V. 29. – № 6. – P. 1774-1776.
268. (1*aR*,2*aS*,5*aS*,5*bS*)-Perhydro-4*H*-oxireno[3,4]cyclopenta-[1,2-*b*]furan-4-one / C. Peifer, M. Tschertsche, D. Schollmeyer, S. Laufer – DOI: 10.1107/S160053680700743X // Acta Crystallogr. E: Crystallogr. Commun. – 2007. – V. 63. – № 3. – P. o1359-o1360.
269. Ferrier, R.J. A general route to optically pure prostaglandins from a D-glucose derivative / R.J. Ferrier, P. Prasit – DOI: 10.1039/C39810000983 // J. Chem. Soc., Chem. Commun. – 1981. – № 19. – P. 983-985.
270. Tandem transformations of cyclopentene α,α -dichlorocarboxamides into epoxy lactones induced by a γ -hydroxyl group; a short synthesis of the Corey epoxy lactone and its enantiomer / Z.R. Valiullina, V.A. Akhmetyanova, N.A. Ivanova, M.S. Miftakhov – DOI: 10.1016/J.TETLET.2015.10.106 // Tetrahedron Lett. – 2015. – V. 56. – № 49. – P. 6904-6907.
271. Галогениминолактонизация циклопентеновых α,α -дихлоркарбоксамидов. Тандемная перегруппировка иминолактонов в эпоксилактоны / З.Р. Валиуллина, В.А. Ахметьянова, Н.А. Иванова [и др.] // Журн. орг. химии. – 2015. – Т. 51. – № 11. – С. 1558-1564.
272. Jatrophone diterpenes: preparation of the western fragment of Pl-3 / C. Lentsch, R. Fürst, J. Mulzer, U. Rinner – DOI: 10.1002/EJOC.201301616 // Eur. J. Org. Chem. – 2014. – V. 2014. – № 5. – P. 919-923.
273. Corey, E.J. A simplified synthesis of (+)-brefeldin A / E.J. Corey, P. Carpino – DOI: 10.1016/S0040-4039(00)97297-6 // Tetrahedron Lett. – 1990. – V. 31. – № 52. – P. 7555-7558.
274. Ríos, M.Y. The Meinwald reaction of alkyl propionates. Synthesis of the C1–C9 fragment of aurisides / M.Y. Ríos, F. Velázquez, H.F. Olivo – DOI: 10.1016/S0040-4020(03)01064-0 // Tetrahedron. – 2003. – V. 59. – № 34. – P. 6531-6537.
275. Design of HIV-1 protease inhibitors with C3-substituted hexahydrocyclopentafuranyl urethanes as P2-ligands: synthesis, biological evaluation, and protein-ligand X-ray crystal structure / A.K. Ghosh, B.D. Chapsal, G.L. Parham [et

al.] – DOI: 10.1021/JM200649P // J. Med. Chem. – 2011. – V. 54. – № 16. – P. 5890-5901.

276. Ghosh, A.K. Enantioselective synthesis of cyclopentyltetrahydrofuran (Cp-THF), an important high-affinity P2-ligand for HIV-1 protease inhibitors / A.K. Ghosh, J. Takayama – DOI: 10.1016/J.TETLET.2008.03.116 // Tetrahedron Lett. – 2008. – V. 49. – № 21. – P. 3409-3412.

277. The first stereospecific synthesis of (+)-(1*R*,2*S*,4*R*)-4-amino-2-hydroxy-1-cyclopentanemethanol and (+)-carbocyclic thymidine. / L. Ötvös, J. Béres, G. Sági [et al.] – DOI: 10.1016/S0040-4039(01)91379-6 // Tetrahedron Lett. – 1987. – V. 28. – № 50. – P. 6381-6384.

278. Corey, E.J. A New Stereocontrolled synthesis of prostaglandins via prostaglandin A₂ / E.J. Corey, G. Moinet – DOI: 10.1021/JA00801A053 // J. Am. Chem. Soc. – 1973. – V. 95. – № 20. – P. 6832-6833.

279. 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 – DOI: 10.1055/S-1999-2956 // Synlett. – 1999. – № 11. – P. 1754-1756.

280. 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 – DOI: 10.1055/S-1996-5437 // Synlett. – 1996. – № 4. – P. 319-320.

281. 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 – DOI: 10.1016/S0957-4166(03)00083-1 // Tetrahedron: Asymmetry. – 2003. – V. 14. – № 7. – P. 925-928.

282. Access to a key building block for the prostaglandin family via stereocontrolled organocatalytic Baeyer–Villiger oxidation / K. Zhu, S. Hu, M. Liu [et al.] – DOI: 10.1002/anie.201902371 // Angew. Chem. Int. Ed. – 2019. – V. 58. – № 29. – P. 9923-9927.

283. Manipulating the stereoselectivity of the thermostable Baeyer–Villiger monooxygenase TmCHMO by directed evolution / G. Li, M.J.L.J. Fürst, H.R. Mansouri [et al.] – DOI: 10.1039/C7OB02692G // *Org. Biomol. Chem.* – 2017. – V. 15. – № 46. – P. 9824-9829.
284. Entecavir treatment of hepatitis B virus-infected patients with severe renal impairment and those on hemodialysis / K. Suzuki, G. Suda, Y. Yamamoto [et al.] – DOI: 10.1111/HEPR.13399 // *Hepatol. Res.* – 2019. – V. 49. – № 11. – P. 1294-1304.
285. Chronic Hepatitis B Infection: A Review / L.S.Y. Tang, E. Covert, E. Wilson, S. Kottitilil – DOI: 10.1001/JAMA.2018.3795 // *JAMA.* – 2018. – V. 319. – № 17. – P. 1802-1813.
286. Total synthesis of entecavir / J. Velasco, X. Ariza, L. Badía [et al.] – DOI: 10.1021/JO400607V // *J. Org. Chem.* – 2013. – V. 78. – № 11. – P. 5482-5491.
287. Stereoselective synthesis of anti-hepatitis B drug, Entecavir, through regio- and stereoselective epoxide cleavage / Y.E. Hyun, H.R. Kim, Y. Choi, L.S. Jeong – DOI: 10.1002/AJOC.201700032 // *Asian J. Org. Chem.* – 2017. – V. 6. – № 9. – P. 1213-1218.
288. A new scalable synthesis of Entecavir / E.G. Gioti, T. V. Koftis, E. Neokosmidis [et al.] – DOI: 10.1016/J.TET.2017.12.034 // *Tetrahedron.* – 2018. – V. 74. – № 4. – P. 519-527.
289. Total synthesis of Entecavir: a Robust route for pilot production / H. Xu, F. Wang, W. Xue [et al.] – DOI: 10.1021/ACS.OPRD.8B00007 // *Org. Process Res. Dev.* – 2018. – V. 22. – № 3. – P. 377-384.
290. 7- α -Формилокси-8 β -формилоксиметилен-*цис*-2-оксабицикло[3.3.0.]октан-3-он как полезный синтон для простагландинов / Н.С. Востриков, Р.Р. Ахметвалеев, Г.А. Толстикова [и др.] // *Журн. орг. химии.* – 1984. – Т. 20. – №1 – С. 221-222.
291. A short synthesis of the carbocyclic core of Entecavir from Corey lactone / Z.R. Valiullina, V.A. Akhmet'Yanova, N.S. Vostrikov, M.S. Miftakhov – DOI: 10.1016/J.MENCOM.2016.01.004 // *Mendeleev Commun.* – 2016. – V. 26. – № 1. – P. 9-10.

292. Synthesis of racemic Entecavir / N.S. Vostrikov, I.F. Lobko, Z.R. Valiullina, M.S. Miftakhov – DOI: 10.1016/J.MENCOM.2017.01.002 // Mendeleev Commun. – 2017. – V. 27. – № 1. – P. 12-13.
293. Valiullina, Z.R. Synthesis of (\pm)-Entecavir / Z.R. Valiullina, N.A. Ivanova, M.S. Miftakhov – DOI: 10.1134/S1070428024030060 // Russ. J. Org. Chem. – 2024. – V. 60. – № 3. – C. 410–414.
294. Nicolau, D.P. Carbapenems: a potent class of antibiotics / D.P. Nicolau – DOI: 10.1517/14656566.9.1.23 // Expert Opin. Pharmacother. – 2008. – V. 9. – № 1. – P. 23-37.
295. Recent updates of carbapenem antibiotics / M.I. El-Gamal, I. Brahim, N. Hisham [et al.] – DOI: 10.1016/J.EJMECH.2017.03.022 // Eur. J. Med. Chem. – 2017. – V. 131. – P. 185-195.
296. Synthesis of carbapenems containing peptidoglycan mimetics and inhibition of the cross-linking activity of a transpeptidase of L,D specificity / S. Saidjalolov, Z. Edoov, M. Fonvielle [et al.] – DOI: 10.1002/CHEM.202004831 // Chem. Eur. J. – 2021. – V. 27. – № 10. – P. 3542-3551.
297. Medicinal chemistry of β -lactam antibiotics / S.A. Testero, L.I. Llarrull, J.F. Fisher, S. Mobashery – DOI: 10.1002/0471266949.BMC226.PUB2 // Burger's Med. Chem. Drug Discov. – 2021. – P. 1-188.
298. Structure and absolute configuration of Thienamycin / G. Albers-Schönberg, B.H. Arison, O.D. Hensens [et al.] – DOI: 10.1021/JA00488A038 // J. Am. Chem. Soc. – 1978. – V. 100. – № 20. – P. 6491-6499.
299. Novel synthetic route of a pivotal intermediate for the synthesis of 1 β -methyl carbapenem antibiotics / Y. Yu, W.C. Zhou, J. Zhang [et al.] – DOI: 10.1021/OP0600714 // Org. Process Res. Dev. – 2006. – V. 10. – № 4. – P. 829-832.
300. Kastrinsky, D.B. Synthesis of labeled meropenem for the analysis of *M. tuberculosis* transpeptidases / D.B. Kastrinsky, C.E. Barry – DOI: 10.1016/J.TETLET.2009.10.124 // Tetrahedron Lett. – 2010. – V. 51. – № 1. – P. 197-200.

301. Practical synthesis of the new carbapenem antibiotic ertapenem sodium / J.M. Williams, K.M.J. Brands, R.T. Skerlj [et al.] – DOI: 10.1021/JO0501442 // J. Org. Chem. – 2005. – V. 70. – № 19. – P. 7479-7487.
302. Synthetic Carbapenem antibiotics. I. 1- β -Methylcarbapenem / D.H. Shih, F. Baker, L. Cama, B.G. Christensen – DOI: 10.3987/S-1984-01-0029 // Heterocycles. – 1984. – V. 21. – № 1. – P. 29-40.
303. Berks, A.H. Preparations of two pivotal intermediates for the synthesis of 1- β -methyl carbapenem antibiotics / A.H. Berks – DOI: 10.1016/0040-4020(95)00842-X // Tetrahedron. – 1996. – V. 52. – № 2. – P. 331-375.
304. Rrasad, J.S. Acyclic stereochemical control using hexacarbonyldicobalt stabilized propargyl cation. A highly stereoselective route to 1 β -methylcarbapenem precursors. / J.S. Rrasad, L.S. Liebeskind – DOI: 10.1016/S0040-4039(00)95993-8 // Tetrahedron Lett. – 1987. – V. 28. – № 17. – P. 1857-1860.
305. Endo, M. 1- β -methylcarbapenem intermediates. Stereoselective synthesis of (3*S*,4*R*)-3-[(1*R*)-1-*tert*-butyldimethylsilyloxyethyl]-4-[(1*R*)-3-methoxycarbonyl-1-methyl-2-oxopropyl]azetidino-2-one and its related chemistry / M. Endo, R. Droghini – DOI: 10.1139/V88-226 // Can. J. Chem. – 1988. – V. 66. – № 6. – P. 1400-1404.
306. Tamotsu, F. Hydrogenolysis-isomerization-reduction of propargyl acetate, and regio- and stereoselective hydrogenation of dienyl ester for the synthesis of 1 β -methylcarbapenem precursor / F. Tamotsu, H. Ryuuichirou, S. Makoto – DOI: 10.1246/CL.1995.1013 // Chem. Lett. – 1995. – V. 24. – № 11. – P. 1013-1014.
307. Галеева, А.М. Разработка новых подходов к азетидиноновым и пирролидиноновым блокам, синтез карбапенемов: дис. канд. хим. наук: 1.4.3 / Галеева Аделия Маратовна. – Уфа, 2022. – 174 с.
308. Бромметилакрилат, метилакрилат и глицин в синтезе функционализированных пирролидонов / Н.К. Селезнева, З.Р. Валиуллина, А.М. Галеева, М.С. Мифтахов – DOI: 10.1134/S0514749218110079 // Журн. орг. химии. – 2018. – Т. 54. – № 11. – С. 1653-1656.
309. Georg, G.I. Asymmetric Synthesis of (1'*R*,3*R*,4*R*)-4-acetoxy-3-(1'-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)ethyl)-2-azetidinone and other 3-(1'-hydroxyethyl)-2-

azetidinones from (*S*)-(+)-ethyl 3-hydroxybutanoate: formal total synthesis of (+)-thienamycin / G.I. Georg, J. Kant, H.S. Gill – DOI: 10.1021/JA00238A023 // J. Am. Chem. Soc. – 1987. – V. 109. – № 4. – P. 1129-1135.

310. Необычное протекание «енолят-иминной» конденсации при подходе к β -лактамам / З.Р. Валиуллина, Ф.А. Гималова, Л.В. Спирихин, М.С. Мифтахов // Журн. орг. химии. – 2017. – Т. 53. – № 5. – С. 772-773.

311. Intramolecular C-H amination reactions: exploitation of the Rh₂(II)-catalyzed decomposition of azidoacrylates / B.J. Stokes, H. Dong, B.E. Leslie [et al.] – DOI: 10.1021/JA072219K // J. Am. Chem. Soc. – 2007. – V. 129. – № 24. – P. 7500-7501.

312. Gaussian 09, Revision C.01, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2010. // M.J. Frisch, G.W. Trucks, Schlegel H.B.[et al.]

313. Bally, T. Quantum-chemical simulation of ¹H NMR spectra. 2. Comparison of DFT-based procedures for computing proton-proton coupling constants in organic molecules / T. Bally, P.R. Rablen – DOI: 10.1021/JO200513Q // J. Org. Chem. – 2011. – V. 76. – № 12. – P. 4818-4830.

314. Синтоны пирролидинового ряда для получения β -лактамов / З.Р. Валиуллина, А.Н. Лобов, Н.К. Селезнева, М.С. Мифтахов // Журн. орг. химии. – 2016. – Т. 52. – № 3. – С. 370-375.

315. Tato, F. A novel synthesis of 1-nosyl 3,3-dichloro- β -lactams and derivatives / F. Tato, V. Reboul, P. Metzner – DOI: 10.1021/jo8014193 // J. Org. Chem. – 2008. – V. 73. – № 19. – P. 7837–7840.

316. Petrik, V. Diastereoselective synthesis of *trans*-trifluoromethyl- β -lactams and α -alkyl- β -trifluoromethyl- β -amino esters / V. Petrik, G.V. Rösenthaller, D. Cahard – DOI: 10.1016/j.tet.2011.03.001 // Tetrahedron. – 2011. – V. 67. – № 18. – P. 3254–3259.

317. Asymmetric synthesis of β -lactams by Staudinger ketene-imine cycloaddition reaction / C. Palomo, J.M. Aizpurua, I. Ganboa, M. Oiarbide – DOI: 10.1002/(SICI)1099-0690(199912)1999:12<3223::AID-EJOC3223>3.0.CO;2-1 // Eur. J. Org. Chem. – 1999. – V. 12. – P. 3223-3235.

318. Xu, J. Synthesis of β -lactams with π electron-withdrawing substituents / J. Xu – DOI: 10.1016/j.tet.2012.04.007 // Tetrahedron. – 2012. – V. 68. – №. 52. – P. 10696–10747.
319. Синтез β -лактами и аномальные минорные соединения в промотируемой (*i*-Pr)₂NEt реакции производного метилового эфира *N*-хлорглицина с дихлорацетилхлоридом / З.Р. Валиуллина, А.М. Галеева, Н.К. Селезнева, М.С. Мифтахов – DOI: 10.7868/S0514749218100199 // Журн. орг. химии. – 2018. – Т. 54. – № 10. – С. 1546-1548.
320. Nahmany, M. Simple approach to β -lactam derivatives from *N*-acylimidazoles / M. Nahmany, A. Melman – DOI: 10.1021/JO0607010 // J. Org. Chem – 2006. – V. 71. – № 15. – P. 5804-5806.
321. Dabrowski, J. Imine-enamine tautomerism. VIII. The imine tautomer as an intermediate in the *cis-trans* isomerization of enamino-ketones / J. Dabrowski, J. Terpiński – DOI: 10.1016/S0040-4039(00)90071-6 // Tetrahedron Lett. – 1965. – V. 6. – № 19. – P. 1363-1367.
322. Asymmetric imine isomerisation in the enantioselective synthesis of chiral amines from prochiral ketones / J.G.H. Willems, J.G. de Vries, R.J.M. Nolte, B. Zwanenburg – DOI: 10.1016/0040-4039(95)00641-O // Tetrahedron Lett. – 1995. – V. 36. – № 22. – P. 3917-3920.
323. Функционализованные β -лактами на основе (*E*)-*N*-[(4-метоксифенил)метил]-1-(фуран-2-ил)метанимина и его инициируемая гидридом калия имин-иминная перегруппировка / З.Р. Валиуллина, Н.К. Селезнева, С.Л. Хурсан [и др.] // Журн. орг. химии. – 2016. – Т. 52. – № 7. – С. 958-963.
324. Base-determinant chemodivergent transformations of chiral 2,3-dibromopropanamide derivative / N.K. Selezneva, A.M. Galeeva, Z.R. Valiullina [et al.] – DOI: 10.1016/j.mencom.2020.05.017 // Mendeleev Commun. – 2020. – V. 30. – № 3. – P. 313-314.
325. Промотируемые *t*-BuOK реакции 2,3-дибром 2-метилпропанамидов / А.М. Галеева, З.Р. Валиуллина, Н.К. Селезнева, М.С. Мифтахов – DOI:

- 10.31857/S0514749221100128 // Журн. орган. химии. – 2021. – Т. 57. – № 10. – С. 1457-1465.
326. Singh, G.S. β -lactams in the new millennium. Part-I: monobactams and carbapenems / G.S. Singh – DOI: 10.2174/1389557043487501 // Mini-Rev. Med. Chem. – 2004. – V. 4. – I. 1. – P. 69-92.
327. Total synthesis of ezetimibe, a cholesterol absorption inhibitor / M. Śnieżek, S. Stecko, I. Panfil [et al.] – DOI: 10.1021/jo400807c // J. Org. Chem. – 2013. – V. 78. – № 14. – P. 7048-7057.
328. Novel synthesis of (3*R*,4*R*)-4-acetoxy-3-[1'(*R*)-*tert*-butyl-dimethylsilyloxyethyl]azetidin-2-one: a key intermediate for Penem and Carbapenem synthesis / S.K. Singh, G.B. Singh, V.K. Byri [et al.] – DOI 10.1080/00397910701651300 // Synth. Commun. – 2008. – V. 38. – №. 3. – P. 456-464.
329. Total synthesis of Taxol. 3. Formation of Taxol's ABC ring skeleton / K.C. Nicolaou, Z. Yang, J.-J. Liu [et al.] // J. Am. Chem. Soc. – 1995. – V. 117. – I. 2. – P. 645-652.
330. Synthesis and applications of 3-methylene-4-(trifluoromethyl)azetidin-2-ones as building blocks for the preparation of mono- and spirocyclic 4-CF₃- β -lactams / H.D. Thi, B. Danneels, T. Desmet [et al.] // Asian J. Org. Chem. – 2016. – V. 5. – №. 12. – P. 1480-1491.
331. Palladium-catalyzed oxidative carbonylation of *N*-allylamines for the synthesis of β -Lactams / W. Li, C. Liu, H. Zhang [et al.] // Angew. Chem. Int. Ed. – 2014. – V. 53. – №. 9. – P. 2443-2446.
332. Novel, densely functionalized 2-methylideneazetidines from nitrodienic building blocks / C. Tavani, L. Bianchi, G. Giorgi [et al.] // Eur. J. Org. Chem. – 2018. – V. 2018. – №. 1. – P. 126-136.
333. Belestskaya, I. P. The Heck reaction as a Sharpening Stone of palladium catalysis / I.P. Belestskaya, A.V. Cheprakov // Chem. Rev. – 2000. – V. 100. – №. 8. – P. 3009-3066.

334. Kishi, Y. Applications of Ni(II)/Cr(II)-mediated coupling reactions to natural products syntheses / Y. Kishi // *Pure Appl. Chem.* – 1992. – V. 64. – № 3. – P. 343-350.
335. Yasuyuki, S. Stereospecific Synthesis of D-Isothreonine from L-Threonine / S. Yasuyuki, W. Michinori, I. Nobuo – DOI: 10.1246/BCSJ.52.949 // *Bull. Chem. Soc. Jpn.* – 2006. – V. 52. – № 3. – P. 949-950.
336. Laurent, M. Synthesis of (1'*R*,3*S*,4*S*)-3-[1'-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)ethyl]-4-(cyclopropylcarbonyloxy)azetid-2-one / M. Laurent, M. Cérésiat, J. Marchand-Brynaert – DOI: 10.1002/EJOC.200600235 // *Eur. J. Org. Chem* – 2006. – V. 2006. – № 16. – P. 3755-3766.
337. Novel azetidiones for carbapenems and fragmentation in the allylamine precursor analogue / N.K. Selezneva, Z.R. Valiullina, L.S. Khasanova [et al.] // *Mendeleev Commun.* – 2018. – V. 28. – № 2. – P. 131-132.
338. Синтез (3*S*,4*S*)-4-ацетил-3-(1*R*)-1-гидроксиэтил-1-(4-метоксифенил)-азетидин-2-она / Н.К. Селезнева, А.М. Галеева, З.Р. Валиуллина, М.С. Мифтахов – DOI: 10.31857/S0514749223010111 // *Журн. орг. химии.* – 2023. – Т. 59. – № 1. – С. 128–132.
339. Koch, T. Synthesis of macrocyclic *N*-unsubstituted imides / T. Koch, M. Hesse – DOI: 10.1055/S-1992-26265 // *Synthesis.* – 1992. – № 10. – P. 931-932.
340. Asymmetric syntheses of 3,4-*syn*- and 3,4-*anti*-3-substituted-4-aminopiperidin-2-ones: application to the asymmetric synthesis of (+)-(3*S*,4*R*)-cisapride / S.G. Davies, R. Huckvale, J.A. Lee [et al.] – DOI: 10.1016/J.TET.2011.12.084 // *Tetrahedron.* – 2012. – V. 68. – № 15. – P. 3263-3275.
341. Kajihara, K. A method for cleaving an allyl protecting group at the amide nitrogen of peptides by one-pot olefin isomerization-oxidation / K. Kajihara, M. Arisawa, S. Shuto – DOI: 10.1021/JO801915C // *J. Org. Chem.* – 2008. – Т. 73. – № 23. – С. 9494-9496.
342. 2-Arylallyl as a new protecting group for amines, amides and alcohols / J. Barluenga, F.J. Fañanás, R. Sanz [et al.] – DOI: 10.1039/B414966A // *Chem. Commun.* – 2005. – № 7. – P. 933-935.

343. Низкотемпературные реакции хлорангидрида α -бромпропионовой кислоты с литийпроизводным этилацетата и диметилмалонатом натрия / З.Р. Валиуллина, Л.С. Хасанова, А.М. Галеева [и др.] – DOI: 10.1134/S0514749219110144 // Журн. орг. химии. – 2019. – Т. 55. – № 11. – С. 1762-1767.
344. 2-Substituted 2,3-dihydro-4*H*-1,3-benzoxazin-4-ones: a novel auxiliaries for stereoselective synthesis of 1- β -methylcarbapenems / K. Kondo, M. Seki, T. Kuroda [et al.] – DOI: 10.1021/jo00110a001 // J. Org. Chem. – 1997. – V. 62. – №. 9. – P. 2877-2884.
345. A novel method for the alkoxylation of azetidins at the 4-position / Y. Kita, N. Shibata, N. Yoshida, T. Tohjo – DOI: 10.1248/cpb.40.1044 // Chem. Pharm. Bull. – 1992. – V. 40. – №. 4. – P. 1044-1046.
346. Валиуллина, З.Р. Дециклизация β -лактам в реакции Реформатского (3*R*,4*R*)-3-((1*R*)-1-{[*трет*-бутил(диметил)силил]окси}этил)азетидин-2-она с этил-4-бром-3-оксопентаноатом / З.Р. Валиуллина, А.М. Галеева, М.С. Мифтахов – DOI: 10.31857/S0514749221090111 // Журн. орг. химии. – 2021. – Т. 57. – №. 9. – С. 1322-1328.
347. A simple and highly diastereoselective synthesis of a 1- β -methylcarbapenem key intermediate by deallyloxycarbonylation using palladium complexes / T. Murayama, A. Yoshida, T. Kobayashi, T. Miura – DOI: 10.1016/0040-4039(94)85196-4 // Tetrahedron Lett. – 1994. – V. 35 – №. 15. – P. 2271-2274.
348. Stereoselective cyanation of 4-formyl and 4-imino- β -lactams: application to the synthesis of polyfunctionalized γ -lactams / B. Alcaide, P. Almendros, G. Cabrero, M.P. Ruiz – DOI: 10.1016/j.tet.2012.02.062 // Tetrahedron. – 2012. – V. 68. – №. 52. – P. 10761-10768.
349. Mori, M. A simple and highly stereoselective route to a key intermediate carboxylic acid for the synthesis of 1- β -methylcarbapenems / M. Mori, S. Oida – DOI: 10.1055/s-2003-39910 // Bioorg. Med. Chem. Lett. – 1993. – V. 3. – №. 11. – P. 2389-2392.
350. Промотируемые первичными аминами дециклизационные превращения п-нитробензиловых эфиров карбапенемов / З.Р. Валиуллина, А.М. Галеева, А.Н.

Лобов, М.С. Мифтахов – DOI: 10.31857/S0514749220020184 // Журн. орг. химии. – 2020. – Т. 56. – № 2. – С. 290-295.

351. Rao, V.S. Use of amino acid *N*-carboxy anhydride in the synthesis of peptide prodrug derivatives (including β -chloroalanyl) of *C*₄- β -aminoalkyl carbapenems. In *vitro* and in *vivo* activities / V.S. Rao, J.C. Fung-Tomc, J.V. Desiderio – DOI: 10.7164/antibiotics.46.167 // J. Antibiotics. – 1993. – V. 46. – P. 167-176.

352. Chemistry of *O*-silylated ketene acetals: an efficient synthesis of carbapenem and 1 β -methylcarbapenem intermediates / Y. Kita, N. Shibata, T. Tohjo, N. Yoshida – DOI: 10.1039/P19920001795 // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. – 1992. – № 14. – P. 1795-1799.

353. Basu, M.K. Samarium-mediated Barbier reaction of carbonyl compounds / M.K. Basu, B.K. Banik – DOI: 10.1016/S0040-4039(00)01961-4 // Tetrahedron Lett. – 2001. – V. 42. – № 2. – P. 187-189.

354. A new synthesis of a key intermediate of beta-lactam antibiotics via diastereoselective alkylation of beta-hydroxy ester / W.H. Ham, C.Y. Oh, Y.S. Lee, J.H. Jeong – DOI: 10.1021/JO000467S // J. Org. Chem. – 2000. – V. 65. – № 24. – P. 8372-8374.

355. Krief, A. Coupling of organic halides with carbonyl compounds promoted by SmI₂, the Kagan reagent / A. Krief, A.M. Laval – DOI: 10.1021/CR980326E // Chem. Rev. – 1999. – V. 99. – № 3. – P. 745-777.

356. Molander, G.A. Sequencing reactions with samarium(II) iodide / G.A. Molander, C.R. Harris – DOI: 10.1021/CR950019Y // Chem. Rev. – 1996. – V. 96. – № 1. – P. 307-338.

357. Nicolaou, K.C. Samarium diiodide mediated reactions in total synthesis / K.C. Nicolaou, S.P. Ellery, J.S. Chen – DOI: 10.1002/ANIE.200902151 // Angew. Chem. Int. Ed. – 2009. – V. 48. – № 39. – P. 7140-7165.

358. A preparation of β -oxoester enolate equivalents from SmI₂ and α -Bromoalkanoates / U. Kiitiro, M. Toshiki, T. Tsutomu, M. Seijiro – DOI: 10.1246/CL.1995.197 // Chem. Lett. – 1995. – V. 24. – № 3. – P. 197-198.

359. Castagner, B. Samarium(II) iodide-mediated synthesis of chlorohydrins / B. Castagner, P. Lacombe, R. Ruel – DOI: 10.1021/JO9803838 // J. Org. Chem. – 1998. – V. 63. – № 13. – P. 4551-4553.
360. Balaux, É. Synthesis of succinic diesters via reductive coupling of α -haloesters using samarium (II) iodide and HMPA / É. Balaux, R. Ruel – DOI: 10.1016/0040-4039(95)02299-6 // Tetrahedron Lett. – 1996. – V. 37. – № 6. – P. 801-804.
361. (2*R*,3*R*)-3-[(1*R*)-1-{{*трет*-бутил(диметил)силил}окси}этил]-4-оксоазетидин-2-ил ацетат в индуцируемых Zn и Sm реакциях замещения с метил 2-бромпропионатом и метил (2-бромметил)проп-2-еноатом. Необычное расщепление связи N^1-C^4 производного азетидин-2-она с миграцией метоксикарбонильной группы в подходах к карбапенемам и аналогам. / З.Р. Валиуллина, Л.С. Хасанова, Н.К. Селезнева [и др.] – DOI: 10.7868/S0514749218070099 // Журн. орг. химии. – 2018. – Т. 54. – № 7. – P. 1019-1026.
362. Валиуллина, З.Р. Синтез предшественников карбапенемов на основе (3*R*,4*R*)-3-((1*R*)-1-{{*трет*-бутил(диметил)силил}окси}этил)-4-ацетоксиазетидин-2-она и производных α -бромпропионовой кислоты / З.Р. Валиуллина, А.М. Галеева, Л.С. Хасанова – DOI: 10.33184/bulletin-bsu-2020.3.4 // Вестник Башкирск. ун-та. – 2020. – Т. 25. – Вып. 3. – С. 478-486.
363. Promoted by samarium reaction of (3*R*,4*R*)-3-((1*R*)-1-{{*tert*-butyl(dimethyl)silyl}oxy}ethyl)-4-acetoxy-azetidin-2-one with methyl 2-bromopropionate. Unusual decyclization of azetidin-2-one derivative in approaches to Carbapenems analogues / Z.R Valiullina, L.S Khasanova, N.K Selezneva [et al.] – DOI: 10.19080/OMCIJ.2017.02.555597 // Org. Med. Chem. IJ. – 2017. – V. 2. – № 5. – P. 1-5.
364. Tandem aza-Michael and intramolecular amidic ring-opening reactions of β -lactams: a facile synthesis of 4-oxo-4,5-dihydro-1 *H* -pyrroles from β -lactam synthons / P. Sharma, M.J.K. Mann, B. Kuila [et al.] – DOI: 10.1055/S-0035-1560826 // Synlett. – 2016. – V. 27. – № 3. – P. 422-426.

365. Bellina, F. Synthesis and biological activity of pyrrole, pyrroline and pyrrolidine derivatives with two aryl groups on adjacent positions / F. Bellina, R. Rossi – DOI: 10.1016/J.TET.2006.05.024 // Tetrahedron. – 2006. – V. 62. – № 31. – P. 7213-7256.
366. Новый азетидиноновый блок для карбапенемов / Л.С. Хасанова, З.Р. Валиуллина, А.М. Галеева [и др.] – DOI: 10.1134/S0514749219030182 // Журн. орг. химии. – 2019. – Т. 55. – № 3. – С. 438-441.
367. Реакция эфиров α -аминокислот с 2-этокси-4-тиоланонами. Синтез амидов α -меркаптокарбоновых кислот / Ю.А. Давидович, Н.Н. Семенова, К.К. Бабиевский, С.В. Рогожин // Изв. АН СССР. Сер. хим. – 1986. – № 9. – P. 2139-2141.
368. Synthesis of a new insoluble polymer-supported chiral alcohol auxiliary and its first application to nucleophilic addition to ketenes / R. Akkari, M. Calmes, N. Mai [et al.] – DOI: 10.1021/jo010425j // J. Org. Chem. – 2001. – V. 66. – №. 17. – P. 5859-5865.
369. Синтез и *in vitro*-антибактериальная активность новых модифицированных по C³-положению карбапенемов / З.Р. Валиуллина, А.М. Галеева, Ф.А. Гималова [и др.] – DOI: 10.1134/S0132342319040134 // Биоорг. химии. – 2019. – Т. 45. – № 4. – С. 412-418.
370. Patent US6504027B1. США. Decarboxylation process for synthesizing carbapenem antibiotics: № US09/487,044: заявл. 19.01.00: опубл. 07.01.03 / J.M. Williams, K.M.J. Brands, R.T. Skerlj, P. Houghton. – 8 P.
371. Patent US7145002B2. США. Crystalline forms of carbapenem antibiotics and methods of preparation: № US10/485319: заявл. 20.09.02: опубл. 05.12.06 / K.M.J. Brands, R. Cvetovich, L.S. Crocker, M.D. Ward, A.J. Mahajan, R.M. Wenslow, J.M. Williams, D.R. Sidler, C. Orella, E.S. Fisher, R. Jobson.– 13 P.
372. Валиуллина, З.Р. Синтез гидроксипролин модифицированного по C-3 положению карбапенема / З.Р. Валиуллина, А.М. Галеева, М.С. Мифтахов – DOI: 10.31857/S0514749222110167 // Журн. орг. химии. – 2022. – Т. 58. – № 11. – С. 1248-1252.
373. Design, synthesis, structure–function relationship, bioconversion, and pharmacokinetic evaluation of ertapenem prodrugs / S.B. Singh, D. Rindgen, P. Bradley

[et al.] – DOI: 10.1021/jm500879a // J. Med. Chem. – 2014. – V. 57. – №. 20. – P. 8421-8444.

374. Structure-activity relationships and enzyme inhibition of pantothenamide-type pantothenate kinase inhibitors / K.G. Virga, Y.-M. Zhang, R. Leonardi [et al.] – DOI: 10.1016/j.bmc.2005.09.021 // Bioorg. Med. Chem. – 2006. – V. 14. – №. 4. – P. 1007-1020.

375. Synthesis and structure determination of diastereomeric carbapenems in the AdNE-reaction of (\pm)-4,4-dimethyl-3-mercaptodihydrofuran-2(3*H*)-one with chiral carbapenem enol phosphate / Z. Valiullina, A. Galeeva, A. Lobov [et al.] – DOI: 10.24820/ark.5550190.p011.437 // Arkivoc. – 2021. – Part 8. – P. 38-49.

376. Worthington, R.J. Overcoming resistance to β -lactam antibiotics / R.J. Worthington, C. Melander – DOI: 10.1021/jo400236f // J. Org. Chem. – 2013. – V. 78, №. 9. – P. 4207-4213.

377. Role of zinc content on the catalytic efficiency of B1 metallo β -lactamases / M.D. Peraro, A.J. Vila, P. Carloni, M.L. Klein – DOI: 10.1021/ja0657556 // J. Am. Chem. Soc. – 2007. – V. 129. – I. 10. – P. 2808-2816.

378. Гордон А., Форд Р. Спутник химика. М.: Мир, 1976. – С. 542.

379. Practical synthesis of *D*- and *L*-2-cyclopentenone and their utility for the synthesis of carbocyclic antiviral nucleosides against Orthopox viruses (Smallpox, Monkeypox, and Cowpox Virus) / Y.H. Jin, P. Liu, J. Wang [et al.] – DOI: 10.1021/JO034999v // J. Org. Chem. – 2003. – V. 68. – № 23. – P. 9012-9018.

380. Hughes, N.A. Dimer new isopropylidene derivatives of *D*-ribose: 1,2:3,4-di-*O*-isopropylidene-*D*-ribopyranose and 1,2-*O*-isopropylidene-*d*-ribopyranose / N.A. Hughes, P.R.H. Speakman – DOI: 10.1016/S0008-6215(00)80921-0 // Carbohydr. Res. – 1965. – V. 1. – № 2. – P. 171-175.

381. Vis, E. 1,5-Anhydro- β -*D*-ribofuranose and the “monoacetone anhydroriboses” of levane and stiller / E. Vis, H.G. Fletcher – DOI: 10.1021/ja01562a040 // J. Am. Chem. Soc. – 1957. – V. 79. – №. 5. – P. 1182-1185.

382. Johansen, S.K. Synthesis of carbasugars from aldonolactones. Part II. Preparation of polyhydroxy/aminocyclopentanes functionalised at all five ring carbons / S.K.

Johansen, I. Lundt – DOI: 10.1039/A907008G // J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1. – 1999. – V. 0. – № 24. – P. 3615-3622.

383. Preparation of optically pure enantiomers of Corey lactone by resolution of the racemate / B. Žák, I. Veselý, K. Neumitka, J. Paleček – DOI: 10.1135/CCCC19911690 // Collect. Czechoslov. Chem. Commun. – 1991. – V. 56. – № 8. – P. 1690-1700.

384. Heller, S.T. Chemoselective esterification and amidation of carboxylic acids with imidazole Carbamates and Ureas / S.T. Heller, R. Sarpong – DOI: 10.1021/ol1018882 // J. Org. Lett. – 2010. – V. 12. – № 20. – P. 4572-4575.

385. A convenient synthesis of dialkyl esters of 3-methoxy-2,4-dialkylpentanedioic acids / S. Tanimoto, T. Kokubo, T. Oida, H. Ikehira – DOI: 10.1055/s-1982-29913 // Synthesis. – 1982 – № 9. – P. 723-725.

386. Shimohigashi, Y. Stereospecific synthesis of D-isothreonin from L-Threonin / Y. Shimohigashi, M. Waki, I. Nobuo – DOI: 10.1246/bcsj.52.949 // Bull. Chem. Soc. Jpn. – 1979. – V. 52. – № 3. – P. 949-950.

387. Total Synthesis and stereochemical revision of 4,8-dihydroxy-3,4-dihydrovernoniynone / S. Kanikarapu, K. Marumudi, A.C. Kunwar [et al.] – DOI: 10.1021/acs.orglett.7b01620 // Org. Lett. – 2017. – V. 19. – № 16. – P. 4167-4170.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- Вос – *трет*-бутоксикарбонил
- BHT – дибутилгидрокситолуол
- BSA – бис(триметилсилил)ацетамид
- CDI – карбонилдиимидазол
- COSY – корреляционная спектроскопия
- Ca(NTf₂)₂ – бис(трифторметансульфонимид) кальция
- CSA – камфорсульфовая кислота
- Cu₃PtHBF₄ – трициклогексилфосфин тетрафторборат
- DABCO – 1,4-диазабцикло[2.2.2]октан,
- DBU – 1,8-диазабцикло[5.4.0]ундец-7-ен
- DCC – 1,3-дициклогексилкарбодиимид
- DCE – дихлорэтан
- DEPC – диэтил фосфор цианид
- DIAD – диизопропил азодикарбоксилат
- DIPEA – диизопропилэтиламин
- DMAP – диметиламинопиридин
- DME – диметоксиэтан
- DMF – *N,N*-диметилформамид
- DMB – диметоксибензил
- DMPU – *N,N'*-диметилпропиленмочевина
- DMS – диметилсульфид
- DMSO – диметилсульфоксид
- de* – диастереомерный избыток
- dr* – диастереомерное соотношение
- EDC – 1-этил-3-(диметиламинопропил) карбодиимид гидрохлорид
- EPICl – 1-этилпропилоксикарбонил оксиметил йодид
- EWG – электроноакцепторная группа
- ee* – энантиомерный избыток

(-)-НВТМ – (-)-гомобензотетрамизол
HMBC – гетероядерная многосвязная корреляционная спектроскопия
HMPA – гексаметилфосфорамид
HFIP – гексафторизопропанол
Li(Na)HMDS – гексаметилдисилазид лития (натрия)
LDA – диизопропиламид лития
m-CPBA – *m*-хлорнадбензойная кислота
MsCl – метансульфонилхлорид
MTBE – метил-*трет*-бутиловый эфир
NBS – *N*-бромсукцинимид
NCS – *N*-хлорсукцинимид
NMO – *N*-Оксид *N*-метилморфолин
NOE – ядерный эффект Оверхаузера
Pd₂(dba)₃ – трис(добензилиденацетон)дипалладий
PDC – дихромат пиридиния
PCC – пиридинийхлорхромат
PMB – *n*-метоксибензил
PMP – *n*-метоксифенил
PNB – *n*-нитробензил
[RhCl(cod)]₂ – димер циклооктадиенхлорида родия
RCM – реакция метатезисного циклозамыкания
p-TSA – *пара*-толуолсульфо кислота
PPTS – *пара*-толуолсульфонат пиридиния
TBAF – фторид тетрабутиламмония
TBHP – *трет*-бутилгидропероксид
TBSCl – *трет*-бутилдиметилсилилхлорид
TBDPSCl – *трет*-бутилдифенилсилилхлорид
TIPSCl – триизопропилсилилхлорид
TFA – трифторуксусная кислота
TFSA – трифторметансульфоная кислота

TfOH – трифторметансульфокислота

Tf – CF_3SO_2

Tf₂NPh – *N*-фенил-бис(трифторметансульфонимид)

TMEDA – тетраметилэтилендиамин

TMSCl – триметилсилилхлорид

TES – триэтилсилил

TrCl – тритил хлорид (трифенилметил хлорид)

TsCl – *para*-толуолсульфонилхлорид

NFSI – *N*-фторфенилсульфонимид

Ir(ppy)₃ – трис(2-фенилпиридин)иридий

Приложение А

Данные *in vitro* антибактериальной активности соединений **295a-298a** и **295b-298b** в отношении 4 штаммов (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans*, *Streptococcus oralis*). Лабораторным шифрам соответствуют соединения: 574 – **295a**, Zu-425 – **295b**, 572 – **296a**, Zu-345 – **296b**, А-4 – **297a**, 422 – **297b**, 424 – **298a**, 423 – **298b**.

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по научной работе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения
Российской Федерации,

доктор медицинских наук, профессор

И.Р. Рахматуллина



«15» мая 2018 г.

АКТ

БИОЛОГИЧЕСКОГО ИСПЫТАНИЯ НОВЫХ СОЕДИНЕНИЙ.

Определена антибактериальная активность 8 новых химических соединений. Антибактериальную активность исследуемых соединений определяли референтным методом микроразведений в бульоне Мюллера-Хинтона («HiMedia», Индия). (Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. / А.Н. Миронов, Н.Д. Бунатян, [и др.] – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.).

Минимальные подавляющие концентрации (МПК) химических соединений, а также препаратов Меропенема и Цилапенема оценивали референтным методом микроразведений в бульоне. Для этого готовили основные растворы из имевшихся навесок тестируемых веществ в стерильных флаконах, которые растворяли в 1 мл. DMSO с вычислением процентной концентрации (С, %). Затем готовили рабочие растворы путем двукратных последовательных разведений основных растворов (выше и ниже концентрации 1 мкг/мл) в бульоне Мюллера-Хинтона. Инокулом готовили путем суспендирования в физиологическом растворе 4-5 морфологически однородных колоний, выросших на чистой неселективной твердой питательной среде, инкубированной в термостате в течении 18-24 часов при 37°C, и доводили суспензию до мутности, эквивалентной 0.5 стандарта МакФарланд (1.5×10^8 КОЕ/мл.). Далее приготовленный инокулом разводили в бульоне Мюллера-Хинтона (разведение 1:100), чтобы получить требуемую плотность микробной культуры 5×10^6 КОЕ/мл.

В планшеты отдельные лунки которого содержали последовательно двукратно убывающие концентрации соединений в бульоне вносили тестовые культуры микроорганизмов. При этом микробная нагрузка составила 5×10^6 КОЕ/мл.

В качестве тест культур были использованы музейные штаммы: *Escherichia coli* № 25922, *Pseudomonas aeruginosa* (штамм SS14 КС 866140), *Candida albicans* № 24433 (все из коллекции Клиники БГМУ), *Streptococcus oralis* № 27417 (из коллекции кафедры фундаментальной и прикладной микробиологии БГМУ).

Об антибактериальной активности судили в сравнении с положительным контрольным образцом в лунке, содержащей 50 мкл бульона и инокулюма соответствующего микроорганизма без химического соединения. В качестве препаратов сравнения использовали известные антибиотики Меропенем (Meropenem (род Meropeni) (Джепак Интернейшенл, Индия)) и Цилапенем (Imipenem + Cilastatinum (род. Imipenemi + Cilastatini)) (РУП Белмедпрепараты, Республика Беларусь).

	Исследуемые соединения	<i>E. coli</i>	<i>Ps. aeruginosa</i>	<i>Str. oralis</i>	<i>C. albicans</i>
1	574	>0.500	0.031	0.015	0.500
2	Zu-425	0.500	0.050	0.125	0.500
3	572	0.015	0.031	0.031	0.015
4	Zu-345	2.000	0.500	1.000	0.500
5	A-4	0.015	0.031	0.031	0.015
6	422	>32.000	2.000	0.125	0.250
7	424	0.031	0.031	0.015	0.031
8	423	0.500	4.000	0.125	0.125
9	Меропенем	1.000	2.000	1.000	1.000
10	Цилапенем	0.500	>4.000	4.000	4.000

Полученные исследования показали, что наибольшей антибактериальной активностью обладали соединения под лабораторными шифрами **572** и **A-4** (приложение).

Таким образом, на основании проведенных нами исследований можно сделать вывод о необходимости продолжить поиск антибактериальных соединений в исследуемом ряду.

Заведующий кафедрой фундаментальной
и прикладной микробиологии, ФГБОУ ВО БГМУ
Минздрава России
д.м.н., проф.



Мавзютов А.Р.