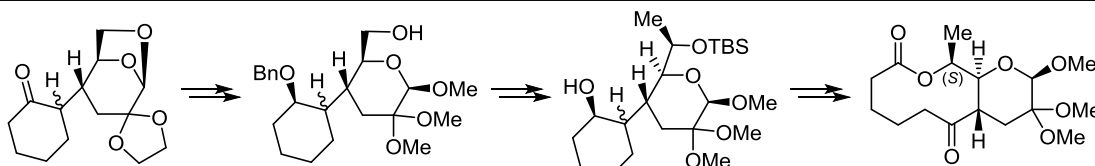


Стереоконтролируемый синтез (9*S*)-кетодеканоида на основе аддуктов Михаэля левоглюкозенона и циклогексанона

Лилия Х. Файзуллина^{1*}, Юлия А. Халилова¹,
Шамиль М. Салихов¹, Фарид А. Валеев¹

¹ Уфимский институт химии РАН,
пр. Октября, 71, Уфа 450054, Россия; e-mail: sinvmet@anrb.ru

Поступило 23.04.2018
Принято 3.06.2018



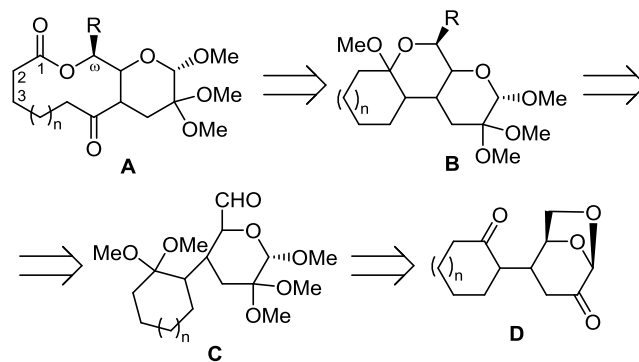
Разработана схема 10-стадийного синтеза кетодеканоида нативной топологии с общим выходом 11% из аддуктов Михаэля левоглюкозенона и циклогексанона.

Ключевые слова: аддукты Михаэля, лактоны, левоглюкозенон, кетодеканолит, кетализация.

Как известно, лактоны среднего и большого размеров обладают самой разнообразной биологической активностью, определяемой числом и природой заместителей в различных положениях лактонного цикла.¹ Характерной особенностью нативных лактонов является наличие алкильного или гетероатомного заместителя в ω -положении. Например, в форакантониде при отсутствии других заместителей в ω -положении находится метильная группа.² Этот деканолит может служить в определенном смысле реперной структурой для оценки вклада того или иного заместителя в соотношение структура–активность в данном ряду биологически активных соединений. Синтез нативных лактонов **A**, содержащих циклы среднего и большого размеров, на основе аддуктов Михаэля левоглюкозенона и циклоалканонов по ранее предложенной схеме, исключаяющей методы высокого разбавления,³ требует разработки дополнительных процедур по введению заместителей в ω -положение (схема 1). На первый взгляд, несложные стадии раскрытия 1,6-ангидромостика в аддукте левоглюкозенона и циклоалканона **D**, окисления гидроксильной группы в альдегид **C** и алкилирования должны были достаточно просто решить эту проблему.

К сожалению, все наши усилия по раскрытию 1,6-ангидромостика в структуре **D** различными способами неизбежно приводили к его блокированию защищенной кетогруппой циклоалканонного фрагмента с образованием дикетала **B**, а попытки ее замещения в дикетале **B** гликолями также оказались безуспеш-

Схема 1



ными.⁴ Одним из путей решения проблемы может быть изменение природы кетогруппы циклоалканонного фрагмента.

Следуя в этом направлении, в диастереомерном аддукте Михаэля левоглюкозенона и циклогексанона (соотношение диастереомеров 2:1) **1**⁵ кетогруппу восстановили до гидроксильной, получив смесь диастереомерных спиртов **2** в соотношении 1:0.8:0.6:0.3, гидроксильную группу которых защитили, переведя их в бензилаты **3** (схема 2).

В спектрах NOESY обоих изомеров соединения **3** наблюдаются корреляционные пики 5-CH/2"-CH, что позволяет сделать вывод об образовании из 4 диастереомеров только двух бензилатных диастереомеров по атому C-1" с *R*-конфигурацией углерода C-2" (рис. 1).

Схема 2

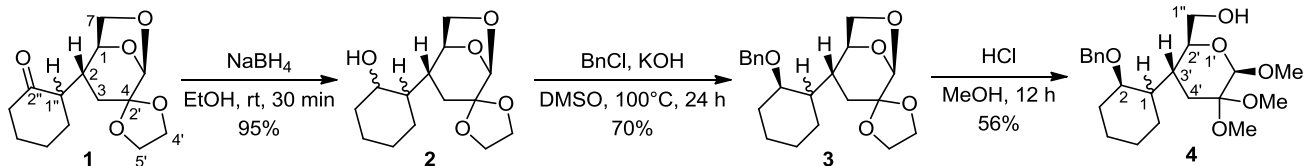


Схема 3

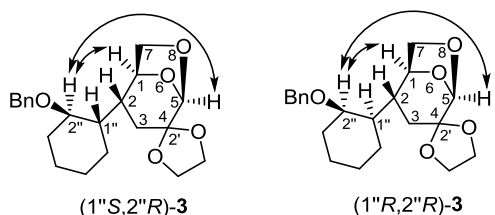
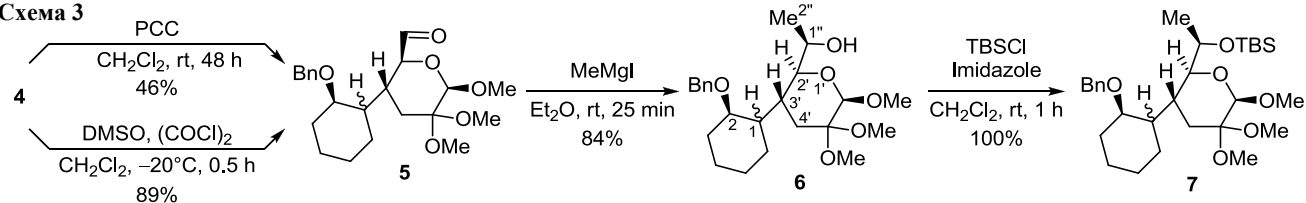


Рисунок 1. NOE-взаимодействия в диастереомерах соединения 3.

Следует отметить эффективность бензилирования, несмотря на жесткие условия реакции.⁶ Длительность процесса (24 ч), по всей вероятности, связана с предварительным обращением конфигурации атома С-2'', контролируемым образованием продукта с экваториально ориентированным бензилоксизаместителем. Соотношение (1''R)/(1''S)-диастереомеров составило 1:2. Действительно, в аналогичных условиях при отсутствии VnCl обращение конфигурации в (2''S)-диастереомере соединения 2 путем нуклеофильного замещения происходит за 15 ч.

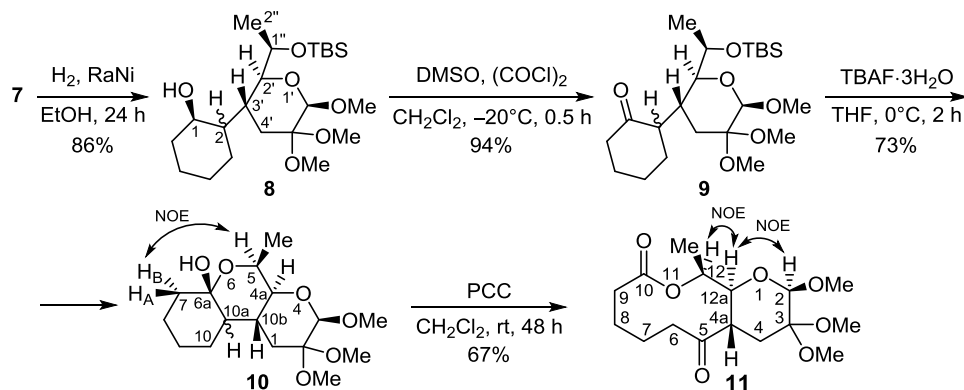
Дальнейшие стадии раскрытия 1,6-ангидромостика соединения 3 (схема 2) и окисления полученного спирта 4 хлорохроматом пиридиния (PCC) либо по Сверну привели к альдегиду 5 – ключевому соединению, позволяющему ввести необходимые алкильные заместители, в данном случае метильную группу (схема 3). Раскрытие 1,6-ангидромостика в углеводном фрагменте бензилата 3 осуществили действием

метанольного HCl. Использование в этом случае Ac₂O в сочетании с кислотами Льюиса приводит к значительному усложнению образующейся смеси продуктов реакции: помимо аномерных ацеталей образуются региоизомерные кетали,⁷ что приводит к увеличению синтетической последовательности схемы еще на стадии гидролиза ацетатов. Применение эффективного восстанавливающего реагента NaI–TMSCl^{4a} приводит к образованию пиранового цикла, что в последующем осложнит трансформацию углеводного фрагмента в γ-лактон. γ-Лактонный фрагмент важен для выяснения его вклада в соотношение структура–активность в ряду среднeciклических лактонов.⁸

Взаимодействие альдегида 5 с MeMgI с хорошим выходом привело к образованию спирта 6, вторичную гидроксильную группу в котором защитили, переведя его в TBS-эфир 7 (схема 3). Отсутствие в спектрах ЯМР ¹H вторичного спирта 6 вицинальной KCCB ³J_{2-1''} и наличие ³J_{2-1''} 1.0 Гц у TBS-эфира 7 указывают на близкое к 90° значение угла H(1'')–C(1'')–C(2'')–H(2''), которое возможно только при R-конфигурации центра C-1''.

Снятие бензильной защиты в TBS-эфире 7 действием RaNi–H₂, окисление гидроксипроизводного 8 в кетон 9 с последующим кислым гидролизом позволили получить трициклический кеталь 10 (схема 4). Об образовании кетала свидетельствуют сигналы четвертичного углеродного атома C-6a при 97.5 и 97.6 м. д. для мажорного и минорного диастереомеров соответственно, а также корреляционный пик 5-CH/C-6a в спектре ¹H–¹³C HMBC. Так как конфигурация центра

Схема 4



C-4a в ходе реакции не затрагивается, наличие эффекта Оверхаузера между протонами 5-CH₃ и 4a-CH и 5-CH и 7-CH_B является доказательством S-конфигурации центров C-4a, C-5 и C-6a.

Заключительная стадия расщепления связи C–C действием РСС завершила синтез кетодеканолида нативной топологии **11**² (схема 4). О структуре лактона **11** свидетельствуют сигналы карбоксильной группы при 172.3 м. д., а также корреляционный пик 12-CH/C-10 в спектре ¹H–¹³C НМВС. Карбонильный атом углерода C-5 регистрируется при 207.8 м. д., который в спектре ¹H–¹³C НМВС коррелирует с протонами 4a-CH и 12a-CH. В спектрах COSY наблюдаются корреляционные пики 12-CH/12-CH₃, 12-CH/12a-CH, 4a-CH/12a-CH и 4-CH₂/4a-CH. Так как конфигурация углеродного центра C-12a в ходе реакции не затрагивается, наличие эффекта Оверхаузера между протонами 12-CH и 12a-CH и 12-CH и 2-CH позволяет отнести асимметрические центры C-2 и C-12 к R- и S-конфигурациям соответственно. Кроме того, в спектрах NOESY наблюдаются корреляционные пики 12a-CH/4-CH_B и 4a-CH/12-CH₃, что является доказательством S-конфигурации центров C-4a и C-12a.

Таким образом, в результате синтеза получен новый лактон, являющийся аналогом форагантолида, аннелированный с углеводным фрагментом. Изучение биологической активности позволит определить вклад углеводного фрагмента в соотношение структура–активность, полученные данные определяют направление дальнейшей модификации углеводного фрагмента полученного деканолида.

Экспериментальная часть

Спектры ЯМР ¹H и ¹³C записаны на спектрометре Bruker Avance III 500 MHz (500 и 125 МГц соответственно) в CDCl₃, внутренний стандарт – остаточные сигналы растворителя. Спектры ¹H–¹H COSY, ¹H–¹H NOESY (время смешивания 0.5 с), ¹H–¹³C НМВС, ¹H–¹³C HSQC записаны на этом же спектрометре. Масс-спектры зарегистрированы на ВЭЖХ масс-спектрометре Shimadzu LCMS-2010 EV с одним квадруполом в режиме регистрации положительных ионов при потенциале капилляра 4.5 кВ, ионизация электрораспылением, элюент MeCN–H₂O. Элементный анализ выполнен на CHNS(O)-анализаторе Евро-2000. Углы оптического вращения определены на поляриметре PerkinElmer-341. Температуры плавления определены на приборе Voetius с визуальным устройством PHMK 05. Для аналитической ТСХ применены пластины Sorbfil марки ПТСХ-АФ-А, изготовитель ЗАО "Сорбполимер" (Краснодар). Колоночная хроматография проведена с использованием силикагеля Macherey–Nagel 60 (размер частиц 0.063–0.2 мм), элюент петролейный эфир – EtOAc, 1:1.

2-((1S,2R,5R)-6,8-Диоксаспиро[бицикло[3.2.1]октан-4,2'-[1,3]диоксолан]-2-ил)циклогексанон (1) получен по известной методике.⁵

2-((1S,2R,5R)-6,8-Диоксаспиро[бицикло[3.2.1]октан-4,2'-[1,3]диоксолан]-2-ил)циклогексанол (2). К раствору

0.46 г (0.02 моль) кетона **1** в 7.0 мл EtOH порциями добавляют 0.08 г (0.02 моль) NaBH₄ и перемешивают до исчезновения исходного (~30 мин, контроль методом ТСХ). Затем добавляют 3.0 мл ацетона, растворитель отгоняют, остаток хроматографируют. Выход 0.44 г (95%), соотношение диастереомеров 1.0:0.8:0.5:0.3, белые кристаллы, т. пл. 230 °С, R_f 0.2 (петролейный эфир – EtOAc, 1:1). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.03–1.05 [1.13–1.15, 1.19–1.21, 1.22–1.23]* (1H, м, 4"-CH_B); 1.21–1.32 [1.22–1.33] (2H, м, 5",6"-CH_B); 1.56–1.83 [1.55–2.01] (8H, м, 2-CH, 3-CH_B, 1"-CH, 3"-CH₂, 4",5",6"-CH_A); 2.03 [2.07, 2.10, 2.11] (1H, д, ²J_{3A-3B} = 14.7, ³J_{3A-2} = 7.3, 3-CH_A); 3.44–3.45 [3.46–3.48, 4.14–4.16, 4.31–4.33] (1H, м, 2"-CH); 3.86–3.87 [3.88–3.89] (2H, м, 7-CH₂); 3.89–4.06 [3.89–4.07] (4H, м, 4',5'-CH₂); 4.91–4.93 [4.81–4.15] (1H, м, 1-CH); 4.99 [4.98, 4.97, 4.15] (1H, с, 5-CH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 24.6 [24.4, 24.6, 25.0] (C-6"); 24.5 [25.6, 25.7, 26.0] (C-5"); 28.4 [26.9, 28.0] (C-3); 29.7 [30.4, 25.6, 24.6] (C-4"); 37.8 [36.2, 35.3, 33.8] (C-3"); 39.8 [39.6, 46.0, 47.9] (C-1"); 41.5 [42.6, 39.9, 41.5] (C-2); 64.6 [64.6, 64.8]; 65.6 [65.5, 65.4] (C-4',5'); 68.9 [69.3, 68.2] (C-7); 73.7 [71.6, 66.8, 66.3] (C-2"); 75.5 [75.6, 73.8, 73.0] (C-1); 100.7 [101.0, 100.9, 100.3] (C-5); 104.6 [104.9, 104.8, 104.4] (C-4). Масс-спектр, m/z: 271 [M+H]⁺. Найдено, %: C 62.15; H 8.07. C₁₄H₂₂O₅. Вычислено, %: C 62.20; H 8.20.

((1S,2R,5R)-2-((2R)-(Бензилокси)циклогексил)-6,8-диоксаспиро[бицикло[3.2.1]октан-4,2'-[1,3]диоксолан] (3). К раствору 3.00 г (0.01 моль) спирта **2** в 10.0 мл ДМСО добавляют 30.0 мл (0.26 моль) ВпCl, 11.2 г (0.2 моль) КОН. Раствор перемешивают при 100 °С до исчезновения исходного соединения **2** (~24 ч, контроль методом ТСХ). Затем реакционную смесь доводят до комнатной температуры, нейтрализуют 5% раствором HCl (pH 6), продукты реакции экстрагируют EtOAc (3 × 40.0 мл). Экстракт сушат над MgSO₄, растворитель отгоняют, остаток хроматографируют. Выход 2.78 г (70%), соотношение диастереомеров 1:2, желтое масло, R_f 0.35 (петролейный эфир – EtOAc, 1:1). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.23–1.42 [1.22–1.42] (4H, м, 3",4",5",6"-CH_B); 1.59–1.62 [1.59–1.62] (1H, м, 5'-CH_A); 1.75–1.76 [1.75–1.76] (1H, м, 6'-CH_A); 1.82 [1.71] (1H, д, ²J_{3B-3A} = 14.2, 3-CH_B); 1.86–1.87 [1.67–1.69] (1H, м, 2-CH); 1.89–1.90 [1.90–1.92] (1H, м, 1"-CH); 2.01–2.03 [2.04–2.05] (1H, м, 3"-CH_A); 2.11 [1.89] (1H, д, ²J_{3A-3B} = 14.2, ³J_{3A-4} = 7.6, 3-CH_A); 2.19–2.21 [2.22–2.24] (1H, м, 4"-CH_B); 3.19–3.20 [3.19–3.20] (1H, м, 2"-CH); 3.69–3.71 (2H, м, 7-CH₂) [3.76 (1H, д, ²J_{6A-6B} = 7.0, ³J_{6A-5} = 5.3, 7-CH_A); 3.80 (1H, д, ²J_{6B-6A} = 7.0, 7-CH_B); 3.86–4.01 [3.85–4.02] (4H, м, 4',5'-CH₂); 4.33 [4.71] (1H, д, ³J_{5-6A} = 5.3, 1-CH); 4.41 [4.37] и 4.62 [4.64] (1H, д, J = 12.1, PhCH₂O); 7.26–7.35 [7.27–7.36] (5H, м, H Ph). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 23.9 [24.1] (C-6"); 24.7 [25.0] (C-5"); 26.5 (C-4"); 30.1 [30.4] (C-3"); 31.1 [26.5] (C-3); 37.4 [38.6] (C-2); 43.3 [39.0] (C-1"); 64.6, 65.4 (C-4',5'); 68.7 [68.9] (C-7); 70.0 [70.4] (PhCH₂O); 73.1 [76.9] (C-1); 79.4 [80.9] (C-2"); 100.7

* Здесь и далее в экспериментальной части в квадратных скобках указаны сигналы минорных диастереомеров.

(C-5); 104.6 [104.7] (C-4); 127.0 [127.5] (C Ph); 128.0 [127.8] (C Ph); 128.3 [128.5] (C Ph); 138.8 [138.9] (C Ph). Масс-спектр, m/z : 361 [M+H]⁺. Найдено, %: С 69.81; Н 7.79. C₂₁H₂₈O₅. Вычислено, %: С 69.98; Н 7.83.

{(2S,3R,6R)-3-[(2R)-(Бензилокси)циклогексил]-5,5,6-триметокситетрагидро-2H-пиран-2-ил}метанол (4). К раствору 2.71 г (7.53 ммоль) соединения **3** в 10.0 мл метанола при 0 °С добавляют 25.0 мл 15% раствора HCl в метаноле. Раствор перемешивают в течение 12 ч при комнатной температуре (контроль методом ТСХ). Затем реакционную смесь нейтрализуют насыщенным водным раствором NaHCO₃ (рН 6), продукты реакции экстрагируют EtOAc (3 × 20.0 мл). Экстракт сушат над MgSO₄, растворитель отгоняют, остаток хроматографируют. Выход 1.65 г (56%), желтое масло, R_f 0.3 (петролейный эфир – EtOAc, 1:1). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.05–1.22 [1.04–1.21] (5H, м, 3,4,6-CH_B, 5-CH₂); 1.52–1.78 (5H, м, 3,4,6-CH_A, 3'-CH, 4'-CH_B) [1.53–1.80 (6H, м, 3,4,6-CH_A, 3'-CH, 4'-CH₂)]; 1.86 (1H, д, ²J_{4'A-4'B} = 12.5, 4'-CH_A); 2.19–2.20 [2.19–2.20] (1H, м, 1-CH); 3.14 [3.15] (3H, с, OCH₃); 3.19 [3.18] (3H, с, OCH₃); 3.25 [3.26] (3H, с, OCH₃); 3.37–3.38 [3.36–3.38] (1H, м, 2-CH); 3.61 [3.59] (1H, д, д, ²J_{1'A-1'B} = 11.9, ³J_{1'A-2'} = 4.6) и 3.70 [3.69] (1H, д, д, ²J_{1'B-1'A} = 11.9, ³J_{1'B-2'} = 2.6, 1''-CH₂); 4.03–4.05 [4.03–4.05] (1H, м, 2'-CH); 4.33 [4.28] (1H, д, ²J = 12.1, PhCH₂O); 4.48 [4.49] (1H, с, 6'-CH); 4.56 [4.63] (1H, д, ²J = 12.1, PhCH₂O); 7.18–7.28 [7.18–7.29] (5H, м, H Ph). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 24.5 [24.6] (C-4); 25.9 [25.7] (C-5); 26.8 (C-6); 31.2 [31.1] (C-3); 31.5 [31.8] (C-4'); 38.8 [37.0] (C-3'); 42.8 [42.4] (C-1); 47.3 [47.5] (OCH₃); 48.0 [47.9] (OCH₃); 54.4 [54.7] (OCH₃); 63.2 [63.0] (PhCH₂O); 70.2 [69.5] (C-6); 72.4 [71.0] (C-2); 77.4 [79.4] (C-2'); 97.9 [97.8] (C-6'); 98.2 [98.0] (C-5'); 127.3 [127.3] (C Ph); 127.7 [127.8] (C Ph); 128.1 [128.2] (C Ph); 138.6 [139.0] (C Ph). Масс-спектр, m/z : 395 [M+H]⁺. Найдено, %: С 66.90; Н 8.61. C₂₂H₃₄O₆. Вычислено, %: С 66.98; Н 8.69.

[(2S,3R,6R)-3-[(2R)-(Бензилокси)циклогексил]-5,5,6-триметокситетрагидро-2H-пиран-2-карбальдегид (5). Метод I. К раствору 0.30 г (0.8 ммоль) соединения **4** в 7.0 мл CH₂Cl₂ при тщательном перемешивании небольшими порциями добавляют 0.33 г (1.5 ммоль) PCC. Через 48 ч (контроль методом ТСХ) в реакционную смесь добавляют 7.0 мл Et₂O, осадок отфильтровывают на фильтре Шотта через слой SiO₂, фильтрат упаривают, остаток хроматографируют. Выход 0.14 г (46%).

Метод II. Раствор 0.8 мл (10.40 ммоль) DMSO в 3.0 мл CH₂Cl₂ медленно добавляют к охлажденному до –60 °С раствору 0.7 мл (6.50 ммоль) оксалилхлорида в 10.0 мл CH₂Cl₂. Полученную смесь перемешивают при –60 °С в течение 15 мин и затем по каплям добавляют раствор 0.5 г (1.30 ммоль) соединения **4** в 5.0 мл CH₂Cl₂. Далее реакционную смесь выдерживают в течение 30 мин при –20 °С и снова охлаждают до –60 °С и обрабатывают 2.2 мл (15.6 ммоль) Et₃N. Затем реакционную смесь перемешивают в течение 30 мин при комнатной температуре и разбавляют водой, экстрагируют CH₂Cl₂ (3 × 30.0 мл). Органические слои объединяют, промывают 5% раствором HCl, насыщенным раствором NaCl,

водой, сушат над MgSO₄, концентрируют, остаток хроматографируют. Выход 0.44 г (89%), масло, R_f 0.33 (петролейный эфир – EtOAc, 1:1). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.10–1.28 [1.09–1.20] (6H, м, 3,4,6-CH_B, 5-CH₂, 4'-CH_A); 1.51–1.72 (3H, м, 3,4,6-CH_A); 1.77 (1H, т, ³J_{4'B-4'A} = ³J_{4'B-3'} = 13.7, 4'-CH_B); 1.91–1.92 [1.93–1.95] (1H, м, 3'-CH); 2.22–2.24 [2.23–2.26] (1H, м, 1-CH); 3.16–3.18 [3.16–3.19] (1H, м, 2-CH); 3.19 [3.18] (3H, с, OCH₃); 3.22 [3.20] (3H, с, OCH₃); 3.24 [3.21] (3H, с, OCH₃); 4.33 [4.32] (1H, д, ²J = 12.1, PhCH₂O); 4.51 [4.58] (1H, д, д, ³J_{2'-3'} = 10.7, ³J_{2'-1'} = 1.9, 2'-CH); 4.57 [4.56] (1H, с, 6'-CH); 4.65 [4.64] (1H, д, ²J = 12.1, PhCH₂O); 7.20–7.29 [7.19–7.28] (5H, м, H Ph); 9.60 [9.57] (1H, д, ²J_{1'-2'} = 1.9, CHO). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 24.4 [24.5] (C-4); 25.8 [25.5] (C-5); 26.6 [25.8] (C-6); 29.9 [31.1] (C-3); 31.3 (C-4'); 38.2 [37.0] (C-3'); 42.1 [41.4] (C-1); 47.5 [47.6] (OCH₃); 48.1 [48.0] (OCH₃); 54.9 [55.2] (OCH₃); 69.8 [70.2] (PhCH₂O); 75.2 [74.5] (C-2); 79.1 [78.5] (C-2'); 97.7 [97.6] (C-6'); 97.8 [97.6] (C-5'); 127.3 (C Ph); 127.6 [127.8] (C Ph); 128.2 (C Ph); 138.7 [138.4] (C Ph); 201.0 [200.6] (CHO). Масс-спектр, m/z : 393 [M+H]⁺. Найдено, %: С 67.29; Н 8.17. C₂₂H₃₂O₆. Вычислено, %: С 67.32; Н 8.22.

(1R)-1-[(2S,3R,6R)-3-[(2R)-2-(Бензилокси)циклогексил]-5,5,6-триметокситетрагидро-2H-пиран-2-ил]-этанол (6). К раствору 0.14 г (0.40 ммоль) альдегида **5** в 3.0 мл Et₂O при перемешивании добавляют 0.25 мл (0.8 ммоль) MeMgI, полученного из 0.02 г (0.80 ммоль) Mg и 0.10 г (0.80 ммоль) MeI в 3.0 мл Et₂O. Через 15 мин (контроль методом ТСХ) реакционную смесь обрабатывают 3.0 мл насыщенного водного раствора NH₄Cl, продукты реакции экстрагируют этилацетатом (2 × 7.0 мл). Экстракт сушат над MgSO₄, растворитель отгоняют, остаток хроматографируют. Выход 0.12 г (84%), масло, R_f 0.32 (петролейный эфир – EtOAc, 1:1). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.00 [1.28] (3H, д, ³J_{2'-1'} = 6.5, 2''-CH₃); 1.10–1.27 [1.09–1.25] (5H, м, 3,4,6-CH_B, 5-CH₂); 1.51–1.72 [1.52–1.72] (4H, м, 3,4,6-CH_A, 3'-CH); 1.66 [1.61] (1H, т, ³J_{4'B-4'A} = ³J_{4'B-3'} = 13.2, 4'-CH_B); 1.94 [1.91] (1H, д, ³J_{4'A-4'B} = 13.2, 4'-CH_A); 2.24–2.25 [2.26–2.27] (1H, м, 1-CH); 3.19 [3.15] (3H, с, OCH₃); 3.19–3.21 [3.22–3.25] (1H, м, 2-CH); 3.25 [3.21] (3H, с, OCH₃); 3.29 [3.31] (3H, с, OCH₃); 3.90 [3.90] (1H, д, ³J_{2'-3'} = 10.4, 2'-CH); 4.02 [4.00] (1H, к, ³J_{1'-2''} = 6.5, 1''-CH); 4.28 [4.34] (1H, д, ²J = 12.1, PhCH₂O); 4.53 [4.56] (1H, с, 6'-CH); 4.61 [4.68] (1H, д, ²J = 12.1, PhCH₂O); 7.20–7.29 [7.19–7.28] (5H, м, H Ph). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 20.0 [20.2] (C-2''); 24.5 [24.7] (C-4); 25.9 [25.2] (C-5); 26.7 [25.5] (C-6); 30.5 [29.7] (C-3); 31.0 [38.9] (C-3'); 31.5 [31.2] (C-4'); 42.2 [41.6] (C-1); 47.3 [47.4] (OCH₃); 48.0 [48.1] (OCH₃); 54.5 [54.7] (OCH₃); 65.1 [65.8] (C-1''); 70.3 [69.0] (PhCH₂O); 74.4 [73.1] (C-2); 79.5 [77.5] (C-2'); 97.7 [98.1] (C-5'); 98.3 [98.2] (C-6'); 127.4 (C Ph); 128.1 [127.9] (C Ph); 128.3 [128.2] (C Ph); 138.7 [138.6] (C Ph). Масс-спектр, m/z : 409 [M+H]⁺. Найдено, %: С 67.70; Н 8.70. C₂₃H₃₆O₆. Вычислено, %: С 67.62; Н 8.88.

(1R)-1-[(2S,3R,6R)-3-[(2R)-2-(Бензилокси)циклогексил]-5,5,6-триметокситетрагидро-2H-пиран-2-ил]-этоксипрет-бутилдиметилсилан (7). Раствор 0.10 г (0.26 ммоль) спирта **6**, 0.04 г (0.29 ммоль), TBSCl и 0.01 г

(0.16 ммоль) имидазола в 7.0 мл CH_2Cl_2 перемешивают при комнатной температуре. После исчезновения исходного соединения (~1 ч, контроль методом ТСХ) реакционную смесь разбавляют 9.0 мл воды, затем экстрагируют CH_2Cl_2 (3×10.0 мл), экстракт сушат над MgSO_4 . Растворитель отгоняют, остаток хроматографируют. Выход 0.13 г (количественный), масло, R_f 0.55 (петролейный эфир – EtOAc , 1:1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.10 [0.03] (3H, с, CH_3Si); 0.11 [0.04] (3H, с, CH_3Si); 0.92 [0.88] (9H, с, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$); 1.14 [1.13] (3H, д, $^3J_{2-1''} = 6.4$, 2''- CH_3); 1.01–1.33 [1.02–1.32] (5H, м, 3,4,6- CH_B , 5- CH_2); 1.52–1.85 [1.52–1.86] (4H, м, 3,4,6- CH_A , 3'- CH); 1.67 (1H, т, $^3J_{4B-4A} = 13.2$, 4'- CH_B) [1.69 (1H, т, $^3J_{4B-4A} = ^3J_{4B-3'} = 13.2$, 4'- CH_B)]; 1.93 [1.92] (1H, д, $^3J_{4A-4B} = 12.8$, 4'- CH_A); 2.27–2.28 [2.27–2.28] (1H, м, 1- CH); 3.17–3.19 [3.17–3.19] (1H, м, 2- CH); 3.19 [3.20] (3H, с, OCH_3); 3.24 [3.25] (3H, с, OCH_3); 3.27 [3.26] (3H, с, OCH_3); 3.91 [3.90] (1H, д, д, $^3J_{2-3'} = 10.2$, $^3J_{2-1''} = 1.0$, 2'- CH); 4.18 [4.09] (1H, к. д. $^3J_{1''-2''} = 6.4$, $^3J_{1''-2''} = 1.0$, 1''- CH); 4.31 [4.33] (1H, д, $^2J = 10.6$, PhCH_2O); 4.59 [4.61] (1H, с, 6'- CH); 4.60 [4.56] (1H, д, $^2J = 10.6$, PhCH_2O); 7.20–7.32 [7.19–7.33] (5H, м, H Ph). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: –3.6 [–4.9] (CH_3Si); –3.6 [–3.3] (CH_3Si); 18.1 [18.2] ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$); 19.7 (C-2''); 24.6 [24.8] (C-4); 25.9 [25.8] (C-5); 26.1 [25.6] ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$); 26.3 [26.1] (C-6); 31.0 (C-3); 31.7 [31.6] (C-4'); 39.0 [37.0] (C-3'); 41.5 [41.4] (C-1); 47.3 [47.4] (OCH_3); 48.0 (OCH_3); 54.3 [54.5] (OCH_3); 67.1 [68.0] (C-1''); 70.2 [70.4] (PhCH_2O); 74.9 [72.9] (C-2); 79.6 [77.9] (C-2'); 98.2 [98.0] (C-5'); 98.0 [97.5] (C-6'); 127.2 [127.0] (C Ph); 127.9 [128.1] (C Ph); 128.0 [128.1] (C Ph); 138.8 [138.9] (C Ph). Масс-спектр, m/z : 523 [M+H]⁺. Найдено, %: C 66.57; H 9.68. $\text{C}_{29}\text{H}_{50}\text{O}_6\text{Si}$. Вычислено, %: C 66.63; H 9.64.

(1R)-2-((2S,3R,6R)-2-{(R)-1-[(трет-Бутилдиметилсилил)окси]этил}-5,5,6-триметокситетрагидро-2H-пиран-3-ил)циклогексанон (8). К раствору 0.130 г (0.25 ммоль) бензилата **7** в 5.0 мл этанола добавляют 0.013 г RaNi (10%). Реакционную смесь перемешивают в атмосфере H_2 . После исчезновения исходного соединения (~24 ч, контроль методом ТСХ) реакционную смесь отфильтровывают, концентрируют, остаток хроматографируют. Выход 0.09 г (86%), масло, R_f 0.25 (петролейный эфир – EtOAc , 1:1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.09 [0.07] (3H, с, CH_3Si); 0.10 [0.06] (3H, с, CH_3Si); 0.91 [0.89] (9H, с, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$); 1.10–1.25 [1.11–1.28] (5H, м, 3,4,6- CH_B , 4- CH_2); 1.23 [1.24] (3H, д, $^3J_{2''-1''} = 6.5$, 2''- CH_3); 1.48–1.74 [1.49–1.75] (3H, м, 3,4,6- CH_A); 1.78 [1.69] (1H, т, $^3J_{4B-4A} = ^3J_{4B-3'} = 12.2$, 4'- CH_B); 1.91–1.93 [1.94–1.96] (2H, м, 3'- CH , 4'- CH_A); 2.44–2.45 [2.41–2.43] (1H, м, 2- CH); 3.18 [3.20] (3H, с, OCH_3); 3.22 [3.23] (3H, с, OCH_3); 3.30–3.31 [3.31–3.32] (1H, м, 1- CH); 3.39 [3.40] (3H, с, OCH_3); 3.56 [3.54] (1H, д, д, $^3J_{2-3'} = 10.8$, $^3J_{2-1''} = 2.0$, 2'- CH); 3.98 [4.07] (1H, к. д. $^3J_{1''-2''} = 6.5$, $^3J_{1''-2''} = 2.0$, 1''- CH); 4.54 [4.53] (1H, с, 6'- CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д. (CDCl_3): –4.6 [–4.8] (CH_3Si); –4.1 [–4.3] (CH_3Si); 18.2 [18.1] ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$); 18.8 [18.5] (C-2''); 24.8 (C-5); 25.3 [25.0] (C-4); 26.1 [26.0] ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$); 26.4 [25.7] (C-3); 30.5 (C-4'); 37.4 [36.8] (C-6); 38.8 [38.2] (C-3'); 43.2 [43.0] (C-2); 47.3 [47.6] (OCH_3); 48.1 [48.0]

(OCH_3); 54.5 [54.6] (OCH_3); 70.2 [69.6] (C-1''); 71.8 [70.4] (C-2'); 74.3 [72.7] (C-1); 97.9 [97.7] (C-5'); 98.3 [98.1] (C-6). Масс-спектр, m/z : 433 [M+H]⁺. Найдено, %: C 61.10; H 10.14. $\text{C}_{22}\text{H}_{44}\text{O}_6\text{Si}$. Вычислено, %: C 61.07; H 10.25.

2-((2S,3R,6R)-2-{(R)-1-[(трет-Бутилдиметилсилил)окси]этил}-5,5,6-триметокситетрагидро-2H-пиран-3-ил)циклогексанон (9) получают по методике синтеза соединения **5** (метод II) из 0.09 г (0.20 ммоль) спирта **8**. Выход 0.084 г (94%), масло, R_f 0.57 (петролейный эфир – EtOAc , 1:1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 0.01 [0.02] (3H, с, CH_3Si); 0.06 [0.07] (3H, с, CH_3Si); 0.86 [0.89] (9H, с, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$); 1.14 [1.12] (3H, д, $^3J_{2''-1''} = 6.4$, 2''- CH_3); 1.59–2.02 [1.58–2.04] (7H, м, 3,4,5- CH_2 , 4'- CH_A); 1.77–1.78 [2.55–2.58] (1H, м, 3'- CH); 2.20–2.22 [2.35–2.38] (2H, м, 6- CH_2); 2.28 [1.92] (1H, т, $^3J_{4B-4A} = ^3J_{4B-3'} = 12.5$, 4'- CH_A); 2.80 (1H, д, т, $^3J_{2-3B} = 12.9$, $^3J_{2-3A} = 3.5$, $^3J_{2-3'} = 3.5$, 2- CH) [2.91 (1H, д, д, $^3J_{2-3B} = 12.9$, $^3J_{2-3A} = 4.3$, 2- CH)]; 3.17 [3.15] (3H, с, OCH_3); 3.21 [3.27] (3H, с, OCH_3); 3.43 [3.39] (3H, с, OCH_3); 3.87 (1H, к. д. $^3J_{1''-2''} = 6.4$, $^3J_{1''-2''} = 2.3$, 1''- CH) [4.33 (1H, к. д. $^3J_{1''-2''} = 6.4$, $^3J_{1''-2''} = 1.5$, 1''- CH)]; 4.13 (1H, д, д, $^3J_{2-3'} = 10.4$, $^3J_{2-1''} = 2.3$, 2'- CH) [3.54] (1H, д, д, $^3J_{2-3'} = 10.4$, $^3J_{2-1''} = 1.5$, 2'- CH); 4.57 [4.50] (1H, с, 6'- CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: –5.0 [–4.8] (CH_3Si); –4.2 [–3.2] (CH_3Si); 18.3 [18.2] ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$); 18.7 [19.8] (C-2''); 25.5 [24.5] (C-5); 25.7 [27.0] (C-4); 26.0 [25.9] ($(\text{CH}_3)_3\text{C}$); 27.4 [31.1] (C-4); 32.2 [32.7] (C-3); 36.3 [30.4] (C-3'); 43.2 [42.3] (C-6); 47.4 (OCH_3); 47.9 [48.1] (OCH_3); 48.3 [48.0] (C-2); 54.6 [54.7] (OCH_3); 69.3 [67.6] (C-1''); 71.8 [72.1] (C-2'); 97.9 [97.5] (C-5'); 98.0 [97.2] (C-6'); 210.9 [211.2] (C-1). Масс-спектр, m/z : 431 [M+H]⁺. Найдено, %: C 61.31; H 9.76. $\text{C}_{22}\text{H}_{42}\text{O}_6\text{Si}$. Вычислено, %: C 61.36; H 9.83.

(3R,4aS,5S,6aS,10bR)-5-Метил-2,2,3-триметоксидодекагидропиран[2,3-с]хромен-6а-ол (10). К охлажденному до 0 °C раствору 0.08 г (0.2 ммоль) силильного эфира **9** в 7.0 мл сухого ТГФ добавляют 0.25 г (0.8 ммоль) $\text{TVAF} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$. После исчезновения исходного эфира **9** (~2 ч, контроль методом ТСХ) реакционную смесь упаривают, остаток хроматографируют. Выход 0.04 г (73%), масло, R_f 0.25 (петролейный эфир – EtOAc , 1:1). Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.17–1.68 [1.18–1.67] (8H, м, 1,7- CH_B , 8,9,10- CH_2); 1.72 [1.73] (1H, м, 7- CH_A); 1.28 [1.25] (3H, д, $^3J_{1'-5} = 6.4$, 5- CH_3); 1.88–1.90 [1.88–1.90] (1H, м, 10а- CH); 2.05 [2.03] (1H, д, д, $^2J_{1A-1B} = 13.0$, $^3J_{1A-10b} = 2.8$, 1- CH_A); 2.56–2.58 [2.27–2.29] (1H, м, 10b- CH); 3.23 [3.22] (6H, с, 2 OCH_3); 3.41 [3.39] (3H, с, OCH_3); 3.75 [3.77] (1H, д, д, $^3J_{4a-10b} = 10.6$, $^3J_{4a-5} = 6.4$, 4а- CH); 4.12 [4.13] (1H, кв, $^3J_{5-\text{Me}} = ^3J_{5-4a} = 6.4$, 5- CH); 4.57 [4.56] (1H, с, 3- CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 17.9 [18.1] (5- CH_3); 22.6 [22.8] (C-5); 24.2 [25.1] (C-4); 25.4 [26.9] (C-3); 28.3 [27.4] (C-6); 28.6 [31.2] (C-10а); 39.5 [42.2] (C-1); 47.3 [49.0] (C-10b); 47.6 [47.6] (OCH_3); 47.9 [48.0] (OCH_3); 54.7 [54.8] (OCH_3); 70.7 [67.9] (C-4а); 71.1 [73.0] (C-5); 96.9 [96.0] (C-2); 97.5 [97.6] (C-6а); 98.0 [98.7] (C-3). Масс-спектр, m/z : 317 [M+H]⁺. Найдено, %: C 60.69; H 8.85. $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_6$. Вычислено, %: C 60.74; H 8.92.

(2R,4aS,12S,12aS)-12-Метил-2,3,3-триметоксидекагидропирано[2,3-с]оксеин-5,10-дион (11) получают

по методике синтеза соединения **5** (метод I) из 0.043 г (0.14 ммоль) кетала **10**. Выход 0.03 г (67%), белые кристаллы, т. пл. 96 °С, $[\alpha]_D^{20} +70.1^\circ$ (с 0.9, CHCl₃), R_f 0.57 (петролейный эфир – EtOAc, 1:1). Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.10–1.12 (2H, м, 7-CH₂); 1.19 (3H, д, ³J = 6.5, 12-CH₃); 1.41–1.43 (2H, м, 6,8-CH_B); 1.77 (1H, т, ²J_{4B-4A} = ³J_{4B-4a} = 13.0, 4-CH_B); 1.82 (1H, д. д, ²J_{4A-4B} = 13.0, ³J_{4A-4a} = 3.8, 4-CH_A); 1.80–1.83 (1H, м, 6-CH_A); 2.18–2.00 (1H, м, 8-CH_A); 2.20–2.22 (1H, м, 9-CH_B); 2.37–2.39 (1H, м, 4-CH_A); 2.73 (1H, д. д. д, ³J_{4a-4B} = 13.0, ³J_{4a-12a} = 11.1, ³J_{4a-4A} = 3.8, 4a-CH); 3.11 (3H, с, OCH₃); 3.12 (3H, с, OCH₃); 3.39 (3H, с, OCH₃); 4.22 (1H, д. д, ³J_{4a-12a} = 11.1, ³J_{12a-12} = 4.5, 12a-CH); 4.48 (1H, с, 2-CH); 5.02 (1H, к. д, ³J_{12-Me} = 6.6, ³J_{12-12a} = 4.5, 12-CH). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 22.6 (12-CH₃); 20.6 (C-6); 22.5 (C-8); 28.4 (C-4); 29.7 (C-7); 34.5 (C-9); 47.8 (OCH₃); 48.2 (OCH₃); 48.5 (C-4a); 55.2 (OCH₃); 67.2 (C-12a); 69.4 (C-3); 70.1 (C-12); 97.4 (C-2); 172.3 (C-10); 207.8 (C-5). Масс-спектр, m/z: 331 [M+H]⁺. Найдено, %: C 58.05; H 7.89. C₁₆H₂₆O₇. Вычислено, %: C 58.17; H 7.93.

Работа выполнена по темам № АААА-А17-117011910022-5, № АААА-А17-117011910027-0 госзадания и при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 17-43-020166-р_поволжье_а).

Спектры ЯМР записаны на оборудовании ЦКП "Химия" УФИХ РАН.

Список литературы

- (a) Back, T. G. *Tetrahedron* **1977**, 33, 3041. (b) Nicolaou, K. C. *Tetrahedron*. **1977**, 33, 683. (c) Dräger, G.; Kirschning, A.; Thiericke, R.; Zerlin, M. *Nat. Prod. Rep.* **1996**, 13, 365. (d) Pettit, G. R.; Cichacz, Z. A.; Gao, F.; Boyd, M. R.; Jean, M.; Schmidt, J. M. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1994**, 1111.
- (a) Moore, B. P.; Brown, W. V. *Aust. J. Chem.* **1976**, 29, 1365. (b) Petrzilka, M. *Helv. Chim. Acta* **1978**, 61, 3075.
- (a) Khalilova, Yu. A.; Tagirov, A. R.; Doronina, O. Yu.; Spirikhin, L. V.; Salikhov, Sh. M.; Valeev, F. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, 50, 110. [*Журн. орган. химии* **2014**, 50, 118.] (b) Khalilova, Yu. A.; Spirikhin, L. V.; Salikhov, Sh. M.; Valeev, F. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, 50, 117. [*Журн. орган. химии* **2014**, 50, 125.]
- (a) Tagirov, A. R.; Biktagirov, I. M.; Galimova, Yu. S.; Faizullina, L. Kh.; Salikhov, Sh. M.; Valeev, F. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2015**, 51, 569. [*Журн. орган. химии* **2015**, 51, 587.] (b) Tagirov, A. R.; Faizullina, L. Kh.; Enikeeva, D. R.; Galimova, Yu. S.; Salikhov, Sh. M.; Valeev, F. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2018**, 54, 726. [*Журн. орган. химии* **2018**, 54, 723.]
- Galimova, Yu. S.; Tagirov, A. R.; Faizullina, L. Kh.; Salikhov, Sh. M.; Valeev, F. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, 53, 374. [*Журн. орган. химии* **2017**, 53, 377.]
- Zemplén, G.; Csürös, Z.; Angyal, S. *Chem. Ber.* **1937**, 70, 1848.
- Tagirov, A. R.; Galimova, Yu. S.; Faizullina, L. Kh.; Spirikhin, L. V.; Salikhov, Sh. M.; Valeev, F. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, 53, 1053. [*Журн. орган. химии* **2017**, 53, 1040.]
- Kihkentayeva, A. S.; Shults, E. E.; Gatilov, Y. V.; Patrushev, S. S.; Karim, S.; Atazhanova, G. A.; Adekenov, S. M. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, 52, 788. [*Химия гетероцикл. соединений* **2016**, 52, 788.]