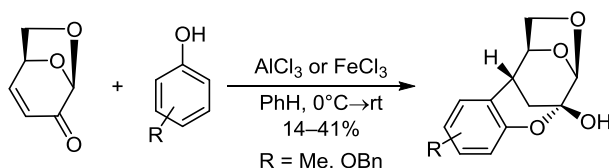


## Реакции фенола и его производных с левоглюкозеноном

Лилия Х. Файзуллина<sup>1\*</sup>, Лилия Ш. Карамышева<sup>1</sup>, Юлия А. Халилова<sup>1</sup>,  
Шамиль М. Салихов<sup>1</sup>, Фарид А. Валеев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Уфимский институт химии  
Уфимского федерального исследовательского центра РАН,  
пр. Октября, 71, Уфа 450054, Россия; e-mail: sinymet@anrb.ru

Поступило 24.11.2022  
Принято после доработки 22.03.2023



Изучено влияние гидроксид-, метил- и бензилоксизаместителей в соответствующих производных фенола на результат их присоединения по Михаэлю к левоглюкозенону в присутствии  $\text{AlCl}_3$  или  $\text{FeCl}_3$ . Взаимодействия фенолов, содержащих гидроксильную и метильную группы в *орто*-положении, с левоглюкозеноном завершаются спонтанной кетализацией кетогруппы углеводного фрагмента. Полученные соединения перспективны в плане изучения взаимосвязи структура–активность среди структурно родственных хроманов.

**Ключевые слова:** аддукты Михаэля, левоглюкозенон, резорцин, фенол, электрофильное замещение.

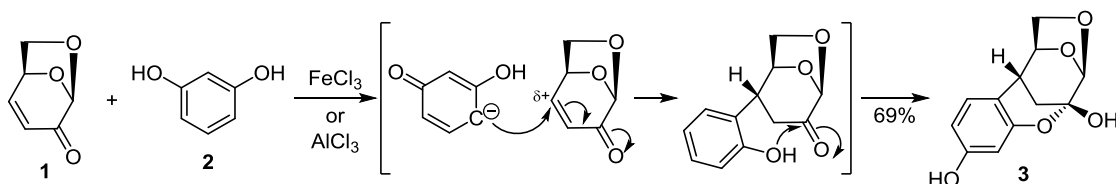
Фенол относится к биологически активным соединениям и обладает антисептическим, токсическим действием на организм, легко всасывается, оказывает раздражающий и прижигающий эффект на кожу и слизистые оболочки. В качестве фармакофорной группы он входит в структуру многих лекарственных веществ как природного, так и синтетического происхождения.<sup>1</sup> Введение второй гидроксильной группы снижает токсичность фенола из-за увеличения гидрофильности молекулы.<sup>2</sup> Например, резорцин менее токсичен, чем фенол. Его назначают как антисептическое средство при кожных заболеваниях. 4-Гексилрезорцин из-за низкой токсичности для слизистых оболочек используется в виде 0.1% раствора в водном глицерине как дезинфицирующее средство для кожи, а также в таблетках и рассасываемых пластинах для лечения инфекций горла.<sup>3</sup>

Ряд природных ароматических соединений обладает оптической активностью, которая обусловлена главным образом стереохимическим строением заместителей, и эта особенность оказывает значительное влияние на физиологическую активность таких соединений. Так, например, ряд оптически активных азафилонов, проявляющий широкий диапазон биологической активности, помимо системы сопряженных двойных связей, имеет определенную конфигурацию хиральных центров.<sup>4</sup> Обширный класс алкалоидов, группа морфина,

кокаина и др. представляют собой хиральные соединения ароматической природы, обладающие мощным обезболивающим действием.<sup>5</sup> Центральным фрагментом структур макролидных антибиотиков ди-*O*-метилкурвуларина, зеараленона, а также цитотоксических природных лактонов салицилгаламидов и оксимидинов является конденсированный с додеканолоидом фенол.<sup>6</sup> Эстрон (фолликулин, D-эстра-1,3,5(10)-триен-3-ол-17-он) – стероидный гормон нативной природы (содержит в своей структуре фенол, аннелированный с хиральным додекагидро-1*H*-циклопента[*a*]нафталиновым фрагментом) – является естественным фолликулярным гормоном, необходимым для нормального развития женского организма.<sup>7</sup> В связи с этим изучение возможностей получения аддуктов левоглюкозенона и фенолов является перспективным направлением поиска новых биологически активных веществ и изучения взаимосвязи структура–активность в этом ряду соединений.

Левоглюкозенон ((1*S*,5*R*)-6,8-диоксиабцикло[3.2.1]-окт-2-ен-4-он), получаемый пиролизом целлюлозы, благодаря наличию сопряженной еноновой системы в сочетании с двумя хиральными центрами, является удобной биовозобновляемой платформой для синтеза различных природных соединений и их аналогов.<sup>8</sup> Известно, что левоглюкозенон вступает в реакцию 1,4-присоединения с различными нуклеофилами, при-

Схема 1



вода с хорошими выходами к аддуктам Михаэля. Описаны способы получения подобных аддуктов Михаэля левоглюкозенона с  $\beta$ -нафтолом,<sup>9</sup> бензиловым спиртом,<sup>10</sup> бромфлавонами.<sup>11</sup> При наличии нескольких функциональных групп в ароматическом субстрате возможны тандемные реакции Михаэля. Так, например, с цианофталидом получено нафтогидрохиноновое производное левоглюкозенона,<sup>12</sup> при непосредственном присоединения 2-гидроксibenзальдегида – хиральный хромен, который является продуктом тандемного процесса: окса-реакции Михаэля и альдольной реакции.<sup>13</sup> Ранее нами был установлен факт непосредственного присоединения резорцина к левоглюкозенону (в условиях ультразвукового облучения смеси  $K_2CO_3$  и 18-краун-6-эфира в PhMe) и обнаружена *in vitro* антикоагулянтная и антиагрегантная активность продукта этой реакции.<sup>14</sup> Позже выявлена антиоксидантная активность этого аддукта.<sup>15</sup>

В продолжение исследований мы изучили влияние заместителей в различных производных фенола на строение получаемых из левоглюкозенона продуктов реакции Михаэля. В реакцию вовлекали фенол, 2,4-динитрофенол, пирокатехин и гидрохинон, пирогаллол, метиловый эфир салициловой кислоты, 3,5-дихлорфенол, *para*-бромфенол, *para*-нитрофенол, 2,3-дихлорфенол.

Можно было предположить, что проведение реакции в присутствии кислот Льюиса, эффективно используемых в реакциях электрофильного замещения, исключит образование димерного продукта самоконденсации левоглюкозенона.<sup>8b</sup> Первоначально мы изучили возможность присоединения резорцина (2) к левоглюкозенону (1) в этих условиях. В качестве кислот Льюиса использовали  $FeCl_3$  или  $AlCl_3$ , реакцию проводили при комнатной температуре в PhH. Следует отметить, что обе кислоты Льюиса приводили к одинаковым результатам – продукту нуклеофильного присоединения 3, идентичного полученному ранее соединению, которому была приписана ошибочная структура (схема 1).<sup>14</sup>

Фенолы, содержащие акцепторные заместители, как и следовало ожидать, в реакциях Михаэля оставались инертны, увеличение времени реакции приводило к осмолению. Аналогичный результат был получен в случае фенола, пирокатехина, гидрохинона. Прове-

дение реакции под действием ультразвука в условиях межфазного катализа, а также кипячение в пиридине в течение 3 сут не привели к желаемым результатам. Это, по всей вероятности, связано с меньшей реакционной способностью фенола, пирокатехина, гидрохинона, пирогаллола, по сравнению с резорцином (2), в котором обе гидроксильные группы осуществляют согласованное ориентирующее действие.

Изменение природы одной гидроксильной группы в резорцине на бензилоксигруппу и взаимодействие его защищенного производного 4 с левоглюкозеноном (1) привело к образованию двух соединений с небольшими выходами: полукетала 5, как и в случае с резорцином (2), и полукетала 6 – продукта нуклеофильного 1,4-присоединения к полукеталу 3 второй молекулы левоглюкозенона (1) (схема 2).

Поскольку жестко связанные асимметрические центры бициклической системы енона 1 в реакции не затрагиваются, мы полагаем, что в аддуктах Михаэля они, по всей вероятности, имеют ту же абсолютную конфигурацию, что и в исходном соединении. Это предположение подтверждают спектральные характеристики. У всех полученных продуктов реакций в спектрах  $^1H$ – $^{13}C$  НМВС наблюдается взаимодействие протонов 1,6-ангидромостика с углеродом ацетального центра, что является доказательством сохранения 1,3-диоксаланового цикла. Об образовании 7,9-эфирного мостика в соединении 5 свидетельствует появление в его спектре ЯМР  $^{13}C$  четвертичного сигнала C-9 при 96.8 м. д. В спектре ЯМР  $^1H$  сигнал протона H-3 регистрируется при 6.94 м. д. в виде дублета с  $J = 8.2$  Гц, а сигнал протона H-4 – при 6.48 м. д. в виде дублета дублетов с КССВ 8.2 и 2.4 Гц. Большое значение КССВ указывает на взаимное *ortho*-расположение данных протонов в ароматической структуре. Вторая КССВ ( $J = 2.4$  Гц), относящаяся к протону H-4, указывает на присутствие другого протона в *meta*-положении, эту же КССВ наблюдаем у протона H-6, проявляющегося при 6.45 м. д. в виде дублета. Кроме того, наличие корреляционных пиков 12- $CH_A$ /1- $CH$ , 1- $CH$ /H-3 в спектре NOESY, а так же 1- $CH$ /C-2, 1- $CH$ /C-7 и H-3/C-2 в спектре  $^1H$ – $^{13}C$  НМВС подтверждает представленную структуру.

Реакция левоглюкозенона (1) с 1,3-дибензилоксибензолом (7) сопровождалась значительным осмоле-

Схема 2

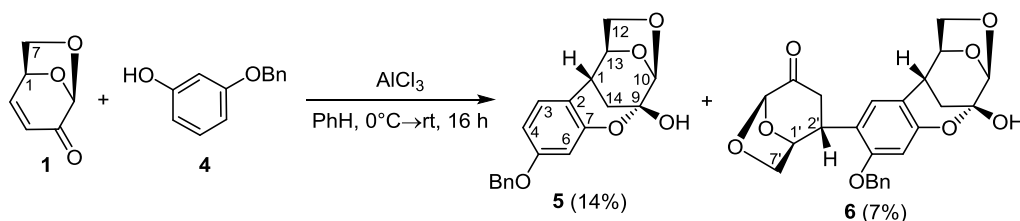
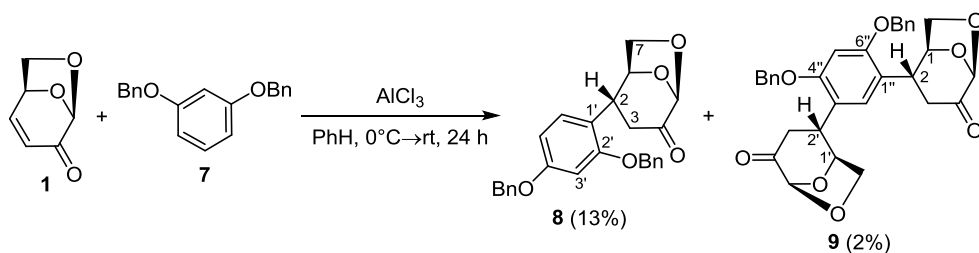


Схема 3



нием левоглюкозенона (1) – из реакционной смеси удалось выделить аддукты Михаэля 8 и 9 (схема 3). Низкие выходы этих соединений, по всей вероятности, обусловлены отсутствием свободной фенольной гидроксильной группы, стабилизирующей положительный заряд в ароматическом цикле в резонансной хиноидной структуре (схема 3).

В спектре ЯМР  $^1\text{H}$  соединения 8 сигнал протона Н-6' регистрируется при 7.15 м. д. с  $J = 8.4$  Гц, а сигнал протона Н-5' – при 6.59 м. д. с КССВ 8.4 и 2.3 Гц. Большое значение КССВ указывает на взаимное *орто*-расположение протонов Н-6' и Н-5' в ароматической структуре. Вторая КССВ ( $J = 2.3$  Гц) у протона Н-5' указывает на его взаимодействие с протоном Н-3', который проявляется при 6.65 м. д. Кроме того, наличие корреляционных пиков Н-6'/3- $\text{CH}_\text{B}$ , 7- $\text{CH}_\text{A}/2\text{-CH}$  и 7- $\text{CH}_\text{A}/3\text{-CH}_\text{A}$  в спектре NOESY является доказательством *S*-конфигурации центра С-2 и пространственной сближенности протонов Н-6' и 3- $\text{CH}_\text{B}$ .

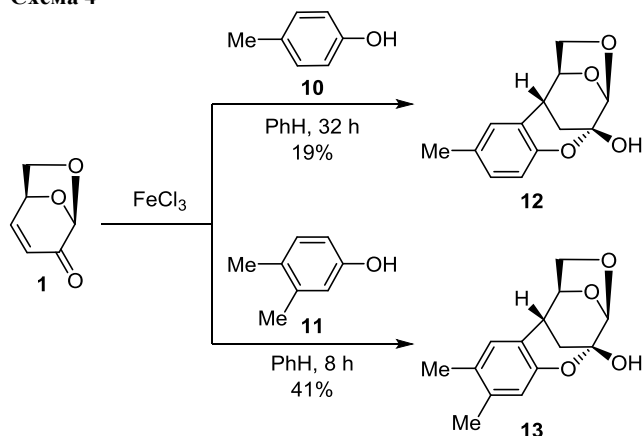
Сравнительный анализ интегральных кривых в спектре ЯМР  $^1\text{H}$  соединения 9 указывает на присутствие в симметричной молекуле двух углеводных фрагментов и одного фрагмента дибензилрезорцина. Так, сигналы протонов Н-5'' и Н-2'', регистрируемые в виде синглетов соответственно при 7.13 и 6.54 м. д., проявляются с интенсивностью равной одному протону, а все остальные – с удвоенной интенсивностью. Кроме того, данные масс-спектра соответствуют молекулярной массе продукта.

Известно, что пространственно-затрудненные фенолы, содержащие в *орто*-положении объемные углеводородные радикалы, экранируют фенольный гидроксил и тем самым снижают токсичность, но увеличивают биологическую активность соединения. К таким фенолам относится тимол (2-изопропил-5-метилфенол) – антисептик растительного происхождения, содержащийся в эфирном масле тимьяна обыкновенного или чабреца, который обладает сильнейшим антигельминтным, антисептическим, противозудным и противовоспалительным действием: уничтожает микробы, паразитические организмы, грибки и вирусы.<sup>16</sup> Ионол (2,6-ди-*т*-бутил-4-метилфенол, дибунол) применяется при заболеваниях мочевого пузыря, ожогах, обморожениях, язвах и т. д.<sup>17</sup> Сами же антиоксиданты превращаются в стабильные радикалы за счет сопряжения неспаренного электрона кислорода с ароматической системой и стерических препятствий для рекомбинации радикалов. Учитывая тот факт, что аддукт резорцина (2) и левоглюкозенона (1) проявил умеренную антиоксидантную активность,<sup>14</sup> можно предположить, что введение

метильных заместителей в бензольный цикл может способствовать увеличению этого вида активности аддукта.

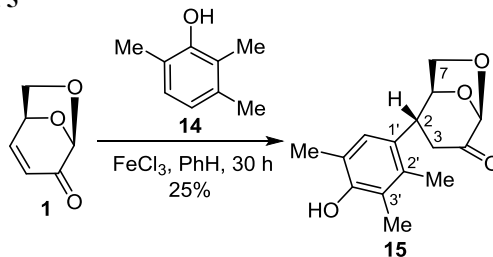
В продолжение исследований мы изучили реакции Михаэля левоглюкозенона (1) с тремя представителями метилзамещенных фенолов. При взаимодействии левоглюкозенона (1) с *para*-крезолом (10) и 3,4-диметилфенолом (11) были выделены соответственно полу-кетали 12 и 13 (схема 4). Низкий выход соединения 12, по сравнению с соединением 13, по всей вероятности, связан с меньшей активностью *para*-крезола (10) в реакциях электрофильного замещения, по сравнению с 3,4-диметилфенолом (11), содержащим два электронодонорных заместителя, один из которых, находясь в *para*-положении к гидроксильной группе, согласованно направляет реакцию в *орто*-положение.

Схема 4



Реакция левоглюкозенона (1) с 2,3,6-триметилфенолом (14) завершилась образованием соединения 15 (схема 5). Несмотря на наличие трех метильных групп, согласованно ориентирующих реакцию замещения в *para*-положение к гидроксильной группе, выход соединения 15 составил лишь 25%, что, по всей вероятности, связано со стерическими затруднениями.

Схема 5



Таким образом, несмотря на определенные трудности, удалось реализовать реакции присоединения по Михаэлю левоглокозенона и замещенных фенолов в присутствии  $\text{AlCl}_3$  и  $\text{FeCl}_3$ . Обнаружено, что более эффективно реакция протекает с фенолами, содержащими гидроксильную и метильную группы в *мета*-положении: превращение завершается спонтанной кетализацией кетогруппы левоглокозенона. Синтезированные аддукты перспективны в плане изучения антиоксидантной активности.

### Экспериментальная часть

Спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  (500 и 125 МГц соответственно), а также спектры COSY, NOESY,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC записаны на спектрометре Bruker Avance III. Масс-спектры зарегистрированы на хромато-масс-спектрометре Shimadzu LCMS-2010 EV с одним квадруполем в режиме регистрации положительных и отрицательных ионов при потенциале капилляра 4.5 и  $-3.5$  кВ соответственно, ионизация электрораспылением, элюент  $\text{MeCN}-\text{H}_2\text{O}$ . 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 (0.063–0.2 мм).

В работе использованы: левоглокозенон (**1**) (CAS № 37112-31-5) фирмы Circa Group (Австралия), чистота 87.9% (ВЭЖХ), после перегонки технического левоглокозенона – чистота 96% (ГЖХ), угол вращения  $-498.7^\circ$  (*c* 1.0,  $\text{CHCl}_3$ ).

**Присоединение фенолов к левоглокозенону (1)** (общая методика). К раствору эквимольных количеств левоглокозенона (**1**) и соответствующего фенола **4**, **7**, **10**, **11** или **14** в 10.0 мл PhH (на 1 ммоль левоглокозенона (**1**)) при  $0^\circ\text{C}$  и перемешивании добавляют 0.2 экв.  $\text{FeCl}_3$  или  $\text{AlCl}_3$ , затем температуру медленно доводят до комнатной и продолжают перемешивание до окончания реакции (от 2 ч до 5 сут, контроль методом ТСХ). Реакционную смесь обрабатывают 2.0 мл насыщенного водного раствора  $\text{NaHCO}_3$ , продукты реакции экстрагируют  $\text{EtOAc}$  ( $3 \times 7.0$  мл), экстракт сушат над  $\text{MgSO}_4$ , растворитель отгоняют, остаток хроматографируют на колонке с  $\text{SiO}_2$ .

**(1R,9R,10R,13S)-5-Бензилокси-8,11,15-триоксатетрацикло[7.4.1.1<sup>10,13</sup>.0<sup>2,7</sup>]пентадека-2,4,6-триен-9-ол (5)** получают из 0.07 г (0.56 ммоль) левоглокозенона (**1**). Выход 0.027 г (14%), белые кристаллы, т. пл.  $183^\circ\text{C}$ .  $R_f$  0.08 (петролейный эфир –  $\text{EtOAc}$ , 3:1).  $[\alpha]_D^{20} -49^\circ$  (*c* 1.0,  $\text{MeOH}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{MeOD}$ ),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.77 (1H, д. д. д.,  $^2J_{14B-14A} = 12.7$ ,  $^3J_{14B-1} = 3.6$ ,  $^4J_{14B-10} = 1.5$ , 14- $\text{CH}_B$ ); 2.42 (1H, д. д.,  $^2J_{14A-14B} = 12.7$ ,  $^3J_{14A-1} = 3.6$ , 14- $\text{CH}_A$ ); 2.94 (1H, к,  $^3J_{1-13} = ^3J_{1-14A} = ^3J_{1-14B} = 3.6$ , 1-CH); 3.81 (1H, д. д.,  $^2J_{12B-12A} = 7.5$ ,  $^3J_{12B-13} = 4.7$ , 12- $\text{CH}_B$ ); 4.17 (1H, д.,  $^2J_{12A-12B} = 7.5$ , 12- $\text{CH}_A$ ); 4.35 (1H,

д. д.,  $^3J_{13-12B} = 4.7$ ,  $^3J_{13-1} = 3.6$ , 13-CH); 4.61 (1H, уш. с, OH); 5.00 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 5.06 (1H, д.,  $^4J_{10-14B} = 1.5$ , 10-CH); 6.45 (1H, д.,  $^4J_{6-4} = 2.4$ , H-6); 6.48 (1H, д. д.,  $^3J_{4-3} = 8.2$ ,  $^4J_{4-6} = 2.4$ , H-4); 6.94 (1H, д.,  $^3J_{3-4} = 8.2$ , H-3); 7.28 (1H, т,  $^3J = 7.6$ , H Ph); 7.35 (2H, т,  $^3J = 7.6$ , H Ph); 7.40 (2H, д.,  $^3J = 7.6$ , H Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{MeOD}$ ),  $\delta$ , м. д.: 28.6 (C-14); 38.2 (C-1); 67.8 (C-12); 69.7 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 77.9 (C-13); 96.8 (C-9); 101.9 (C-6); 104.1 (C-10); 106.3 (C-4); 118.2 (C-2); 127.0 (C-3); 127.1, 127.4, 128.1, 137.4 (C Ph); 157.6 (C-7); 159.0 (C-5). Масс-спектр, *m/z* ( $I_{\text{отн}}$ , %): 327  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100). Найдено, %: C 69.89; H 5.51.  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_5$ . Вычислено, %: C 69.93; H 5.56.

**(1R,9R,10R,13S)-5-Бензилокси-4-((1S,2R,5R)-4-оксо-6,8-диоксибицикло[3.2.1]октан-2-ил)-8,11,15-триоксатетрацикло[7.4.1.1<sup>10,13</sup>.0<sup>2,7</sup>]пентадека-2,4,6-триен-9-ол (6)** получают из 0.07 г (0.56 ммоль) левоглокозенона (**1**). Выход 0.018 г (7%), белые кристаллы, т. пл.  $113^\circ\text{C}$ .  $R_f$  0.05 (петролейный эфир –  $\text{EtOAc}$ , 3:1).  $[\alpha]_D^{20} -204.5^\circ$  (*c* 1.0,  $\text{MeOH}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 1.79 (1H, д. д. д.,  $^2J_{14B-14A} = 12.7$ ,  $^3J_{14B-1} = 2.8$ ,  $^4J_{14B-10} = 1.4$ , 14- $\text{CH}_B$ ); 2.48 (1H, д. д.,  $^2J_{14A-14B} = 12.7$ ,  $^3J_{14A-1} = 2.8$ , 14- $\text{CH}_A$ ); 2.50 (1H, д. д.,  $^2J_{3'B-3'A} = 16.9$ , 3'- $\text{CH}_B$ ); 2.94 (1H, к,  $^3J_{1-13} = ^3J_{1-14A} = ^3J_{1-14B} = 2.8$ , 1-CH); 3.03 (1H, д. д.,  $^2J_{3'A-3'B} = 16.9$ ,  $^3J_{3'A-2'} = 8.7$ , 3'- $\text{CH}_A$ ); 3.81 (1H, д.,  $^3J_{2'-3'A} = 8.7$ , 2'-CH); 3.91 (1H, д. д.,  $^2J_{12B-12A} = 7.3$ ,  $^3J_{12B-13} = 4.5$ , 12- $\text{CH}_B$ ); 3.99 (1H, д. д.,  $^2J_{7'B-7'A} = 7.3$ ,  $^3J_{7'B-1'} = 5.2$ , 7'- $\text{CH}_B$ ); 4.10–4.14 (2H, м, 12- $\text{CH}_A$ , 7'- $\text{CH}_A$ ); 4.40 (1H, д. д.,  $^3J_{13-1} = 2.8$ ,  $^3J_{13-12B} = 4.5$ , 13-CH); 4.70 (1H, д.,  $^3J_{1-7'B} = 5.2$ , 1'-CH); 4.98 (2H, с,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 5.16 (1H, с, 5'-CH); 5.21 (1H, д.,  $^4J_{10-14B} = 1.4$ , 10-CH); 6.55 (1H, с, H-6); 6.87 (1H, с, H-3); 7.33–7.41 (5H, м, H Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 29.3 (C-14); 36.7 (C-3'); 38.5 (C-1); 39.3 (C-2'); 68.3 (C-12); 68.4 (C-7'); 70.3 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 77.3 (C-1'); 77.6 (C-13); 97.2 (C-9); 100.1 (C-6); 101.5 (C-5'); 104.1 (C-10); 116.7 (C-2); 121.9 (C-4); 126.2 (C-3); 127.3, 128.1, 128.7, 136.7 (C Ph); 155.5 (C-7); 156.1 (C-5); 201.8 (C-4). Масс-спектр, *m/z* ( $I_{\text{отн}}$ , %): 453  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100). Найдено, %: C 66.40; H 5.29.  $\text{C}_{25}\text{H}_{24}\text{O}_8$ . Вычислено, %: C 66.36; H 5.35.

**(1S,2R,5R)-2-[2,4-Бис(бензилокси)фенил]-6,8-диоксибицикло[3.2.1]октан-4-он (8)** получают из 0.14 г (1.1 ммоль) левоглокозенона (**1**). Выход 0.059 г (13%), желтое твердое аморфное вещество.  $R_f$  0.48 (петролейный эфир –  $\text{EtOAc}$ , 3:1).  $[\alpha]_D^{20} -194^\circ$  (*c* 1.0,  $\text{MeOH}$ ). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. (*J*, Гц): 2.56 (1H, д.,  $^2J_{3B-3A} = 16.8$ , 3- $\text{CH}_B$ ); 3.04 (1H, д. д.,  $^2J_{3A-3B} = 16.8$ ,  $^3J_{3A-2} = 8.8$ , 3- $\text{CH}_A$ ); 3.84 (1H, д.,  $^3J_{2-3A} = 8.8$ , 2-CH); 4.00 (1H, д. д.,  $^2J_{7B-7A} = 7.5$ ,  $^3J_{7B-1} = 5.3$ , 7- $\text{CH}_B$ ); 4.14 (1H, д.,  $^2J_{7A-7B} = 7.5$ , 7- $\text{CH}_A$ ); 4.73 (1H, д.,  $^3J_{1-7B} = 5.3$ , 1-CH); 5.00–5.18 (4H, м, 2 $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 5.18 (1H, с, 5-CH); 6.59 (1H, д. д.,  $^3J_{5'-6'} = 8.4$ ,  $^4J_{5'-3'} = 2.3$ , H-5'); 6.65 (1H, д.,  $^4J_{3'-5'} = 2.3$ , H-3'); 7.15 (1H, д.,  $^3J_{6'-5'} = 8.4$ , H-6'); 7.33–7.45 (10H, м, H 2Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 36.5 (C-3); 39.5 (C-2); 68.2 (C-7); 70.2 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ); 76.7 (C-1); 100.6 (C-3'); 101.6 (C-5); 105.6 (C-5'); 122.7 (C-1'); 127.3, 127.6, 128.1, 128.2, 128.6 (C Ar, C Ph); 128.7 (C-6'); 136.7, 136.9 (C Ph); 156.3 (C-2'); 159.1 (C-4'); 201.3 (C-4). Масс-спектр, *m/z* ( $I_{\text{отн}}$ , %): 417  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100). Найдено, %: C 74.87; H 5.79.  $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{O}_5$ . Вычислено, %: C 74.98; H 5.81.

**(1S,1'S,2R,2'R,5R,5'R)-2,2'-[4,6-Бис(бензилокси)-1,3-фенилен]бис(6,8-диоксабицикло[3.2.1]октан-4-он) (9)** получают из 0.14 г (1.1 ммоль) левогликозенона (1). Выход 0.013 г (2%), желтое твердое аморфное вещество.  $R_f$  0.17 (петролейный эфир – EtOAc, 3:1).  $[\alpha]_D^{20}$   $-66^\circ$  (с 1.0, MeOH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.51 (2H, д,  $^2J_{3B-3A(3'B-3'A)} = 16.9$ , 3,3'-CH<sub>B</sub>); 3.00 (2H, д, д,  $^2J_{3A-3B(3'A-3'B)} = 16.9$ ,  $^3J_{3A-2(3'A-2')} = 8.8$ , 3,3'-CH<sub>A</sub>); 3.74 (2H, д,  $^3J_{2-3A(2'-3'A)} = 8.8$ , 2,2'-CH); 3.99 (2H, д, д,  $^2J_{7B-7A(7'B-7'A)} = 7.4$ ,  $^3J_{7B-1(7'B-1')} = 5.4$ , 7,7'-CH<sub>B</sub>); 4.13 (2H, д,  $^2J_{7A-7B(7'A-7'B)} = 7.5$ , 7,7'-CH<sub>A</sub>); 4.68 (2H, д,  $^3J_{1-7B(1'-7'B)} = 5.4$ , 1,1'-CH); 5.02 (4H, с, 2CH<sub>2</sub>Ph); 5.19 (2H, с, 5,5'-CH); 6.54 (1H, с, H-2"); 7.13 (1H, с, H-5"); 7.30–7.42 (10H, м, H Ph). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 36.4 (C-3,3'); 39.6 (C-2,2'); 68.2 (C-7,7'); 70.5 (CH<sub>2</sub>Ph); 76.8 (C-1,1'); 98.0 (C-5"); 101.5 (C-5,5'); 122.5 (C-1",3"); 127.8 (C-2"); 127.2, 128.2, 128.8, 136.6 (C Ph); 155.3 (C-4",6"); 200.1 (C-4,4'). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 543  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100). Найдено, %: С 70.79; Н 5.55. С<sub>32</sub>H<sub>30</sub>O<sub>8</sub>. Вычислено, %: С 70.84; Н 5.57.

**(1R,9R,10R,13S)-4-Метил-8,11,15-триоксатетрацикло-[7.4.1.1<sup>10,13</sup>.0<sup>2,7</sup>]пентадека-2,4,6-триен-9-ол (12)** получают из 0.30 г (2.4 ммоль) левогликозенона (1). Выход 0.106 г (19%), белые кристаллы, т. пл. 147°C.  $R_f$  0.31 (петролейный эфир – EtOAc, 2:1).  $[\alpha]_D^{20}$   $-151^\circ$  (с 1.0, MeOH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.84 (1H, д, т,  $^2J_{14B-14A} = 12.5$ ,  $^3J_{14B-1} = 3.5$ ,  $^4J_{14B-10} = ^4J_{14B-13} = 1.5$ , 14-CH<sub>B</sub>); 2.27 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.50 (1H, д, д,  $^2J_{14A-14B} = 12.5$ ,  $^3J_{14A-1} = 3.5$ , 14-CH<sub>A</sub>); 2.94 (1H, к,  $^3J_{1-13} = ^3J_{1-14A} = ^3J_{1-14B} = 3.5$ , 1-CH); 3.94 (1H, д, д,  $^2J_{12B-12A} = 7.5$ ,  $^3J_{12B-13} = 4.6$ , 12-CH<sub>B</sub>); 4.18 (1H, д,  $^2J_{12A-12B} = 7.5$ , 12-CH<sub>A</sub>); 4.44 (1H, д, д,  $^3J_{13-12B} = 4.6$ ,  $^3J_{13-1} = 3.5$ ,  $^4J_{13-14B} = 1.5$ , 13-CH); 5.23 (1H, д,  $^3J_{10-14B} = 1.5$ , 10-CH); 6.78 (1H, д,  $^3J_{6-5} = 8.2$ , 6-CH); 6.84 (1H, д,  $^4J_{3-5} = 1.6$ , 3-CH); 6.97 (1H, д, д,  $^3J_{5-6} = 8.2$ ,  $^3J_{5-3} = 1.6$ , 5-CH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 20.5 (CH<sub>3</sub>); 29.1 (C-14); 39.1 (C-1); 68.4 (C-12); 77.6 (C-13); 96.9 (C-9); 104.3 (C-10); 115.3 (C-6); 124.2 (C-2); 127.4 (C-3); 128.9 (C-5); 129.5 (C-4); 154.0 (C-7). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 235  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100). Найдено, %: С 66.59; Н 5.59. С<sub>13</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 66.66; Н 6.02.

**(1R,9R,10R,13S)-4,5-Диметил-8,11,15-триоксатетрацикло-[7.4.1.1<sup>10,13</sup>.0<sup>2,7</sup>]пентадека-2,4,6-триен-9-ол (13)** получают из 0.30 г (2.4 ммоль) левогликозенона (1). Выход 0.25 г (41%), белые кристаллы, т. пл. 160°C.  $R_f$  0.25 (петролейный эфир – EtOAc, 3:1).  $[\alpha]_D^{20}$   $-163^\circ$  (с 1.0, MeOH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 1.83 (1H, д, д,  $^2J_{14B-14A} = 12.5$ ,  $^4J_{14B-10} = 1.0$ , 14-CH<sub>B</sub>); 2.18 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.20 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.48 (1H, д, д,  $^2J_{14A-14B} = 12.5$ ,  $^3J_{14A-1} = 3.2$ , 14-CH<sub>A</sub>); 2.91 (1H, д, д,  $^3J_{1-13} = 4.6$ ,  $^3J_{1-14A} = 3.2$ , 1-CH); 3.87 (1H, уш. с, OH); 3.93 (1H, д, д,  $^2J_{12B-12A} = 7.5$ ,  $^3J_{12B-13} = 4.6$ , 12-CH<sub>B</sub>); 4.15 (1H, д,  $^2J_{12A-12B} = 7.5$ , 12-CH<sub>A</sub>); 4.42 (1H, т,  $^3J_{13-12B} = ^3J_{13-1} = 4.6$ , 13-CH); 5.23 (1H, д,  $^4J_{10-14B} = 1.0$ , 10-CH); 6.70 (1H, с, 6-CH); 6.79 (1H, с, 3-CH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 18.8 (CH<sub>3</sub>); 19.7 (CH<sub>3</sub>); 29.3 (C-14); 38.7 (C-1); 68.3 (C-12); 77.7 (C-13); 96.8 (C-9); 104.3 (C-10); 116.7 (C-6); 121.6 (C-2); 127.8 (C-3); 128.2 (C-4); 136.7 (C-5); 154.1 (C-7). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 249  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100). Найдено, %:

С 67.75; Н 6.49. С<sub>14</sub>H<sub>16</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 67.73; Н 6.50.

**(1S,2R,5R)-2-(4-Гидрокси-2,3,5-триметилфенил)-6,8-диоксабицикло[3.2.1]октан-4-он (15)** получают из 0.20 г (1.6 ммоль) левогликозенона (1). Выход 0.105 г (25%), белые кристаллы, т. пл. 150°C.  $R_f$  0.53 (петролейный эфир – EtOAc, 2:1).  $[\alpha]_D^{20}$   $-264^\circ$  (с 1.0, MeOH). Спектр ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д. ( $J$ , Гц): 2.19 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.20 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.21 (3H, с, CH<sub>3</sub>); 2.53 (1H, д,  $^2J_{3B-3A} = 16.9$ , 3-CH<sub>B</sub>); 3.06 (1H, д, д,  $^2J_{3A-3B} = 16.9$ ,  $^3J_{3A-2} = 8.7$ , 3-CH<sub>A</sub>); 3.66 (1H, д,  $^3J_{2-3A} = 8.7$ , 2-CH); 4.07 (1H, д, д,  $^2J_{7B-7A} = 7.5$ ,  $^3J_{7B-1} = 5.2$ , 7-CH<sub>B</sub>); 4.18 (1H, д,  $^2J_{7A-7B} = 7.5$ , 7-CH<sub>A</sub>); 4.62 (1H, д,  $^3J_{1-7B} = 5.2$ , 1-CH); 4.81 (1H, уш. с, OH); 5.21 (1H, с, 5-CH); 6.85 (1H, с, 6'-CH). Спектр ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$ , м. д.: 12.4 (CH<sub>3</sub>); 15.4 (CH<sub>3</sub>); 16.1 (CH<sub>3</sub>); 37.3 (C-3); 42.2 (C-2); 68.5 (C-7); 77.0 (C-1); 101.4 (C-5); 120.2 (C-1'); 122.7 (C-2'); 126.8 (C-6'); 131.6 (C-3'); 132.2 (C-5'); 151.1 (C-4'); 201.2 (C-4). Масс-спектр,  $m/z$  ( $I_{\text{отн}}$ , %): 263  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100). Найдено, %: С 68.62; Н 6.88. С<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>. Вычислено, %: С 68.68; Н 6.92.

Файл сопроводительных материалов, содержащий спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$ , а также спектры COSY, NOESY,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HSQC полученных соединений, доступен на сайте журнала <http://hgs.osi.lv>.

Работа выполнена по темам № 122031400259-1 и № 123011300044-5 госзаданий.

Спектры ЯМР записаны на оборудовании Центра коллективного пользования "Химия" Уфимского института химии РАН и Регионального центра коллективного пользования "Агидель" Уфимского федерального исследовательского центра РАН.

### Список литературы

- (a) Marouchoc, S. R. *Developments in Industrial Microbiology*; American Institute of Biological Sciences: Arlington, 1979, vol. 20, p. 15. (b) Крылов, Ю. Ф.; Бобырев, В. М. *Фармакология*; ВУНМИЦ МЗ РФ: Москва, 1999. 2.5.1.5. Группа фенола. <https://www.rlsnet.ru/library/books/farmakologiya.krylov.bobyrev.m1999/126-2.5.1.5.-gruppa-fenola> (c) Nicolaou, K. C.; Pfefferkorn, J. A.; Roecker, A. J.; Cao, G. Q.; Barluenga, S.; Mitchell H. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9939. (d) Lee, Y. R.; Choi, J. H.; Yoon, S. H. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *31*, 7539. (e) Saadia, I.; Shahida, H. *Nat. Prod. Res.* **2016**, *30*, 1297.
- (a) Crombie, L.; Ponsford, R. *J. Chem. Soc. C* **1971**, 788. (b) Bandaranayake, W. M.; Begley, M. J.; Brown, B. O.; Clarke, D. G.; Crombie, L.; Donald, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1974**, 998. (c) Bandaranayake, W. M.; Crombie, L.; Whiting, D. A. *J. Chem. Soc. C* **1971**, 811. (d) Clarke, D. G.; Crombie, L.; Whiting, D. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1974**, 1007.
- Moore, S.; Payne, D. N. In *Russell, Hugo & Ayliffe's Principles and Practice of Disinfection, Preservation & Sterilization*; Fraise, A. P.; Lambert P. A.; Maillard, J.-Y., Eds.; Blackwell Publishing: Malden, 2004, 4th ed., p. 8.
- Gao, J.-M.; Yang, Sh.-X.; Qin, J.-Ch. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 4755.
- Stefano, G. B.; Ptáček, R.; Kuželová, H.; Kream, R. M. *Folia Biol. (Prague, Czech Repub.)* **2012**, *58*, 49.

6. (a) Back, T. G. *Tetrahedron* **1977**, 33, 3041. (b) Kim, J. W.; Shin-ya, K.; Furihata, K.; Hayakawa, Y.; Seto, H. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 153. (c) Haack, T.; Haack, K. L.; Diederich, W. E.; Blackman, B.; Roy, S.; Pusuluri S.; Georg, G. I. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 7592. (d) Herb, Ch.; Dettner, F.; Maier, M. E. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 728.
7. (a) Физер, Л.; Физер, М. *Стероиды*; Мир: Москва, 1964, с. 462. (b) Quinkert, G.; Stark, H. *Angew. Chem.* **1983**, 95, 651. (c) Quinkert, G.; del Grosso, M.; Bucher, A.; Bats, J. W.; Dümer, G. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3357. (d) Dembitsky, V. M.; Savidov, N.; Poroikov, V. V.; Glorizova, T. A.; Imbs, A. B. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2018**, 102, 4663.
8. (a) *Levoglucosenone and Levoglucosans: Chemistry and Applications*; Witczak, Z. J., Ed.; ATL Press: Mount Prospect, 1994. (b) Miftakhov, M. S.; Valeev, F. A.; Gaisina, I. N. *Russ. Chem. Rev.* **1994**, 63, 869. (c) *Carbohydrate Synthons in Natural Products Chemistry: Synthesis Functionalization, and Applications*; Witczak, Z. J., Tatsuta, K., Eds.; American Chemical Society: Washington, 2003. (d) Sarotti, A. M.; Zanardi, M. M.; Spanevello, R. A.; Suárez, A. G. *Curr. Org. Synth.* **2012**, 9, 439. (e) Comba, M. B.; Tsai, Y.-h.; Sarotti, A. M.; Mangione, M. I.; Suárez, A. G.; Spanevello, R. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 590. (f) 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. (g) Wilson, K. L.; Murray, J.; Jamieson, C.; Watson, A. J. B. *Synlett* **2018**, 29, 650. (h) Faizullina, L. Kh.; Galimova, Yu. S.; Salikhov, Sh. M.; Valeev, F. A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2020**, 56, 1434. (i) Faizullina, L. Kh.; Khalilova, Yu. A.; Valeev, F. A. *Mendeleev Commun.* **2021**, 31, 493. (j) Faizullina, L. Kh.; Tagirov, A. R.; Salikhov, Sh. M.; Valeev, F. A. *Mendeleev Commun.* **2022**, 32, 100. (k) Faizullina, L. Kh.; Galimova, Yu. S.; Khalilova, Yu. A.; Tagirov, A. R.; Salikhov, Sh. M.; Valeev, F. A. *Mendeleev Commun.* **2022**, 32, 632.
9. Тагиров, А. Р.; Файзуллина, Л. Х.; Салихов, Ш. М.; Валеев, Ф. А. *Бутлеровские сообщения* **2014**, 39(10), 48.
10. Kawai, T.; Isobe, M.; Peters, S. C. *Aust. J. Chem.* **1995**, 48, 115.
11. Witczak, Z. J. *Pure Appl. Chem.* **1994**, 66, 2189.
12. Swenton, J. S.; Freskos, J. N.; Dalidowicz, P.; Kerns, M. L. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 459.
13. Samet, A. V.; Lutov, D. N.; Firgang, S. I.; Lyssenko, K. A.; Semenov, V. V. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 3026.
14. Faizullina, L. Kh.; Khalilova, Yu. A.; Valeev, F. A.; Pavlov, V. N.; Samorodov, A. V. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2021**, 57, 966.
15. (a) Файзуллина, Л. Х.; Халилова, Ю. А.; Галимова, Ю. С.; Валеев, Ф. А.; Нурланова, С. А.; Абзалилов, Т. А.; Мочалов, К. С. *Бутлеровские сообщения* **2021**, 65(11), 108. (b) Мигранов, А. Р.; Халилова, Ю. А.; Якупова, Л. Р.; Файзуллина, Л. Х.; Валеев, Ф. А.; Каримова, Э. Р.; Сафиуллин, Р. Л. *Вестн. Башкирск. ун-та* **2022**, 29(4), 881.
16. (a) Ершов, В. В.; Никифоров, Г. А.; Володькин, А. А. *Пространственно-затрудненные фенолы*; Химия: Москва, 1972. (b) Подолина, Е. А.; Грошев, Е. Н.; Рудаков О. Б. *Конденсированные среды и межфазные границы* **2011**, 13, 72. (c) Хубаева, Т. О.; Хубаева И. В. *Вестн. ВГУ. Серия: Химия. Биология. Фармация* **2015**, (2), 46.
17. (a) Kamal-Eldin, A.; Pouru, A.; Eliasson, Ch.; Åman, P. *J. Sci. Food Agric.* **2000**, 81, 353. (b) Zarudii, F. S.; Gil'mutdinov, G. Z.; Zarudii, R. F.; Myshkin, M. A.; Gershanov, F. B.; Novikov, T. A. *Pharm. Chem. J.* **2001**, 35, 162.