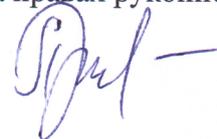


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ
НОВОСИБИРСКИЙ ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ ИМ. Н.Н. ВОРОЖЦОВА
СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

На правах рукописи



Ли-Жуланов Николай Сергеевич

**СИНТЕЗ ХИРАЛЬНЫХ АЗОТСОДЕРЖАЩИХ
ОКТАГИДРОХРОМЕНОВ - ПЕРСПЕКТИВНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИ
АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ**

02.00.03 – органическая химия

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата химических наук

Научный руководитель:

д.х.н, профессор РАН

Волчо Константин Петрович

Новосибирск, 2020

Оглавление

Введение	3
Глава 1. Синтез замещенных производных тетрагидропирана взаимодействием альдегидов с гомоаллильными спиртами (Литературный обзор).....	7
1.1 О-нуклеофилы.....	13
1.2 С-нуклеофилы	26
1.3 N-нуклеофилы.....	35
1.4 S-нуклеофилы.....	39
1.5 Галогены-нуклеофилы.....	42
Глава 2. Синтез хиральных азотсодержащих октагидрохроменов - перспективных биологически активных веществ.....	48
2.1 Получение азотсодержащих производных октагидро-2 <i>H</i> -хромена модификацией по фрагменту гетероароматического кольца.....	48
2.2 Получение амидных производных октагидрохромена по положению С4 с помощью реакции Принса-Риттера	57
2.3 Получение 4-ацетамидных производных октагидрохромена с помощью реакции Принса-Риттера с вовлечением кетонов.....	61
2.4 Исследование каталитической активности различных гетерогенных катализаторов в циклизации Принса и тандемной реакции Принса-Риттера.....	64
2.5 Изучение биологической активности	68
Глава 3. Экспериментальная часть.....	73
Заключение.....	110
Список сокращений.....	111
Список литературы.....	112

Введение

Актуальность темы

Синтез новых соединений на основе природных веществ является одним из важных направлений современной органической и медицинской химии. Благодаря своей уникальной структуре и свойствам, природные молекулы могут быть превращены в соединения с выраженной биологической активностью. Многие монотерпеноиды доступны из растительных источников в виде оптически чистых соединений, что делает их удобными строительными блоками для получения различных хиральных соединений. Важной группой природных соединений являются монотерпеноиды *para*-ментанового ряда, это кислородсодержащие производные монотерпенов, состоящие из двух изопреновых фрагментов. В последнее время активно изучается реакция Принса между монотерпеноидом (-)-изопулеголом и разнообразными альдегидами и кетонами с использованием различных кислотных катализаторов. Получаемые в этой реакции соединения с октагидрохроменовым остовом проявляют разнообразную биологическую активность. Можно ожидать, что введение в состав октагидрохроменов азотсодержащих заместителей усилит их биологическую активность. В тоже время, систематические исследования, направленные на разработку подходов к синтезу азотсодержащих производных октагидрохромена, до настоящей работы не проводились.

Степень разработанности темы

Подходы к получению соединений с октагидрохроменовым остовом с помощью циклизации Принса хорошо изучены и представлены в литературе. Циклизация Принса – реакция карбонильных соединений с ненасыщенными спиртами, катализируемая кислотами Льюиса и Бренстеда. В циклизацию Принса можно вводить различные замещённые альдегиды и кетоны, за исключением соединений, содержащих аминный атом азота, что, очевидно, связано с кислотно-катализируемым характером реакции. Это делает получение азотсодержащих производных октагидрохромена нетривиальной задачей, и нами был найден только один пример получения амидных производных октагидрохромена с использованием тандемной реакции Принса-Риттера.

Цель работы

Разработка подходов к синтезу хиральных азотсодержащих производных октагидрохромена на основе монотерпеноида (-)-изопулегола для последующего изучения их биологической активности.

Научная новизна

В результате выполнения работы впервые разработан подход к получению азотсодержащих производных октагидрохромена, заключающийся во введении в реакцию

с (-)-изопулеголом гетероароматических альдегидов, содержащих лабильные функциональные группы, способные к дальнейшим модификациям. Получены неописанные ранее аминные и амидные производные октагидрохромена.

Изучена тандемная реакция Принса-Риттера между (-)-изопулеголом, гетероароматическими альдегидами и набором алифатических и ароматических нитрилов. Впервые получен набор азотсодержащих производных октагидрохромена, содержащих различные амидные фрагменты по положению С4 октагидрохроменового остова.

Впервые показано, что в реакцию Принса-Риттера с участием (-)-изопулегола можно вовлекать различные кетоны. С использованием $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ впервые изучены реакции (-)-изопулегола с алифатическими и ароматическими кетонами в присутствии ацетонитрила. В результате получен набор целевых ацетамидов октагидрохромена по положению С4.

Впервые найдены перспективные гетерогенные катализаторы тандемной реакции Принса-Риттера между (-)-изопулеголом, бензальдегидом и ацетонитрилом. Наиболее эффективным катализатором оказалась модифицированная сульфогруппами глина, получаемая из природной монтмориллонитовой глины K10.

Теоретическая и практическая значимость работы.

Предложено два подхода к синтезу азотсодержащих производных октагидрохромена на основе (-)-изопулегола – потенциальных биологически активных веществ. Расширен подход к синтезу амидных производных октагидрохромена по положению С4 с помощью введения в реакцию различных нитрилов и кетонов. Разработана и осуществлена схема синтеза азотсодержащих октагидрохроменов с помощью реакции Принса-Риттера на гетерогенных катализаторах.

По результатам проведенного сотрудниками Лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН тестирования анальгетической активности амидных производных октагидрохромена выявлены перспективные для дальнейшего исследования анальгетики. Сотрудниками Лаборатории биоорганической химии ферментов ИХБФМ СО РАН показана ингибирующая активность амидных производных октагидрохромена в отношении фермента репарации ДНК Tdp1 и найдены перспективные ингибирующие агенты.

Методология и методы исследования

В ходе выполнения работы использовались современные методы органического синтеза, в частности, реакции циклизации, восстановления, нуклеофильного замещения. Разделение реакционных смесей, выделение и очистка соединений осуществлялись методами экстракции, хроматографии и кристаллизации. В работе использовались физико-

химические методы установления структуры и чистоты химических соединений: ЯМР, масс-спектрометрия высокого разрешения, РСА, ГЖХ-МС, поляриметрия.

Положения, выносимые на защиту

1. Разработка подхода к синтезу азотсодержащих производных октагидрохромена на основе (-)-изопулегола модификацией по фрагменту гетероароматического кольца.
2. Систематическое изучение реакции Принса-Риттера между (-)-изопулеголом, гетероароматическими альдегидами и различными нитрилами, ведущей к образованию амидных производных октагидрохромена по положению С4.
3. Синтез 4-ацетамидных производных октагидрохромена с помощью реакции Принса-Риттера (-)-изопулегола с различными кетонами и ацетонитрилом.
4. По результатам исследования каталитической активности различных гетерогенных катализаторов в циклизации Принса и реакции Принса-Риттера, найден эффективный катализатор - сульфатированная монтмориллонитовая глина K10-CSA.

Степень достоверности

Высокая достоверность полученных результатов обеспечена тщательностью выполнения экспериментов и использованием современных физико-химических методов исследования структур получаемых соединений. Строение всех впервые синтезированных веществ доказано методами ^1H , ^{13}C ЯМР, и масс-спектрометрии высокого разрешения. Методом РСА подтверждена молекулярная структура для 3 новых соединений.

Личный вклад соискателя

Результаты, представленные в работе, получены автором или при его непосредственном участии. Автор внёс основной вклад в формирование общего направления исследования, в постановку конкретных задач работы, в планирование и осуществление химических экспериментов, в описание, интерпретацию и публикацию синтетических результатов работы.

Публикации и апробация работы

По теме диссертации опубликованы 5 статей в рецензируемых научных журналах, входящих в список ВАК, тезисы 7 докладов на российских и международных конференциях. Результаты работы апробированы на конференциях различного уровня, в т.ч. в виде устных (2) и стендовых (4) докладов и заочного участия (1).

Структура диссертации

Работа изложена на 123 страницах машинописного текста, содержит 89 схем, 14 рисунков, 11 таблиц. Диссертационная работа состоит из введения, обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы (128 наименований).

Благодарности

Автор выражает глубокую признательность своему научному руководителю д.х.н., профессору РАН Волчо Константину Петровичу за постановку задачи исследования, помощь в ее выполнении, ценные научные консультации и всестороннюю поддержку. Автор выражает благодарность всему коллективу ЛФАВ НИОХ СО РАН за полезные советы и неоценимую помощь в получении новых экспериментальных навыков. Автор выражает благодарность руководителям центра спектральных исследований к.х.н. Маматюку В.И., к.ф-м.н. Половяненко Д.Н., сотрудникам группы оптической спектроскопии за определение удельного вращения Сагалаевой Н.И. и к.х.н. Карповой Е.В.; сотрудникам группы ЯМР: Кандауровой В.В., Скоровой А.Б. и к.х.н. Корчагиной Д.В. за запись и помощь в расшифровке ЯМР-спектров; сотруднику группы масс-спектрометрии Стаценко О.Б. за запись масс-спектров высокого разрешения; сотруднику группы РСА д.х.н. Гатилову Ю.В. за проведение рентгеноструктурного анализа и расшифровку полученных результатов. Отдельную благодарность хочется выразить сотрудникам Лаборатории фармакологических исследований, к.б.н. Павловой А.В. и к.б.н. Морозовой Е.А., а также заведующей лабораторией д.б.н., профессору Толстиковой Т.Г. за изучение анальгетической активности полученных в работе соединений; сотрудникам Лаборатории биоорганической химии ферментов ИХБФМ СО РАН за изучение ингибирующих свойств полученных соединений под руководством академика РАН, профессора Лаврик О.И. Также особую благодарность хочется выразить профессору Мурзину Д.Ю. за полученную возможность провести каталитические исследования в университете Або, г. Турку Финляндия.

Глава 1. Синтез замещенных производных тетрагидропирана взаимодействием альдегидов с гомоаллильными спиртами (Литературный обзор)

Кислородсодержащие гетероциклические соединения, в том числе и с тетрагидропирановым фрагментом, находят широкое применение в современной медицинской химии. Хорошо известно, например, что соединения, содержащие тетрагидропирановое кольцо, проявляют анальгетическую и противовоспалительную [1], антипролиферативную и цитотоксическую [2,3,4,5] активности, антиостеопорозную активность [6] и т.д.

На сегодняшний день существует ряд подходов к получению соединений, имеющих тетрагидропирановый цикл. В последнее десятилетие стали развиваться методы, базирующиеся на формировании этого гетероцикла на основе альдегидов и позволяющие синтезировать широкий набор соединений с высокими выходами и селективностью. Среди этих методов можно выделить реакции циклоприсоединения, включая [2+2] [7], а также [4+2] и [3+3] циклизации [8]. Эти соединения можно также синтезировать с использованием реакции Мэйтланда–Джеппа, которая является тандемной реакцией и включает в себя альдольную конденсацию, конденсацию Кневенагеля и внутримолекулярное присоединение по Михаэлю [9]. Еще одним ценным методом синтеза тетрагидропирановых производных является конденсация окса–Пикте–Шпенглера, в которой фенилэтиловый спирт реагирует с карбонильным соединением [10]. Однако, основным методом синтеза соединений, имеющих тетрагидропирановый цикл, является циклизация Принса – реакция карбонильных соединений с ненасыщенными спиртами, катализируемая как кислотами Льюиса, так и кислотами Бренстеда. Наиболее распространенными субстратами для циклизации Принса являются альдегиды и гомоаллильные спирты.

Классическая реакция Принса начинается с электрофильного присоединения альдегидов или кетонов к алкенам с последующим присоединением нуклеофила к образовавшемуся карбокатиону. Реакция впервые была проведена Кривицем в 1899 г. [11] и затем подробно изучена в 1917 г. Принсом [12] на примере присоединения формальдегида к алкенам с дальнейшим взаимодействием с водой с образованием 1,3-диолов.

Реакция Принса схожа с реакцией Кривица, например реакция β -пинена **1** с формальдегидом **2** приводит к ненасыщенному спирту **3** через термическую ен-перегруппировку. В тоже время, реакция Принса между стиролом **4** с формальдегидом **2** в присутствии водной серной кислоты, приводит к получению диола **5** (схема 1).

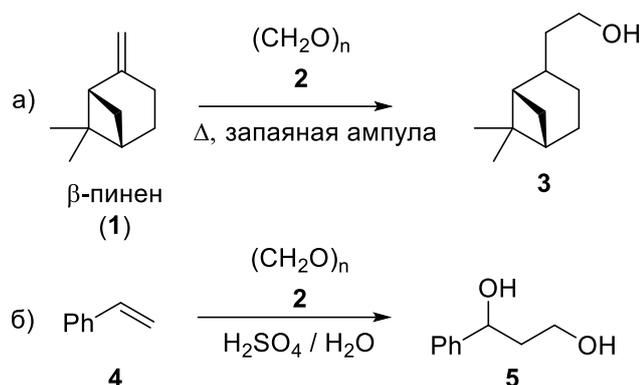


Схема 1

Продукты, образующиеся в результате реакции Принса, нередко образуются в виде сложных смесей 1,3-гликолей, 1,3-диоксанов, тетрагидропиранов и гомоаллильных спиртов, причем состав смеси зависит от конкретных условий эксперимента. В присутствии воды происходит образование 1,3-гликолей **6** и 1,3-диоксанов **7**, тогда как 3-алкил-4-галогентетрагидропираны **8** образуются из гомоаллильных спиртов **9** (схема 2). Реакция Принса играет ключевую роль в синтезе таких важных классов продуктов, как производные тетрагидрофурана, тетрагидропирана, пиперидина, оксацикло- и спиро-соединений.

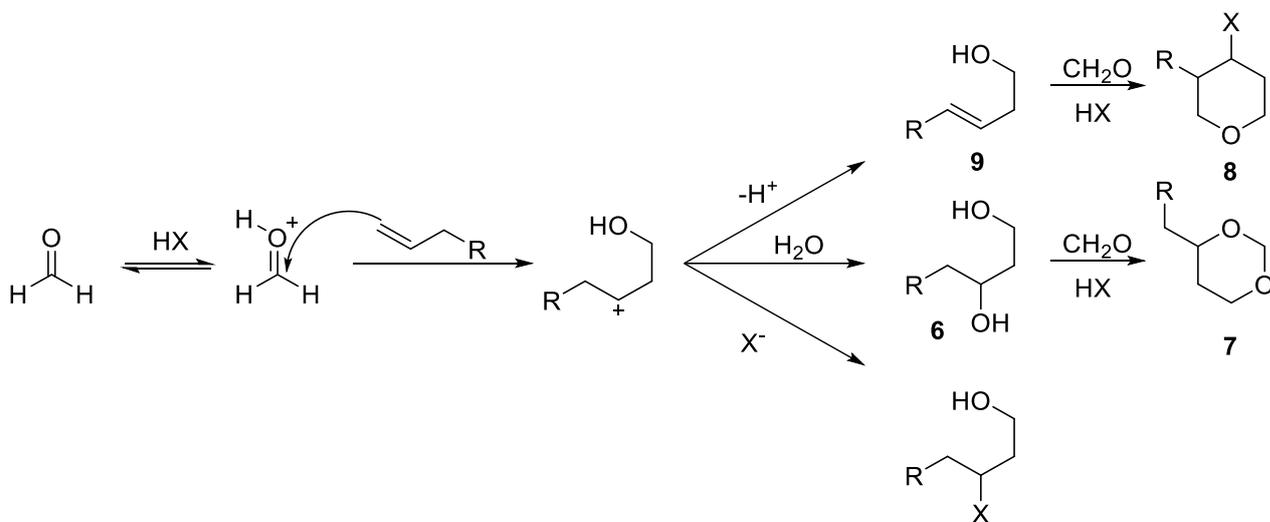


Схема 2

После нескольких модификаций методик проведения реакции [13,14] стало возможно селективно получать 3-алкил замещенные 4-хлоротетрагидропираны **10**. Демонстрация того, что реакция протекает через образование гомоаллильного спирта **9**, вызвала развитие «циклизации Принса», которая является мощным способом синтеза производных тетрагидропирана (схема 3).

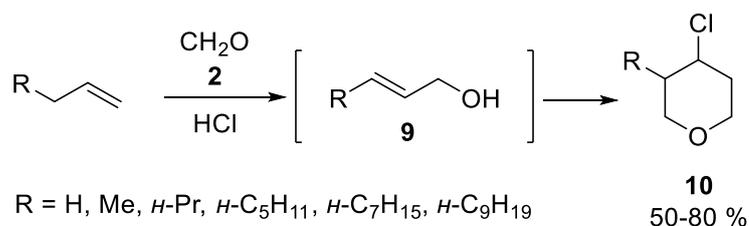


Схема 3

В простейшем случае в циклизацию Принса вовлекаются гомоаллильный спирт, альдегид и кислота Льюиса или Бренстеда. Последняя выступает в роли катализатора и, в зависимости от условий эксперимента, также может служить источником нуклеофильного аниона. На схеме 4 представлен принятый в настоящее время механизм циклизации Принса [15], реакция инициируется комплексообразованием кислоты Льюиса с альдегидом **11**, затем происходит атака гидроксигруппы спирта **12** по карбонильному атому углерода, с образованием промежуточного соединения **13**. Последующее отщепление фрагмента кислоты Льюиса приводит к ключевому промежуточному соединению **14**, которое принимает более стабильную конформацию «кресло», в которой заместители являются псевдоэкваториальными. Последующая 6-эндоциклизация селективно приводит к образованию вторичного тетрагидропиранильного карбокатиона **15**, который атакуется нуклеофилом, в результате образуется 2,4,6-тризамещенный тетрагидропиран **16**.

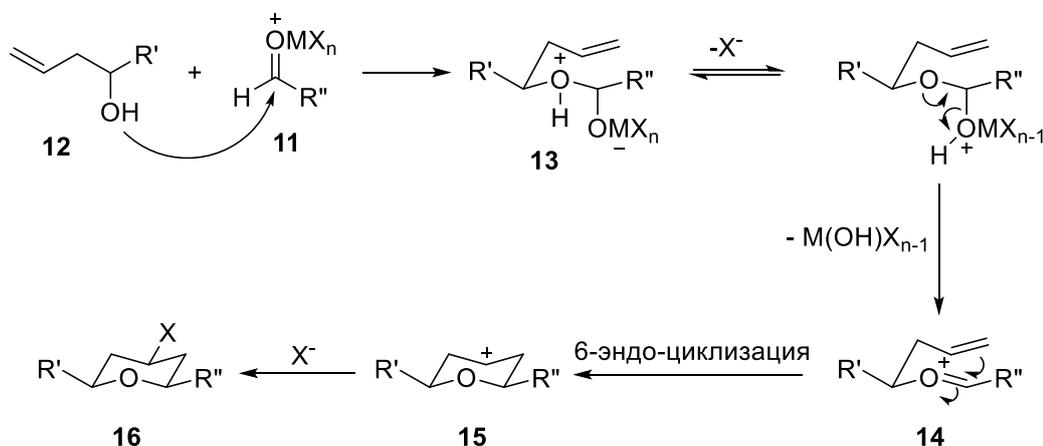


Схема 4

Когда геометрия двойной связи в гомоаллильном спирте изменяется с (*E*) на (*Z*) конфигурацию, процесс образования тетрагидропиранового цикла конкурирует с параллельным процессом образования тетрагидрофуранового кольца [16]. Региоселективность процесса может быть объяснена анализом стереохимии интермедиатов, представленных в предложенном на схеме 5 механизме данной реакции. В условиях циклизации Принса (*Z*) гомоаллильный спирт реагирует с активированным альдегидом с образованием оксокарбениевого катиона **17**. Затем из него могут образовываться два конкурирующих переходных состояния: переходное состояние 6-

членного кольца **18** имеет 1,3-диаксиальное взаимодействие между H и заместителем R', в то время как переходное состояние 5-членного кольца **19** имеет большие торсионные и угловые напряжения. Когда заместитель R' достаточно объемный, происходит увеличение энергетического барьера активации процесса, что замедляет образование тетрагидропиранового продукта **20** и процесс преимущественно смещается в сторону образования тетрагидрофуранового продукта **21**.

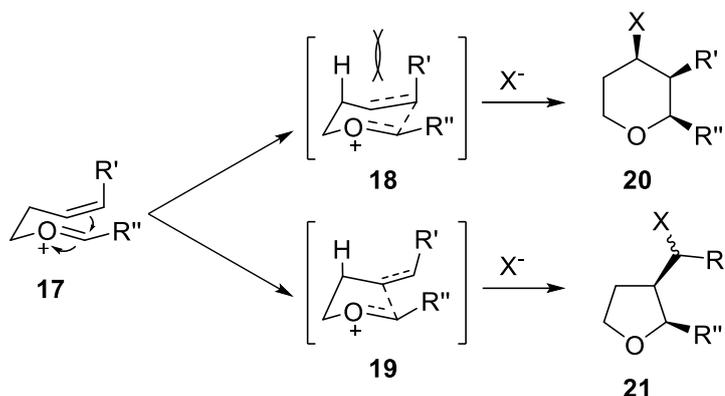


Схема 5

Экваториальную стереоселективность присоединения нуклеофилов по положению С4 тетрагидропиранового кольца можно объяснить с позиции модели, предложенной в работе [17]. На основании теоретических расчетов с использованием теории функционала плотности (DFT) Альдер и его коллеги пришли к выводу, что полностью *цис*-2,4,6-тризамещенному продукту циклизации Принса благоприятствует стабилизация катионного интермедиата посредством гиперконъюгации. Когда атом водорода, находящийся у карбокатионного центра, является псевдоаксиальным, пустая р-орбиталь положительно заряженного атома углерода более эффективно перекрывается с копланарными орбиталями σ_{C-C} и σ^*_{C-C} , и с орбиталью пары несвязывающих электронов атома кислорода (схема 6). Нуклеофильная атака, таким образом, происходит с *экзо*-стороны, приводя к 2,4,6-тризамещенному производному тетрагидропирана со всеми тремя заместителями, расположенными в экваториальных положениях.

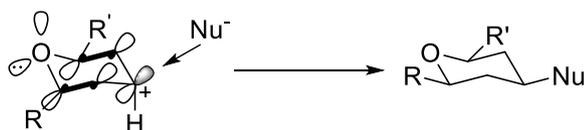


Схема 6

Аксиальная селективность была показана в работе [18], в которой проводилось исследование присоединения брома и йода по положению С4 тетрагидропиранового цикла при взаимодействии α -ацетоксиэфира **22** с TMSBr, AcBr, HBr или TMSI и лутидином в дихлорметане. Высокая аксиальная стереоселективность по С4 наблюдалась для

полученного в циклизации Принса продукта **23a** (схема 7). Напротив, при использовании SnBr_4 , основным продуктом был экваториальный эпимер **23b**. В предлагаемом механизме некоторые кислоты Льюиса, такие как TMSBr , AcBr и HBr действуют как доноры бромид-иона, формируя тесно связанные ионные пары. Минимальное движение атомов в молекуле **24** приводит к тому, что Br^- атакует C4 по аксиальному положению (*эндо*-атака), образуя **23a**. В то же время, в случае использования SnBr_4 в качестве кислоты Льюиса, образованный *in situ* анион $[\text{SnBr}_5]^-$ в ионной паре **25** является менее нуклеофильным, чем бромид-ион, что позволяет разделить ионную пару растворителем. В полученном промежуточном соединении *экзо*-атака приводит к образованию продукта **23b** с бромом в экваториальном положении при C4 .

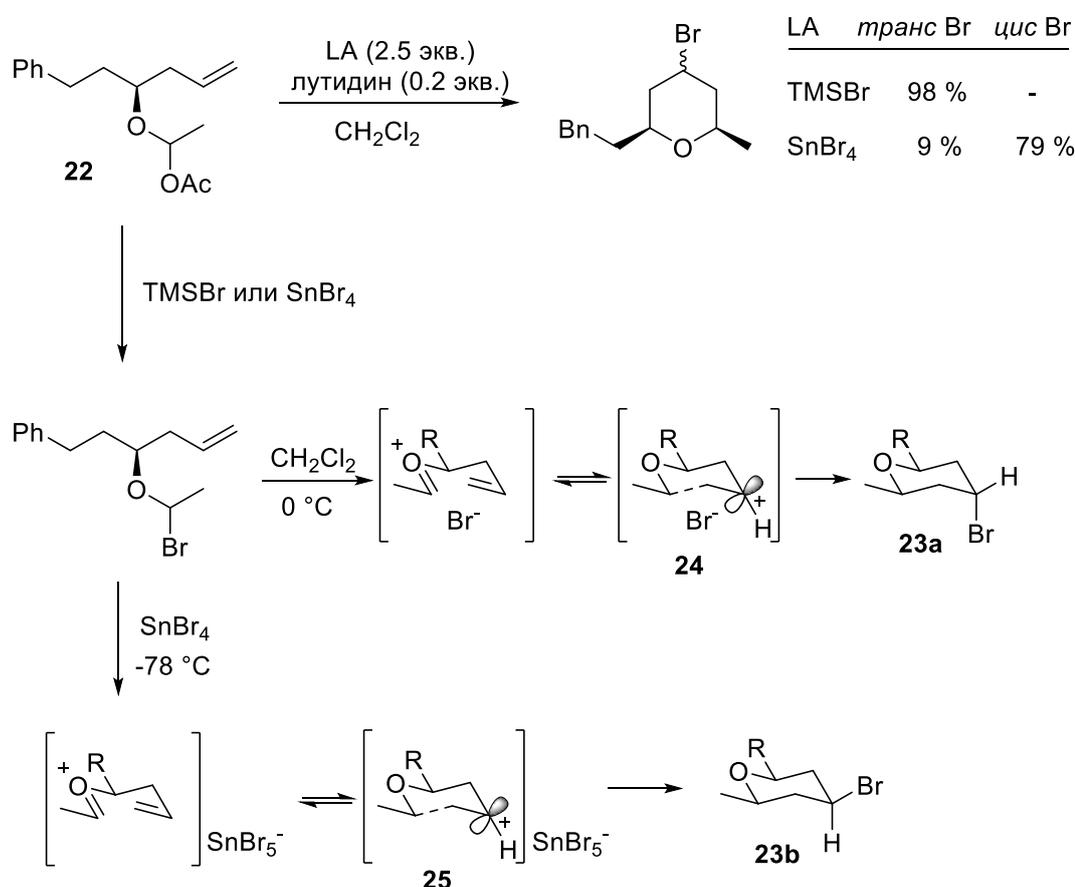


Схема 7

Заместители при C2 и C6 положениях тетрагидропиранов, образованных с помощью циклизации Принса, имеют преимущественно *цис*-расположение [19]. Способы образования *анти*-изомеров C2/C6 менее разработаны. Такого рода изомеры присутствуют в качестве структурных фрагментов в некоторых природных соединениях, представленных на рисунке 1, таких как псимберин **26** и апикуларены **27** [20,21].

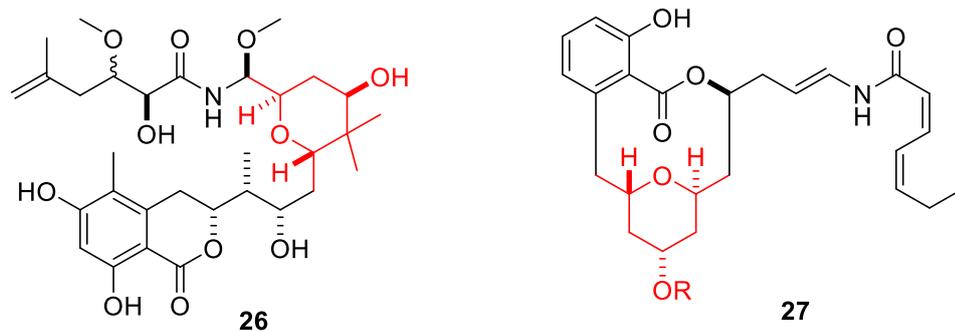


Рисунок 1

Группе Панека удалось синтезировать энантиомерно чистые *анти*-2,6-дигидропираны **28** циклизацией Принса кротилсилана **29** с рядом альдегидов в присутствии TMSOTf (схема 8) [22,23].

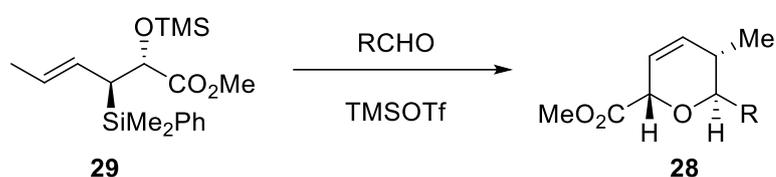


Схема 8

В работе [24] были исследованы стерические и электронные эффекты, влияющие на структуру продуктов в циклизации Принса (схема 9). Данное исследование продемонстрировало, что заместители с высокой электронной плотностью в псевдоаксиальном положении стабилизируют ион оксония **30** с помощью индуктивных электронных эффектов и благоприятствуют переходному состоянию, приводящему к образованию *анти*-изомера **31a**. В то же время, стерические эффекты благоприятствуют переходному состоянию **32**, ведущему к *син*-изомеру **31b**. В обоих случаях атака нуклеофила является предпочтительно экваториальной.

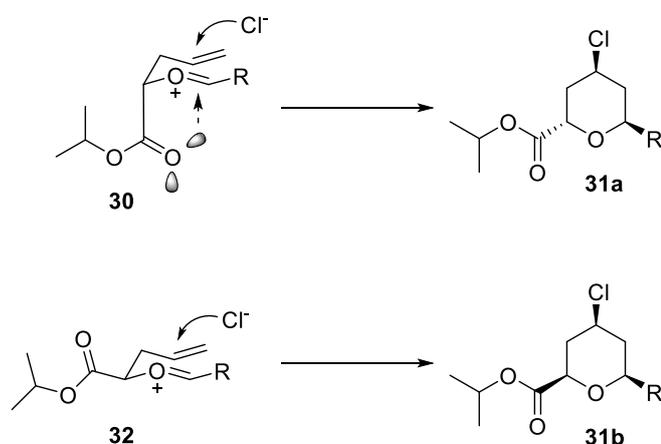


Схема 9

Известно, что многочисленные кислоты Льюиса и Бренстеда катализируют данную реакцию, на текущий момент опубликованы отличные обзоры по циклизации Принса

[25,26,27,28], также большое внимание данной реакции уделено в обзоре [29], посвященному гетероциклическим производным монотерпеноидов. Однако, с момента их публикации появилось много новых примеров синтеза производных тетрагидропирана, особенно это касается tandemных реакций с участием N- и S-нуклеофилов.

В настоящем обзоре будет рассмотрен синтез замещенных производных тетрагидропирана взаимодействием альдегидов с гомоаллильными спиртами. Обзор структурирован в соответствии с типом присоединяющегося нуклеофила на последней стадии образования производных тетрагидропирана.

1.1 O-нуклеофилы

Хорошо известно, что тетрагидропирановый фрагмент с различными заместителями широко представлен в структуре большого количества природных и биологически активных соединений. В частности, хиральные 4-гидроксилзамещенные производные тетрагидропирана проявляют противоопухолевую активность [30,31,32]. В силу высокой биологической активности и ее разнообразия, развитие способов селективного получения 4-гидрокситетрагидропиранов до сих пор представляет большой интерес.

В одной из первых работ, направленных на получение гидроксипроизводных тетрагидропирана, взаимодействием спирта **33** с бензальдегидом **34** в присутствии монтмориллонитовой глины KSF, был получен 2,6-дизамещенный 4-гидрокситетрагидропиран **35** с выходом 88 % [33]. Необходимо отметить высокую стереоселективность реакции, в которой наблюдалось образование только изомера с *цис*-расположением гидроксигруппы и ароматических заместителей (схема 10).

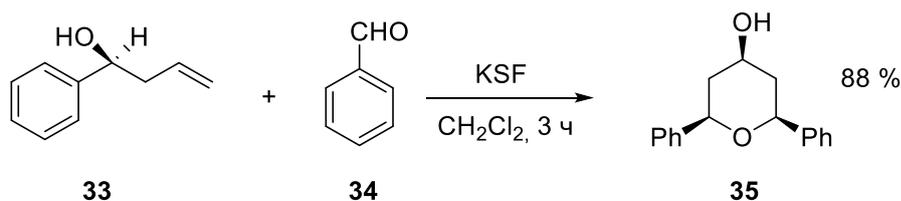


Схема 10

Используя аналогичные реагенты **36** и **37**, содержащие различные заместители, в работе [34] был получен набор соединений **38** с тетрагидропирановым остовом с тозилатной группой в положении C4 (схема 11). В данном случае использовалась кислота Бренстеда - *n*-толуолсульфокислота.

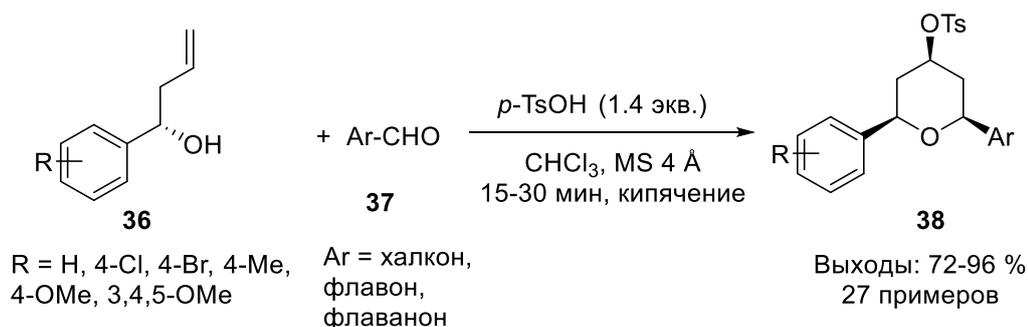


Схема 11

Было отмечено, что тип заместителя в ароматическом кольце спирта **36** существенно влияет на скорость реакции и выход продуктов. Например, присутствие электронодонорных (метил-, метокси-, триметокси-) групп приводит к получению соответствующих тетрагидропиранов с хорошими выходами 72-80 %. Для гомоаллильных спиртов с электроноакцепторными группами, такими как Cl и Br, выходы еще выше и достигают 84-96 %. Это может быть связано с тем, что электронодонорные группы в ароматическом гомоаллильном спирте способствуют стабилизации иона оксокарбения типа **14**. Такая стабилизация может приводить к перегруппировке Коупа [35], что увеличивает количество побочных продуктов. И наоборот, электроноакцепторные группы дестабилизируют ион оксокарбения и, следовательно, уменьшают возможность протекания побочных процессов. Также стоит отметить, что заместители в флавоноидных альдегидах **37** существенно не влияют на протекание реакции.

Уксусная кислота также может выступать в роли O-нуклеофила. Авторы работы [36] использовали систему, включающую кислоту Льюиса - эфират трифторида бора, уксусную кислоту, а также TMSOAc, для связывания фтора (схема 12). Используя энантиомерно чистые исходные гомоаллильные спирты **39a,b**, были получены соответствующие 4-ацетилтетрагидропираны **40a,b** с высокой стереоселективностью из соответствующего альдегида **41**.

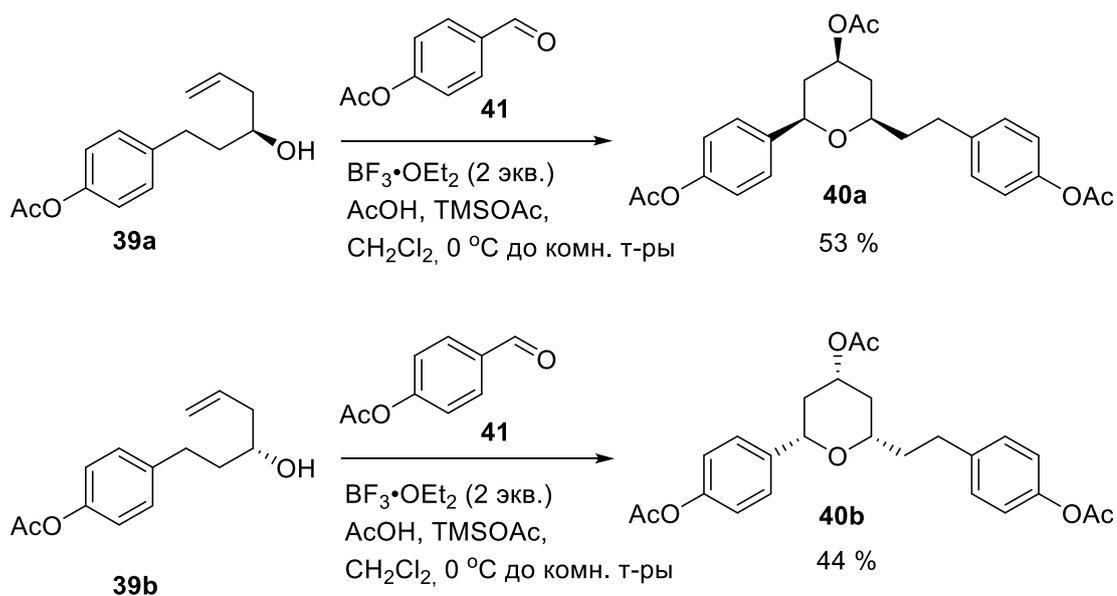


Схема 12

Высокая стереоселективность циклизации Принса позволяет получать структурно сложные хиральные фрагменты, которые могут встречаться в природных соединениях. Например, в работе [37] посвященной синтезу спирокетального фрагмента **42** молекулы макролида оссамицина, оба промежуточных продукта **43** и **44** были получены с помощью циклизации Принса из соответствующих хиральных спиртов **45**, **46** взаимодействием с соответствующими альдегидами **47**, **48** (схема 13). Как и в предыдущем случае, трифторуксусная кислота выступает в качестве нуклеофила, приводя к образованию сложного эфира, последующий гидролиз которого приводит к желаемым гидроксипроизводным тетрагидропирана.

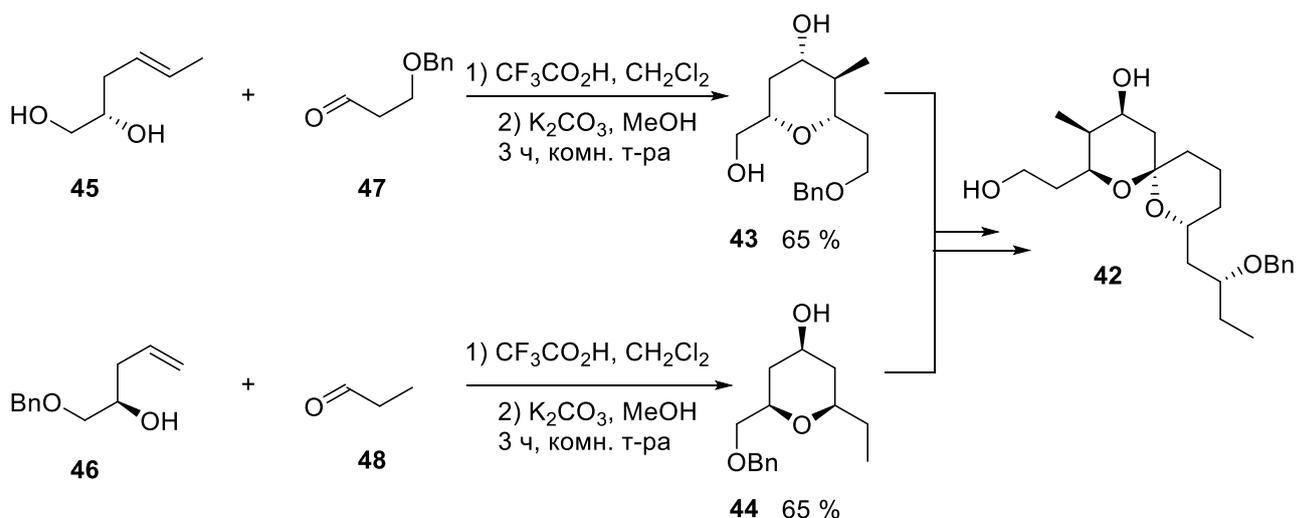


Схема 13

Аналогичная система была использована в синтезе производного **49**, содержащего тетрагидропиран-тетрагидрофураный остов, входящий в состав поликетиды (+)-муконина (схема 14) [38].

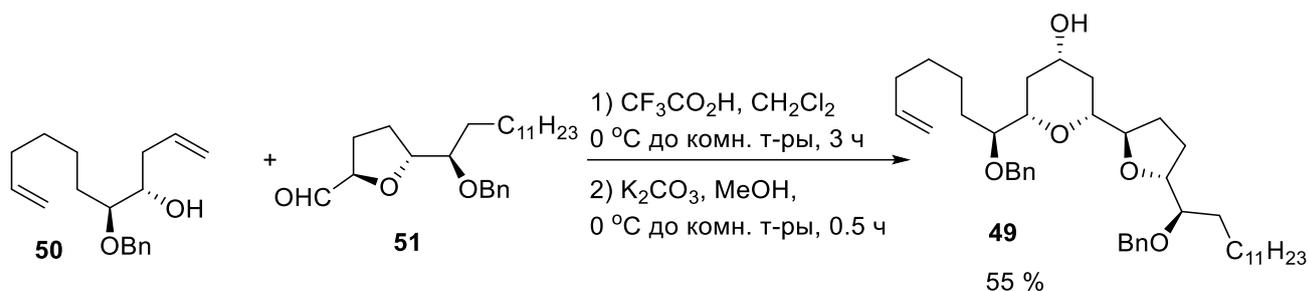


Схема 14

При проведении реакции между спиртом **50** и альдегидом **51** не наблюдалось образования побочных продуктов, однако конверсия альдегида **51** составила 85 %. После гидролиза полученного трифторацетата с помощью K_2CO_3 в метаноле получали желаемое производное тетрагидропиран-тетрагидрофурана **49** с общим выходом 55 % после двух стадий. Реакция является высокодиастереоселективной, и требуемый продукт получается в виде единственного стереоизомера.

В работе [39] была продемонстрирована исключительная аксиальная селективность присоединения нуклеофила по положению С4 в реакции производных индола **52a-c** с набором альдегидов **34**, **53-60**. В данной работе циклизация Принса позволила получить важный класс биологически активных замещенных спирооксииндолов **61a-m** (схема 15).

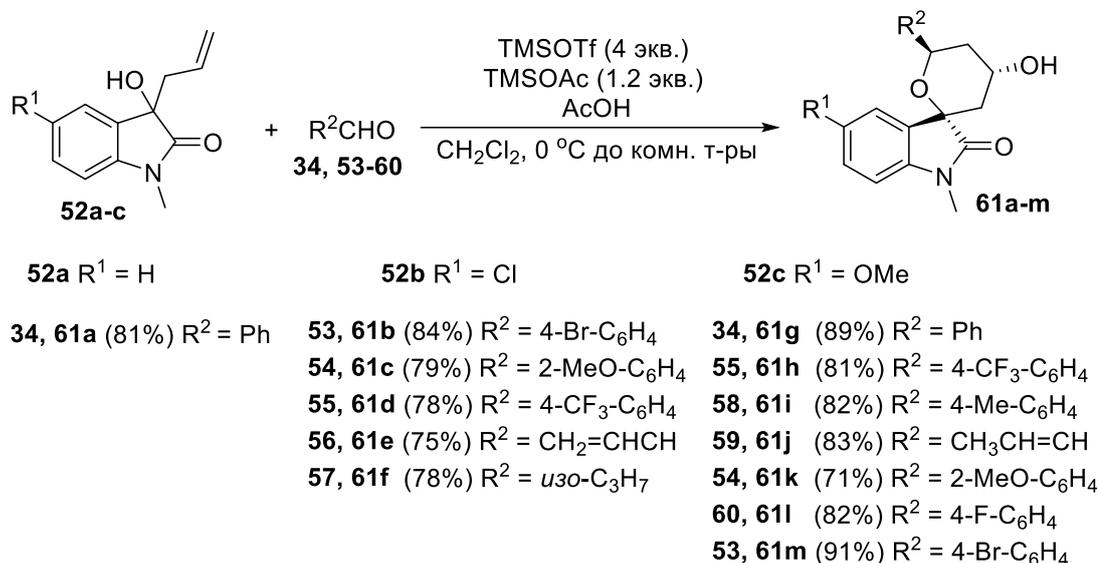
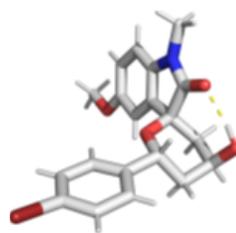


Схема 15

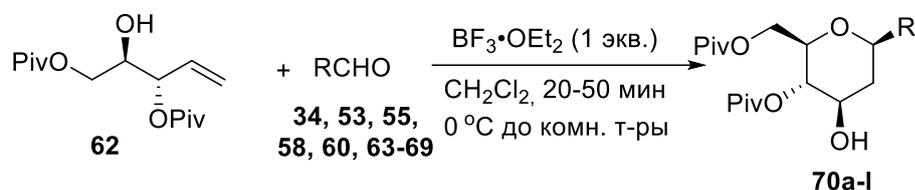
Конфигурация продукта **61m** была подтверждена с помощью метода PCA (рисунок 2), также наглядно показано образование внутримолекулярной водородной связи между гидроксигруппой тетрагидропирана и кетогруппой индолинона.



61m

Рисунок 2

При использовании многоатомных гомоаллильных спиртов можно получать соответствующие гликозиды (схема 16). Так, реакция Принса между ди-О-пивалоил защищённым спиртом **62** и набором альдегидов **34**, **53**, **55**, **58**, **60**, **63-69** приводит к образованию 2-дезоксид-β-С-арил/алкил гликозидов **70a-l** в одну стадию [40].



34, 70a (95%) R = C ₆ H ₅	64, 70g (89%) R = 3-Br-C ₆ H ₄
58, 70b (82%) R = 4-Me-C ₆ H ₄	65, 70h (84%) R = 3-F-C ₆ H ₄
63, 70c (84%) R = 4- <i>n</i> -C ₃ H ₇ -C ₆ H ₄	66, 70i (72%) R = 3,5-Cl ₂ -C ₆ H ₃
55, 70d (78%) R = 4-CF ₃ -C ₆ H ₄	67, 70j (78%) R = 2-Me-C ₆ H ₄
60, 70e (87%) R = 4-F-C ₆ H ₄	68, 70k (86%) R = 2-нафтил
53, 70f (89%) R = 4-Br-C ₆ H ₄	69, 70l (74%) R = 1-пропил

Схема 16

Использование гомоаллильных спиртов с заданной конфигурацией стереоцентров в реакции Принса позволяет получать структурно сложные соединения с точно определенной конфигурацией. В последнее время широко применяется в качестве гомоаллильного спирта монотерпеноид (-)-изопулегол **71**, как коммерчески доступный и оптически чистый реагент. Первый пример циклизации Принса с участием (-)-изопулегола **71** описан в работе [41], взаимодействие с *n*-метоксибензальдегидом **72** в присутствии I₂ приводит к двум диастереомерным продуктам **73a** и **73b** с выходом 70 % (**a:b** = 5:1) (схема 17).

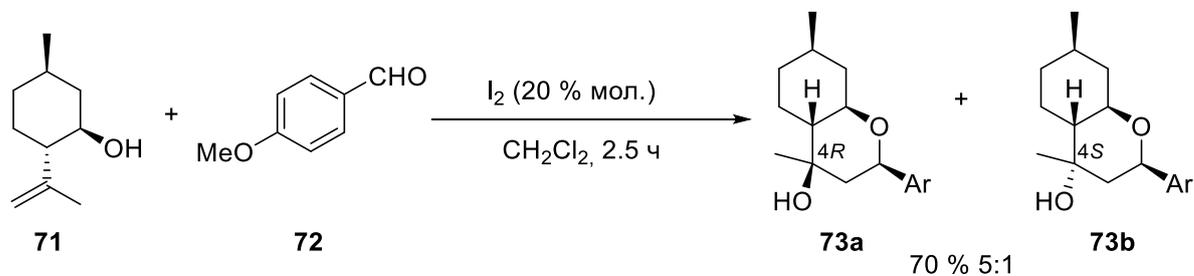


Схема 17

Дальнейшее изучение взаимодействия (-)-изопулегола **71** с альдегидами **34**, **68**, **72**, **54**, **58**, **53**, **64**, **60**, **69**, **74-80** в циклизации Принса было описано авторами работы [42]. Был

получен большой набор производных 4-гидрокситетрагидропирана **81a-p** в одну стадию на гетерогенном катализаторе монтмориллонитовой глине H-K10 под действием микроволнового излучения (схема 18). Наибольшие выходы продуктов наблюдались при введении в реакцию ароматических альдегидов с электронодонорными заместителями. Во всех случаях основным диастереомером являлось 4*R* производное.

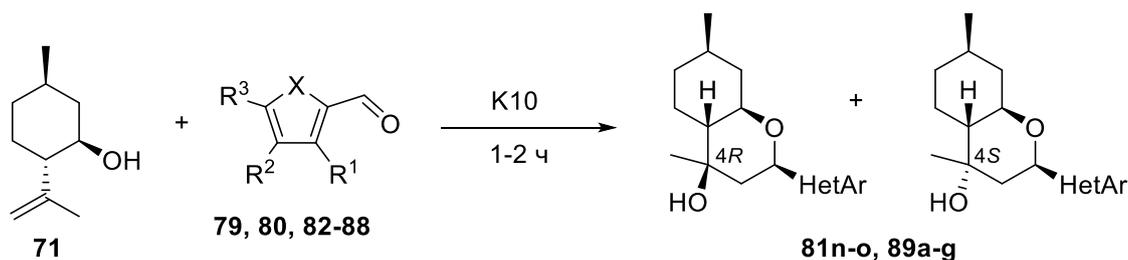


34, 81a (76%, 4*R*:4*S* = 9:1) R = Ph
68, 81b (80%, 10:1) R = 2-нафтил
72, 81c (86%, 20:1) R = 4-MeO-C₆H₄
54, 81d (76%, 6.5:1) R = 2-MeO-C₆H₄
58, 81e (82%, 25:1) R = 4-Me-C₆H₄
74, 81f (78%, 5:1) R = 4-Cl-C₆H₄
75, 81g (72%, 4:1) R = 2,4-Cl₂-C₆H₃
53, 81h (78%, 9:1) R = 4-BrC₆H₄

64, 81i (65%, 3:1) R = 3-Br-C₆H₄
76, 81j (70%, 2:1) R = 2-Br-C₆H₄
60, 81k (64%, 3:1) R = 4-F-C₆H₄
77, 81l (50%, 1:1) R = 2,4,5-F₃-C₆H₂
78, 81m (64%, 3:1) R = 3-O₂N-C₆H₄
79, 81n (56%, 3:1) R = 2-фулфурил
80, 81o (50%, 2:1) R = 2-тиофенил
69, 81p (70%, 5:1) R = *n*-C₃H₇

Схема 18

Введение в данную реакцию замещенных гетероароматических альдегидов **79, 80, 82-88** позволило получить ряд соединений **81n-o, 89a-g**, часть из которых проявила значительный анальгетический эффект в тестах *in vivo* [43]. По сравнению с вышеописанной методикой [42] в данной циклизации использовалась немодифицированная монтмориллонитовая глина K10 (схема 19).



79, 81n (86%, 4*R*:4*S* = 3:1) X = O R¹ = R² = R³ = H
80, 81o (78%, 5:1) X = S R¹ = R² = R³ = H
82, 89a (65%, 3.5:1) X = O R¹ = R² = H R³ = Me
83, 89b (54%, 1:1.5) X = O R¹ = R² = H R³ = NO₂
84, 89c (80%, 4.5:1) X = S R¹ = R² = H R³ = Me
85, 89d (69% 10:1) X = S R¹ = Me R² = R³ = H
86, 89e (76% 6.5:1) X = S R¹ = R² = H R³ = Br
87, 89f (74% 3:1) X = S R¹ = R³ = H R² = Br
88, 89g (50% 1:1) X = S R¹ = R² = H R³ = NO₂

Схема 19

Полученный из (-)-вербенона монотерпеноид (1*R*,2*R*,6*S*)-3-метил-6-(проп-1-ен-2-ил)циклогекс-3-ен-1,2-диол **90** структурно схож с упомянутым ранее (-)-изопулеголом **71**, он также является гомоаллильным спиртом и вступает в реакцию Принса с карбонильными

соединениями **80**, **84-88**. Так, ряд соединений с тиофеновым фрагментом **91a-f** был синтезирован с использованием глины K10 (схема 20) [44]. В отличие от продуктов, полученных из (-)-изопулегола, где основным является 4*R*-диастереомер, в данном превращении образуется преимущественно 4*S*-диастереомер, что, очевидно, связано с изменением конфигурации сочленения колец.

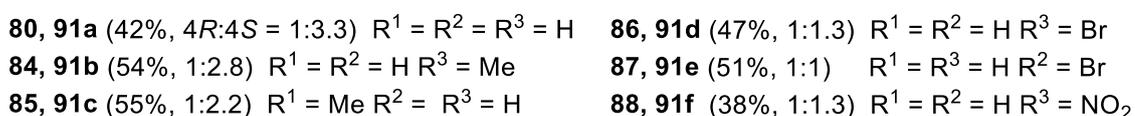
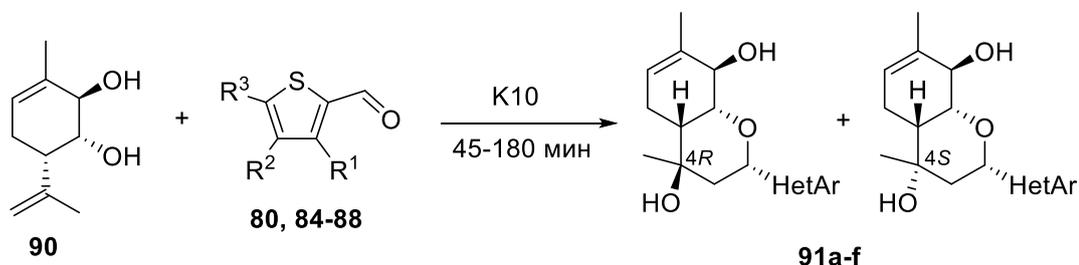


Схема 20

Кроме того, авторы работ [45,46,47] расширили библиотеку производных данного типа, вовлекая в циклизацию Принса с диолом **90** различные ароматические и алифатические альдегиды **34**, **74**, **60**, **72**, **92-98** (схема 21). Так, набор производных **99a-k**, некоторые из которых проявляют противовирусные свойства, был получен с использованием замещенных бензальдегидов. Количество метокси-групп в исходном альдегиде практически не влияет на выход продуктов

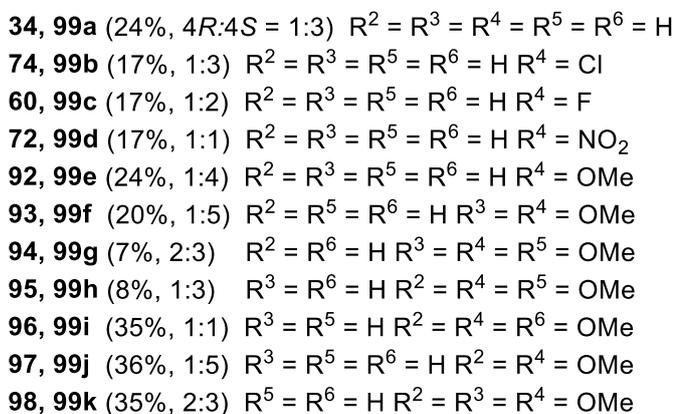
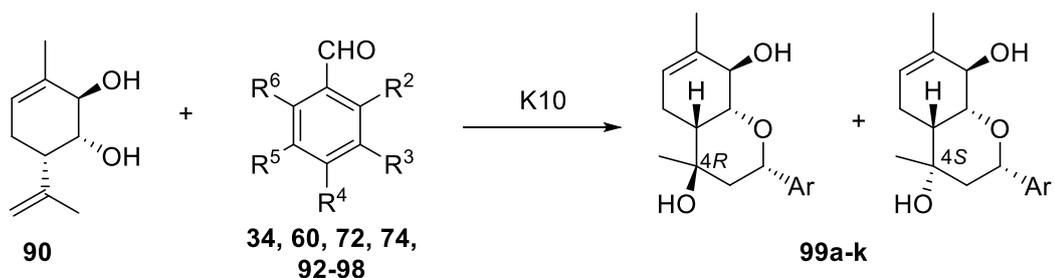
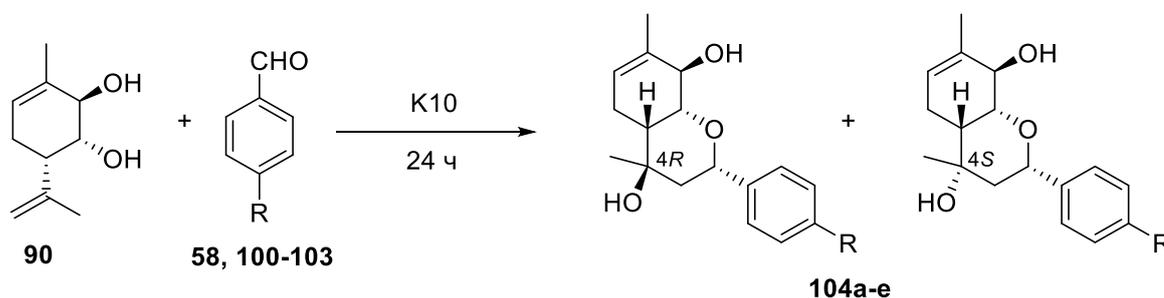


Схема 21

Взаимодействие диола **90** с замещенными в *para*-положении алифатическими заместителями бензальдегидами **58**, **100-103** приводит к продуктам **104a-e**, которые проявляют анальгетическую активность в тестах *in vivo* (схема 22).

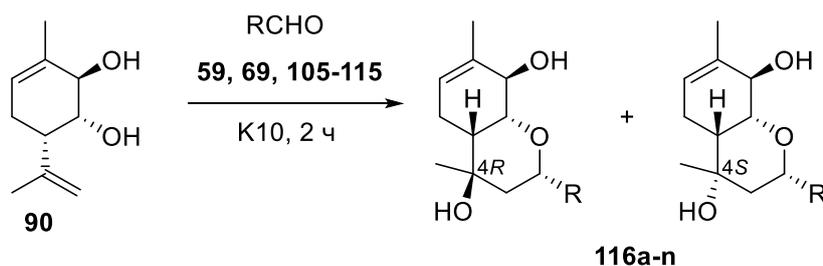


58, 104a (70%, 4*R*:4*S* = 1:1) R = CH₃ **102, 104d** (56%, 1:1) R = *iso*-C₃H₇
100, 104b (70%, 1:1) R = C₂H₅ **103, 104e** (42%, 1:2) R = *n*-C₈H₁₇
101, 104c (52%, 1:2.5) R = *n*-C₄H₉

Схема 22

Выход реакции значительно зависит от длины алифатического заместителя в соответствующих альдегидах, для коротких (метил и этил) наблюдается максимальный выход 70 %. С увеличением длины и разветвленности заместителя выход значительно снижается.

Было изучено взаимодействие диола **90** с алифатическими и непредельными альдегидами **59**, **69**, **105-115** (схема 23). Интересно отметить, что структура альдегида не влияла на выходы продуктов, однако неразветвленные насыщенные альдегиды **69**, **105-115** приводили в эквимолярной смеси диастереомеров **116h-n**, в то время как ненасыщенные и разветвленные альдегиды – к преобладанию в смеси 4*S*-диастереомера **116a-g**.



RCHO	RCHO
59, 116a (70%, 4 <i>R</i> :4 <i>S</i> = 1:2) кротоновый альдегид	69, 116h (45%, 1:1) бутаналь
105, 116b (73%, 1:2) акролеин	111, 116i (34%, 1:1) 2-метилпропаналь
106, 116c (43%, 1:3) 2-метилпроп-2-еналь	112, 116k (59%, 1:1) гексаналь
107, 116d (80%, 1:2.2) <i>транс</i> -2-пентеналь	113, 116l (36%, 1:1) гептаналь
108, 116e (78%, 1:2) <i>транс</i> -2-гексеналь	114, 116m (77%, 1:1) октаналь
109, 116f (54%, 1:2.2) <i>транс</i> -2-октеналь	115, 116n (60%, 1:1) деканаль
110, 116g (57%, 1:3) <i>транс,транс</i> -2,4-гексадиеналь	

Схема 23

Мы рассмотрели варианты присоединения О-нуклеофилов к тетрагидропирановому карбокатиону, когда нуклеофил не являлся частью исходных реагентов. В

противоположность этому есть ряд работ посвященных циклизации Принса, в которых роль О-нуклеофила играет содержащаяся в исходной молекуле гидроксигруппа. Как правило, внутримолекулярная циклизация Принса протекает легче и с более высокими выходами. Например, описан элегантный способ получения производного фуропирана конденсированного с фуранозным ядром (схема 24) [48]. Реакция между спиртом **117** с фуранозным фрагментом и рядом альдегидов протекает гладко и соответствующие продукты **121a-i** получают с высокими выходами. Примечательно, что стерически затрудненные 2-нафталальдегид **68** и 1-пиренкарбоксальдегид **120** также дают целевые продукты с хорошими выходами. Использование молекулярных сит необходимо для предотвращения расщепления ацетонида. Комбинация $\text{In}(\text{OTf})_3$ и *p*-TsOH (1:2) работает более эффективно, чем каждый реагент по отдельности.

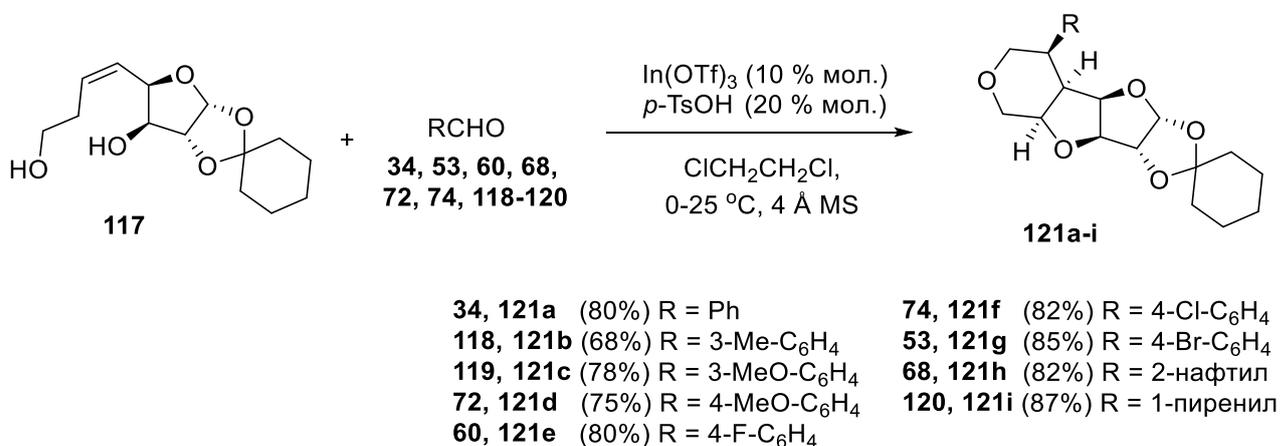


Схема 24

Реакция, как предполагается, протекает через ион оксокарбения **122**, последующая атака олефина приводит к образованию вторичного карбокатиона, который быстро захватывается вторичной гидроксигруппой. В результате образуется два новых *цис*-конденсированных цикла (схема 25). Конфигурация сочленения пиранового и фуранового колец обусловлена конфигурацией исходного (*Z*)-гомоаллильного спирта.

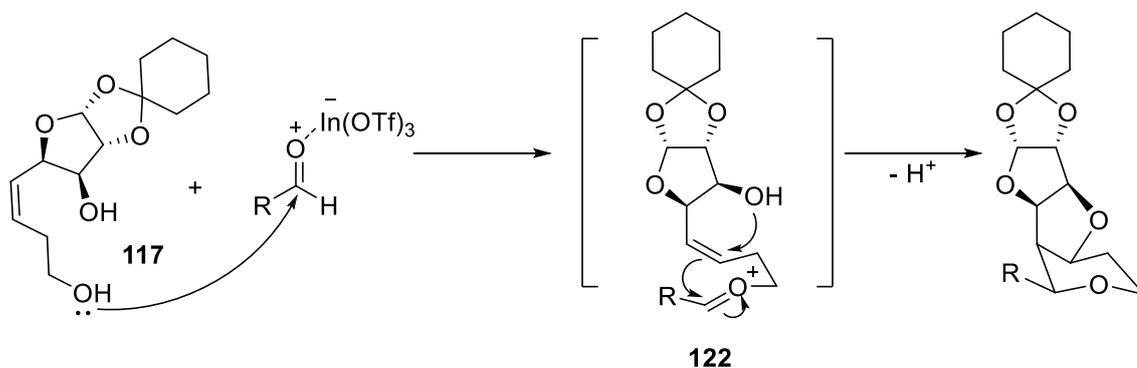
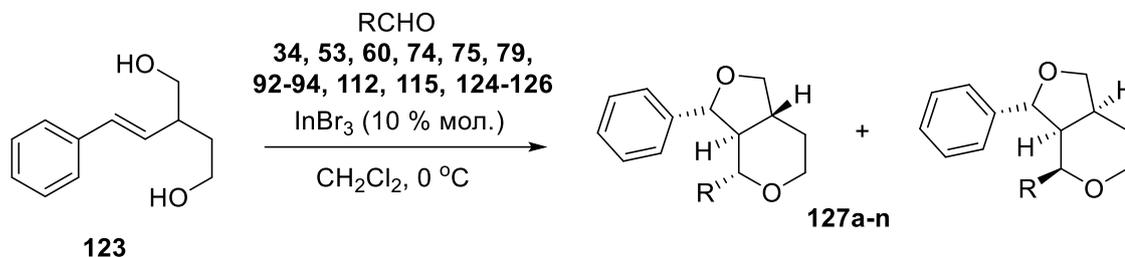


Схема 25

Пример получения соединений с *транс*-конденсированной фуропирановой системой описан в работе [49], в данном случае был использован (*E*)-2-стирилбутан-1,4-диол **123**. Циклизация протекала в присутствии бромида индия с высокими выходами для всего набора альдегидов **34**, **53**, **60**, **74**, **75**, **79**, **92-94**, **112**, **115**, **124-126** с образованием смеси *транс*- и *цис*-продуктов циклизации **127a-n** с преобладанием *транс*-производных.



94, 127a (90%, <i>транс:цис</i> = 95:5) R = 3,4,5-(MeO) ₃ -C ₆ H ₂	93, 127h (90%, 94:6) R = 3,4-(MeO) ₂ -C ₆ H ₃
34, 127b (87%, 88:12) R = Ph	79, 127i (82%, 96:4) R = 2-фуранил
53, 127c (85%, 90:10) R = 4-Br-C ₆ H ₄	115, 127j (75%, 94:6) R = <i>n</i> -C ₉ H ₁₉
74, 127d (86%, 92:8) R = 4-Cl-C ₆ H ₄	112, 127k (77%, 93:7) R = <i>n</i> -C ₅ H ₁₁
124, 127e (82%, 92:8) R = 2-Cl-C ₆ H ₄	92, 127l (78%, 97:3) R = 4-NO ₂ -C ₆ H ₄
60, 127f (80%, 98:2) R = 4-F-C ₆ H ₄	125, 127m (75%, 96:4) R = 4-CN-C ₆ H ₄
75, 127g (80%, 92:8) R = 2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	126, 127n (80%, 98:2) R = C ₆ F ₅

Схема 26

Помимо соединений с конденсированными фурановым и пирановым циклом, циклизация Принса позволяет получать два конденсированных пирановых кольца (схема 27) [50]. Как ранее было сказано, конфигурация двойной связи гомоаллильного спирта влияет на стереохимию сочленения конденсированных колец. Введение в реакцию двух изомерных спиртов **127a** и **127b** с одним и тем же набором альдегидов позволило получить *цис*- и *транс*-продукты **130a-n** в индивидуальном виде.

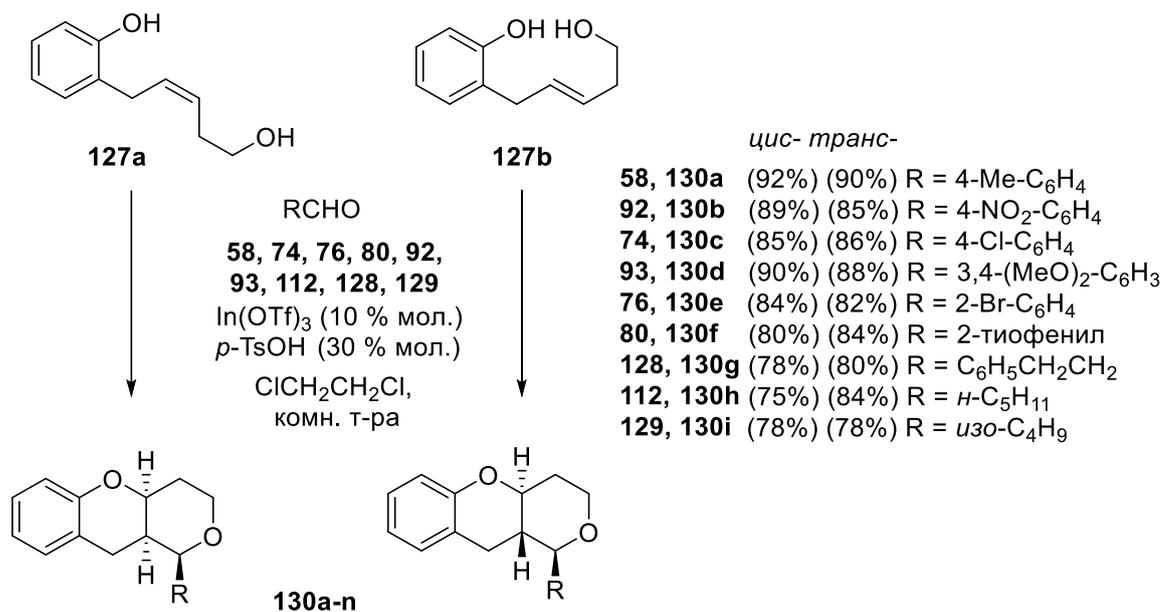


Схема 27

Еще более сложный пример получения конденсированных полициклических систем описан в работе [51]. В данном случае, О-нуклеофил в виде гидроксигруппы входит в состав ароматического альдегида, введение 2-(3,4-дигидро-2*H*-пиран-5-ил)этан-1-ола **131** в реакцию Принса с такими альдегидами **132-135** с приводит к образованию хиральной полициклической системы **136a-d** (схема 28).

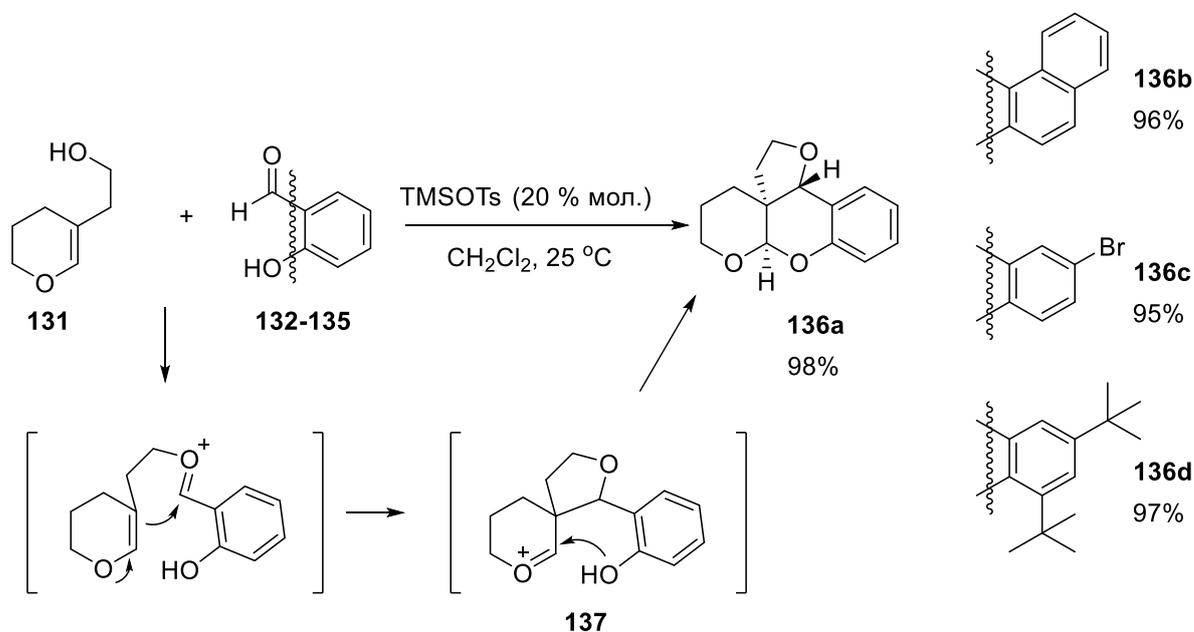


Схема 28

Предполагается, что на первом этапе образуется фурановый цикл, в то время как пирановый цикл образуется при атаке гидроксигруппы на оксокарбениевый ион **137**.

При введении в реакцию 2-(1-гидрокси-3-метилбут-3-ен-1-ил)фенола **138** как гомоаллильного спирта с ароматическими альдегидами **34, 64, 65, 69, 74-76, 92, 118, 125, 139-141** селективно образуются мостиковые производные бензопирана **142a-m** (схема 29) [52].

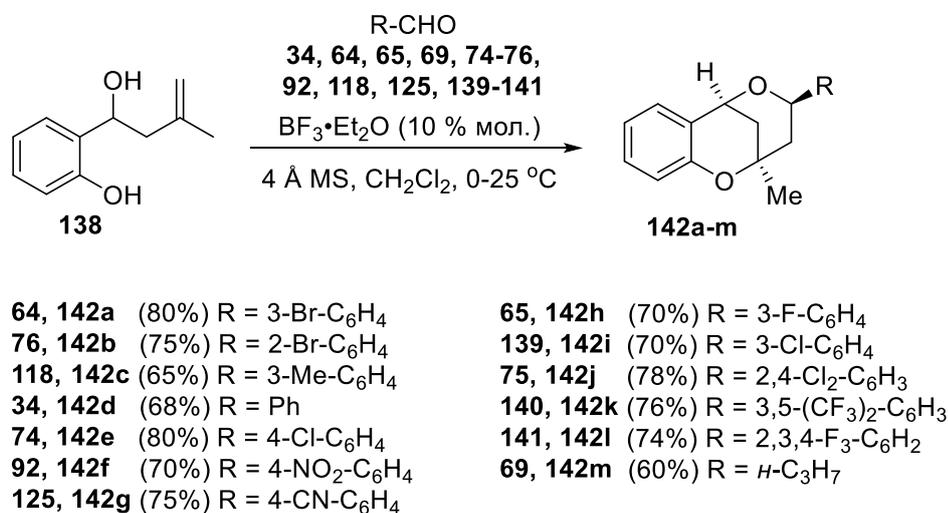


Схема 29

С помощью реакции Принса можно получать и спироциклические производные тетрагидропирана (схема 30). Так, из спирта **143** и альдегидов **34**, **53**, **58**, **74**, **102**, **112**, **124**, **129**, **144**, **145** были получены производные тетрагидро-3*H*-спиро[изобензофуран-пирана] **146a-j** [53].

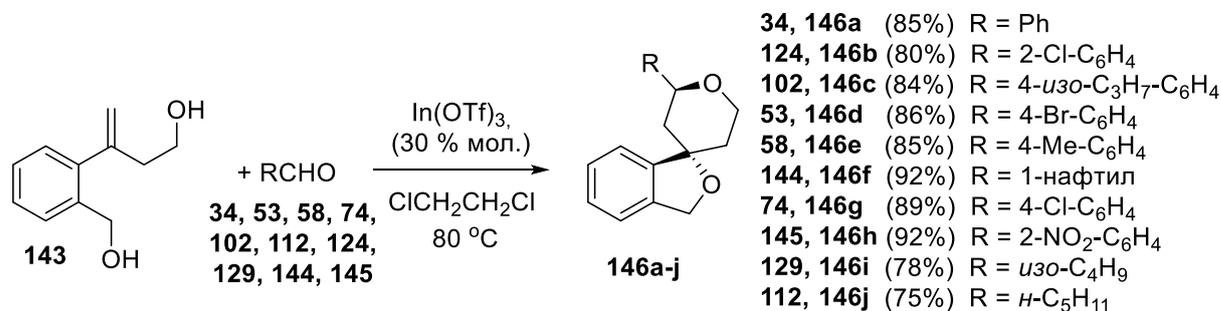
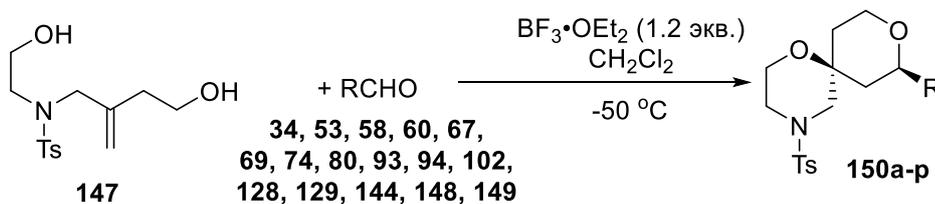


Схема 30

Кроме того, возможно получать спироциклические соединения в составе которых присутствует гетероцикл с двумя гетероатомами. Например, взаимодействием азотсодержащего гомоаллильного спирта **147** с набором альдегидов **34**, **53**, **58**, **60**, **67**, **69**, **74**, **80**, **93**, **94**, **102**, **128**, **129**, **144**, **148**, **149** получены производные 1,9-диоксо-4-азаспиро[5.5]ундекана **150a-p** (схема 31) [54].



34, 150a (90%) R = C ₆ H ₅	93, 150i (83%) R = 3,4-(MeO) ₂ -C ₆ H ₃
58, 150b (95%) R = 4-Me-C ₆ H ₄	94, 150j (85%) R = 3,4,5-(MeO) ₃ -C ₆ H ₂
102, 150c (90%) R = 4- <i>узо</i> -C ₃ H ₇ -C ₆ H ₄	128, 150k (75%) R = 4-C ₂ H ₅ -C ₆ H ₄
148, 150d (90%) R = 4- <i>мрем</i> -C ₄ H ₉ -C ₆ H ₄	149, 150l (70%) R = C ₆ H ₅ CH ₂
144, 150e (85%) R = 2-нафтил	67, 150m (85%) R = 2-Me-C ₆ H ₄
74, 150f (95%) R = 4-Cl-C ₆ H ₄	80, 150n (75%) R = 2-тиофенил
53, 150g (90%) R = 4-Br-C ₆ H ₄	129, 150o (85%) R = <i>узо</i> -C ₄ H ₉
60, 150h (95%) R = 4-F-C ₆ H ₄	69, 150p (80%) R = <i>н</i> -C ₃ H ₇

Схема 31

Использование спирта **151**, ароматического аналога вышеописанного гомоаллильного спирта, в реакции в присутствии хлорида индия в работе [55] позволило получить набор трициклических спиросоединений, сочетающих тетрагидропирановый и морфолиновый циклы **152a-e** (схема 32). Кроме того, на основе простого эфира **153** авторами были получены производные бензодиоксана **154a-e**.

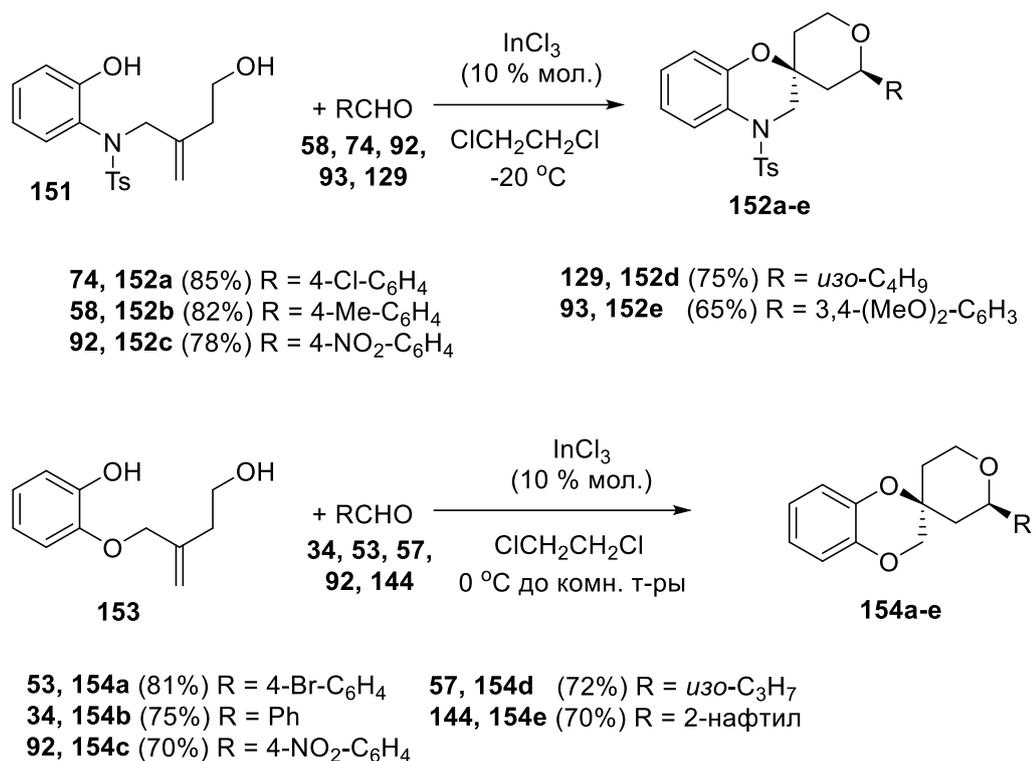


Схема 32

В отличие от предыдущих примеров, в следующем примере в качестве О-нуклеофила выступает кислород амидной группы исходного гомоаллильного спирта **155** (схема 33). Образование спироциклических продуктов **158a-p** с пятичленным циклом, содержащего, как кислород, так и азот, представлено в работе [56].

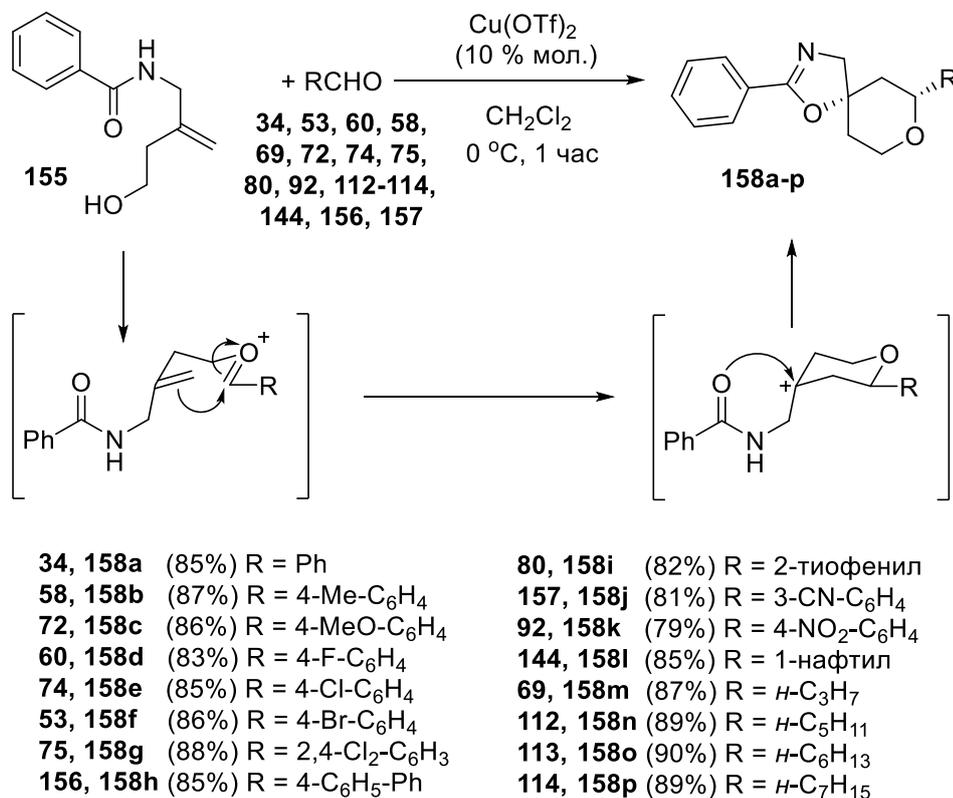


Схема 33

1.2 С-нуклеофилы

В развитии методов синтеза замещенных производных тетрагидропирана много внимания уделяется изучению взаимодействия карбокатиона С4 тетрагидропиранового кольца с С-нуклеофилами. Наиболее распространённой разновидностью такого взаимодействия является тандемная циклизация Принса и реакция Фриделя-Крафтса.

Реакция Фриделя-Крафтса, следующая за циклизацией Принса, может протекать непосредственно с бензолом [57]. Процесс проводили на гетерогенном катализаторе глине К10 в бензоле как растворителе между бутен-3-ен-1-олом **159** и набором альдегидов **64**, **78**, **92**, **145**, **160** с образованием продуктов **161a-e** (схема 34).

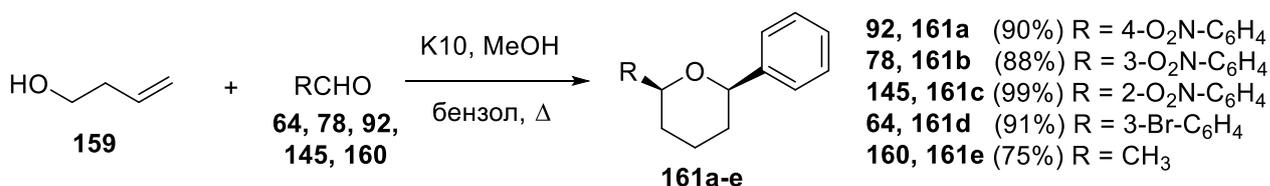


Схема 34

Однако большая часть работ посвящена внутримолекулярной тандемной циклизации Принса и реакции Фределя-Крафтса. Например, инициированная FeCl₃ тандемная реакция между (*E/Z*)-6-фенилгекс-3-ен-1-олом **162a,b** и рядом альдегидов **34**, **47**, **72**, **92**, **163**, **164** приводит к соответствующим полициклическим продуктам **165a-f** [58]. Stereoхимия сочленения циклов контролируется конфигурацией исходного гомоаллильного спирта, как уже было сказано ранее (схема 35). Согласно предложенному механизму, образование тетрагидропиранового цикла сопровождается алкилированием бензольного кольца карбокатионом.

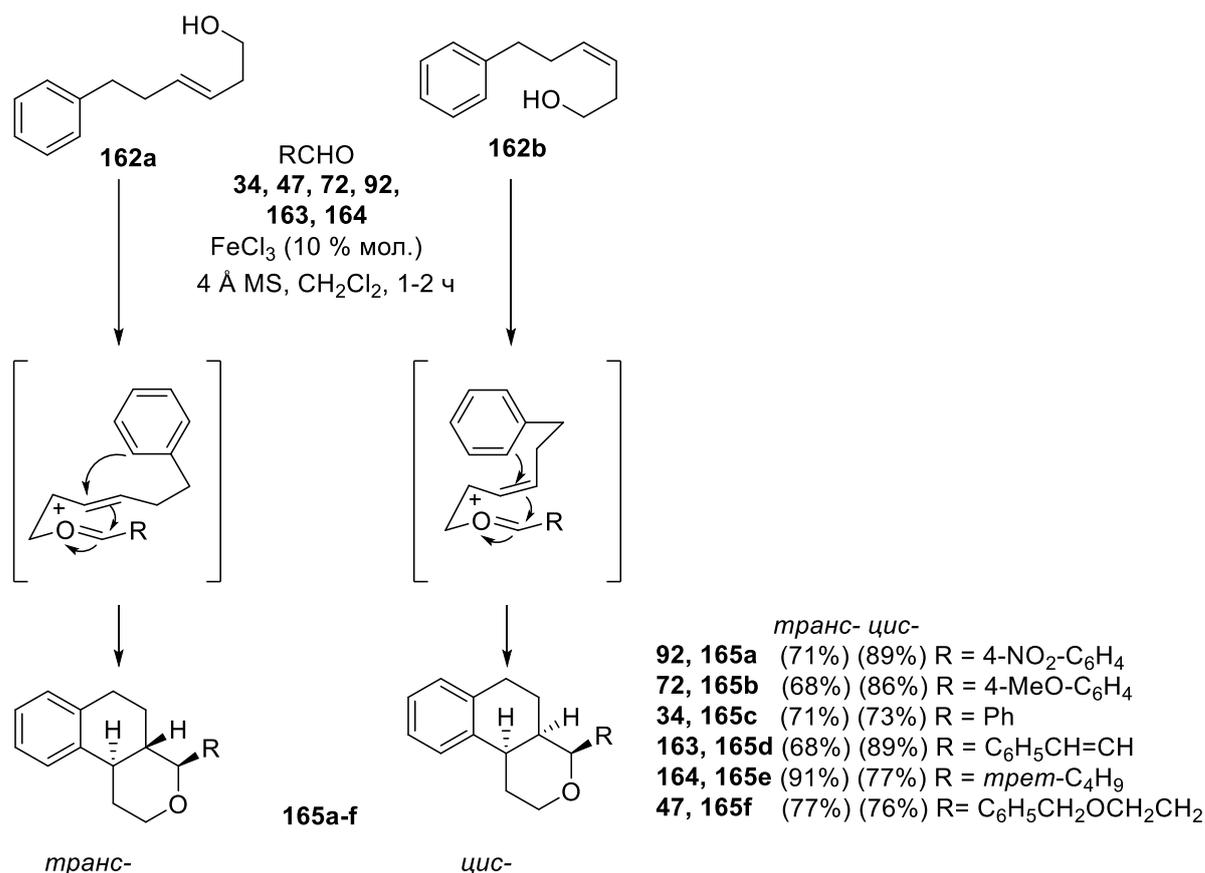


Схема 35

Структурные аналоги вышеописанного спирта, соединения **166a,b**, гладко вступают в тандемную реакцию с альдегидами **58, 60, 74, 80, 102, 144, 145** с образованием обоих продуктов **167a-g** - *транс*- и *цис*- гексагидро-1*H*-бензо[*f*]изохроменов с преобладанием первого [59] (схема 36).

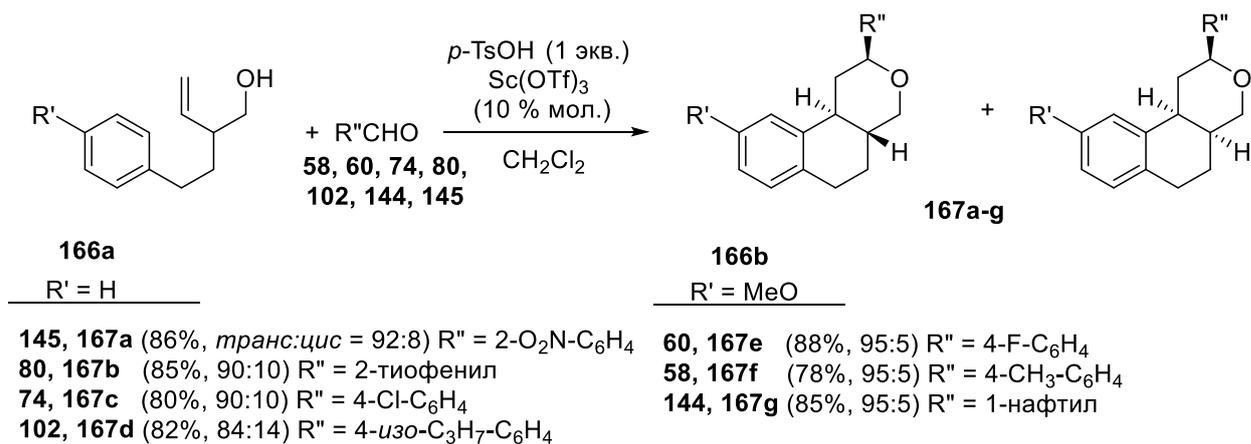
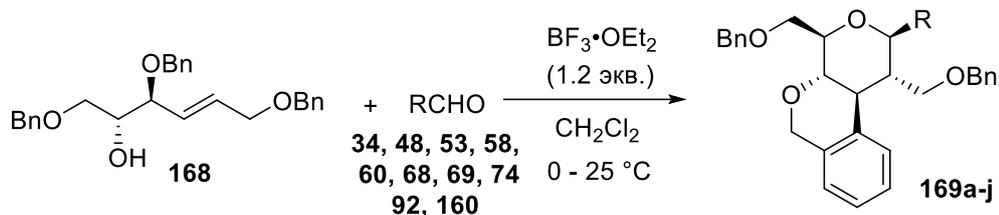


Схема 36

Интересные результаты были получены авторами работы [60], в которой использовался защищённый бензильными группами многоатомный спирт **168**. В условиях реакции с альдегидами происходит циклизация Принса с последующим алкилированием

бензольного кольца одной из бензильных групп (схема 37). Это приводит к образованию производных с гликозидным остовом **169a-j**.

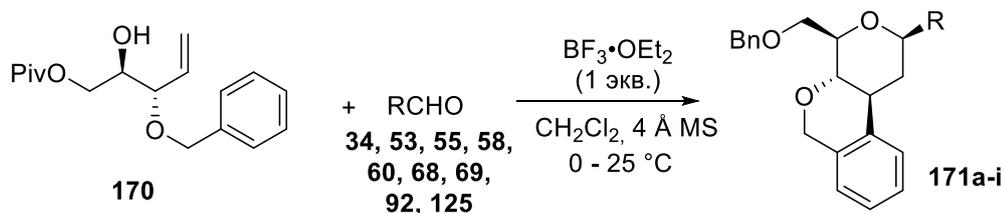


58, 169a (69%) R = 4-CH₃-C₆H₄
34, 169b (61%) R = Ph
92, 169c (65%) R = 4-O₂N-C₆H₄
60, 169d (62%) R = 4-F-C₆H₄
74, 169e (58%) R = 4-Cl-C₆H₄

53, 169f (61%) R = 4-Br-C₆H₄
68, 169g (52%) R = 2-нафтил
160, 169h (78%) R = CH₃
48, 169i (73%) R = C₂H₅
69, 169j (71%) R = *n*-C₃H₇

Схема 37

Соединения с аналогичным полициклическим остовом были получены с использованием другого похожего гомоаллильного спирта **170** [61]. Реакция катализировалась $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ и гладко протекала с высокими выходами целевых продуктов **171a-i** (схема 38).

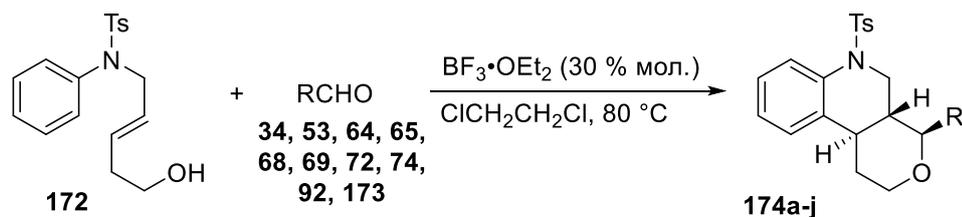


58, 171a (86%) R = 4-CH₃-C₆H₄
34, 171b (82%) R = Ph
92, 171c (78%) R = 4-O₂N-C₆H₄
60, 171d (91%) R = 4-F-C₆H₄
55, 171e (89%) R = 4-CF₃-C₆H₄

53, 171f (90%) R = 4-Br-C₆H₄
68, 171g (84%) R = 2-нафтил
125, 171h (76%) R = 4-CN-C₆H₄
69, 171i (71%) R = *n*-C₃H₇

Схема 38

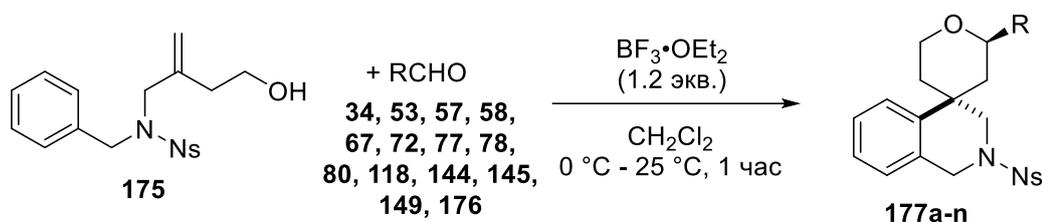
Производные хинолина так же могут быть получены по аналогичной методике [62]. Тандемная реакция (*E*)-5-(ариламино)пент-3-ен-1-ола **172** с различными альдегидами **34, 53, 64, 65, 68, 69, 72, 74, 92, 173** приводит к *транс*-конденсированным гексагидро-1*H*-пирано[3,4-с]хинолинам **174a-j** (схема 39).



34, 174a (90%) R = Ph	53, 174f (92%) R = 4-Br-C ₆ H ₄
173, 174b (85%) R = 2-F-C ₆ H ₄	65, 174g (88%) R = 3-F-C ₆ H ₄
92, 174c (78%) R = 4-O ₂ N-C ₆ H ₄	72, 174h (78%) R = 4-MeO-C ₆ H ₄
64, 174d (86%) R = 3-Br-C ₆ H ₄	68, 174i (80%) R = 2-нафтил
74, 174e (90%) R = 4-Cl-C ₆ H ₄	69, 174j (75%) R = <i>n</i> -C ₃ H ₇

Схема 39

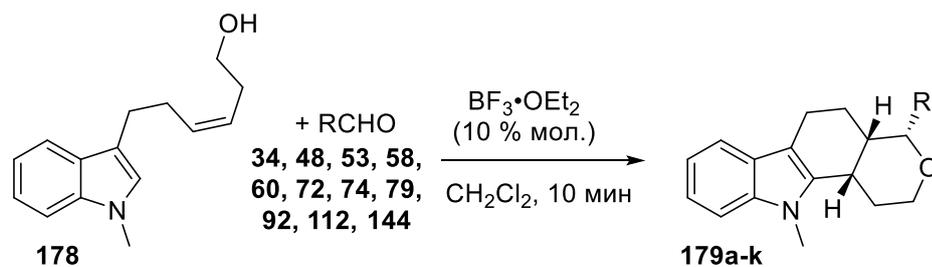
С использованием гомоаллильного спирта **175** и ряда альдегидов **34, 53, 57, 58, 67, 72, 77, 78, 80, 118, 144, 145, 149, 176** были получены спироциклические производные изохинолина **177a-n** [63]. В результате данной реакции образуется исключительно один диастереомер (схема 40).



34, 177a (95%) R = Ph	144, 177h (90%) R = 1-нафтил
118, 177b (92%) R = 3-CH ₃ -C ₆ H ₄	149, 177i (80%) R = C ₆ H ₅ CH ₂
145, 177c (85%) R = 2-O ₂ N-C ₆ H ₄	57, 177j (75%) R = <i>n</i> -C ₃ H ₇
77, 177d (94%) R = 2,4,5-F ₃ -C ₆ H ₂	72, 177k (80%) R = 4-MeO-C ₆ H ₄
80, 177e (75%) R = 2-тиофенил	53, 177l (98%) R = 4-Br-C ₆ H ₄
67, 177f (95%) R = 2-CH ₃ -C ₆ H ₄	58, 177m (96%) R = 4-CH ₃ -C ₆ H ₄
78, 177g (88%) R = 3-O ₂ N-C ₆ H ₄	176, 177n (90%) R = 2-F-5-Br-C ₆ H ₃

Схема 40

Кроме того, ряд работ посвящен производным индола, например соединение **178** легко вступает в данное тандемное превращение. Так авторами работы [64] был предложен новый способ получения производных, содержащих карбазоловый остов **179a-k** (схема 41).



34, 179a (87%) R = Ph

74, 179b (85%) R = 4-Cl-C₆H₄

53, 179c (83%) R = 4-Br-C₆H₄

92, 179d (85%) R = 4-O₂N-C₆H₄

58, 179e (90%) R = 4-CH₃-C₆H₄

72, 179f (87%) R = 4-MeO-C₆H₄

112, 179g (87%) R = *n*-C₅H₁₁

79, 179h (83%) R = 2-фурфурил

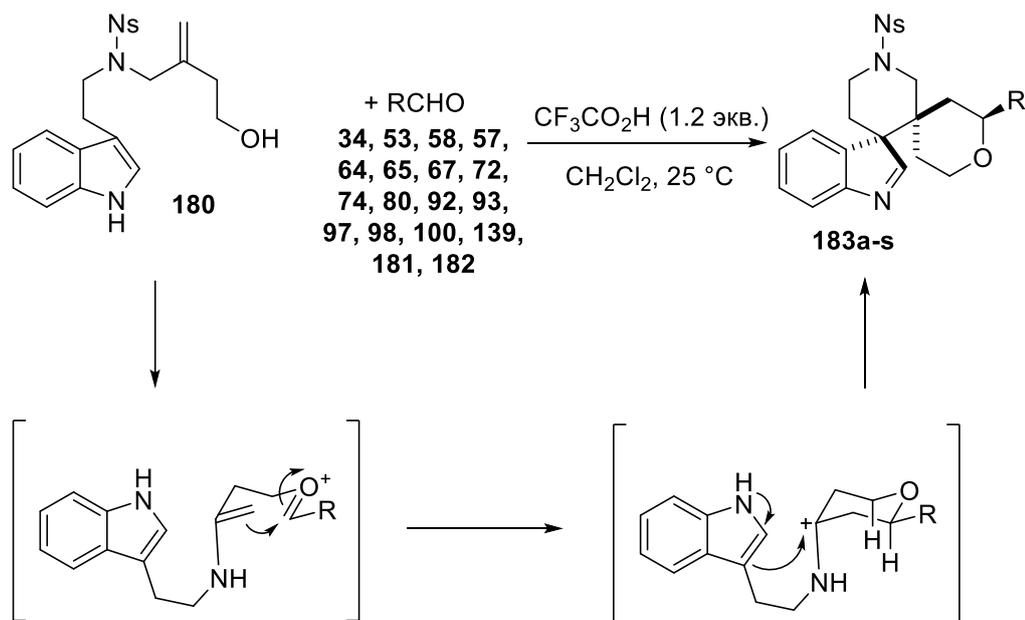
48, 179i (90%) R = C₂H₅

60, 179j (87%) R = 4-F-C₆H₄

144, 179k (90%) R = 1-нафтил

Схема 41

В другой работе из производного индола **180** взаимодействием с альдегидами были получены производные диспиро-3*H*-индола **183a-s** в одну стадию в присутствии трифторуксусной кислоты [65] (схема 42).



58, 183a (85%) R = 4-CH₃-C₆H₄

181, 183b (80%) R = 3-MeO-4-OH-C₆H₃

98, 183c (90%) R = 2,3,4-(MeO)₃-C₆H₂

34, 183d (63%) R = Ph

67, 183e (65%) R = 2-CH₃-C₆H₄

72, 183f (85%) R = 4-MeO-C₆H₄

100, 183g (80%) R = 4-C₂H₅-C₆H₄

80, 183h (70%) R = 2-тиофенил

57, 183i (65%) R = *n*-C₃H₇

65, 183j (80%) R = 3-F-C₆H₄

97, 183k (85%) R = 2,4-(MeO)₂-C₆H₃

182, 183l (85%) R = 3,5-(MeO)₂-C₆H₃

53, 183m (80%) R = 4-Br-C₆H₄

93, 183n (78%) R = 3,4-(MeO)₂-C₆H₄

92, 183o (76%) R = 4-O₂N-C₆H₄

64, 183p (63%) R = 3-Br-C₆H₄

74, 183r (68%) R = 4-Cl-C₆H₄

139, 183s (72%) R = 3-Cl-C₆H₄

Схема 42

Кроме субстратов, содержащих бензольное кольцо, в данную тандемную трансформацию вовлекаются так же реагенты, содержащие двойные или тройные С-С

связи, помимо двойной связи, которая участвует в формировании тетрагидропиранового цикла.

Например, гомоаллильные спирты **184a,b** с терминальной тройной связью, вступая в циклизацию Принса с набором альдегидов, образуют производные октагидроциклогепта[с]пиран-6(1*H*)-она **186a-i** [66]. Такой результат можно объяснить, рассмотрев предложенный авторами механизм, в котором после образования карбокатиона **187** происходит атака на него терминального алкина с последующим присоединением молекулы воды (схема 43).

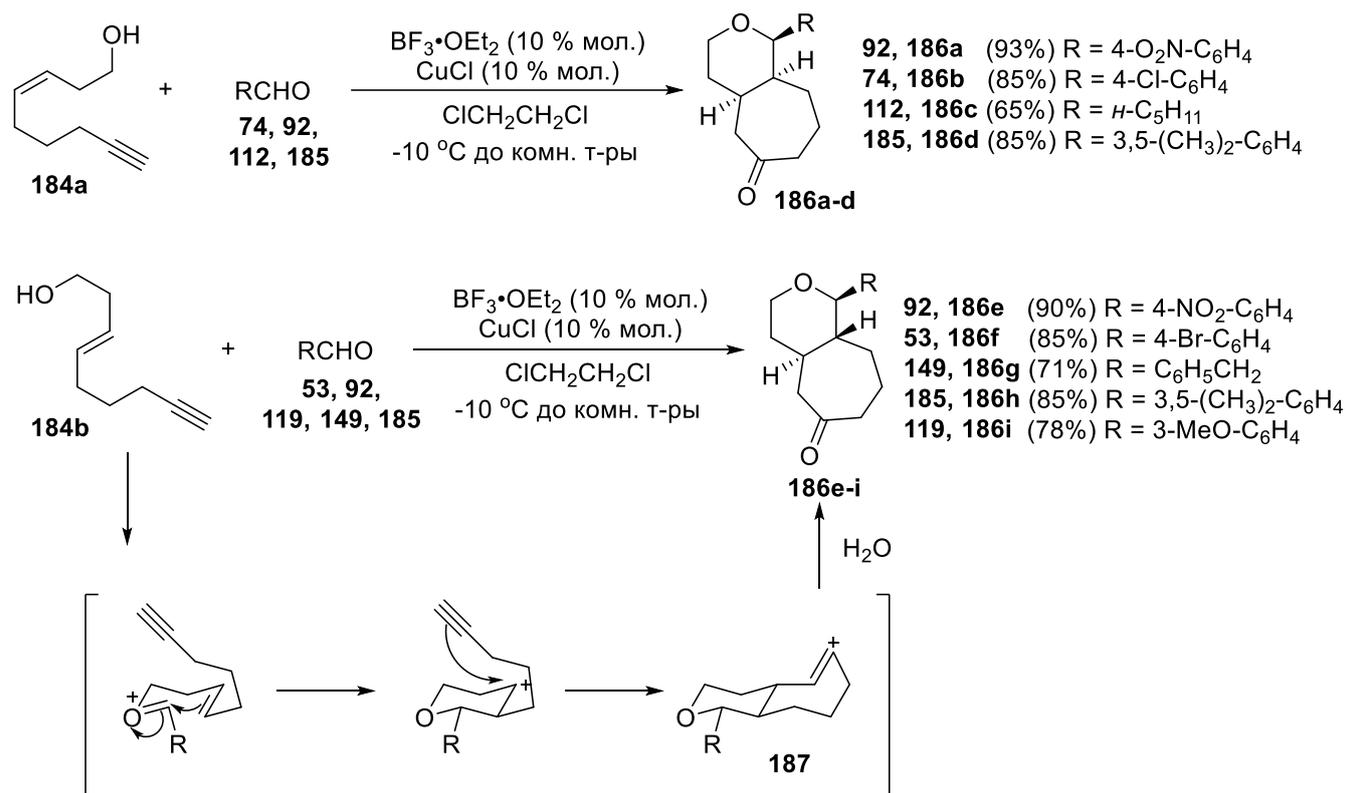


Схема 43

Для похожих субстратов **188a,b** авторы предложили использовать AgSbF₆, что привело к внедрению атома фтора в продукты реакции **189a-j** и **190a-c** (схема 44) [67]. На первой стадии протекает циклизация Принса с последующей атакой тройной связи (аналогично механизму на схеме 43), однако затем к винильному катиону присоединяется фтор, давая целевые продукты. В данном процессе AgSbF₆ играет двойную роль, во-первых, как активатор терминальной тройной связи, во-вторых, как источник фторид-ионов.

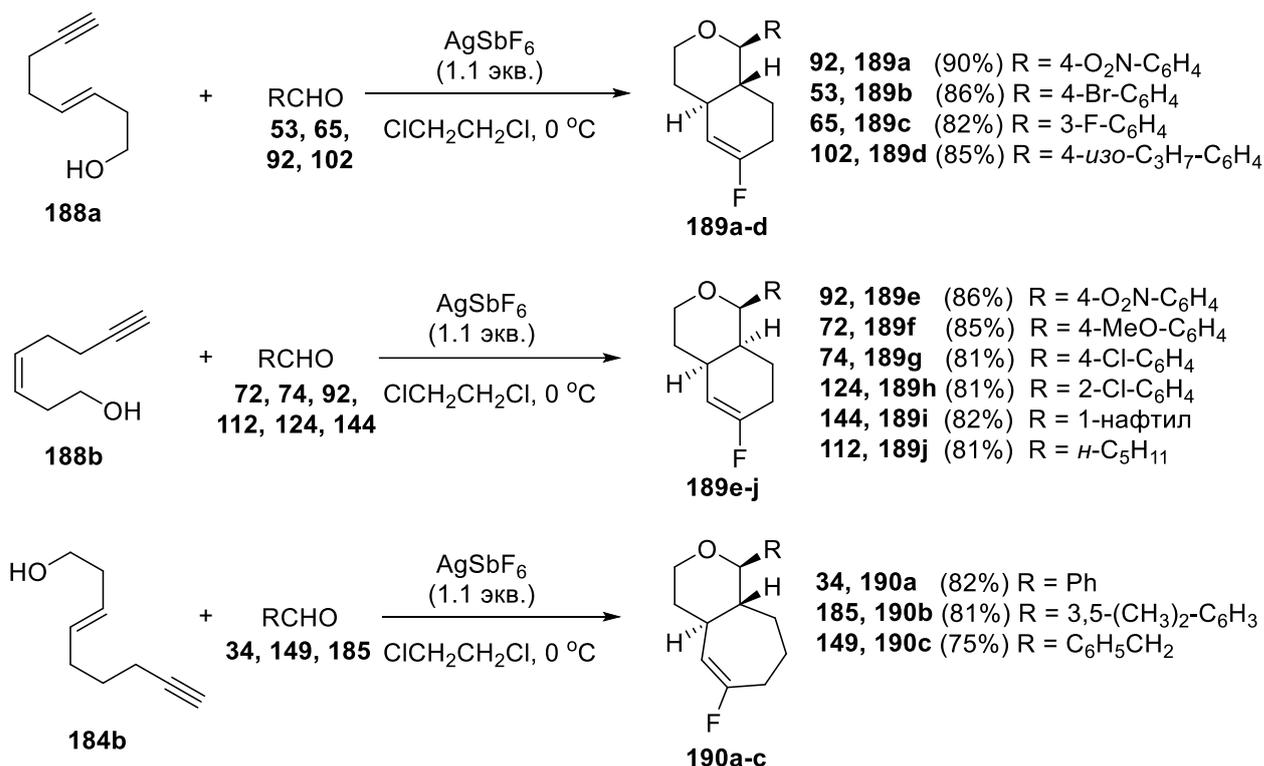


Схема 44

В дополнение, в данную реакцию может вступать аллильный циклопропан, например, соединение **191** с образованием 2,3-дизамещенных тетрагидропиранов **192a-l** (схема 45) [68]. Стоит отметить, что в данном случае используется 1,4-енол, в отличие от ранее упомянутых 1,3-енолов (гомоаллильных спиртов). Образование карбокатиона протекает с последующим раскрытием циклопропанового кольца и образованием целевого продукта. Хотя стереохимия продукта полностью зависит от геометрии исходного олефина при циклизации Принса гомоаллильного спирта, в данном случае такого эффекта не наблюдалось, поскольку ненасыщенный спирт, используемый в настоящей работе, ведет себя иначе, чем гомоаллильный спирт. Кроме того, *Z*-изомер может быстро превращаться в *E*-изомер в кислых условиях.

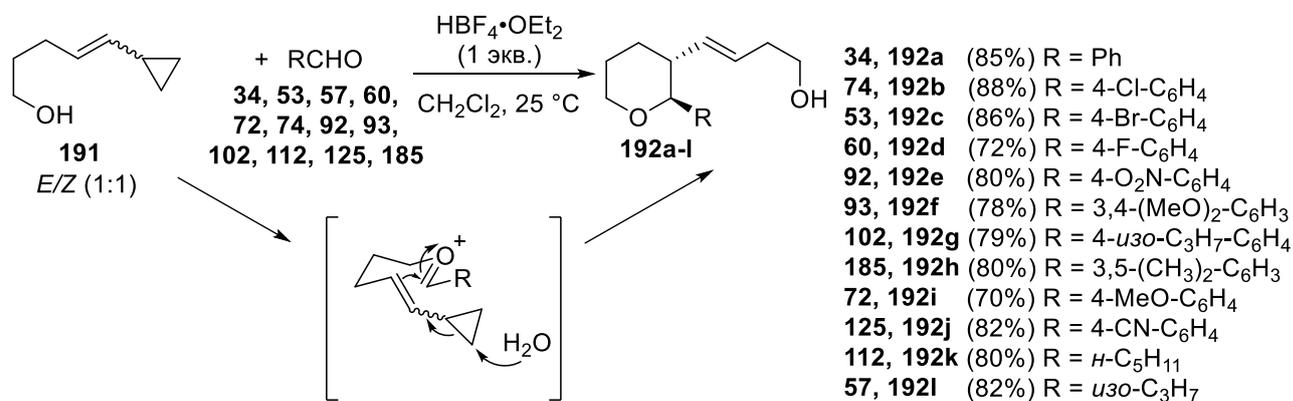


Схема 45

Отдельно стоит упомянуть работы по получению производных тетрагидропирана, содержащих метиленовую группу в положении С4. Во многих случаях при проведении циклизации Принса наблюдается элиминирование протона после образования карбокатиона, однако часто данные продукты элиминирования рассматриваются только как побочные. Однако есть работы, направленные на получение именно таких соединений, например, в работе [69] целевым продуктом является производное содержащее двойную связь при С4 (схема 46). Исходный спирт **193** изомеризуется в условиях реакции и реагирует с альдегидом, образуя соответствующий тетрагидропиранильный карбокатион **194**. На следующей стадии не происходит атака нуклеофила, а наблюдается исключительно элиминирование с образованием целевых продуктов с двойной связью **195a-l**.

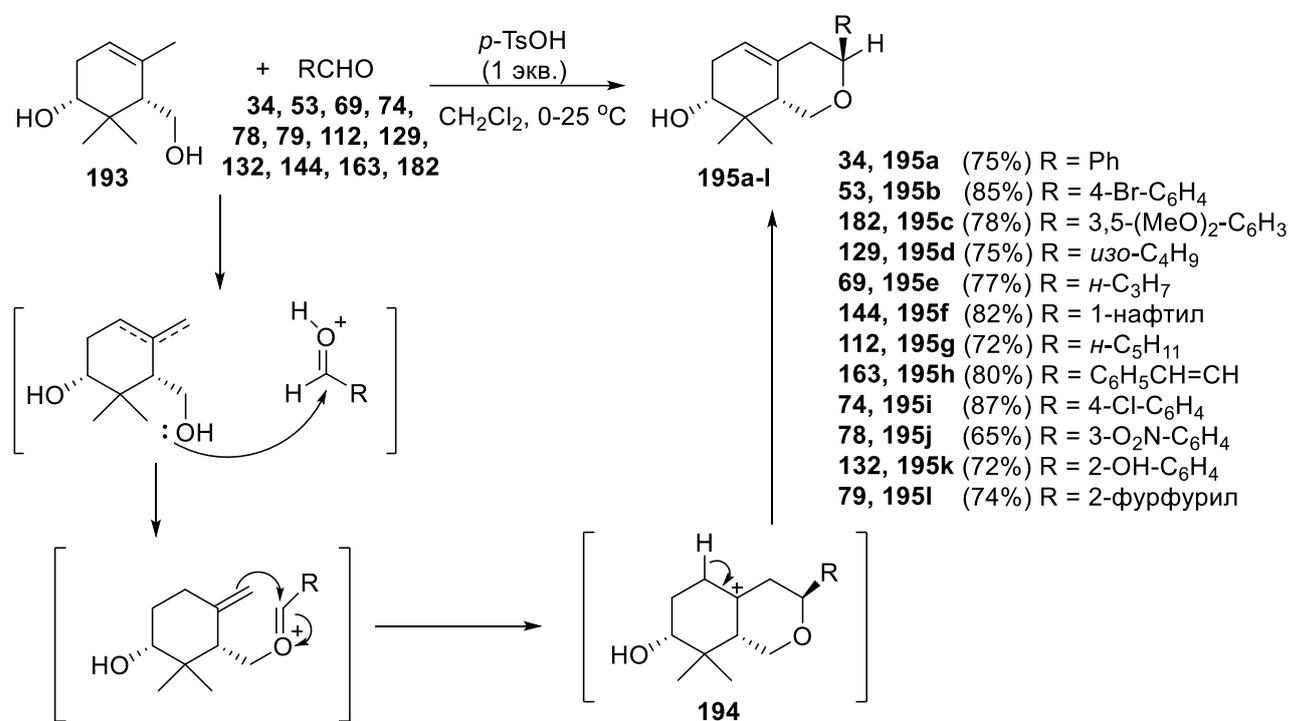


Схема 46

Тандемная реакция Альдер-ен циклизация Принса также позволяет получить производные 4-метилентетрагидропирана (схема 47) [70]. Исходный ненасыщенный альдегид **196** претерпевает Альдер-ен циклизацию, образуя соответствующий гомоаллильный спирт **197 in situ**, который в свою очередь и вступает в реакцию Принса, приводя к целевым продуктам **198a-j**.

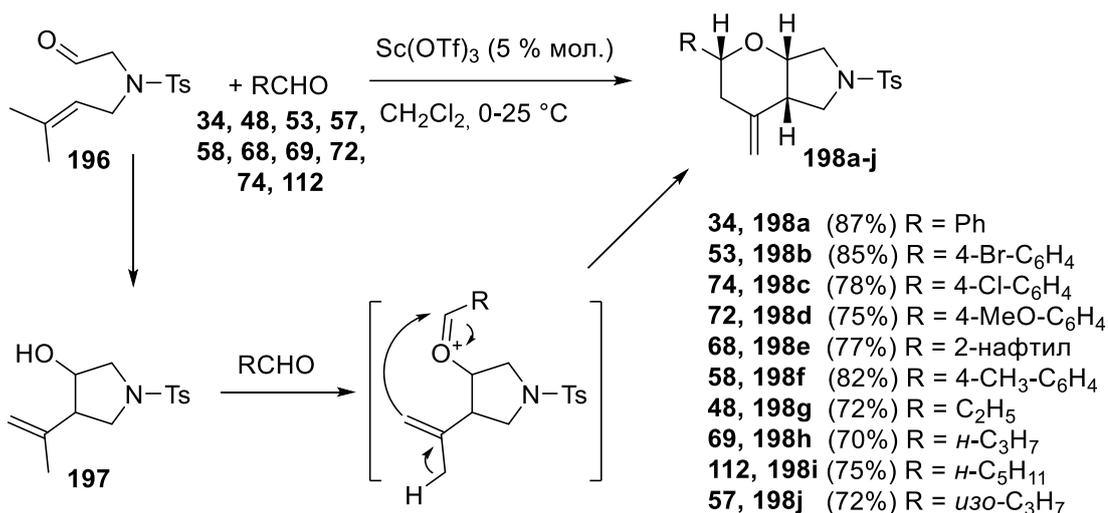


Схема 47

Авторы работы [71] так же получали производные 4-метилентетрагидропирана, интересно отметить использование хирального органического катализатора в данном превращении (HX) (схема 48). В присутствии стерически затрудненного хирального катализатора имидодифосфорной кислоты 3-метил-3-бутен-1-ол **199** реагирует с замещенными салициловыми альдегидами **200-211**, приводя к 4-метилентетрагидропиранам **212a-l** с высокой регио- и энантио-селективностью. Примечательно, что с аналогичными субстратами в работе [52] получали мостиковые бициклические производные (схема 29), посредством вовлечения в реакцию гидроксигруппы бензольного кольца. Одним из возможных объяснений является сильное стерическое затруднение при использовании органического катализатора имидодифосфорной кислоты, который делает невозможным атаку гидроксигруппы по тетрагидропиранильному карбокатиону.

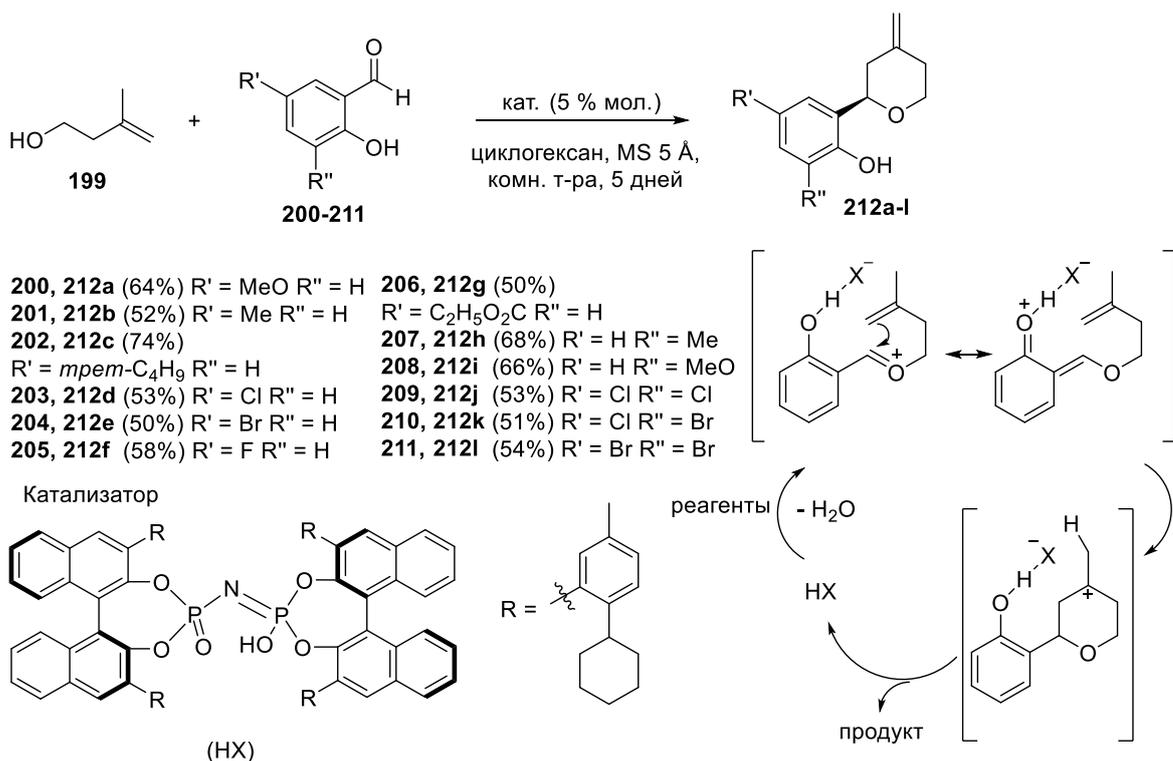


Схема 48

1.3 N-нуклеофилы

Данный раздел посвящен получению производных 4-амидотetraгидропирана, для получения которых в качестве N-нуклеофила используют различные нитрилы. В природных соединениях встречаются как 4-амино-, так и 4-амидопроизводные тетрагидропирана, например, амбрутицин VS **213**, гликаминовая кислота **214**, алкалоид **215**, брасилихинон D **216** (рисунок 3) и др [72,73,74,75].

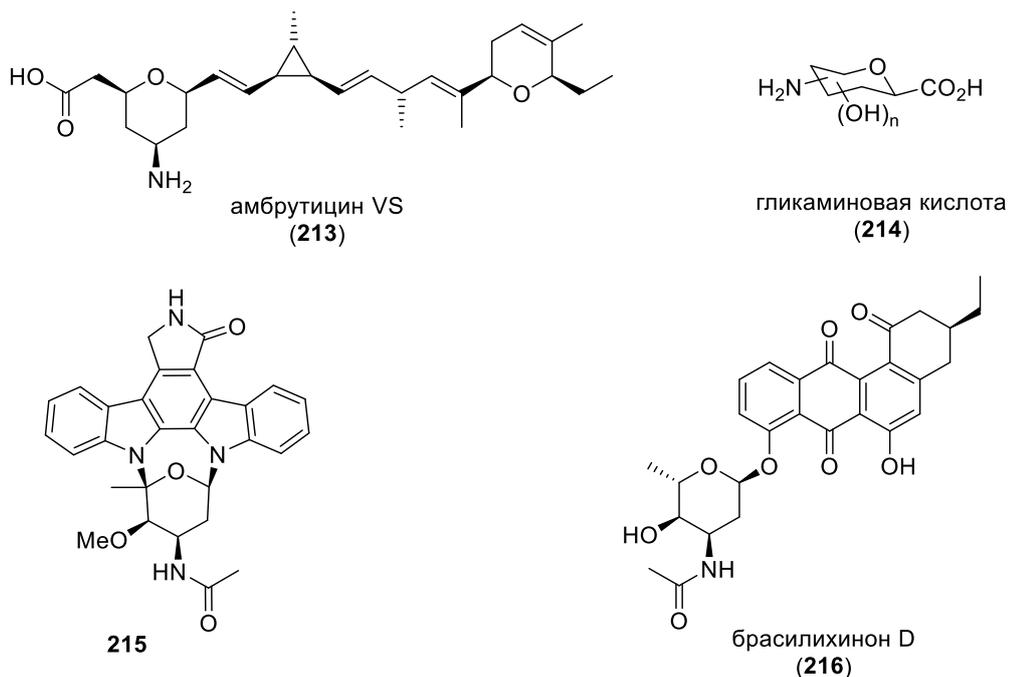


Рисунок 3

Одной из важнейших модификаций циклизации Принса является тандемная циклизация Принса-Риттера, в которой нуклеофилом выступает нитрил (чаще всего ацетонитрил). Несмотря на то, что условия циклизации Принса-Риттера могут варьироваться от субстрата к субстрату, универсальность данного синтетического подхода позволяет утверждать, что он представляет собой один из самых простых и эффективных способов получения 2,6-дизамещенных производных 4-амидотетрагидропирана.

Классическая реакция Риттера заключается во взаимодействии нитрилов с различными электрофильными алкилирующими агентами в кислых условиях. Например, при взаимодействии нитрилов с 2-метилпроп-1-еном **217** в присутствии сильной кислоты происходит образование соответствующих амидов **218** [76]. В предложенном механизме реакции происходит образование карбокатиона **219** с последующей атакой молекулы нитрила, образующаяся нитрилиевая соль **220** затем реагирует с водой, приводя к целевым продуктам (схема 49).

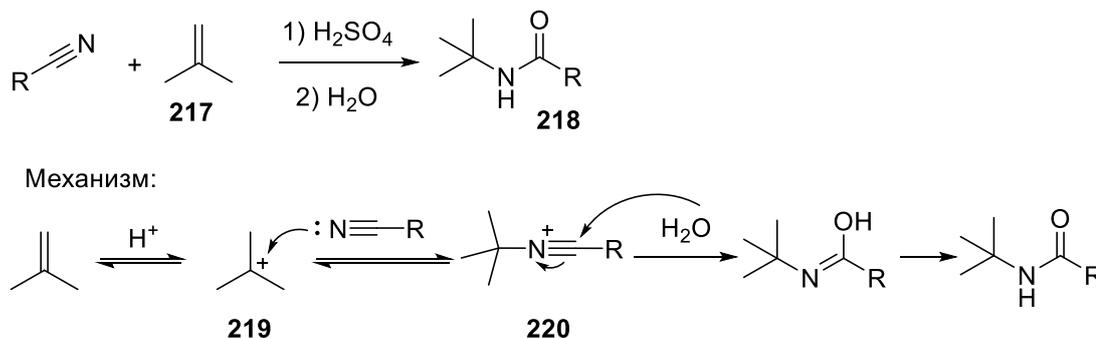


Схема 49

Одним из первых примеров получения 4-амидотетрагидропиранов с помощью тандемной реакции Принса-Риттера является работа [77]. Взаимодействие бут-3-ен-1-ола **159** с набором альдегидов в присутствии $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}/\text{AcCl}$ в ацетонитриле селективно приводит к целевым продуктам **221a-e** (схема 50).

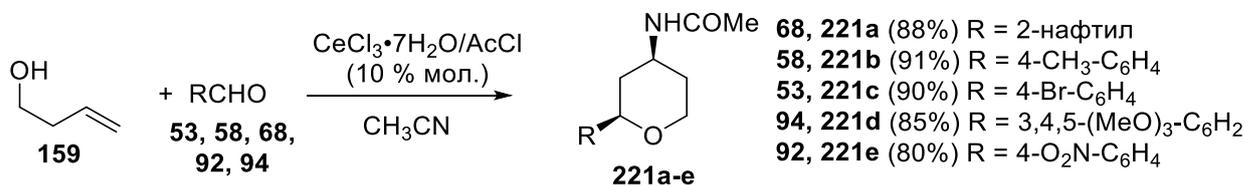


Схема 50

В работе [78] данная тематика получила свое продолжение, авторы предложили использовать фосфомолибденовую кислоту ($\text{H}_3\text{PMo}_{12}\text{O}_{40}$) для ускорения реакции (схема 51). Среди прочих использованных кислотных катализаторов, таких как монтмориллонит KSF, Amberlyst-15 и фосфовольфрамовая кислота, именно фосфомолибденовая кислота

является наиболее эффективной с точки зрения конверсии. Целевые продукты **221a,b,e** и **222a-c** образуются с высокими выходами 80-92 %.

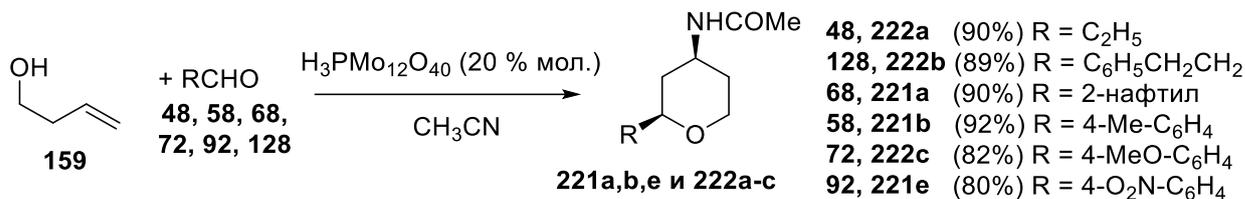


Схема 51

В работе [79] представлена тандемная реакция Принса-Риттера с использованием не только ацетонитрила, но также бензилцианида **224** и бензонитрила **225**. Использование о-бензолдисульфонида **226** селективно приводит к 2,6-дизамещенным 4-амидотетрагидропиранам **227a-f** с высокими выходами (схема 52).

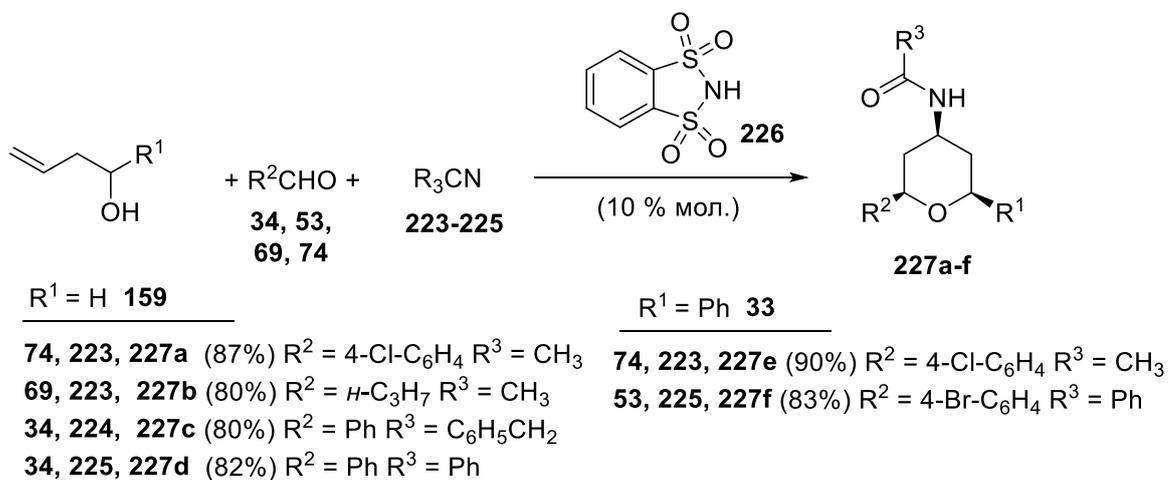


Схема 52

Сочетание альдегидов с (2-(4-метоксифенил)-4-метилтетрагидрофуран-3-ил)метанолом **228** в присутствии нитрилов **223-225, 229** и трис(пентафлуорофенил)борана дает серию производных *цис*-конденсированного гексагидро-1*H*-фууро[3,4-с]пирана **230a-g** с хорошими выходами и высокой селективностью (схема 53) [80].

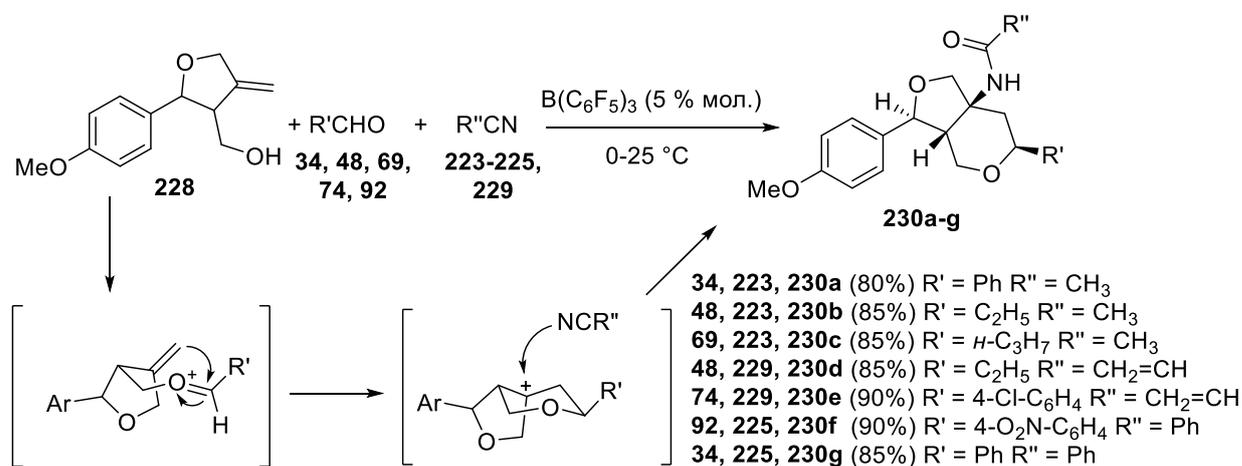


Схема 53

Симметричный гомоаллильный спирт **231** был введен в реакцию Принса-Риттера для получения соответствующих производных 4-амидотетрагидропирана с терминальной двойной связью **232a-g**, которая может подвергаться дальнейшей функционализации (схема 54) [81].

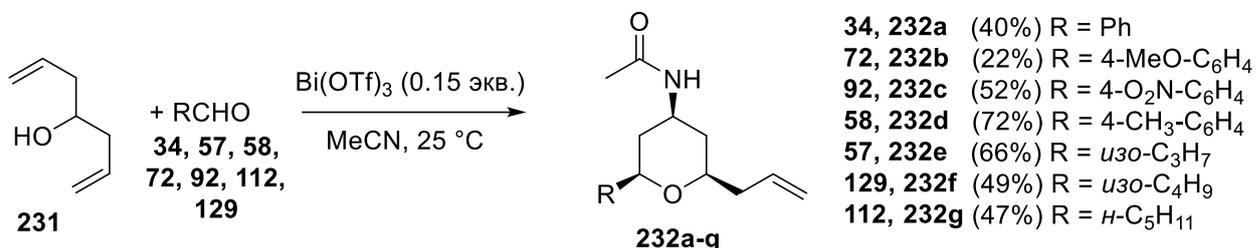


Схема 54

Реакция Принса-Риттера так же находит применение в полном синтезе природных соединений. Например, в синтезе 2-(2-гидроксиалкил)пиперидиновых алкалоидов из изомерных спиртов **233a,b** были получены 4-амидотетрагидропираны **234a,b** в качестве промежуточных соединений (схема 55) [82].

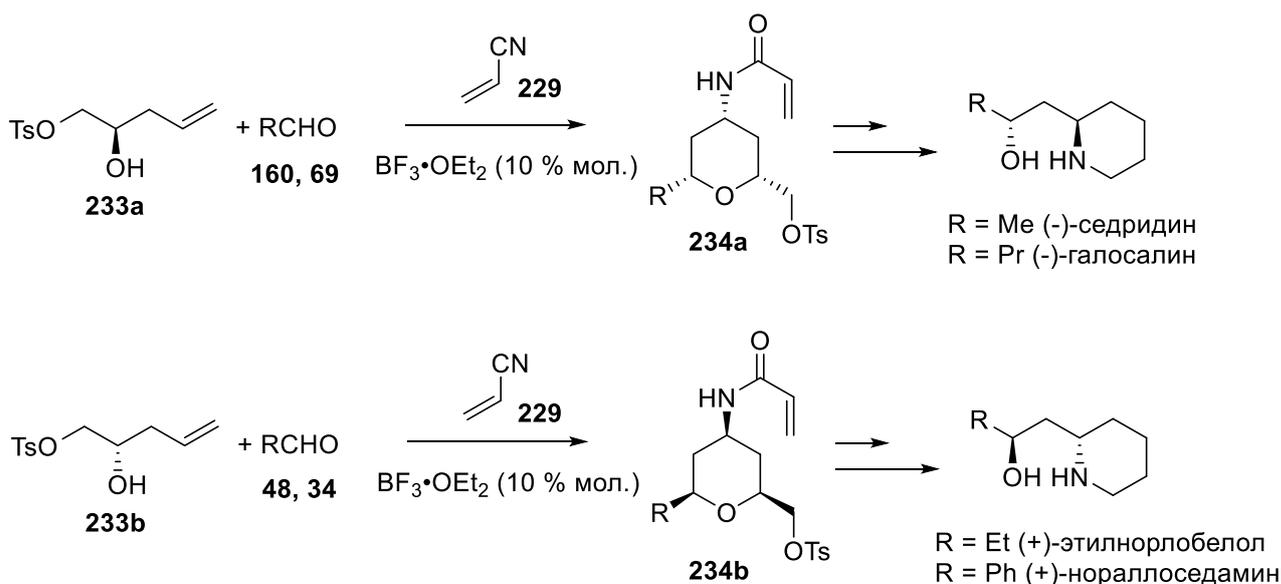
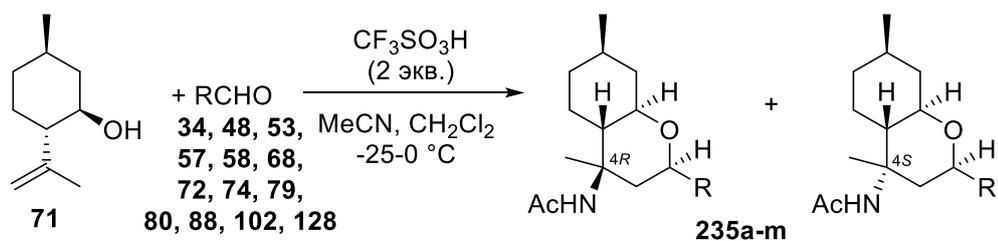


Схема 55

Авторы работы [83] показали, что монотерпеноид (-)-изопулегол **71** так же вступает в тандемную реакцию Принса-Риттера. В данной работе был изучен широкий набор альдегидов, ацетонитрил выступал в роли реагента и растворителя (схема 56). Продукты **235a-m** были получены в виде смеси диастереомеров с преобладанием 4*R*-изомера.



34, 235a (62%, 4 <i>R</i> :4 <i>S</i> = 5:1) R = Ph	53, 235h (62%, 4:1) R = 4-Br-C ₆ H ₄
68, 235b (68%, 4:1) R = 2-нафтил	79, 235i (67%, 3:1) R = 2-фурфурил
72, 235c (76%, 5:1) R = 4-MeO-C ₆ H ₄	80, 235j (64%, 3.5:1) R = 2-тиофенил
58, 235d (72%, 5:1) R = 4-CH ₃ -C ₆ H ₄	48, 235k (60%, 2:1) R = C ₂ H ₅
102, 235e (76%, 4:1) R = 4- <i>изо</i> -C ₃ H ₇ -C ₆ H ₄	128, 235l (62%, 2:1) R = C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂
88, 235f (64%, 3.5:1) R = 3-O ₂ N-C ₆ H ₄	57, 235m (58%, 2:1) R = <i>изо</i> -C ₃ H ₇
74, 235g (70%, 5:1) R = 4-Cl-C ₆ H ₄	

Схема 56

1.4 S-нуклеофилы

Менее разработаны подходы к получению производных тетрагидропиранов взаимодействием с S-нуклеофилами. Структурные фрагменты подобного типа можно встретить в природных соединениях, например, выделенный из *Streptomyces sp.* RM-4-15 пиранонафтохинон френолицин С **236** [84] содержит тиоалкильный заместитель (рисунок 4), однако, количество сведений о таких соединениях в литературе невелико.

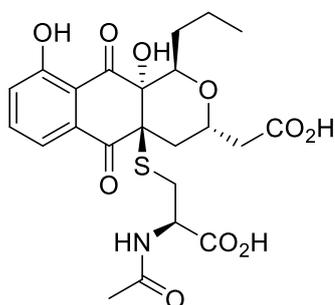
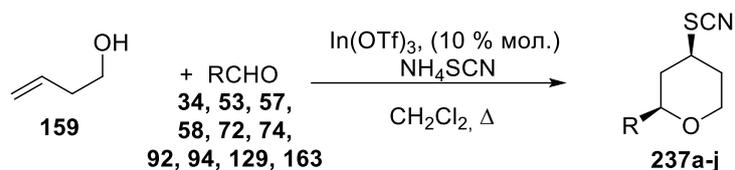
френолицин С (**236**)

Рисунок 4

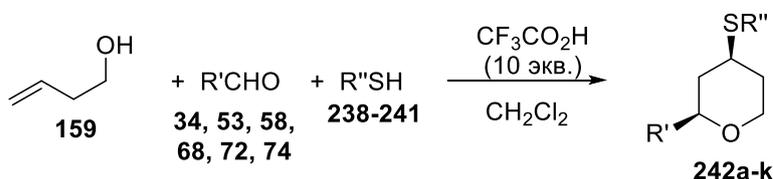
Развитие подходов к получению производных тетрагидропиранов, содержащих S-заместители у C4, началось с работы [85]. Авторы предложили использовать систему из кислоты Льюиса In(OTf)₃ и NH₄SCN, как S-нуклеофила. В результате трехкомпонентной тандемной реакции был получен набор производных 4-тиоцианотетрагидропирана **237a-j** с высокими выходами.



34, 237a (92%) R = Ph
72, 237b (88%) R = 4-MeO-C₆H₄
58, 237c (90%) R = 4-CH₃-C₆H₄
53, 237d (92%) R = 4-Br-C₆H₄
92, 237e (88%) R = 4-O₂N-C₆H₄
74, 237f (90%) R = 4-Cl-C₆H₄
94, 237g (90%) R = 3,4,5-(MeO)₃-C₆H₂
57, 237h (93%) R = *узо*-C₃H₇
129, 237i (90%) R = *узо*-C₄H₉
163, 237j (92%) R = C₆H₅CH=CH

Схема 57

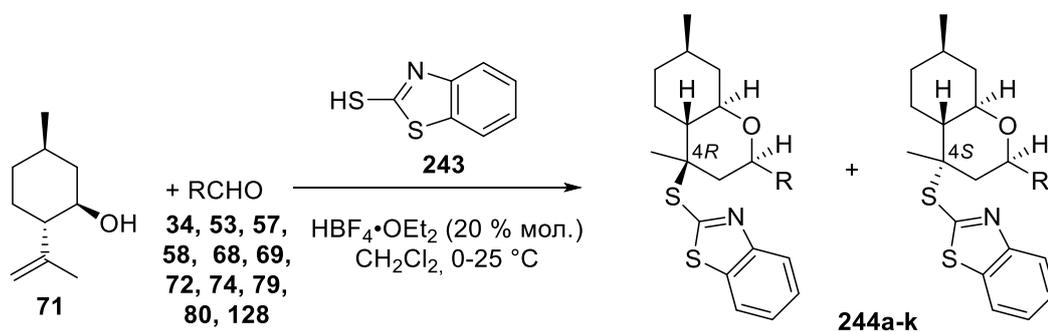
Следующим логичным шагом является введение в данное превращение различных тиолов. Например, в работе [86] взаимодействием бут-3-ен-1-ола **159** с набором ароматических альдегидов и тиолов **238-241** в присутствии трифторуксусной кислоты был получен ряд 4-арилтиотетрагидропиранов **242a-k** (схема 58).



34, 238, 242a (86%) R' = R'' = Ph
74, 238, 242b (89%) R' = 4-Cl-C₆H₄ R'' = Ph
74, 239, 242c (90%) R' = R'' = 4-Cl-C₆H₄
58, 240, 242d (87%) R' = R'' = 4-CH₃-C₆H₄
53, 241, 242e (82%) R' = 4-Br-C₆H₄ R'' = 2-нафтил
68, 241, 242f (85%) R' = R'' = 2-нафтил
68, 239, 242g (83%) R' = 2-нафтил R'' = 4-Cl-C₆H₄
72, 239, 242h (85%) R' = 4-MeO-C₆H₄ R'' = 4-Cl-C₆H₄
68, 238, 242i (82%) R' = 2-нафтил R'' = Ph
74, 241, 242j (76%) R' = 4-Cl-C₆H₄ R'' = 2-нафтил
72, 241, 242k (83%) R' = 4-MeO-C₆H₄ R'' = 2-нафтил

Схема 58

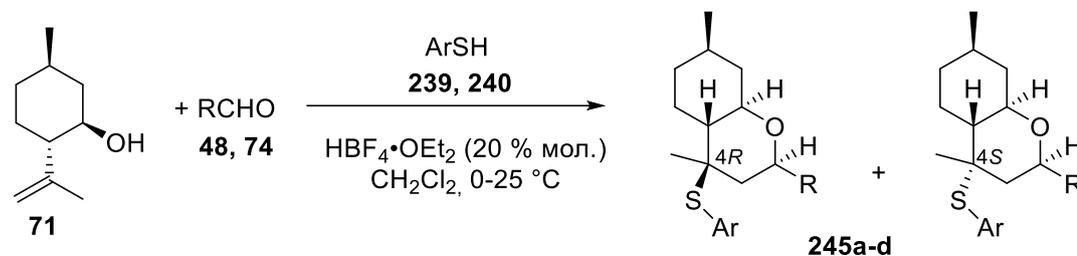
Реакция (-)-изопулегола **71** с альдегидами в присутствии сильной кислоты Бренстеда HBF₄·OEt₂ и нуклеофила 2-меркаптобензотиазола **243** приводит к образованию 4-тиозамещенных тетрагидропиранов **244a-k** в виде смеси диастереоизомеров (схема 59) [87].



34, 244a (78% 4R:4S = 3:1) R = Ph
68, 244b (75% 4:1) R = 2-нафтил
72, 244c (80% 7:1) R = 4-MeO-C₆H₄
58, 244d (78% 6:1) R = 4-CH₃-C₆H₄
69, 244e (61% 3.5:1) R = *н*-C₃H₇
74, 244f (73% 5:1) R = 4-Cl-C₆H₄
53, 244g (74% 5:1) R = 4-Br-C₆H₄
79, 244h (53% 4:1) R = 2-фурурил
80, 244i (58% 1:1) R = 2-тиофенил
128, 244j (68% 9:1) R = C₆H₅CH₂CH₂
57, 244k (68% 1:1) R = *узо*-C₃H₇

Схема 59

Наряду с 2-меркаптобензотиазолом **243**, авторами были также изучены реакции в присутствии других тиолов: 4-хлортиофенолом **239** и 4-метилтиофенолом **240** (схема 60). Взаимодействие изопулегола **71** с 4-хлорбензальдегидом **74** и тиолами **239** и **240** приводит к образованию продуктов **245a,b** в виде смеси диастереомеров, в то время как при взаимодействии с пропаналем **48** происходит образование только основных *4R* диастереомеров **245c,d**.



74, 239, 245a (60% *4R*:*4S* = 13:1) R = 4-Cl-C₆H₄ Ar = 4-Cl-C₆H₄

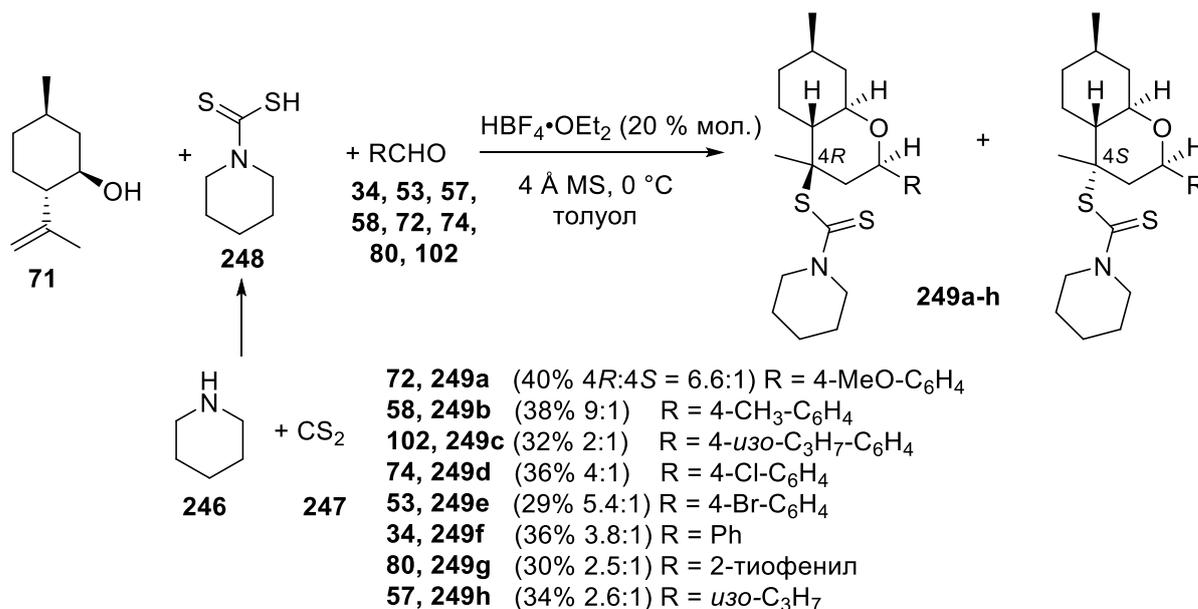
74, 240, 246b (66% 8:1) R = 4-Cl-C₆H₄ Ar = 4-CH₃-C₆H₄

48, 239, 246c (50% *4R*) R = C₂H₅ Ar = 4-Cl-C₆H₄

48, 240, 246d (57% *4R*) R = C₂H₅ Ar = 4-CH₃-C₆H₄

Схема 60

Первый пример четырехкомпонентной циклизации Принса был изучен в работе [88], в реакцию вовлечены следующие компоненты: (-)-изопулегол **71**, пиперидин **246**, сероуглерод **247** и ряд альдегидов (схема 61). При взаимодействии пиперидина **246** и сероуглерода **247** в условиях реакции *in situ* образуется дитиокарбамат **248**, который и выступает в качестве S-нуклеофила. Целевые продукты **249a-h** получают с умеренными выходами 29-40 %.



72, 249a (40% *4R*:*4S* = 6.6:1) R = 4-MeO-C₆H₄

58, 249b (38% 9:1) R = 4-CH₃-C₆H₄

102, 249c (32% 2:1) R = 4-*изо*-C₃H₇-C₆H₄

74, 249d (36% 4:1) R = 4-Cl-C₆H₄

53, 249e (29% 5.4:1) R = 4-Br-C₆H₄

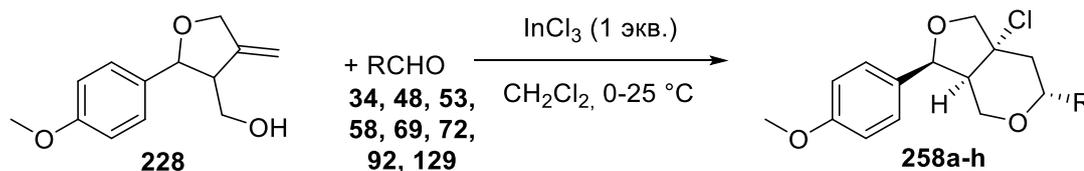
34, 249f (36% 3.8:1) R = Ph

80, 249g (30% 2.5:1) R = 2-тиофенил

57, 249h (34% 2.6:1) R = *изо*-C₃H₇

Схема 61

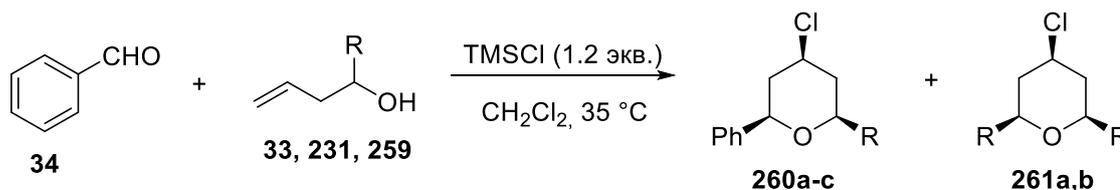
Интересно отметить, что наибольшие выходы были достигнуты в реакциях с алифатическими альдегидами **48**, **69**, **129**.



34 , 258a (75%) R = Ph	58 , 258e (70%) R = 4-CH ₃ -C ₆ H ₄
53 , 258b (75%) R = 4-Br-C ₆ H ₄	69 , 258f (80%) R = <i>n</i> -C ₃ H ₇
129 , 258c (80%) R = <i>ortho</i> -C ₄ H ₉	72 , 258g (75%) R = 4-MeO-C ₆ H ₄
92 , 258d (60%) R = 4-O ₂ N-C ₆ H ₄	48 , 258h (78%) R = C ₂ H ₅

Схема 64

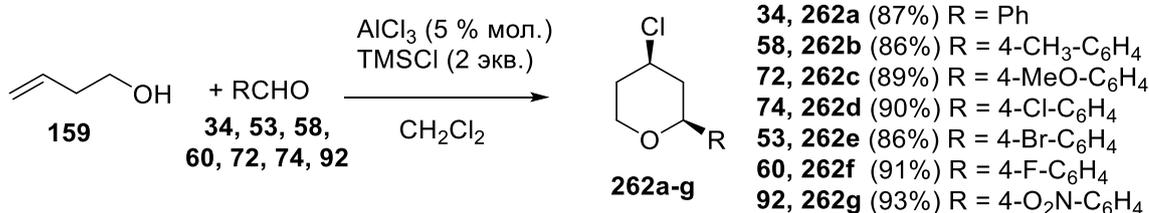
Структура гомоаллильного спирта может влиять на протекание циклизации, например, показано, что при увеличении длины заместителя R в спиртах **33**, **231** и **259** наряду с образованием целевых продуктов **260a-c**, увеличивается количество продуктов перегруппировки Коупа **261a,b** (схема 65) [90].



33 , 260a (40%) R = Ph	261a (15%) R = CH ₂ CH=CH ₂
231 , 260b (15%)	261b (25%) R = <i>n</i> -C ₆ H ₁₃
259 , 260c (45%)	

Схема 65

Следующий пример демонстрирует использование одновременно двух кислот Льюиса, AlCl₃ и TMSCl, в реакции бут-3-ен-1-ола **159** с рядом альдегидов (схема 66) [91]. Как указывают авторы, TMSCl используется в качестве источника хлорид ионов, целевые продукты **262a-g** образуются с высокими выходами 86-93 %.

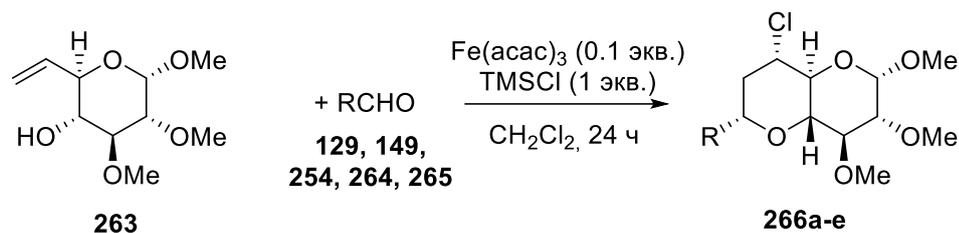


34 , 262a (87%) R = Ph
58 , 262b (86%) R = 4-CH ₃ -C ₆ H ₄
72 , 262c (89%) R = 4-MeO-C ₆ H ₄
74 , 262d (90%) R = 4-Cl-C ₆ H ₄
53 , 262e (86%) R = 4-Br-C ₆ H ₄
60 , 262f (91%) R = 4-F-C ₆ H ₄
92 , 262g (93%) R = 4-O ₂ N-C ₆ H ₄

Схема 66

Получение бициклических производных 4-хлоротетрагидропирана описано в работе [92], гомоаллильный спирт **263** гладко вступает в реакцию с альдегидами **129**, **149**, **254**, **264**, **265** в присутствии железа (III) и TMSCl, как источника хлорид ионов (схема 67).

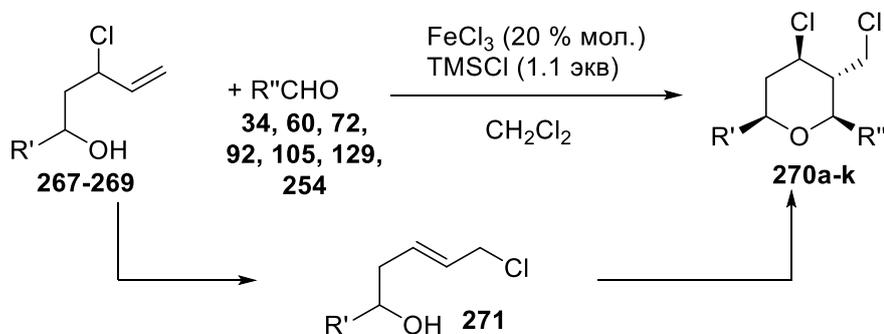
Бициклические продукты **266a-e**, содержащие два *транс*-сочлененных тетрагидропирановых кольца, образуются с хорошими выходами 52-70 %.



129, 266a (70%) R = *изо*-C₄H₉
149, 266b (52%) R = C₆H₅CH₂
264, 266c (57%) R = AcO(CH₂)₃
265, 266d (55%) R = CH₂=CHCH₂CH₂
254, 266e (60%) R = *изо*-C₆H₁₁

Схема 67

Получение 2,3,4,6-замещенных тетрагидропиранов представляет интерес с синтетической точки зрения, так как присутствие лабильных групп позволяет провести дальнейшие модификации с целью получения более сложных продуктов. Так, использование хлорида железа (III) и TMSCl позволяет получить из хлорсодержащего гомоаллильного спирта **267-269** целевые 2,3,4,6-замещенные тетрагидропираны **270a-k** с превосходной стереоселективностью (схема 68) [93]. Все заместители находятся в экваториальном положении. Стоит отметить, что исходные спирты претерпевают изомеризацию в гомоаллильные спирты **271** под действием FeCl₃.

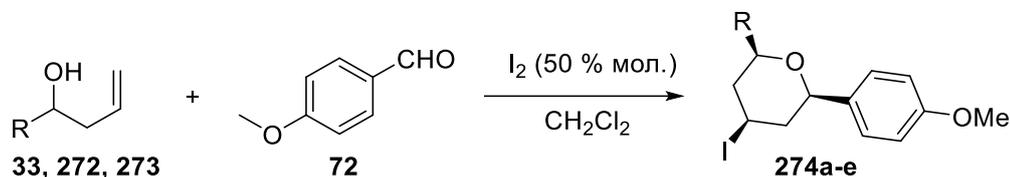


R' = C ₂ H ₅ 267	R' = 7-C ₈ H ₁₇ 268	R' = <i>n</i> -C ₁₀ H ₂₁ 269
254, 270a (99%) R'' = <i>цикло</i> -C ₆ H ₁₁ 105, 270b (61%) R'' = CH ₂ =CH 34, 270c (77%) R'' = Ph 72, 270d (69%) R'' = 4-MeO-C ₆ H ₄ 92, 270e (88%) R'' = 4-O ₂ N-C ₆ H ₄ 60, 270f (93%) R'' = 4-F-C ₆ H ₄	129, 270g (60%) R'' = <i>изо</i> -C ₄ H ₉ 34, 270h (63%) R'' = Ph	129, 270i (56%) R'' = <i>изо</i> -C ₄ H ₉ 34, 270j (71%) R'' = Ph 254, 270k (62%) R'' = <i>цикло</i> -C ₆ H ₁₁

Схема 68

Помимо введения атома хлора в тетрагидропирановое кольцо, получение йодсодержащих производных заслуживает отдельного внимания. Взаимодействие 4-метоксибензальдегида **72** с набором гомоаллильных спиртов **33, 272, 273** в присутствии I₂

приводит к образованию 4-иодотетрагидропиранов **274a-e** [94]. Выход продуктов зависит от количества используемого йода, так при использовании 1 эквивалента I_2 наблюдается увеличение выхода продукта и дальнейшее увеличение избытка йода не приводит к увеличению выхода продуктов реакции (схема 69).



33, 274a (33%) R = Ph
272, 274b (41%) R = цикло- C_6H_{11}
273, 274c (29%) R = CH_3
33, 274d (81%) R = Ph (1 экв I_2)
33, 274e (84%) R = Ph (2 экв I_2)

Схема 69

Использование смеси $TMSCl$ и NaI позволяет *in situ* получить $TMSI$, который выступает в качестве источника иодид ионов в циклизации Принса и приводит к образованию продуктов **275a,b** (схема 70) [95].

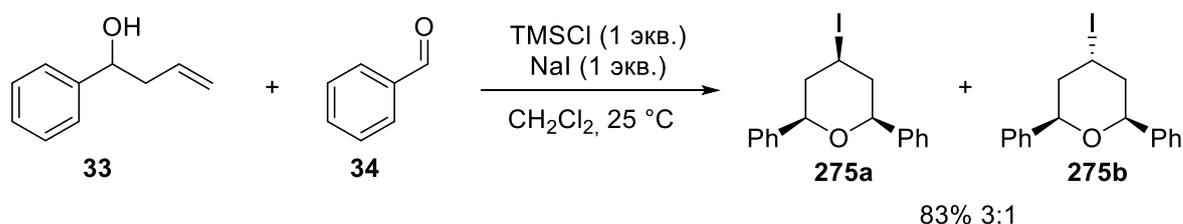
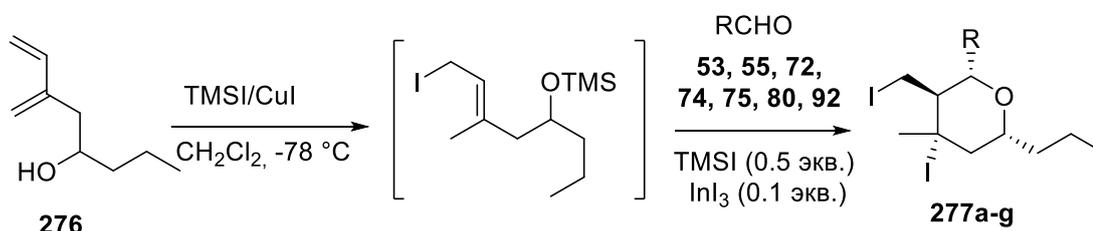


Схема 70

Использование $TMSI$ в сочетании с иодидом индия позволяет из спирта **276** в две стадии получить 2,3,4,6-замещенные 4-иодотетрагидропираны **277a-g**, содержащие два атома иода (схема 71) [96].



74, 277a (83%) R = 4- $Cl-C_6H_4$ **72, 277e** (73%) R = 4- $MeO-C_6H_4$
53, 277b (85%) R = 4- $Br-C_6H_4$ **75, 277f** (82%) R = 2,4- $Cl_2-C_6H_3$
92, 277c (77%) R = 4- $O_2N-C_6H_4$ **80, 277g** (66%) R = 2-тиофенил
55, 277d (81%) R = 4- $CF_3-C_6H_4$

Схема 71

Наименее представлены в литературе производные 4-фторотетрагидропирана. Авторами работы [97] разработан способ, направленный непосредственно на получение

фторпроизводных. В качестве источника фторид ионов использовался фторид водорода, который образует комплекс с 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагидро-2(1*H*)-пиримидоном (HF:DMPU = 12:1) (схема 72), что позволяет увеличить безопасность работы, по сравнению с использованием чистого HF. Целевые 4-фторотетрагидропираны **278a-j** получаются в виде единственного стереоизомера с хорошими выходами 72-92 %.

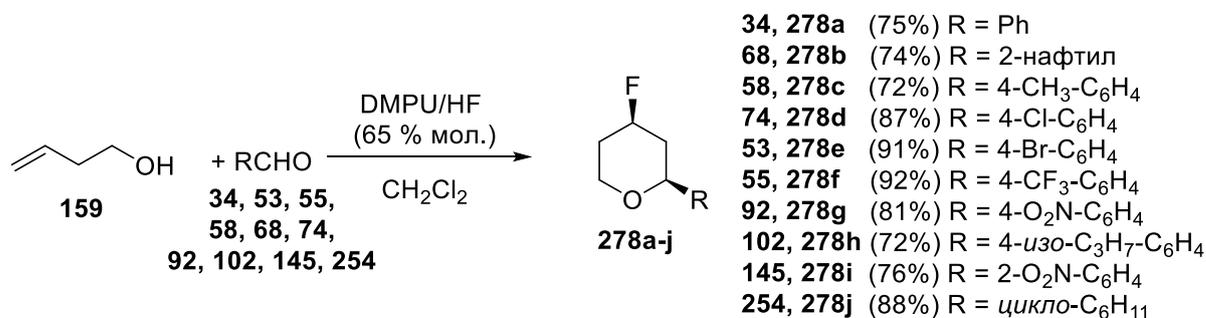
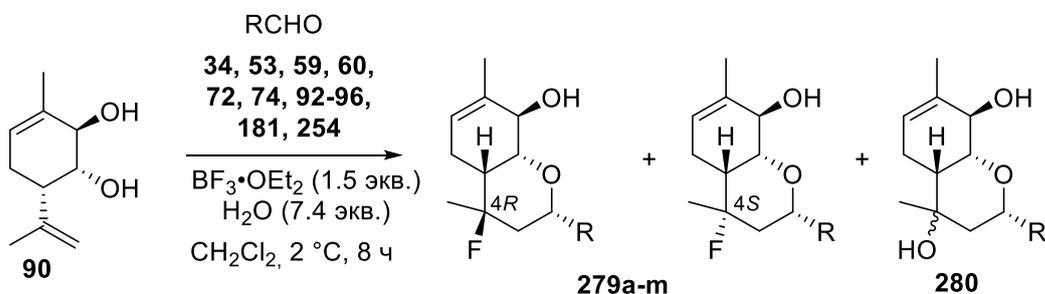


Схема 72

Для уже упоминавшегося монотерпеноидного диола **90** так же была разработана методика получения фторпроизводных **279a-m**, которые образуются в смеси с гидроксипроизводными **280** [98]. Интересно отметить, что авторы используют помимо BF₃·Et₂O дополнительное количество воды, как утверждается, без ее добавления, фторпроизводные не образуются. Эфират трифторида бора выступает как в качестве кислоты Льюиса, так и в качестве источника фторид ионов (схема 73).



94, 279a	(69%, 4 <i>R</i> :4 <i>S</i> = 4:1) R = 3,4,5-(MeO) ₃ -C ₆ H ₂	60, 279h	(47% 6:1) R = 4-F-C ₆ H ₄
34, 279b	(55%, 7:1) R = Ph	74, 279i	(58% 6:1) R = 4-Cl-C ₆ H ₄
72, 279c	(34%, 4:1) R = 4-MeO-C ₆ H ₄	53, 279j	(60% 9:1) R = 4-Br-C ₆ H ₄
93, 279d	(35%, 3:1) R = 3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	254, 279k	(61% 3:1) R = <i>цикло</i> -C ₆ H ₁₁
96, 279e	(42%, 10:1) R = 2,4,6-(MeO) ₃ C ₆ H ₂	59, 279l	(57% 3:1) R = CH ₃ CH=CH
95, 279f	(20%, 7:1) R = 2,4,5-(MeO) ₃ C ₆ H ₂	181, 279m	(60% 3:1) R = 4-OH-3-MeO-C ₆ H ₃
92, 279g	(53%, 12:1) R = 4-O ₂ N-C ₆ H ₄		

Схема 73

Так же авторами была показана возможность трансформации 4-гидрокситетрагидропиранов в соответствующие 4-фторотетрагидропираны с инверсией конфигурации при C4. В работе [99] авторами был расширен набор 4-фтортетрагидропиранов взаимодействием диола **90** с ароматическими альдегидами, и показана высокая противовирусная активность некоторых из полученных соединений.

Заключение

Соединения, содержащие тетрагидропирановый фрагмент, широко представлены в природе, многие из них обладают различной биологической активностью. Наиболее универсальным и разработанным способом получения соединений с тетрагидропирановым циклом является циклизация Принса, так реакции алифатических и ароматических альдегидов с гомоаллильными спиртами приводят к образованию гетероциклических соединений с тетрагидропирановым циклом с различными заместителями по положению C4 в зависимости от условий реакции и используемого нуклеофила.

Все рассмотренные в данном литературном обзоре реакции являются кислотно-катализируемыми, в качестве катализаторов выступают как кислоты Льюиса, так и кислоты Бренстеда. Реакции проводятся, как правило, в условиях гомогенного катализа, однако есть ряд работ, в которых используются гетерогенные катализаторы, например, различные монтмориллонитовые глины.

Особенности строения альдегидов не оказывают решающего влияния на направление превращений, в основном влияя только на выходы продуктов. В тоже время, структура гомоаллильного спирта и конфигурация его двойной связи определяет стереохимический результат превращения и конфигурацию конечных продуктов. Кроме того, в зависимости от структуры исходных реагентов, можно получать соединения, содержащие моно-, би-, трициклические фрагменты, конденсированные циклические остовы и спироциклические фрагменты, пяти-, шести- и семичленные циклы.

Важно также отметить практическую важность данных исследований, как с точки зрения разработки эффективных способов синтеза хиральных производных тетрагидропирана, так и с позиции, проявляемой ими широкого спектра биологической активности, например анальгетической, противовирусной и др. В целом, наиболее разработанными являются подходы, включающие взаимодействие с O- и C-нуклеофилами, в то время как, для остальных нуклеофилов (N-, S-, галогены) имеется лишь небольшой ряд примеров. С этой точки зрения, развитие методов получения N-, S- и галогенпроизводных тетрагидропирана является перспективным направлением и требует более широкого изучения.

Глава 2. Синтез хиральных азотсодержащих октагидрохроменов - перспективных биологически активных веществ

2.1 Получение азотсодержащих производных октагидро-2*H*-хромена модификацией по фрагменту гетероароматического кольца

В настоящей работе мы сосредоточились на разработке подходов к синтезу азотсодержащих производных октагидрохромена, наш выбор, в том числе, обусловлен анализом литературных данных. Так, опубликованы лишь отдельные примеры синтеза таких соединений [83]. Кроме того, многие из описанных в литературе производных октагидрохроменов проявляют различную биологическую активность [43,44,45,46,47], однако, систематического изучения биологической активности азотсодержащих производных октагидрохроменов не проводилось.

Как было показано ранее в литературном обзоре на схеме 17 кислотнокатализируемые реакции между (-)-изопулеголом **1** и различными альдегидами приводят к соединениям с октагидро-2*H*-хроменовым остовом, состоящим из сконденсированных циклогексанового и тетрагидропиранового циклов (схема 74).

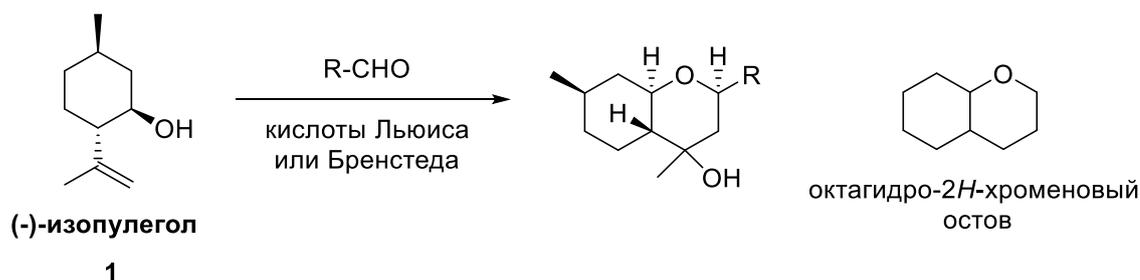


Схема 74

Предполагаемый механизм образования соединений с октагидрохроменовым остовом включает атаку гидроксильной группы (-)-изопулегола **1** по карбонильному атому углерода протонированного альдегида с образованием катиона **A**, последующий перенос протона и отщепление молекулы воды приводит к оксокарбениевому катиону **B**. Затем происходит карбоциклизация, приводящая к тетрагидропиранильному карбокатиону **B**. Присоединение к нему молекулы воды приводит к образованию диастереомерных по положению заместителей у атома C4 спиртов **Г**, тогда как в результате отщепления протона от карбокатиона образуются ненасыщенные производные **Д**. Кроме того хроменолы **Г** также могут подвергаться дегидратации с образованием алкенов **Д** (схема 75).

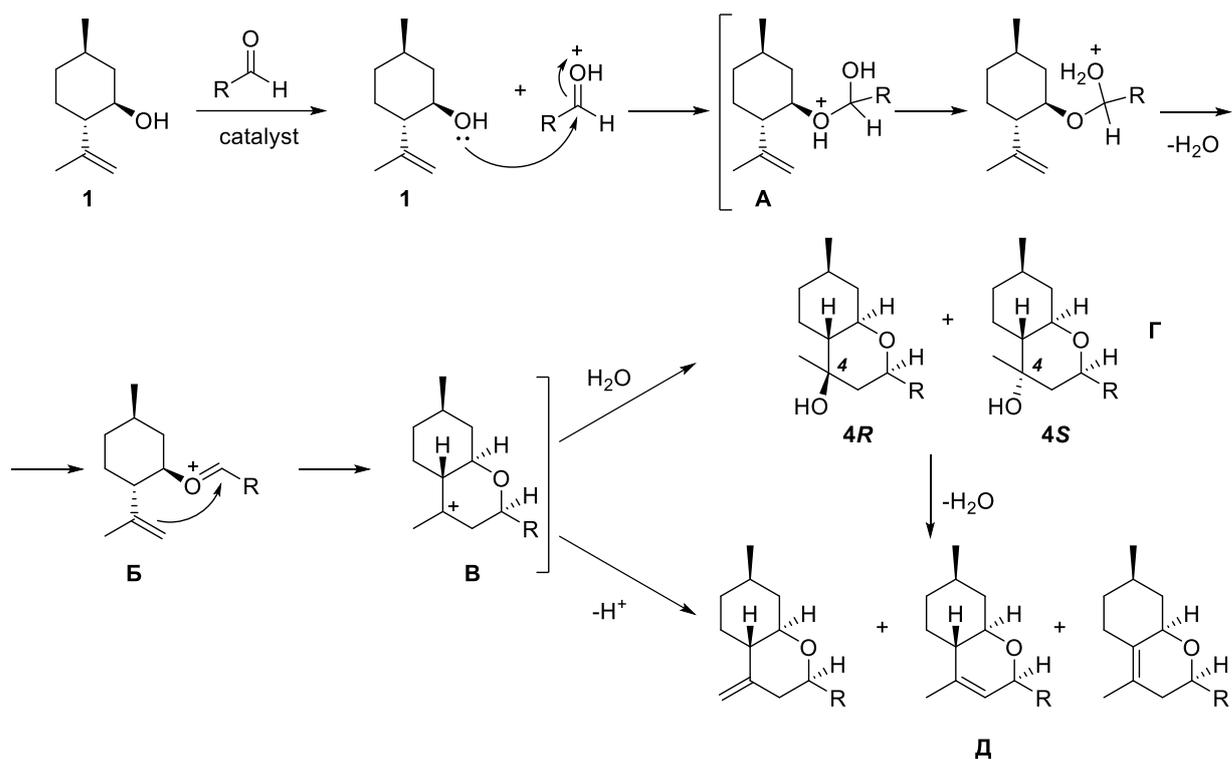


Схема 75

Было обнаружено, что многие соединения с октагидрохроменовым остовом, образующиеся при взаимодействии (-)-изопулегола **1** с альдегидами или кетонами, проявляют различную биологическую активность, например, анальгетическую и противовирусную, являясь при этом низкотоксичными соединениями [43,100,101,102]. В реакцию могут быть введены альдегиды, содержащие различные донорные и акцепторные заместители, за исключением соединений, содержащих аминный атом азота, что, очевидно, связано с кислотно-катализируемым характером реакции.

Первый подход, который мы предложили к решению проблемы синтеза азотсодержащих производных октагидрохромена, заключается в использовании альдегидов, содержащих функциональные группы, по которым возможна последующая модификация. Для этого необходимо вовлекать в циклизацию Принса с (-)-изопулеголом альдегиды, содержащие устойчивые в условиях циклизации функциональные группы, но в тоже время достаточно лабильные для дальнейших модификаций уже в составе молекулы целевого октагидрохромена. Реализуя этот подход, мы решили использовать 5-гидроксиметилфуральдегид (5-ГМФ) **2**, получаемый из фруктозы по известной методике [103] с выходом 33 % (схема 76). Выбор данного гетероароматического альдегида обусловлен доступностью исходного сырья для синтеза и присутствием лабильной первичной гидроксильной группы.

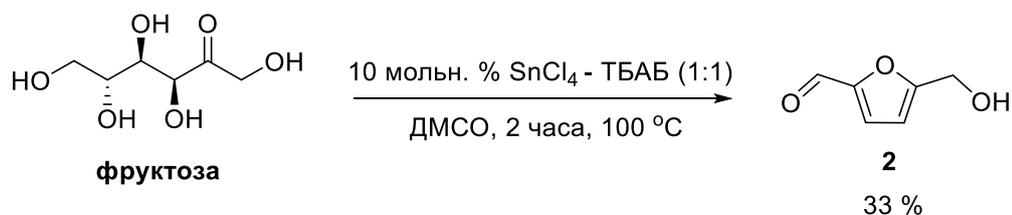


Схема 76

Для того, чтобы ввести в реакцию производные октагидрохромена с такими нуклеофилами, как амины, первичную гидроксильную группу в альдегиде можно заменить на атом галогена, например, брома или хлора, создав, таким образом, достаточно сильный электрофильный центр в молекуле. Так, 5-бромометилфуральдегид **3** был получен обработкой 5-ГМФ **2** 40 % бромоводородной кислотой в 1,2-дихлорэтане в течение 24 часов при комнатной температуре (схема 77). В то время как, 5-хлорометилфуральдегид **4** был получен обработкой альдегида метансульфонилхлоридом MsCl в CH₂Cl₂ в присутствии диизопропилэтиламина (схема 77).

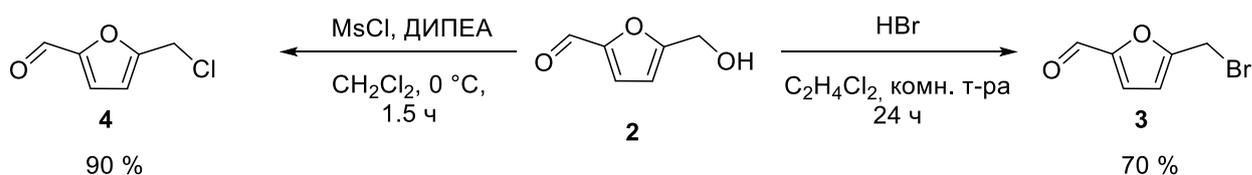


Схема 77

После этого мы попытались ввести полученные галогенсодержащие альдегиды **3** и **4** в реакцию с (-)-изопулеголом **1**, однако, в обоих случаях это приводило к сильному осмолению реакционной смеси, целевые продукты не удалось выделить. Поэтому, было решено замещать первичную гидроксигруппу уже в соответствующем продукте с октагидрохроменовым остовом. Нами был проведен ряд экспериментов по изучению влияния кислотного катализатора на взаимодействие (-)-изопулегола **1** и 5-ГМФ **2** (схема 78). В качестве катализаторов использовали хлорид олова (IV), хлорид цинка, *para*-толуолсульфокислоту, ионообменную смолу Amberlyst-15 в H⁺-форме и монтмориллонитовую глину K10. Все реакции проводились при охлаждении до 0 °C в присутствии 10 мольных % соответствующего катализатора, в качестве растворителя использовался хлористый метилен, предварительно пропущенный через колонку с прокаленным Al₂O₃. Глину K10 использовали в количестве, в два раза превышающем суммарную массу реагентов, и прокаливали непосредственно перед использованием при 105 °C в течение 3 часов.

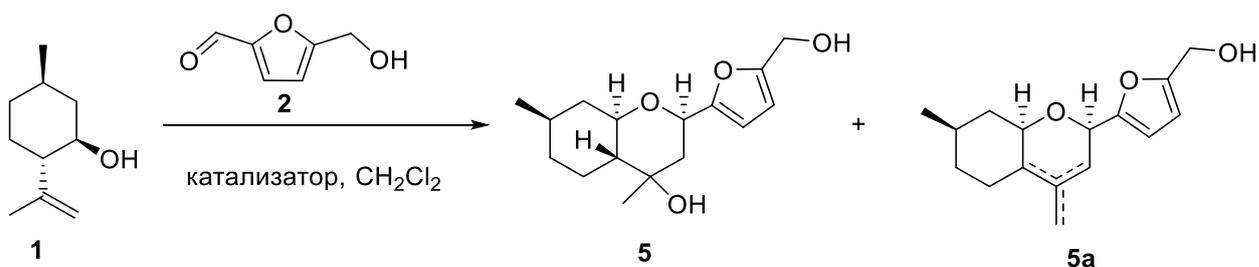


Схема 78

Как видно из таблицы 1, только в случаях использования в качестве катализатора SnCl₄ и глины K10 наблюдалось образование соединения **5** с содержанием в реакционной смеси 6 % и 9 %, соответственно, по данным ГЖХ-МС. В остальных же случаях реакция либо не проходила, либо образовывались исключительно продукты дегидратации **5a**.

Таблица 1. Реакция (-)-изопулегола **1** с 5-ГМФ **2** на различных катализаторах

Катализатор	Содержание соединения 5	Содержание соединения 5a
SnCl ₄	6 %	8 %
ZnCl ₂	-	-
<i>p</i> -TsOH	-	2 %
Amberlyst-15	-	31 %
K10	9 %	1 %

Хотя взаимодействие (-)-изопулегола **1** и 5-ГМФ **2** на глине K10 и приводило к наибольшему содержанию соединения **5** в реакционной смеси, нами наблюдалось образование сложной смеси неидентифицируемых побочных продуктов. Авторами работы [104] было показано, что проведение подобных реакций без растворителя существенно увеличивает скорость реакции, поэтому дальнейшие превращения мы проводили без присутствия растворителя в реакционной смеси. Для равномерного нанесения реагентов на глину использовался хлористый метилен. К суспензии глины в CH₂Cl₂ добавляли раствор 5-ГМФ **2** в CH₂Cl₂, затем раствор (-)-изопулегола **1** в CH₂Cl₂, после чего растворитель отгоняли и выдерживали реакционную в течение необходимого времени. Затем прибавляли EtOAc и отфильтровывали катализатор.

Преимущество использования глины K10 в качестве катализатора для такого рода кислотно-катализируемых реакций обусловлено, по-видимому, строением этого гетерогенного катализатора. Глина имеет слоистую структуру, состоящую из чередующихся тетраэдрических (Т) Si(O,OH)₄ и октаэдрических (О) M(O,OH)₆ (M = Al³⁺, Mg²⁺, Fe^{3+/2+}) фрагментов, соединенных через вершинные атомы кислорода с образованием

слоистых структур. Часть катионов Si^{4+} в Т-слое изоморфно замещается на ионы Al^{3+} , Fe^{3+} и другие, а катионы Al^{3+} в О-слое - на ионы Mg^{2+} , Fe^{2+} и другие. Замещение катиона на ион меньшей валентности приводит к возникновению отрицательного заряда в слое, что создает условия для появления у глин кислотных свойств. Отрицательный заряд в межслоевом пространстве компенсируется катионами Na^+ и Ca^{2+} , которые могут быть замещены на H^+ в процессе кислотной активации глины. В межслоевом пространстве монтмориллонитовых глин всегда содержится небольшое количество воды, которая препятствует слипанию слоев [105].

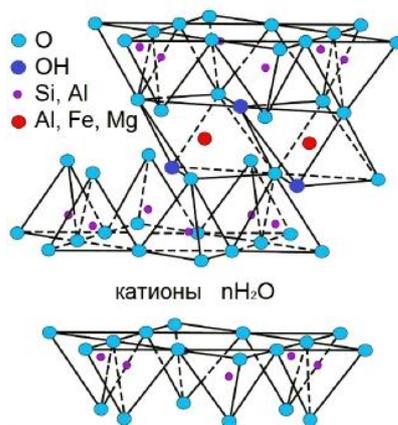


Рисунок 5

С помощью методики, включающей удаление растворителя, нами была проведена серия реакций (-)-изопулегола **1** с 5-ГМФ **2** на глине K10 с целью нахождения подходящего времени проведения реакции. Оказалось, что при увеличении времени выдержки реагентов на глине K10 содержание соединения **5** в смеси уменьшается с 44 % до 34 % (таблица 2), и наблюдается усложнение состава смеси. Данное уменьшение количества продукта **5** в реакционной смеси, по-видимому, связано с его неустойчивостью в условиях реакции. Во всех случаях соотношение диастереомеров (по расположению заместителей у атома C4) по данным ГЖХ-МС оказалось равным $4R:4S = 5:1$. Исходя из полученных результатов, для дальнейших исследований нами была выбрана 2-х часовая реакция.

Таблица 2. Реакция (-)-изопулегола **1** с 5-ГМФ **2** на глине K10 при разном времени реакции

Время реакции, ч	Содержание соединения 5
1	40 %
2	44 %
3	40 %
4	34 %

Наработка соединения **5** проводилась на глине K10 при комнатной температуре в течение 2 часов. С помощью колоночной хроматографии удалось выделить в индивидуальном виде основной (4*R*)-диастереомер с выходом 16 %, а также выделить смесь диастереомеров 4*R*:4*S* = 1:1 с выходом 7 %. В дальнейших экспериментах мы использовали как индивидуальный (4*R*)-диастереомер соединения **5**, так и смесь диастереомеров. Попытки выделить индивидуальный (4*S*)-изомер не увенчались успехом, в том числе, и из-за недостаточно высокой устойчивости соединения **5** в условиях колоночной хроматографии.

Получение соединения **5** позволило перейти к замене гидроксильной группы на атом брома. Обработка соединения **5**, растворенного в безводном Et₂O, трибромидом фосфора привела к образованию бромпроизводного **6**, зафиксированного по данным ГЖХ-МС. Однако, при попытке выделения данного соединения с помощью колоночной хроматографии продукт быстро осмолялся. Поэтому для следующих синтезов данное соединение не выделялось, а сразу вводилось в последующие реакции. Так, взаимодействие получаемого *in situ* бромпроизводного **6** с вторичными аминами **7-10** приводит к образованию целевых соединений **11a-d** с выходами 48-85 %, в качестве единственных продуктов реакций (схема 79, таблица 3). Кроме того, нами показано, что в реакцию можно вовлекать тиолы, например, использование азотсодержащего тиола 2-меркаптопиридина **12** привело к образованию соединения **11e** с выходом 61 %. Необходимо отметить, что использование индивидуального (4*R*)-диастереоизомера, являющегося основным в соединении **5**, позволяет сразу получить индивидуальный продукт, тогда как применение смеси диастереомеров делает принципиально возможным выделение обоих стереоизомеров продуктов типа **11**.

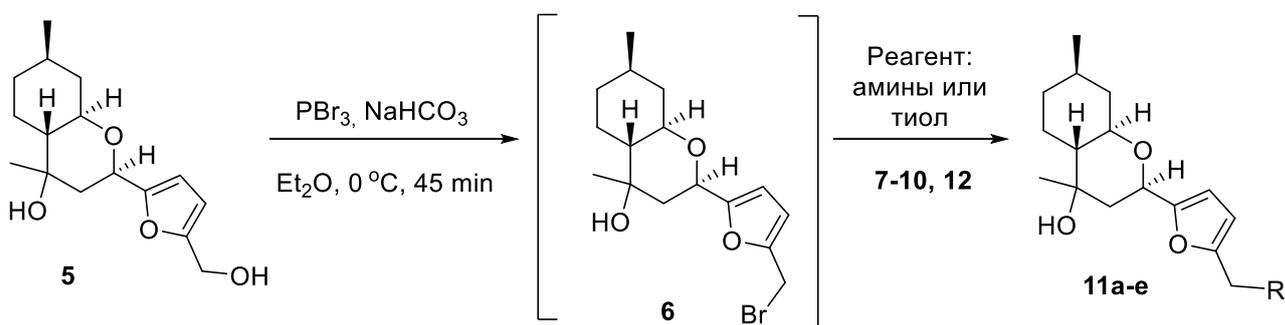
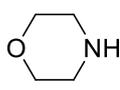
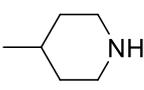
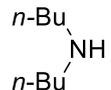
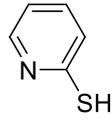


Схема 79

Таблица 3. Выходы продуктов **11a-e**

Реагент					
Выход	11a , 85 %	11b , 72 %	11c , 55 %	11d , 48 %	11e , 61 %
4 <i>R</i> :4 <i>S</i>	(4 <i>R</i>)	3:1	10:1	(4 <i>R</i>)	1:1

Мы продолжили дальнейшее расширение подхода, заключающегося в использовании легко модифицируемых альдегидов в реакции Принса с (-)-изопулеголом **1**. Использование 5-нитротиофенкарбальдегида (5-НТК) **13** позволяет сразу ввести атом азота в молекулу октагидрохромена, а дальнейшее восстановление нитрогруппы до амина открывает путь к получению новых производных посредством реакций по первичной аминогруппе. Мы начали эти исследования с введения в реакцию с (-)-изопулеголом **1** 5-НТК **13** на монтмориллонитовой глине K10 в течение 1 часа при комнатной температуре (схема 80) по методике, описанной в работе [43]. В результате данной реакции образуется нитропроизводное **14** в виде смеси диастереомеров по положению C4 (соотношение изомеров 4*R*:4*S* = 1:1), с содержанием в реакционной смеси 45 % по данным ГЖХ-МС. С помощью колоночной хроматографии, помимо смесовых фракций (выход 4 %), удалось выделить в индивидуальном виде (4*R*)-диастереомер (4*R*)-**14** с выходом 25 % и (4*S*)-диастереомер (4*S*)-**14** с выходом 28 %.

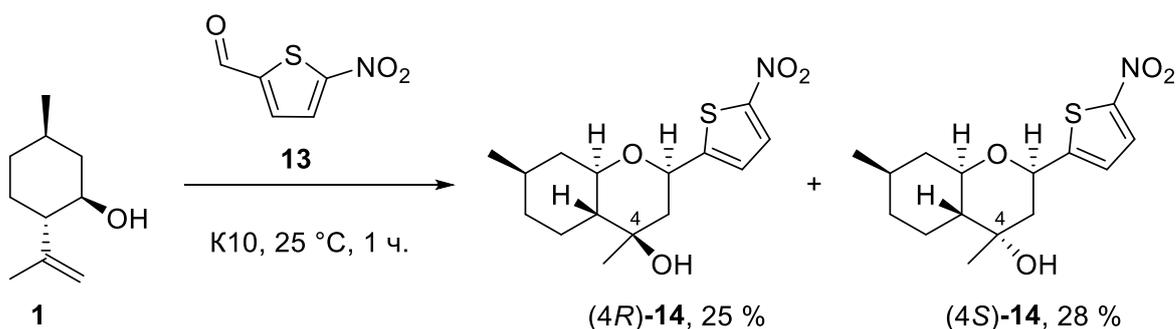


Схема 80

Для получения ряда азотсодержащих производных октагидрохромена необходимо восстановить полученные нитропроизводные до соответствующих аминов. Для этого мы использовали восстанавливающую систему, состоящую из водно-спиртового раствора дитионита натрия и карбоната калия. С помощью этой системы были получены производные, содержащие первичную аминогруппу (4*R*)-**15** и (4*S*)-**15** с выходами 60 % и 80

%, соответственно (схема 81). Ранее эта методика успешно использовалась для восстановления нитроаренов в соответствующие анилины [106]. Выбор данной мягкой восстанавливающей системы обусловлен, в том числе, неустойчивостью этих соединений в присутствии сильных кислот, так как отщепление третичной гидроксильной группы приводит к образованию ненасыщенных продуктов.

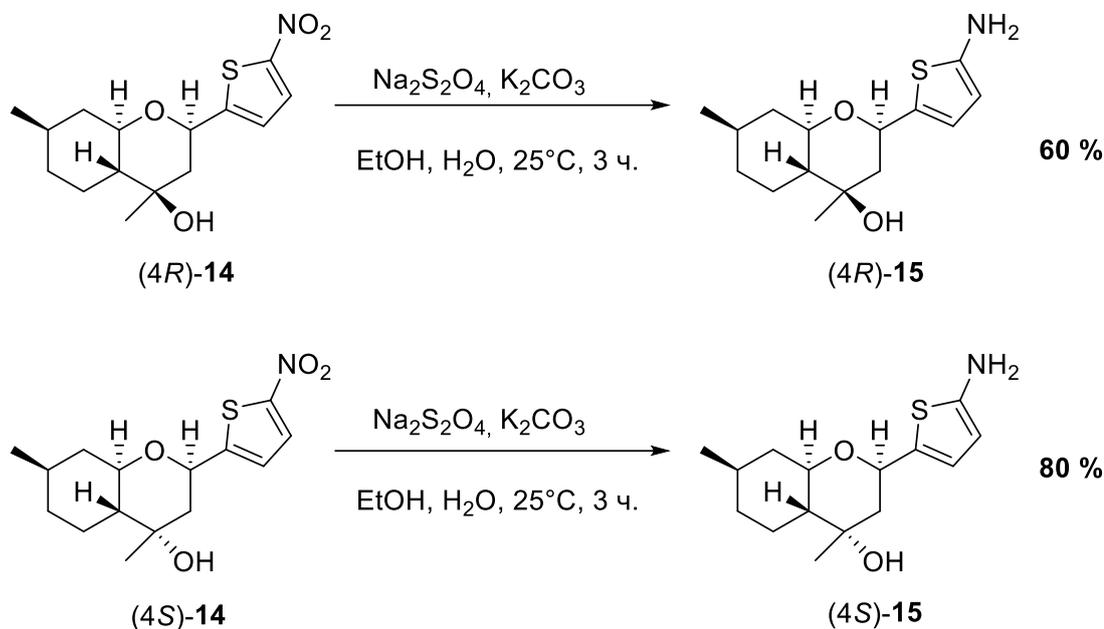


Схема 81

Нами продемонстрирована возможность селективного ацилирования полученных аминов **15** по первичной аминогруппе. На первом этапе мы использовали ацилирующие агенты различных структурных типов. Так, обработкой соединений (4R)-**15** и (4S)-**15** одним эквивалентом ангидрида уксусной кислоты в присутствии 4-диметиламинопиридина в течение 2 часов при комнатной температуре получены соответствующие ацетамидные производные октагидрохромена (4R)-**16a** и (4S)-**16a** с выходами 45 % и 95 %, соответственно, после очистки колоночной хроматографией (схема 82). Аналогично протекает реакция с ангидридом трифторуксусной кислоты, приводя к трифторацетидам (4R)-**17b** и (4S)-**17b** с выходами 30 % и 80 % соответственно. Мы показали, что в реакцию также можно вовлекать хлорангидриды карбоновых кислот. Реакции с набором различных хлорангидридов кислот проводили в безводном хлористом метиле в присутствии триэтиламина в течение 2 часов при комнатной температуре (схема 82). В результате были получены амидные производные октагидрохроменов **16c-d**, содержащие фенильный и адамантановый фрагменты с выходами 14 - 40 % (таблица 4). По результатам биологического тестирования полученных соединений **16a-d** и проведенного молекулярного моделирования (раздел 2.5), было предположено, что введение нафтильных заместителей позволит повысить активность. Таким образом, мы ввели в данную реакцию

хлорангидриды нафталиновых кислот и получили соответствующие продукты **16e-f** с выходами 36 – 59 %.

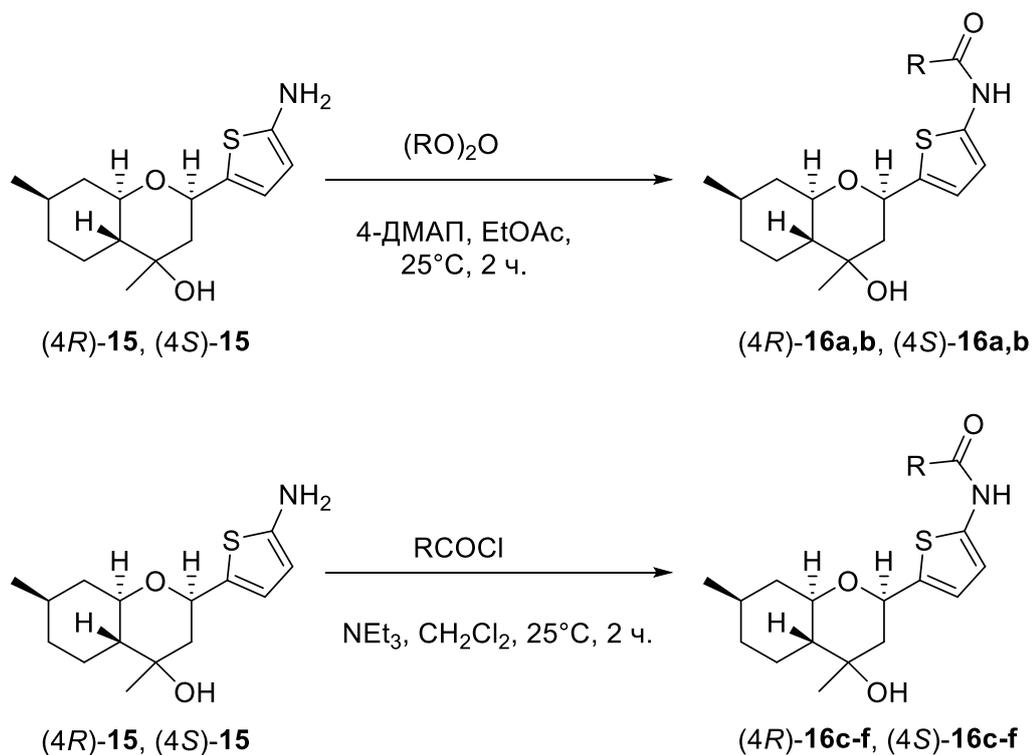


Схема 82

Таблица 4. Выходы продуктов реакции соединения **15** с набором ацилирующих реагентов

R	Соединение	Выход	
		(4R)	(4S)
^a CH ₃	16a	45 %	95 %
^a CF ₃ ^a	16b	30 %	80 %
^б	16c	35 %	40 %
^б	16d	20 %	14 %
^б	16e	59 %	36 %
^б	16f	43 %	38 %

^a ангидриды ^б хлорангидриды

Интересно, что в случае реакции соединения (4*S*)-**15** с ангидридами выходы соответствующих продуктов существенно выше, чем в случае использования другого диастереомера (4*R*)-**15**, однако, при переходе к взаимодействию с хлорангидридам выходы продуктов в обоих случаях сопоставимы (таблица 4).

Отметим, что ацилирование протекает исключительно по более нуклеофильному атому азота, оставляя гидроксигруппу незатронутой. Кроме того, для соединения (4*S*)-**16f**, содержащего остаток нафталина, удалось получить монокристаллы, его структура была подтверждена с помощью рентгеноструктурного анализа (рисунок б).

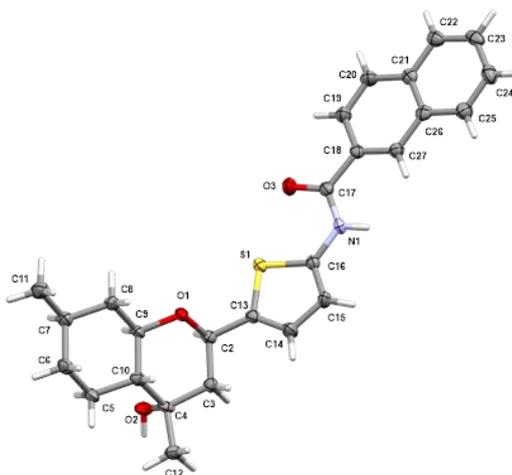


Рисунок б

Таким образом, для получения азотсодержащих производных октагидрохромена был предложен подход, заключающийся в введении в реакцию с (-)-изопулеголом **1** альдегидов, содержащих лабильные функциональные группы. Были получены аминные и амидные производные октагидрохромена, результаты, изложенные в данном разделе, опубликованы нами в работах [107,108,109].

2.2 Получение амидных производных октагидрохромена по положению С4 с помощью реакции Принса-Риттера

Рассматривая различные способы получения тетрагидропиранового цикла с присоединённым азотсодержащим заместителем, мы обратили внимание на циклизацию Принса с вовлечением N-нуклеофилов, а именно нитрилов. Такая тандемная трехкомпонентная реакция Принса-Риттера является удобным способом получения азотсодержащих производных октагидрохромена (рисунок 7).

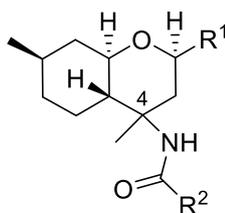


Рисунок 7

Один пример вовлечения в данную реакцию (-)-изопулегола **1** был описан в литературном обзоре (схема 56). Однако, авторами работы [83] были изучены лишь два вовлекаемых в реакцию нитрилов, а именно ацетонитрил и бензонитрил, в качестве же карбонильной компоненты авторы использовали различные альдегиды. Превращение протекает аналогично трансформации, показанной на схеме 75, до образования третичного карбокатиона с октагидрохроменовым остовом **B**, затем следует присоединение молекулы нитрила, ведущее к образованию диастереомерных промежуточных катионов. На последней стадии происходит присоединение воды с образованием целевых амидов (схема 83).

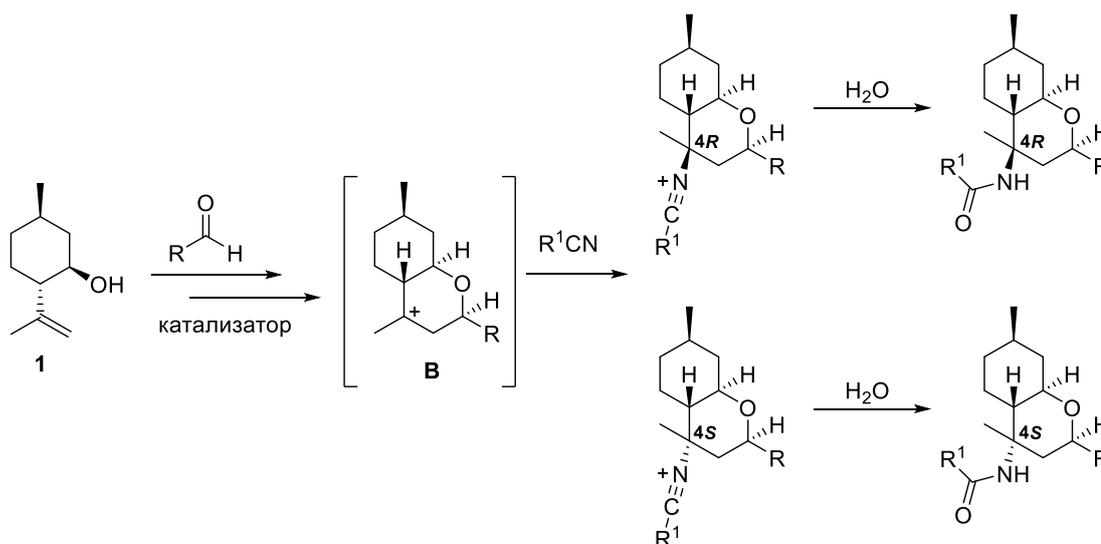


Схема 83

В нашей работе мы решили использовать более широкий набор алифатических и ароматических нитрилов в реакции Принса-Риттера (-)-изопулегола **1**. Введение амидных заместителей различных структурных типов в молекулу октагидрохромена позволит изучить влияние структуры на биологическую активность. Мы начали эти исследования с реакции между (-)-изопулеголом **1**, 5-нитротиофенкарбальдегидом **13** и ацетонитрилом. В качестве кислотного катализатора использовалась концентрированная серная кислота. Реакция проводилась в 10-кратном избытке соответствующего нитрила при охлаждении до $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Выбор температуры реакций обусловлен тем, что при проведении данных превращений при более высоких температурах наблюдалось сильное осмоление

реакционной смеси. В результате взаимодействия с ацетонитрилом образуется ацетамид **17a**, после очистки с помощью колоночной хроматографии была получена смесь диастереомеров по положению C4 (соотношение изомеров 4*R*:4*S* = 3:1) с выходом 90 % (схема 84).

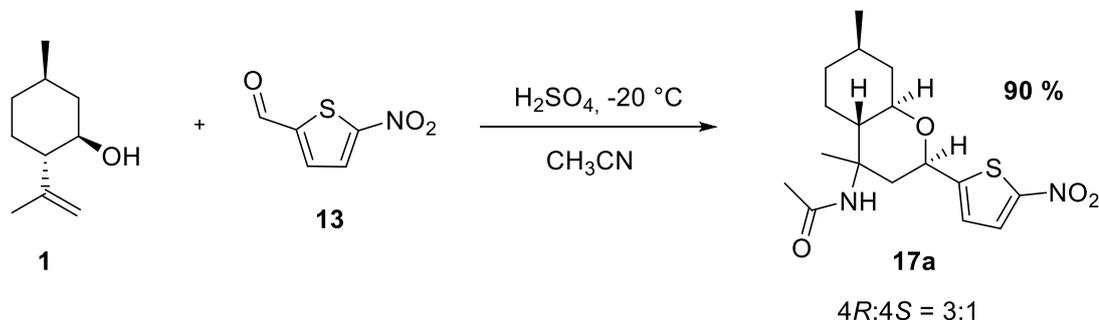


Схема 84

Далее мы расширили набор амидных производных, используя ряд алифатических и ароматических нитрилов. В качестве гетероароматических альдегидов выступали как 5-нитротиофенкарбальдегид **13**, так и 5-нитрофуранкарбальдегид **18**. Данные альдегиды представляют интерес в связи с возможностью дальнейших модификаций по нитрогруппе через её предварительное восстановление. При увеличении размеров молекулы нитрила выходы заметно снижаются по сравнению с выходами в реакции с ацетонитрилом. Так, наибольшие выходы 90 % и 75 % наблюдались в реакциях с CH_3CN . В остальных превращениях выходы были умеренными и составили от 10 % до 50 % (схема 85, таблица 5). Все продукты **17a-g** и **19a-g** образуются в виде смеси диастереомеров по положению C4, в основном с преобладанием (4*R*)-диастереомера.

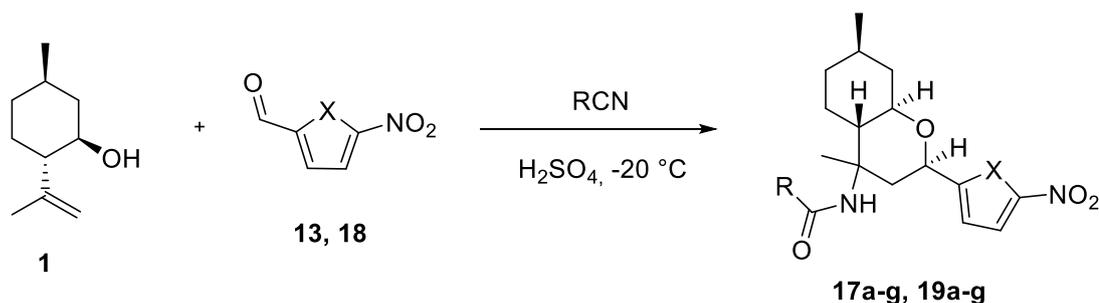
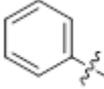
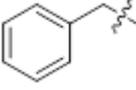


Схема 85

Таблица 5. Выходы продуктов взаимодействия (-)-изопулегола **1**, альдегидов **13**, **18** и набора нитрилов

R	X = S		X = O	
	выход	4 <i>R</i> :4 <i>S</i>	выход	4 <i>R</i> :4 <i>S</i>
CH ₃ -	17a , 90 %	3:1	19a , 75 %	2:1
	17b , 30 %	2:1	19b , 35 %	1:1
	17c , 20 %	7:1	(4 <i>R</i>)- 19c , 40 %	-
	17d , 50 %	3:2	19d , 40 %	1:1
	17e , 23 %	10:1	19e , 25 %	1:1
	(4 <i>R</i>)- 17f , 7 % (4 <i>S</i>)- 17f , 18 %	-	(4 <i>R</i>)- 19f , 10 %	-
	(4 <i>R</i>)- 17g , 10 %	-	19g , 11 %	1:1

В некоторых случаях удалось выделить продукты в виде индивидуальных изомеров, в остальных случаях были получены смеси продуктов с преобладанием (4*R*)-изомера. Соединение (4*R*)-**17g** удалось получить в виде кристаллов, его структура была подтверждена результатами рентгеноструктурного анализа (рисунок 8).

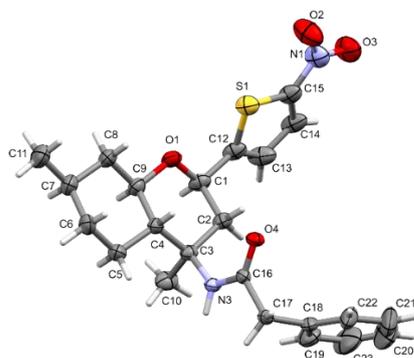


Рисунок 8

Таким образом, нами изучена тандемная реакция Принса-Риттера между (-)-изопулеголом, гетероароматическими альдегидами и набором алифатических и ароматических нитрилов. Был получен набор азотсодержащих производных октагидрохромена, содержащих различные амидные фрагменты по положению С4 октагидрохроменового остова.

2.3 Получение 4-ацетамидных производных октагидрохромена с помощью реакции Принса-Риттера с вовлечением кетонов

Помимо альдегидов в циклизации Принса могут принимать участие кетоны [42,110], однако, зачастую реакция протекает медленнее, чем в случае использования альдегидов, что, возможно, связано с меньшей электрофильностью кетонов. Учитывая, что некоторые из продуктов реакции Принса между (-)-изопулеголом и различными кетонами проявляют противовирусную и анальгетическую активности [111,100], следующим этапом нашей работы стал синтез 4-ацетамидных производных октагидрохромена взаимодействием (-)-изопулегола с набором кетонов в ацетонитриле в присутствии трифторметансульфокислоты $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$. Эта кислота была выбрана в качестве промотора тандемной реакции Принса-Риттера основываясь на результатах работы [83], где она использовалась для реакции Принса-Риттера между (-)-изопулеголом, ацетонитрилом и набором альдегидов. Ее использование позволяет сократить количество образующихся побочных продуктов. Ацетонитрил выступает в качестве и растворителя, и реагента. Мы начали эти исследования с использования в данной реакции симметричных алифатических и алициклических кетонов (схема 86). Проведение превращений в условиях пониженной температуры и трехкратного избытка соответствующего кетона способствуют уменьшению образования побочных продуктов. После очистки с помощью колоночной хроматографии мы выделили целевые продукты **20a-f** с выходами 20-40 %. Стоит отметить снижение выходов продуктов **20d-f** с увеличением размера цикла соответствующего кетона. Во всех случаях продукты выделялись в виде индивидуального (4*S*)-диастереомера.

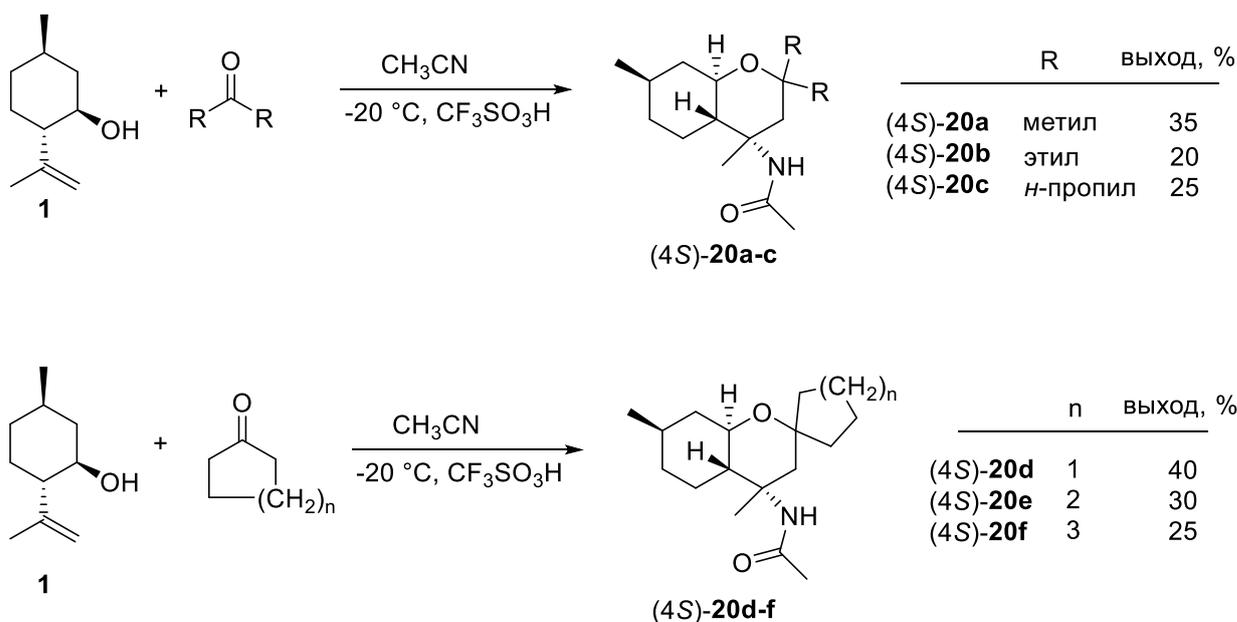


Схема 86

Соединение (4S)-20a удалось получить в виде кристаллов, его структура была подтверждена результатами рентгеноструктурного анализа (рисунок 9).

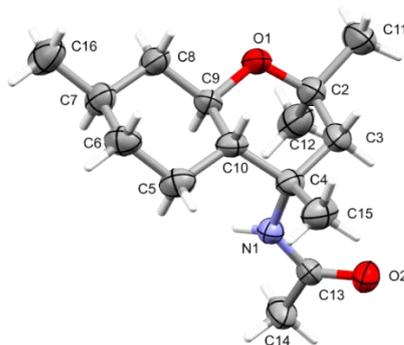


Рисунок 9

На следующем этапе мы использовали несимметричные кетоны. В этом случае ситуация осложняется возможностью образования смеси диастереомеров как по положению C4, так и по положению C2. Действительно, в случае введения в реакцию гексана-2 и гептана-2 образуются сложные смеси продуктов, состоящие из 2 пар диастереомеров по положениям C4 и C2 с общими выходами 48 % и 53 % соответственно (схема 87). По данным ГЖХ-МС процентное соотношение 4-х изомеров в смеси составляет: 15:35:1:5 для соединения **21a** и 15:35:2:7 для соединения **21b**. Эти продукты не удалось разделить с помощью колоночной хроматографии. В тоже время, в случае использования ацетофенона и его замещенных аналогов образуется смесь диастереомерных продуктов только по положению C4. Это, по-видимому, связано с присутствием в молекуле кетона объемного бензольного кольца, которое ориентирует присоединение кетона, ведущее к образованию пространственно менее затруднённого (2R)-диастереоизомера. После очистки

с помощью колоночной хроматографии мы выделили целевые продукты в виде смесей диастереомеров по положению С4 **21c-f** с выходами 26-53 % с преобладанием (4*S*)-диастереомера (таблица 6).

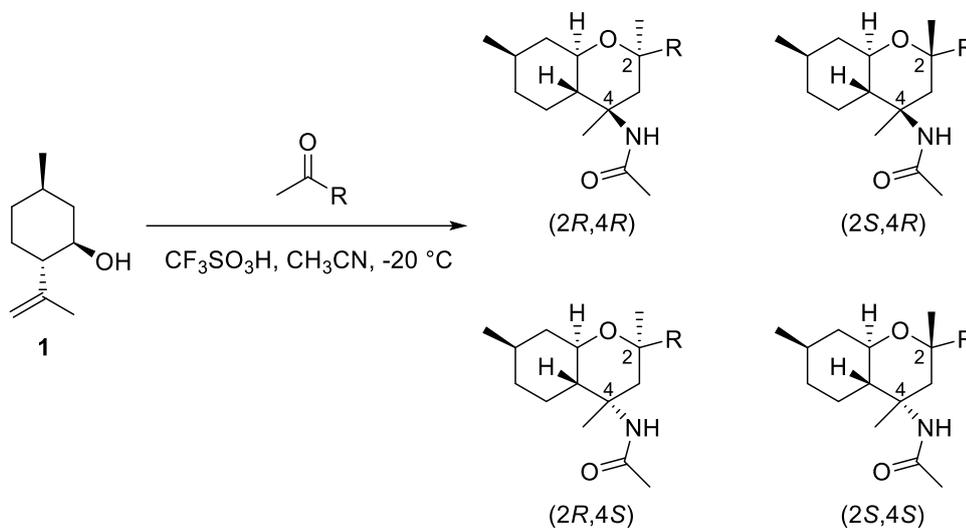


Таблица 6. Выходы продуктов взаимодействия (-)-изопулегола **1** с набором несимметричных кетонов и ацетонитрилом

R	Выход	Соотношение диастереомеров, 4 <i>R</i> :4 <i>S</i>
	21a , 48 %	1:2.6*
	21b , 53 %	1:2.5**
	21c , 45 %	1:4
	21d , 26 %	1:1
	21e , 27 %	1:8
	21f , 35 %	1:2

* Соотношение диастереомеров в смеси продуктов по данным ГЖХ-МС 15:35:1:5

** Соотношение диастереомеров в смеси продуктов по данным ГЖХ-МС 15:35:2:7

Таким образом в тандемную реакцию Принса-Риттера с (-)-изопулеголом можно успешно вовлекать различные кетоны. С использованием $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ впервые изучены реакции (-)-изопулегола с алифатическими и ароматическими кетонами в присутствии

ацетонитрила. В результате получен набор целевых ацетамидов октагидро-2*H*-хромена по положению С4.

2.4 Исследование каталитической активности различных гетерогенных катализаторов в циклизации Принса и тандемной реакции Принса-Риттера

Одной из важных задач в изучении реакций, протекающих с участием природных соединений, является поиск эффективных и удобных катализаторов данных превращений. Часто, реакции подобные циклизации Принса и тандемной реакции Принса-Риттера в условиях гомогенного катализа протекают с более низкими выходами и менее селективно, чем в условиях гетерогенного катализа. Кроме того, гетерогенные катализаторы обладают рядом преимуществ по сравнению с гомогенными, такими, как легкость отделения от реакционной смеси, способность к повторному использованию, низкая токсичность и опасность для окружающей среды. Проведя литературный поиск, мы не обнаружили исследований посвященных изучению реакции Принса-Риттера на гетерогенных катализаторах.

На первом этапе для поиска подходящих гетерогенных катализаторов реакции Принса-Риттера мы решили провести скрининг различных гетерогенных катализаторов в модельной реакции циклизации Принса между (-)-изопулеголом и бензальдегидом. Основываясь на механизме реакции Принса-Риттера (схема 83), можно предположить, что катализаторы, которые успешно будут приводить к продуктам циклизации Принса, можно рассматривать и в качестве перспективных кандидатов для использования в тандемной реакции Принса-Риттера. Изложенные в этой главе исследования проводились в рамках научной стажировки под руководством профессора Мурзина Д.Ю. в университете Або, г. Турку, Финляндия.

Хорошо известно, что природные глины и их модифицированные аналоги широко используются в циклизации Принса [42,112,113,114,115]. Поэтому мы начали наши исследования с изучения каталитических свойств ряда кислотных глин, полученных модификацией различных типов природных глин сульфатными группами. Нами была оценена и сравнена эффективность модифицированных сульфатными группами галлуазитовых нанотрубок (ННТ), монтмориллонита К10 (К10) и клоизита (СЛОI) в качестве кислотных катализаторов в циклизации Принса (-)-изопулегола с бензальдегидом. Мы использовали два типа модифицированных глин, полученных введением в них сульфатных групп различного типа (схематическое изображение двух типов глин представлено на рисунке 10) по методикам, описанным в работах [116,117]. Данные катализаторы были предоставлены нам сотрудниками университета Порту, Португалия.

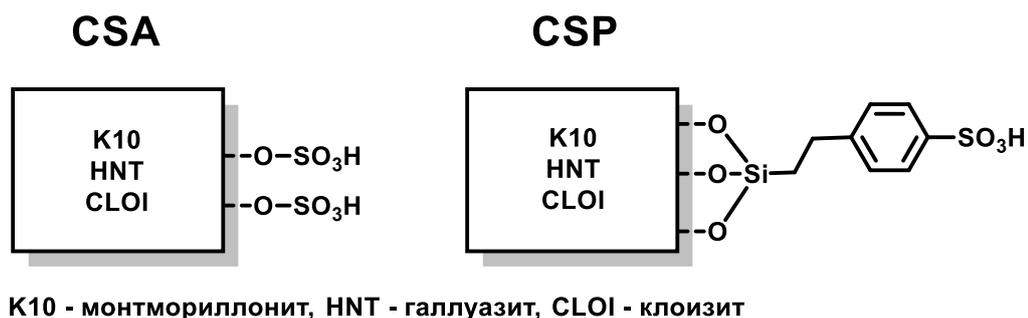


Рисунок 10

В работе [118] была изучена кислотность данных сульфатированных глин с помощью потенциометрического титрования и адсорбции пиридина. Глины типа CSA содержат большую концентрацию кислых центров, чем глины типа CSP (таблица 7). Исходные природные глины обладают низкой кислотностью по сравнению с сульфатированными, и для них не определяли концентрации Льюисовских и Бренстедовских кислотных центров.

Таблица 7. Кислотность глин K10, HNT, CLOI и их модифицированных аналогов

Глина	Кислотность (ммоль H ⁺ /Г _{кат})*	Бренстедовские центры (мкмоль/Г _{кат})**	Льюисовские центры (мкмоль/Г _{кат})**
K10	0.22	-	-
K10-CSA	5.84	294	0
K10-CSP	0.80	102	78
HNT	0.05	-	-
HNT-CSA	2.23	71	15
HNT-CSP	0.82	27	5
CLOI	0.03	-	-
CLOI-CSA	1.78	140	66
CLOI-CSP	0.88	161	45

*потенциометрическое титрование **адсорбция пиридина

Мы исследовали каталитические свойства этих модифицированных глин в циклизации Принса (-)-изопулегола **1** с бензальдегидом при 30 °C и 70 °C и обнаружили, что проведение реакции при 30 °C протекает более селективно, также в этом случае соотношение 4R:4S диастереомеров продуктов **22** выше, чем при 70 °C (схема 88, таблица 8). Наиболее активным катализатором оказалась глина K10-CSA, модифицированная хлорсульфоновой кислотой, в то время как наиболее селективной по отношению к желаемым продуктам была органосилилированная глина K10-CSP. Наибольшая

селективность наблюдалась с этим катализатором при 30 °С, и составила 95 % при конверсии (-)-изопулегола 90 %. При использовании немодифицированной глины К10 наблюдается меньшая селективность по сравнению с глиной К10-CSP.

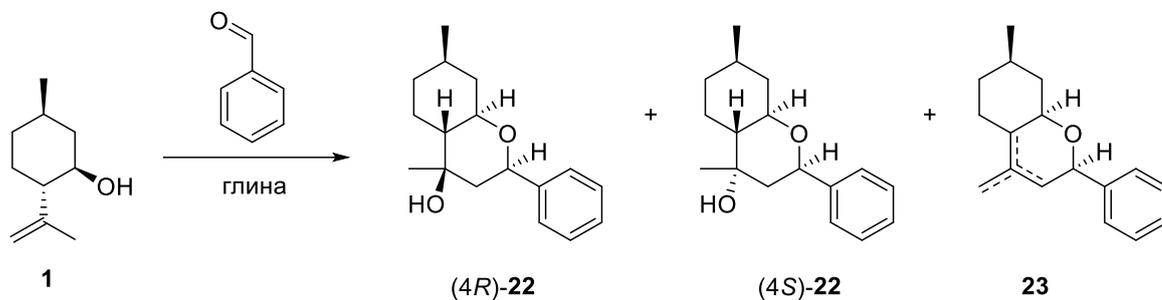


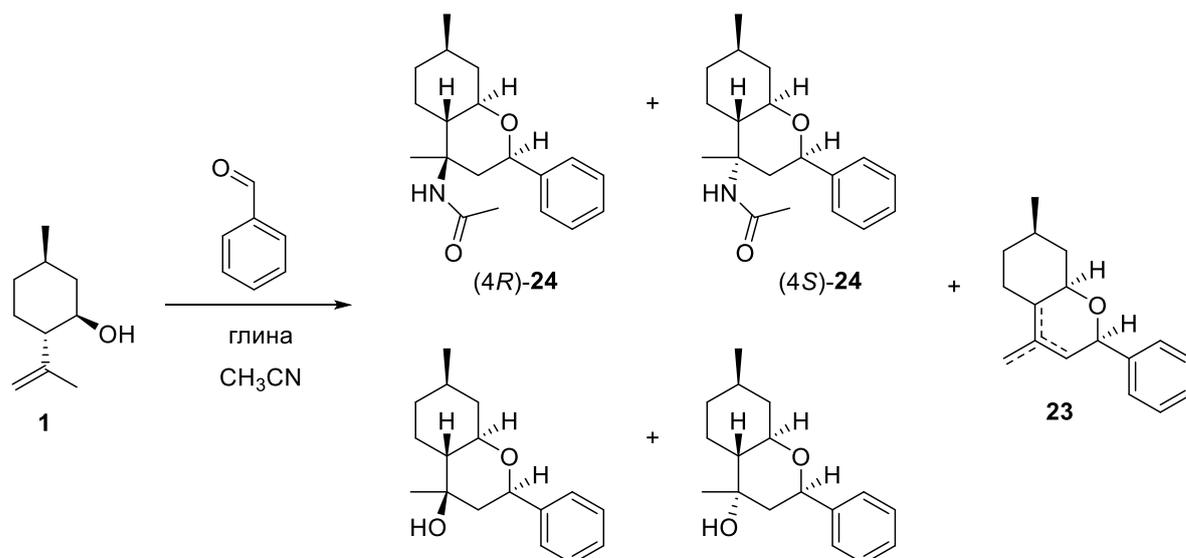
Схема 88

Таблица 8. Реакция Принса (-)-изопулегола **1** с бензальдегидом на сульфатированных глинах

Катализатор	Т, °С	Время*, мин	Селективность образования хроменолов 22 **	4R:4S 22 **
K10-CSA	30	1	70 %	3.6
	70	1	58 %	2.8
K10-CSP	30	60	95 %	5.5
	70	15	88 %	4.7
HNT-CSA	70	240	82 %	4.0
HNT-CSP	70	240	35 %	11.5
CLOI-CSA	70	120	65 %	2.9
CLOI-CSP	30	180	88 %	6.8
	70	30	70 %	6.9
K10	30	60	87 %	5.5

*достижения 100 % конверсии (-)-изопулегола **при конверсии 90 %

Следующим этапом стало изучение реакции Принса-Риттера между (-)-изопулеголом **1**, бензальдегидом и ацетонитрилом. В этом случае мы наблюдали образование смеси из целевых амидов **24**, гидрокси-производных **22** и продуктов дегидратации **23** (схема 89).



Мы показали, что основными продуктами являются амиды **24**, образующиеся с селективностью 66–75 % и преобладанием (4*S*)-диастереомера (таблица 9). Наибольшая конверсия (-)-изопулегола (78 % за 3 часа) была достигнута на глине K10-CSA, обладающей самой высокой кислотностью. Интересно отметить, что конденсация (-)-изопулегола с различными альдегидами в ацетонитриле в присутствии гомогенных катализаторов, а именно H₂SO₄ и CF₃SO₃H, приводила к преобладанию (4*R*)-диастереомера амида **24** в обоих случаях. Такое изменение в стереоселективности может быть связано с особенностями протекания реакции в условиях гетерогенного катализа.

Таблица 9. Реакция Принса-Риттера между (-)-изопулеголом **1**, бензальдегидом и ацетонитрилом

	Конверсия (-)-изопулегола при 180 мин	Селективность образования амидов 24 *	4 <i>S</i> :4 <i>R</i> 24 *
K10-CSA	78 %	71 %	1.7
K10-CSP	31 %	66 %	4.6
HNT-CSA	-	-	-
HNT-CSP	18 %	75 %	3.2
CLOI-CSA	12 %	66 %	3.6
CLOI-CSP	65 %	70 %	3.9
H ₂ SO ₄	выход 40 %		0.3
CF ₃ SO ₃ H, [83]	выход 62 %		0.2

*при 20 % конверсии

Сравнивая полученные результаты для изученных катализаторов в реакциях Принса и Принса-Риттера (таблица 7 и 8), можно отметить, что наиболее активная глина K10-CSA в циклизации Принса эффективно катализирует tandemную реакцию Принса-Риттера. Это связано скорее всего с быстрым образованием промежуточного карбокатиона **B** (схема 83), который затем сразу же атакуется молекулой ацетонитрила, приводя к целевым продуктам.

Таким образом, нами впервые были найдены перспективные гетерогенные катализаторы tandemной реакции Принса-Риттера между (-)-изопулеголом, бензальдегидом и ацетонитрилом. Наиболее эффективным катализатором оказалась глина K10-CSA, полученная прямым сульфированием природной монтмориллонитовой глины K10. Кроме того, появляется возможность в зависимости от типа катализатора получать смеси продуктов с преобладанием одного из диастереомеров, (4*R*) в случае гомогенного катализа и (4*S*) в случае гетерогенного. По результатам этой работы опубликованы следующие работы [118,119].

2.5 Изучение биологической активности

Анальгетическая активность соединений

Исследования анальгетической активности синтезированных продуктов проводились в Лаборатории фармакологических исследований Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН под руководством д.б.н. проф. Толстиковой Т.Г. Для этого использовали стандартные модели экспериментальной боли: модель химического раздражения «уксусные корчи» (введение внутривентриально 0.1 мл 0.75 % раствора уксусной кислоты на одно животное) и модель термического раздражения «горячая пластинка» ($T = 54 \pm 0.5$ °C), изучаемые соединения вводили в дозе 10 мг/кг перорально [120,121]. В качестве препарата сравнения использовали диклофенак натрия, взятый в той же дозе, введение диклофенака приводило к уменьшению количества корч на 50 % и увеличению времени нахождения мышей на горячей пластинке на 60 %.

Из всех изученных соединений анальгетическую активность проявили три вещества, содержащие амидные группы, а именно (4*S*)-**16a**, (4*R*)-**17f** и (4*S*)-**20a** (рисунок 11). Из представленных данных в таблице 10 видно, что эти соединения в дозе 10 мг/кг проявляют существенную анальгетическую активность в тесте висцеральной боли «уксусные корчи», значительно сокращая количество корчей, вызванных введением уксусной кислоты. Наибольшую эффективность в этом тесте проявило соединение (4*S*)-**16a**, не уступая препарату сравнения диклофенаку. В тоже время, достоверной анальгетической активности в тесте «горячая пластинка» не наблюдалось.

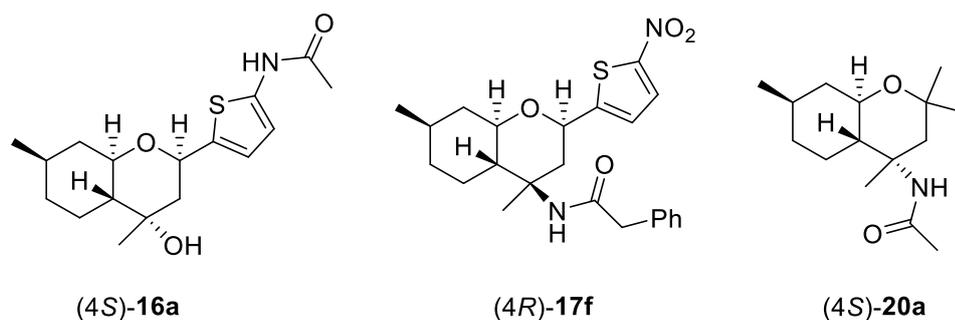


Рисунок 11

Таблица 10. Анальгетическая активность соединений (4S)-16a, (4R)-17f, (4S)-20a и диклофенака натрия в дозе 10 мг/кг в тесте «уксусные корчи» и горячая пластинка

Соединение	Тест «уксусные корчи», количество		Тест «горячая пластинка» сек	
	Контроль	Значение (МВЭ, %) ^a	Контроль	Значение (Защита, %) ^b
(4S)-16a	9.4 ± 1.1	2.9 ± 1.1 (69)**	9.7 ± 1.9	13.4 ± 2.3 (38)
(4R)-17f	10.4 ± 1.2	4.8 ± 1.2 (54)**	11.7 ± 1.2	14.3 ± 1.8 (22)
(4S)-20a	9.9 ± 1.4	7.0 ± 0.8 (29)*	13.4 ± 1.3	16.8 ± 2.7 (25)
Диклофенак натрия	10.1 ± 1.9	5 ± 1.1 (50) [#]	9.6 ± 1.6	15.6 ± 2.4 (62)*

*P < 0.05; **P < 0.01; [#]P < 0.001 в сравнении с контролем

^a МВЭ (максимально возможный эффект) = 100% * (K_{контроль} - K_{опыт}) / K_{контроль}

^b Защита = 100% * (K_{опыт} - K_{контроль}) / K_{контроль}

Таким образом, некоторые из синтезированных в работе соединений различных структурных типов проявили высокую анальгетическую активность в тестах *in vivo*, наиболее перспективным оказалось соединение (4S)-16a.

Изучение ингибирующей активности полученных соединений в отношении Tdp1

Разработка ингибиторов систем репарации ДНК является одной из актуальных целей медицинской химии. Так, новые препараты, основанные на ингибировании ферментов репарации ДНК, могут обеспечить эффективное лечение онкологических заболеваний. Восстановление повреждений ДНК имеет важное значение для поддержания генетической стабильности во время последовательных клеточных циклов. Клетки злокачественных опухолей обычно имеют генетическую нестабильность. Подавление репарации ДНК в этих

клетках в сочетании с применением ДНК-повреждающих агентов вызывает сильный генотоксический стресс и приводит к апоптозу. Эти факторы создали предпосылку для использования ингибиторов ферментов репарации ДНК для терапии злокачественных опухолей [122]. Одной из многообещающих мишеней является тирозил-ДНК-фосфодиэстераза 1 (Tdp1) – фермент, препятствующий накоплению ковалентных аддуктов топоизомеразы 1 (Top1) с ДНК, гидролизует 3'-фосфотирозильные связи [123]. Предполагается, что именно фермент Tdp1 ответственен за устойчивость некоторых видов рака к ингибиторам Top1 [124].

Систематических исследований активности соединений с октагидрохроменовым остовом в отношении Tdp1 до настоящего времени не проводилось, однако на основе моделирования взаимодействия активного центра фермента Tdp1 с различными производными октагидрохромена нами была предположена возможность проявления ингибирующей активности у такого типа соединений.

Исследования активности проводились с использованием олигонуклеотидного биосенсора работающего в режиме реального времени [125]. Действие, которого основано на способности Tdp1 удалять гасители флуорофора с 3'-конца ДНК. Эти исследования проводились в Лаборатории биоорганической химии ферментов ИХБФМ СО РАН под руководством академика РАН, профессора Лаврик О.И.

Первым шагом в этом направлении стала работа по изучению ингибирующей активности ряда амидных производных **16a-f** (рисунок 12). Показано, что они ингибируют *in vitro* фермент Tdp1 в нижнем микромолярном диапазоне концентраций [107,108] (таблица 11) на уровне коммерчески доступного препарата сравнения фураמידина [126]. Стоит отметить, что ни заместители в амидной группе, ни абсолютная конфигурация C4-стереоцентра не оказывают существенное влияние на величину IC₅₀ (концентрация ингибитора, при которой активность фермента снижена наполовину).

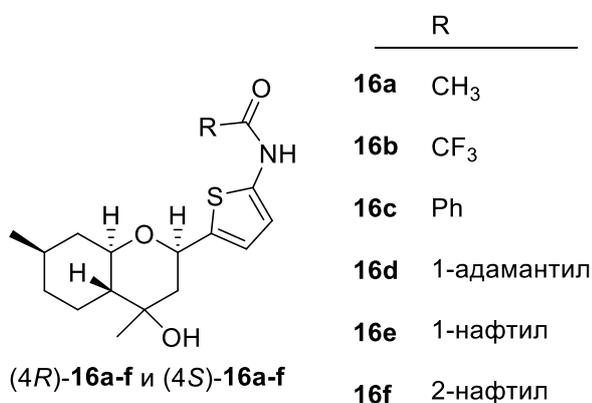


Рисунок 12

Таблица 11. Ингибирующая активность соединений **16a-f** в отношении Tdp1

Соединение	IC ₅₀ , мкМ	
	(4 <i>R</i>)	(4 <i>S</i>)
16a	2.9 ± 0.8	5.8 ± 3.0
16b	4.0 ± 0.4	1.4 ± 0.3
16c	3.3 ± 0.2	5.0 ± 1.5
16d	2.8 ± 0.6	1.24 ± 0.02
16e	2.43 ± 0.04	2.00 ± 0.28
16f	2.19 ± 0.26	2.01 ± 0.10
Фураминд [*]	1.2 ± 0.3	

^{*}В качестве препарата сравнения используется фураминд

Наиболее активным из синтезированных соединений является производное (4*S*)-**16d** с адамантановым фрагментом, так же с помощью молекулярного моделирования была показана возможность связывания данных соединений с активным центром фермента Tdp1, на рисунке 13 показано связывание наиболее активного соединения (4*S*)-**16d** с активным сайтом фермента [107].

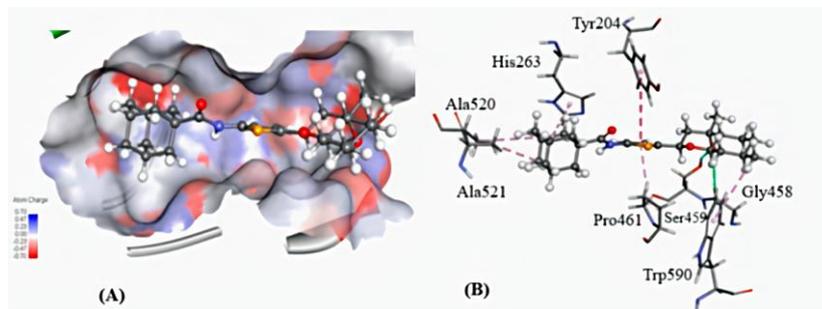


Рисунок 13

На следующем этапе была изучена ингибирующая способность амидных производных октагидрохромена по положению C4 (рисунок 14).

Наибольшую активность в данном случае показали производные **17f** и **19f**, содержащие фенильный фрагмент (таблица 11), кроме того, можно отметить, что для обоих типов соединений с тиофеновым и фурановым циклом активность проявили продукты содержащие ароматические заместители **17f-g** и **19f-g**. Соединения обладающие IC₅₀ превышающей 15 мкМ принимались как недостаточно активные.

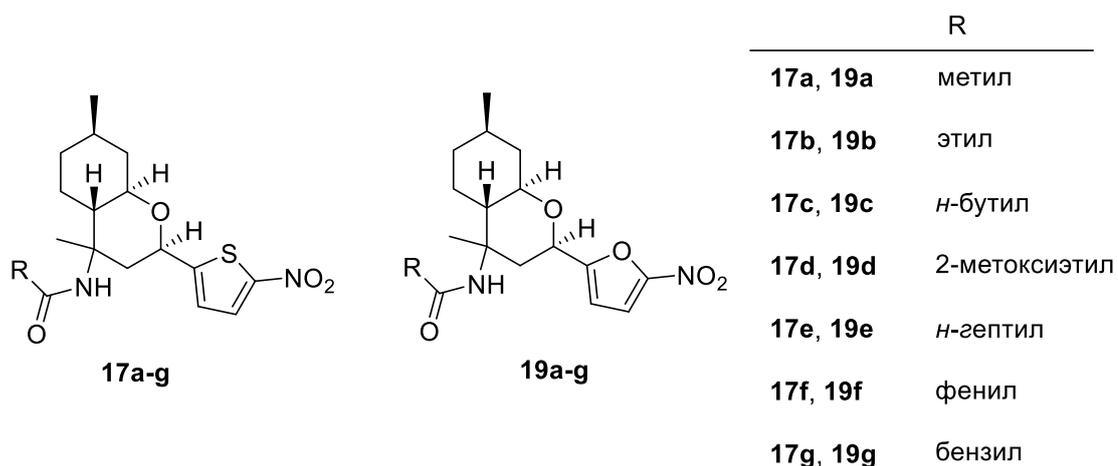


Рисунок 14

Таблица 11. Ингибирующая активность соединений **17a-g** и **19 a-g** в отношении Tdp1

X = S		X = O	
Соединение	IC ₅₀ , мкМ	Соединение	IC ₅₀ , мкМ
17a	>15	19a	>15
17b	>15	19b	2.5
17c	1.9	(4R)-19c	3.1
17d	>15	19d	>15
17e	1.2	19e	>15
(4R)-17f	1.5	(4R)-19f	1.4
(4S)-17f	1.2	-	-
(4R)-17g	4.5	(4R)-19g	4.6

Таким образом, некоторые из полученных в данной работе амидных производных октагидрохромена проявили себя как эффективные ингибиторы тирозил-ДНК-фосфодиэстеразы 1 и могут рассматриваться в качестве потенциальных агентов в комплексной противоопухолевой терапии.

Глава 3. Экспериментальная часть.

Все используемые в работе реагенты являются коммерчески доступными с чистотой не менее 98 %. Разделение реакционных смесей проводили с помощью колоночной хроматографии на SiO₂ (Macherey-Nagel 60-200 μ), элюент – этилацетат в гексане, от 0 до 100 %, затем ацетон в этилацетате от 50 до 100 %. Анализ фракций осуществляли методом ГЖХ на приборе Agilent 7820A, оснащенным кварцевой колонкой HP-5 (сополимер дифенил–диметилсилоксан (5:95)) длиной 30 м, внутренний диаметр 0.25 мм, толщина стационарной фазы 0.25 мкм, детектор пламенно-ионизационный, газ-носитель гелий (скорость потока 2 мл/мин., деление потока 99:1). Для проведения пробных опытов по подбору подходящих условий реакции и установления состава реакционных смесей также использовали ГЖХ-МС: газовый хроматограф Agilent 7890A с масс-спектрометром Agilent 5975C, оснащенный кварцевой колонкой HP-5MS (сополимер дифенил–диметилсилоксан (5:95)), длина 30 м, внутренний диаметр 0.25 мм, толщина стационарной фазы 0.25 мкм.

Аналитические и спектральные исследования выполнены в Химическом Сервисном Центре коллективного пользования СО РАН. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C регистрировали на спектрометрах Bruker AV-300 (рабочая частота на ядрах ¹H – 300.13 МГц, на ядрах ¹³C – 75.47 МГц), AV-400 (рабочая частота на ядрах ¹H – 400.13 МГц, на ядрах ¹³C – 100.61 МГц), DRX-500 (рабочая частота на ядрах ¹H – 500.13 МГц, на ядрах ¹³C – 125.76 МГц), AV-600 (рабочая частота на ядрах ¹H – 600.30 МГц, на ядрах ¹³C – 150.95 МГц). В качестве внутреннего стандарта использовали сигналы CDCl₃ (H 7.26, C 77.00 м.д.). Химические сдвиги сигналов (δ) приведены в миллионных долях (м.д.), а значения констант взаимодействия (J) в герцах (Гц). Рентгеноструктурный анализ проводили на дифрактометре Bruker Карра Арех II (графитовый монохроматор, λMoKα 0.71073 Å, температура 296 К, φ, ω - сканирование). Элементный состав определяли по данным масс-спектров, зарегистрированных на DFS спектрометре Thermo Scientific в режиме полного сканирования в диапазоне 15-500 m/z, ионизация электронным ударом 70 эВ при прямом вводе образца. Оптическое вращение измерялось на спектрометре polAArg 3005 концентрация приведена в г на 100 мл растворителя, растворитель – хлороформ, этанол. Нумерация атомов соединений для описаний спектров ЯМР, используемая в настоящей главе, отличается от нумерации по правилам ИЮПАК. Нумерация атомов приведена на рисунках. Спектры ЯМР диастереомеров 4-амидо-октагидрохроменов были записаны для смесей диастереомеров с преобладанием необходимого (4*S*) или (4*R*).

Получение 5–гидроксиметилфуральдегида 2 из фруктозы

К суспензии 5.4 г фруктозы в 30 мл ДМСО добавили суспензию 0.96 г тетрабутиламмония бромида в 5 мл ДМСО и раствор 0.78 г SnCl₄ в 5 мл ДМСО. Перемешивали с обратным холодильником при 100 °С в течение 2 часов. После этого добавили насыщенный раствор NaHCO₃ до прекращения выделения углекислого газа. Продукт экстрагировали EtOAc (6 x 10 мл). Объединили органическую фазу и промыли ее насыщенным раствором NaCl (3 x 10 мл), сушили над прокаленным Na₂SO₄. Отфильтровали осушитель и отогнали растворитель, получили 790 мг альдегида **2** (33 %). Спектр ЯМР ¹H продукта **2** совпадает со спектром, описанным в литературе [103].

Получение 5–бромометилфуральдегида 3 из 5–гидроксиметилфуральдегида 2

Соединение **2** 250 мг растворяли в 7 мл 1,2-дихлорэтана, затем добавляли 7 мл 40 % раствора HBr. Двухфазную реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов, затем органический слой отделяли и кислую фракцию экстрагировали CH₂Cl₂ (3 x 20 мл). Органические фракции объединяют, сушат над Na₂SO₄ и упаривают. Выход 5–бромометилфуральдегида **3** составил 70 %. Спектр ЯМР ¹H продукта **3** совпадает со спектром, описанным в литературе [127].

Получение 5–хлорометилфуральдегида 4 из 5–гидроксиметилфуральдегида 2

К 500 мг 5–гидроксиметилфуральдегида **2** в 20 мл CH₂Cl₂ при 0 °С добавили 454 мг метансульфонилхлорид и 1.0 г диизопропилэтиламина. Перемешивали в течение 90 минут при комнатной температуре. Промыли реакцию смесь 1 N раствором HCl (1 x 20 мл). Экстрагировали продукт из водной фазы хлористым метиленом, объединенную органическую фазу сушили над MgSO₄. Выход 5–хлорометилфуральдегида **4** составил 90 %. Спектр ЯМР ¹H продукта **4** совпадает со спектром, описанным в литературе [128].

Взаимодействие (-)-изопулегола 1 с 5–гидроксиметилфуральдегидом 2 на кислотных катализаторах

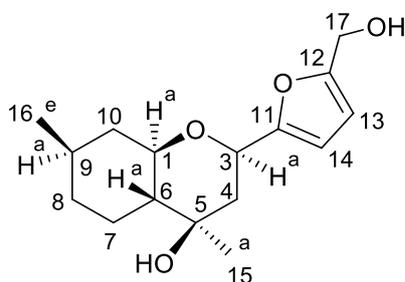
В круглодонную колбу поместили 80 мг 5–гидроксиметилфуральдегида **2** и 100 мг (-)-изопулегола **1** в 10 мл CH₂Cl₂. После этого добавили один из кислотных катализаторов и перемешивали смесь при охлаждении до 0 °С в течение требуемого времени. Условия и содержание продуктов в реакционной смеси указаны в таблице 1.

Взаимодействие (-)-изопулегола 1 с 5–гидроксиметилфуральдегидом 2 на глине K10

К суспензии 5.8 г глины в 10 мл CH₂Cl₂ прибавили раствор 1.170 г альдегида **2** в 3 мл CH₂Cl₂, затем прибавили раствор 1.720 г (-)-изопулегола **1** в 3 мл CH₂Cl₂. Растворитель отогнали и оставили реакцию смесь при комнатной температуре на 120 минут. Затем добавили 10 мл EtOAc, отфильтровали катализатор и отогнали растворитель. Полученную смесь делили на колонке с 40 г силикагеля, элюент – раствор, содержащий от 0 до 100 %

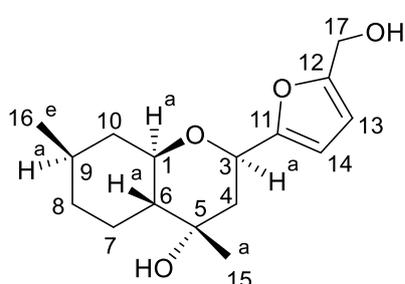
этилацетата в гексане, затем ацетон. Выделили 490 мг (16 %) соединения (4*R*)-**5** и 220 мг (7 %) смеси диастереомеров (4*R*:4*S* = 1:1).

(2*R*,4*R*,4*aR*,7*R*,4*aR*)-2-(5-(Гидроксиметил)фуран-2-ил)-4,7-диметилоктагидро-2*H*-хромен-4-ол, (4*R*)-**5**



Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 0.84–0.93 (м, 1H, H_a -8), 0.90 (д, 3H, $\text{J}(16,9) = 6.6$, Me-16), 0.95–1.03 (м, 1H, H_a -7), 1.04–1.10 (м, 1H, H_a -10), 1.29 (с, 3H, Me-15), 1.38–1.46 (м, 1H, H_a -9), 1.45–1.51 (м, 1H, H_a -6), 1.64–1.70 (м, 1H, H_e -8), 1.75–1.82 (м, 1H, H_e -7), 1.95–2.00 (м, 1H, H_e -10), 2.01 (дд, 1H, $\text{J}(4_e,4_a) = 12.4$, $\text{J}(4_e,3_a) = 2.4$, H_e -4), 2.08 (дд, 1H, $\text{J}(4_a,4_e) = 12.4$, $\text{J}(4_a,3_a) = 11.8$, H_a -4), 3.28–3.33 (м, 1H, H_a -1), 4.47 (дд, 1H, $\text{J}(3_a,4_a) = 11.8$, $\text{J}(3_a,4_e) = 2.4$, H_a -3), 4.54 (с, 2H, H-17), 6.19–6.21 (м, 2H, H-13, H-14). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 77.13 (д, C-1), 69.85 (д, C-3), 40.80 (т, C-4), 75.89 (с, C-5), 48.91 (д, C-6), 23.03 (т, C-7), 34.07 (т, C-8), 31.26 (д, C-9), 41.26 (т, C-10), 154.06 (с, C-11), 153.63 (д, C-12), 108.23 (д, C-13), 107.44 (д, C-14), 18.15 (кв, C-15), 22.01 (кв, C-16), 57.34 (т, C-17). МС: найдено 280.1672 (M^+ , $(\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_4)^+$; расч. 280.1669). $[\alpha]_D^{27.3} = -5.2$ (с 0.45, CHCl_3).

(2*R*,4*S*,4*aR*,7*R*,4*aR*)-2-(5-(Гидроксиметил)фуран-2-ил)-4,7-диметилоктагидро-2*H*-хромен-4-ол, (4*S*)-**5**



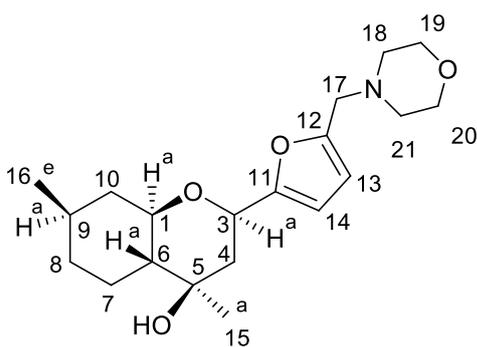
Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 0.84–0.93 (м, 1H, H_a -8), 0.89 (д, 3H, $\text{J}(16,9) = 6.6$, Me-16), 0.97–1.05 (м, 1H, H_a -10), 1.10–1.19 (м, 2H, H_a -6, H_a -7), 1.23 (с, 3H, Me-15), 1.39–1.47 (м, 1H, H_a -9), 1.67–1.73 (м, 1H, H_e -8), 1.79 (дд, 1H, $\text{J}(4_e,4_a) = 13.7$, $\text{J}(4_e,3_a) = 2.2$, H_e -4), 1.90 (дм, 1H, $\text{J}(7_e,7_a) = 13.2$, остальные $\text{J} < 3.5$, H_e -7), 1.92–1.97 (м, 1H, H_e -10), 1.94 (дд, 1H, $\text{J}(4_a,4_e) = 13.7$, $\text{J}(4_a,3_a) = 12.0$, H_a -4), 3.52–3.57 (м, 1H, H_a -1), 4.52 (с, 2H, H-17), 4.80 (дд, 1H, $\text{J}(3_a,4_a) = 12.0$, $\text{J}(3_a,4_e) = 2.2$, H_a -3), 6.15–6.18 (м, 2H, H-13, H-14). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 75.55 (д, C-1), 68.18 (д, C-3), 43.57 (т, C-4), 69.05 (с, C-5), 49.18 (д, C-6), 22.39 (т, C-7), 34.22 (т, C-8), 31.15 (д, C-9), 41.00 (т, C-10), 154.63 (с, C-11), 153.54 (д, C-12), 108.11 (д, C-13), 107.41 (д, C-14), 28.08 (кв, C-15), 22.07 (кв, C-16), 57.38 (т, C-17). МС: найдено 280.1672 (M^+ , $(\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_4)^+$; расч. 280.1669).

Бромирование соединения **5** трибромидом фосфора с последующим взаимодействием с морфолином

В 5 мл эфира растворили 231 мг соединения **5** и добавили 45 мг NaHCO_3 , после охлаждения смеси до 0 °С прибавили 73 мг PBr_3 . Перемешивали в течение 45 минут, после

этого прибавили 439 мг морфолина и перемешивали еще 2.5 часа при 0 °С. После завершения реакции раствор отделили от осадка декантированием, осадок промыли (3 x 10 мл) EtOAc. Органические фракции объединили и растворитель отогнали. Полученную смесь делили на колонке с 5 г силикагеля, элюент – раствор, содержащий от 0 до 100 % этилацетата в гексане с 5 % содержанием Et₃N. Выделили 242 мг соединения **11a** (85%, индивидуальный (4*R*)-изомер).

(2*R*,4*R*,4*aR*,7*R*,4*aR*)-4,7-Диметил-2-(5-(морфолинометил)фуран-2-ил)октагидро-2*H*-хромен-4-ол, (4*R*)-**11a**



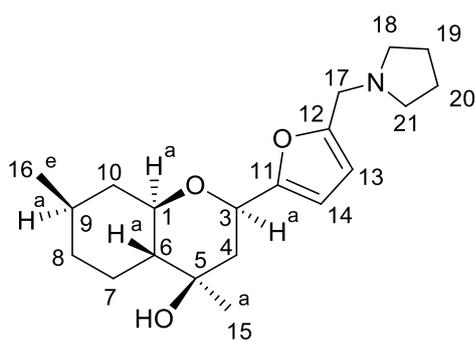
Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃): 0.78–0.88 (м, 1H, H_a-8); 0.84 (д, J(16, 9) = 6.6, 3H, H-16); 0.90–0.99 (м, 2H, H_a-7, H_a-10); 1.16 (с, 3H, H-15); 1.22 (ддд, J(6_a, 7_a) = 12.3, J(6_a, 1_a) = 11.1, J(6_a, 7_e) = 3.1, 1H, H_a-6); 1.32–1.43 (м, 1H, H_a-9); 1.64 (дм, J(8_e, 8_a) = 12.9, 1H, H_e-8); 1.84–1.94 (м, 4H, H_e-4, H_a-4, H_e-7, H_e-10); 2.35–2.40 (м, 4H, H-18, H-21); 3.17 (ддд, J(1_a, 10_a) = 11.4, J(1_a, 6_a) = 10.5, J(1_a,

10_e) = 4.2, 1H, H_a-1); 3.38–3.47 (м, 2H, H-17); 3.60–3.66 (м, 4H, H-19, H-20); 4.42 (дд, J(3_a, 4_a) = 10.8, J(3_a, 4_e) = 3.3, 1H, H_a-3); 6.07 (д, J(13, 14) = 3.1, 1H, H-13); 6.13 (д, J(14, 13) = 3.1, 1H, H-14). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃): 77.23 (д, C-1); 69.87 (д, C-3); 45.49 (т, C-4); 70.20 (с, C-5); 51.69 (д, C-6); 22.80 (т, C-7); 34.12 (т, C-8); 31.23 (д, C-9); 41.14 (т, C-10); 150.43, 154.16 (с, C-11, C-12); 106.92, 109.48 (д, C-13, C-14); 20.96 (кв, C-15); 21.96 (кв, C-16); 55.05 (т, C-17); 52.96 (т, C-18, т, C-21); 66.53 (т, C-19, т, C-20). МС: найдено 349.2248 (M⁺, (C₂₀H₃₁O₄N)⁺; расч. 349.2245). [α]_D^{27.3} = -7.0 (с 0.74, CHCl₃).

Бромирование соединения **5** трибромидом фосфора с последующим взаимодействием с пирролидином

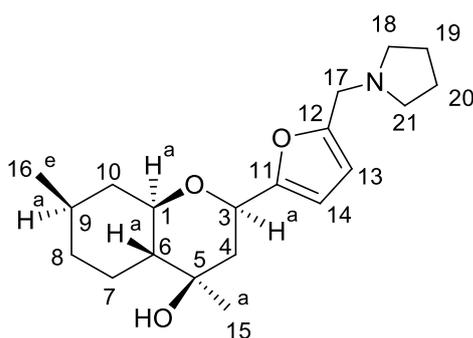
В 5 мл эфира растворили 150 мг соединения **5** и добавили 45 мг NaHCO₃, после охлаждения смеси до 0 °С прибавили 49 мг PBr₃. Перемешивали в течение 45 минут, после этого прибавили 266 мг пирролидина и перемешивали еще 2.5 часа при 0 °С. После завершения реакции раствор отделили от осадка декантированием, осадок промыли (3 x 10 мл) EtOAc. Органические фракции объединили и растворитель отогнали. Полученную смесь делили на колонке с 4 г силикагеля, элюент – раствор, содержащий от 0 до 100 % этилацетата в гексане с 5 % содержанием Et₃N. Выделили 128 мг соединения **11b** (смесь изомеров 4*R*:4*S* = 3:1) (72 %).

(2*R*,4*R*,4*aR*,7*R*,4*aR*)-4,7-Диметил-2-(5-(пирролидин-1-илметил)фуран-2-ил)октагидро-2*H*-хромен-4-ол, (4*R*)-**11b**



Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 0.82–0.91 (м, 1H, H_a -8); 0.88 (д, $J(16, 9) = 6.6$, 3H, H-16); 0.91–1.15 (м, 2H, H_a -7, H_a -10); 1.20 (с, 3H, H-15); 1.22–1.29 (м, 1H, H_a -6); 1.33–1.49 (м, 1H, H_a -9); 1.68 (дм, $J(8_e, 8_a) = 12.9$, 1H, H_e -8); 1.70–1.77 (м, 4H, H-19, H-20); 1.86–1.98 (м, 4H, H_e -4, H_a -4, H_e -7, H_e -10); 2.48–2.54 (м, 4H, H-18, H-21); 3.19 (ддд, $J(1_a, 10_a) = 10.9$, $J(1_a, 6_a) = 10.4$, $J(1_a, 10_e) = 4.1$, 1H, H_a -1); 3.49–3.62 (м, 2H, H-17); 4.45 (дд, $J(3_a, 4_a) = 10.1$, $J(3_a, 4_e) = 3.9$, 1H, H_a -3); 6.08 (д, $J(13, 14) = 3.1$, 1H, H-13); 6.15 (д, $J(14, 13) = 3.1$, 1H, H-14). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 77.30 (д, C-1); 70.04 (д, C-3); 45.65 (т, C-4); 70.44 (с, C-5); 51.95 (д, C-6); 22.90 (т, C-7); 34.21 (т, C-8); 31.33 (д, C-9); 41.06 (т, C-10); 152.25, 153.73 (с, C-11, C-12); 106.98, 108.26 (д, C-13, C-14); 21.08 (кв, C-15); 22.05 (кв, C-16); 51.99 (т, C-17); 53.69 (т, C-18, т, C-21); 23.30 (т, C-19, т, C-20). МС: найдено 333.2299 (M^+ , $(\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{O}_3\text{N})^+$; расч. 333.2292).

(2*R*,4*S*,4*aR*,7*R*,4*aR*)–4,7–Диметил–2–(5–(пирролидин–1–илметил)фуран–2–ил)октагидро–2*H*–хромен–4–ол, (4*S*)–**11b**



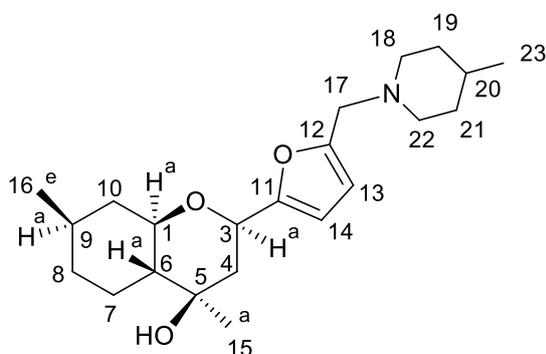
Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 0.87 (д, $J(16, 9) = 6.5$, 3H, H-16); 1.11–1.17 (м, 1H, H_a -6); 1.21 (с, 3H, H-15); 3.26 (м, 1H, H_a -1); 3.53–3.61 (м, 2H, H-17); 4.78 (дд, $J(3_a, 4_a) = 12.0$, $J(3_a, 4_e) = 2.0$, 1H, H_a -3); 6.13 (д, $J(13, 14) = 3.3$, 1H, H-13); 6.17 (д, $J(14, 13) = 3.3$, 1H, H-14). Все остальные сигналы перекрываются с сигналами протонов основного диастереомера. Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 75.39 (д, C-1); 68.27 (д, C-3); 43.61 (т, C-4); 69.37 (с, C-5); 49.99 (д, C-6); 22.45 (т, C-7); 34.27 (т, C-8); 31.16 (д, C-9); 40.99 (т, C-10); 152.17, 154.18 (с, C-11, C-12); 107.03, 108.21 (д, C-13, C-14); 28.92 (кв, C-15); 22.11 (кв, C-16); 51.95 (т, C-17); 53.64 (т, C-18, т, C-21); 23.30 (т, C-19, т, C-20). МС: найдено 333.2299 (M^+ , $(\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{O}_3\text{N})^+$; расч. 333.2292).

Бромирование соединения 5 трибромидом фосфора с последующим взаимодействием с 4–метилпиперидином

В 5 мл эфира растворили 191 мг соединения **5** и добавили 45 мг NaHCO_3 , после охлаждения смеси до 0 °С прибавили 62 мг PBr_3 . Перемешивали в течение 45 минут, после этого прибавили 475 мг 4–метилпиперидина и перемешивали еще 2.5 часа при 0 °С. После завершения реакции раствор отделили от осадка декантированием, осадок промыли (3 x 10 мл) EtOAc . Органические фракции объединили и растворитель отогнали. Полученную смесь делили на колонке с 8 г силикагеля, элюент – раствор, содержащий от 0 до 100 %

этилацетата в гексане с 5 % содержанием Et₃N. Выделили 135 мг соединения **11c** (смесь изомеров 4R:4S = 10:1) (55 %).

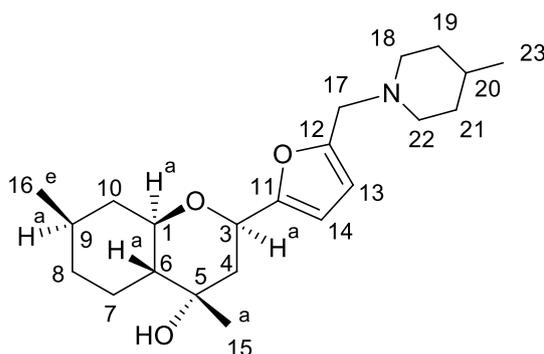
(2R,4R,4aR,7R,4aR)-4,7-Диметил-2-(5-((4-метилпиперидин-1-ил)метил)фуран-2-ил)октагидро-2H-хромен-4-ол, (4R)-**11c**



Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃): 0.82–0.92 (м, 7H, H_a-8, H-23, H-16); 0.93–1.09 (м, 2H, H_a-7, H_a-10); 1.21 (с, 3H, H-15); 1.22–1.29 (м, 3H, H_a-6, H-19, H-21); 1.38–1.48 (м, 5H, H_a-9); 1.50–1.59 (м, 3H, H-19, H-20, H-21); 1.70 (дм, J(8_e, 8_a) = 12.8, 1H, H_e-8); 1.89–2.01 (м, 4H, H_e-4, H_a-4, H_e-7, H_e-10); 3.23 (ддд, J(1_a, 10_a) = 10.8, J(1_a, 6_a) = 10.3, J(1_a, 10_e) = 4.3, 1H, H_a-1);

3.39–3.49 (м, 2H, H-17); 3.61 (шс, 4H, H-18, H-22); 4.43–4.46 (м, 1H, H_a-3); 6.07 (д, J(13, 14) = 3.1, 1H, H-13); 6.16 (д, J(14, 13) = 3.1, 1H, H-14). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃): 77.27 (д, C-1); 69.99 (д, C-3); 45.59 (т, C-4); 70.48 (с, C-5); 51.81 (д, C-6); 22.87 (т, C-7); 34.16 (т, C-8); 31.30 (д, C-9); 41.19 (т, C-10); 151.52, 153.79 (с, C-11, C-12); 106.91, 109.09 (д, C-13, C-14); 21.68 (кв, C-15); 22.01 (кв, C-16); 55.16 (т, C-17); 53.34, 53.48 (т, C-18, т, C-22); 33.96 (т, C-19, т, C-21); 30.37 (д, C-20); 21.08 (кв, C-23). МС: найдено 361.2612 (M⁺, (C₂₂H₃₅O₃N)⁺); расч. 361.2607).

(2R,4S,4aR,7R,4aR)-4,7-Диметил-2-(5-((4-метилпиперидин-1-ил)метил)фуран-2-ил)октагидро-2H-хромен-4-ол, (4S)-**11c**



Минорный диастереомер (4S)-**11c** не выделен в достаточном количестве для записи ЯМР. Спектр ¹³C-NMR был описан для смеси диастереомеров 4R:4S = 10:1.

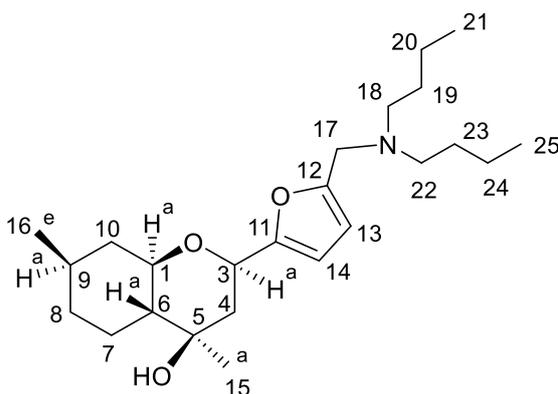
Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃): 77.17 (д, C-1); 69.79 (д, C-3); 45.59 (т, C-4); 70.48 (с, C-5); 51.81 (д, C-6); 23.01 (т, C-7); 34.24 (т, C-8); 31.15 (д, C-9); 41.01 (т, C-10); 151.46, 153.79 (с, C-11, C-12); 106.91, 108.97 (д, C-13, C-14); 21.90 (кв, C-15); 22.08 (кв, C-16); 55.84 (т, C-17); 53.34, 53.68 (т, C-18, т, C-22); 33.96 (т, C-19, т, C-21); 30.20 (д, C-20); 21.15 (кв, C-23). МС: найдено 361.2612 (M⁺, (C₂₂H₃₅O₃N)⁺); расч. 361.2607).

Бромирование соединения **5** трибромидом фосфора с последующим взаимодействием с дибутиламином

В 5 мл эфира растворили 170 мг соединения **5** и добавили 45 мг NaHCO₃, после охлаждения смеси до 0 °С прибавили 55 мг PBr₃. Перемешивали в течение 45 минут, после

этого прибавили 542 мг дибутиламина и перемешивали еще 2.5 часа при 0 °С. После завершения реакции раствор отделили от осадка декантированием, осадок промыли (3 x 10 мл) EtOAc. Органические фракции объединили и растворитель отогнали. Полученную смесь делили на колонке с 6 г силикагеля, элюент – раствор, содержащий от 0 до 100 % этилацетата в гексане с 5 % содержанием Et₃N. Выделили 112 мг соединения **11d** (48 %, индивидуальный (4*R*)-изомер).

(2*R*,4*R*,4*aR*,7*R*,4*aR*)-2-(5-((Дибутиламино)метил)фуран-2-ил)-4,7-диметил октагидро-2*H*-хромен-4-ол, (4*R*)-**11d**



Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃): 0.85–0.92 (м, 10H, H_a-8, H-21, H-25, H-16); 0.96–1.10 (м, 2H, H_a-7, H_a-10); 1.24 (с, 3H, H-15); 1.24–1.31 (м, 5H, H_a-6, H-20, H-24); 1.38–1.48 (м, 5H, H_a-9, H-19, H-23); 1.70 (дм, J(8_e, 8_a) = 12.8, 1H, H_e-8); 1.89–2.01 (м, 4H, H_e-4, H_a-4, H_e-7, H_e-10); 3.23 (ддд, J(1_a, 10_a) = 10.8, J(1_a, 6_a) = 10.3, J(1_a, 10_e) = 4.3, 1H, H_a-1); 3.61 (шс, 2H, H-17); 4.46 (дд, J(3_a, 4_a) = 11.7,

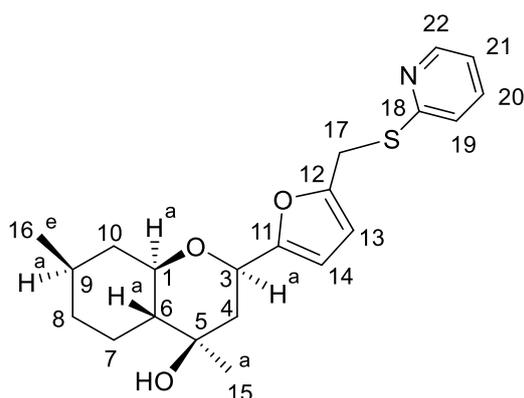
J(3_a, 4_e) = 2.5, 1H, H_a-3); 6.07 (д, J(13, 14) = 3.1, 1H, H-13); 6.16 (д, J(14, 13) = 3.1, 1H, H-14).

Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃): 77.32 (д, C-1); 70.10 (д, C-3); 45.73 (т, C-4); 70.61 (с, C-5); 51.91 (д, C-6); 22.93 (т, C-7); 34.22 (т, C-8); 31.36 (д, C-9); 41.27 (т, C-10); 152.37, 153.47 (с, C-11, C-12); 107.00, 108.63 (д, C-13, C-14); 21.12 (кв, C-15); 22.04 (кв, C-16); 53.42 (т, C-17); 49.98 (т, C-18, т, C-22); 29.02 (т, C-19, т, C-23); 20.54 (т, C-20, т, C-24); 13.95 (кв, C-21, кв, C-25). МС: найдено 391.3081 (M⁺, (C₂₄H₄₁O₃N)⁺; расч. 391.3092). [α]_D^{27.3} = -8.2 (с 0.34, CHCl₃).

Бромирование соединения **5** трибромидом фосфора с последующим взаимодействием с 2-меркаптопиридином

В 5 мл эфира растворили 108 мг соединения **5** и добавили 45 мг NaHCO₃, после охлаждения смеси до 0 °С прибавили 35 мг PBr₃. Перемешивали в течение 45 минут, после этого прибавили 303 мг 2-меркаптопиридина и перемешивали еще 2.5 часа при 0 °С. После завершения реакции раствор отделили от осадка декантированием, осадок промыли (3 x 10 мл) EtOAc. Органические фракции объединили и растворитель отогнали. Полученную смесь делили на колонке с 8 г силикагеля, элюент – раствор, содержащий от 0 до 100 % этилацетата в гексане, ацетон. Выделили 18 мг соединения (4*R*)-**11e**, и 70 мг смеси диастереомеров 4*R*:4*S* = 1:1 (61 %).

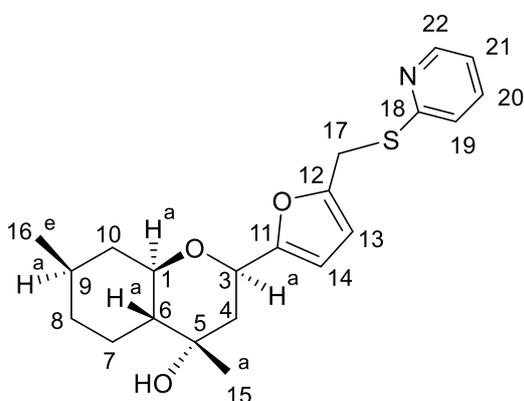
(2*R*,4*R*,4*aR*,7*R*,4*aR*)-4,7-Диметил-2-(5-((пиридин-2-илтио)метил)фуран-2-ил)октагидро-2*H*-хромен-4-ол, (4*R*)-**11e**



Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 0.83–0.94 (м, 1H, H_a -8); 0.90 (д, $J(16, 9) = 6.6$, 3H, H-16); 0.96–1.18 (м, 2H, H_a -7, H_a -10); 1.23 (с, 3H, H-15); 1.25–1.31 (м, 1H, H_a -6); 1.37–1.52 (м, 1H, H_a -9); 1.67 (дм, $J(8_e, 8_a) = 13.9$, 1H, H_e -8); 1.87–2.01 (м, 4H, H_e -4, H_a -4, H_e -7, H_e -10); 3.31 (ддд, $J(1_a, 10_a) = 11.4$, $J(1_a, 6_a) = 10.5$, $J(1_a, 10_e) = 3.9$, 1H, H_a -1); 4.39–4.48 (м, 1H, H_a -3); 4.50 (с, 2H, H-17); 6.48 (д, $J(13, 14) = 3.1$, 1H, H-

13); 6.98 (шс, 1H, H-21); 7.18 (д, $J(14, 13) = 3.1$, 1H, H-14); 7.16 (шс, 1H, H-19); 7.46 (шс, 1H, H-20); 8.43 (шс, 1H, H-22). 76.33 (д, C-1); 70.64 (д, C-3); 45.34 (т, C-4); 70.14 (с, C-5); 50.95 (д, C-6); 22.9 (т, C-7); 34.25 (т, C-8); 31.23 (д, C-9); 41.15 (т, C-10); 152.26, 153.77 (с, C-11, C-12); 106.88, 108.54 (д, C-13, C-14); 21.11 (кв, C-15); 22.15 (кв, C-16); 63.42 (т, C-17); 158.84 (д, C-19); 119.94 (д, C-20); 136.42 (д, C-21); 148.90 (д, C-22). МС: найдено 373.1706 (M^+ , $(\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{NS})^+$; расч. 373.1707). $[\alpha]_D^{27.3} = -7.2$ (с 0.44, CHCl_3).

(2*R*,4*S*,4*aR*,7*R*,4*aR*)-4,7-Диметил-2-(5-((пиридин-2-илтио)метил)фуран-2-ил)октагидро-2*H*-хромен-4-ол, (4*S*)-**11e**

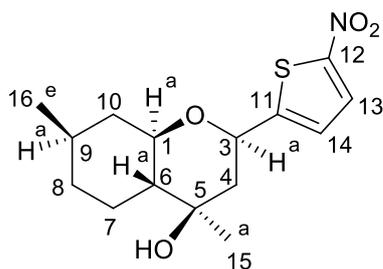


Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 3.17 (м, 1H, H_a -1); 4.65 (с, 2H, H-17); 6.47 (д, $J(13, 14) = 2.9$, 1H, H-13); 7.17 (д, $J(14, 13) = 2.9$, 1H, H-14); 7.41 (шс, 1H, H-21); 7.54 (д, $J(19, 20) = 8.3$, 1H, H-19); 7.93 (шс, 1H, H-20); 8.63 (шс, 1H, H-22). Все остальные сигналы перекрываются с сигналами протонов основного диастереомера.

Взаимодействие (-)-изопулегола **1** с 5-нитропиофен-2-карбальдегидом **13** на глине **K10**

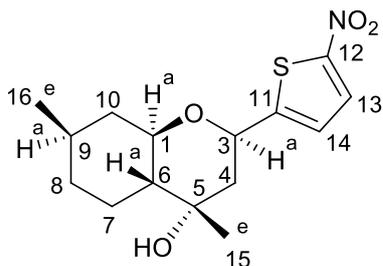
К суспензии 4 г глины в 10 мл CH_2Cl_2 прибавили раствор 1.011 г альдегида **13** в 3 мл CH_2Cl_2 , затем прибавили раствор 1.170 г (-)-изопулегола **1** в 3 мл CH_2Cl_2 . Растворитель отогнали и оставили реакционную смесь при комнатной температуре на 60 минут. Затем добавили 10 мл EtOAc , отфильтровали катализатор и отогнали растворитель. Полученную смесь делили на колонке с 40 г силикагеля, элюент – раствор, содержащий от 0 до 100 % этилацетата в гексане, затем ацетон. Выделили 482 мг соединения (4*R*)-**14** (25 %) и 540 мг соединения (4*S*)-**14** (28 %).

(2*R*,4*R*,4*aR*,7*R*,4*aR*)-4,7-Диметил-2-(5-нитротиофен-2-ил)октагидро-2*H*-хромен-4-ол, (4*R*)-**14**



Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 0.86-0.95 (м, 1H, H_a -8); 0.93 (д, $\text{J}(16, 9_a) = 6.6$, 3H, H-16); 1.01 (дддд, $\text{J}(7_a, 7_e) = \text{J}(7_a, 8_a) = 12.8$, $\text{J}(7_a, 6_a) = 12.1$, $\text{J}(7_a, 8_e) = 3.4$, 1H, H_a -7); 1.09 (ддд, $\text{J}(10_a, 10_e) = \text{J}(10_a, 9_a) = 12.2$, $\text{J}(10_a, 1_a) = 10.9$, 1H, H_a -10); 1.26 (д, $\text{J}(15, 4_a) = 0.7$, 3H, H-15); 1.29 (ддд, $\text{J}(6_a, 7_a) = 12.1$, $\text{J}(6_a, 1_a) = 10.2$, $\text{J}(6_a, 7_e) = 3.2$, 1H, H_a -6); 1.39-1.50 (м, 1H, H_a -9); 1.7_a (дм, $\text{J}(8_e, 8_a) = 12.8$, остальные $\text{J} < 3.5$, 1H, H_e -8); 1.75 (ддкв, $\text{J}(4_a, 4_e) = 12.8$, $\text{J}(4_a, 3_a) = 11.9$, $\text{J}(4_a, 15) = 0.7$, 1H, H_a -4); 1.92 (дддд, $\text{J}(7_e, 7_a) = 12.8$, $\text{J}(7_e, 6_a) = \text{J}(7_e, 8_a) = \text{J}(7_e, 8_e) = 3.2$, 1H, H_e -7); 1.99 (дддд, $\text{J}(10_e, 10_a) = 12.2$, $\text{J}(10_e, 1_a) = 4.3$, $\text{J}(10_e, 9_a) = 3.7$, $\text{J}(10_e, 8_e) = 1.9$, 1H, H_e -10); 2.04 (дд, $\text{J}(4_e, 4_a) = 12.8$, $\text{J}(4_e, 3_a) = 2.2$, 1H, H_e -4); 3.27 (ддд, $\text{J}(1_a, 10_a) = 10.9$, $\text{J}(1_a, 6_a) = 10.2$, $\text{J}(1_a, 10_e) = 4.3$, 1H, H_a -1); 4.65 (ддд, $\text{J}(3_a, 4_a) = 11.9$, $\text{J}(3_a, 4_e) = 2.2$, $\text{J}(3_a, 14) = 0.9$, 1H, H_a -3); 6.82 (дд, $\text{J}(14, 13) = 4.2$, $\text{J}(14, 3_a) = 0.9$, 1H, H-14); 7.75 (д, $\text{J}(13, 14) = 4.2$, 1H, H-13). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 77.81 (д, C-1); 72.38 (д, C-3); 49.42 (т, C-4); 70.25 (с, C-5); 51.68 (д, C-6); 22.78 (т, C-7); 34.09 (т, C-8); 31.25 (д, C-9); 41.04 (т, C-10); 154.79 (с, C-11); 150.56 (с, C-12); 128.17 (д, C-13); 121.75 (д, C-14); 21.01 (кв, C-15); 21.95 (кв, C-16). МС: найдено 311.1185 (M^+ , $(\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{NS})^+$); расч. 311.1186). $[\alpha]_D^{30.7} = 5.7$ (с 0.18, CHCl_3).

(2*R*,4*S*,4*aR*,7*R*,4*aR*)-4,7-Диметил-2-(5-нитротиофен-2-ил)октагидро-2*H*-хромен-4-ол, (4*S*)-**14**

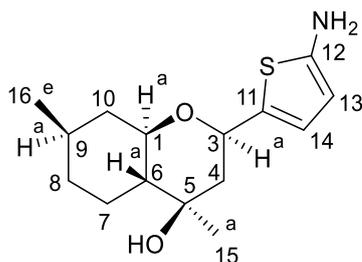


Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 0.88-0.97 (м, 1H, H_a -8); 0.92 (д, $\text{J}(16, 9_a) = 6.5$, 3H, H-16); 1.05 (ддд, $\text{J}(10_a, 10_e) = \text{J}(10_a, 9_a) = 12.1$, $\text{J}(10_a, 1_a) = 11.2$, 1H, H_a -10); 1.09-1.20 (м, 2H, H_a -6, H_a -7); 1.24 (с, 3H, H-15); 1.41-1.52 (м, 1H, H_a -9); 1.67 (дд, $\text{J}(4_a, 4_e) = 13.4$, $\text{J}(4_a, 3_a) = 11.6$, 1H, H_a -4); 1.72 (дм, $\text{J}(8_e, 8_a) = 13.1$, остальные $\text{J} < 3.5$, 1H, H_e -8); 1.77-1.83 (м, 1H, H_e -7); 1.95 (дд, $\text{J}(4_e, 4_a) = 13.4$, $\text{J}(4_e, 3_a) = 2.4$, 1H, H_e -4); 1.97 (дм, $\text{J}(10_e, 10_a) = 12.1$, остальные $\text{J} < 4.5$, 1H, H_e -10); 3.58 (ддд, $\text{J}(1_a, 10_a) = 11.2$, $\text{J}(1_a, 6_a) = 9.7$, $\text{J}(1_a, 10_e) = 4.2$, 1H, H_a -1); 5.01 (ддд, $\text{J}(3_a, 4_a) = 11.6$, $\text{J}(3_a, 4_e) = 2.4$, $\text{J}(3_a, 14) = 1.0$, 1H, H_a -3); 6.81 (дд, $\text{J}(14, 13) = 4.2$, $\text{J}(14, 3_a) = 1.0$, 1H, H-14); 7.74 (д, $\text{J}(13, 14) = 4.2$, 1H, H-13). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 75.89 (д, C-1); 70.73 (д, C-3); 47.54 (т, C-4); 69.98 (с, C-5); 49.12 (д, C-6); 22.28 (т, C-7); 34.14 (т, C-8); 31.08 (д, C-9); 40.83 (т, C-10); 155.99 (с, C-11); 150.31 (с, C-12); 128.26 (д, C-13); 121.60 (д, C-14); 27.91 (кв, C-15); 22.00 (кв, C-16). МС: найдено 311.1185 (M^+ , $(\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{NS})^+$); расч. 311.1186). $[\alpha]_D^{27.2} = 20.2$ (с 0.17, CHCl_3).

Восстановление нитрогруппы соединения (4S)-14 дитионитом натрия

К 223 мг соединения (4S)-14 растворенному в 10 мл EtOH добавили 1.3 г Na₂S₂O₄ и 1 г K₂CO₃ растворенных в 5 мл воды. Перемешивали 3 часа при комнатной температуре. Затем промыли насыщенным водным раствором NaCl (2 x 10 мл), органическую фазу сушили над Na₂SO₄. Выделили 167 мг соединения (4S)-15 (80 %).

(2R,4R,4aR,7R,4aR)-4,7-Диметил-2-(5-аминотиофен-2-ил)октагидро-2H-хромен-4-ол, (4R)-15

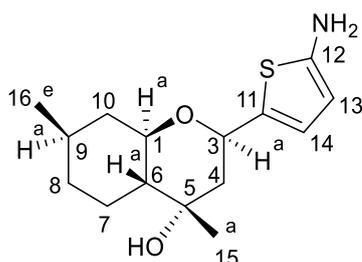


Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃): 0.88-0.97 (м, 1H, H_a-8); 0.92 (д, J(16, 9_a) = 6.5, 3H, H-16); 1.05 (ддд, J(10_a, 10_e) = J(10_a, 9_a) = 12.1, J(10_a, 1_a) = 11.2, 1H, H_a-10); 1.09-1.20 (м, 2H, H_a-6, H_a-7); 1.24 (с, 3H, H-15); 1.41-1.52 (м, 1H, H_a-9); 1.67 (дд, J(4_a, 4_e) = 13.4, J(4_a, 3_a) = 11.6, 1H, H_a-4); 1.72 (дм, J(8_e, 8_a) = 13.1, остальные J < 3.5, 1H, H_e-8); 1.77-1.83 (м, 1H, H_e-7); 1.95 (дд, J(4_e, 4_a) = 13.4, J(4_e, 3_a) = 2.4, 1H, H_e-4); 1.97 (дм, J(10_e, 10_a) = 12.1, остальные J < 4.5, 1H, H_e-10); 3.21 (ддд, J(1_a, 10_a) = 11.2, J(1_a, 6_a) = 9.7, J(1_a, 10_e) = 4.2, 1H, H_a-1); 4.49 (ддд, J(3_a, 4_a) = 11.6, J(3_a, 4_e) = 2.4, J(3_a, 14) = 1.0, 1H, H_a-3); 5.99 (д, J(14, 13) = 3.5, 1H, H-14); 6.53 (д, J(13, 14) = 3.5, 1H, H-13). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃): 72.13 (д, C-1); 70.63 (д, C-3); 47.25 (т, C-4); 69.99 (с, C-5); 49.22 (д, C-6); 22.28 (т, C-7); 34.14 (т, C-8); 31.08 (д, C-9); 40.83 (т, C-10); 150.56 (с, C-11); 132.81 (с, C-12); 122.36 (д, C-13); 107.64 (д, C-14); 27.92 (кв, C-15); 22.01 (кв, C-16). МС: найдено 281.1449 (M⁺, (C₁₅H₂₃O₂NS)⁺; расч. 281.1444). [α]_D^{29.1} = +7.2 (с 0.33, EtOH).

Восстановление нитрогруппы соединения (4R)-14 дитионитом натрия

К 436 мг соединения (4S)-14 растворенного в 10 мл EtOH добавили 2.4 г Na₂S₂O₄ и 1.9 г K₂CO₃ растворенных в 10 мл воды. Перемешивали 3 часа при комнатной температуре. Затем промыли насыщенным водным раствором NaCl (2 x 10 мл), органическую фазу сушили над Na₂SO₄. Выделили 234 мг соединения (4R)-15 (60 %).

(2R,4S,4aR,7R,4aR)-4,7-Диметил-2-(5-аминотиофен-2-ил)октагидро-2H-хромен-4-ол, (4S)-15



Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃): 0.88-0.97 (м, 1H, H_a-8); 0.92 (д, J(16, 9_a) = 6.5, 3H, H-16); 1.05 (ддд, J(10_a, 10_e) = J(10_a, 9_a) = 12.1, J(10_a, 1_a) = 11.2, 1H, H_a-10); 1.09-1.20 (м, 2H, H_a-6, H_a-7); 1.24 (с, 3H, H-15); 1.41-1.52 (м, 1H, H_a-9); 1.67 (дд, J(4_a, 4_e) = 13.4, J(4_a, 3_a) = 11.6, 1H, H_a-4); 1.72 (дм, J(8_e, 8_a) = 13.1, остальные J < 3.5, 1H, H_e-8); 1.77-1.83 (м, 1H, H_e-7); 1.95 (дд, J(4_e, 4_a) =

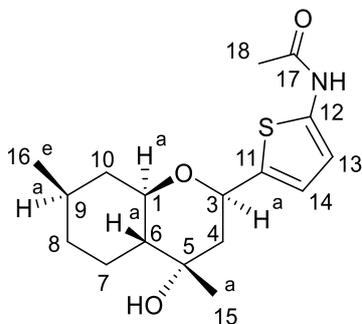
13.4, $J(4_e, 3_a) = 2.4$, 1H, H_e-4); 1.97 (дм, $J(10_e, 10_a) = 12.1$, остальные $J < 4.5$, 1H, H_e-10); 3.52 (ддд, $J(1_a, 10_a) = 11.2$, $J(1_a, 6_a) = 9.7$, $J(1_a, 10_e) = 4.2$, 1H, H_a-1); 4.82 (ддд, $J(3_a, 4_a) = 11.6$, $J(3_a, 4_e) = 2.4$, $J(3_a, 14) = 1.0$, 1H, H_a-3); 5.98 (д, $J(14, 13) = 3.6$, 1H, H-14); 6.51 (д, $J(13, 14) = 3.6$, 1H, H-13). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 76.89 (д, C-1); 72.73 (д, C-3); 47.54 (т, C-4); 69.98 (с, C-5); 49.12 (д, C-6); 22.28 (т, C-7); 34.14 (т, C-8); 31.08 (д, C-9); 40.83 (т, C-10); 150.22 (с, C-11); 131.81 (с, C-12); 120.26 (д, C-13); 108.60 (д, C-14); 27.91 (кв, C-15); 22.00 (кв, C-16). МС: найдено 281.1449 (M^+ , $(\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{NS})^+$; расч. 281.1444). $[\alpha]_D^{29.1} = -6.25$ (с 0.16, EtOH).

Ацилирование соединений **15** ангидридами кислот

Общая методика. К 100 мг (0.35 ммоль) соединения **15** растворенному в 15 мл EtOAc добавили 0.35 ммоль соответствующего ангидрида и 1 мг 4-диметиламинопиридина. Перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем промыли насыщенным водным раствором NaCl (2 x 10 мл), органическую фазу сушили над Na_2SO_4 . Полученную смесь делили на колонке с 5 г силикагеля, элюент – гексан, с градиентом этилацетата от 0 до 100%.

Ацилирование соединения (4S)-15 уксусным ангидридом. Выделили соединение (4S)-**16a** (95 %).

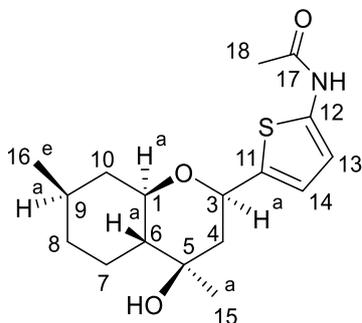
N-(5-((2*R*,4*S*,4*aR*,7*R*,4*aR*)-4-Гидрокси-4,7-диметилпиптагидро-2*H*-хромен-2-ил)тиофен-2-ил)ацетамид, (4*S*)-**16a**



Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 0.80-0.88 (м, 1H, H_a-8); 0.82 (д, $J(16, 9_a) = 6.5$, 3H, H-16); 0.94 (ддд, $J(10_a, 10_e) = J(10_a, 9_a) = 12.1$, $J(10_a, 1_a) = 11.2$, 1H, H_a-10); 1.03-1.12 (м, 2H, H_a-6, H_a-7); 1.14 (с, 3H, H-15); 1.33-1.43 (м, 1H, H_a-9); 1.63 (дд, $J(4_a, 4_e) = 13.4$, $J(4_a, 3_a) = 11.6$, 1H, H_a-4); 1.70-1.89 (м, 4H, H_e-7, H_e-8, H_e-4, H_e-10); 2.01 (с, 3H, H-18); 3.50 (ддд, $J(1_a, 10_a) = 11.2$, $J(1_a, 6_a) = 9.7$, $J(1_a, 10_e) = 4.2$, 1H, H_a-1); 4.85 (ддд, $J(3_a, 4_a) = 11.6$, $J(3_a, 4_e) = 2.4$, $J(3_a, 14) = 1.0$, 1H, H_a-3); 6.37 (д, $J(14, 13) = 3.8$, 1H, H-14); 6.59 (д, $J(13, 14) = 3.8$, 1H, H-13). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 75.77 (д, C-1); 70.71 (д, C-3); 47.34 (т, C-4); 68.95 (с, C-5); 49.31 (д, C-6); 22.40 (т, C-7); 34.32 (т, C-8); 31.17 (д, C-9); 40.97 (т, C-10); 136.94 (с, C-11); 138.64 (с, C-12); 110.89 (д, C-13); 120.92 (д, C-14); 22.41 (кв, C-15); 20.81 (кв, C-16); 167.39 (с, C-17); 22.03 (кв, C-18). МС: найдено 323.1547 (M^+ , $(\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{S})^+$; расч. 323.1550). $[\alpha]_D^{27.2} = 22.5$ (с 0.16, CHCl_3).

Ацилирование соединения (4R)-15 уксусным ангидридом. Выделили соединение (4R)-16a (45 %).

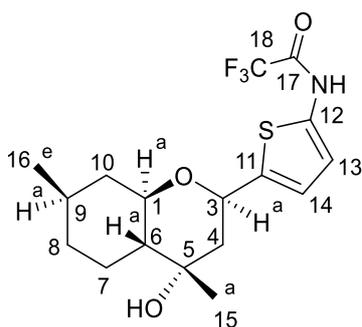
N-(5-((2R,4R,4aR,7R,4aR)-4-Гидрокси-4,7-диметилоктагидро-2H-хромен-2-ил)тиофен-2-ил)ацетамид, (4R)-16a



Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 0.80-0.88 (м, 1H, H_a-8); 0.82 (д, J(16, 9_a) = 6.5, 3H, H-16); 0.94 (ддд, J(10_a, 10_e) = J(10_a, 9_a) = 12.1, J(10_a, 1_a) = 11.2, 1H, H_a-10); 1.03-1.12 (м, 2H, H_a-6, H_a-7); 1.14 (с, 3H, H-15); 1.33-1.43 (м, 1H, H_a-9); 1.63 (дд, J(4_a, 4_e) = 13.4, J(4_a, 3_a) = 11.6, 1H, H_a-4); 1.70-1.89 (м, 4H, H_e-7, H_e-8, H_e-4, H_e-10); 2.03 (с, 3H, H-18); 3.18 (ддд, J(1_a, 10_a) = 11.2, J(1_a, 6_a) = 9.7, J(1_a, 10_e) = 4.2, 1H, H_a-1); 4.51 (ддд, J(3_a, 4_a) = 11.6, J(3_a, 4_e) = 2.4, J(3_a, 14) = 1.0, 1H, H_a-3); 6.39 (д, J(14, 13) = 3.8, 1H, H-14); 6.62 (д, J(13, 14) = 3.8, 1H, H-13). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 77.51 (д, C-1); 72.51 (д, C-3); 49.32 (т, C-4); 70.26 (с, C-5); 51.50 (д, C-6); 22.83 (т, C-7); 34.16 (т, C-8); 31.28 (д, C-9); 41.09 (т, C-10); 136.11 (с, C-11); 138.77 (с, C-12); 110.66 (д, C-13); 120.60 (д, C-14); 22.37 (кв, C-15); 20.60 (кв, C-16); 167.39 (с, C-17); 21.95 (кв, C-18). МС: найдено 323.1547 (M^+ , $(\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{S})^+$; расч. 323.1550). $[\alpha]_D^{28.0} = +7.48$ (с 0.11, EtOH).

Ацилирование соединения (4S)-15 трифторуксусным ангидридом. Выделили соединение (4S)-16b (80 %).

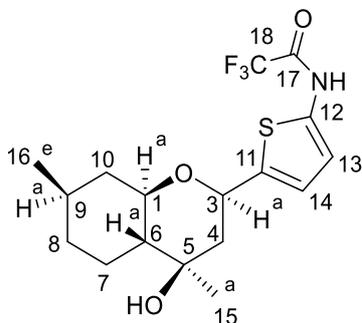
2,2,2-Трифтор-*N*-(5-((2R,4S,4aR,7R,4aR)-4-гидрокси-4,7-диметилоктагидро-2H-хромен-2-ил)тиофен-2-ил)ацетамид, (4S)-16b



Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 0.80-0.88 (м, 1H, H_a-8); 0.82 (д, J(16, 9_a) = 6.5, 3H, H-16); 0.94 (ддд, J(10_a, 10_e) = J(10_a, 9_a) = 12.1, J(10_a, 1_a) = 11.2, 1H, H_a-10); 1.03-1.12 (м, 2H, H_a-6, H_a-7); 1.14 (с, 3H, H-15); 1.33-1.43 (м, 1H, H_a-9); 1.63 (дд, J(4_a, 4_e) = 13.4, J(4_a, 3_a) = 11.6, 1H, H_a-4); 1.70-1.89 (м, 4H, H_e-7, H_e-8, H_e-4, H_e-10); 3.55 (ддд, J(1_a, 10_a) = 11.2, J(1_a, 6_a) = 9.7, J(1_a, 10_e) = 4.2, 1H, H_a-1); 4.95 (ддд, J(3_a, 4_a) = 11.6, J(3_a, 4_e) = 2.4, J(3_a, 14) = 1.0, 1H, H_a-3); 6.69 (д, J(14, 13) = 3.7, 1H, H-14); 6.73 (д, J(13, 14) = 3.7, 1H, H-13). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 75.80 (д, C-1); 70.71 (д, C-3); 47.54 (т, C-4); 69.34 (с, C-5); 49.31 (д, C-6); 22.40 (т, C-7); 34.32 (т, C-8); 31.19 (д, C-9); 41.03 (т, C-10); 134.84 (с, C-11); 140.70 (с, C-12); 115.76 (д, C-13); 121.00 (д, C-14); 22.41 (кв, C-15); 20.81 (кв, C-16); 153.39 (с, C-17); 115.32 (кв, C-18). МС: найдено 377.1265 (M^+ , $(\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NO}_3\text{F}_3\text{S})^+$; расч. 377.1267).

Ацилирование соединения (4R)-15 трифторуксусным ангидридом. Выделили 43 мг соединение (4R)-16b (30 %).

2,2,2-Трифтор-N-(5-((2R,4R,4aR,7R,4aR)-4-гидрокси-4,7-диметиллоктагидро-2H-хромен-2-ил)тиофен-2-ил)ацетамид, (4R)-16b



Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 0.80-0.88 (м, 1H, H_a-8); 0.82 (д, J(16, 9_a) = 6.5, 3H, H-16); 0.94 (ддд, J(10_a, 10_e) = J(10_a, 9_a) = 12.1, J(10_a, 1_a) = 11.2, 1H, H_a-10); 1.03-1.12 (м, 2H, H_a-6, H_a-7); 1.14 (с, 3H, H-15); 1.33-1.43 (м, 1H, H_a-9); 1.63 (дд, J(4_a, 4_e) = 13.4, J(4_a, 3_a) = 11.6, 1H, H_a-4); 1.70-1.89 (м, 4H, H_e-7, H_e-8, H_e-4, H_e-10); 3.16 (ддд, J(1_a, 10_a) = 11.2, J(1_a, 6_a) = 9.7, J(1_a, 10_e) = 4.2, 1H, H_a-1); 4.50 (ддд, J(3_a, 4_a) = 11.6, J(3_a, 4_e) = 2.4, J(3_a, 14) = 1.0, 1H, H_a-3);

6.64 (д, J(14, 13) = 3.7, 1H, H-14); 6.67 (д, J(13, 14) = 3.7, 1H, H-13). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 77.50 (д, C-1); 72.35 (д, C-3); 49.34 (т, C-4); 69.34 (с, C-5); 51.31 (д, C-6); 22.40 (т, C-7); 34.32 (т, C-8); 31.19 (д, C-9); 41.03 (т, C-10); 135.70 (с, C-11); 139.15 (с, C-12); 114.76 (д, C-13); 121.00 (д, C-14); 22.81 (кв, C-15); 20.81 (кв, C-16); 153.39 (с, C-17); 115.21 (кв, C-18). МС: найдено 377.1265 (M^+ , $(\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NO}_3\text{F}_3\text{S})^+$; расч. 377.1267). $[\alpha]_D^{29.1} = -27.1$ (с 0.48, EtOH).

Ацилирование соединений 15 хлорангидами кислот.

Общая методика. К 100 мг (0.35 ммоль) соединения 15 растворенного в 20 мл безводном хлористом метиле добавили 15 мг триэтиламина, затем при перемешивании добавили 0.35 ммоль соответствующего хлорангида. Перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Затем промыли насыщенным водным раствором NaCl (2 x 10 мл), органическую фазу сушили над Na₂SO₄. Полученную смесь делили на колонке с 5 г силикагеля, элюент – гексан, с градиентом этилацетата от 0 до 100%.

Ацилирование соединения (4S)-15 бензоилхлоридом. Выделили продукт (4S)-16c (40%).

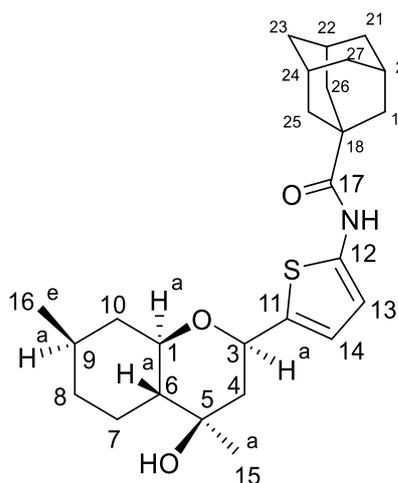
N-(5-((2R,4S,4aR,7R,4aR)-4-Гидрокси-4,7-диметиллоктагидро-2H-хромен-2-ил)тиофен-2-ил)бензамид, (4S)-16c

(кв, C-16); 163.57 (с, C-17); 138.40 (с, C-18); 127.03 (д, C-19, C-23); 131.96 (д, C-21); 128.70 (д, C-20, C-22). МС: найдено 385.1710 (M^+ , $(C_{22}H_{27}NO_3S)^+$; расч. 385.1706). $[\alpha]_D^{29.1} = +4.54$ (с 0.22, EtOH).

Ацилирование соединения (4R)-15 хлорангидридом 1-адамантанкарбоновой кислоты.

Выделили продукт (4R)-16d (20 %).

N-(5-((2R,4R,4aR,7R,8aS)-4-Гидрокси-4,7-диметилноктагидро-2H-хромен-2-ил)тиофен-2-ил)адамантан-1-карбоксамид, (4R)-16d.



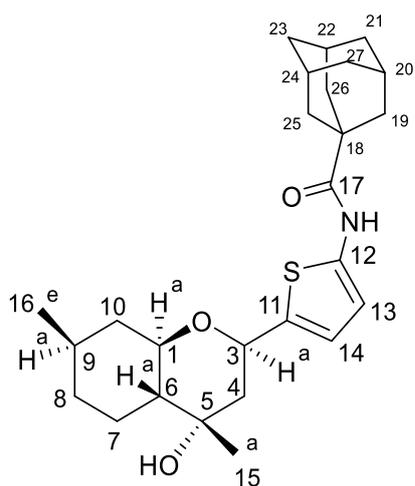
Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$): 0.87-0.96 (м, 1H, H_a-8); 0.89 (д, J(16, 9_a) = 6.5, 3H, H-16); 0.98-1.09 (м, 1H, H_a-10); 1.09-1.16 (м, 2H, H_a-6, H_a-7); 1.21 (с, 3H, H-15); 1.40-1.49 (м, 1H, H_a-9); 1.67-1.77 (м, 7H, H_a-4, 2H-21, 2H-23, 2H-27); 1.84-1.97 (м, 2H, H_e-8, H_e-7); 1.91 (шс, 6H, 2H-19, 2H-25, 2H-26); 1.98-2.01 (м, 2H, H_e-4, H_e-10); 2.06 (шс, 3H, H-20, H-22, H-24); 3.23 (ддд, J(1_a, 10_a) = 11.2, J(1_a, 6_a) = 9.7, J(1_a, 10_e) = 4.2, 1H, H_a-1); 4.57 (д, J(3_a, 4_a) = 11.6, 1H, H_a-3); 6.45 (д, J(14, 13) = 4.2, 1H, H-14); 6.68 (д, J(13, 14) = 4.2, 1H, H-13).

Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$): 77.37 (д, C-1); 72.48 (д, C-3); 49.50 (т, C-4); 70.71 (с, C-5); 51.89 (д, C-6); 22.91 (т, C-7); 34.23 (т, C-8); 31.34 (д, C-9); 41.31 (т, C-10); 136.97 (с, C-11); 138.56 (с, C-12); 110.26 (д, C-13); 120.19 (д, C-14); 21.08 (кв, C-15); 22.05 (кв, C-16); 174.08 (с, C-17); 40.69 (с, C-18); 38.99 (т, C-19, C-25, C-26); 27.89 (д, C-20, C-22, C-24); 36.23 (т, C-21, C-23, C-27). МС: найдено 443.2481 (M^+ , $(C_{26}H_{37}O_3NS)^+$; расч. 443.2489). $[\alpha]_D^{27.1} = +7.9$ (с 0.30, EtOH).

Ацилирование соединения (4S)-15 хлорангидридом 1-адамантанкарбоновой кислоты.

Выделили продукт (4S)-16d (14 %).

N-(5-((2R,4S,4aR,7R,8aS)-4-Гидрокси-4,7-диметилноктагидро-2H-хромен-2-ил)тиофен-2-ил)адамантан-1-карбоксамид, (4S)-16d.



Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 0.87-0.96 (м, 1H, H_a-8); 0.89 (д, J(16, 9_a) = 6.5, 3H, H-16); 1.00 (дд, J(10_a, 10_e) = J(10_a, 9_a) = 12.1, 1H, H_a-10); 1.09-1.16 (м, 2H, H_a-6, H_a-7); 1.21 (с, 3H, H-15); 1.40-1.49 (м, 1H, H_a-9); 1.66-1.75 (м, 7H, H_a-4, 2H-21, 2H-23, 2H-27); 1.77-1.89 (м, 2H, H_e-8, H_e-7); 1.90 (шс, 6H, 2H-19, 2H-25, 2H-26); 1.92-1.95 (м, 2H, H_e-4, H_e-10); 2.05 (шс, 3H, H-20, H-22, H-24); 3.53 (ддд, J(1_a, 10_a) = 11.2, J(1_a, 6_a) = 9.7, J(1_a, 10_e) = 4.2, 1H, H_a-1); 4.91 (дд, J(3_a, 4_a) = 11.6, J(3_a, 4_e) = 2.4, 1H, H_a-3); 6.44 (д, J(14, 13) = 4.2, 1H, H-14); 6.67 (д, J(13, 14) = 4.2, 1H, H-13). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 75.51 (д, C-1); 70.68 (д, C-3); 47.63 (т, C-4); 69.43 (с, C-5); 49.18 (д, C-6); 22.47 (т, C-7); 34.33 (т, C-8); 31.15 (д, C-9); 41.08 (т, C-10); 137.70 (с, C-11); 138.37 (с, C-12); 110.21 (д, C-13); 120.24 (д, C-14); 28.11 (кв, C-15); 22.10 (кв, C-16); 174.06 (с, C-17); 40.63 (с, C-18); 39.11(т, C-19, C-25, C-26); 27.86 (д, C-20, C-22, C-24); 36.25 (т, C-21, C-23, C-27). МС: найдено 443.2481 (M^+ , $(\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{O}_3\text{NS})^+$; расч. 443.2489). $[\alpha]_D^{25.0} = +19.3$ (с 0.11, EtOH).

Получение хлорангидридов нафталиновых кислот

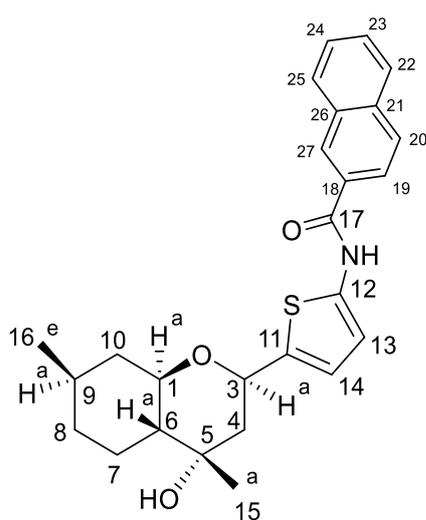
Хлорангидрид нафталин-1-карбоновой кислоты. Нафталин-1-карбоновая кислота (1,0 г, 5,81 ммоль) растворялась в тионилхлориде (5 мл) и кипятилась в течение 2 часов. Тионилхлорид удаляли отгонкой при пониженном давлении, остатки удалялись совместной отгонкой с бензолом (2 x 5 мл). Получили продукт (1,01 г, 98 %) в виде бурого масла.

Хлорангидрид нафталин-2-карбоновой кислоты. Нафталин-2-карбоновая кислота (1,0 г, 5,81 ммоль) растворялась в тионилхлориде (5 мл) и кипятилась в течение 2 часов. Тионилхлорид удаляли отгонкой при пониженном давлении, остатки удалялись совместной отгонкой с бензолом (2 x 5 мл). Получили продукт (0,95 г, 96 %) в виде аморфного бурого порошка.

Вследствие неустойчивости полученных хлорангидридов, они были использованы в последующих реакциях без очистки и характеристики.

Ацилирование соединения (4S)-15 хлорангидридом 2-нафталинкарбоновой кислоты. Выделили продукт (4S)-16e (38 %).

N-(5-((2*R*,4*S*,4*aR*,7*R*,4*aR*)-4-гидрокси-4,7-диметиллоктагидро-2*H*-хромен-2-ил)тиофен-2-ил)-2-нафтамид, (4*S*)-16e

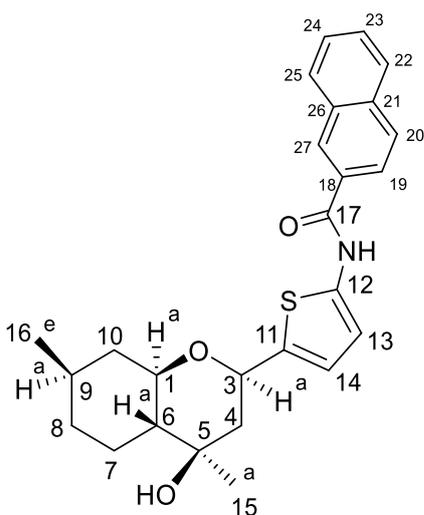


Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 0.84-0.94 (м, 1H, H_a-8), 0.89 (д, 1H, J(16,9) = 6.6, Me-16), 0.97-1.05 (м, 1H, H_a-10), 1.09-1.19 (м, 2H, H_a-6, H_a-7), 1.20 (с, 3H, Me-15), 1.39-1.49 (м, 1H, H_a-9), 1.70 (дм, 1H, $^2\text{J} = 12.9$, H_e-8), 1.76-1.81 (м, 1H, H_e-7), 1.83 (дд, 1H, $^2\text{J} = 13.6$, J(4_a,3_a) = 11.0, H_a-4), 1.87 (дд, 1H, $^2\text{J} = 13.6$, J(4_e,3_a) = 3.0, H_e-4), 1.95 (дм, 1H, $^2\text{J} = 12.3$, H_e-10), 3.53-3.59 (м, 1H, H_a-1), 4.95 (дд, 1H, J(3_a,4_a) = 11.0, J(3_a,4_e) = 3.0, H_a-3), 6.65 (д, 1H, J(13,14) = 3.8, H-13), 6.71 (д, 1H, J(14,13) = 3.8, H-14), 7.44-7.48 (м, 1H, H-24), 7.49-7.53 (м, 1H, H-23), 7.77-7.82 (м, 3H, H-20, H-22, H-25), 7.85 (дд, 1H,

J(19,20) = 8.5, J(19,27) = 1.7, H-19), 8.31 (шс, 1H, H-27), 9.09 (шс, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 75.65 (д, C-1), 70.73 (д, C-3), 47.50 (т, C-4), 69.33 (с, C-5), 49.14 (д, C-6), 22.40 (т, C-7), 34.28 (т, C-8), 31.16 (д, C-9), 41.07 (т, C-10), 138.19 (с, C-11), 138.34 (с, C-12), 112.03 (д, C-13), 120.86 (д, C-14), 28.06 (к, C-15), 22.10 (к, C-16), 163.92 (с, C-17), 130.29 (с, C-18), 123.41 (д, C-19), 128.49 (д, C-20), 134.73 (с, C-21), 127.60 (д, C-22), 127.77 (д, C-23), 126.72 (д, C-24), 128.88 (д, C-25), 132.37 (с, C-26), 127.80 (д, C-27). МС: найдено: 435.1860 (M⁺, (C₂₆H₂₉O₃N³²S)); расч. 435.1863. $[\alpha]_D^{27.1} = +7.51$ (с 0.21, EtOH).

Ацилирование соединения (4R)-15 хлорангидридом 2-нафталинкарбоновой кислоты.
Выделили продукт (4R)-16e (43 %).

N-(5-((2R,4R,4aR,7R,4aR)-4-гидрокси-4,7-диметилоктагидро-2H-хромен-2-ил)тиофен-2-ил)-2-нафтамид, (4R)-16e



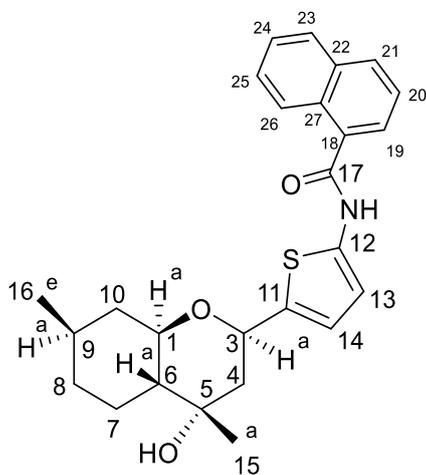
Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 0.81-0.90 (м, 1H, H_a-8), 0.88 (д, 3H, J(16,9) = 6.6, Me-16), 0.93-1.02 (м, 1H, H_a-7), 1.03 (ддд, 1H, J(10_a,10_e) = J(10_a,9_a) = 12.2, J(10_a,1_a) = 11.0, H_a-10), 1.20 (с, 3H, Me-15), 1.20-1.26 (м, 1H, H_a-6), 1.34-1.44 (м, 1H, H_a-9), 1.67 (дм, 1H, $^2\text{J} = 13.0$, H_e-8), 1.85 (дд, 1H, $^2\text{J} = 12.7$, J(4_a,3_a) = 11.7, H_a-4), 1.88-1.96 (м, 2H, H_e-7, H_e-10), 1.95 (дд, 1H, $^2\text{J} = 12.7$, J(4_e,3_a) = 2.1, H_e-4), 3.17-3.23 (м, 1H, H_a-1), 4.56 (дд, 1H, J(3_a,4_a) = 11.7, J(3_a,4_e) = 2.1, H_a-3), 6.68 (д, 1H, $^2\text{J} = 3.9$, H-13), 6.69 (д, 1H, $^2\text{J} = 3.9$, H-14), 7.42 (ддд, 1H, J(24,25) = 8.2, J(24,23) = 7.0, J(24,22) = 1.2, H-24), 7.48 (ддд, 1H, J(23,22) = 8.2, J(23,24) = 7.0, J(23,25) = 1.2, H-23), 7.73-7.77 (м, 3H, H-20, H-22, H-25), 7.85 (дд, 1H, J(19,20) = 8.5, J(19,27) = 1.8, H-19), 8.30 (уш.д, 1H, J(27,19) = 1.8, H-27), 9.42 (с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 77.46 (д, C-1), 72.50 (д, C-3), 49.39 (т, C-4), 70.64 (с, C-5),

51.71 (д, C-6), 22.90 (т, C-7), 34.16 (т, C-8), 31.30 (д, C-9), 41.20 (т, C-10), 137.35 (с, C-11), 138.56 (с, C-12), 112.19 (д, C-13), 120.84 (д, C-14), 20.95 (к, C-15), 22.03 (к, C-16), 164.12 (с, C-17), 130.21 (с, C-18), 123.48 (д, C-19), 128.41 (д, C-20), 134.68 (с, C-21), 127.55 (д, C-22), 127.76 (д, C-23), 126.66 (д, C-24), 128.87 (д, C-25), 132.31 (с, C-26), 127.86 (д, C-27). МС: найдено: 435.1866 (M^+ , $(C_{26}H_{29}O_3N^{32}S)$); расч. 435.1863. $[\alpha]_D^{27.1} = -1.21$ (с 1.32, EtOH).

Ацилирование соединения (4S)-15 хлорангидридом 1-нафталинкарбоновой кислоты.
Выделили продукт (4S)-16f (36 %).

N-(5-((2R,4S,4aR,7R,4aR)-4-гидрокси-4,7-диметилноктагидро-2H-хромен-2-ил)тиофен-2-ил)-1-нафтамид, (4S)-16f

Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$): 0.72-0.80 (м, 1H, H_a-8), 0.82 (д, 3H, J(16,9) = 6.6, Me-16), 0.81-0.92 (м, 2H, H_a-6, H_a-10), 1.00-1.08 (м, 1H, H_a-7), 1.13 (с, 3H, Me-15), 1.27-1.37 (м, 1H, H_a-9), 1.61

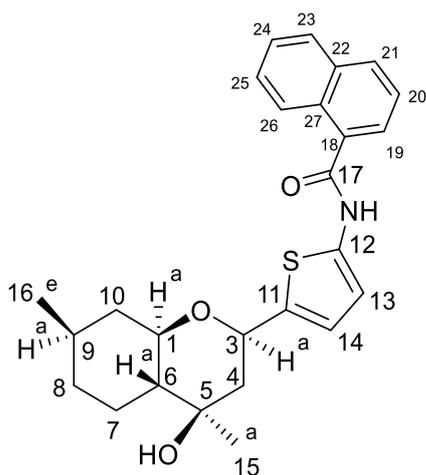


(дм, 1H, $^2J = 12.7$, H_e-8), 1.69 (дм, 1H, $^2J = 13.0$, другие $J < 3.5$, H_e-7), 1.77 (дд, 1H, $^2J = 13.3$, J(4_a,3_a) = 11.6, H_a-4), 1.80-1.86 (м, 2H, H_e-4, H_e-10), 3.39-3.45 (м, 1H, H_a-1), 4.88 (дд, 1H, J(3_a,4_a) = 11.6, J(3_a,4_e) = 2.5, H_a-3), 6.51 (д, 1H, J(13,14) = 3.8, H-13), 6.65 (д, 1H, J(14,13) = 3.8, H-14), 7.27 (дд, 1H, J(20,21) = 8.2, J(20,19) = 7.0, H-20), 7.40-7.46 (м, 2H, H-24, H-25), 7.48 (д, 1H, J(19,20) = 7.0, H-19), 7.75-7.78 (м, 1H, H-23), 7.79 (д, 1H, J(21,20) = 8.2, H-21), 8.17-8.21 (м, 1H, H-26), 9.18 (ш.с, 1H, NH).

Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$): 75.58 (д, C-1), 70.71 (д, C-3), 47.20 (т, C-4), 69.24 (с, C-5), 48.90 (д, C-6), 22.26 (т, C-7), 34.09 (т, C-8), 31.02 (д, C-9), 40.87 (т, C-10), 137.60 (с, C-11), 138.14 (с, C-12), 112.04 (д, C-13), 121.18 (д, C-14), 27.90 (к, C-15), 21.99 (к, C-16), 165.66 (с, C-17), 132.59 (с, C-18), 125.30 (д, C-19), 124.41 (д, C-20), 130.86 (с, C-21), 133.36 (д, C-22), 128.08 (д, C-23), 126.32 (д, C-24), 127.09 (д, C-25), 125.19 (с, C-26), 129.94 (д, C-27). МС: найдено: 435.1862 (M^+ , $(C_{26}H_{29}O_3N^{32}S)$); расч. 435.1863. $[\alpha]_D^{27.1} = +7.78$ (с 0.9, EtOH).

Ацилирование соединения (4R)-15 хлорангидридом 1-нафталинкарбоновой кислоты.
Выделили продукт (4R)-16f (59 %).

N-(5-((2R,4R,4aR,7R,4aR)-4-гидрокси-4,7-диметилноктагидро-2H-хромен-2-ил)тиофен-2-ил)-1-нафтамид, (4R)-16f



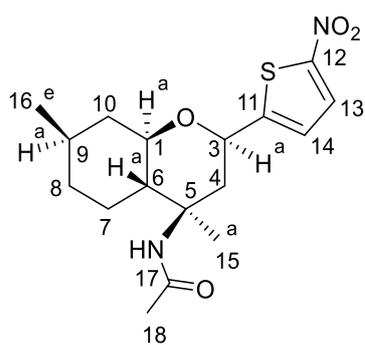
Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 0.73-0.81 (м, 1H, H_a-8), 0.85 (д, 3H, J(16,9) = 6.6, Me-16), 0.87-0.98 (м, 2H, H_a-7, H_a-10), 1.04-1.10 (м, 1H, H_a-6), 1.15 (с, 3H, Me-15), 1.29-1.39 (м, 1H, H_a-9), 1.63 (дм, 1H, ^2J = 12.8, H_e-8), 1.79 (дд, 1H, ^2J = 12.7, J(4_a,3_a) = 11.7, H_a-4), 1.82 (дм, 1H, ^2J = 13.0, H_e-7), 1.88 (дм, 1H, ^2J = 12.2, H_e-10), 1.92 (дд, 1H, ^2J = 12.7, J(4_e,3_a) = 2.1, H_e-4), 3.08-3.14 (м, 1H, H_a-1), 4.52 (ш.д, 1H, J(3_a,4_a) = 11.7, H_a-3), 6.54 (д, 1H, J(13,14) = 3.8, H-13), 6.66 (д, 1H, J(14,13) = 3.8, H-14), 7.28 (дд, 1H, J(20,21) = 8.3, J(20,19) = 7.0, H-20), 7.40-7.47 (м, 2H, H-24, H-25), 7.50

(д, 1H, J(19,20) = 7.0, H-19), 7.77 (ш.д, 1H, J(23,24) = 7.7, H-23), 7.80 (д, 1H, J(21,20) = 8.3, H-21), 8.19 (д, 1H, J(26,25) = 8.0, H-26), 9.22 (ш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 77.42 (д, C-1), 72.51 (д, C-3), 49.29 (т, C-4), 70.58 (с, C-5), 51.59 (д, C-6), 22.81 (т, C-7), 34.06 (т, C-8), 31.24 (д, C-9), 41.14 (т, C-10), 137.00 (с, C-11), 138.35 (с, C-12), 111.98 (д, C-13), 120.93 (д, C-14), 20.85 (к, C-15), 21.98 (к, C-16), 165.64 (с, C-17), 132.51 (с, C-18), 125.35 (д, C-19), 124.42 (д, C-20), 130.97 (с, C-21), 133.38 (д, C-22), 128.13 (д, C-23), 126.37 (д, C-24), 127.15 (д, C-25), 125.16 (с, C-26), 129.95 (д, C-27). МС: найдено: 435.1858 (M^+ , ($\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{O}_3\text{N}^{32}\text{S}$); расч. 435.1863. $[\alpha]_D^{24.5} = -1.35$ (с 0.35, EtOH).

Взаимодействие (-)-изопулегола **1 с 5-нитротиофен-2-карбальдегидом **13** и ацетонитрилом**

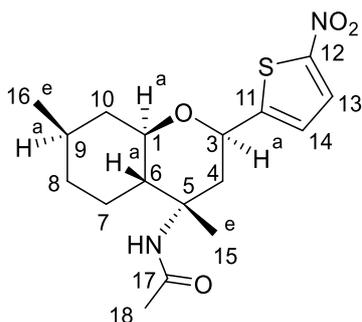
К 1 г (6.5 ммоль) (-)-изопулегола **1** растворенного в 50 мл ацетонитрила при перемешивании и охлаждении до 0 °С добавили 1 г (6.5 ммоль) 5-нитротиофен-2-карбальдегида **7**. После этого добавляли по каплям 5 мл концентрированной серной кислоты. Перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. После этого нейтрализовали кислоту водным раствором NaHCO_3 и экстрагировали продукты EtOAc , промывали органическую фазу насыщенным раствором NaCl (2 x 10 мл), сушили над прокаленным Na_2SO_4 . Полученную смесь делили на колонке с 40 г силикагеля, элюент – раствор, содержащий от 0 до 100 % этилацетата в гексане, затем ацетон. Выделили 1.97 г соединения **8** (4R:4S = 3:1) с выходом 90 %.

N-((2R,4R,4aS,7R,4aR)-4,7-диметил-2-(5-нитротиофен-2-ил)октагидро-2H-хромен-4-ил)ацетамид, (4R)-**17**



Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 0.92 (д, $J(16, 9_a) = 6.5$, 3H, H-16); 0.95-1.17 (м, 3H, H_a -10, H_a -6, H_a -7); 1.42 (с, 3H, H-15); 1.39-1.49 (м, 1H, H_a -9); 1.68-1.78 (м, 3H, H_a -8, H_e -8, H_e -7); 1.90 (с, 3H, H-18); 1.96-2.02 (м, 1H, H_e -4); 2.13-2.19 (м, $J(10_e, 10_a) = 12.1$, 1H, H_e -10); 2.56 (дд, $J_1 = 13$, $J_2 = 2,3$, 1H, H_a -4); 3.42 (ддд, $J(1_a, 10_a) = 11.2$, $J(1_a, 6_a) = 9.7$, $J(1_a, 10_e) = 4.2$, 1H, H_a -1); 4.70 (ддд, $J(3_a, 4_a) = 11.6$, $J(3_a, 4_e) = 2.4$, $J(3_a, 14) = 1.0$, 1H, H_a -3); 6.82 (дд, $J(14, 13) = 4.2$, $J(14, 3_a) = 1.0$, 1H, H-14); 7.73 (д, $J(13, 14) = 4.2$, 1H, H-13). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 76.92 (д, C-1); 71.44 (д, C-3); 44.69 (т, C-4); 60.24 (с, C-5); 54.38 (д, C-6); 23.25 (т, C-7); 34.05 (т, C-8); 31.13 (д, C-9); 41.05 (т, C-10); 155.56 (с, C-11); 150.53 (с, C-12); 128.18 (д, C-13); 121.75 (д, C-14); 20.89 (кв, C-15); 18.48 (кв, C-16); 169.63 (с, C-17); 24.41 (кв, C-18). MS: найдено 352.1445 (M^+ , $(\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{N}_2\text{S})^+$; расч. 352.1451).

N-((2*R*,4*S*,4*aS*,7*R*,4*aR*)-4,7-диметил-2-(5-нитрофен-2-ил)октагидро-2*H*-хромен-4-ил)ацетамид, (4*S*)-**17**



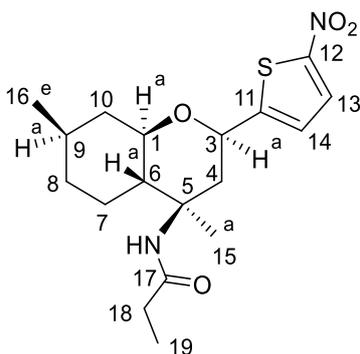
Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 3.32 (дд, $J_1 = 13$, $J_2 = 2,3$, 1H, H_a -4); 3.46 (ддд, $J(1_a, 10_a) = 11.2$, $J(1_a, 6_a) = 9.7$, $J(1_a, 10_e) = 4.2$, 1H, H_a -1); 4.75 (дд, $J(3_a, 4_a) = 11.6$, $J(3_a, 4_e) = 2.4$, 1H, H_a -3); 7.74 (д, $J(13, 14) = 4.2$, 1H, H-13). Все остальные сигналы перекрываются с сигналами протонов основного диастереомера.

Общая процедура трехкомпонентной реакции – взаимодействие (-)-изопулегола, 5-нитрофен-2-карбальдегида и соответствующего нитрила при $-20\text{ }^\circ\text{C}$ в безводном CH_2Cl_2

К 100 мг (0.65 ммоль) (-)-изопулегола **1** растворенного в 30 мл безводного CH_2Cl_2 при перемешивании и охлаждении до $-20\text{ }^\circ\text{C}$ добавили 100 мг (0.65 ммоль) 5-нитрофен-2-карбальдегида **13** и 10-ти кратный избыток (6.5 ммоль) соответствующего нитрила. После этого добавляли по каплям 1 мл концентрированной серной кислоты. Перемешивали в течение 2 часов при охлаждении. После этого нейтрализовали кислоту водным раствором NaHCO_3 и экстрагировали продукты EtOAc , промывали органическую фазу насыщенным раствором NaCl (2 x 10 мл), сушили над прокаленным Na_2SO_4 . Полученную смесь делили на колонке с 6 г силикагеля, элюент – раствор, содержащий от 0 до 100 % этилацетата в гексане, затем ацетон.

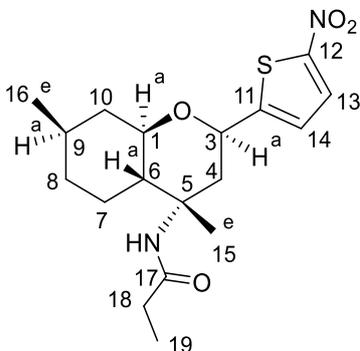
Взаимодействие (-)-изопулегола **1, 5-нитрофен-2-карбальдегида **13** и пропиленитрила.** Выделили продукт **17b** (31%) в виде смеси диастереомеров 4*R*:4*S* = 2:1.

N-((2*R*,4*R*,4*aS*,7*R*,4*aR*)-4,7-диметил-2-(5-нитротиофен-2-ил)октагидро-2*H*-хромен-4-ил)пропиламид, (4*R*)-**17b**



Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 0.91 (д, $J(16, 9_a) = 6.5$, 3H, H-16); 0.92-1.13 (м, 3H, H_a-10, H_a-6, H_a-7); 1.06 (т, $J(19, 18) = 7.8$, 3H, H-19); 1.41 (с, 3H, H-15); 1.39-1.49 (м, 1H, H_a-9); 1.65-1.76 (м, 3H, H_a-8, H_e-8, H_e-7); 1.95-1.99 (м, 1H, H_e-4); 2.10 (кв, $J(18, 19) = 7.5$, 2H, H-18); 2.13-2.19 (м, $J(10_e, 10_a) = 12.1$, 1H, H_e-10); 2.53 (дд, $J_1 = 13$, $J_2 = 2,3$, 1H, H_a-4); 3.41 (ддд, $J(1_a, 10_a) = 11.2$, $J(1_a, 6_a) = 9.7$, $J(1_a, 10_e) = 4.2$, 1H, H_a-1); 4.70 (ддд, $J(3_a, 4_a) = 11.6$, $J(3_a, 4_e) = 2.4$, $J(3_a, 14) = 1.0$, 1H, H_a-3); 6.80 (дд, $J(14, 13) = 4.2$, $J(14, 3_a) = 1.0$, 1H, H-14); 7.72 (д, $J(13, 14) = 4.2$, 1H, H-13). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 76.14 (д, C-1); 71.36 (д, C-3); 44.81 (т, C-4); 60.23 (с, C-5); 54.23 (д, C-6); 23.22 (т, C-7); 34.01 (т, C-8); 31.09 (д, C-9); 41.08 (т, C-10); 155.05 (с, C-11); 150.34 (с, C-12); 128.10 (д, C-13); 121.77 (д, C-14); 21.84 (кв, C-15); 18.59 (кв, C-16); 173.13 (с, C-17); 34.01 (т, C-18). 9.66 (кв, C-19). МС: найдено 366.1603 (M^+ , ($\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{N}_2\text{S}$)⁺; расч. 366.1608).

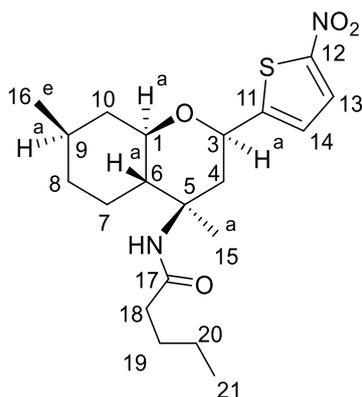
N-((2*R*,4*S*,4*aS*,7*R*,4*aR*)-4,7-диметил-2-(5-нитротиофен-2-ил)октагидро-2*H*-хромен-4-ил)пропиламид, (4*S*)-**17b**



Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 1.11 (т, $J(19, 18) = 7.8$, 3H, H-19); 2.20 (кв, $J(17, 18) = 7.5$, 2H, H-18); 3.30 (дд, $J_1 = 13$, $J_2 = 2.3$, 1H, H_a-4); 3.45 (ддд, $J(1_a, 10_a) = 11.2$, $J(1_a, 6_a) = 9.7$, $J(1_a, 10_e) = 4.2$, 1H, H_a-1); 4.72 (дд, $J(3_a, 4_a) = 11.6$, $J(3_a, 4_e) = 2.4$, 1H, H_a-3); 6.80 (дд, $J(14, 13) = 4.2$, $J(14, 3_a) = 1.0$, 1H, H-14); 7.74 (д, $J(13, 14) = 4.2$, 1H, H-13). Все остальные сигналы перекрываются с сигналами протонов основного диастереомера.

Взаимодействие (-)-изопулегола 1, 5-нитротиофен-2-карбальдегида 13 и валеронитрила. Выделили продукт **17c** (20 %) в виде смеси диастереомеров 4*R*:4*S* = 7:1.

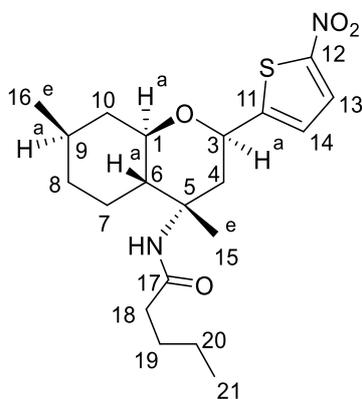
N-((2*R*,4*R*,4*aS*,7*R*,4*aR*)-4,7-диметил-2-(5-нитротиофен-2-ил)октагидро-2*H*-хромен-4-ил)пентиламид, (4*R*)-**17c**



Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 0.88 (т, $J(21,20) = 7,6$, 3H, H-21); 0.93 (д, $J(16, 9_a) = 6,5$, 3H, H-16); 0.91-1.13 (м, 3H, H_a-10, H_a-6, H_a-7); 1.25-1.34 (м, 2H, H-20); 1.41 (с, 3H, H-15); 1.39-1.49 (м, 1H, H_a-9); 1.50-1.58 (м, 2H, H-19); 1.66-1.76 (м, 3H, H_a-8, H_e-8, H_e-7); 1.95-1.99 (м, 1H, H_e-4); 2,05-2,10 (м, 2H, H-18); 2.13-2.19 (м, $J(10_e, 10_a) = 12,1$, 1H, H_e-10); 2,57 (дд, $J_1 = 13$, $J_2 = 2,3$, 1H, H_a-4); 3.42 (ддд, $J(1_a, 10_a) = 11,2$, $J(1_a, 6_a) = 9,7$, $J(1_a, 10_e) = 4,2$, 1H, H_a-1); 4.71 (ддд, $J(3_a, 4_a) = 11,6$, $J(3_a, 4_e) = 2,4$, $J(3_a, 14) = 1,0$, 1H, H_a-3); 6.80 (дд, $J(14, 13) = 4,2$, $J(14, 3_a) = 1,0$, 1H, H-14); 7.73 (д, $J(13, 14) = 4,2$, 1H, H-13).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 76.35 (д, C-1); 71.56 (д, C-3); 45.03 (т, C-4); 54.33 (д, C-6); 23.32 (т, C-7); 34.09 (т, C-8); 31.23 (д, C-9); 41.06 (т, C-10); 155.01 (с, C-11); 150.60 (с, C-12); 128.18 (д, C-13); 121.79 (д, C-14); 21.88 (кв, C-15); 18.59 (кв, C-16); 172.58 (с, C-17); 37.31 (т, C-18). 27.70 (т, C-19); 23.40 (т, C-20); 13.74 (кв, C-21). МС: найдено 394.1920 (M^+ , $(\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{N}_2\text{S})^+$; расч. 394.1921).

N-((2*R*,4*S*,4*aS*,7*R*,4*aR*)-4,7-диметил-2-(5-нитрофен-2-ил)октагидро-2*H*-хромен-4-ил)пентиламид, (4*S*)-**17c**

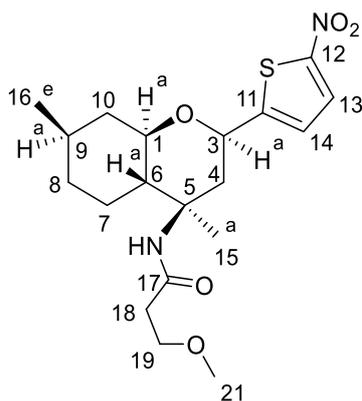


Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 3,30 (дд, $J_1 = 13$, $J_2 = 2,3$, 1H, H_a-4); 4.74 (м, 1H, H_a-3); 6.80 (дд, $J(14, 13) = 4,2$, $J(14, 3_a) = 1,0$, 1H, H-14); 7.73 (д, $J(13, 14) = 4,2$, 1H, H-13). Все остальные сигналы перекрываются с сигналами протонов основного диастереомера.

Взаимодействие (-)-изопулегола 1, 5-нитрофен-2-карбальдегида 13 и 3-метоксипропилнитрила. Выделили продукт **17d** (50 %) в виде смеси диастереомеров 4*R*:4*S* = 3:2.

N-((2*R*,4*R*,4*aS*,7*R*,4*aR*)-4,7-диметил-2-(5-нитрофен-2-ил)октагидро-2*H*-хромен-4-ил)-3-метоксипропиламид, (4*R*)-**17d**

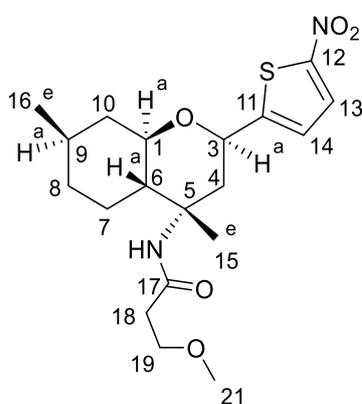
Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 0.87 (д, $J(16, 9_a) = 6,5$, 3H, H-16); 0.92-1.13 (м, 3H, H_a-10, H_a-6, H_a-7); 1.37 (с, 3H, H-15); 1.39-1.49 (м, 1H, H_a-9); 1.65-1.76 (м, 3H, H_a-8, H_e-8, H_e-7); 1.91-1.97 (м, 1H, H_e-4); 2.31 (м, 2H, H-18); 2.13-2.19 (м, $J(10_e, 10_a) = 12,1$, 1H, H_e-10); 2.53 (дд, $J_1 = 13$, $J_2 =$



2.3, 1H, H_a-4); 3.28 (с, 3H, H-21); 3.35-3.43 (м, 1H, H_a-1); 3.52 (м, 2H, H-19); 4.67 (д, J(3_a, 4_a) = 11.6, 1H, H_a-3); 6.78 (д, J(14, 13) = 4.2, 1H, H-14); 7.69 (д, J(13, 14) = 4.2, 1H, H-13). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃): 76.03 (д, C-1); 71.37 (д, C-3); 44.65 (т, C-4); 60.09 (кв, C-5); 53.91 (д, C-6); 23.09 (т, C-7); 33.97 (т, C-8); 31.00 (д, C-9); 40.86 (т, C-10); 155.20 (с, C-11); 150.40 (с, C-12); 128.18 (д, C-13); 121.19 (д, C-14); 21.76 (кв, C-15); 18.27 (кв, C-16); 170.90 (с, C-17); 37.64 (т, C-18). 68.50 (т, C-19); 58.44 (кв, C-21).

МС: найдено 396.1716 (M⁺, (C₁₉H₂₈O₅N₂S)⁺; расч. 396.1713).

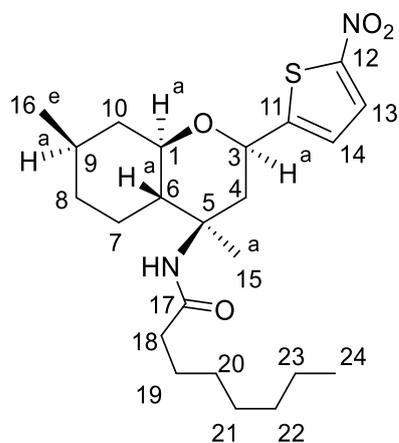
N-((2*R*,4*S*,4*aS*,7*R*,4*aR*)-4,7-диметил-2-(5-нитрофен-2-ил)октагидро-2*H*-хромен-4-ил)-3-метоксипропиламид, (4*S*)-**17d**



Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃): 0.89 (д, J(16, 9_a) = 6.5, 3H, H-16); 2.41 (м, 2H, H-18); 3.21 (дд, J₁ = 13, J₂ = 2.3, 1H, H_a-4); 3.34 (с, 3H, H-21); 4.70 (д, J(3_a, 4_a) = 11.6, 1H, H_a-3); 6.79 (д, J(14, 13) = 4.2, 1H, H-14); 7.70 (д, J(13, 14) = 4.2, 1H, H-13). Все остальные сигналы перекрываются с сигналами протонов основного диастереомера.

Взаимодействие (-)-изопулегола 1, 5-нитрофен-2-карбальдегида 13 и октаннитрила. Выделили продукт **17e** (23 %) в виде смеси диастереомеров 4*R*:4*S* = 10:1.

N-((2*R*,4*R*,4*aS*,7*R*,4*aR*)-4,7-диметил-2-(5-нитрофуран-2-ил)октагидро-2*H*-хромен-4-ил)октиламид, (4*R*)-**17e**

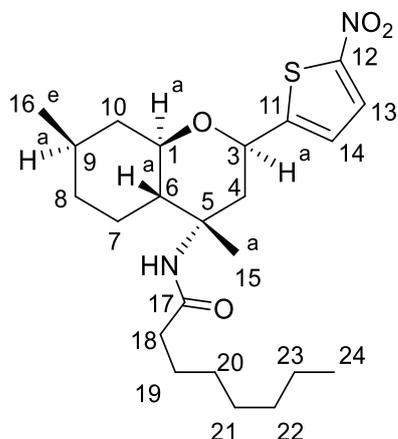


Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃): 0.84 (т, J(24,23) = 7.6, 3H, H-24); 0.93 (д, J(16, 9_a) = 6.5, 3H, H-16); 0.92-1.16 (м, 3H, H_a-10, H_a-6, H_a-7); 1.20-1.27 (м, 10H, H-19, H-20, H-21, H-22, H-23); 1.43 (с, 3H, H-15); 1.43-1.50 (м, 1H, H_a-9); 1.52-1.58 (м, 2H, H-19); 1.66-1.74 (м, 2H, H_a-8, H_e-8); 1.81-1.86 (м, 1H, H_e-7); 1.97-2.01 (м, 1H, H_e-4); 2.07 (т, J = 7.5, 2H, H-18); 2.56-2.60 (м, 1H, H_a-4); 3.43 (ддд, J(1_a, 10_a) = 11.2, J(1_a, 6_a) = 9.7, J(1_a, 10_e) = 4.2, 1H, H_a-1); 4.69-4.73 (м, 1H, H_a-3); 6.82 (д, J = 3.7, 1H, H-14); 7.74 (д, J = 3.7, 1H, H-13). Спектр ЯМР ¹³C

(CDCl₃): 76.21 (д, C-1); 71.52 (д, C-3); 41.07 (т, C-4); 47.38 (д, C-6); 23.30 (т, C-7); 34.05 (т, C-8); 31.12 (д, C-9); 41.07 (т, C-10); 172.66 (с, C-11); 155.00 (с, C-12); 128.26 (д, C-13); 121.79

(д, С-14); 21.90 (кв, С-15); 18.57 (кв, С-16); 37.59 (т, С-18). 31.54 (т, С-19); 29.02 (т, С-20); 28.86 (т, С-21); 25.61 (т, С-22); 23.30 (т, С-23); 13.92 (кв, С-24). МС: найдено 436.2394 (M^+ , $(C_{20}H_{30}O_4N_2S)^+$); расч. 436.2390).

N-((2*R*,4*S*,4*aS*,7*R*,4*aR*)-4,7-диметил-2-(5-нитрофуран-2-ил)октагидро-2*H*-хромен-4-



ил)октиламид, (4*S*)-**17e**

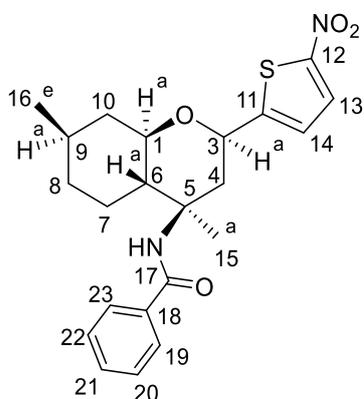
Минорный диастереомер (4*S*)-**17e** не выделен в достаточном количестве для записи ЯМР.

Взаимодействие (-)-изопулегола **1**, 5-нитрогитофен-2-карбальдегида **13** и бензонитрила.

Выделили продукт (4*R*)-**17f** (7 %) и (4*S*)-**17f** (18 %).

N-((2*R*,4*R*,4*aS*,7*R*,4*aR*)-4,7-диметил-2-(5-нитрогитофен-2-ил)октагидро-2*H*-хромен-

4-ил)бензамид, (4*R*)-**17f**

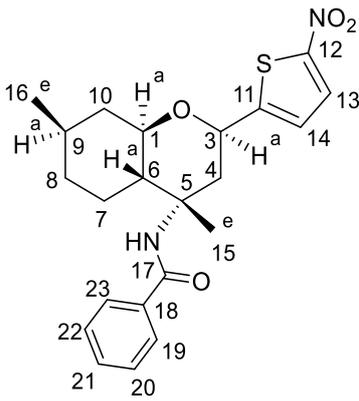


Спектр ЯМР ¹H (CDCl₃): 0.95 (д, J(16, 9_a) = 6.5, 3H, H-16); 0.95-1.25 (м, 3H, H_a-10, H_a-6, H_a-7); 1.57 (с, 3H, H-15); 1.43-1.55 (м, 1H, H_a-9); 1.68-1.88 (м, 3H, H_a-8, H_e-8, H_e-7); 1.99-2.07 (м, 1H, H_e-4); 2.26-2.34 (м, J(10_e, 10_a) = 12.1, 1H, H_e-10); 2.72 (дд, J₁ = 13, J₂ = 2.3, 1H, H_a-4); 3.50 (ддд, J(1_a, 10_a) = 11.2, J(1_a, 6_a) = 9.7, J(1_a, 10_e) = 4.2, 1H, H_a-1); 4.78 (д, J(3_a, 4_a) = 11.6, 1H, H_a-3); 6.85 (д, J(14, 13) = 4.2, 1H, H-14); 7.36-7.49 (м, 3H, H-22, H-21, H-20); 7.64-7.69 (м, 2H, H-19, H-23); 7.75 (д, J(13, 14) = 4.2, 1H,

H-13). Спектр ЯМР ¹³C (CDCl₃): 75.38 (д, С-1); 71.14 (д, С-3); 41.85 (т, С-4); 60.12 (кв, С-5); 53.67 (д, С-6); 22.93 (т, С-7); 34.08 (т, С-8); 31.16 (д, С-9); 40.99 (т, С-10); 155.17 (с, С-11); 150.53 (с, С-12); 131.58 (д, С-13); 121.79 (д, С-14); 21.84 (кв, С-15); 14.06 (кв, С-16); 167.40 (с, С-17); 135.64 (с, С-18). 126.49 (д, С-19, 23); 128.64 (д, С-20, 22); 128.29 (д, С-21). МС: найдено 414.1605 (M^+ , $(C_{22}H_{26}O_4N_2S)^+$); расч. 414.1608).

N-((2*R*,4*S*,4*aS*,7*R*,4*aR*)-4,7-диметил-2-(5-нитрогитофен-2-ил)октагидро-2*H*-хромен-

4-ил)бензамид, (4*S*)-**17f**

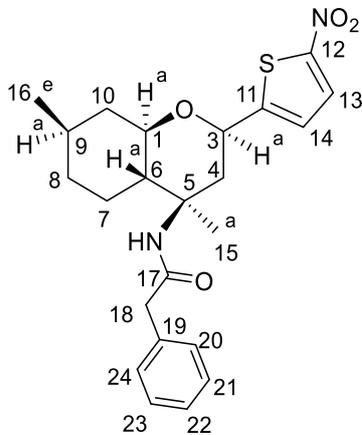


Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 0.97 (д, $J(16, 9_a) = 6.5$, 3H, H-16); 1.00-1.25 (м, 3H, H_a-10, H_a-6, H_a-7); 1.54 (с, 3H, H-15); 1.43-1.55 (м, 1H, H_a-9); 1.68-1.88 (м, 3H, H_a-8, H_e-8, H_e-7); 2.03-2.10 (м, 1H, H_e-4); 2.26-2.34 (м, $J(10_e, 10_a) = 12.1$, 1H, H_e-10); 3.48 (дд, $J_1 = 13$, $J_2 = 2.3$, 1H, H_a-4); 3.57 (ддд, $J(1_a, 10_a) = 11.2$, $J(1_a, 6_a) = 9.7$, $J(1_a, 10_e) = 4.2$, 1H, H_a-1); 4.82 (д, $J(3_a, 4_a) = 11.6$, 1H, H_a-3); 6.83 (д, $J(14, 13) = 4.2$, 1H, H-14); 7.41-7.53 (м, 3H, H-22, H-21, H-20); 7.69-7.73 (м, 2H, H-19, H-23); 7.74 (д, $J(13, 14) = 4.2$, 1H, H-13).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 75.38 (д, C-1); 71.14 (д, C-3); 41.85 (т, C-4); 60.12 (кв, C-5); 53.67 (д, C-6); 22.93 (т, C-7); 34.08 (т, C-8); 31.16 (д, C-9); 40.99 (т, C-10); 155.17 (с, C-11); 150.53 (с, C-12); 131.58 (д, C-13); 121.79 (д, C-14); 21.84 (кв, C-15); 14.06 (кв, C-16); 167.40 (с, C-17); 135.64 (с, C-18). 126.49 (д, C-19, 23); 128.64 (д, C-20, 22); 128,29 (д, C-21). МС: найдено 414.1605 (M^+ , $(\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{N}_2\text{S})^+$; расч. 414.1608).

Взаимодействие (-)-изопулегола 1, 5-нитротиофен-2-карбальдегида 13 и бензилцианида. Выделили продукт (4*R*)-17g (10 %).

N-((2*R*,4*R*,4*aS*,7*R*,4*aR*)-4,7-диметил-2-(5-нитротиофен-2-ил)октагидро-2*H*-хромен-4-ил)-2-фенилацетамид, (4*R*)-17g



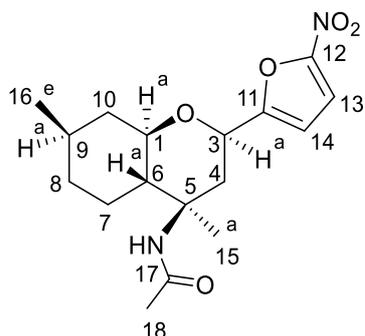
Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 0.78-0.86 (м, 1H, H_a-8); 0.90 (д, $J(16, 9_a) = 6.5$, 3H, H-16); 0.92-0.99 (м, 1H, H_a-10); 1.04-1.12 (м, 1H, H_a-6); 1.33-1.44 (м, 2H, H_a-7, H_a-9); 1.36 (с, 3H, H-15); 1.52-1.66 (м, 2H, H_e-8, H_e-7); 1.94-1.98 (м, 1H, H_e-4); 2.06-2.12 (м, 1H, H_e-10); 2.56 (дд, $J_1 = 13$, $J_2 = 2.3$, 1H, H_a-4); 3.38 (ддд, $J(1_a, 10_a) = 11.2$, $J(1_a, 6_a) = 9.7$, $J(1_a, 10_e) = 4.2$, 1H, H_a-1); 3.48 (с, 2H, H-18); 4.68 (д, $J(3_a, 4_a) = 11.6$, 1H, H_a-3); 6.81 (д, $J(14, 13) = 4.2$, 1H, H-14); 7.19-7.29 (м, 3H, H-22, H-20, H-21); 7.31-7.36 (м, 2H, H-19, H-23); 7.74 (д, $J(13, 14) = 4.2$, 1H, H-13). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 76.10 (д, C-1); 71.44 (д, C-3); 44.75 (т, C-4); 53.30 (д, C-6); 23.13 (т, C-7); 33.98 (т, C-8); 31.09 (д, C-9); 40.96 (т, C-10); 154.80 (с, C-11); 150.50 (с, C-12); 128.58 (д, C-13); 121.80 (д, C-14); 21.87 (кв, C-15); 18.29 (кв, C-16); 170.34 (с, C-17); 47.34 (т, C-18). 134.93 (с, C-19); 129.12 (д, C-20, 24); 128,96 (д, C-21,23); 127.31 (д, C-22). МС: найдено 428.1765 (M^+ , $(\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{N}_2\text{S})^+$; расч. 428.1764)

Взаимодействие (-)-изопулегола с 5-нитрофуран-2-карбальдегидом 18 и ацетонитрилом

К 100 мг (0.65 ммоль) (-)-изопулегола 1 растворенного в 5 мл ацетонитрила при перемешивании добавили 0.91 г (0.65 ммоль) 5-нитрофуран-2-карбальдегида 18. После

этого добавляли по каплям 1 мл концентрированной серной кислоты. Перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. После этого нейтрализовали кислоту водным раствором NaHCO_3 и экстрагировали продукты EtOAc , промывали органическую фазу насыщенным раствором NaCl (2 x 10 мл), сушили над прокаленным Na_2SO_4 . Полученную смесь делили на колонке с 4 г силикагеля, элюент – раствор, содержащий от 0 до 100 % этилацетата в гексане, затем ацетон. Выделили 160 мг соединения **19a** (4R:4S = 2:1) с выходом 75 %.

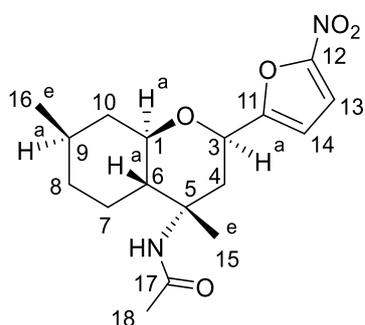
N-((2R,4R,4aS,7R,4aR)-4,7-диметил-2-(5-нитрофуран-2-ил)октагидро-2H-хромен-4-ил)ацетамид, (4R)-**19a**



Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 0.92 (д, $J(16, 9_a) = 6.5$, 3H, H-16); 0.93-0.98 (м, 1H, H_a-10); 1.06-1.13 (м, 1H, H_a-6, H_a-7); 1.39 (с, 3H, H-15); 1.41-1.50 (м, 1H, H_a-9); 1.68-1.73 (м, 2H, H_a-8, H_e-8); 1.80-1.86 (м, 1H, H_e-7); 1.92 (с, 3H, H-18); 1.95-2.00 (м, 2H, H_e-4, H_e-10); 2.43 (д, $J = 6.7$, 1H, H_a-4); 3.40 (ддд, $J(1_a, 10_a) = 11.2$, $J(1_a, 6_a) = 9.7$, $J(1_a, 10_e) = 4.2$, 1H, H_a-1); 4.59-4.62 (м, 1H, H_a-3); 6.49 (д, $J = 3.7$, 1H, H-14); 7.23 (д, $J = 3.7$, 1H, H-13).

Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 76.31 (д, C-1); 69.00 (д, C-3); 41.15 (т, C-4); 60.35 (с, C-5); 47.12 (д, C-6); 23.26 (т, C-7); 34.11 (т, C-8); 31.25 (д, C-9); 41.14 (т, C-10); 169.60 (с, C-11); 158.14 (с, C-12); 112.31 (д, C-13); 109.71 (д, C-14); 21.96 (кв, C-15); 18.83 (кв, C-16); 151.43 (с, C-17); 24.52 (кв, C-18). МС: найдено 336.1682 (M^+ , $(\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{N}_2)^+$); расч. 336.1680).

N-((2R,4S,4aS,7R,4aR)-4,7-диметил-2-(5-нитрофуран-2-ил)октагидро-2H-хромен-4-ил)ацетамид, (4S)-**19a**



Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 0.93 (д, $J(16, 9_a) = 6.5$, 3H, H-16); 1.45 (с, 3H, H-15); 1.98 (с, 3H, H-18); 3.19 (дд, $J_1 = 13$, $J_2 = 2$, 1H, H_a-4); 3.43 (ддд, $J(1_a, 10_a) = 11.2$, $J(1_a, 6_a) = 9.7$, $J(1_a, 10_e) = 4.2$, 1H, H_a-1); 4.64 (дд, $J(3_a, 4_a) = 11.6$, $J(3_a, 4_e) = 2$, 1H, H_a-3); 6.46 (д, $J = 3.7$, 1H, H-14); 7.22 (д, $J = 3.7$, 1H, H-13). Все остальные сигналы перекрываются с сигналами протонов основного диастереомера.

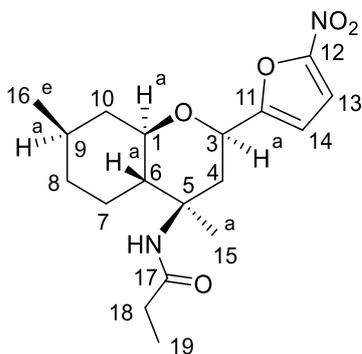
Общая процедура трехкомпонентной реакции – взаимодействие (-)-изопулегола **1**, 5-нитрофуран-2-карбальдегида **18** и соответствующего нитрила при $-20\text{ }^\circ\text{C}$

К 1 экв. (-)-изопулегола **1** при охлаждении до $-20\text{ }^\circ\text{C}$ добавили 1 экв. 5-нитрофуран-2-карбальдегида **18** и 10 экв. соответствующего нитрила. После этого добавляли по каплям 2 экв. концентрированной серной кислоты. Перемешивали в течение 2 часов при

охлаждении. После этого нейтрализовали кислоту водным раствором NaHCO_3 и экстрагировали продукты EtOAc , промывали органическую фазу насыщенным раствором NaCl (2 x 10 мл), сушили над прокаленным Na_2SO_4 . Полученную смесь делили на колонке с силикагелем, элюент – раствор, содержащий от 0 до 100 % этилацетата в гексане, затем ацетон.

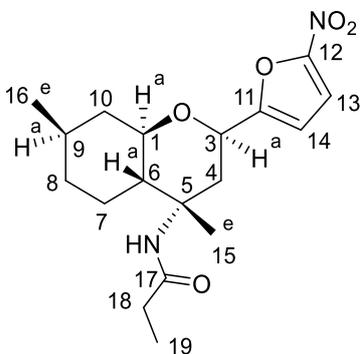
Взаимодействие (-)-изопулегола 1, 5-нитрофуран-2-карбальдегида 18 и пропилнитрила. Выделили продукт **19b** (35 %) в виде смеси диастереомеров 4R:4S = 1:1.

N-((2R,4R,4aS,7R,4aR)-4,7-диметил-2-(5-нитрофуран-2-ил)октагидро-2H-хромен-4-ил)пропиламид, (4R)-**19b**



Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 0.92 (д, $J(16, 9_a) = 6.5$, 3H, H-16); 0.92-1.13 (м, 3H, H_a -10, H_a -6, H_a -7); 1.10 (т, $J(19,18) = 7.8$, 3H, H-19); 1.40 (с, 3H, H-15); 1.41-1.50 (м, 1H, H_a -9); 1.68-1.73 (м, 3H, H_a -8, H_e -8, H_e -7); 1.95-1.99 (м, 1H, H_e -4); 2.13 (кв, $J(19, 18) = 7.5$, 2H, H-18); 2.18-2.20 (м, $J(10_e, 10_a) = 12.1$, 1H, H_e -10); 2.43 (дд, $J_1 = 13$, $J_2 = 2.3$, 1H, H_a -4); 3.40 (ддд, $J(1_a, 10_a) = 11.2$, $J(1_a, 6_a) = 9.7$, $J(1_a, 10_e) = 4.2$, 1H, H_a -1); 4.60-4.63 (м, 1H, H_a -3); 6.49 (д, $J = 3.7$, 1H, H-14); 7.23 (д, $J = 3.7$, 1H, H-13). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 76.34 (д, C-1); 69.07 (д, C-3); 41.16 (т, C-4); 60.25 (с, C-5); 47.11 (д, C-6); 23.35 (т, C-7); 34.05 (т, C-8); 31.19 (д, C-9); 40.96 (т, C-10); 173.05 (с, C-11); 158.10 (с, C-12); 112.10 (д, C-13); 109.77 (д, C-14); 21.93 (кв, C-15); 18.72 (кв, C-16); 34.02 (т, C-18). 9.71 (кв, C-19). МС: найдено 348.1676 (M^+ , $(\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{N}_2)^+$; расч. 350.1836).

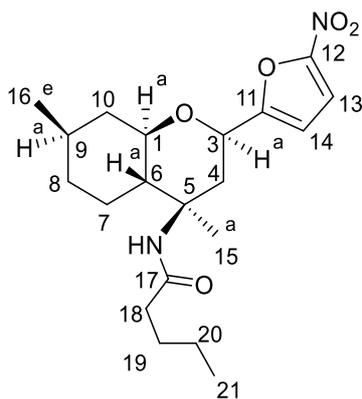
N-((2R,4S,4aS,7R,4aR)-4,7-диметил-2-(5-нитрофуран-2-ил)октагидро-2H-хромен-4-ил)пропиламид, (4S)-**19b**



Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 0.93 (д, $J(16, 9_a) = 6.5$, 3H, H-16); 1.12 (т, $J(18,17) = 7.8$, 3H, H-19); 1.45 (с, 3H, H-15); 2.20 (кв, $J(19, 18) = 7.5$, 2H, H-18); 3.19 (дд, $J_1 = 13$, $J_2 = 2.3$, 1H, H_a -4); 3.43 (ддд, $J(1_a, 10_a) = 11.2$, $J(1_a, 6_a) = 9.7$, $J(1_a, 10_e) = 4.2$, 1H, H_a -1); 6.46 (д, $J = 3.7$, 1H, H-14); 7.22 (д, $J = 3.7$, 1H, H-13). Все остальные сигналы перекрываются с сигналами протонов основного диастереомера.

Взаимодействие (-)-изопулегола 1, 5-нитрофуран-2-карбальдегида 18 и валеронитрила. Выделили продукт (4R)-**19c** (40 %).

N-((2R,4R,4aS,7R,4aR)-4,7-диметил-2-(5-нитрофуран-2-ил)октагидро-2H-хромен-4-ил)пентиламид, (4R)-**19c**

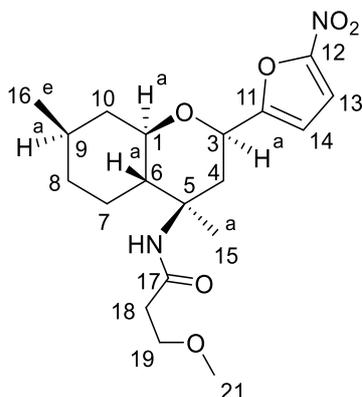


Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 0.86 (т, $J(21,20) = 7.6$, 3H, H-21); 0.89 (д, $J(16, 9_a) = 6.5$, 3H, H-16); 0.88-0.95 (м, 1H, H_a-10); 0.99-1.11 (м, 2H, H_a-6, H_a-7); 1.25-1.32 (м, 2H, H-20); 1.37 (с, 3H, H-15); 1.39-1.46 (м, 1H, H_a-9); 1.50-1.56 (м, 2H, H-19); 1.66-1.71 (м, 2H, H_a-8, H_e-8); 1.81-1.86 (м, 1H, H_e-7); 1.92-1.96 (м, 1H, H_e-4); 2.08 (т, $J = 7.5$, 2H, H-18); 2.37-2.45 (м, 2H, H_e-10, H_a-4); 3.38 (ддд, $J(1_a, 10_a) = 11.2$, $J(1_a, 6_a) = 9.7$, $J(1_a, 10_e) = 4.2$, 1H, H_a-1); 4.60 (ддд, $J(3_a, 4_a) = 11.6$, $J(3_a, 4_e) = 2.4$, $J(3_a, 14) = 1.0$, 1H, H_a-3); 6.49 (д, J

$= 3.7$, 1H, H-14); 7.23 (д, $J = 3.7$, 1H, H-13). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 76.34 (д, C-1); 69.01 (д, C-3); 41.14 (т, C-4); 46.82 (д, C-6); 23.24 (т, C-7); 34.01 (т, C-8); 31.10 (д, C-9); 40.88 (т, C-10); 172.70 (с, C-11); 158.09 (с, C-12); 112.26 (д, C-13); 109.62 (д, C-14); 21.86 (кв, C-15); 18.75 (кв, C-16); 151.55 (с, C-17); 37.31 (т, C-18). 27.67 (т, C-19); 23.40 (т, C-20); 13.67 (кв, C-21). МС: найдено 378.2143 (M^+ , $(\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{N}_2)^+$; расч. 378.2149). $[\alpha]_D^{24.8} = +17.69$ (с 0.260, EtOH).

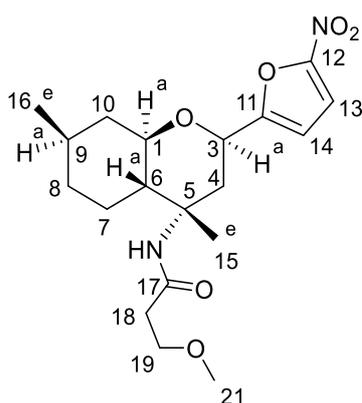
Взаимодействие (-)-изопулегола 1, 5-нитрофуран-2-карбальдегида 18 и 3-метоксипропилнитрила. Выделили продукт **19d** (40 %) в виде смеси диастереомеров 4R:4S = 1:1.

N-((2R,4R,4aS,7R,4aR)-4,7-диметил-2-(5-нитрофуран-2-ил)октагидро-2H-хромен-4-ил)-3-метоксипропиламид, (4R)-**19d**



Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 0.90 (д, $J(16, 9_a) = 6.5$, 3H, H-16); 0.91-1.13 (м, 3H, H_a-10, H_a-6, H_a-7); 1.36 (с, 3H, H-15); 1.39-1.49 (м, 1H, H_a-9); 1.58-1.72 (м, 3H, H_a-8, H_e-8, H_e-7); 1.86-1.98 (м, 1H, H_e-4); 2.34 (т, $J = 6$, 2H, H-18); 2.35-2.48 (м, 2H, H_e-10, H_a-4); 3.32 (с, 3H, H-21); 3.34-3.44 (м, 1H, H_a-1); 3.53-3.64 (м, 2H, H-19); 4.56-4.65 (м, 1H, H_a-3); 6.47 (д, $J = 3.7$, 1H, H-14); 7.18-7.21 (м, 1H, H-13). МС: найдено 380.1945 (M^+ , $(\text{C}_{19}\text{H}_{28}\text{O}_6\text{N}_2)^+$; расч. 380.1942).

N-((2R,4S,4aS,7R,4aR)-4,7-диметил-2-(5-нитрофуран-2-ил)октагидро-2H-хромен-4-ил)-3-метоксипропиламид, (4S)-**19d**

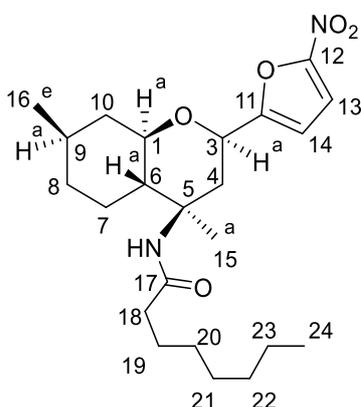


Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 0.89 (д, $J(16, 9_a) = 6.5$, 3H, H-16); 1.42 (с, 3H, H-15); 2.39-2.48 (м, 2H, H-18); 3.39 (с, 3H, H-21); 6.44 (д, $J = 3.7$, 1H, H-14); 7.18-7.21 (м, 1H, H-13). Все остальные сигналы перекрываются с сигналами протонов основного диастереомера.

Взаимодействие (-)-изопулегола 1, 5-нитрофуран-2-карбальдегида 18 и октаннитрила.

Выделили продукт **19e** (25 %) в виде смеси диастереомеров 4R:4S = 1:1.

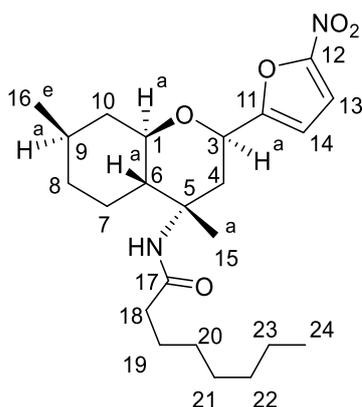
N-((2R,4R,4aS,7R,4aR)-4,7-диметил-2-(5-нитрофуран-2-ил)октагидро-2H-хромен-4-ил)октиламид, (4R)-**19e**



Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 0.83 (т, $J(24,23) = 7.6$, 3H, H-24); 0.90 (д, $J(16, 9_a) = 6.5$, 3H, H-16); 0.91-1.13 (м, 3H, H_a-10, H_a-6, H_a-7); 1.17-1.30 (м, 10H, H-19, H-20, H-21, H-22, H-23); 1.38 (с, 3H, H-15); 1.39-1.46 (м, 1H, H_a-9); 1.50-1.56 (м, 2H, H-19); 1.66-1.71 (м, 2H, H_a-8, H_e-8); 1.81-1.86 (м, 1H, H_e-7); 1.92-1.96 (м, 1H, H_e-4); 2.08 (т, $J = 7.5$, 2H, H-18); 2.36-2.48 (м, 1H, H_a-4); 3.39 (ддд, $J(1_a, 10_a) = 11.2$, $J(1_a, 6_a) = 9.7$, $J(1_a, 10_e) = 4.2$, 1H, H_a-1); 4.57-4.64 (м, 1H, H_a-3); 6.47 (д, $J = 3.7$, 1H, H-14); 7.21 (д, $J = 3.7$, 1H,

H-13). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 76.28 (д, C-1); 69.09 (д, C-3); 41.09 (т, C-4); 46.80 (д, C-6); 23.28 (т, C-7); 34.02 (т, C-8); 31.20 (д, C-9); 40.84 (т, C-10); 172.20 (с, C-11); 158.21 (с, C-12); 112.18 (д, C-13); 109.79 (д, C-14); 21.86 (кв, C-15); 18.67 (кв, C-16); 37.59 (т, C-18). 31.57 (т, C-19); 28.99 (т, C-20); 28.80 (т, C-21); 25.61 (т, C-22); 23.28 (т, C-23); 13.82 (кв, C-24). MS: найдено 420.2624 (M^+ , $(\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_5\text{N}_2)^+$; расч. 420.2619).

N-((2R,4S,4aS,7R,4aR)-4,7-диметил-2-(5-нитрофуран-2-ил)октагидро-2H-хромен-4-ил)октиламид, (4S)-**19e**

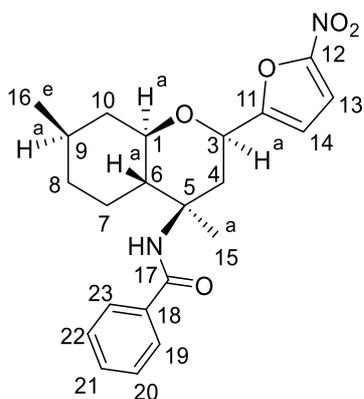


Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 1.43 (с, 3H, H-15); 2,14 (т, $J = 7.5$, 2H, H-18); 3.42 (ддд, $J_1 = 13$, $J_2 = 2.3$, 1H, H_a-4); 6.44 (д, $J(14, 13) = 4.2$, 1H, H-14); 7.20 (д, $J(13, 14) = 4.2$, 1H, H-13). Все остальные сигналы перекрываются с сигналами протонов основного диастереомера.

Взаимодействие (-)-изопулегола 1, 5-нитрофуран-2-карбальдегида 18 и бензонитрила.

Выделили продукт (4*R*)-**19f** (10 %).

N-((2*R*,4*R*,4*aS*,7*R*,4*aR*)-4,7-диметил-2-(5-нитрофуран-2-ил)октагидро-2*H*-хромен-4-ил)бензамид, (4*R*)-**19f**



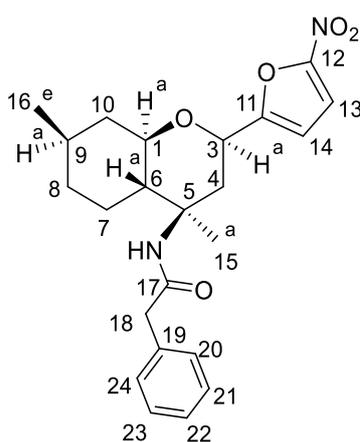
Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 0.93 (д, $J(16, 9_a) = 6.5$, 3H, H-16); 0.91-1.02 (м, 2H, H_a-10, H_a-6); 1.10-1.18 (м, 2H, H_a-7, H_e-7); 1.53 (с, 3H, H-15); 1.43-1.51 (м, 1H, H_a-9); 1.71-1.83 (м, 2H, H_a-8, H_e-8); 1.99-2.03 (м, 1H, H_e-4); 2.55-2.61 (м, 2H, H_e-10, H_a-4); 3.47 (ддд, $J(1_a, 10_a) = 11.2$, $J(1_a, 6_a) = 9.7$, $J(1_a, 10_e) = 4.2$, 1H, H_a-1); 4.66-4.71 (м, 1H, H_a-3); 6.52 (д, $J(14, 13) = 4.2$, 1H, H-14); 7.23 (д, $J(13, 14) = 4.2$, 1H, H-13); 7.38-7.42 (м, 2H, H-22, H-20); 7.45-7.49 (м, 1H, H-21); 7.66-7.69 (м, 2H, H-19, H-23). Спектр ЯМР

^{13}C (CDCl_3): 76.35 (д, C-1); 69.08 (д, C-3); 41.11 (т, C-4); 60.30 (с, C-5); 47.09 (д, C-6); 23.43 (т, C-7); 34.03 (т, C-8); 31.16 (д, C-9); 40.95 (т, C-10); 166.92 (с, C-11); 158.02 (с, C-12); 112.33 (д, C-13); 109.79 (д, C-14); 21.98 (кв, C-15); 18.82 (кв, C-16); 135.37 (с, C-18). 128.59 (д, C-19, 23); 126.60 (д, C-20, 22); 131.40 (д, C-21). МС: найдено 398.1837 (M^+ , $(\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_5\text{N}_2)^+$; расч. 398.1836). $[\alpha]_D^{24.8} = +13.69$ (с 0.31, EtOH).

Взаимодействие (-)-изопулегола 1, 5-нитрофуран-2-карбальдегида 18 и бензонитрила.

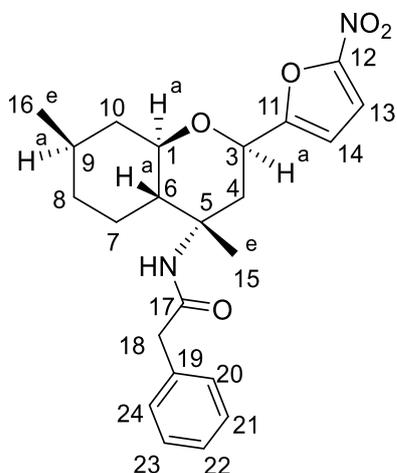
Выделили продукт **19g** (11 %) в виде смеси диастереомеров 4*R*:4*S* = 1:1.

N-((2*R*,4*R*,4*aS*,7*R*,4*aR*)-4,7-диметил-2-(5-нитрофуран-2-ил)октагидро-2*H*-хромен-4-ил)-2-фенилацетамид, (4*R*)-**19g**



Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 0.78-0.86 (м, 1H, H_a-8); 0.87 (д, J(16, 9_a) = 6.5, 3H, H-16); 0.92-0.99 (м, 1H, H_a-10); 1.04-1.12 (м, 1H, H_a-6); 1.33-1.44 (м, 2H, H_a-7, H_a-9); 1.29 (с, 3H, H-15); 1.52-1.66 (м, 2H, H_e-8, H_e-7); 1.94-1.98 (м, 1H, H_e-4); 2.06-2.12 (м, 1H, H_e-10); 2.35-2.42 (м, 1H, H_a-4); 3.33 (ддд, J(1_a, 10_a) = 11.2, J(1_a, 6_a) = 9.7, J(1_a, 10_e) = 4.2, 1H, H_a-1); 3.47 (с, 2H, H-18); 4.57 (д, J(3_a, 4_a) = 11.6, 1H, H_a-3); 6.44 (д, J(14, 13) = 4.2, 1H, H-14); 7.16-7.43 (м, 6H, H-22, H-20, H-21, H-19, H-23, H-13). МС: найдено 412.1989 (M^+ , $(\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{N}_2)^+$; расч. 412.1993)

N-((2*R*,4*S*,4*aS*,7*R*,4*aR*)-4,7-диметил-2-(5-нитрофуран-2-ил)октагидро-2*H*-хромен-4-ил)-2-фенилацетамид, (4*S*)-**19g**



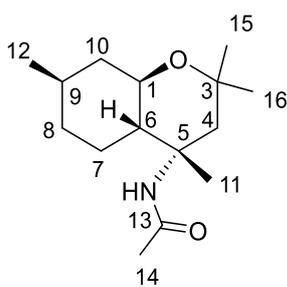
Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 0.86 (д, J(16, 9_a) = 6.5, 3H, H-16); 1.37 (с, 3H, H-15); 3.56 (с, 2H, H-18); 4.41 (д, J(3_a, 4_a) = 11.6, 1H, H_a-3). Все остальные сигналы перекрываются с сигналами протонов основного диастереомера.

Общая процедура реакции Принса-Ритгера – взаимодействие (-)-изопулегола с соответствующим кетоном в ацетонитриле

К 1 экв. (-)-изопулегола растворенного в ацетонитриле добавили при перемешивании 3 экв. соответствующего кетона. После этого добавляли по каплям 2 экв. трифторметансульфокислоты. Перемешивали в течение 2 часов при $-20\text{ }^\circ\text{C}$. После этого нейтрализовали кислоту водным раствором NaHCO_3 и экстрагировали продукты EtOAc , промывали органическую фазу насыщенным раствором NaCl (2 x 10 мл), сушили над прокаленным Na_2SO_4 . Полученную смесь делили на колонке с силикагелем, элюент – раствор, содержащий от 0 до 100 % этилацетата в гексане, затем ацетон.

Взаимодействие (-)-изопулегола 1, ацетона и ацетонитрила. Выделили продукт (4*S*)-**20a** (35 %).

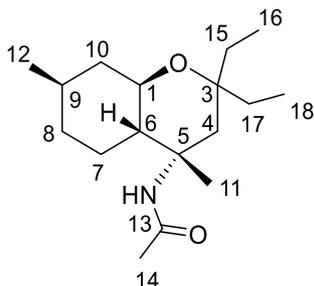
N-((4*S*,4*aS*,7*R*,4*aR*)-2,2,4,7-тетрамтилоктагидро-2*H*-хромен-4-ил)ацетамид, (4*S*)-**20a**



Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 0.88-0.95 (м, 2Н, H_a -10, H_a -8); 0.91 (д, $J(14,9) = 6.6$, 3Н, Н-12); 0.96-1.04 (м, 2Н, H_a -6, H_a -7); 1.12 (с, 3Н, Me-16); 1.16-1.23 (м, 1Н, H_a -4); 1.21 (с, 3Н, Me-15); 1.34 (с, 3Н, Me-11), 1.41-1.50 (м, 1Н, H_a -9), 1.70-1.76 (м, 1Н, H_e -8); 1.83-1.90 (м, 2Н, H_e -10, H_e -7); 1.94 (с, 3Н, Н-14); 2.86 (д, $J(4_a,4_e) = 14.2$, 1Н, H_e -4); 3.40 (ддд, $J(1_a,10_a) = 10.8$, $J(1_a,6_a) = 10.2$, $J(1_a,10_e) = 4.2$, 1Н, H_a -1); 5.37 (ш.с, 1Н, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 67.94 (д, С-1), 71.28 (с, С-3), 43.20 (т, С-4), 52.84 (с, С-5), 50.46 (д, С-6), 22.69 (т, С-7), 34.26 (т, С-8), 31.18 (д, С-9), 41.92 (т, С-10), 22.60 (кв, С-11), 21.97 (кв, С-12), 170.04 (с, С-13), 24.52 (кв, С-14), 32.79 (кв, С-15), 25.61 (кв, С-16). МС: найдено 253.2038 (M^+ , $(\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{N})^+$; расч. 253.2036). $[\alpha]_D^{24.8} = +39.75$ (с 0.317, CHCl_3).

Взаимодействие (-)-изопулегола 1, пентанона-3 и ацетонитрила. Выделили продукт (4S)-20b (20 %).

N-((4S,4aS,7R,4aR)-2,2-диэтил-4,7-диметил-октагидро-2H-хромен-4-ил)ацетамид,
(4S)-20b

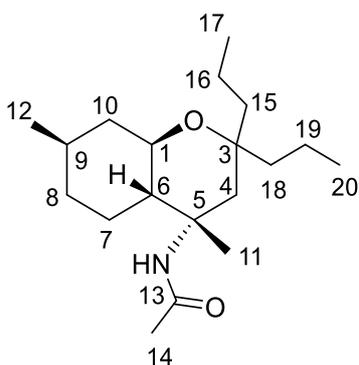


Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 0.72 (т, $J = 7.5$, 6Н, Н-16); 0.76 (т, $J = 7.5$, 3Н, Н-18); 0.88-0.95 (м, 4Н, H_a -10, H_a -8, H_a -7, Н-6); 0.89 (д, $J(14,9) = 6.6$, 3Н, Н-12); 1.06-1.13 (м, 1Н, H_a -4); 1.18-1.31 (м, 2Н, Н-15); 1.35 (с, 3Н, Н-11); 1.38-1.51 (м, 3Н, H_a -9, Н-17), 1.68-1.75 (м, 1Н, H_e -8); 1.78-1.88 (м, 2Н, H_e -10, H_e -7); 1.90 (с, 3Н, Н-14); 2.85 (д, $J(4_a,4_e) = 14.2$, 1Н, H_e -4); 3.31 (ддд, $J(1_a,10_a) = 10.8$, $J(1_a,6_a) = 10.2$, $J(1_a,10_e) = 4.2$, 1Н, H_a -1); 5.28 (ш.с, 1Н, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 67.01 (д, С-1), 75.37 (с, С-3), 41.99 (т, С-4), 52.67 (с, С-5), 50.63 (д, С-6), 22.83 (т, С-7), 34.34 (т, С-8), 31.23 (д, С-9), 39.41 (т, С-10), 26.14 (кв, С-11), 21.98 (кв, С-12), 170.05 (с, С-13), 24.62 (кв, С-14), 32.76 (т, С-15), 7.49 (кв, С-16), 23.94 (т, С-17), 7.36 (кв, С-18). МС: найдено 281.2345 (M^+ , $(\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{O}_2\text{N})^+$; расч. 281.2349). $[\alpha]_D^{24.8} = +31.76$ (с 0.23, CHCl_3).

Взаимодействие (-)-изопулегола 1, гептанона-4 и ацетонитрила. Выделили продукт (4S)-20c (25 %).

N-((4S,4aS,7R,4aR)-2,2-дипропил-4,7-диметил-октагидро-2H-хромен-4-ил)ацетамид,
(4S)-20c

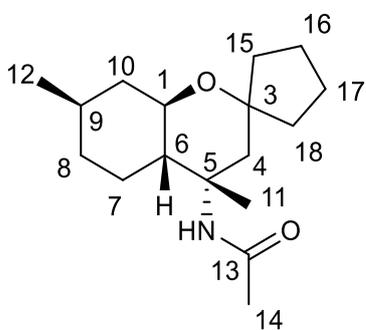
Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 0.81 (т, $J = 7.5$, 6Н, Н-17, Н-20); 0.86-1.05 (м, 4Н, H_a -10, H_a -8, H_a -7, Н-6); 0.89 (д, $J(14,9) = 6.6$, 3Н, Н-12); 1.07-1.12 (м, 1Н, H_a -4); 1.13-1.29 (м, 4Н, Н-16, Н-19); 1.33 (с, 3Н, Н-11); 1.30-1.50 (м, 4Н, H_a -9, Н-18, 1Н-15), 1.64-1.74 (м, 2Н, H_e -8, 1Н-15); 1.78-1.88 (м, 2Н, H_e -10, H_e -7); 1.89 (с, 3Н, Н-14); 2.85 (д, $J(4_a,4_e) = 14.2$, 1Н, H_e -4); 3.32 (ддд, $J(1_a,10_a) = 10.8$, $J(1_a,6_a) = 10.2$, $J(1_a,10_e) = 4.2$, 1Н, H_a -1); 5.28 (ш.с, 1Н, NH). Спектр ЯМР ^{13}C



(CDCl_3): 66.83 (д, C-1), 75.05 (с, C-3), 41.88 (т, C-4), 52.43 (с, C-5), 50.56 (д, C-6), 22.65 (т, C-7), 34.22 (т, C-8), 31.09 (д, C-9), 40.01 (т, C-10), 26.01 (кв, C-11), 21.92 (кв, C-12), 169.60 (с, C-13), 24.58 (кв, C-14), 34.22 (т, C-15), 16.10, 16.45 (д, C-16, C-19), 22.65 (т, C-18), 14.48, 14.80 (кв, C-17, C-20). МС: найдено 309.2663 (M^+ , $(\text{C}_{19}\text{H}_{35}\text{O}_2\text{N})^+$; расч. 309.2662). $[\alpha]_D^{24.8} = +34.5$ (с 0.19, CHCl_3).

Взаимодействие (-)-изопулегола 1, циклопентанона и ацетонитрила. Выделили продукт (4*S*)-**20d** (40 %).

N-((4*S*,4*aS*,7*R*,4*aR*)-4,7-диметилוקтагидроспиро[хромен-2,1'-циклопентан]-4-ил)ацетамид, (4*S*)-**20d**

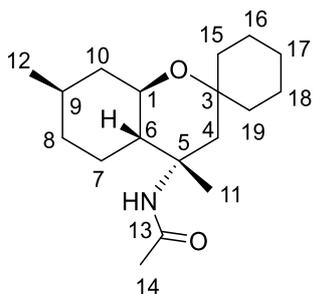


Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 0.85-1.08 (м, 3H, H_a -10, H_a -8, H_a -7, H-6); 0.91 (д, $J(14,9) = 6.6$, 3H, H-12); 1.21-1.32 (м, 1H, H_a -4); 1.36 (с, 3H, H-11); 1.39-1.54 (м, 4H, H-16, H-17); 1.54-1.70 (м, 5H, H-15, H-18, H-9); 1.70-1.75 (м, 1H, H_e -8); 1.82-1.89 (м, 2H, H_e -10, H_e -7); 1.92 (с, 3H, H-14); 2.76 (д, $J(4_a,4_e) = 14.2$, 1H, H_e -4); 3.26 (ддд, $J(1_a,10_a) = 10.8$, $J(1_a,6_a) = 10.2$, $J(1_a,10_e) = 4.2$, 1H, H_a -1); 5.15 (ш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 68.50 (д,

C-1), 82.49 (с, C-3), 42.20 (т, C-4), 53.14 (с, C-5), 50.65 (д, C-6), 22.83 (т, C-7), 34.32 (т, C-8), 31.29 (д, C-9), 41.92 (т, C-10), 25.08 (кв, C-11), 21.96 (кв, C-12), 170.02 (с, C-13), 24.62 (кв, C-14), 42.12 (т, C-15), 24.70 (т, C-16), 21.94 (т, C-17), 32.29 (т, C-18). МС: найдено 279.2194 (M^+ , $(\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{N})^+$; расч. 279.2193). $[\alpha]_D^{24.8} = +51.64$ (с 0.21, CHCl_3).

Взаимодействие (-)-изопулегола 1, циклогексанона и ацетонитрила. Выделили продукт (4*S*)-**20e** (30 %).

N-((4*S*,4*aS*,7*R*,4*aR*)-4,7-диметилуктагидроспиро[хромен-2,1'-циклогексан]-4-ил)ацетамид, (4*S*)-**20e**



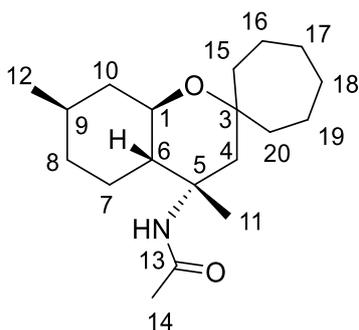
Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 0.84-1.09 (м, 3H, H_a -10, H_a -8, H_a -7, H-6); 0.92 (д, $J(14,9) = 6.6$, 3H, H-12); 1.21-1.27 (м, 1H, H_a -4); 1.30-1.64 (м 10H, H-15, H-16, H-17, H-18, H-19, H-9); 1.35 (с, 3H, H-11); 1.70-1.77 (м, 1H, H_e -8); 1.83-1.94 (м, 2H, H_e -10, H_e -7); 1.90 (с, 3H, H-14); 2.98 (д, $J(4_a,4_e) = 14.2$, 1H, H_e -4); 3.34 (ддд, $J(1_a,10_a) = 10.8$, $J(1_a,6_a) = 10.2$, $J(1_a,10_e) = 4.2$, 1H, H_a -1); 5.17 (ш.с, 1H, NH). Спектр ЯМР ^{13}C

(CDCl_3): 66.66 (д, C-1), 72.11 (с, C-3), 42.00 (т, C-4), 52.88 (с, C-5), 50.86 (д, C-6), 22.83 (т, C-7), 34.37 (т, C-8), 31.26 (д, C-9), 41.04 (т, C-10), 25.84 (кв, C-11), 21.78 (кв, C-12), 170.01 (с,

C-13), 24.60 (кв, C-14), 42.39 (т, C-15), 21.78 (т, C-16), 25.90 (т, C-17), 21.72 (т, C-18), 31.12 (т, C-19). МС: найдено 293.2348 (M^+ , $(C_{18}H_{31}O_2N)^+$; расч. 293.2349). $[\alpha]_D^{24.8} = +34.97$ (с 0.183, $CHCl_3$).

Взаимодействие (-)-изопулегола 1, циклогептанона и ацетонитрила. Выделили продукт (4*S*)-**20f** (25 %).

N-((4*S*,4*aS*,7*R*,4*aR*)-4,7-диметилוקтагидроспиро[хромен-2,1'-циклогептан]-4-ил)ацетамид, (4*S*)-**20f**



Спектр ЯМР 1H ($CDCl_3$): 0.84-1.09 (м, 4H, H_a -10, H_a -8, H_a -7, H-6); 0.88 (д, $J(14,9) = 6.6$, 3H, H-12); 1.16-1.36 (м, 2H, H_a -4, H-9); 1.36-1.74 (м 12H, H-15, H-16, H-17, H-18, H-19, H-20); 1.31 (с, 3H, H-11); 1.77-1.95 (м, 3H, H_c -8, H_c -10, H_c -7); 1.88 (с, 3H, H-14); 2.98 (д, $J(4_a,4_e) = 14.2$, 1H, H_e -4); 3.34 (ддд, $J(1_a,10_a) = 10.8$, $J(1_a,6_a) = 10.2$, $J(1_a,10_e) = 4.2$, 1H, H_a -1); 5.17 (ш.с, 1H, NH).

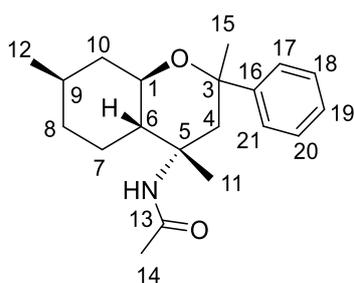
Спектр ЯМР ^{13}C ($CDCl_3$): 67.09 (д, C-1), 76.08 (с, C-3), 42.79 (т, C-4), 52.51 (с, C-5), 50.60 (д, C-6), 22.65 (т, C-7), 34.25 (т, C-8), 31.12 (д, C-9), 41.97 (т, C-10), 25.92 (кв, C-11), 21.92 (кв, C-12), 169.61 (с, C-13), 24.59 (кв, C-14), 44.90 (т, C-15), 21.75, 21.55 (т, C-16, C-19), 29.36, 29.45 (т, C-17, C-18), 32.85 (т, C-20). МС: найдено 307.22503 (M^+ , $(C_{19}H_{33}O_2N)^+$; расч. 307.2506). $[\alpha]_D^{24.8} = +29.54$ (с 0.16, $CHCl_3$).

Взаимодействие (-)-изопулегола 1, гексанона-2 и ацетонитрила. Выделили продукт в виде смеси из 4 изомерных продуктов **21a** (48 %), соотношение продуктов по ГЖХ-МС составило (15:35:1:5).

Взаимодействие (-)-изопулегола 1, гептанона-2 и ацетонитрила. Выделили продукт в виде смеси из 4 изомерных продуктов **21b** (53 %), соотношение продуктов по ГЖХ-МС составило (15:35:2:7).

Взаимодействие (-)-изопулегола 1, ацетофенона и ацетонитрила. Выделили продукт **21c** (45 %) в виде смеси диастереомеров 4*R*:4*S* = 1:4.

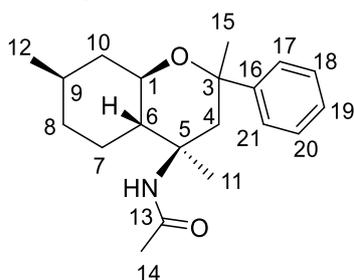
N-((4*S*,4*aS*,7*R*,4*aR*)-2,4,7-триметил-2-фенилоктагидро-2*H*-хромен-4-ил)ацетамид, (4*S*)-**21c**



Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 0.92-1.03 (м, 2H, $\text{H}_{\text{a}-10}$, $\text{H}_{\text{a}-8}$); 0.97 (д, $J(14,9) = 6.6$, 3H, H-12); 1.09-1.12 (м, 3H, $\text{H}_{\text{a}-6}$, $\text{H}_{\text{a}-7}$, $\text{H}_{\text{a}-4}$); 1.34 (с, 3H, Me-11); 1.53 (с, 3H, Me-15); 1.48-1.57 (м, 1H, $\text{H}_{\text{a}-9}$); 1.61-1.67 (м, 1H, $\text{H}_{\text{e}-8}$); 1.88-2.09 (м, 2H, $\text{H}_{\text{e}-10}$, $\text{H}_{\text{e}-7}$); 1.98 (с, 3H, H-14); 3.34 (д, $J(4_{\text{a}},4_{\text{e}}) = 14.2$, 1H, $\text{H}_{\text{e}-4}$); 3.63 (ддд, $J(1_{\text{a}},10_{\text{a}}) = 10.8$, $J(1_{\text{a}},6_{\text{a}}) = 10.2$, $J(1_{\text{a}},10_{\text{e}}) = 4.2$, 1H, $\text{H}_{\text{a}-1}$); 5.32 (ш.с, 1H, NH); 7.13-7.20 (м, 1H, H-19); 7.22-7.30 (м, 2H, H-18, H-20); 7.40-7.46 (м, 2H, H-17, H-21). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 68.02 (д, C-1), 74.36 (с, C-3), 43.90 (т, C-4), 52.89 (с, C-5), 50.51 (д, C-6), 22.78 (т, C-7), 34.34 (т, C-8), 31.18 (д, C-9), 41.79 (т, C-10), 22.92 (кв, C-11), 22.04 (кв, C-12), 170.03 (с, C-13), 24.69 (кв, C-14), 25.69 (кв, C-15), 150.34 (с, C-16), 123.79 (д, C-17, C-21), 127.88 (д, C-18, C-20), 126.12 (д, C-19). МС: найдено 315.2195 (M^+ , $(\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{N})^+$; расч. 315.2193).

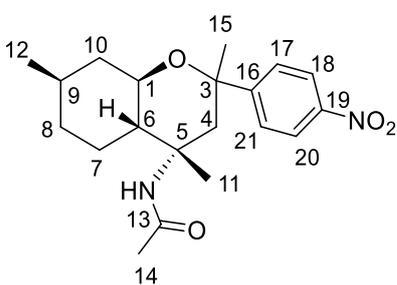
N-((4*R*,4*aS*,7*R*,4*aR*)-2,4,7-триметил-2-фенилоктагидро-2*H*-хромен-4-ил)ацетамид, (4*R*)-**21c**

Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 0.95 (д, $J(14,9) = 6.6$, 3H, H-12); 1.37 (с, 3H, Me-11); 1.51 (с, 3H, Me-15); 2.02 (с, 3H, H-14); 2.62 (д, $J(4_{\text{a}},4_{\text{e}}) = 14.2$, 1H, $\text{H}_{\text{e}-4}$); 3.59 (ддд, $J(1_{\text{a}},10_{\text{a}}) = 10.8$, $J(1_{\text{a}},6_{\text{a}}) = 10.2$, $J(1_{\text{a}},10_{\text{e}}) = 4.2$, 1H, $\text{H}_{\text{a}-1}$); 5.12 (ш.с, 1H, NH). Все остальные сигналы перекрываются с сигналами протонов основного диастереомера.



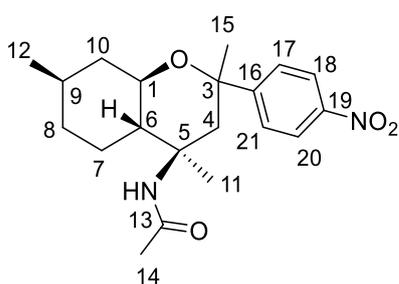
Взаимодействие (-)-изопулегола 1, 4-нитроацетофенона и ацетонитрила. Выделили продукт **21d** (26 %) в виде смеси диастереомеров 4*R*:4*S* = 1:1.

N-((4*S*,4*aS*,7*R*,4*aR*)-2,4,7-триметил-2-(4-нитрофенил)октагидро-2*H*-хромен-4-ил)ацетамид, (4*S*)-**21d**



Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 0.90-1.03 (м, 2H, $\text{H}_{\text{a}-10}$, $\text{H}_{\text{a}-8}$); 0.97 (д, $J(14,9) = 6.6$, 3H, H-12); 1.08-1.12 (м, 3H, $\text{H}_{\text{a}-6}$, $\text{H}_{\text{a}-7}$, $\text{H}_{\text{a}-4}$); 1.53 (с, 3H, Me-11); 1.81 (с, 3H, Me-15); 1.48-1.57 (м, 1H, $\text{H}_{\text{a}-9}$); 1.61-1.67 (м, 1H, $\text{H}_{\text{e}-8}$); 1.88-2.09 (м, 2H, $\text{H}_{\text{e}-10}$, $\text{H}_{\text{e}-7}$); 1.99 (с, 3H, H-14); 3.40 (д, $J(4_{\text{a}},4_{\text{e}}) = 14.2$, 1H, $\text{H}_{\text{e}-4}$); 3.64 (ддд, $J(1_{\text{a}},10_{\text{a}}) = 10.8$, $J(1_{\text{a}},6_{\text{a}}) = 10.2$, $J(1_{\text{a}},10_{\text{e}}) = 4.2$, 1H, $\text{H}_{\text{a}-1}$); 5.36 (ш.с, 1H, NH); 7.55-7.61 (м, 2H, H-17, H-21); 8.08-8.14 (м, 2H, H-18, H-20). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 68.12 (д, C-1), 74.14 (с, C-3), 44.02 (т, C-4), 52.88 (с, C-5), 50.31 (д, C-6), 23.02 (т, C-7), 34.15 (т, C-8), 31.20 (д, C-9), 41.81 (т, C-10), 22.98 (кв, C-11), 22.06 (кв, C-12), 170.05 (с, C-13), 24.75 (кв, C-14), 25.56 (кв, C-15), 153.32 (с, C-16), 129.80 (д, C-17, C-21), 123.77 (д, C-18, C-20), 145.10 (с, C-19). МС: найдено 360.2052 (M^+ , $(\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{N}_2)^+$; расч. 360.2049).

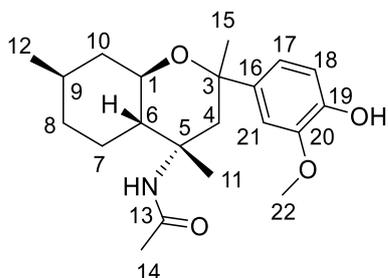
N-((4*R*,4*aS*,7*R*,4*aR*)-2,4,7-триметил-2-(4-нитрофенил)октагидро-2*H*-хромен-4-ил)ацетамид, (4*R*)-**21d**



Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 0.95 (д, $J(14,9) = 6.6$, 3H, H-12); 1.51 (с, 3H, Me-11); 1.84 (с, 3H, Me-15); 2.01 (с, 3H, H-14); 2.64 (д, $J(4_a,4_e) = 14.2$, 1H, H_e-4); 3.58 (ддд, $J(1_a,10_a) = 10.8$, $J(1_a,6_a) = 10.2$, $J(1_a,10_e) = 4.2$, 1H, H_a-1); 5.26 (ш.с, 1H, NH). Все остальные сигналы перекрываются с сигналами протонов основного диастереомера.

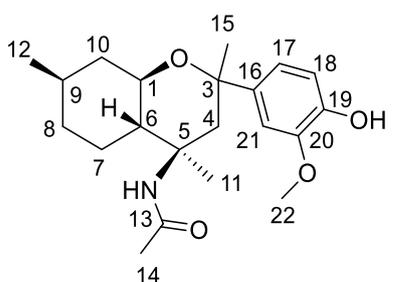
Взаимодействие (-)-изопулегола 1, 3-метокси-4-гидроксиацетофенона и ацетонитрила. Выделили продукт **21e** (27 %) в виде смеси диастереомеров 4*R*:4*S* = 1:8.

N-((4*S*,4*aS*,7*R*,4*aR*)-2,4,7-триметил-2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)октагидро-2*H*-хромен-4-ил)ацетамид, (4*S*)-**21e**



Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 0.89-1.04 (м, 2H, H_a-10, H_a-8); 0.97 (д, $J(14,9) = 6.6$, 3H, H-12); 1.07-1.29 (м, 3H, H_a-6, H_a-7, H_a-4); 1.34 (с, 3H, Me-11); 1.40-1.52 (м, 1H, H_a-9); 1.50 (с, 3H, Me-15); 1.66-2.18 (м, 3H, H_e-8, H_e-10, H_e-7); 1.98 (с, 3H, H-14); 3.28 (д, $J(4_a,4_e) = 14.2$, 1H, H_e-4); 3.60 (ддд, $J(1_a,10_a) = 10.8$, $J(1_a,6_a) = 10.2$, $J(1_a,10_e) = 4.2$, 1H, H_a-1); 3.86 (с, 3H, H-22); 5.30 (шг.с, 1H, NH); 6.77-6.87 (м, 2H, H-18, H-21); 6.87-6.98 (м, 1H, H-17). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 67.57 (д, C-1), 74.80 (с, C-3), 43.90 (т, C-4), 52.89 (с, C-5), 50.51 (д, C-6), 22.78 (т, C-7), 34.23 (т, C-8), 31.20 (д, C-9), 41.78 (т, C-10), 22.89 (кв, C-11), 21.99 (кв, C-12), 170.01 (с, C-13), 24.71 (кв, C-14), 26.13 (кв, C-15), 135.50 (с, C-16), 120.45 (д, C-17), 118.76 (д, C-18), 146.30 (с, C-19), 147.31 (с, C-20), 115.11 (д, C-21), 55.49 (кв, C-22). МС: найдено 315.2195 (M^+ , $(\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{N})^+$; расч. 315.2193). МС: найдено 361.2250 (M^+ , $(\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{O}_4\text{N})^+$; расч. 361.2253).

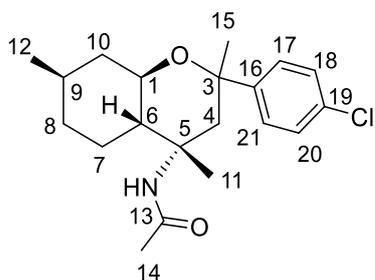
N-((4*R*,4*aS*,7*R*,4*aR*)-2,4,7-триметил-2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)октагидро-2*H*-хромен-4-ил)ацетамид, (4*R*)-**21e**



Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 0.93 (д, $J(14,9) = 6.6$, 3H, H-12); 1.86 (с, 3H, H-14); 2.56 (д, $J(4_a,4_e) = 14.2$, 1H, H_e-4); 3.72 (ддд, $J(1_a,10_a) = 10.8$, $J(1_a,6_a) = 10.2$, $J(1_a,10_e) = 4.2$, 1H, H_a-1); 3.89 (с, 3H, H-22); 5.13 (ш.с, 1H, NH). Все остальные сигналы перекрываются с сигналами протонов основного диастереомера.

Взаимодействие (-)-изопулегола 1, 4-хлорацетофенона и ацетонитрила. Выделили продукт **21f** (35 %) в виде смеси диастереомеров 4*R*:4*S* = 1:2.

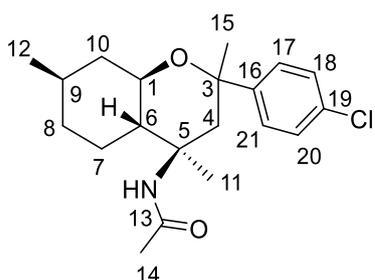
N-((4*S*,4*aS*,7*R*,4*aR*)-2,4,7-триметил-2-(4-хлорофенил)октагидро-2*H*-хромен-4-ил)ацетамид, (4*S*)-**21f**



Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 0.89-1.03 (м, 2H, H_a -10, H_a -8); 0.93 (д, $J(14,9) = 6.6$, 3H, H-12); 1.03-1.29 (м, 3H, H_a -6, H_a -7, H_a -4); 1.32 (с, 3H, Me-11); 1.40-1.52 (м, 1H, H_a -9); 1.48 (с, 3H, Me-15); 1.66-2.18 (м, 3H, H_e -8, H_e -10, H_e -7); 1.95 (с, 3H, H-14); 3.28 (д, $J(4_a,4_e) = 14.2$, 1H, H_e -4); 3.63 (ддд, $J(1_a,10_a) = 10.8$, $J(1_a,6_a) = 10.2$, $J(1_a,10_e) = 4.2$, 1H, H_a -1); 5.55 (ш.с, 1H, NH);

7.17-7.24 (м, 2H, H-17, H-21); 7.30-7.35 (м, 2H, H-18, H-20). Спектр ЯМР ^{13}C (CDCl_3): 67.88 (д, C-1), 74.97 (с, C-3), 43.66 (т, C-4), 52.67 (с, C-5), 50.20 (д, C-6), 22.92 (т, C-7), 34.20 (т, C-8), 31.01 (д, C-9), 41.64 (т, C-10), 23.01 (кв, C-11), 21.78 (кв, C-12), 170.04 (с, C-13), 24.50 (кв, C-14), 25.57 (кв, C-15), 148.87 (с, C-16), 127.79 (д, C-17, C-21), 125.32 (д, C-18, C-20), 131.56 (с, C-19). МС: найдено 349.1799 (M^+ , $(\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{NCl})^+$; расч. 349.1803).

N-((4*R*,4*aS*,7*R*,4*aR*)-2,4,7-триметил-2-(4-хлорофенил)октагидро-2*H*-хромен-4-ил)ацетамид, (4*R*)-**21f**



Спектр ЯМР ^1H (CDCl_3): 0.91 (д, $J(14,9) = 6.6$, 3H, H-12); 1.45 (с, 3H, Me-15); 1.79 (с, 3H, H-14); 2.54 (д, $J(4_a,4_e) = 14.2$, 1H, H_e -4); 3.53 (ддд, $J(1_a,10_a) = 10.8$, $J(1_a,6_a) = 10.2$, $J(1_a,10_e) = 4.2$, 1H, H_a -1); 5.53 (ш.с, 1H, NH). Все остальные сигналы перекрываются с сигналами протонов основного диастереомера.

Изучение каталитических свойств модифицированных глин в реакции Принса между (-)-изопулеголом **1 и бензальдегидом.**

Раствор (-)-изопулегола **1** в бензальдегиде с начальной концентрацией 0.013 М помещали в реактор, содержащий 0.1 г прокаленного катализатора (110 °С, 12 ч). Реакцию проводили при постоянном перемешивании (400 об/мин) при нагревании до 30 °С или 70 °С. Образцы реакционной смеси отбирали через заданные промежутки времени и анализировали с помощью ГЖХ и ГЖХ-МС.

Изучение каталитических свойств модифицированных глин в реакции Принса-Риттера между (-)-изопулеголом **1, бензальдегидом и ацетонитрилом.**

В реактор помещали (-)-изопулегол **1** 0.65 ммоль, бензальдегид 1.95 ммоль и ацетонитрил, суммарный объем реакционной смеси 20 мл. Затем нагревали реакционную смесь до 30 °С и добавляли 0.1 г прокаленного катализатора (110 °С, 12 ч) при постоянном перемешивании (400 об/мин). Образцы реакционной смеси отбирали через заданные промежутки времени и анализировали с помощью ГЖХ и ГЖХ-МС.

Заключение

1. Разработан способ получения азотсодержащих производных октагидрохромена на основе (-)-изопулегола модификацией лабильной функциональной группы в составе молекулы.
2. Осуществлен синтез амидных производных октагидрохромена по положению С4 с помощью реакции Принса-Риттера (-)-изопулегола, гетероароматических альдегидов и набора алифатических и ароматических нитрилов.
3. Показано, что кетоны можно успешно вводить в реакцию Принса-Риттера с (-)-изопулеголом в ацетонитриле с получением соответствующих 4-ацетамидных производных октагидрохромена.
4. Найдены эффективные гетерогенные катализаторы на основе сульфатированных природных глин для реакции Принса-Риттера (-)-изопулегола, бензальдегида и ацетонитрила, ведущей к образованию *N*-((2*R*,4*aR*,7*R*,8*aR*)-4,7-диметил-2-фенилоктагидро-2*H*-хромен-4-ил)ацетамидов.
5. В Лаборатории фармакологических исследований НИОХ СО РАН установлена анальгетическая активность некоторых амидных производных октагидрохромена в тестах *in vivo*. В Лаборатории биоорганической химии ферментов ИХБФМ СО РАН показано, что некоторые из синтезированных соединений являются эффективными ингибиторами фермента репарации ДНК Tdp1.

Список сокращений

- DFT – теория функционала плотности
- TMSBr – триметилсилил бромид
- TMSI - триметилсилил иодид
- TMSOTf – триметилсилил трифторметансульфонат
- p*-TsOH – *p*-толуолсульфокислота
- MS 4 Å – молекулярные сита
- TMSOAc – триметилсилил ацетат
- TMSOTs – триметилсилил тозилат
- TMSCl – триметилсилил хлорид
- Fe(acac)₃ – ацетилацетонат железа (III)
- DMPU - N, N'-диметилпропиленмочевина
- ТБАБ – тетрабутиламмония бромид
- MsCl – метансульфонилхлорид
- ДИПЕА – диизопропилэтиламин
- 5-ГМФ – 5-гидроксиметилфуральдегид
- 5-НТК – 5-нитротиофенкарбальдегид
- HNT – галлуазит
- CLOI – клоизит
- K10 – монтмориллонит
- 4-ДМАП – 4-диметиламинопиридин
- IC₅₀ - концентрация полумаксимального ингибирования
- МВЭ – максимально возможный эффект
- Tdp1 – тирозил-ДНК фосфодиэстераза 1

Список литературы

1. Capim, S.L., Gonçalves, G.M., Dos Santos, G.C., Marinho, B.G., Vasconcellos, M.L. High analgesic and anti-inflammatory in vivo activities of six new hybrids NSAIA tetrahydropyran derivatives // *Bioorg. Med. Chem.* – 2013. – V. 21 – N 19. – P. 6003–6010.
2. Tian, X., Jaber, J.J., Rychnovsky, S.D. Synthesis and structure revision of calyxin natural products // *J. Org. Chem.* – 2006. – V. 71 – N 8. – P. 3176–3183.
3. Ko, H.M., Lee, D.G., Kim, M.A., Kim, H.J., Park, J., Lah, M.S., Lee, E. Total synthesis of (–)-blepharocalyxin D // *Org. Lett. ACS.* – 2007. – V. 9. – N 1. – P. 141–144.
4. Paterson, I., Miller, N. Total synthesis of the marine macrolide (+)-neopeltolide // *Chem. Commun.* – 2008. – N 39. – P. 4708–4710.
5. Grace, M.H., Faraldos, J.A., Lila, M.A., Coates, R.M. ent-Beyerane diterpenoids from the heartwood of *Excoecaria parvifolia* // *Phytochemistry.* – 2007. – V. 68. – N 4. – P. 546–553.
6. Kumaraswamy, G., Ramakrishna, G., Naresh, P., Jagadeesh, B., Sridhar, B. A flexible enantioselective total synthesis of diospongins A and B and their enantiomers using catalytic hetero-Diels-Alder/Rh-catalyzed 1,4-addition and asymmetric transfer hydrogenation reactions as key steps // *J. Org. Chem.* – 2009. – V. 74. – N 21. – P. 8468–8471.
7. Pérez, S.J., Purino, M., Miranda, P.O., Martín, V.S., Fernández, I., Padrón, J. I. Prins Cyclization Catalyzed by a Fe III /Trimethylsilyl Halide System: The Oxocarbenium Ion Pathway versus the [2+2] Cycloaddition // *Chem. – A Eur. J.* – 2015. – V. 21. N 43. – P. 15211–15217.
8. Новиков, Д.В., Яковлев, И.П., Захс, В.Е., Препьялов, А.В. Синтез, свойства и биологическая активность 4-гидрокси-2H-пиран-2-онов и их производных // *ЖОХ.* – 2002. – Т. 72, – № 10. – С. 1701–1714.
9. Iqbal, M., Mistry, N., Clarke, P. An asymmetric Maitland-Japp reaction: a highly enantioselective synthesis of tetrahydropyran-4-ones // *Tetrahedron.* – 2011. – V. 67. – N 27–28. – P. 4960–4966.
10. Saeed, A., Mumtaz, A. Microwave-accelerated Synthesis of Some (±)-1-Aryl-5-chloroisochromans // *Chinese J. Chem.* – 2008. – V. 26. – N 9. – P. 1647–1650.
11. Kriewitz, O. Additive compounds of formaldehyde with terpenes // *J. Chem. Soc.* – 1899. – V. 76. – P. 298.
12. Prins, H.J. Condensation of formaldehyde with some unsaturated compounds // *Chem. Weekbl.* – 1919. – V. 16. – P. 1072-1073.
13. Hanschke, E. Zur Kenntnis der Prinsschen Reaktion, II. Mitteil.: Über die Umsetzung von Butylen mit Formaldehyd // *Chem. Ber.* – 1955. – V. 88. – P. 1053-1061.

-
14. Stapp, P.R. Reaction of α -olefins with aqueous formaldehyde [yielding dioxanes and tetrahydropyrans] // *J. Org. Chem.* – 1970. – V. 35. – P. 2419-2420.
 15. Olier, C., Kaafarani, M., Gastaldi, S., Bertrand, M.P. Synthesis of tetrahydropyrans and related heterocycles via prins cyclization; extension to aza-prins cyclization // *Tetrahedron.* – 2010. – V. 66. – P. 413-445.
 16. Yang, X.-F., Mague, J.T., Li, C.-J. Diastereoselective Synthesis of Polysubstituted Tetrahydropyrans and Thiacyclohexanes via Indium Trichloride Mediated Cyclizations // *J. Org. Chem.* – 2001. – V. 66. – P. 739-747.
 17. Alder, R.W., Harvey, J.N., Oabley, M.T. Aromatic 4-Tetrahydropyranyl and 4-Quinuclidinyl Cations. Linking Prins with Cope and Grob // *J. Am. Chem. Soc.* – 2002. – V. 124. – P. 4960-4961.
 18. Jasti, R., Vitale, J., Rychnovsky, S. D. Axial-Selective Prins Cyclizations by Solvolysis of α -Bromo Ethers // *J. Am. Chem. Soc.* – 2004. – V. 126. – N 32. – P. 9904-9905.
 19. Capim, S.L., Carneiro, P.H.P., Castro, P.C., Barros, M.R.M., Marinho, B.G., Vasconcelos, M.L.A.A. Design, Prins-cyclization reaction promoting diastereoselective synthesis of 10 new tetrahydropyran derivatives and in vivo antinociceptive evaluations // *Eur. J. Med. Chem.* – 2012. – V. 58. – P. 1-11.
 20. Cichewicz, R.H., Valeriote, F.A., Crews, P. Psymberein, A Potent Sponge-Derived Cytotoxin from Psammocinia Distantly Related to the Pederin Family // *Org. Lett.* – 2004. – V. 6. – N 12. – P. 1951-1954.
 21. Su, Q., Panek, J.S. Total Synthesis of (–)-Apicularen A // *J. Am. Chem. Soc.* – 2004. – V. 126. – N 8. – P. 2425-2430.
 22. Lowe, J.T., Panek, J.S. Synthesis and [4 + 2]-Annulation of Enantioenriched (Z)-Crotylsilanes: Preparation of the C1–C13 Fragment of Bistramide A // *Org. Lett.* – 2005. – V. 7. – N 15. – P. 3231-3234.
 23. Huang, H., Panek, J.S. Stereoselective Synthesis of Functionalized Dihydropyrans via a Formal [4+2]-Annulation of Chiral Crotylsilanes // *J. Am. Chem. Soc.* – 2000. – V. 122. – N 40. – P. 9836-9837.
 24. Chan, K.-P., Seow, A.-H., Loh, T.-P. Stereochemical Prins Cyclization: Electronic versus Steric Effects in the Synthesis of 2,4,6-Trisubstituted Tetrahydropyran Rings // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – V. 48. – P. 37-41.
 25. Arundale, E., Mikeska, L.A. The Olefin-Aldehyde Condensation. The Prins Reaction. // *Chem. Rev. ACS.* – 1952. – V. 51. – N 3. – P. 505–555.

-
26. Olier, C., Kaafarani, M., Gastaldi, S., Bertrand, M.P. Synthesis of tetrahydropyrans and related heterocycles via prins cyclization; extension to aza-prins cyclization // *Tetrahedron*. – 2010. – V. 66. – N 2. – P. 413–445.
27. Vasconcellos, M.L.A.A., Miranda, L.S.M. A reação de ciclização de prins: uma estratégia eficiente para síntese estereosseletiva de anéis tetraidropirânicos substituídos // *Quim. Nova*. – 2006. – V. 29. – N 4. – P. 834–839.
28. Greco, S.J., Fiorot, R.G., Lacerda Jr., V., dos Santos, R.B. Recent advances in the prins cyclization // *Aldrichimica Acta*. – 2013. – V. 46. – N 2. – P. 59-70.
29. Patrusheva, O.S., Volcho, K.P., Salakhutdinov, N.F. Synthesis of oxygen-containing heterocyclic compounds based on monoterpenoids // *Russ. Chem. Rev.* – 2018. – V. 87. – N 8. – P. 771–796.
30. Singh, P., Bhardwaj, A. Mono-, Di-, and Triaryl Substituted Tetrahydropyrans as Cyclooxygenase-2 and Tumor Growth Inhibitors. Synthesis and Biological Evaluation // *J. Med. Chem. ACS*. – 2010. – V. 53. – N 9. – P. 3707–3717.
31. Hale, K.J., Manaviazar, S. New Approaches to the Total Synthesis of the Bryostatin Antitumor Macrolides // *Chem. - An Asian J.* – 2010. – V. 5. – N 4. – P. 704–754.
32. Wang, X., Zheng, J., Chen, Q., Zheng, H., He, Y., Yang, J., She, X. Biomimetic Total Synthesis of (+)-Chabranol // *J. Org. Chem. ACS*. – 2010. – V. 75. – N 15. – P. 5392–5394.
33. Yadav, J.S., Subba Reddy, B.V., Mahesh Kumar, G., Murthy, C.V.S.R. Montmorillonite clay catalyzed in situ Prins-type cyclisation reaction // *Tetrahedron Lett.* – 2001. – V. 42. – N 1. – P. 89–91.
34. Ahmed, N., Konduru, N.K., Ahmad, S., Owais, M. Synthesis of flavonoids based novel tetrahydropyran conjugates (Prins products) and their antiproliferative activity against human cancer cell lines. // *Eur. J. Med. Chem.* – 2014. – V. 75. – P. 233–246.
35. Crosby, S.R., Harding, J.R., King, C.D., Parker, G.D., Willis, C.L. Oxonia-Cope Rearrangement and Side-Chain Exchange in the Prins Cyclization // *Org. Lett.* – 2002. – V. 4. – N 4. – P. 577-580.
36. Kantee, K., Rukachaisirikul, V., Tadpetch, K. Synthesis of tetrahydropyranyl diarylheptanoids from *Dioscorea villosa* // *Tetrahedron Lett.* – 2016. – V. 57. – N 31. – P. 3505–3509.
37. Yadav, J.S., Aatur Rahman, M., Mallikarjuna Reddy, N., Prasad, A.R. Synthesis of spiroketal fragment of ossamycin via Prins cyclization // *Tetrahedron Lett.* – 2015. – V. 56. – P. 365–367.
38. Yadav, J.S., Reddy, U.V.S., Reddy, B.V.S. Stereoselective synthesis of tetrahydropyran-tetrahydrofuran (THP-THF) core of (+)-muconin via Prins cyclization // *Tetrahedron Lett.* – 2014. – V. 55. – N 29. – P. 3860–3863.

-
39. Damera, K., Yu, B., Wang, B. Stereoselective Synthesis of 1-Methyl-3',4',5',6'-tetrahydrospiro[indoline-3,2'-pyran]-2-one Derivatives via Prins Cyclization // *J. Org. Chem.* – 2015. – V. 80. – N 11. – P. 5457–5463.
40. Dubbu, S., Chennaiah, A., Verma, A.K., Vankar, Y.D. Stereoselective synthesis of 2-deoxy- β -C-aryl/alkyl glycosides using Prins cyclization: Application in the synthesis of C-disaccharides and differently protected C-aryl glycosides // *Carbohydr. Res.* – 2018. – V. 468. – P. 64–68.
41. Silva L.F., Quintiliano, S.A. An expeditious synthesis of hexahydrobenzo[f]isochromenes and of hexahydrobenzo[f]isoquinoline via iodine-catalyzed Prins and aza-Prins cyclization // *Tetrahedron Lett.* – 2009. – V. 50. – N 19. – P. 2256–2260.
42. Baishya, G., Sarmah, B., Hazarika, N. An Environmentally Benign Synthesis of Octahydro-2H-chromen-4-ols via Modified Montmorillonite K10 Catalyzed Prins Cyclization Reaction // *Synlett.* – 2013. – V. 24. – N 9. – P. 1137–1141.
43. Nazimova, E., Pavlova, A., Mikhalchenko, O., Il'ina, I., Korchagina, D., Tolstikova, T., Salakhutdinov, N. Discovery of highly potent analgesic activity of isopulegol-derived (2R,4aR,7R,4aR)-4,7-dimethyl-2-(thiophen-2-yl)octahydro-2H-chromen-4-ol // *Med. Chem. Res.* – 2016. – V. 25. – N 7. – P. 1369–1383.
44. Pavlova, A.V., Nazimova, E.V., Mikhal'chenko, O.S., Il'ina, I.V., Korchagina, D.V., Ardashov, O.V., Morozova, E.A., Tolstikova, T.G., Volcho, K.P., Salakhutdinov, N.F. Synthesis and Analgesic Activity of 4,7-Dimethyl-3,4,4a,5,8,8a-Hexahydro-2H-Chromen-4,8-Diols Containing Thiophene Substituents // *Chem. Nat. Compd.* – 2016. – V. 52. – N 5. – P. 813–820.
45. Patrusheva, O.S., ZarubaeV, V.V., Shtro, A.A., Orshanskaya, Y.R., Boldyrev, S.A., Ilyina, I.V., Kurbakova, S.Yu., Korchagina, D.V., Volcho, K.P., Salakhutdinov, N. F. Anti-influenza activity of monoterpene-derived substituted hexahydro-2H-chromenes // *Bioorg. Med. Chem.* – 2016. – V. 24. – N 21. – P. 5158–5161.
46. Patrusheva, O.S., Pavlova, A.V., Korchagina, D.V., Tolstikova, T.G., Volcho, K.P., Salakhutdinov, N.F. Synthesis and Analgesic Activity of 4,7-Dimethyl-3,4,4a,5,8,8a-Hexahydro-2-Chromen-4,8-Diols Containing Alkyl-Substituted Aromatic Moieties // *Chem. Nat. Compd.* – 2017. – V. 53. – N 6. – P. 1066–1071.
47. Il'ina, I., Pavlova, A., Korchagina, D., Ardashov, O., Tolstikova, T., Volcho, K., Salakhutdinov, N. Synthesis and analgesic activity of monoterpenoid-derived alkyl-substituted chiral hexahydro-2H-chromenes // *Med. Chem. Res.* – 2017. – V. 26. – N 7. – P. 1415–1426.
48. Srivastava, N., Reddy, P.P., Sridhar, B., Reddy, B.V.S. A novel prins bicyclization strategy for the synthesis of sugar annulated furopyran scaffolds // *Synlett.* – 2013. – V. 24. – N 10. – P. 1263–1268.

-
49. Subba Reddy, B.V., Ramana Reddy, M., Sridhar, B., Suresh Reddy, C. InBr₃-catalyzed stereoselective synthesis of 3,4-disubstituted hexahydro-1H-furo[3,4-c]pyran derivatives // *Tetrahedron Lett.* – 2014. – V. 55. – N 30. – P. 4110–4113.
50. Reddy, B.V.S., Jalal, S., Borkar, P., Yadav, J.S., Reddy, P.P., Kunwar, C., Sridhar, B. The stereoselective synthesis of cis-/trans-fused hexahydropyrano[4,3-b]chromenes via Prins cyclization trapping by a tethered nucleophile. // *Org. Biomol. Chem.* – 2012. – V. 10. – N 32. – P. 6562–6568.
51. Someswarao, B., Rasvan Khan, P., Reddy Jagan Mohan, B., Sridhar, B., Reddy, B.V.S. Tandem Prins-type cyclization for the stereoselective construction of fused polycyclic ring systems // *Org. Chem. Front.* – 2018. – V. 5. – N 8. – P. 1320–1324.
52. Subba Reddy, B.V., Srivastava, N., Begum, Z., Lakshmi, J.K., Sridhar, B. Tandem Prins Cyclization for the Stereoselective Synthesis of Bridged Benzopyran Derivatives // *Asian J. Org. Chem.* – 2016. – V. 5. – N 8. – P. 1068–1072.
53. Reddy, B.V.S., Kumar, H., Reddy, P.S., Singarapu, K.K. Prins spirocyclization for the synthesis of spiro[isobenzofuran-pyran] derivatives // *European J. Org. Chem.* – 2014. – V. 2014. – N 20. – P. 4234–4238.
54. Reddy, B.V.S., Medaboina, D., Sridhar, B., Singarapu, K.K. Prins Cascade Cyclization for the Synthesis of 1,9-Dioxa-4- azaspiro[5.5]undecane Derivatives // *J. Org. Chem.* – 2014. – V. 79. – P. 2289–2295.
55. Reddy, B.V.S., Jalal, S., Singarapu, K.K. InCl₃-catalyzed Prins bicyclization for the synthesis of spirotetrahydropyran derivatives // *RSC Adv.* – 2014. – V. 4. – N 32. – P. 16739.
56. Reddy, L.M., Reddy, V.V., Sateyyanaidu, V., Lakshmi, J.K., Krishna Reddy, C., Reddy, B.V.S. Tandem Prins cyclization for the synthesis of 1,8-dioxa-3-azaspiro[4.5]dec-2-ene derivatives // *Tetrahedron Lett.* – 2018. – V. 59. – N 12. – P. 1084–1086.
57. Dintzner, M. Montmorillonite K10 Clay Catalyzed Synthesis of 4-Aryltetrahydropyrans: A One-Pot, Multicomponent, Environmentally Friendly Prins-Friedel-Crafts-Type Reaction // *Synlett.* – 2013. – V. 24. – N 9. – P. 1091–1092.
58. Ghosh, A.K., Keyes, C., Veitschegger, A.M. FeCl₃-catalyzed tandem Prins and Friedel-Crafts cyclization: A highly diastereoselective route to polycyclic ring structures // *Tetrahedron Lett.* – 2014. – V. 55. – N 30. – P. 4251–4254.
59. Subba Reddy, B.V., Kumar, H., Borkar, P., Yadav, J.S., Sridhar, B. The prins cascade cyclization reaction for the synthesis of angularly-fused tetrahydropyran and piperidine derivatives // *Eur. J. Org. Chem.* – 2013. – V. 3. – N 10. – P. 1993–1999.
60. Rajasekaran, P., Mallikharjunarao, Y., Vankar, Y. D. Synthesis of 1 C -Aryl/Alkyl 2 C - Branched Sugar-Fused Isochroman Derivatives by Sequential Prins and Friedel-Crafts

Cyclizations on a Perlin Aldehyde Derived Substrate // *Synlett.* – 2017. – V. 28. – N 11. – P. 1346–1352.

61. Dubbu, S., Vankar, Y. D. Diversity-Oriented Synthesis of Carbohydrate Scaffolds through the Prins Cyclization of Differently Protected d-Mannitol-Derived Homoallylic Alcohols // *Eur. J. Org. Chem.* – 2017. – V. 2017. – N 40. – P. 5986–6002.

62. Subba Reddy, B.V., Medaboina, D., Sridhar, B., Singarapu, K.K. Stereoselective synthesis of hexahydro-1H-pyrano- and thiopyrano[3,4-c]quinoline derivatives through a prins cascade cyclization // *J. Org. Chem.* – 2013. – V. 78. – N 16. – P. 8161–8168.

63. Reddy, B.V.S., Medaboina, D., Sridhar, B. Stereoselective Synthesis of Hexahydro-1H-spiro[isoquinoline-4,4'-pyran] Scaffolds through an Intramolecular Prins Cascade Process // *J. Org. Chem.* – 2015. – V. 80. – N 1. – P. 653–660.

64. Reddy, B.V.S., Reddy, P.S., Yadav, J.S., Sridhar, B. Novel protocol for the synthesis of octahydropyrano- and thiopyrano[4,3-a]carbazole derivatives via Prins/Friedel-Crafts cyclization // *Tetrahedron Lett.* – 2013. – V. 54. – N 11. – P. 1392–1396.

65. Chandrashekhar, R., Vemulapalli, S.P.B., Sridhar, B., Subba Reddy, B.V. (2018). Stereoselective Construction of Spiro-Indolenine Frameworks through a Prins/Friedel-Crafts Cyclization Cascade Reaction // *Eur. J. Org. Chem.* – 2018. – V. 2018. – N 14. – P. 1693–1698.

66. Venkateswarlu, A., Kanakaraju, M., Kunwar, A.C., Reddy, B.V.S. Stereoselective synthesis of octahydrocyclohepta[c]pyran-6(1H)-one scaffolds through a Prins/alkynylation/hydration sequence // *Org. Biomol. Chem.* – 2015. – V. 13. – N 40. – P. 10212–10215.

67. Venkateswarlu, A., Kanakaraju, M., Kunwar, A. C., Rami Reddy, Y.V., Reddy, B.V.S. (2015). Domino Prins Cyclization of Enynols: Stereoselective Synthesis of Bicyclic Vinyl Fluorides // *Eur. J. Org. Chem.* – 2015. – V. 2015. – N 24. – P. 5389–5392.

68. Reddy, B.V.S., Swathi, V., Bhadra, M.P., Raju, M.K., Kunwar, A.C. Tandem vinylcyclopropane ring opening/Prins cyclization for the synthesis of 2,3-disubstituted tetrahydropyrans // *Tetrahedron Lett.* – 2016. – V. 57. – N 17. – P. 1889–1891.

69. Reddy, B.V.S., Anjum, S.R., Reddy, G.M., Sridhar, B. A novel Prins reaction for the synthesis of hexahydro-8,8-dimethyl-1H-isochromen-7-ol derivatives // *Tetrahedron Lett.* – 2014. – V. 55. – N 36. – P. 5011–5013.

70. Reddy, B.V.S., Anjum, S.R., Reddy, G.M., Yadav, J.S. (2012). A novel tandem ene/Prins cyclization for the synthesis of octahydropyrano[2,3-c]pyrrole derivatives // *Tetrahedron Lett.* – 2012. – V. 53. – N 14. – P. 1790–1793.

71. Tsui, G.C., Liu, L., List, B. The Organocatalytic Asymmetric Prins Cyclization // *Angew. Chem.* – 2015. – V. 54. – N 26. – P. 7703–7706.

-
72. Tian, Z.Q., Wang, Z, Xu, Y, Tran, C.Q., Myles, D.C., Zhong, Z., Simmons, J., Vetcher, L., Katz, L., Li, Y., Shaw, S.J. Investigating Amine Derivatives of Ambruticin VS-5 and VS-4 // *ChemMedChem*. – 2008. – V. 3. – N 6. – P. 963–969.
73. Suhara, Y., Yamaguchi, Y., Collins, B., Schnaar, R.L., Yanagishita, M., Hildreth, J.E.K., Shimada, I., Ichikawa, Y. Oligomers of glycamino acid // *Bioorg. Med. Chem.* – 2002. – V. 10. – N 6. – P. 1999–2013.
74. Zhou, B., Qin, L.-L., Ding, W.-J., Ma, Z.-J. Cytotoxic indolocarbazoles alkaloids from the streptomyces sp. A65 // *Tetrahedron*. – 2018. – V. 74. – N 7. – P. 726-730.
75. Tsuda, M., Nemoto, A., Komaki, H., Tanaka, Y., Yazawa, K., Mikami, Y., Kobayashi, J. Nocarasins A-C and Brasiliquinone D, New Metabolites from the Actinomycete *Nocardia brasiliensis* // *J. Nat. Prod.* – 1999. – V. 62. – N 12. – P. 1640-1642.
76. Ritter, J.J., Minieri, P.P. A New Reaction of Nitriles. I. Amides from Alkenes and Mononitriles // *J. Am. Chem. Soc.* – 1948. – V. 70. – N 12. – P. 4045–4048.
77. Yadav, J.S., Reddy, B.V.S., Kumar, G.G.K.S.N., Reddy, G.M. CeCl₃·7H₂O/AcCl-catalyzed Prins-Ritter reaction sequence: a novel synthesis of 4-amido tetrahydropyran derivatives // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – V. 48. – N 28. – P. 4903–4906.
78. Yadav, J.S., Reddy, B.V.S., Aravind, S., Kumar, G.G.K.S.N., Madhavi, C., Kunwar, A.C. Three-component, one-pot diastereoselective synthesis of 4-amidotetrahydropyrans via the Prins-Ritter reaction sequence // *Tetrahedron*. – 2008. – V. 64. – N 13. – P. 3025–3031.
79. Subba Reddy, B.V., Ghanty, S. O -benzenedisulfonimide as a recyclable homogeneous organocatalyst for an efficient and facile synthesis of 4-amidotetrahydropyran derivatives through prins-ritter reaction // *Syn. Comm.* – 2014. – V. 44. – N 17. – P. 2545–2554.
80. Reddy, B.V.S., Ghanty, S., Kishore, C., Sridhar, B. (2014). B(C₆F₅)₃-catalyzed Prins/Ritter reaction: A novel synthesis of hexahydro-1H-furo[3,4-c]pyranyl amide derivatives // *Tetrahedron Lett.* – 2014. – V. 55. – N 31. – P. 4298–4301.
81. Glachet, T., Fache, F., Pelotier, B., Piva, O. Desymmetrization of Hepta-1,6-dien-4-ol by a Highly Stereo-selective Tandem Prins-Ritter Cyclization: Access to New THP Acetamides // *Synthesis*. – 2017. – V. 49. – N 23. – P. 5197–5202.
82. Reddy, B.V.S., Ghanty, S., Reddy, N.S.S., Reddy, Y.J., Yadav, J.S. Stereoselective synthesis of 2-(2-hydroxyalkyl)piperidine alkaloids through prins-ritter reaction // *Syn. Comm.* – 2014. – V. 44. – N 11. – P. 1658–1663.
83. Sarmah, B., Baishya, G., Baruah, R.K. First example of a Prins-Ritter reaction on terpenoids: A diastereoselective route to novel 4-amido-octahydro-2H-chromenes // *RSC Advances*. – 2014. – V. 4. – N 43. – P. 22387–22397.

-
84. Wang, X., Shaaban, K.A., Elshahawi, S.I., Ponomareva, L.V., Sunkara, M., Zhang, Y., Copley, G.C., Hower, J.C., Morris, A.J., Kharel, M.K., Thorson, J.S. Frenolicins C–G, Pyranonaphthoquinones from *Streptomyces* sp. RM4-15 // *J. Nat. Prod.* – 2013. – V. 76. – P. 1441–1447.
85. Yadav, J.S., Subba Reddy, B.V., Maity, T., Narayana Kumar, G.G.K.S. In(OTf)₃-catalyzed synthesis of 4-thiocyanotetrahydropyrans via a three-component reaction // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – V. 48. – N 50. – P. 8874–8877.
86. Yadav, J.S., Reddy, B.V.S., Reddy, Y.J., Reddy, N.S. Three-component synthesis of 2-aryl-4-arylthio-tetrahydro-2H-pyrans via the Prins-cyclization // *Tetrahedron Lett.* – 2009. – V. 50. – N 24. – P. 2877–2880.
87. Sarmah, B., Baishya, G., Baruah, R.K. Prins-Arylthiolation Reaction on Terpenoids: Diastereoselective Synthesis of 4-Arylthiooctahydro-2H-chromenes // *Eur. J. Org. Chem.* – 2014. – V. 2014. – N 34. – P. 7561–7565.
88. Sarmah, B., Baishya, G., Das, P.J. (2016). First Example of a Four-Component Prins Cyclization Reaction: Diastereoselective Synthesis of Dithiocarbamate Derived Octahydro-2H-chromenes // *ChemistrySelect.* – 2016. – 1. – N 11. – P. 2762–2766.
89. Reddy, B.V.S., Sreelatha, M., Kishore, C., Borkar, P., Yadav, J.S. InCl₃-promoted a novel Prins cyclization for the synthesis of hexahydro-1H-furo[3,4-c]pyran derivatives // *Tetrahedron Lett.* – 2012. – V. 53. – N 22. – P. 2748–2751.
90. Fache, F., Muselli, M., Piva, O. Sequential oxidation-prins reaction processes induced by the same iron salt: Direct access to 2-aryl-4-chloro-tetrahydropyrans from benzyl alcohols // *Synlett.* – 2013. – V. 24. – N 14. – P. 1781–1784.
91. Liu, G.Q., Cui, B., Xu, R., Li, Y.M. (2016). Preparation of trans-2-Substituted-4-halopiperidines and cis-2-Substituted-4-halotetrahydropyrans via AlCl₃-Catalyzed Prins Reaction // *J. Org. Chem.* – 2016. – V. 81. – N 12. – P. 5144–5161.
92. Pérez, S.J., Miranda, P.O., Cruz, D.A., Fernández, I., Martín, V.S., Padrón, J.I. Iron(III)-catalyzed prins cyclization towards the synthesis of trans-Fused bicyclic tetrahydropyrans // *Synthesis.* – 2015. – V. 47. – N 12. – P. 1791–1798.
93. Scoccia, J., Pérez, S.J., Sinka, V., Cruz, D.A., López-Soria, J.M., Fernández, I., Martín V.S., Miranda P.O, Padrón, J.I. Direct Access to 2,3,4,6-Tetrasubstituted Tetrahydro-2H-pyrans via Tandem SN^{2'}-Prins Cyclization // *Org. Lett.* – 2017. – V. 19. – N 18. – P. 4834–4837.
94. Reddy, K.R.K.K., Rosa, I.M.L., Doriguetto, A.C., Bastos, E.L., Silva, L.F. Iodine-catalyzed prins cyclization of homoallylic alcohols and aldehydes // *Molecules.* – 2013. – V. 18. – N 9. – P. 11100–11130.

-
95. Inagi, S., Takei, N., Fuchigami, T. Synthesis of 4-iodotetrahydropyran-containing polymers via TMSI-promoted Prins cyclization // *Polym. Chem.* – 2013. – V. 4. – N 4. – P. 1221–1227.
96. Xu, Y., Yin, Z., Lin, X., Gan, Z., He, Y., Gao, L., Song, Z. 1,4-hydroiodination of dienyl alcohols with tmsi to form homoallylic alcohols containing a multisubstituted Z -alkene and application to prins cyclization // *Org. Lett.* – 2015. – V. 17. – N 8. – P. 1846–1849.
97. Okoromoba, O.E., Hammond, G.B., Xu, B. Preparation of Fluorinated Tetrahydropyrans and Piperidines using a New Nucleophilic Fluorination Reagent DMPU/HF // *Org. Lett.* – 2015. – V. 17. – N 16. – P. 3975–3977.
98. Mikhalchenko, O.S., Korchagina, D.V., Volcho, K.P., Salakhutdinov, N.F. A practical way to synthesize chiral fluoro-containing polyhydro-2 H -chromenes from monoterpenoids // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2016. – V. 12. – N 1. – P. 648–653.
99. Patrusheva, O.S., Zarubaev, V.V., Shtro, A.A., Orshanskaya, Y.R., Boldyrev, S.A., Ilyina, I. V., Kurbakova, S.Yu., Korchagina, D.V., Volcho, K.P., Salakhutdinov, N.F. (2016). Anti-influenza activity of monoterpene-derived substituted hexahydro-2H-chromenes // *Bioorg. Med. Chem.* – 2016. – V. 24. – N 21. – P. 5158–5161.
100. Ilyina, I.V., Zarubaev, V.V., Lavrentieva, I.N., Shtro, A.A., Esaulkova, I.L., Korchagina, D.V., Borisevich, S.S., Volcho, K.P., Salakhutdinov, N.F. Highly potent activity of isopulegol-derived substituted octahydro-2H-chromen-4-ols against influenza A and B viruses // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2018. – V. 28. – N 11. – P. 2061-2067.
101. Nazimova, E.V., Shtro, A.A., Anikin, V.B., Patrusheva, O.S., Il'ina, I.V., Korchagina, D.V., Zarubaev, V.V., Volcho, K.P., Salakhutdinov, N.F. Influenza Antiviral Activity of Br-Containing [2R,4R(S),4aR,7R,8aR]-4,7-Dimethyl-2-(Thiophen-2-YL)Octahydro-2H-Chromen-4-Ols Prepared from (–)-Isopulegol // *Chem. Nat. Compd.* – 2017. – V. 53. – N 2. – P. 260-264.
102. Il'ina, I., Morozova, E., Korchagina, D., Volcho, K., Tolstikova, T., Salakhutdinov, N. Synthesis and Analgesic Activity of Monoterpene Aldehyde-derived Hydro-2H-chromeneols // *Lett. Drug Des. Discov.* – 2020. – V. 17. – N 1. – P. 68-78.
103. Tian, G., Tong, X., Cheng, Y., Xue, S. Tin-catalyzed efficient conversion of carbohydrates for the production of 5-hydroxymethylfurfural in the presence of quaternary ammonium salts // *Carbohydr. Res.* – 2013. – V. 370. – P. 33–37.
104. Волчо, К.П., Салахутдинов, Н.Ф., Бархаш В.А. Новый способ увеличения скорости катализируемых глинами реакций. // *ЖорХ.* – 1999. – Т. 35. – № 10. – С. 1583 – 1584.
105. Kumar, B.S., Dhakshinamoorthy, A., Pitchumani, K. K10 montmorillonite clays as environmentally benign catalysts for organic reactions // *Catal. Sci. Technol.* – 2014. – V. 4. – P. 2378-2396.

-
106. Kapláneka, R., Krchňák, V. Fast and effective reduction of nitroarenes by sodium dithionite under PTC conditions: application in solid-phase synthesis // *Tetrahedron Lett.* – 2013. – V. 54. – N. 21. – P. 2600–2603.
107. Li-Zhulanov, N.S., Zakharenko, A.L., Chepanova, A.A., Patel, Ji., Zafar, A., Volcho, K.P., Salakhutdinov, N.F., Reynisson, J., Leung, I.K.H., Lavrik, O.I. A Novel Class of Tyrosyl-DNA Phosphodiesterase 1 Inhibitors That Contains the Octahydro-2H-chromen-4-ol Scaffold // *Molecules.* – 2018. – V. 23. – N 10. – P. 2468.
108. Chepanova, A.A., Li-Zhulanov, N.S., Sukhikh, A.S., Zafar, A., Reynisson, J., Zakharenko, A.L., Zakharova, O.D., Korchagina, D.V., Volcho, K.P., Salakhutdinov, N.F., Lavrik, O.I. Effective Inhibitors of Tyrosyl-DNA Phosphodiesterase 1 Based on Monoterpenoids as Potential Agents for Antitumor Therapy // *Russ. J. Bioorg. Chem.* – 2019. – V. 45. – N 6. – P. 647-655.
109. Li-Zhulanov, N.S., Il'ina, I.V., Chicca, A., Schenker, P., Patrusheva, O.S., Nazimova, E.V., Korchagina, D.V., Krasavin, M., Volcho, K.P., Salakhutdinov, N.F. Effect of chiral polyhydrochromenes on cannabinoid system // *Med. Chem. Res.* – 2019. – V. 28. – N 4. – P. 450-464.
110. Reddy, B.V.S., Kumar, H., Reddy, P.S., Singarapu, K.K. Prins spirocyclization for the synthesis of spiro[isobenzofuran-pyran] derivatives // *Eur. J. Org. Chem.* – 2014. – V. 20. – P. 4234–4238.
111. Il'ina, I.V., Korchagina, D.V., Morozova, E.A., Tolstikova, T.G., Volcho, K.P., Salakhutdinov, N.F. Synthesis and analgesic activity of octahydro-2H-chromenols, derivatives of aliphatic ketones // *Russ. Chem. Bull.* – 2019. – V. 68. – N 5. – P. 1061-1066.
112. Sidorenko, A.Y., Kravtsova, A.V., Aho, A., Heinmaa, I., Volcho, K.P., Salakhutdinov, N.F., Agabekov, V.E., Murzin, D.Y. Acid-modified Halloysite Nanotubes as a Stereoselective Catalyst for Synthesis of 2H-Chromene Derivatives by the Reaction of Isopulegol with Aldehydes // *ChemCatChem.* – 2018. – V. 10. – N 18. – P. 3950-3954.
113. Sidorenko, A.Yu., Kravtsova, A.V., Warna, J., Aho, A., Heinmaa, I., Il'ima, I.V., Volcho, K.P., Salakhutdinov, N.F., Murzin, D.Yu., Agabekov, V.E. Preparation of octahydro-2H-chromen-4-ol with analgesic activity from isopulegol and thiophene-2-carbaldehyde in the presence of acid-modified clays // *Mol. Catal.* – 2018. – V. 453. – P. 139-148.
114. Sidorenko, A.Y., Kravtsova, A.V., Aho, A., Heinmaa, I., Warna, J., Pazniak, H., Volcho, K.P., Salakhutdinov, N.F., Murzin, D.Y., Agabekov, V.E. Highly selective Prins reaction over acid-modified halloysite nanotubes for synthesis of isopulegol-derived 2H-chromene compounds // *J. Catal.* – 2019. – V. 374. – P. 360-377.

-
115. Mbaraka, I.K., Radu, D.R., Lin, V.S.-Y., Shanks, B.H. Organosulfonic acid-functionalized mesoporous silicas for the esterification of fatty acid // *J. Catal.* – 2003. – V. 219. – P. 329–336.
116. Silva, S.M., Peixoto, A.F., Freire, C. HSO₃-functionalized halloysite nanotubes: New acid catalysts for esterification of free fatty acid mixture as hybrid feedstock model for biodiesel production // *Appl. Catal. A Gen.* – 2018. – V. 568. – P. 221–230.
117. Aboelhassan, M.M., Peixoto, A.F., Freire, C. Sulfonic acid functionalized silica nanoparticles as catalysts for the esterification of linoleic acid // *New J. Chem.* – 2017. – V. 41. – P. 3595–3605.
118. **Li-Zhulanov, N., Maki-Arvela, P., Laluc, M., Peixoto, A.F., Kholkina, E., Sandberg, T., Aho, A., Volcho, K., Salakhutdinov, N., Freire, C., Sidorenko, A.Yu., Murzin, D.Yu. Prins cyclization of (-)-isopulegol with benzaldehyde for production of chromenols over organosulfonic clays // *Mol. Cat.* – 2019. – V. 478. – P. 110569.**
119. **Sidorenko, A., Li-Zhulanov, N., Mäki-Arvela, P., Sandberg, T., Kravtsova, A., Peixoto, A., Freire, C., Volcho, K., Salakhutdinov, N., Agabekov, V., Murzin, D. Stereoselectivity inversion by water addition in the -SO₃H catalyzed tandem Prins-Ritter reaction for synthesis of 4-amidotetrahydropyran derivatives // *ChemCatChem.* – 2020. – V. 12. – N 9. – P. 2605- 2609.**
120. Koster, R., Anderson, M., De Beer E.J. Acetic acid for analgesic screening // *Fed. Proc.* – 1959. – V. 18. – P. 412-415.
121. Eddy, N. B., Leimbach, D. Studies of anesthetics // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1953. – V. 107. – P. 385-393.
122. Eberst, L., Brahmi, M., Cassier, P.A. DNA repair as a therapeutic target // *Bull. Cancer.* – 2017. – V. 104. – N 11. –P. 988–998.
123. Pouliot, J.J., Robertson, C.A., Nash, H.A. Pathways for Repair of Topoisomerase I Covalent Complexes in *Saccharomyces Cerevisiae* // *Genes Cells.* – 2001. – V. 6. – N 8. – P. 677-687.
124. Beretta, G.L., Cossa, G., Gatti, L., Zunino, F., Perego, P. Tyrosyl-DNA Phosphodiesterase 1 Targeting for Modulation of Camptothecin-Based Treatment // *Curr. Med. Chem.* – 2010. – V. 17. – N 15. – P. 1500-1508.
125. Zakharenko, A., Khomenko, T., Zhukova, S., Koval, O., Zakharova, O., Anarbaev, R., Lebedeva, N., Korchagina, D., Komarova, N., Vasiliev, V., Reynisson, J., Volcho, K., Salakhutdinov, N., Lavrik, O. Synthesis and biological evaluation of novel tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1 inhibitors with a benzopentathiepine moiety // *Bioorg. Med. Chem.* – 2015. – V. 23. – N 9. – P. 2044-2052.
126. Antony, S., Marchand, C., Stephen, A.G., Thibaut, L., Agama, K.K., Fisher, R.J., Pommier, Y. Novel High-Throughput Electrochemiluminescent Assay for Identification of Human Tyrosyl-

DNA Phosphodiesterase (Tdp1) Inhibitors and Characterization of Furamide (NSC 305831) as an Inhibitor of Tdp1 // *Nucleic Acids Res.* – 2007. – V. 35. – P. 4474–4484.

127. Bredihhin, A., Mäeorg, U., Vares, L. Evaluation of carbohydrates and lignocellulosic biomass from different wood species as raw material for the synthesis of 5-bromomethylfurfural // *Carbohydr. Res.* – 2013. – V. 375. – P. 63–67.

128. Galkin, K. I., Krivodaeva, E. A., Romashov, L. V., Zalesskiy, S. S., Kachala, V. V., Burykina, J. V., Ananikov, V. P. Critical Influence of 5-Hydroxymethylfurfural Aging and Decomposition on the Utility of Biomass Conversion in Organic Synthesis // *Angew. Chem.* – 2016. – V. 55. – N 29. – P. 8338-8342.