

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова  
Сибирского отделения Российской академии наук

*На правах рукописи*



**Патрушева Оксана Станиславовна**

**Синтез новых кислородсодержащих гетероциклических соединений из эпоксида вербенола и ароматических альдегидов, содержащих метокси- и гидроксигруппы**

02.00.03 – органическая химия

Диссертация  
на соискание ученой степени кандидата химических наук

Научный руководитель:

доктор химических наук, профессор РАН

Волчо Константин Петрович

Новосибирск – 2016

## Оглавление

<b>Введение</b> .....	3
<b>Глава 1. Синтез кислородсодержащих гетероциклических соединений взаимодействием монотерпеноидов с альдегидами (литературный обзор)</b> .....	7
<i>Введение</i> .....	7
1.1 Реакции монотерпеноидов с альдегидами, ведущие к образованию моноциклических соединений .....	8
1.2 Реакции монотерпеноидов с альдегидами, ведущие к образованию бициклических соединений .....	11
1.2.1 Образование соединений с 3-оксабицикло[3.3.1]нонановым остовом .....	11
1.2.2 Образование соединений с гидро-2 <i>H</i> -хроменовым остовом .....	18
1.2.3 Образование соединений с изобензофурановым остовом .....	26
1.2.4 Образование соединений с другими типами остовом .....	28
1.3 Реакции монотерпеноидов с альдегидами, ведущие к образованию трициклических соединений .....	30
1.4 Реакции монотерпеноидов с альдегидами, ведущие к образованию тетрациклических соединений .....	32
<i>Заключение</i> .....	38
<b>Глава 2. Синтез новых кислородсодержащих гетероциклических соединений из эпоксида (-)-<i>цис</i>-вербенола и ароматических альдегидов, содержащих метокси- и гидроксигруппы (обсуждение результатов)</b> .....	39
2.1 Реакции эпоксида (-)- <i>цис</i> -вербенола и <i>пара</i> -мента-6,8-диен-2,3-диола с различными метоксибензальдегидами в присутствии глины K10 .....	39
2.2 Образование соединений с гексагидро-2 <i>H</i> -4,8-эпоксихроменовым остовом в реакциях <i>пара</i> -мента-6,8-диен-2,3-диола .....	51
2.3 Реакции <i>пара</i> -мента-6,8-диен-2,3-диола и эпоксидов вербенола с ароматическими альдегидами, содержащими метокси- и гидроксигруппы. Получение стереоизомеров гексагидро-2 <i>H</i> -хромен-4-олов .....	57
2.4 Получение фторсодержащих гексагидро-2 <i>H</i> -хроменов в реакциях <i>пара</i> -мента-6,8-диен-2,3-диола с ароматическими альдегидами .....	64
2.5 Анальгетическая активность соединений .....	69
<b>Глава 3. Экспериментальная часть</b> .....	76
<b>Выводы</b> .....	120
<b>Список литературы</b> .....	122

## Введение

**Актуальность темы.** Монотерпены пинанового и *para*-ментанового рядов и их кислородсодержащие производные привлекают особое внимание химиков, что, очевидно, связано с доступностью этих соединений, поскольку они выделяются из природных источников и являются более распространенными в природе, чем монотерпены других структурных типов. Они применяются в качестве сырья для производства камфена, инсектицидов, душистых и лекарственных веществ.

Ранее было показано, что при использовании кислотных монтмориллонитовых глин в качестве катализатора реакций некоторых монотерпеноидов *para*-ментанового, пинанового и каранового рядов с альдегидами протекают превращения, приводящие к образованию кислородсодержащих гетероциклических соединений с различными типами остовов. Продукты, образующиеся в результате этих реакций, проявляют различные виды биологической активности, в том числе анальгетическую, нейропротекторную и цитотоксическую. Например, при взаимодействии эпоксида вербенола, имеющего пинановый остов, с бутеналем в присутствии монтмориллонитовой глины образуется соединение с гексагидро-2*H*-хроменовым остовом, обладающее высокой анальгетической активностью *in vivo*. В то же время, дальнейшие систематические исследования, направленные на синтез и изучение биологических свойств аналогов этих продуктов, до настоящей работы не проводились.

Выбор в качестве реагентов альдегидов, имеющих метокси- и гидроксигруппы, обусловлен как увеличением реакционной способности альдегидов, так и повышением вероятности проявления продуктами высокой анальгетической активности. Действительно, известно, что фитоканнабиноиды, имеющие монотерпеноидный фрагмент, сочлененный с фенольным заместителем, проявляют значительную анальгетическую активность *in vivo*.

**Цель работы.** Изучение реакций эпоксида вербенола и получаемого из него *para*-мента-6,8-диен-2,3-диола с ароматическими альдегидами, содержащими метокси- и/или гидроксигруппы, приводящих к образованию гексагидро-2*H*-хромен-4,8-диолов и их аналогов, для дальнейшего исследования анальгетической активности.

Для достижения цели были поставлены следующие задачи:

- Изучение реакций эпоксида (-)-*цис*-вербенола и получаемого из него (2*R*,3*R*,4*S*)-*para*-мента-6,8-диен-2,3-диола с ароматическими альдегидами, содержащими метокси- и гидроксигруппы, в присутствии кислотных катализаторов.

- Синтез стереоизомеров соединений, обладающих высокой анальгетической активностью, для изучения влияния абсолютной конфигурации на физиологическую активность этих продуктов.

- Получение производных соединений с гексагидро-2*H*-хроменовым остовом, содержащих в 4-ом положении атом фтора

**Научная новизна.** В результате проведенных исследований впервые изучены реакции эпоксида (-)-*цис*-вербенола и (2*R*,3*R*,4*S*)-*пара*-мента-6,8-диен-2,3-диола с ароматическими альдегидами, содержащими метокси- и гидроксигруппы, в присутствии глины К10, и получен набор соединений с гексагидро-2*H*-хроменовым остовом для изучения анальгетической активности *in vivo*. На примере реакций эпоксида (-)-*цис*-вербенола и (2*R*,3*R*,4*S*)-*пара*-мента-6,8-диен-2,3-диола с 3,4,5-триметоксибензальдегидом в присутствии различных гомогенных и гетерогенных катализаторов показано, что для получения соединений с гексагидро-2*H*-хроменовым остовом использование монтмориллонитовой глины К10 является наиболее эффективным. Кроме того, показано, что использование в качестве исходного соединения (2*R*,3*R*,4*S*)-*пара*-мента-6,8-диен-2,3-диола, как правило, приводит к целевым гексагидрохроменам с более высоким выходом, чем в аналогичных реакциях с эпоксидом (-)-*цис*-вербенола, несмотря на наличие дополнительной стадии получения и выделения монотерпеноидного диола из смеси других продуктов изомеризации.

Обнаружено, что в качестве минорных соединений в изученных реакциях могут образовываться необычные трициклические соединения с октагидро-2*H*-4,6-(эпоксиметано)хроменовым и гексагидро-2*H*-4,8-эпоксихроменовым остовом.

Впервые изучено образование соединений с гексагидро-2*H*-4,8-эпоксихроменовым остовом в реакциях (2*R*,3*R*,4*S*)-*пара*-мента-6,8-диен-2,3-диола с ароматическими альдегидами в присутствии глины К10 и установлено, что образование трициклических продуктов этого типа происходит при наличии алкоксизаместителей во втором и четвертом положении ароматического кольца альдегида. Введение дополнительной метоксигруппы в пятое положение в случае 2,4,5-триметоксибензальдегида приводит к увеличению выхода соединений данного типа.

На основе (+)- и (-)- $\alpha$ -пиненов с высокой оптической чистотой синтезированы эпоксиды (+)- и (-)-*цис*-вербенолов и (+)- и (-)-*транс*-вербенолов. С использованием полученных монотерпеноидов впервые синтезированы стереоизомеры соединений с гексагидро-2*H*-хроменовым остовом в реакциях с 3,4,5-триметоксибензальдегидом, 4-

гидрокси-3-метоксибензальдегидом и 3-гидрокси-4-метоксибензальдегидом, для изучения влияния абсолютной конфигурации этих соединений на биологическую активность.

Впервые разработана методика получения фторсодержащих соединений с гексагидхромоновым остовом в реакциях монотерпеноида (*2R,3R,4S*)-*пара*-мента-6,8-диен-2,3-диола с ароматическими альдегидами. Использование эфирата трехфтористого бора и воды при пониженной температуре позволило получить набор фторсодержащих гексагидро-2*H*-хромонов. Показано, что, наряду с различными метоксибензальдегидами, в данную реакцию можно также вводить альдегиды, содержащие фенольную гидроксигруппу.

Практическая значимость работы подтверждена двумя патентами, посвященными обнаружению у синтезированных в работе соединений высокой анальгетической активностью в сочетании с низкой токсичностью.

**Апробация работы.** По теме диссертации опубликовано 6 статей в рецензируемых международных журналах и 2 патента, а также 5 тезисов устных докладов на российских и международных конференциях.

Результаты работы докладывались на следующих конференциях: Международная конференция «Current topics in organic chemistry» (Новосибирск, 2011), Молодежная школа-конференция «Актуальные проблемы органической химии» (Новосибирск, 2012), Кластер конференций по органической химии «ОргХим-2013» (Репино, Санкт-Петербург, 2013), Уральский научный форум «Современные проблемы органической химии» (Екатеринбург, 2014), Международный кластер конференций по медицинской химии «MedChem-2015» (Новосибирск, 2015).

Работа была поддержана следующими грантами: грант № 3669 от 06.10.14 г. “Фонда содействия инновациям” в рамках программы УМНИК, гранты РФФИ № 13-03-00206-а и № 14-03-31589-мол\_а.

**Структура диссертации.** Работа изложена на 130 страницах машинописного текста, содержит 56 схем, 4 рисунка, 13 таблиц. Диссертация состоит из введения, литературного обзора, обсуждения полученных результатов, экспериментальной части, выводов и списка литературы (97 литературных источников). Литературный обзор посвящен синтезу кислородсодержащих гетероциклических соединений взаимодействием монотерпеноидов с альдегидами.

В публикациях, приведенных в списке литературы настоящей работы, указана девичья фамилия соискателя – Михальченко. В настоящий момент, после замужества,

фамилия соискателя Патрушева. Для удобства чтения, публикации соискателя в списке литературы выделены жирным шрифтом.

**Благодарности.** Автор выражает глубокую признательность своему научному руководителю д.х.н., профессору РАН Волчо Константину Петровичу за ценные научные консультации и требовательное отношение к соискателю, к.х.н. Ильиной Ирине Викторовне за внимательность, терпение и поддержку при освоении соискателем новых экспериментальных методик, всему коллективу Лаборатории физиологически активных веществ и, конечно, заведующему лабораторией д.х.н., профессору Салахутдинову Нариману Фаридовичу за проявленное участие, полезные советы и дружескую атмосферу.

Также автор выражает глубокую благодарность к.х.н. Корчагиной Д. В. за запись спектров ЯМР и помощь в установлении строения полученных соединений, д.х.н. Гатилову Ю. В. за рентгеноструктурные эксперименты, Комаровой Н. И. и к.х.н. Рогачеву А. Д. за проведение экспериментов с использованием ВЭЖХ. Автор также выражает признательность всем сотрудникам ЛФМИ за запись ЯМР-, масс-спектров и определение удельного оптического вращения полученных соединений.

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 и плодотворное сотрудничество.

# **Глава 1. Синтез кислородсодержащих гетероциклических соединений взаимодействием монотерпеноидов с альдегидами (литературный обзор)**

## *Введение*

Получение новых продуктов на основе природных соединений является важным разделом современной органической химии. Уникальное строение и свойства природных молекул позволяют создавать на их основе агенты, обладающие выраженной биологической активностью. Так, в 2015 году Нобелевской премии по физиологии и медицине были удостоены Сатоши Омура и Уильям Кэмпбэл за открытие и продвижение в мировую медицинскую практику антигельминтного препарата ивермектина, синтетического производного авермектина, макроциклического лактона природного происхождения.

Известно, что реакции монотерпеноидов с алифатическими и ароматическими альдегидами могут приводить к образованию хиральных кислородсодержащих гетероциклических соединений с различными типами остовов. В эти превращения могут быть вовлечены широко распространенные в природе монотерпеноиды различных структурных типов. Как правило, эти реакции протекают с высокой стереоселективностью, некоторые из образующихся продуктов обладают выраженной биологической активностью. Таким образом, это новый и перспективный способ получения новых видов фармакологически активных соединений из доступных и недорогих монотерпеноидов и альдегидов.

Хотя широкое использование альдегидов в реакциях с монотерпеноидами для получения гетероциклических соединений началось всего пятнадцать лет назад, в настоящее время исследования в данной области активно развиваются. На сегодняшний день опубликовано только несколько обзорных работ, частично описывающих эти превращения [1, 2, 3, 4, 5].

В настоящем обзоре рассматриваются реакции монотерпеноидов с альдегидами, приводящие к образованию кислородсодержащих гетероциклических соединений. Обзор структурирован в соответствии с количеством конденсированных циклов в образующихся продуктах, без учета других присоединенных циклов и спироциклических соединений.

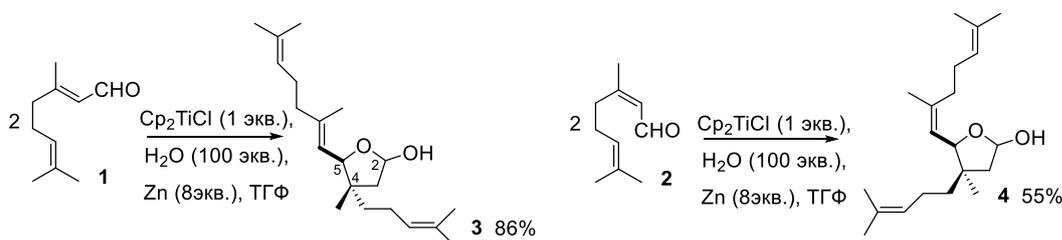
Обзор охватывает исследования взаимодействий монотерпеноидов различных структурных типов с альдегидами, опубликованные до октября 2015 года.

### 1.1 Реакции монотерпеноидов с альдегидами, ведущие к образованию моноциклических соединений

Образование соединений, содержащих один гетероциклический фрагмент, в реакциях монотерпеноидов с альдегидами происходит при использовании ациклических монотерпеноидов, таких как гераниол, изомерные гераниаль и нераль, а также цитронеллаль.

Цитраль входит в состав эфирного масла лемонграсса, лимона и эвкалипта. Цитраль, присутствующий в природных эфирных маслах, представляет собой смесь гераниаля **1** (*Z*-изомера) и нералья **2**, с преобладанием первого. Гераниаль **1** и нераль **2** могут вступать в реакции гомо-сочетания, катализируемые бис(циклопентадиенил)титан (III) хлоридом в присутствии воды, что приводит к образованию (*4S,5R*)- $\gamma$ -лактола **3** и (*4R,5R*)- $\gamma$ -лактола **4**, соответственно, которые образуются в виде диастереомеров по положению С-2 в соотношении 5:1 (схема 1) [6].

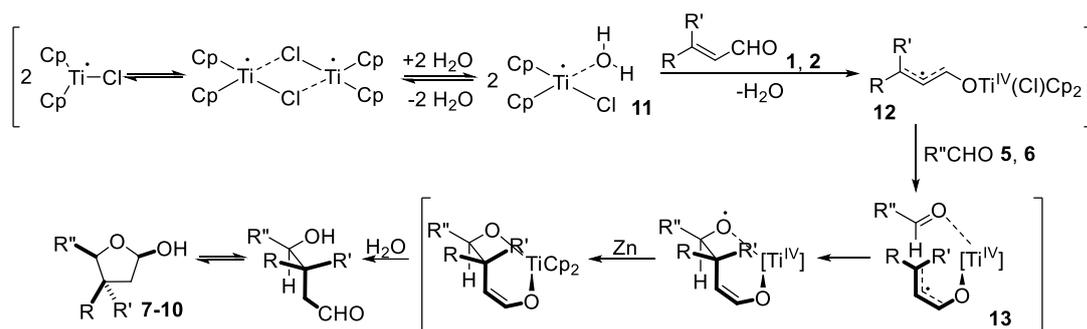
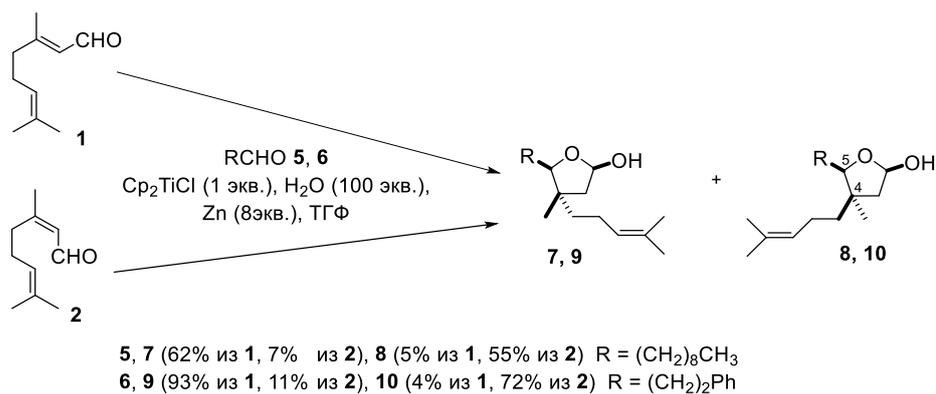
Схема 1



Гераниаль **1** и нераль **2** в аналогичных условиях способны вступать в реакции кросс-сочетания с деканалем **5** и 3-фенилпропаналем **6**, давая при этом смесь изомеров **7** и **8**, **9** и **10**, с преобладанием *E*-изомеров **7** и **9** в случае гераниаля **1** и *Z*-изомеров **8** и **10** в случае нералья **2** (схема 2) [6].

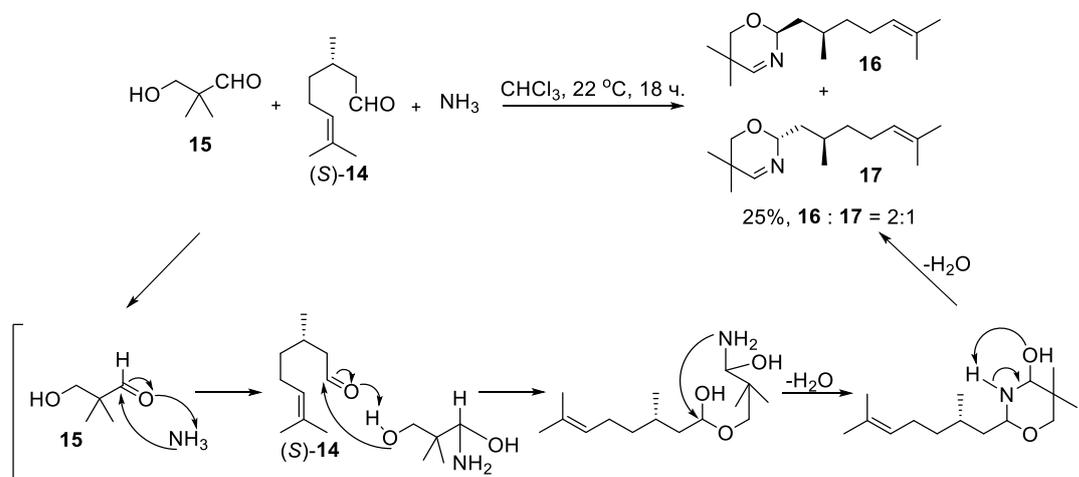
Как предполагают авторы [6], наличие воды в системе приводит к образованию аквакомплекса **11** (схема 2). Последующая координация комплекса **11** с  $\alpha,\beta$ -ненасыщенным альдегидом, гераниалем **1** или нералем **2** и перенос электрона от  $\text{Ti}^{\text{III}}$  может приводить к аллильному радикалу **12** (схема 2). В этом титанокси-производном атом  $\text{Ti}^{\text{IV}}$  имеет на своей валентной оболочке 16 электронов и способен координироваться снова с атомом кислорода альдегида **5**, образуя интермедиат **13**. Благоприятное расположение  $\pi$ -орбитали карбонильной группы альдегида **5** и делокализованного аллильного радикала делает возможным протекание циклизации и последующее образование целевых  $\gamma$ -лактолов **7** и **8** [6].

Схема 2



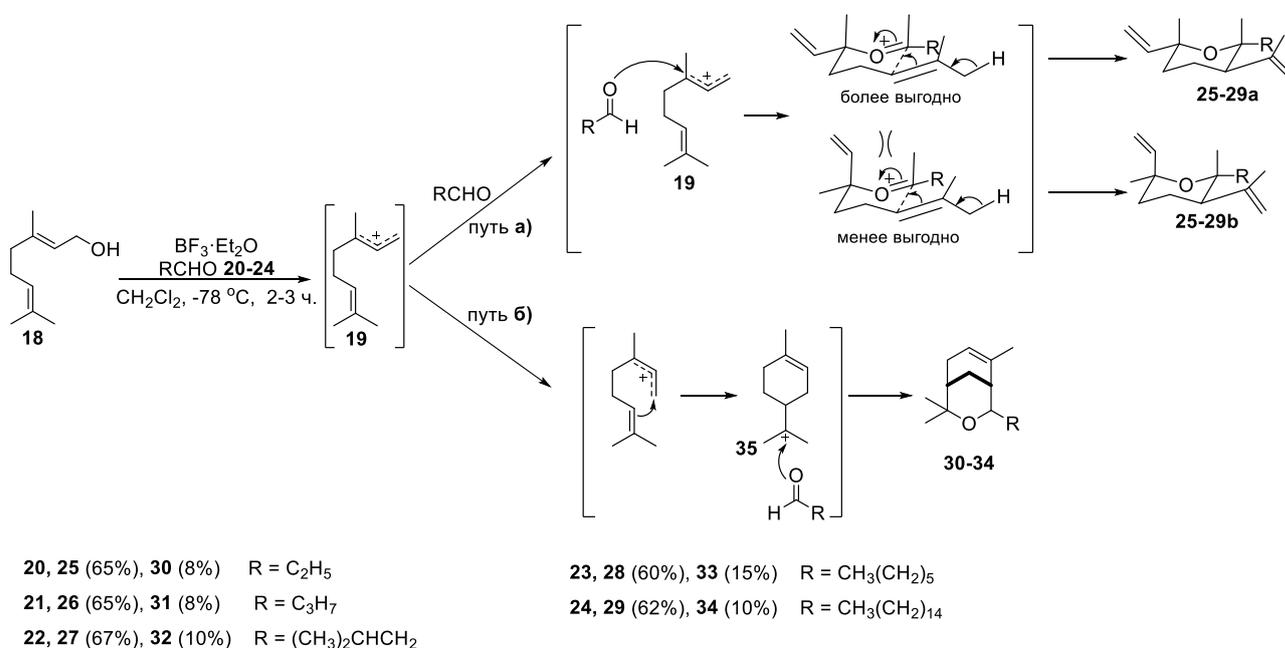
Цитронеллаль **14** обладает выраженным лимонным запахом и содержится в цитронелловом, эвкалиптовом и лимонном эфирных маслах. В отличие от гераниала **1** и нерала **2**, цитронеллаль обладает только одной кратной связью и не является  $\alpha,\beta$ -ненасыщенным альдегидом. (*S*)-Цитронеллаль (*S*)-**14** в присутствии аммиака и  $\beta$ -гидроксиальдегида **15** при комнатной температуре в хлороформе вступает в реакцию конденсации типа Эсинджера. В данных условиях монотерпеноидный альдегид (*S*)-**14** выступает в качестве оксо-компоненты, приводя к образованию диастереомерных 5,6-дигидро-2*H*-1,3-оксазинов **16** и **17** в соотношении 2:1 (схема 3) [7, 8].

Схема 3



Гераниол **18** является компонентом розового, гераниевого и лемонграссового эфирных масел и обладает цветочно-фруктовым запахом. В кислых условиях, в присутствии  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , гераниол **18** способен отщеплять молекулу воды с образованием аллильного катиона **19**. Образующийся ациклический карбокатион **19** далее может вступать в реакции с алифатическими альдегидами **20-24**, что приводит к образованию тетрагидропирановых продуктов **25-29a,b** с выходами 60-65% (схема 4) [9]. По стерическим причинам более благоприятным представляется образование изомера **25-29a**, что и наблюдается вне зависимости от строения используемых альдегидов (схема 4). В качестве побочных продуктов в данных условиях образуются бициклические соединения **30-34**.

Схема 4



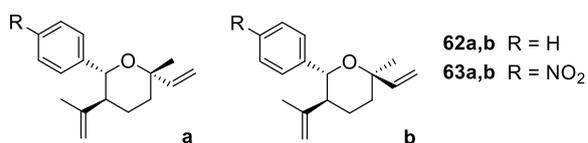
Авторы работы отмечают, что преимущественное образование тетрагидропирановых продуктов наблюдается при использовании алифатических, но не ароматических альдегидов и связывают это с тем, что алифатические альдегиды обладают лучшей нуклеофильностью и меньшим размером по сравнению с ароматическими, что облегчает их атаку на стадии образования ациклического карбокатиона **19** (путь **а**, схема 4) и препятствует дальнейшей его циклизации в  $\alpha$ -терпинильный катион **35** (путь **б**, схема 4). Действительно, в случае использования в реакции пропаналя **20** и бутаналя **21**, обладающих короткими и неразветвленными алифатическими фрагментами, наблюдается очень низкий выход побочных бициклических продуктов **30** и **31**, которые должны образовываться из карбокатиона **35**.

## 1.2 Реакции монотерпеноидов с альдегидами, ведущие к образованию бициклических соединений

### 1.2.1 Образование соединений с 3-оксабицикло[3.3.1]нонановым остовом

Взаимодействие гераниола **18** с ароматическими альдегидами **36-48** в присутствии  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  протекает с образованием бициклических 3-оксабицикло[3.3.1]ноненов **49-61** (схема 6) [9]. В кислых условиях гераниол **18**, как упоминалось ранее (схема 4), отщепляет молекулу воды с образованием аллильного катиона **19**, который затем может претерпевать циклизацию с образованием карбокатиона **35**. Последующее взаимодействие катиона **35** с молекулой альдегида и приводит к бициклическим продуктам **49-61** (схема 6). Авторы работы [9] отмечают, что при использовании бензальдегида **36** и 4-нитробензальдегида **40**, наряду с бициклическими продуктами **49** и **53**, также образуются минорные тетрагидропирановые продукты **62** (25%) и **63** (15%) (схема 5), образование подобных соединений обсуждалось выше (схема 4). По мнению авторов, это можно объяснить влиянием фенильной и 4-нитрофенильной группы, которые дестабилизируют оксокарбениевый ион **64** (схема 6) и в результате реакция частично протекает и по пути образования тетрагидропиранов **62a,b** и **63a,b** (путь а, схема 4) [9].

Схема 5. Структура продуктов **62a,b** и **63a,b**



Ациклический монотерпен мирцен **65** входит в состав эфирного масла иланг-иланга, тимьяна, петрушки и хмеля, а также является ценным исходным соединением в синтезе душистых веществ. Авторами [10, 11] было обнаружено, что использование в реакции мирцена **65** с бутеналем **66** в качестве катализатора монтмориллонитовой глины приводит к образованию в качестве основного продукта гетероциклического соединения **67** с 3-оксабицикло[3.3.1]нон-6-еновым остовом, аналогичного продуктам **49-61** (схема 6). При взаимодействии монотерпена **65** с бензальдегидом **36** так же образуется бициклический продукт **49** (схема 6). Предполагаемый механизм этого превращения включает циклизацию и образование промежуточного катиона с *para*-ментановым остовом **35**, который далее взаимодействует с альдегидом [10, 11] (схема 6).

Из моноциклических монотерпенов наиболее распространенными в природе являются соединения с *para*-ментановым остовом. (*R*)-Лимонен (*R*)-**68** является основным компонентом эфирного масла цитрусовых. Дипентен **68**, представляющий собой рацемическую смесь (*R*)- и (*S*)-лимоненов, в присутствии монтмориллонитовой глины взаимодействует с ароматическими и алифатическими альдегидами, также приводя к гетероциклическим продуктам с 3-оксабицикло[3.3.1]ноненовым остовом **31**, **49**, **66** и **73-76**, очевидно, через тот же промежуточный катион **35** (схема 6). Применение энантимерно чистых (*R*)- и (*S*)-лимоненов **68** в этих реакциях приводит к образованию соответствующих энантимеров гетероциклических соединений **59** и **78** [11,12, 13, 14].

Терпинолен **79**, являющийся изомером лимонена **68** по положению двойной связи, при взаимодействии с бензальдегидом **36** в присутствии глины образует тот же бициклический продукт **49** (схема 6) [11].

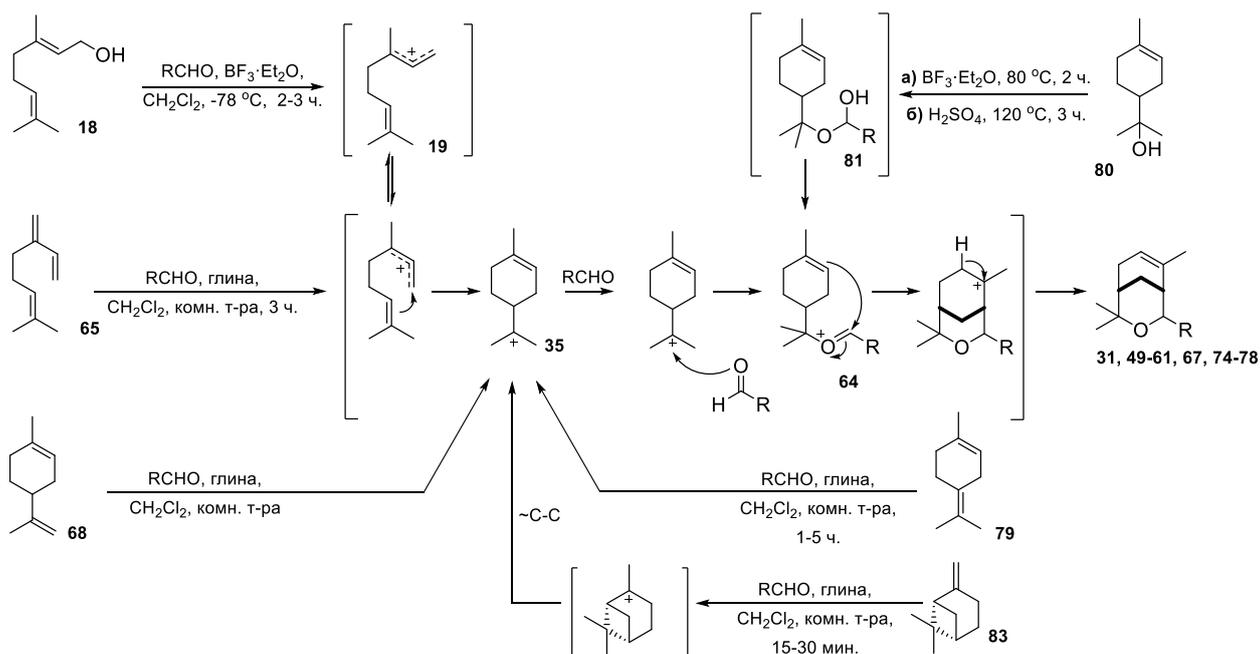
$\alpha$ -Терпинеол **80**, в отличие от монотерпенов **68** и **79**, содержит гидроксигруппу в 8 положении *para*-ментанового остова. Наличие гидроксигруппы в монотерпеноиде **80** не оказывает влияние на строение образующегося бициклического продукта **49**. Авторы работ [15, 16] предполагают, что и в присутствии  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , и при использовании серной кислоты наиболее вероятно протекание реакции через полуацеталь **81**, образующийся в результате нуклеофильной атаки гидроксигруппы монотерпеноида **80** по карбонильному положению альдегида, хотя и здесь вполне возможно протекание реакции через катион **35** (схема 6).

Мажорными компонентами смолы хвойных деревьев являются  $\alpha$ - и  $\beta$ -пинены **82** и **83**.  $\alpha$ -Пинен **82** доступен в виде обоих энантимеров, тогда как  $\beta$ -пинен **83** в существенных количествах присутствует в природных источниках только в виде одного энантиомера ((-)- $\beta$ -пинен). Пинены и их производные в кислых условиях легко перегруппировываются в соединения с *para*-ментановым остовом, что обуславливает идентичность многих продуктов реакций с альдегидами для этих двух типов монотерпеноидов.  $\beta$ -Пинен **83** в условиях кислотного гетерогенного катализа взаимодействует с алифатическими альдегидами бутаналем **21** и бутеналем **66** в присутствии глины, что приводит к соединениям с 3-оксабицикло[3.3.1]нон-6-еновым остовом **31** и **67** (схема 6) [17].

Из схемы 6 видно, что наиболее изученной является реакция гераниола **18** с альдегидами **36-48** в присутствии  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , в которой был получен большой набор продуктов с 3-оксабицикло[3.3.1]ноненовым остовом с хорошими выходами. В случае 4-гидроксибензальдегида **46**, использование в качестве исходного соединения гераниола **18**

является наиболее выгодным. Однако, анализируя, имеющиеся на сегодняшний день литературные данные для других альдегидов, можно заключить, что получение продуктов **31** и **67** выгоднее проводить из  $\beta$ -пинена **83**, а продукта **49**, содержащего фенильный заместитель, из  $\alpha$ -терпинеола **80** в достаточно жестких условиях в присутствии серной кислоты при 120 °С.

Схема 6

Из гераниола 18:

RCHO	Продукт (выход)	R
37	50 (70%)	R = 4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
38	51 (70%)	R = 4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
39	52 (68%)	R = 4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
40	53 (50%)	R = 4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
41	54 (54%)	R = 2-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
42	55 (55%)	R = 2-нафтил
43	56 (62%)	R = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> -CH=CH
44	57 (55%)	R = 4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -CH=CH
45	58 (57%)	R = 4-MeO <sub>2</sub> C-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
47	60 (68%)	R = 4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
48	61 (62%)	R = Цикло-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>

Из лимонена 68:

RCHO	Продукт (выход)	R
69	74 (38%)	R = 4-OMe-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
70	75 (5%)	R = CH <sub>2</sub> =CH
71	76 (5%)	R = CH <sub>2</sub> =C(CH <sub>3</sub> )
72	77 (3%)	R = C <sub>6</sub> F <sub>5</sub>
73	78 **	R = 3-Me-4-OH-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>

\*\* - нет данных о выходе

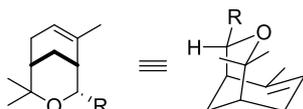
RCHO	Продукты	Выход					
		Из 18	Из 65	Из 68	Из 79	Из 80	Из 83
66 R = CH <sub>3</sub> CH=CH	67		56%*	33%			56%
36 R = C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	49	52%	10%	36%	10%	45% (a)	65% (б)
46 R = 4-OH-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	59	69%		39%			
21 R = <i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	31		10%	6%			27%
			72%*	98%*			

\*содержание в смеси по данным ГЖХ или ЯМР

Что касается пространственного строения образующихся в описанных реакциях 3-оксабицикло[3.3.1]ноненов, то в литературе не существует единого мнения об относительном расположении мостиковой метиленовой группы и альдегидного

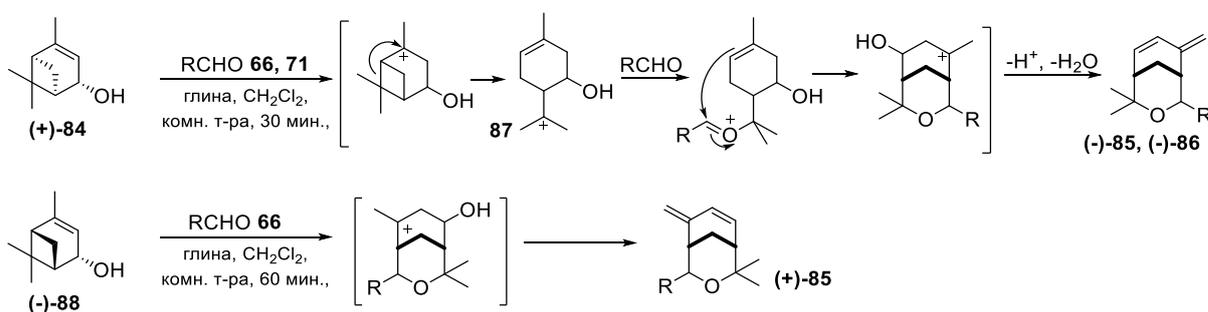
заместителя R. При этом сопоставление описаний ЯМР спектров для аналогичных соединений из разных литературных источников указывает на идентичность соединений, полученных в различных условиях из различных исходных монотерпеноидов. На основе анализа химических сдвигов в спектрах ЯМР полученных соединений, можно заключить, что наиболее вероятно *транс*-расположение мостикового метиленового фрагмента и альдегидного заместителя R (схема 7).

Схема 7. Пространственное строение



Вербенол, монотерпеноид с пинановым остовом, обладает свежим хвойным запахом и содержится в эфирном масле вербены, откуда и получил свое название. Взаимодействие (+)-*транс*-вербенола (+)-**84** с бутеналем **66** [17] и метакриловым альдегидом **71** [19] в присутствии монтмориллонитовой глины приводит к образованию бициклических продуктов (-)-**85** и (-)-**86** соответственно. По-видимому, превращение протекает через образование карбокатиона **87** с *para*-ментановым остовом, наличие гидроксигруппы в исходном монотерпеноиде (+)-**84** и, следовательно, в образующемся карбокатионе **87** приводит к появлению дополнительной двойной связи в продуктах (-)-**85** и (-)-**86** (схема 8) [17, 19]. Взаимодействие стереоизомера монотерпеноида (+)-**84**, (-)-*цис*-вербенола (-)-**88** с бутеналем **66** в аналогичных условиях приводит к образованию энантиомерного продукта (+)-**85** (схема 8)[41].

Схема 8



**66**, (-)-**85** (26%), (+)-**85** (21%) R = CH<sub>3</sub>CH=CH<sub>2</sub>

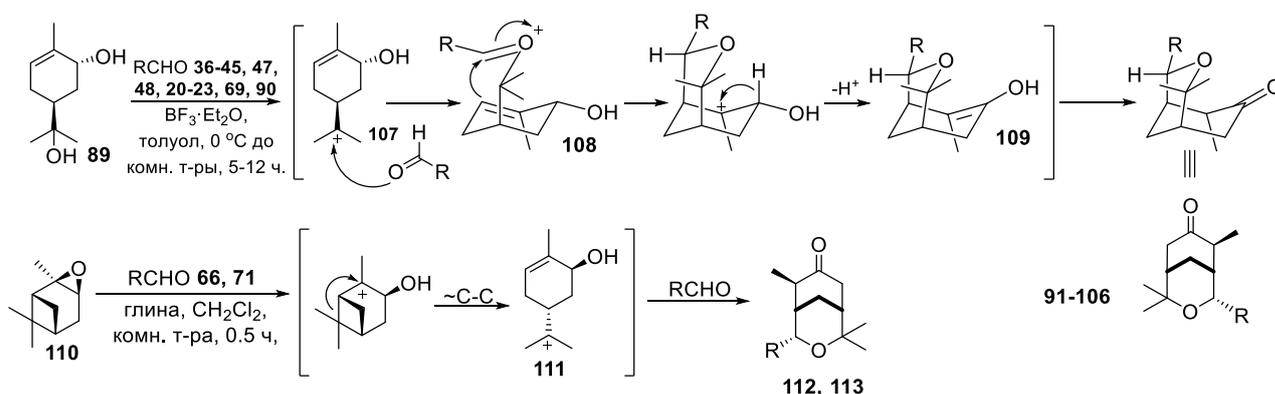
**71**, (-)-**86** (25%) R = CH<sub>2</sub>=C(CH<sub>3</sub>)

*транс*-Собрерол **89**, в сравнении  $\alpha$ -терпинеолом **80**, содержит еще одну гидроксигруппу во втором положении *para*-ментанового остова, его взаимодействие с альдегидами в присутствии BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O приводит к продуктам **91-106** так же с

оксабицикло[3.3.1]нонановым остовом, но имеющим кетогруппу (схема 9) [18]. Авторы работы [18] предполагают, что на первой стадии реакции протекает образование карбокатиона **107**, который, после взаимодействия с альдегидом, образует оксокарбениевый ион **108** (схема 9), схожий с оксокарбениевым ионом на схеме 6. Дальнейшие превращения протекают аналогично указанным схеме 6 и приводят к образованию енола **109**, последующая таутомеризация в котором дает гетероциклический продукт (схема 9). Отметим, что в данном случае *транс*-расположение метиленового мостика и альдегидного заместителя R определяется однозначно из данных рентгеноструктурного анализа [18].

Выходы продуктов **101-104** и **106**, получаемых при взаимодействии собрерола **89** с алифатическими альдегидами **20-23** и **48** оказались заметно выше, чем в случае использования ароматических альдегидов, за исключением бензальдегида **36**. Интересно, что выход гетероциклических соединений практически не зависел от природы заместителей в ароматическом кольце альдегида. По-видимому, в данных условиях на выход продукта влияет нуклеофильность исходного альдегида, так из схемы 9 видно, что наибольший выход достигается в случае алифатических альдегидов **20-23** и **48**, при этом увеличение длины алифатической цепочки (альдегид **23**) и ее разветвленности (альдегид **22**) несколько снижает выход образующихся соединений с оксабицикло[3.3.1]нонановым остовом.

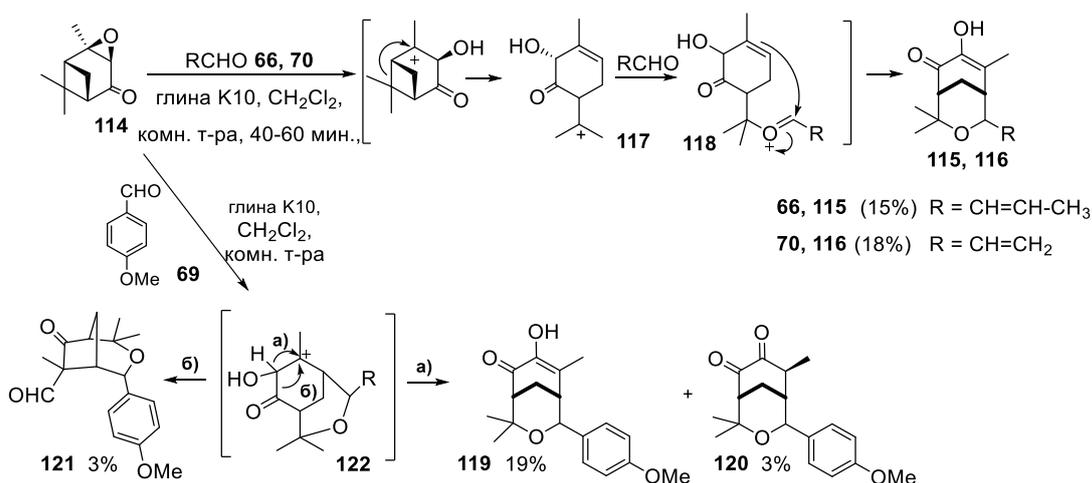
Схема 9

Из *транс*-собрерола **89**:**36, 91** R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> (80%)**37, 92** R = 4-Cl-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (50%)**38, 93** R = 4-Br-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (51%)**39, 94** R = 4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (62%)**40, 95** R = 4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (50%)**43, 96** R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CH=CH (57%)**44, 97** R = 4-NO<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH=CH (62%)**45, 98** R = 4-MeO<sub>2</sub>C-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (52%)**47, 99** R = 4-Me-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (68%)**69, 100** R = 4-MeO-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (56%)**20, 101** R = C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> (98%)**21, 102** R = C<sub>3</sub>H<sub>7</sub> (98%)**22, 103** R = (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub> (82%)**23, 104** R = C<sub>6</sub>H<sub>13</sub> (80%)**90, 105** R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub> (50%)**48, 106** R = цикло-C<sub>6</sub>H<sub>11</sub> (90%)Из эпоксида (-)-α-пинена **110**:**66, 112** (22%) R = CH=CHCH<sub>3</sub>**71, 113** (15%) R = (CH<sub>3</sub>)C=CH<sub>2</sub>

Как упоминалось выше, монотерпеноиды с пинановым остовом в кислых условиях способны претерпевать перегруппировку в соединения с *para*-ментановым остовом. Выдерживание эпоксида (-)- $\alpha$ -пинена **110** в присутствии монтмориллонитовой глины в хлористом метиле приводит к раскрытию эпоксидного цикла и его перегруппировке в катион с *para*-ментановым остовом **111** [19]. Образующийся карбокатион **111** аналогичен катиону **107** (схема 9), соответственно, дальнейшее взаимодействие **110** с альдегидом протекает аналогично описанной выше реакции соберола **89**. В результате образуются соединения **112** и **113** с оксабицикло[3.3.1]нонановым остовом [19].

В случае эпоксида вербенона **114**, усложнение структуры исходного монотерпеноида, связанное с введением кетогруппы, приводит при взаимодействии с альдегидами в присутствии глины к образованию дикетонов **115** и **116** с 3-оксабицикло[3.3.1]нон-6-еновым остовом, находящимся в енольной форме (схема 10) [20]. По-видимому, реакция протекает через катион **118**, образующийся в результате взаимодействия *para*-ментанового карбокатиона **117** с альдегидом. Реакция 4-метоксибензальдегида **69** с эпоксидом вербенона **114** в присутствии глины ведет к образованию смеси таутомерных бициклических продуктов с 3-оксабицикло[3.3.1]нон-6-еновым остовом **119** и **120** (путь **а**, схема 10), а также соединения **121**, получающегося, очевидно, в результате сокращения цикла в катионе **122** (путь **б**, схема 10) [20].

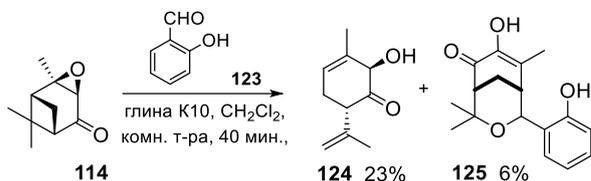
Схема 10



Взаимодействие эпоксида вербенона **114** с 2-гидроксибензальдегидом **123**, содержащим в *орто*-положении фенольную группу, на глине приводит к образованию смеси продукта изомеризации кетоспирта **124** и гетероциклического соединения **125**, аналогичного продуктам **115**, **116** и **119** (схема 11) [20].

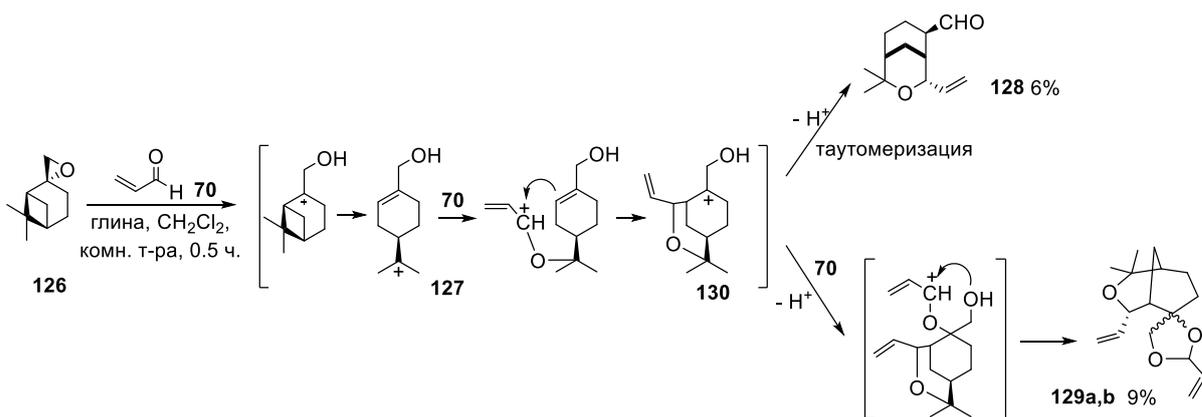
Отметим, что присутствие в реакционной смеси кетоспирта **124** подтверждает предложенный на схеме 10 механизм реакции, промежуточной структурой в которой является катион **117** с *para*-ментановым остовом.

Схема 11



Изомеризация эпоксида  $\beta$ -пинена **126** в присутствии монтмориллонитовой глины приводит к карбокатиону **127** с иной структурой, нежели в случае монотерпеноидов **89** и **110**, и, следовательно, к совершенно другим продуктам: альдегиду **128** с 3-оксабицикло[3.3.1]нонановым остовом, а также трициклическим спиросоединениям **129a,b** (схема 12) [19]. Возможный механизм этих превращений включает в себя раскрытие протонированной эпоксидной группы, перегруппировку в катион с *para*-ментановым остовом **127** и его взаимодействие с молекулой альдегида **70**, ведущее к бициклическому карбокатиону **130**. Далее катион **130** может или превращаться в альдегид **128** с 3-оксабицикло[3.3.1]нонановым остовом, или взаимодействовать с еще одной молекулой акролеина, давая смесь ацеталей **129a,b**.

Схема 12



Таким образом, описанные выше превращения показывают, что образование соединений с 3-оксабицикло[3.3.1]нонановым остовом протекает через промежуточный терпинильный катион **35** (схема б) или через аналогичные карбокатионы **87**, **107**, **117**, **127**, образующиеся из монотерпеноидов с различными типами остовов.

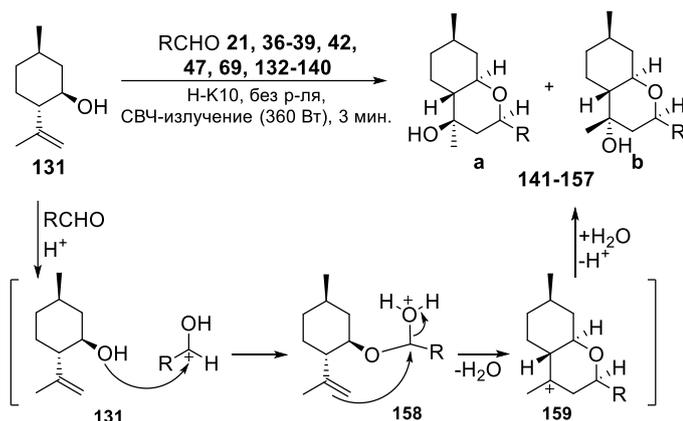
### 1.2.2 Образование соединений с гидро-2*H*-хроменовым остовом

Известно, что кислоты Льюиса и Бренстеда катализируют реакции гомоаллильных спиртов с альдегидами, приводящие к широкому ряду тетрагидропирановых производных [21, 22, 23, 24, 25, 26]. Наиболее часто в качестве исходного монотерпеноида для получения оптически активных (4*R*,4*aS*,7*R*,8*aR*)-4,7-диметилоктагидро-2*H*-хроменов используют гомоаллильный спирт (-)-изопулегол **131**, что, очевидно, связано с его коммерческой доступностью и относительной дешевизной, что объясняется его использованием в качестве полупродукта в промышленном синтезе ментола [27]. (-)-Изопулегол **131** является компонентом эфирных масел эвкалипта, лемонграсса и цитронеллы и обладает мятым свежим ароматом.

Изопулегол **131** взаимодействует с различными ароматическими, гетероциклическими и алифатическими альдегидами с образованием диастереомерных соединений с хроменовым остовом **141-157a,b** (схема 13) [28]. Реакции проводили в присутствии кислотной-активированной монтмориллонитовой глины Н-К10 (20% по весу субстрата) без растворителя в условиях микроволнового облучения [28]. На первой стадии возможного механизма данного превращения происходит взаимодействие гидроксигруппы изопулегола **131** с кислотной-активированным альдегидом, что приводит к полуацеталу **158**, дальнейшая циклизация по типу реакции Принса приводит к карбокатиону **159**, который взаимодействует с присутствующей в реакционной среде водой и дает диастереомерные октагидрохромены **141-157a,b** (схема 13) [28]. В данных условиях наблюдается слабое влияние природы заместителя в ароматическом кольце альдегида на выходы продуктов реакции и соотношение диастереомеров. Так, можно лишь отметить, что наибольший выход в данных условиях (86%) достигается при использовании 4-метоксибензальдегида **69**, содержащего в четвертом положении донорный заместитель (схема 13).

В работе [29] был изучен целый ряд кислотных гетерогенных катализаторов, в том числе различные металл- и Н-модифицированные цеолиты и Се-модифицированный МСМ-41 (мезопористый силикатный материал), для селективного получения октагидрохроменов **141a,b** в реакции изопулегола **131** и бензальдегида **36**. Проведенные исследования показали, что наиболее эффективным оказался мезопористый катализатор Се-МСМ-41, обладающий мягкой кислотностью, селективность в данных условиях составила 83%, а полная конверсия была достигнута за два часа.

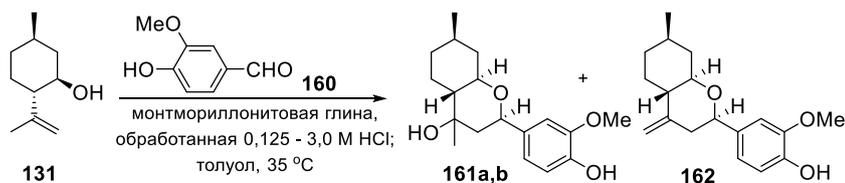
Схема 13



<b>36, 141a,b</b> (76%, a:b = 9:1) R = Ph	<b>134, 149a,b</b> (65%, a:b = 3:1) R = 3-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
<b>42, 142a,b</b> (80%, 10:1) R = 2-нафтил	<b>135, 150a,b</b> (70%, 2:1) R = 2-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
<b>69, 143a,b</b> (86%, 20:1) R = 4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>39, 151a,b</b> (64%, 3:1) R = 4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
<b>132, 144a,b</b> (76%, 13:2) R = 2-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>136, 152a,b</b> (50%, 1:1) R = 2,4,5-F <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>2</sub>
<b>47, 145a,b</b> (82%, 25:1) R = 4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>137, 153a,b</b> (64%, 3:1) R = 3-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>
<b>37, 146a,b</b> (78%, 5:1) R = 4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>138, 154a,b</b> (56%, 3:1) R = 2-фурфурил
<b>133, 147a,b</b> (72%, 4:1) R = 2,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<b>139, 155a,b</b> (50%, 2:1) R = 2-тиофенил
<b>38, 148a,b</b> (78%, 9:1) R = 4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>21, 156a,b</b> (70%, 5:1) R = <i>n</i> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
	<b>140, 157a,b</b> (76%, 4:1) R = 3-фенилпропил

Авторами работ [30, 31] было исследовано влияние количества бренstedовских кислотных центров монтмориллонитовой глины на соотношение продуктов реакции изопулегола **131** и ванилина **160** в толуоле, при этом количество глины по массе равнялось массе исходного монотерпеноида **131** (схема 14). В результате было обнаружено, что повышение концентрации HCl, которой предварительно обрабатывали монтмориллонитовую глину, приводит к увеличению количества бренstedовских кислотных центров, что, в свою очередь, отрицательно сказывается на соотношении продуктов реакции **161:162** и приводит к увеличению доли продукта дегидратации **162**, при этом, было найдено, что снижение диастереоселективности реакции относительно продукта **161a** наблюдается только при использовании 1.0 M и более концентрированной HCl (схема 14) [30].

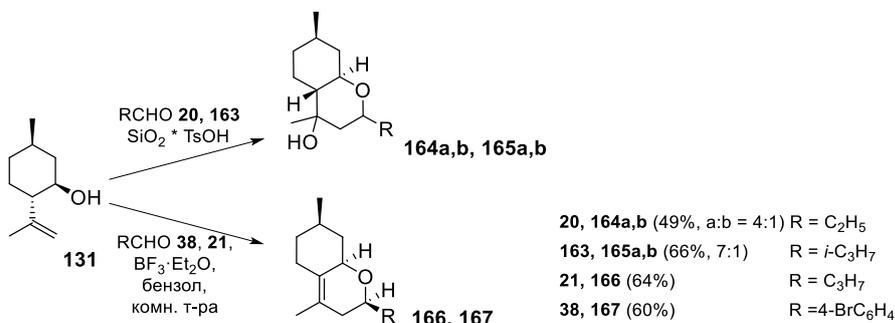
Схема 14



Концентрация HCl	<b>161a:161b</b>	<b>161a,b:162</b>
0.125 M	5,3	4,2
0.25 M	5,5	4,1
0.5 M	5,7	3,9
1.0 M	5,0	2,8
3.0 M	4,7	2,5

При взаимодействии изопулегола **131** с алифатическими альдегидами пропаналем **20** и изобутиралем **163** без растворителя в присутствии каталитических количеств *para*-толуолсульфокислоты, нанесенной на силикагель, образуются диастереомерные продукты с октагидрохроменовым остовом **164a,b** и **165a,b** (схема 15) [32].

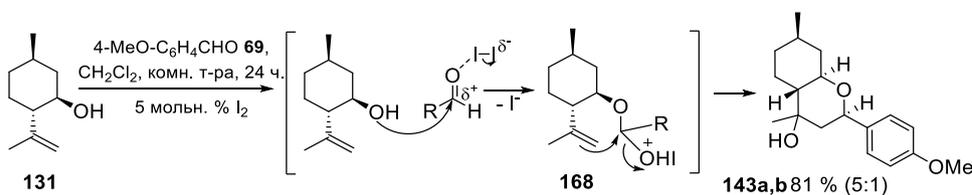
Схема 15



При проведении реакции изопулегола **131** с альдегидами **21** и **38** в присутствии кислоты Льюиса  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  при комнатной температуре в бензоле наблюдается образование соединений **166** и **167** с выходами 64 и 60% (схема 15), соответственно, которые образуются, вероятно, в результате отщепления протона в карбокатионе **159** (схема 13) [33].

Реакция изопулегола **131** с *para*-метоксибензальдегидом **69** в присутствии  $\text{I}_2$  также приводит к хроменовым продуктам **143a,b** в соотношении 5:1 (схема 16). По мнению авторов [34], ключевой стадией данной реакции является присоединение гидроксигруппы изопулегола **131** к альдегиду, активированному взаимодействием с  $\text{I}_2$ , которое приводит к образованию катиона **168**. Дальнейшие превращения могут протекать в соответствии с механизмом, изображенным на схеме 13.

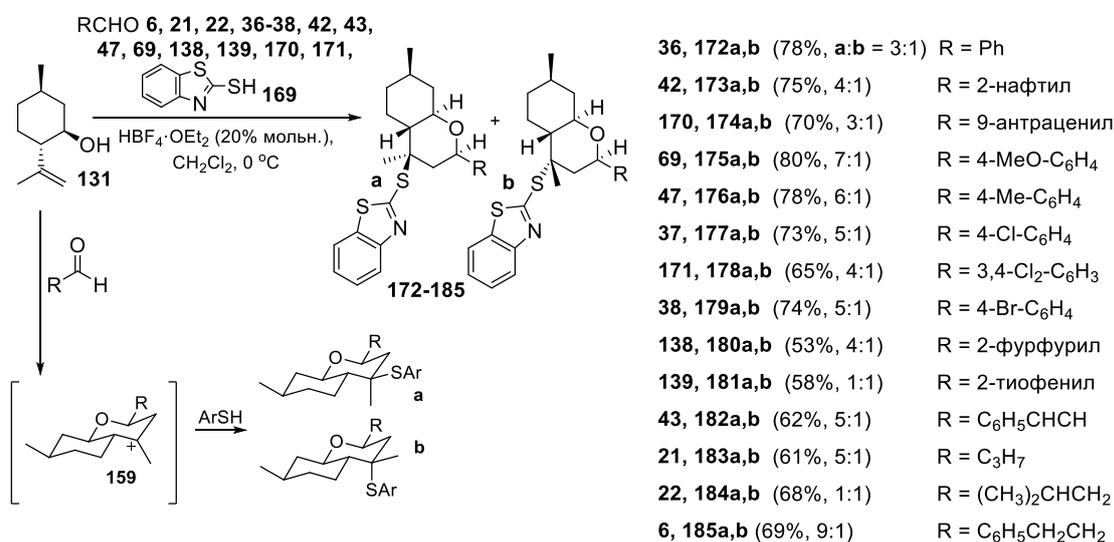
Схема 16



Предполагается, что взаимодействие изопулегола **131** с альдегидами протекает через образование карбокатиона **159** (схема 13) при использовании различных кислотных катализаторов, поэтому логично предположить, что введение в реакционную среду дополнительных нуклеофилов, приведет к образованию октагидрохроменов, содержащих вместо гидроксигруппы различные гетероатомы в этом положении. Эта возможность и

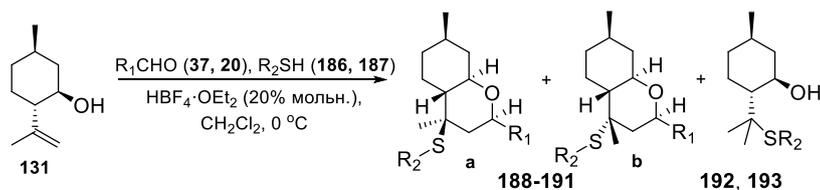
была изучена авторами работ [35] и [36]. В присутствии сильной кислоты Бренстеда  $\text{HBF}_4 \cdot \text{OEt}_2$  и нуклеофила 2-меркаптобензотиазола **169** реакция изопулегола **131** с альдегидами приводит к образованию 4-тиозамещенных октагидрохроменов в виде смеси диастереоизомеров (схема 17) [35]. Авторы предполагают, что реакция протекает через образование уже упоминавшегося карбокатиона **159**, взаимодействие которого с нуклеофилом (тиолом **169**) и дает тиозамещенные октагидрохромены **172-185a,b** (схема 17). В данных условиях, авторами не было выявлено существенного влияния природы заместителя в ароматическом кольце альдегида на выход и диастереоселективность образующихся продуктов (схема 17).

Схема 17



Наряду с 2-меркаптобензотиазолом **169**, авторами работы [35] были также изучены реакции в присутствии других тиолов: 4-хлортиофенола **186** и 4-метилтиофенола **187**, в качестве карбонильной компоненты в этих реакциях использовались 4-хлорбензальдегид **37** и пропаналь **20**. Взаимодействие изопулегола **131** с ароматическим альдегидом **37** и тиолами **186** и **187** приводит к образованию тиозамещенных диастереомерных октагидрохроменов **188a,b** и **189a,b** соответственно. При взаимодействии монотерпеноида **131** с алифатическим альдегидом **20** происходит образование только основных диастереомеров **190a** и **191a**, однако, в этих условиях в качестве побочных образуются соединения **192** и **193** – продукты присоединения тиолов по двойной связи изопулегола **131** (схема 18) [35].

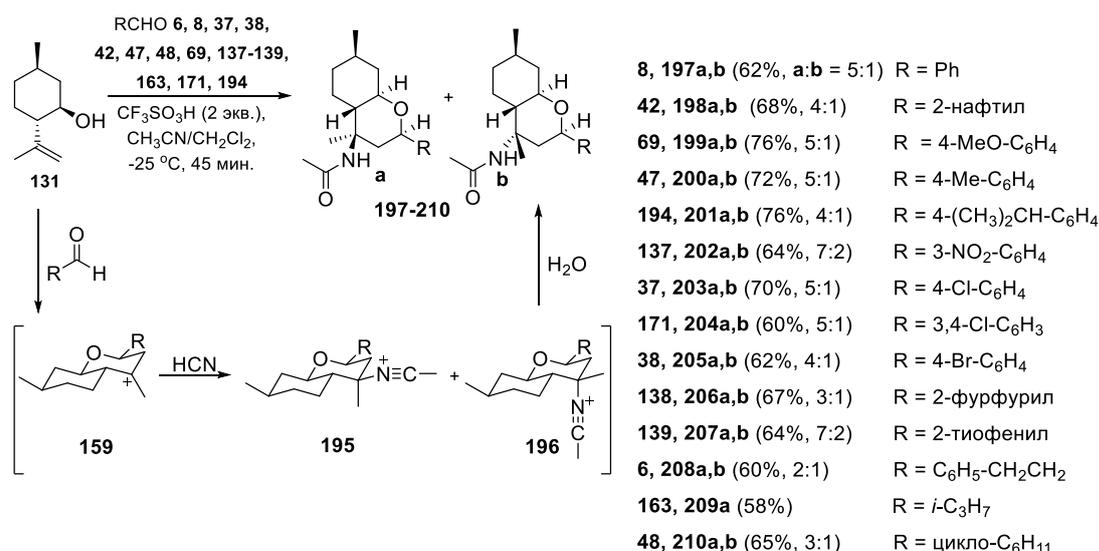
Схема 18



<b>37, 186, 188a,b</b> (60%, a:b = 13:1)	$R_1 = 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$ , $R_2 = 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$
<b>37, 187, 189a,b</b> (66%, 8:1)	$R_1 = 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$ , $R_2 = 4\text{-Me-C}_6\text{H}_4$
<b>20, 186, 190a</b> (50%), <b>192</b> (10%)	$R_1 = C_2H_5$ , $R_2 = 4\text{-Cl-C}_6\text{H}_4$
<b>20, 187, 191a</b> (57%), <b>193</b> (12%)	$R_1 = C_2H_5$ , $R_2 = 4\text{-Me-C}_6\text{H}_4$

В присутствии другой сильной кислоты Бренстеда, трифторметансульфокислоты, протекает похожая трехкомпонентная реакция Принса-Риттера с участием изопулегола **131**, альдегида и ацетонитрила с образованием 4-ацетамидозамещенных октагидрохроменов (схема 19) [36]. Взаимодействие карбокатиона **159** с ацетонитрилом приводит к образованию интермедиатов **195** и **196**, которые, подвергаясь гидролизу, дают 4-ацетамидо-октагидрохромены **197-210**. Описанное превращение протекает как с ароматическими альдегидами, содержащими донорные или акцепторные заместители, так и с гетероциклическими и алифатическими альдегидами [36]. Авторами не было обнаружено значительного влияния электронных факторов на выходы и диастереоселективность найденной реакции, однако, в случае использования изомасляного альдегида **163** была получена не смесь диастереомеров, а индивидуальный 4-ацетамидо-октагидрохромен **209a**.

Схема 19

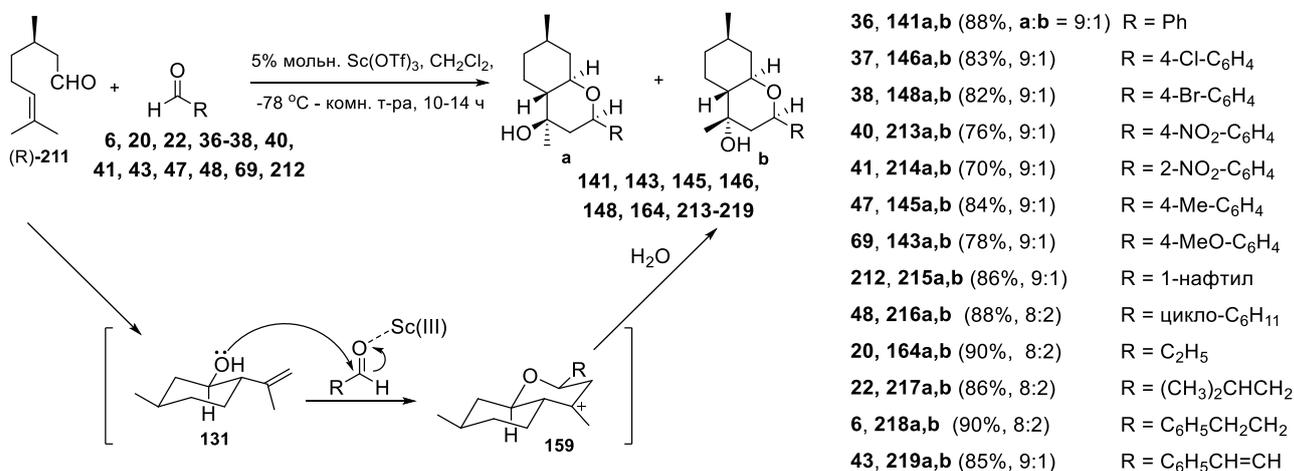


Известно, что (*R*)-цитронеллаль **211** в кислых условиях подвергается внутримолекулярной циклизации, давая смесь диастереомерных вторичных спиртов с

*para*-ментановым остовом, соотношение которых зависит от природы кислоты и условий реакции, основным продуктом обычно является изопулегол **131** [37].

В присутствии альдегидов и каталитических количеств  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  при  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  (*R*)-цитронеллаль (*R*)-**211** подвергается циклизации в изопулегол **131**, который далее взаимодействует с альдегидами, образуя смесь диастереомерных продуктов с хроменым остовом (схема 20) [38]. Исследование реакций цитронеллала (*R*)-**211** с различными ароматическими и алифатическими альдегидами показало, что во всех случаях с хорошими выходами 70-90% образуются соответствующие октагидрохромены (схема 20). В качестве основного продукта во всех случаях образовывался диастереомер **a**, соотношение диастереомеров **a:b** составляло от 4:1 до 9:1 (схема 20). Время реакции варьировалось от 10 часов в случае бензальдегида **36** до 14 часов в реакции с 2-нитробензальдегидом **41**. Интересно, что чувствительный к кислотам *транс*-3-фенил-2-пропеналь **43** также вступает в реакцию, приводя к изомерным продуктам **219a,b** в соотношении 9:1 с выходом 85% [38]. Возможный механизм реакции включает в себя циклизацию цитронеллала (*R*)-**211** в изопулегол **131** и взаимодействие последнего с альдегидом, с образованием карбокатиона **159** (схема 20) [38].

Схема 20



Как видно из таблицы 1, использование для получения (4*R*,4*aS*,7*R*,8*aR*)-4,7-диметилхромагидро-2*H*-хроменов в качестве исходного монотерпеноида цитронеллала **211** в присутствии  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  при  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  является выгодным в большинстве случаев, как с точки зрения выхода продукта, так и стереоселективности процесса. Исключение составляет реакция с 4-метоксибензальдегидом **69**, взаимодействие которого с изопулеголом **131** в присутствии глины Н-К10 приводит к октагидрохроменам **143a,b** с выходом 86% и соотношением эпимеров **143a:143b** равном 20:1. Использование цитронеллала **211** в

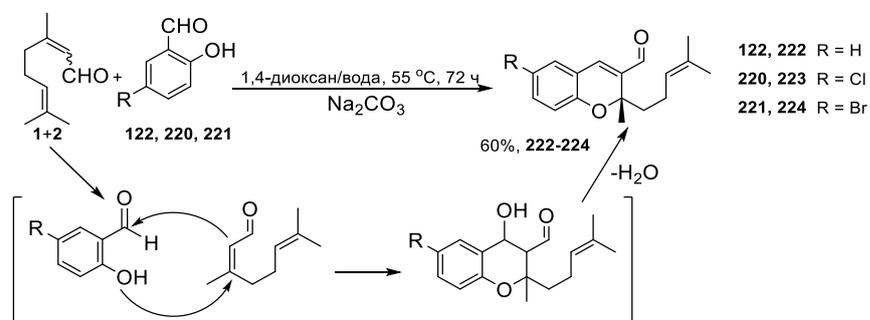
присутствии  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  и при пониженной температуре подходит как для ароматических, так и алифатических альдегидов (схема 20) и приводит к целевым продуктам с хорошими выходами 70-90%. В то же время,  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  является несопоставимо более дорогим катализатором по сравнению с другими использовавшимися каталитическими системами.

Таблица 1. Выходы продуктов взаимодействия монотерпеноидов **131** и **211** с альдегидами в различных условиях

Альдегид (№) R =	Продукт, №	Выходы продуктов реакции (a:b)			
		Условия реакции			
		Цитронеллаль <b>211</b>	Изопулегол <b>131</b>		
		$\text{Sc}(\text{OTf})_3$ , $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , -78°C - комн. т-ра	H-K10, СВЧ- излучение	$\text{SiO}_2 \cdot \text{TsOH}$ , комн. т-ра	$\text{I}_2$ , $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , комн. т-ра
<b>(36)</b> $\text{C}_6\text{H}_5$	<b>141a,b</b>	88% (9:1)	76% (9:1)		
<b>(37)</b> 4-Cl- $\text{C}_6\text{H}_4$	<b>146a,b</b>	83% (9:1)	78% (5:1)		
<b>(38)</b> 4-Br- $\text{C}_6\text{H}_4$	<b>148a,b</b>	82% (9:1)	78% (9:1)		
<b>(69)</b> 4-MeO- $\text{C}_6\text{H}_4$	<b>143a,b</b>	78% (9:1)	86% (20:1)		81% (5:1)
<b>(20)</b> $\text{C}_2\text{H}_5$	<b>164a,b</b>	90% (4:1)		49% (4:1)	

Цитраль, представляющий собой смесь гераниала **1** и нерала **2**, в основных условиях в присутствии  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  взаимодействует с 2-гидроксибензальдегидом **122**, 5-хлор-2-гидроксибензальдегидом **220** и 5-бром-2-гидроксибензальдегидом **221** с образованием ароматических 2*H*-хроменов **222-224** (схема 21) [39, 40]. Очевидно, что в данных условиях протекает реакция оксо-Михаэля 2-гидроксибензальдегидов с  $\alpha,\beta$ -ненасыщенным альдегидом цитралем. Отметим, что соединения **222-224** используются для синтеза полициклических хроменовых производных, обладающих высокой цитотоксической активностью [40].

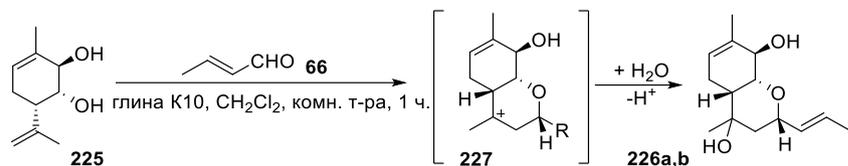
Схема 21



В отличие от изопулегола **131**, *para*-мента-6,8-диен-2,3-диол **225** содержит дополнительную гидроксигруппу и двойную связь (схема 22). В присутствии монтмориллонитовой глины K10 соединение **225** вступает в реакцию с кротоновым альдегидом **66** с образованием продуктов **226a,b** с хроменовым остовом (схема 22) [41].

Образование соединений **226a,b**, вероятнее всего, протекает через образование карбокатиона **227** (схема 22), аналогичного катиону **159** (схема 13). Важно отметить, что образующийся продукт **226a,b** при исследовании физиологической активности проявил высокую анальгетическую активность *in vivo* [42].

Схема 22



Таким образом, видно, что соединения с гидро-2*H*-хроменовым остовом получают чаще всего на основе (-)-изопулегола **131** или монотерпеноидов с подобным строением, обладающими экзоциклической двойной связью и расположенной в гомоаллильном к ней положении гидроксигруппой. В условиях кислотного катализа эти монотерпеноиды, благодаря наличию гидроксигруппы, способны взаимодействовать с карбонильной группой альдегида. Последующая карбоциклизация и образование шестичленного гетероцикла протекает благодаря наличию двойной связи в третьем положении от гидроксигруппы (схема 20). Отметим также, что в этих условиях возможно ввести в молекулу ацетамидный и тиоэфирный фрагменты (схемы 17-19).

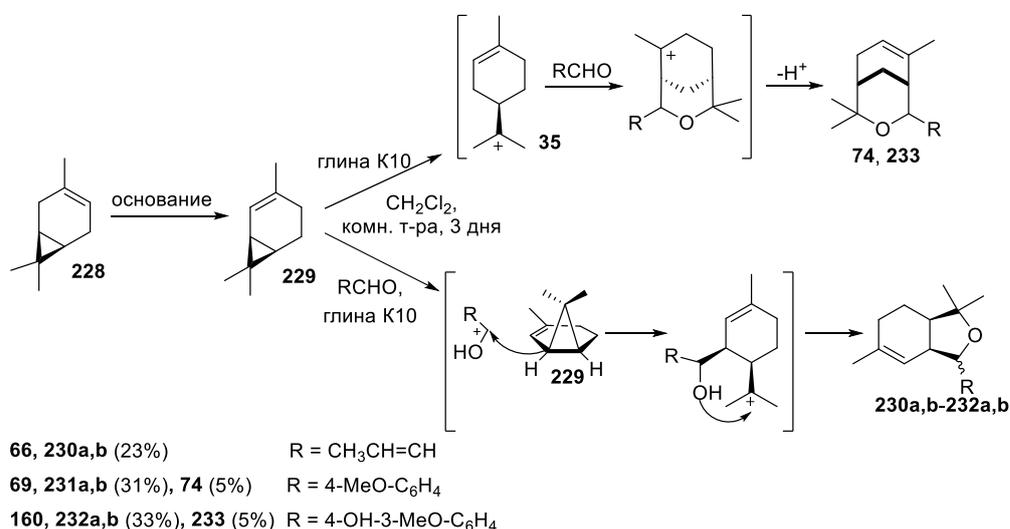
### 1.2.3 Образование соединений с изобензофурановым остовом

(+)-3-Карен **228** (схема 23) содержится в больших количествах в сосновом скипидаре, обладает высокой оптической чистотой. Хотя изомерный ему (+)-2-карен **229** (схема 23) также широко распространен в природе, содержание его в эфирных маслах обычно очень мало и выделение (+)-2-карена **229** из них является сложной задачей. Как правило, (+)-2-карен **229** получают изомеризацией (+)-3-карена **228** в присутствии сильных оснований при высокой температуре, в этих условиях происходит образование равновесной смеси 2- и 3- каренов в соотношении ~2:3 [43, 44]. Дальнейшее выделение индивидуального 2-карена **229** осуществляют разгонкой смеси на ректификационной колонне.

Реакция (+)-2-карена **229** с бутеналем **66** в присутствии глины K10 в течение 3 дней приводит к продуктам межмолекулярного взаимодействия **230a,b** с изобензофурановым остовом, с соотношением диастереомеров 1:1 (схема 23) [45]. Возможный механизм образования **230a,b**, как предполагают авторы [45], включает в себя атаку

протонированного альдегида по циклопропановому кольцу соединения **229** и последующую внутримолекулярную гетероциклизацию. (схема 23). Интересно, что в данных условиях при взаимодействии с альдегидом происходит образование только продукта атаки протонированного альдегида по циклопропановому кольцу, но не двойной С=С связи монотерпена **229**. Неожиданным оказалось и *цис*-сочленение колец в соединениях **230a,b**. Одним из возможных объяснений этого факта, по мнению авторов [45], может быть адсорбция 2-карена **229** и альдегида на близкорасположенных каталитических центрах, например, в межслоевом пространстве глины, что делает невозможной атаку, ведущую к образованию продукта с *транс*-сочленением колец [45].

Схема 23



Взаимодействие 2-карена **229** с 4-метоксибензальдегидом **69** и ванилином **160** на глине K10 приводит к продуктам **231a,b** и **232a,b**, аналогам соединений **230a,b**, и в небольших количествах к соединениям **74** и **233** с 3-оксабицикло[3.3.1]нонановым остовом (схема 23) [45]. При образовании продуктов **74** и **233** (схема 23) в качестве электрофильной частицы, по мнению авторов, выступает карбокатион **35**, образующийся при протонировании соединения **229** по циклопропановому кольцу и последующей изомеризации [45]. Исследование физиологической активности продуктов **231a,b** и **232a,b** показало, что соединение **232a,b**, полученное при взаимодействии 2-карена **229** с 3-метокси-4-гидроксибензальдегидом **160**, проявляет значительную нейропротекторную активность *in vivo* на модели, основанной на использовании нейротоксина МРТР [46].

Взаимодействие *транс*-4-гидроксиметил-2-карена **234** с бензальдегидом **36**, очевидно, начинается с атаки протонированным альдегидом по двойной связи монотерпеноида по аналогии с реакцией Принса (схема 24) [12]. Образующийся на первой

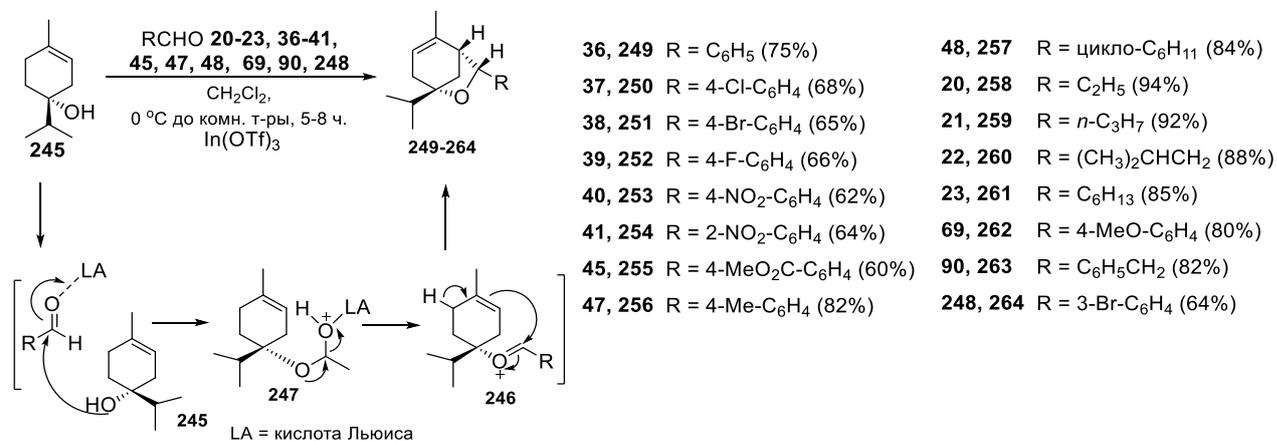


катализаторов ( $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ,  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ ,  $\text{In}(\text{OTf})_3$ ,  $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ ,  $\text{InCl}_3$ ) наилучшие результаты были достигнуты с  $\text{In}(\text{OTf})_3$ , а наиболее подходящим растворителем оказался хлористый метилен.

Выход гетероциклических продуктов в реакциях соединения **245** с алифатическими альдегидами, как и в случае собрерола **89**, оказался заметно выше, чем в случае использования ароматических альдегидов, но различия были менее существенны [48]. В целом, выходы реакций с ароматическими альдегидами, содержащими донорные заместители, оказались выше по сравнению с альдегидами, содержащими акцепторные заместители. Как полагают авторы [48], наблюдающиеся закономерности можно объяснить наличием эффекта стабилизации оксокарбениевого иона **246**, вызванного донорными свойствами заместителей в ароматическом кольце или алифатических групп.

Предполагается [48], что на первой стадии реакции происходит активация альдегида кислотой Льюиса для нуклеофильной атаки гидроксигруппой и образуется полуацеталь **247**, который, как считают авторы, после распада дает оксокарбениевый ион **246**. Затем в образующемся оксокарбениевом ионе происходит циклизация, приводящая к продуктам **249-264** (схема 25).

Схема 25

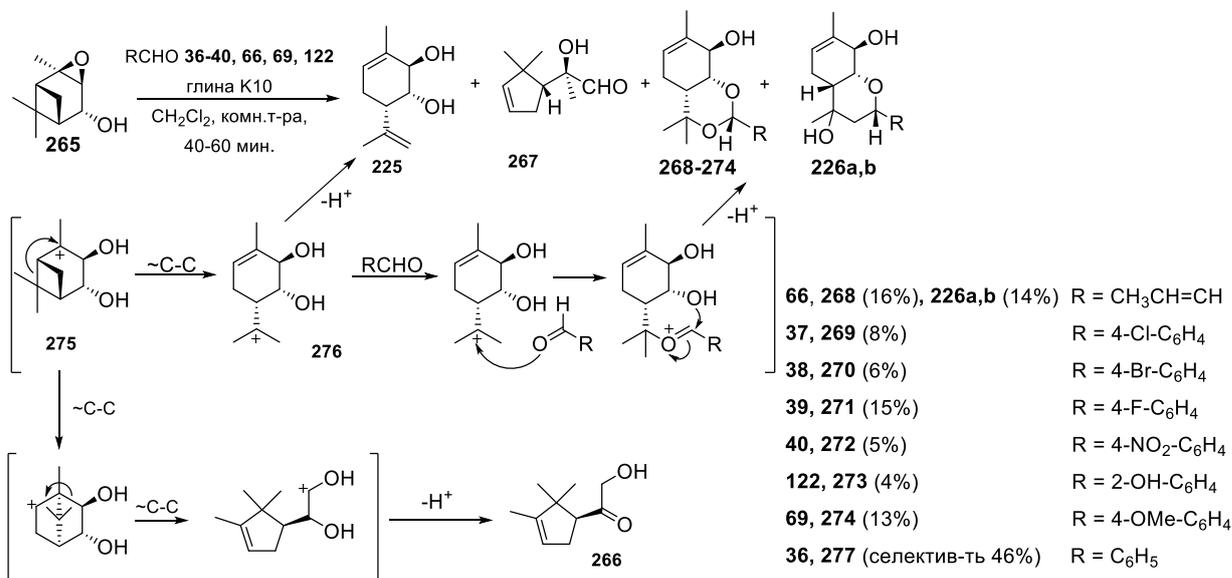


Эпоксид (-)-*цис*-вербенола **265**, монотерпеноид с пинановым остовом, в присутствии монтмориллонитовой глины асканит-бентонит вступает в реакции с алифатическим (бутеналь **66**) и ароматическими (**37-40, 69, 122**) альдегидами [41, 49]. Существенной особенностью этих реакций является наличие конкуренции между внутримолекулярными превращениями, ведущими к образованию соединений **225, 266** и **267**, и взаимодействием монотерпеноида с молекулой альдегида, ведущего к продуктам **268-274** с бензодиоксиновым типом остова (схема 26). Возможный механизм образования

продуктов с бензодиоксиновым остовом, как предполагают авторы [41], начинается с протонирования и раскрытия эпоксидного цикла с образованием катиона **275**, который затем претерпевает перегруппировку в катион с *para*-ментановым остовом **276**. Образующийся катион **276** затем взаимодействует с альдегидом, а дальнейшая гетероциклизация приводит к продуктам с бензодиоксиновым остовом **268-274** (схема 26).

Как видно из схемы 26, выходы продуктов с бензодиоксиновым остовом в реакции эпоксида (-)-*цис*-вербенола **265** с различными альдегидами достаточно низкие, в том числе и из-за конкуренции с процессом изомеризации исходного монотерпеноида **265**. Введение в ароматическое кольцо альдегида атомов галогена и нитрогруппы (-Cl, -Br, -I, -NO<sub>2</sub>) приводит к еще большему снижению выхода бензодиоксиновых соединений (**269**, **270**, **272**) [49], однако, эти соединения представляют интерес, поскольку проявляют анальгетическую активность *in vivo* [50]. В работе [51] было изучено влияние различных H-модифицированных цеолитов, а также цеолита Fe-H-Beta на выход бензодиоксинового продукта **277** (схема 26) в реакции эпоксида (-)-*цис*-вербенола **265** с бензальдегидом **36**, и показана принципиальная возможность увеличения выхода этого продукта путем модифицирования кислотного гетерогенного катализатора. Наилучшими условиями, найденными в работе [51], оказалось использование в качестве катализатора цеолита Fe-H-Beta-150 в присутствии пятикратного избытка бензальдегида **36** в толуоле при 70°C. Селективность относительно продукта **277** в данных условиях составила 46 мольных % при полной конверсии монотерпеноида **265**. Авторы [51] связывают улучшение селективности с увеличением количества Льюисовских кислотных центров на цеолите Fe-H-Beta-150 по сравнению с исходным цеолитом H-Beta-150.

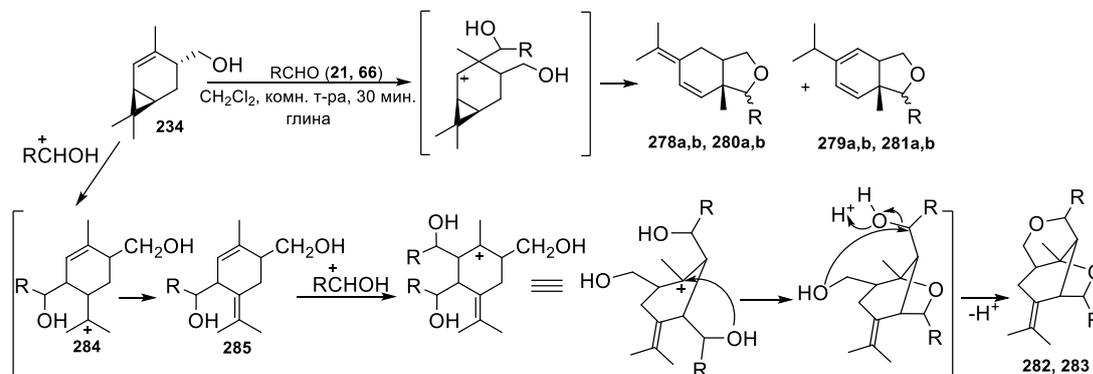
Схема 26



### 1.3 Реакции монотерпеноидов с альдегидами, ведущие к образованию трициклических соединений

Взаимодействие *транс*-4-гидроксиметил-2-карена **234** с бензальдегидом **36**, пропеналем **70** и 3-фенилпропеналем **43** в присутствии монтмориллонитовой глины, как уже отмечалось (схема 24), приводит к продуктам с изобензофурановым остовом [12, 47]. В реакциях монотерпеноида **234** с алифатическими альдегидами бутеналем **66** и бутаналем **21** наряду с изобензофурановыми продуктами **278-281a,b** происходит образование трициклических продуктов **282** и **283** (схема 27). Как предполагают авторы [47], образование трициклических продуктов начинается с атаки протонированным альдегидом по циклопропановому кольцу соединения **234** (как в случае взаимодействия 2-карена **229** с альдегидами **66**, **69**, **160** (схема 23)), а не по двойной связи. Образующийся в результате этого взаимодействия катион **284** после отщепления протона превращается в диол **285** с *пара*-ментановым остовом; вторая молекула альдегида атакует диол **285** по атому углерода эндоциклической двойной связи, происходящая за этим внутримолекулярная циклизация приводит к продуктам **282** и **283** (схема 27) [47]. При этом важно, что наблюдается образование только одного изомера соединений **282** и **283**.

Схема 27

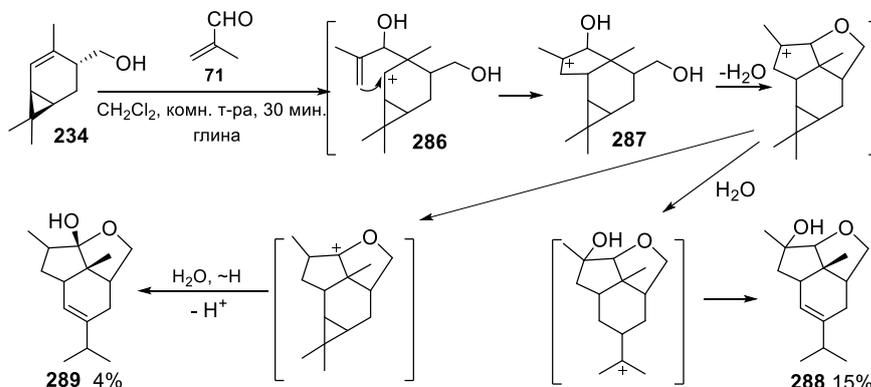


**21**, **278a,b** (23%), **279a,b** (18%), **282** (51%) R = CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>  
**66**, **280a,b** (30%), **281a,b** (12%), **283** (16%) R = CH<sub>3</sub>CH=CH

Взаимодействие *транс*-4-гидроксиметил-2-карена **234** с метакриловым альдегидом **71**, являющегося изомером бутенала **66**, приводит к совершенно иному течению реакции. Как считают авторы [47], наличие метильного заместителя в  $\alpha$ -положении альдегида **71**, и, соответственно, в интермедиате **286** приводит к тому, что наиболее выгодным процессом является взаимодействие катионного центра с терминальной двойной связью (схема 28), а не раскрытие циклопропанового кольца, как в случае реакции с бутеналем **66** (схема 27). Образовавшийся карбокатион **287** претерпевает далее гетероциклизацию, протонирование

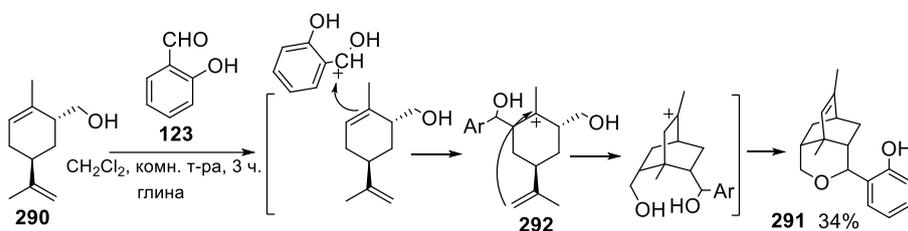
и различные перемещения атомов водорода с образованием трициклических продуктов **288** и **289** (схема 28) [47].

Схема 28



Производное лимонена **68**, 6-гидроксиметиллимонен **290**, взаимодействуя с салициловым альдегидом **123** в присутствии монтмориллонитовой глины, образует трициклический продукт **291** с выходом 34% (схема 29) [12, 54]. Ключевой стадией возможного механизма образования соединения **291** является карбоциклизация в катионе **292**. Интересно, что в данном случае фенольная гидроксигруппа остается незатронутой.

Схема 29

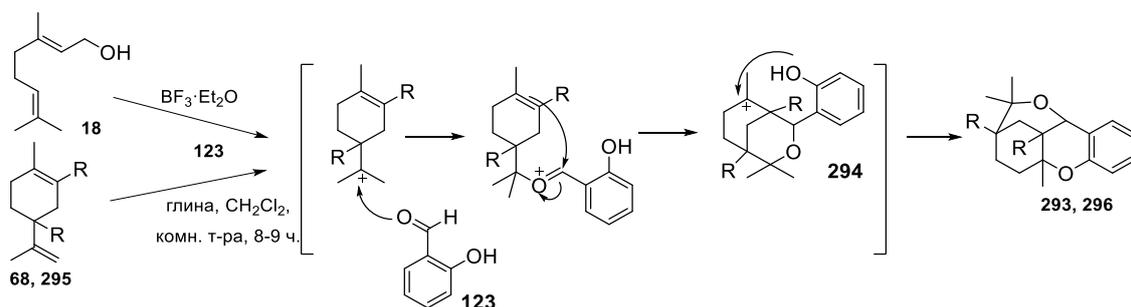


#### 1.4 Реакции монотерпеноидов с альдегидами, ведущие к образованию тетрациклических соединений

Образование тетрациклических соединений в реакциях монотерпеноидов с альдегидами часто протекает в случае использования салицилового альдегида **122**, поскольку наличие фенольной группы в *орто*-положении к альдегидной открывает возможность протекания дополнительной циклизации в карбокатионе, образующемся в ходе реакции. Так, например, взаимодействие гераниола **18** с ароматическими альдегидами в присутствии  $\text{VF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  приводит к образованию бициклических соединений

3-оксабицикло[3.3.1]ноненовым остовом (схема 6). Однако, взаимодействие монотерпеноида **18** с салициловым альдегидом **123**, приводит к тетрациклическому продукту **293** с совершенно другим типом остова. Как видно из схемы 30, в образующемся в ходе реакции карбокатионе **294** расположение фенольной группы благоприятно для протекания циклизации, и на последнем этапе реакции вместо отщепления протона из карбокатиона **294** происходит замыкание дополнительного цикла и образование продукта **293** [9].

Схема 30



**68, 293** R = H (28% из **68**, 40% из **18**)

**295, 296** R =  $\text{CH}_3$  (75%)

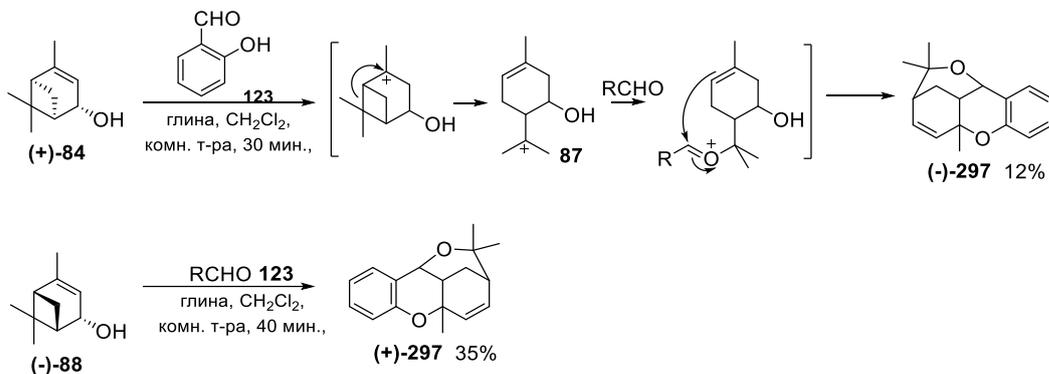
(*R*)-Лимонен (*R*)-**68** и его структурный аналог рацемический 1,2,4-триметил-4-изопропенил-циклогексен **295** также реагируют с салициловым альдегидом **123** с образованием тетрациклических соединений **293** и **296** соответственно (схема 30). Аналогично превращениям с гераниолом **18**, реакция не останавливается на стадии получения бициклического соединения, происходит взаимодействие катионного центра с гидроксильной группой, что приводит к образованию продуктов, содержащих конденсированные ксантеновый и тетрагидропиранильный фрагменты **293, 296** (схема 30) [12, 52].

В случае использования лимонена (*R*)-**68** в качестве исходного соединения, выход тетрациклического продукта **293** составляет всего 28% [12]. Оказалось [53], что нанесение альдегида **123** в растворителе на глину с последующей отгонкой растворителя, а затем нанесение в растворителе монотерпена **68** и повторная отгонка растворителя, позволяют сократить время реакции с 8 ч до 0.5 часа, повысив выход соединения **293** до 73%.

Использование в качестве исходного монотерпеноида в реакции с альдегидом **123** бициклического (+)-*транс*-вербенола (+)-**84** приводит к образованию похожего тетрациклического продукта (-)-**297**, наличие гидроксигруппы в исходном монотерпеноиде (+)-**84** и, следовательно, в промежуточном *пара*-ментановом карбокатионе **87**, образующимся в результате изомеризации, приводит к протеканию

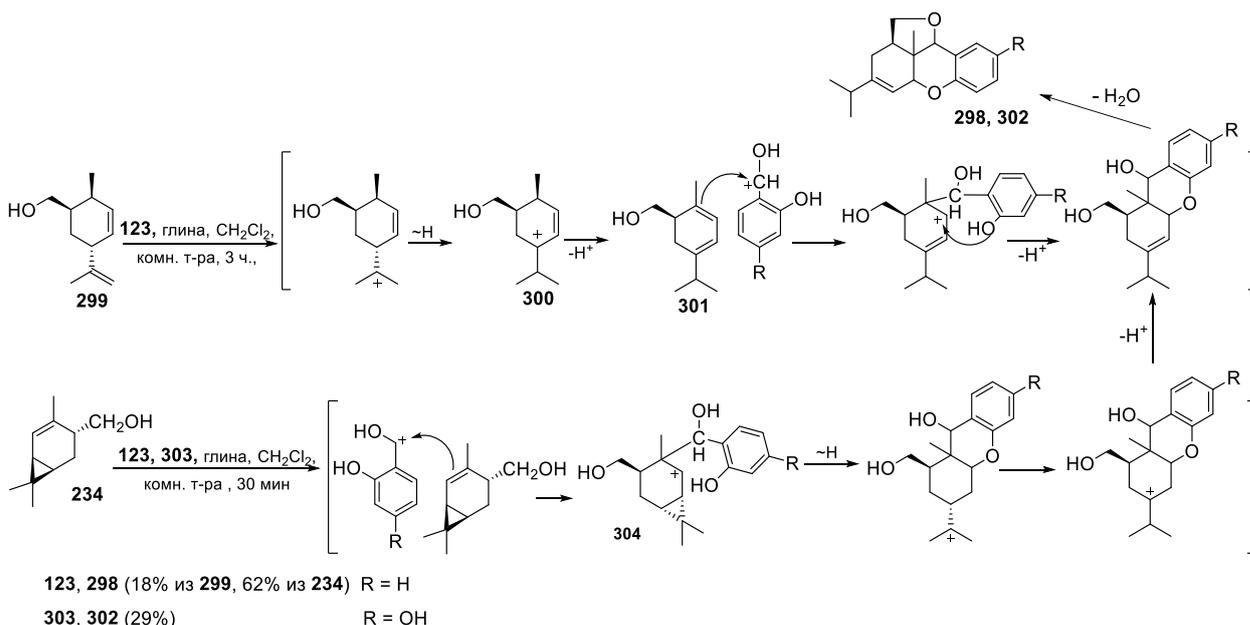
дополнительной дегидратации с образованием двойной связи в продукте (-)-**297** (схема 31) [13, 19]. Взаимодействие салицилового альдегида **123** со стереоизомером (+)-**84**, (-)-*цис*-вербенолом (-)-**88**, приводит к образованию энантиомерного продукта (+)-**297** с выходом 35% (схема 31) [41].

Схема 31



Продукт **298** с совершенно иным типом остова дает 6-гидроксиметилизолимонен **299** в реакции с салициловым альдегидом **123** (схема 32) [12, 54]. Как предполагают авторы [54], на первой стадии происходит протонирование экзоциклической двойной связи, затем [1,2]-сдвиг водорода приводит к катиону **300**. После отщепления протона интермедиат **301** взаимодействует с молекулой протонированного альдегида, а дальнейшая гетероциклизация приводит к соединению **298** с ксантеновым остовом, сочлененным с тетрагидрофурановым кольцом.

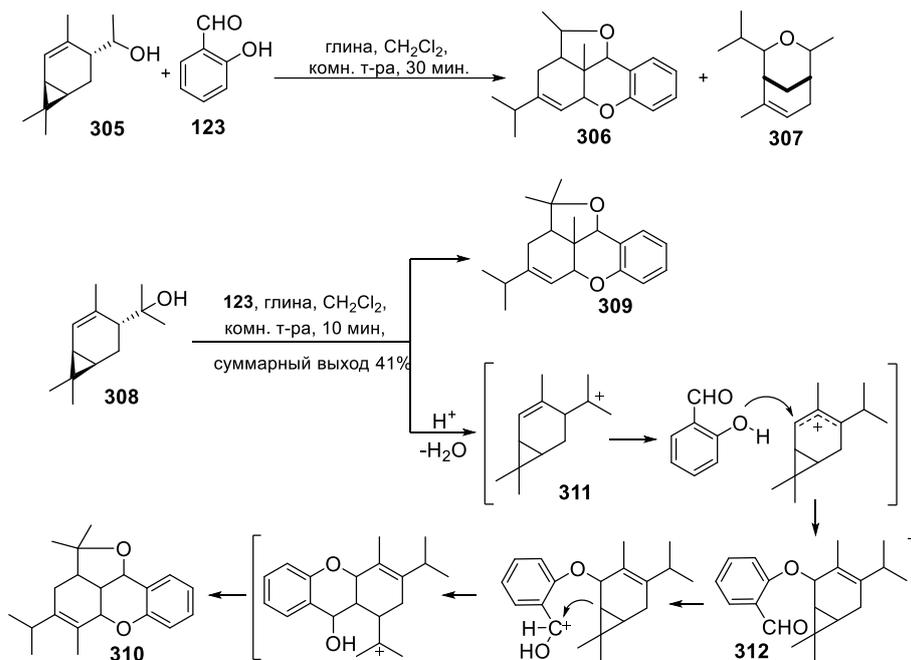
Схема 32



Аналогичные продукты **298** (62%) и **302** (29%) образуются при взаимодействии *транс*-4-гидроксиметил-2-карена **234** с 2-гидроксибензальдегидом **123** и 2,4-дигидроксибензальдегидом **303** в присутствии монтмориллонитовой глины (схема 32) [12, 55]. Возможный механизм этого превращения включает в себя атаку протонированным альдегидом по двойной связи гидроксиолефина **234**, образование катиона **304** и последующие гетероциклизации, приводящие к продукту **298** [12].

Взаимодействие другого производного 2-карена **229**, *транс*-4-(1-гидроксиэтил)-2-карена **305**, с 2-гидроксибензальдегидом **123** в присутствии монтмориллонитовой глины приводит к тетрациклическому соединению **306** (20%), являющемуся аналогом соединения **298** (схема 32), и бициклическому продукту **307** (23%), образуемому в результате внутримолекулярной гетероциклизации (схема 33) [12].

Схема 33

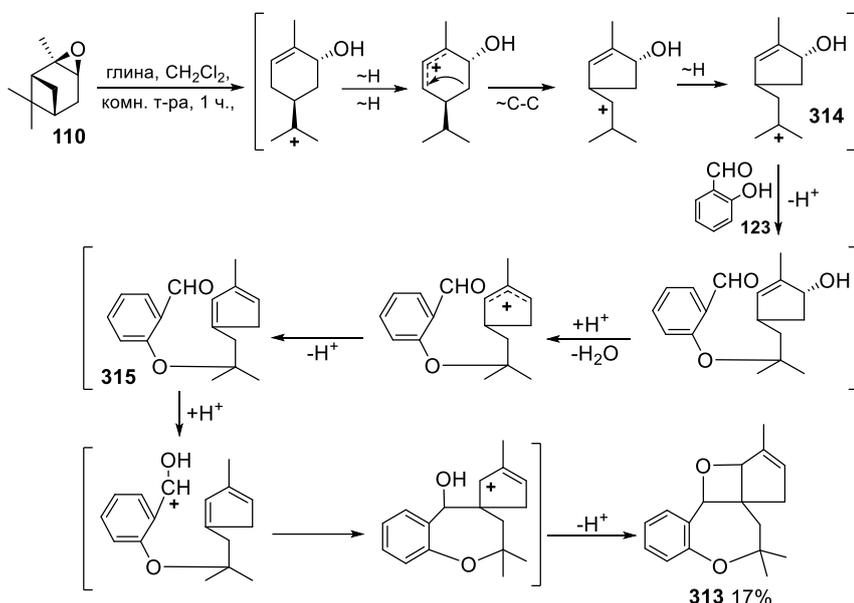


Добавление еще одной метильной группы в монотерпеноид **305** при переходе к соединению **308** приводит к значительному изменению его реакционной способности. Взаимодействие **308** и 2-гидроксибензальдегида **123** в присутствии глины дает продукт **309** (образование этого продукта протекает аналогично соединению **298**) и соединение **310** с другим расположением метильных групп, что, по мнению авторов [12] предполагает иной механизм образования (схема 34). Как полагают в работе [12], образование относительно стабильного третичного катиона **311** предопределяет возможность реализации всей цепочки превращений, ключевым промежуточным соединением в

которой является альдегид **312**. Внутримолекулярная карбоциклизация в соединении **312** и последующая гетероциклизация ведут к образованию соединения **310**.

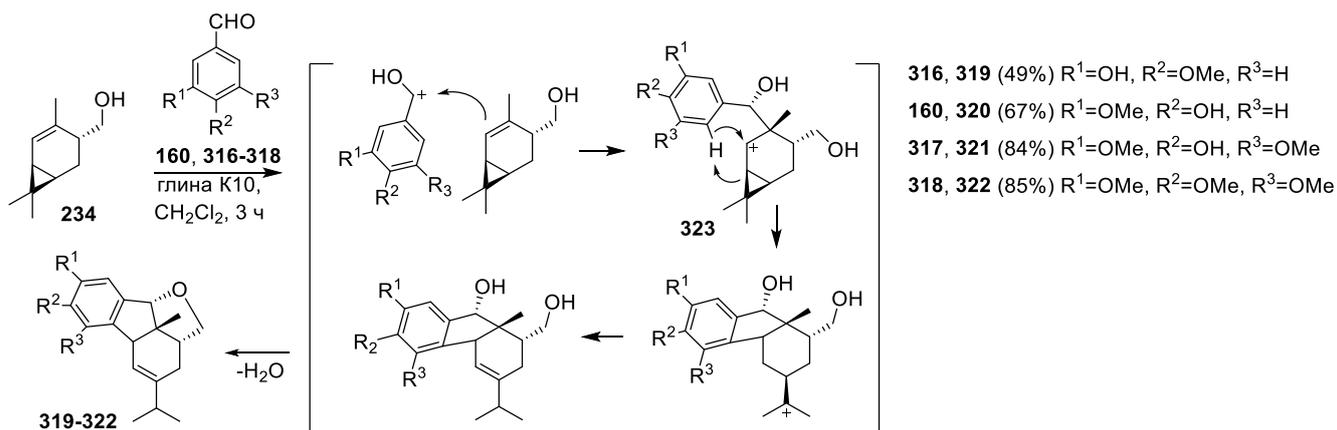
Взаимодействие эпоксида  $\alpha$ -пинена **110** с салициловым альдегидом **123** сопровождается глубокой перестройкой пинанового остова, приводящей к соединению **313**, содержащему сочлененные семи-, шести-, пяти- и четырехчленные кольца [19] (схема 34). Предполагаемыми ключевыми интермедиатами в этой реакции являются катион **314** с циклопентановым остовом и альдегид **315**. Несмотря на то, что в ходе реакции затрагиваются все асимметрические центры, имеющиеся в исходной молекуле **110**, превращения протекают стереоспецифично с образованием единственного изомера [19].

Схема 34



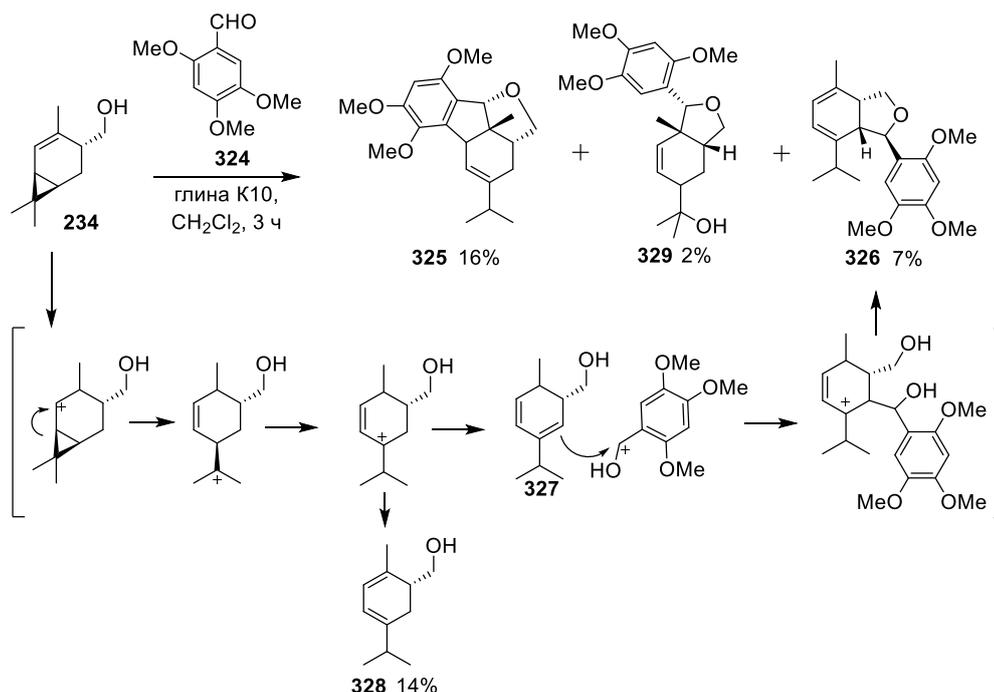
В некоторых случаях, когда в ароматическом кольце альдегида присутствуют несколько донорных групп (гидрокси- и/или метокси-), циклизация с образованием тетрациклических продуктов может протекать и в отсутствие фенольной группы в *орто*-положении. Так, например, взаимодействие *транс*-4-гидроксиметил-2-карена **234** и ароматических альдегидов **160**, **316-318**, содержащих донорные заместители в ароматическом кольце, приводит к образованию продуктов **319-322** с гексагидрофлюорено[9,1-*bc*]фурановым остовом (схема 35) [55]. Как предполагают авторы [55], наличие донорных заместителей делает более благоприятным атаку катионным центром в интермедиате **323** по *орто*-положению ароматического кольца (схема 35), а не раскрытие циклопропанового цикла.

Схема 35



Авторами работы [55] также было отмечено значительное влияние на ход превращений перемещения метоксигруппы из положения 3 в положение 2 при использовании 2,4,5-триметоксибензальдегида **324** (схема 36). В этих условиях наблюдалось резкое снижение выхода продукта **325** с гексагидрофлюорено[9,1-*bc*]фурановым остовом, который составил всего 16%. Также наблюдалось образование соединения **326**, которое, по мнению авторов, объясняется протонированием двойной связи в *транс*-4-гидроксиметил-2-карене **234** и последующей его изомеризацией в диен **327** с *para*-ментановым остовом, который может взаимодействовать с протонированным альдегидом **324**. Способность соединения **234** подвергаться изомеризации в условиях реакции подтверждается выделением изомерного диенола **328** (схема 36) [55].

Схема 36



В работе [55] было проведено изучение цитотоксической активности соединений **302**, **319-322**, **325** и было обнаружено, что наибольшей активностью против опухолевых лимфоидных клеток МТ-4, превышающей активность препарата сравнения Доксорубицина, обладает соединение **319**, полученное при взаимодействии *транс*-4-гидроксиметил-2-карена **234** с 3-гидрокси-4-метоксибензальдегидом **316**.

## Заключение

Реакции ароматических и алифатических альдегидов с монотерпеноидами приводят к образованию гетероциклических кислородсодержащих соединений с различными типами остовов, включая би-, три- и тетрациклические соединения. Почти все эти реакции являются кислотнo-катализируемыми; в качестве катализаторов, как правило, используются кислоты Льюиса, монтмориллонитовые глины, а также модифицированные цеолиты. Часть из полученных соединений проявила существенную биологическую активность.

Благодаря способности монотерпеноидов разных структурных типов при протонировании перегруппировываться в карбокатионы с *para*-ментановым остовом, целый ряд одних и тех же гетероциклических соединений может быть получен с использованием различных исходных терпеноидов. В то же время, многие полициклические соединения образуются только из монотерпеноидов определенного строения, имеющих определенное расположение функциональных групп.

Несмотря на то, что в ходе реакций затрагиваются многие, а иногда и все имеющиеся в терпеноиде асимметрические центры, как правило, превращения протекают стереоселективно. Доступность многих монотерпеноидов в энантимерно чистом виде позволяет получать в одну препаративную стадию оптически активные гетероциклические соединения, нередко есть возможность получения обоих энантиомеров.

В большинстве случаев особенности строения альдегидов не оказывают решающего влияния на направление превращений, существенно влияя только на выход продуктов. В то же время, в реакциях с салициловым альдегидом зачастую протекают tandemные гетероциклизации, в которые вовлекается и фенольная гидроксигруппа.

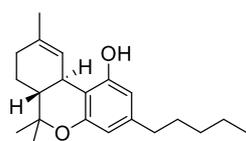
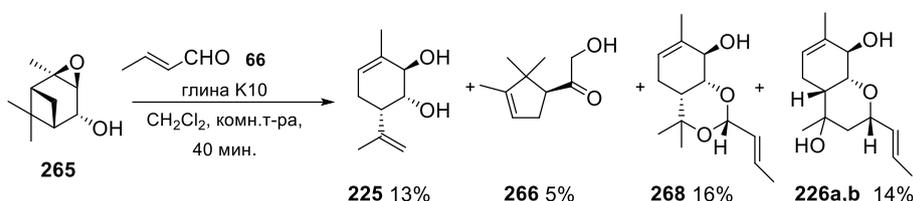
В целом, наиболее сложные многостадийные превращения наблюдаются при проведении реакций кислородсодержащих монотерпеноидов пинанового и каранового рядов с альдегидами в присутствии глин, особенно при наличии в используемых альдегидах одного или нескольких кислородсодержащих заместителей. Именно это направление остается на настоящий момент наименее исследованным, работы в этой области могут позволить синтезировать в одну препаративную стадию новые сложные гетероциклические соединения. Важно также отметить практическую важность этих исследований, поскольку, как отмечалось в литературном обзоре, продукты, образующиеся в результате этих реакций, проявляют различные виды биологической активности, в том числе анальгетическую, нейропротекторную и цитотоксическую.

## Глава 2. Получение новых кислородсодержащих гетероциклических соединений из эпоксида вербенола и ароматических альдегидов, содержащих метокси- и гидроксигруппы (обсуждение результатов)

### 2.1 Реакции эпоксида (-)-цис-вербенола и пара-мента-6,8-диен-2,3-диола с различными метоксибензальдегидами в присутствии глины K10

Как упоминалось ранее в литературном обзоре (схема 26), взаимодействие эпоксида (-)-цис-вербенола **265** с бутеналем **66** в присутствии монтмориллонитовой глины приводит к образованию продуктов с двумя типами остовов: тетрагидробензодиоксиновым (**268**, 16%) и гексагидрохроменовым (**226a,b**, 14%). Кроме того, из реакционной смеси были выделены продукты изомеризации исходного эпоксида вербенола, пара-мента-6,8-диен-2,3-диол **225** (13%) и гидроксикетон **266** (5%) (схема 37) [41]. Важно отметить, что образующийся в этой реакции продукт с гексагидрохроменовым остовом **226a,b** проявил высокую анальгетическую активность *in vivo* [42], что обусловило наш дальнейший интерес к продуктам такого типа.

Схема 37



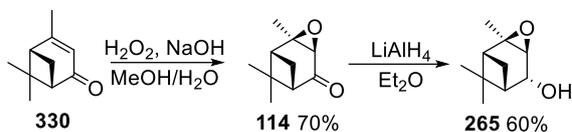
фитоканнабиноид -  
тетрагидроканнабинол

В настоящей работе мы сосредоточились на получении продуктов с гексагидрохроменовым остовом из эпоксида (-)-цис вербенола **265** и ароматических альдегидов, поскольку известно, что природные фитоканнабиноиды и их аналоги, сочетающие пара-ментановый и ароматический фрагменты могут проявлять существенную анальгетическую активность *in vivo* [56, 57, 58].

Синтез исходного эпоксида (-)-цис-вербенола **265** был выполнен по разработанной ранее методике [41, 59] в две стадии из коммерчески доступного (-)-вербенона **330** (схема 38). На первой стадии было проведено эпоксидование (-)-вербенона **330** пероксидом

водорода, а затем полученный эпоксид (-)-вербенона **114** был восстановлен  $\text{LiAlH}_4$  до целевого эпоксида (-)-*цис*-вербенола **265**, суммарный выход продукта на обе стадии составил 42% (схема 38).

Схема 38



Для реакции монотерпеноида **265** и триметоксибензальдегида **318**, содержащего три электронодонорные группы, мы провели ряд опытов с различными кислотными катализаторами, чтобы выявить условия, способствующие образованию продукта с гексагидрохроменовым остовом. В качестве гомогенных кислотных катализаторов мы использовали трихлоруксусную кислоту, трифторуксусную кислоту и *пара*-толуолсульфо кислоту, а также  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ . В качестве гетерогенных кислотных катализаторов – цеолит  $\beta$ , глину K10, и ионообменную смолу Амберлист-15. Реакции проводились в хлористом метиле, в течение часа при комнатной температуре, реакционная смесь анализировалась методом хромато-масс-спектрометрии (ГЖХ-МС), в качестве внутреннего стандарта использовался 2,5-гександиол.

При проведении реакций эпоксида **265** с альдегидом **318** с различными кислотными катализаторами, наряду с продуктами изомеризации **225**, **266** и **267**, были обнаружены продукты с бензодиоксиновым **331** и хроменовым **332a,b** остовом, а также продукт **333**, который, по-видимому, является продуктом дегидратации **332a,b**. Достаточно неожиданным оказалось обнаружение в опыте с использованием  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  соединения **334**, содержащего атом фтора в 4-ом положении гексагидрохроменового остова (схема 39), особенности образования которого будут обсуждаться позднее (раздел 2.4).

Схема 39

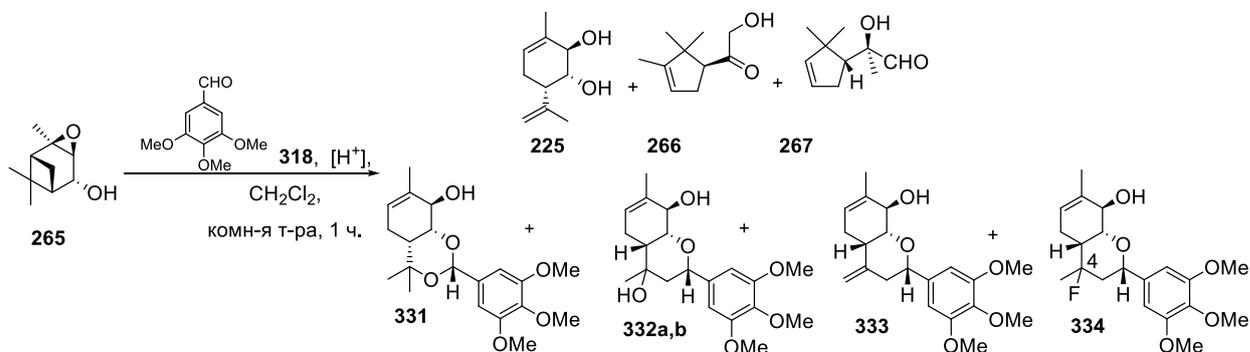


Таблица 2. Содержание в реакционной смеси продуктов реакции эпоксида (-)-*цис*-вербенола **265** с 3,4,5-триметоксибензальдегидом **318**

Кислотный катализатор	Содержание продуктов в реакционной смеси <sup>a</sup>						
	<b>225</b>	<b>266</b>	<b>267</b>	<b>331</b>	<b>332a,b<sup>б</sup></b>	<b>333</b>	<b>334</b>
К10	0.38	1.00	0.44	0.19	1.22	0.18	-
Цеолит β	-	0.92	0.30	-	-	-	-
Амберлист-15	-	1.75	0.85	-	-	0.16	-
CF <sub>3</sub> COOH	0.47	1.21	0.55	-	-	0.34	-
CCl <sub>3</sub> COOH	0.40	1.65	-	-	-	-	-
TsOH	-	0.8	-	0.56	0.52	4.54	-
BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O	-	1.65	0.29	-	0.53	-	0.25

<sup>a</sup> Данные в таблице 2 представляют собой отношение площади пиков продуктов реакции к площади пика внутреннего стандарта. Для продуктов **331-334** были найдены и учтены коэффициенты чувствительности относительно 2,5-гександиола.

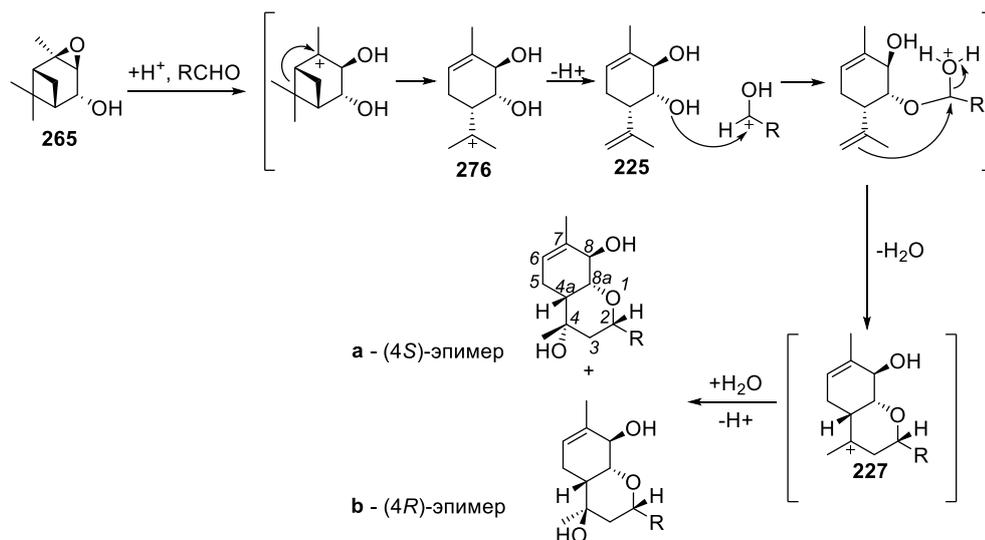
<sup>б</sup> Целевой продукт.

При использовании в качестве кислотного катализатора реакции эпоксида (-)-*цис*-вербенола **265** и 3,4,5-триметоксибензальдегида **318** цеолита β и трихлоруксусной кислоты продуктов взаимодействия монотерпеноида с альдегидом обнаружено не было (схема 39, таблица 2). В реакциях, катализируемых трифторуксусной кислотой и Амберлистом, был обнаружен единственный продукт **333**. Использование в качестве катализатора глины К10 и *para*-толуолсульфоуксусной кислоты приводит к похожему набору продуктов, однако целевые соединения с хроменовым остовом **332a,b** образуются с большим выходом в случае глины К10. Соединения **332a,b** образуются также и при использовании BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O, но их содержание в данной реакции меньше, чем в случае глины К10.

Возможная схема образования целевых гексагидрохроменов типа **332a,b** включает в себя протонирование и раскрытие эпоксидного цикла соединения **265** на первой стадии, с последующей скелетной перегруппировкой в катион с *para*-ментановым остовом, который после отщепления протона может превращаться в диол **225**. Далее образующийся диол **225** может взаимодействовать с кислотно-активированным альдегидом с образованием карбокатиона **227**, последующее взаимодействие с молекулой воды и отщепление протона приводит к целевым гексагидро-2*H*-хромен-4,8-диолам, которые являются диастереомерами по расположению заместителей у атома С-4 (Схема 40). Таким образом, в качестве нейтральной промежуточной частицы при образовании продуктов с гексагидрохроменовым остовом предполагается *para*-мента-6,8-диен-2,3-диол **225**,

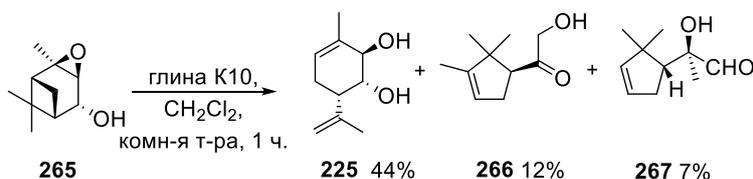
продукт изомеризации эпоксида (-)-*цис*-вербенола **265**. Действительно, в литературе [41] описан пример взаимодействия диола **225** с бутеналем **66** в присутствии глины K10, эта реакция приводит к образованию продукта с хроменым остовом **226a,b** (схема 22). Поэтому нашим следующим шагом, стало проведение аналогичных пробных опытов с различными кислотными катализаторами с использованием в качестве исходных соединений диола **225** и 3,4,5-триметоксибензальдегида **318**.

Схема 40



Для проведения пробных опытов, а также для дальнейшей работы нами из эпоксида (-)-*цис*-вербенола **265** по литературной методике [59, 60] был получен *пара*-мента-6,8-диен-2,3-диол **225** (схема 41).

Схема 41



В реакциях диола **225** и 3,4,5-триметоксибензальдегида **318** с трихлоруксусной кислотой и с цеолитом  $\beta$  так же не было обнаружено продуктов реакции. Однако, использование трифторуксусной кислоты приводит к образованию целевых продуктов **332a,b** с хроменым остовом, а также продукта **333**, как и в случае *пара*-толуолсульфокислоты. При использовании эфирата трехфтористого бора содержание целевых продуктов **332a,b** достаточно большое, но из данных, приведенных в таблице 3, видно, что применение в качестве кислотного катализатора глины K10 и в случае *пара*-мента-6,8-диен-2,3-диола **225** является наиболее выгодным.

Таблица 3. Содержание в реакционной смеси продуктов взаимодействия диола **225** с альдегидом **318**

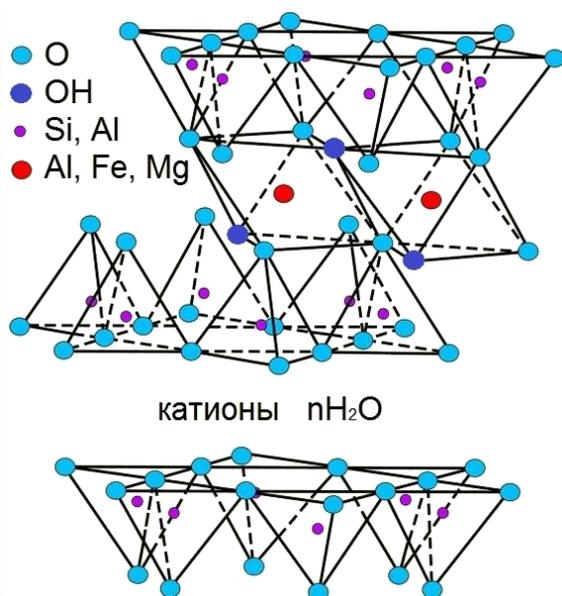
Кислотный катализатор	Содержание продуктов в реакционной смеси <sup>a</sup>			
	<b>331</b>	<b>332a,b<sup>б</sup></b>	<b>333</b>	<b>334</b>
K10	0.58	10.80	1.34	-
Цеолит $\beta$	-	-	-	-
Амберлист-15	-	-	0.25	-
CF <sub>3</sub> COOH	-	2.03	0.50	-
CCl <sub>3</sub> COOH	-	-	-	-
TsOH	-	3.60	15.35	-
BF <sub>3</sub> ·Et <sub>2</sub> O	-	9.86	0.84	7.58

<sup>a</sup> Данные, представленные в таблице 3 представляют собой отношение площади пиков продуктов реакции к площади пика внутреннего стандарта с учетом коэффициентов чувствительности относительно 2,5-гександиола.

<sup>б</sup> Целевой продукт.

Преимущество использования монтмориллонитовой глины в качестве катализатора для данного типа кислотно-катализируемых реакций обусловлено, по-видимому, строением этого гетерогенного катализатора. Глина имеет слоистую структуру, состоящую из чередующихся тетраэдрических (Т) сеток Si(O,OH)<sub>4</sub>, соединенных между собой в гексагональном мотиве [61] и октаэдрических (О) сеток Al<sub>2</sub>(O,OH)<sub>6</sub>, соединенных таким образом, что каждый атом кислорода связан с двумя соседними атомами металла (рисунок 1). Благодаря аналогичной симметрии и почти идентичным размерам тетраэдрических и октаэдрических сеток, тетраэдрические сетки могут соединяться через вершинные атомы кислорода кремнийкислородных тетраэдров с октаэдрическими сетками. С точки зрения химического использования наибольшее значение имеет комбинация ТОТ, свойственная монтмориллонитам [62]. Часть катионов Si<sup>4+</sup> в Т-сетке изоморфно замещается на ионы Al<sup>3+</sup>, Fe<sup>3+</sup> и другие, а катионы Al<sup>3+</sup> в О-сетке - на ионы Mg<sup>2+</sup>, Fe<sup>2+</sup>, Li<sup>+</sup> и другие. Замещение катиона на ион меньшей валентности приводит к возникновению отрицательного заряда в слое, что создает условия для появления у глины кислотных свойств. Отрицательный заряд в межслоевом пространстве компенсируется катионами Na<sup>+</sup> Ca<sup>2+</sup>, которые могут быть замещены на H<sup>+</sup> в процессе кислотной активации глины. В межслоевом пространстве монтмориллонитовых глин также всегда содержится небольшое количество воды, которая препятствует слипанию слоев (рисунок 1).

Рисунок 1. Строение монтмориллонитовой глины [63]



Итак, в качестве катализатора для проведения превращений мы выбрали монтмориллонитовую глину. Наличие льюисовских и брэнстедовских кислотных центров разной силы [64], структурированная поверхность и вариабельность межслоевого расстояния делает монтмориллонитовые глины универсальными катализаторами для проведения различных кислотно-катализируемых превращений монотерпеноидов [1, 2, 3, 5, 65]. Немаловажно, что монтмориллонитовые глины являются одними из самых дешевых гетерогенных катализаторов.

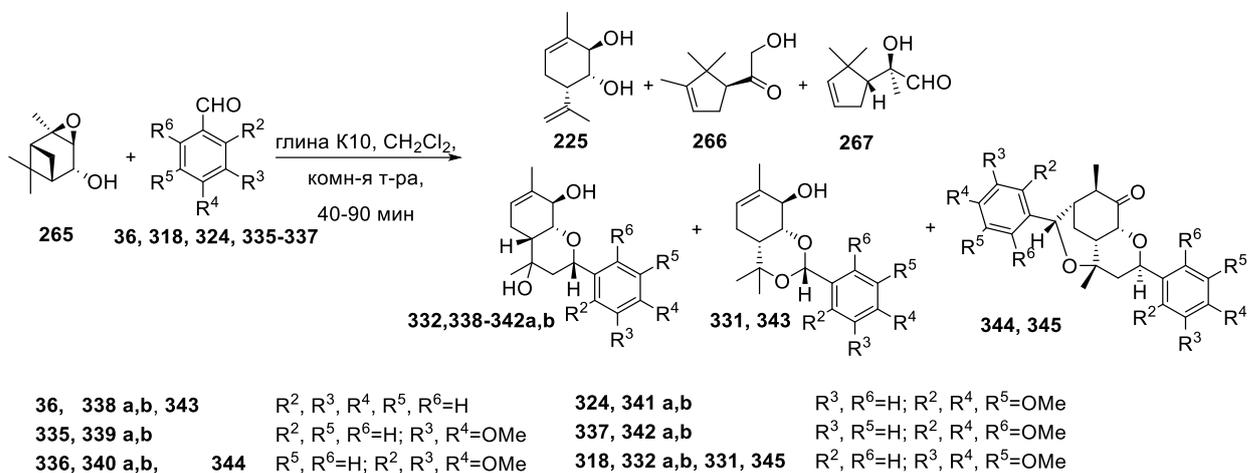
Следующим этапом нашей работы стало изучение реакций эпоксида (-)-*цис*-вербенола **265** с бензальдегидом и его метокси-замещенными аналогами [66, 67].

Как упоминалось выше, монотерпеноиды пинанового ряда в кислых условиях могут претерпевать изомеризацию с образованием продуктов с *пара*-ментановым и циклопентановым остовом [41, 60]. Как следствие, в реакциях эпоксида (-)-*цис*-вербенола с альдегидами в присутствии глины K10 в хлористом метиле наблюдается образование значительного количества продуктов изомеризации, суммарный выход этих продуктов составляет от 20 до 40% (схема 42, таблица 4).

В описанных условиях, наибольший выход продуктов межмолекулярного взаимодействия наблюдается при использовании альдегидов **336**, **324** и **318**, содержащих три электронодонорных метоксигруппы в ароматическом кольце, при этом в качестве основных продуктов образуются целевые соединения с гексагидрохроменовым остовом **340a,b**, **341a,b** и **332a,b**. Отметим, что в случае 2,4,6-триметоксибензальдегида **337**, несмотря на наличие в ароматическом кольце трех донорных заместителей, наблюдается очень низкий выход (3%) хроменового продукта **342a,b**, что, очевидно, связано со

стерическими затруднениями, вызванными наличием заместителей в обоих *орто*-положениях альдегида, соотношение эпимеров **342a**:**342b** в этих условиях составило 97:3 (таблица 4).

Схема 42



Как видно из схемы 40 целевые гексагидрохромены **332a,b**, **338-342a,b** образуются в виде смеси эпимеров по положению гидроксигруппы у атома С-4. Соотношение эпимеров (4*S*)-**a** и (4*R*)-**b** можно определить из спектров ЯМР <sup>1</sup>H по соотношению площадей пиков протона Н-2<sup>1</sup> поскольку для всей (4*R*)-серии соединений **332a**, **338-342a** аксиально расположенная группа ОН вызывает парамагнитный сдвиг сигналов атомов Н-8а (δ ~ 0.4 м.д.) и атомов Н-2 (δ ~ 0.3 м.д.) благодаря 1,3-диаксиальному взаимодействию (схема 40). На основании вицинальных констант спин-спинового взаимодействия (КССВ) между протонами Н-2 и Н-3, а также между протонами Н-4а и Н-5 можно полагать, что для соединений **332**, **338-342** атомы Н-2 и Н-4а находятся в аксиальном положении. В отличие от этого, вицинальные КССВ между протонами Н-8а и Н-8 свидетельствуют об их экваториальном положении.<sup>2</sup>

Помимо продуктов с гексагидрохроменовым остовом из реакционных смесей, при взаимодействии эпоксида (-)-*цис*-вербенола **265** с альдегидами **36** и **318**, были выделены и соединения с тетрагидробензодиоксиновым остовом **331** и **343** (схема 42, таблица 4). Возможный механизм образования продуктов этого типа приведен на схеме 26 [41]. Образование соединения с тетрагидробензодиоксиновым остовом в качестве основного продукта взаимодействия монотерпеноида **265** с альдегидом наблюдается либо при

<sup>1</sup> Обращаем внимание, что нумерация атомов соединений для описания спектров ЯМР, используемая в Экспериментальной части работы (Глава 3) отличается от нумерации по правилам ИЮПАК, используемой в Главе 2. Это было сделано с целью сохранения единой нумерации для всех соединений в работе.

<sup>2</sup> Запись и расшифровка спектров ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C проводилась с.н.с. ЛФМИ НИОХ СО РАН к.х.н. Д. В. Корчагиной.

отсутствии электронодонорных заместителей в ароматическом кольце альдегида (бензальдегид **36**), либо при наличии только одной донорной метоксигруппы в 4-ом положении (4-метоксибензальдегид **69**) (таблица 4).

Таблица 4. Выходы продуктов взаимодействия эпоксида (-)-*цис*-вербенола **265** с альдегидами **318**, **324**, **335-337**

Альдегид		Выход продуктов реакции, %					
		Продукты изомеризации			Продукты взаимодействия с альдегидом		
№	R <sup>2</sup> ,R <sup>3</sup> , R <sup>4</sup> ,R <sup>5</sup> , R <sup>6</sup>	<b>225</b>	<b>266</b>	<b>267</b>	Гексагидро-2 <i>H</i> - хромен-4-олы (4 <i>S</i> :4 <i>R</i> )	Тетрагидро-4 <i>H</i> - бензо[1,3]диоксины	Октагидро-2 <i>H</i> -4,6- (эпоксиметано) хромены
<b>36</b>	R <sup>2</sup> , R <sup>3</sup> , R <sup>4</sup> , R <sup>5</sup> , R <sup>6</sup> =H	16	7		<b>338a,b</b> 6% (75:25)	<b>343</b> 16%	-
<b>69</b> [41]	R <sup>2</sup> , R <sup>3</sup> , R <sup>5</sup> , R <sup>6</sup> =H; R <sup>4</sup> =OMe	33	7	-	-	<b>274</b> 13%	-
<b>335</b>	R <sup>2</sup> , R <sup>5</sup> , R <sup>6</sup> =H; R <sup>3</sup> , R <sup>4</sup> =OMe	11	14	4	<b>339a,b</b> 3% (80:20)	-	-
<b>336</b>	R <sup>5</sup> , R <sup>6</sup> =H; R <sup>2</sup> , R <sup>3</sup> , R <sup>4</sup> =OMe	-	15	6	<b>340a,b</b> 15% (60:40)	-	<b>344</b> 2%
<b>324</b>	R <sup>3</sup> , R <sup>6</sup> =H; R <sup>2</sup> , R <sup>4</sup> , R <sup>5</sup> =OMe	11	17	6	<b>341a,b</b> 11% (89:11)	-	-
<b>337</b>	R <sup>3</sup> , R <sup>5</sup> =H; R <sup>2</sup> , R <sup>4</sup> , R <sup>6</sup> =OMe	-	17	13	<b>342a,b</b> 3% (93:7)	-	-
<b>318</b>	R <sup>2</sup> , R <sup>6</sup> =H; R <sup>3</sup> , R <sup>4</sup> , R <sup>5</sup> =OMe	10	12	7	<b>332a,b</b> 25% (75:25)	<b>331</b> 6%	<b>345</b> 5%

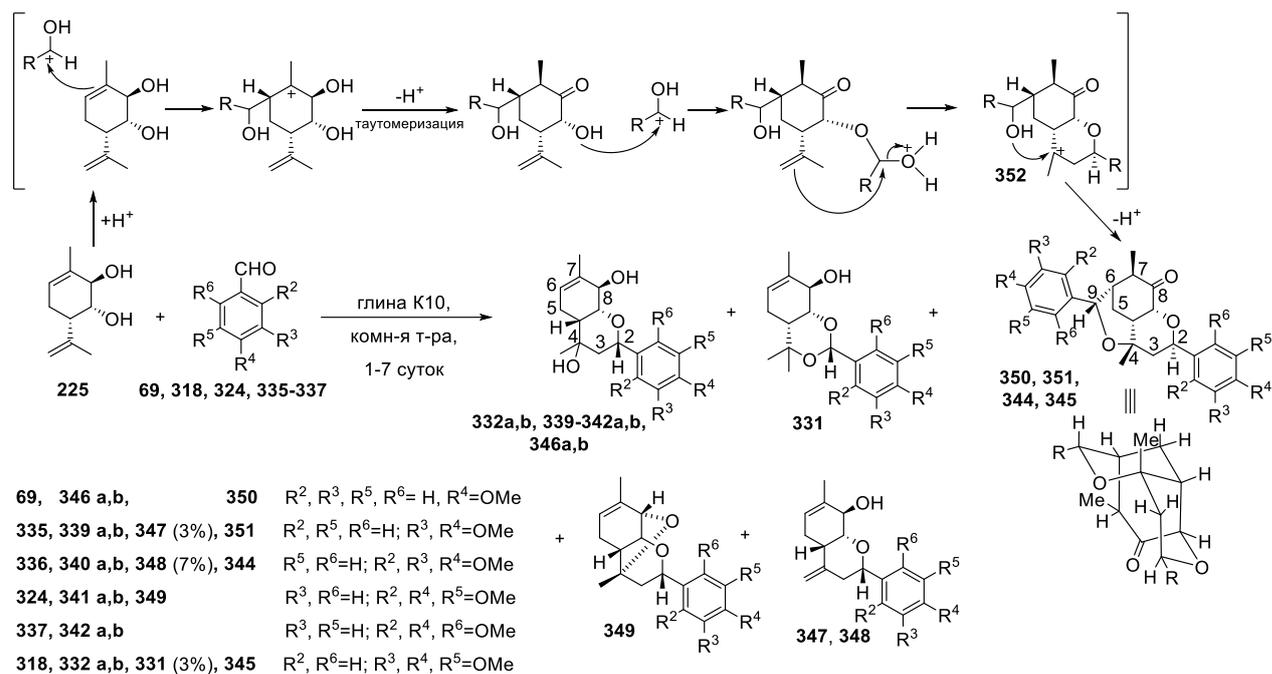
Как упоминалось выше, *пара*-мента-6,8-диен-2,3-диол **225** также может быть использован в качестве исходного соединения для получения целевых гексагидро-2*H*-хромен-4-олов, поэтому следующим шагом стало изучение реакций диола **225** с различными метокси-замещенными бензальдегидами **69**, **318**, **324**, **335-337** в присутствии глины K10.

Диол **225**, по сравнению с эпоксидом (-)-*цис*-вербенола **265**, является менее лабильным соединением, его взаимодействие с ароматическими альдегидами в присутствии глины K10 в хлористом метиле протекает медленно и с низкой конверсией. Авторами [53] было найдено, что проведение реакций с использованием монтмориллонитовой глины в отсутствие растворителя позволяет заметно увеличить

скорость реакции, поэтому, для уменьшения времени и повышения выходов продуктов, реакции *para*-мента-6,8-диен-2,3-диола **225** с ароматическими альдегидами **69**, **318**, **324**, **335-337** проводились в отсутствие растворителя. Исходный ароматический альдегид, а затем диол **225** наносили на глину в хлористом метилена с последующей отгонкой растворителя. В данных условиях полная конверсия диола **225** достигалась по прошествии от 1 до 7 суток в зависимости от исходного альдегида. Несмотря на длительное время реакции, несомненным преимуществом использования в качестве исходного монотерпеноида *para*-мента-6,8-диен-2,3-диола **225** является отсутствие в реакционной смеси побочных продуктов изомеризации, что значительно облегчает выделение и очистку целевых соединений методом колоночной хроматографии.

При взаимодействии диола **225** с 4-метоксибензальдегидом **69** происходит образование продукта с гексагидрохроменовым остовом **346a,b** с выходом 43%. В качестве минорного продукта с выходом 11% в данных условиях образуется необычное трициклическое соединение **350** с 4,6-(эпоксиметано)хроменовым остовом, продукт взаимодействия диола **225** с двумя молекулами альдегида **69** (схема 43, таблица 5). В выделенном трициклическом соединении **350** расположение ароматического заместителя во втором положении остова (схема 43) отличается от расположения заместителя в соединении с гексагидрохроменовым остовом **346a,b**, образующемся в той же реакции. Следовательно, можно предположить, что образование соединения **350** протекает иначе, и на первом этапе молекула кислотного активированного альдегида взаимодействует с эндоциклической двойной связью диола **225** (схема 43). Затем, после отщепления протона и таутомеризации, может протекать взаимодействие со второй молекулой альдегида с образованием карбокатиона **352**. Последующая гетероциклизация и отщепление протона приводит к образованию трициклического продукта **350** (схема 43).

Схема 43



При переходе от 4-метоксибензальдегида **69** к другим ароматическим альдегидами, содержащим дополнительные донорные метоксигруппы, 3,4-диметоксибензальдегиду **335** и 2,3,4-триметоксибензальдегиду **336**, взаимодействие с диолом **225**, катализируемое монтмориллонитовой глиной K10, как и в случае альдегида **69**, приводит к образованию в качестве основного продукта соединений с гексагидрохроменовым остовом **339a,b** и **340a,b**, кроме того из реакционных смесей были выделены трициклические соединения **344** и **351**, продукты присоединения двух молекул альдегида к монотерпеноиду **225**, а также соединения с гексагидрохроменовым остовом **347** (3%) и **348** (7%), по-видимому, являющиеся продуктами дегидратации целевых продуктов **339a,b** и **340a,b** (схема 43).

При взаимодействии диола **225** с 2,4,5-триметоксибензальдегидом **324** помимо целевого гексагидрохромена **341a,b** (40%) из реакционной смеси также было выделено интересное трициклическое соединение с 4,8-эпоксихроменовым остовом **349** (15%). Вероятно, в данных условиях происходит протонирование гидроксигруппы в восьмом положении гексагидрохроменового остова (схема 43), а затем протекает внутримолекулярная гетероциклизация с образованием продукта **349**.

Реакция диола **225** с 3,4,5-триметоксибензальдегидом **318** приводит к образованию продукта с гексагидрохроменовым остовом **332a,b** с выходом 39%, в качестве минорных продуктов в данных условиях было выделено трициклическое соединение с 4,6-(эпоксиметано)хроменовым остовом **345** (9%) и бензодиоксиновый продукт **331** (3%).

Таблица 5. Выходы продуктов взаимодействия *para*-мента-6,8-диен-2,3-диола **225** с альдегидами **69**, **318**, **324**, **335-337**

Альдегид		Выходы продуктов реакции			
№	R <sup>2</sup> , R <sup>3</sup> , R <sup>4</sup> , R <sup>5</sup> , R <sup>6</sup>	Время реакции (сутки)	Гексагидро-2 <i>H</i> - хромен-4-олы (4 <i>S</i> :4 <i>R</i> )	Октагидро-2 <i>H</i> -4,6- (эпоксиметано) хромены	Гексагидро-2 <i>H</i> -4,8- эпоксихромены
<b>69</b>	R <sup>2</sup> , R <sup>3</sup> , R <sup>5</sup> , R <sup>6</sup> =H; R <sup>4</sup> =OMe	1	<b>346a,b</b> 43% (67:33)	<b>350</b> 11%	-
<b>335</b>	R <sup>2</sup> , R <sup>5</sup> , R <sup>6</sup> =H; R <sup>3</sup> , R <sup>4</sup> =OMe	1	<b>339a,b</b> 42% (75:25)	<b>351</b> 3%	-
<b>336</b>	R <sup>5</sup> , R <sup>6</sup> =H; R <sup>2</sup> , R <sup>3</sup> , R <sup>4</sup> =OMe	1	<b>340a,b</b> 43% (57:43)	<b>344</b> 9%	-
<b>324</b>	R <sup>3</sup> , R <sup>6</sup> =H; R <sup>2</sup> , R <sup>4</sup> , R <sup>5</sup> =OMe	7	<b>341a,b</b> 40% (67:33)	-	<b>349</b> 15%
<b>337</b>	R <sup>3</sup> , R <sup>5</sup> =H; R <sup>2</sup> , R <sup>4</sup> , R <sup>6</sup> =OMe	7	<b>342a,b</b> 14% (75:25)	-	-
<b>318</b>	R <sup>2</sup> , R <sup>6</sup> =H; R <sup>3</sup> , R <sup>4</sup> , R <sup>5</sup> =OMe	7	<b>332a,b</b> 39% (60:40)	<b>345</b> 9%	-

В целом, соотношение эимеров (4*S*:4*R*) и выходы целевых продуктов реакции при взаимодействии *para*-мента-6,8-диен-2,3-диола **225** с ароматическими альдегидами **69**, **318**, **324**, **335-337** в присутствии глины K10 мало зависят от строения используемого альдегида, за исключением реакции со стерически затрудненным 2,4,6-триметоксибензальдегидом **337**. Как и в случае с эпоксидом вербенола **265**, в данных условиях наблюдался очень низкий (14%) выход продукта с хроменовым остовом **342a,b** (таблица 5). В то же время, можно отметить влияние структуры исходного альдегида на строение минорных продуктов, образующихся в этих реакциях. Например, образование соединения **349** с 4,8-эпоксихроменовым остовом наблюдалось только в случае альдегида **324**.

Сопоставление выходов целевых гексагидрохроменов из эпоксида **265** и из диола **225** (с учетом получения **225** из **265** с выходом 44%) показало (таблица 6), что промежуточное получение и выделение из смеси других продуктов изомеризации диола **225** и использование его в качестве исходного соединения для получения целевых продуктов с гексагидрохроменовым остовом, как правило, является более выгодным.

Исключение составляет только реакция с 3,4,5-триметоксибензальдегидом **318**, в данном случае выход соответствующего продукта из эпоксида (-)-*цис*-вербенола **265** превышает выход из диола **225**. В то же время, использование эпоксида **265** в качестве исходного соединения позволяет избежать дополнительной стадии и еще одной колоночной хроматографии. По-видимому, в случае появления практического интереса к какому-либо продукту выбор исходного монотерпеноида для реакции с соответствующим альдегидом следует делать в каждом конкретном случае исходя из анализа выхода, простоты выделения продукта и затрат на появление дополнительных стадий.

Таблица 6. Выходы продуктов **334-338a,b** и **343a,b** в реакциях эпоксида (-)-*цис*-вербенола **265** и *para*-мента-6,8-диен-2,3-диола **225** с альдегидами **69**, **318**, **324**, **335-337**

Альдегид		Выходы гексагидро-2 <i>H</i> -хромен-4-олов		
№	R <sup>2</sup> , R <sup>3</sup> , R <sup>4</sup> , R <sup>5</sup> , R <sup>6</sup>	№	Из эпоксида (-)- <i>цис</i> - вербенола <b>265</b>	Из диола <b>225</b> (с учетом выхода <b>225</b> из <b>265</b> )
<b>69</b>	R <sup>2</sup> , R <sup>3</sup> , R <sup>5</sup> , R <sup>6</sup> =H; R <sup>4</sup> =OMe	<b>346a,b</b>	-	19%
<b>335</b>	R <sup>2</sup> , R <sup>5</sup> , R <sup>6</sup> =H; R <sup>3</sup> , R <sup>4</sup> =OMe	<b>339a,b</b>	3%	18%
<b>336</b>	R <sup>5</sup> , R <sup>6</sup> =H; R <sup>2</sup> , R <sup>3</sup> , R <sup>4</sup> =OMe	<b>340a,b</b>	15%	19%
<b>324</b>	R <sup>3</sup> , R <sup>6</sup> =H; R <sup>2</sup> , R <sup>4</sup> , R <sup>5</sup> =OMe	<b>341a,b</b>	11%	18%
<b>337</b>	R <sup>3</sup> , R <sup>5</sup> =H; R <sup>2</sup> , R <sup>4</sup> , R <sup>6</sup> =OMe	<b>342a,b</b>	3%	6%
<b>318</b>	R <sup>2</sup> , R <sup>6</sup> =H; R <sup>3</sup> , R <sup>4</sup> , R <sup>5</sup> =OMe	<b>332a,b</b>	25%	17%

Таким образом, на первом этапе работы нами проведены реакции эпоксида (-)-*цис*-вербенола **265** и получаемого из него *para*-мента-6,8-диен-2,3-диола **225** в присутствии ряда гомогенных и гетерогенных кислотных катализаторов и показано, что применение глины K10 наиболее эффективно для получения целевых продуктов с гексагидрохроменовым остовом. С использованием монтмориллонитовой глины K10 впервые изучены реакции эпоксида (-)-*цис*-вербенола **265** и *para*-мента-6,8-диен-2,3-диола **225** с ароматическими альдегидами, содержащими метоксигруппы. В результате получен

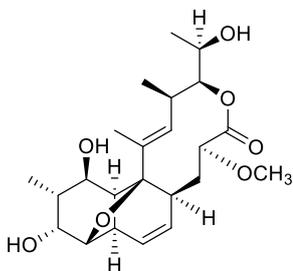
набор целевых гексагидро-2*H*-хромен-4-олов, а также необычные трициклические соединения с октагидро-2*H*-4,6-(эпоксиметано)хроменовым и гексагидро-2*H*-4,8-эпоксихроменовым остовами.

## 2.2 Образование соединений с гексагидро-2*H*-4,8-эпоксихроменовым остовом в реакциях пара-мента-6,8-диен-2,3-диола

Соединение **349** с 4,8-эпоксихроменовым образуется в качестве минорного продукта в реакции пара-мента-6,8-диен-2,3-диола **225** с 2,4,5-триметоксибензальдегидом **324** в присутствии монтмориллонитовой глины K10. Фармакологические исследования показали, что соединение **349** проявляет высокую анальгетическую активность в тестах *in vivo* в сочетании с низкой острой токсичностью [68]. Поэтому нашей следующей задачей стало изучение возможности получения подобных соединений в реакциях диола **225** с ароматическими альдегидами [69].

В литературе нами не было обнаружено соединений с 4,8-эпоксихроменовым остовом, однако похожий эпоксидекалиновый фрагмент встречается в молекуле Нодусмицина, макролидного антибиотика, выделенного из культуры бактерий *Saccharopolyspora hirsuta* (рисунок 2) [70, 71].

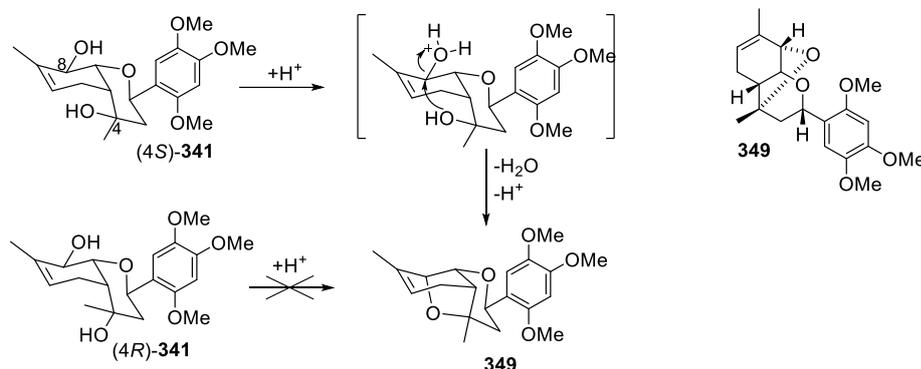
Рисунок 2. Структура Нодусмицина



Как видно из структуры полученного 4,8-эпоксихроменового соединения **349**, оно может образовываться в результате внутримолекулярной конденсации, происходящей в результате протонирования гидроксигруппы в положении 8 и последующей нуклеофильной атаки гидроксигруппы в положении 4. Причем внутримолекулярная гетероциклизация по стерическим соображениям может происходить только в изомере (4*S*)-**341** и не должна наблюдаться для изомера (4*R*)-**341** (схема 44). Предложенный механизм подтверждается тем фактом, что при выдерживании соединения **341a,b** в условиях реакции в реакционной смеси действительно было обнаружено соединение **349**

(данные ГЖХ-МС), при этом наблюдалось преимущественное расходование (4*S*)-диастереомера **341a**.

Схема 44



Наши исследования мы начали с изучения влияния времени проведения реакции на соотношение продуктов. Реакции диола **225** с альдегидом **324** проводились с использованием монтмориллонитовой глины K10 в качестве кислотного гетерогенного катализатора в отсутствие растворителя. Оказалось, что для образования продукта внутримолекулярной гетероциклизации **349** необходимо длительное время реакции. Так, при выдерживании диола **225** с альдегидом **324** на глине K10 соотношение продуктов **341:349** по данным ГЖХ-МС изменяется с 20:1 после 1 суток проведения реакции до 1:2 после 7 суток (таблица 7), соотношение диастереомеров (4*S*)-**341**:(4*R*)-**341** к тому времени изменяется от 3:1 до 1:2 с увеличением доли (*R*)-изомера, при этом содержание изомера (5*S*)-**341** в реакционной смеси через 7 суток по данным ГЖХ-МС составляет всего 6 %. Это хорошо согласуется с приведенным на схеме 44 предположительным механизмом, согласно которому продукт **349** образуется из диастереомера (4*S*)-**341**. Дальнейшее увеличение времени реакции не приводит к заметному повышению содержания соединения **349** в реакционной смеси, по-видимому, из-за уменьшения содержания изомера (4*S*)-**341** и побочных процессов осмоления. При повторном проведении реакции **225** с альдегидом **324** на глине K10 в течении 7 суток выход продукта **341** с гексагидрохроменовым остовом составил 55%, а трициклического 4,8-эпоксихроменового соединения **349** 25%.

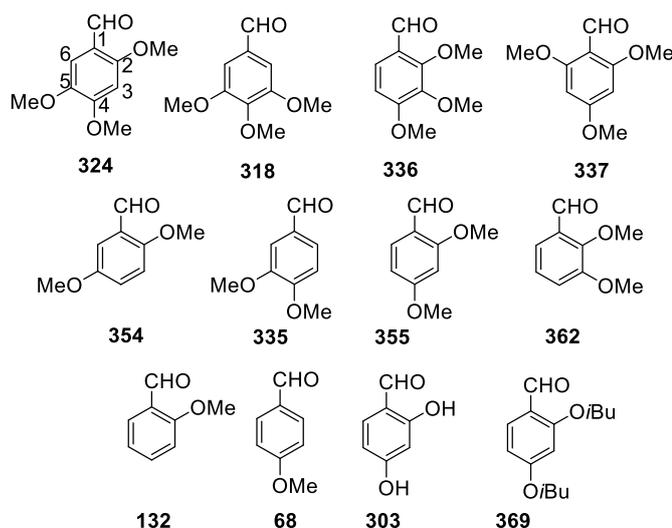
Таблица 7. Соотношение продуктов **341:349**, а также изомеров (4*S*)-**341**:(4*R*)-**341**, в зависимости от времени проведения реакции (данные ГЖХ-МС и ЯМР  $^1H$ )

Время реакции (сутки)	<b>341:349</b>	(4 <i>S</i> )- <b>341</b> :(4 <i>R</i> )- <b>341</b>
1	20:1	3:1
3	1:1	2:1
7	1:2	1:2

Проведение реакций диола **225** в присутствии глины K10 в течение 7 суток с другими триметоксибензальдегидами **318**, **336** и **337** (рисунок 3) показало, что в случае взаимодействия с 2,4,6-триметоксибензальдегидом **337** происходит образование единственного продукта с гексагидрохроменовым остовом **342a,b**. В случае использования 3,4,5-триметоксибензальдегида **318** нами, используя данные ГЖХ-МС и  $^1\text{H}$  ЯМР, в реакционной смеси были идентифицированы только соединения **332a,b** и **345**, продукта типа **349** обнаружено не было. В реакции диола **225** с 2,3,4-триметоксибензальдегидом **336** при увеличении времени реакции до 7 суток по данным ГЖХ-МС и  $^1\text{H}$  ЯМР удалось зафиксировать (характерные пики 4.25 м.д. (ш.с, Н-8) и 4.42 м.д. (д,  $J(8a,4a) = 1.2$  Гц, Н-8a)<sup>3</sup>) образование незначительного количества 4,8-эпоксихроменового продукта **353** (схема 45), однако выделить его в индивидуальном виде не удалось.

Таким образом, при взаимодействии *para*-мента-6,8-диен-2,3-диола **225** с различными триметоксибензальдегидами **318**, **324**, **336** и **337** образование соединения типа **349** с 4,8-эпоксихроменовым остовом в существенных количествах, позволяющих выделить этот продукт, происходит только при использовании 2,4,5-триметоксибензальдегида **324**. Для изучения необходимости наличия всех трех 2,4,5-метокси групп для образования соединений с 4,8-эпоксихроменовым остовом мы использовали аналоги альдегида **324** – альдегиды **335**, **354** и **355** (рисунок 3), в каждом из которых отсутствует по одной из имеющихся в соединении **324** метоксигрупп.

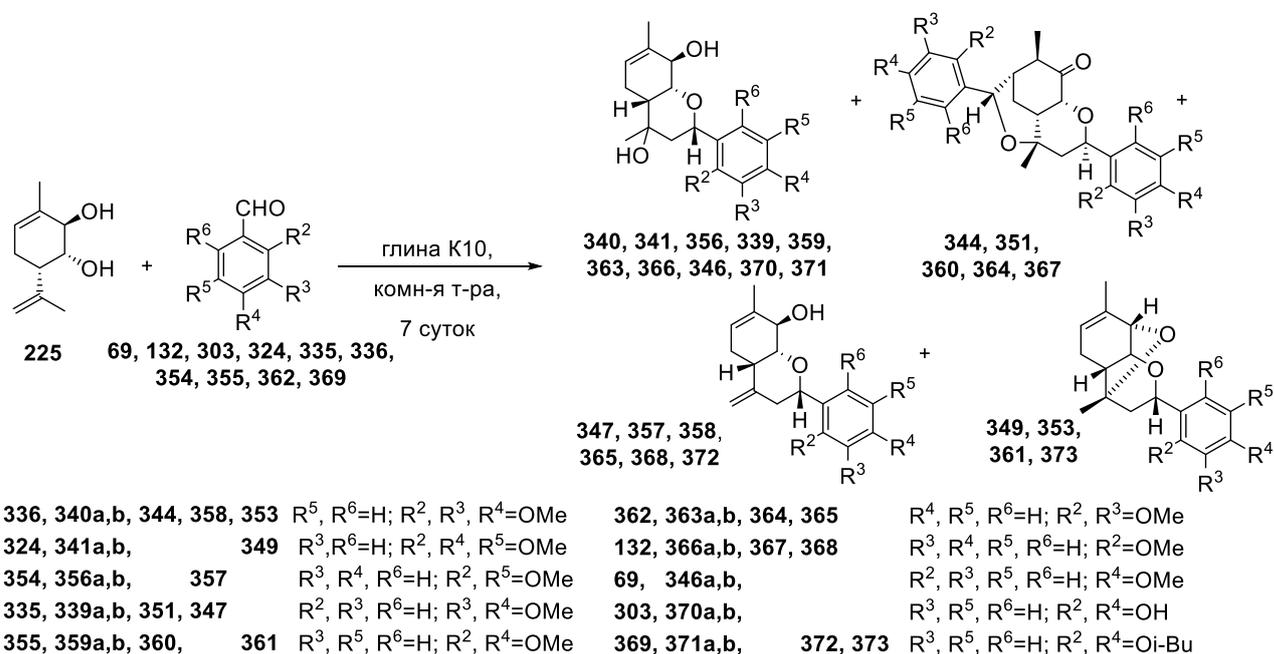
Рисунок 3. Структуры альдегидов



<sup>3</sup> Нумерация атомов соединений для описания спектров ЯМР, используемая в Экспериментальной части работы (Глава 3) отличается от нумерации по правилам ИЮПАК, используемой в Главе 2.

При выдерживании 2,5-диметоксибензальдегида **354**, который отличается от альдегида **324** отсутствием метоксигруппы в 4-ом положении ароматического кольца, с диолом **225** на глине K10 из реакционной смеси в индивидуальном виде удалось выделить только диастереомерные соединения **356a,b** с выходом 43%, целевого продукта с 4,8-эпоксихроменовым остовом обнаружено не было (схема 45). Кроме того, была получена фракция, представляющая из себя сложную смесь продуктов с молекулярной массой равной 316, по данным спектров ЯМР  $^1\text{H}$  и ГЖХ-МС этой фракции можно предположить, что основным ее компонентом является продукт **357** с терминальной двойной связью, выделить который не удалось.

Схема 45



Взаимодействие диола **225** с 3,4-диметоксибензальдегидом **335**, у которого, по сравнению с 2,4,5-триметоксибензальдегидом **324**, отсутствует метоксигруппа в *орто*-положении, также не привело к образованию продукта типа **349** с 4,8-эпоксихроменовым остовом. В данных условиях нами были выделены соединения с гексагидрохроменовым остовом **339a,b** и **347** а также трициклический продукт **351**, образующийся при присоединении двух молекул альдегида к монотерпеноиду (схема 45, таблица 8).

Таблица 8. Выходы продуктов реакции диола **225** с ароматическими альдегидами в присутствии глины K10 в течение 7 суток

Альдегид		Выходы продуктов реакции			
№	R <sup>2</sup> , R <sup>3</sup> , R <sup>4</sup> , R <sup>5</sup> , R <sup>6</sup>	Гексагидро- 2 <i>H</i> -хромен- 4-олы (4 <i>S</i> :4 <i>R</i> )	4-Метилен- гексагидро- 2 <i>H</i> -хромены	Октагидро-2 <i>H</i> - 4,6-(эпоксиметано) хромены	Гексагидро-2 <i>H</i> - 4,8-эпокси хромены
<b>336</b>	R <sup>5</sup> , R <sup>6</sup> =H; R <sup>2</sup> , R <sup>3</sup> , R <sup>4</sup> =OMe	<b>340 a,b</b> 40% (67:33)	<b>358</b> 13%	<b>344</b> 20%	<b>353</b> (~3%) <sup>1</sup>
<b>324</b>	R <sup>2</sup> , R <sup>6</sup> =H; R <sup>2</sup> , R <sup>4</sup> , R <sup>5</sup> =OMe	<b>341 a,b</b> 55% (67:33)	-	-	<b>349</b> 25%
<b>354</b>	R <sup>3</sup> , R <sup>4</sup> , R <sup>6</sup> =H; R <sup>2</sup> , R <sup>5</sup> =OMe	<b>356 a,b</b> 43% (50:50)	<b>357</b> (~7%) <sup>1</sup>	-	-
<b>335</b>	R <sup>2</sup> , R <sup>3</sup> , R <sup>6</sup> =H; R <sup>3</sup> , R <sup>4</sup> =OMe	<b>339 a,b</b> 57% (75:25)	<b>347</b> 5%	<b>351</b> 13%	-
<b>355</b>	R <sup>3</sup> , R <sup>5</sup> , R <sup>6</sup> =H; R <sup>2</sup> , R <sup>4</sup> =OMe	<b>359 a,b</b> 22% (67:33)	-	<b>360</b> 7%	<b>361</b> 5%
<b>362</b>	R <sup>4</sup> , R <sup>5</sup> , R <sup>6</sup> =H; R <sup>2</sup> , R <sup>3</sup> =OMe	<b>363 a,b</b> 42% (67:33)	<b>365</b> 8%	<b>364</b> 12%	-
<b>132</b>	R <sup>3</sup> , R <sup>4</sup> , R <sup>5</sup> , R <sup>6</sup> =H; R <sup>2</sup> =OMe	<b>366 a,b</b> 52% (60:40)	<b>368</b> 5%	<b>367</b> 14%	-
<b>69</b>	R <sup>2</sup> , R <sup>3</sup> , R <sup>5</sup> , R <sup>6</sup> =H; R <sup>4</sup> =OMe	<b>346 a,b</b> 84% (75:25)	-	-	-
<b>303</b>	R <sup>3</sup> , R <sup>5</sup> , R <sup>6</sup> =H; R <sup>2</sup> , R <sup>4</sup> =OH	<b>370 a,b</b> 82% (70:30) <sup>2</sup>	-	-	-
<b>369</b>	R <sup>3</sup> , R <sup>5</sup> , R <sup>6</sup> =H; R <sup>2</sup> , R <sup>4</sup> =Oi-Bu	<b>371 a,b</b> 36% (67:33)	<b>372</b> 14%	-	<b>373</b> 4%

<sup>1</sup> Продукты не были выделены в индивидуальном виде, приведено их содержание в реакционной смеси по данным ГЖХ-МС и <sup>1</sup>H ЯМР.

<sup>2</sup> Конверсия исходного альдегида **303** составила 40%, выход приведен с учетом конверсии

В результате реакции диола **225** с 2,4-диметоксибензальдегидом **355**, отличающимся от исходного альдегида **324** отсутствием метоксигруппы в 5-ом положении, наряду с продуктами **359a,b** и **360** нами, наконец, был получен искомый эпоксихроменый

продукт **361** с выходом 5% (схема 45, таблица 8). Необходимо отметить, что выход соединения **361** оказался значительно ниже, чем выход аналогичного продукта **349**, кроме того, в данной реакции наблюдается достаточно низкий общий выход продуктов.

При перемещении метоксигруппы из 4-го положения в 3-е, в случае использования 2,3-диметоксибензальдегида **362**, не происходит образования продукта типа **349**. Взаимодействие альдегида **362** с диолом **225** приводит к соединениям с гексагидрохроменовым остовом **363** и **365**, а также трициклическому соединению **364** (схема 45, таблица 8). В целом, из таблицы 8 видно, что образованию соединений с 4,6-(эпоксиметано)хроменовым остовом способствует наличие метоксигрупп во 2-ом и 3-м положениях ароматического кольца альдегида.

Отметим, что при переходе к диметоксибензальдегидам **335**, **354**, **355** и **362** наблюдается некоторое снижение общего выхода продуктов, по сравнению с 2,4,5-триметоксибензальдегидом **324**.

Чтобы выяснить, является ли необходимым наличие обеих метоксигрупп и во 2-ом и в 4-ом положении ароматического кольца, мы исследовали реакции диола **225** с 2- и 4-метоксибензальдегидами **132** и **69** (рисунок 3). Выдерживание 2-метоксибензальдегида **132** с диолом **225** на глине K10 привело к образованию продуктов **366a,b** и **368** с хроменовым остовом, а также продукту присоединения двух молекул альдегида соединению **367**, продукта типа **349** обнаружено не было. В аналогичных условиях, реакция 4-метоксибензальдегида **69** с диолом **225** приводит только к диастереомерным соединениям **346a,b**.

Таким образом, оказалось, что для протекания внутримолекулярной гетероциклизации (схема 44) и образования соединения с эпоксихроменовым остовом необходимо и достаточно наличия метоксигрупп одновременно во 2-ом и 4-ом положениях ароматического кольца альдегида.

Для изучения вопроса о том, насколько принципиально наличие в качестве заместителей во втором и четвертом положениях именно метоксигрупп, мы провели реакции диола **1** с 2,4-дигидроксибензальдегидом **303** и 2,4-диизобутоксибензальдегидом **369**. В случае, когда вместо метоксигрупп во 2-ом и 4-ом положениях ароматического кольца находятся гидроксигруппы, реакция приводит только к продукту **370a,b** (схема 45, таблица 8). 2,4-Диизобутоксибензальдегид **369** был получен из 2,4-дигидроксибензальдегида **303** в реакции алкилирования по методике [72] с выходом 62%. При замене во 2-ом и 4-ом положениях ароматического кольца метоксигрупп более объемными изобутоксигруппами, наряду с продуктами **371a,b** и **372**, нами наблюдалось

образование соединения **373** с эпоксихроменовым остовом (схема 45). Хотя общий выход реакции по сравнению с 2,4-диметоксибензальдегидом **355** несколько увеличивается, целевое соединение с эпоксихроменовым типом остовом по-прежнему образуется с достаточно низким выходом (таблица 8).

Таким образом, проведено систематическое изучение влияния количества и расположения метоксигрупп в ароматическом кольце альдегида на направление катализируемых глиной K10 реакций с диолом **225** с целью выявления условий, способствующих образованию соединений с необычным гексагидро-2H-4,8-эпоксихроменовым остовом. Изучение реакции *para*-мента-6,8-диен-2,3-диола **225** с различными моно-, би- и триметоксибензальдегидами, а также дигидрокси и диизобутоксibenзальдегидами позволило сделать вывод, что образование соединений с 4,8-эпоксихроменовым остовом происходит при наличии в ароматическом кольце альдегида алкоксигрупп во 2-ом и 4-ом положении. Введение дополнительной метоксигруппы в пятое положение ароматического кольца при переходе к 2,4,5-триметоксибензальдегиду **324** приводит к существенному увеличению выхода продукта с 4,8-эпоксихроменовым остовом.

### *2.3 Реакции пара-мента-6,8-диен-2,3-диола и эпоксидов вербенола с ароматическими альдегидами, содержащими метокси- и гидроксигруппы. Получение стереоизомеров гексагидро-2H-хромен-4-олов.*

Изучение анальгетической активности соединений, полученных в реакциях *para*-мента-6,8-диен-2,3-диола **225** и различных триметоксибензальдегидов **318**, **324**, **336** и **337**, показало, что среди соединений с гексагидрохроменовым остовом наибольшей активностью обладает соединение **340a,b**, полученное при взаимодействии с 2,3,4-триметоксибензальдегидом **336** [67]. Однако, соединение **340a,b** оказалось активным только на модели *in vivo* висцеральной боли и не оказало анальгетического эффекта в тесте «горячая пластинка».

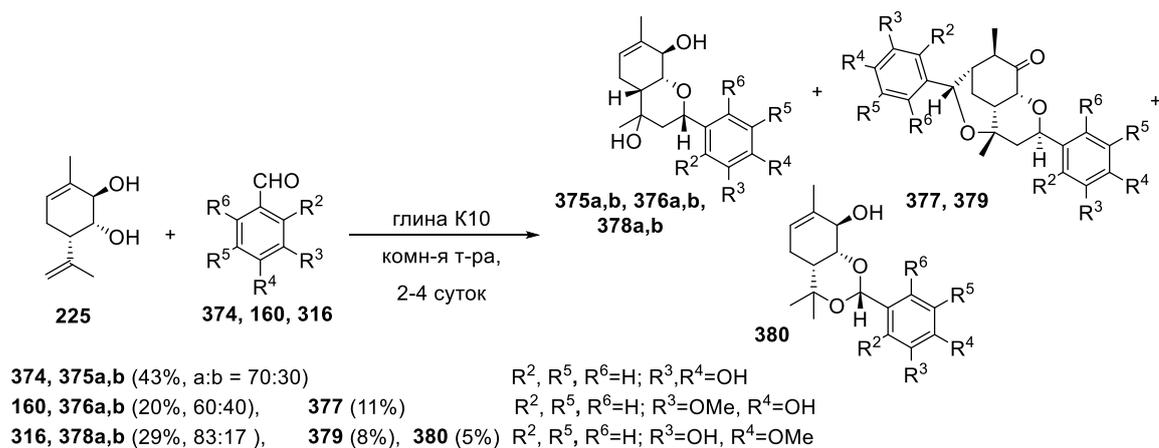
Известно, что значительной анальгетической активностью обладают фитоканнабиноиды, содержащие монотерпеноидный фрагмент, сочлененный с ароматическим кольцом [56, 57, 58]. Природные фитоканнабиноиды в своем ароматическом фрагменте содержат гидроксигруппу (схема 37), поэтому следующим этапом наших исследований стало изучение реакции диола **225** с замещенными бензальдегидами, содержащими фенольную гидроксигруппу. В качестве альдегидной компоненты мы выбрали коммерчески доступные альдегиды, содержащие

гидроксигруппы: ванилин **160**, изованилин **316** и, для сопоставления, 3,4-дигидроксибензальдегид **374**.

Взаимодействие диола **225** с 3,4-дигидроксибензальдегидом **374** в присутствии глины K10 в течение 2 суток приводит к единственным продуктам с хроменым остовом **375a,b**, трициклического соединения типа **348**, образующегося при взаимодействии с 3,4-диметоксибензальдегидом **335**, в данных условиях обнаружено не было (схема 46) [73].

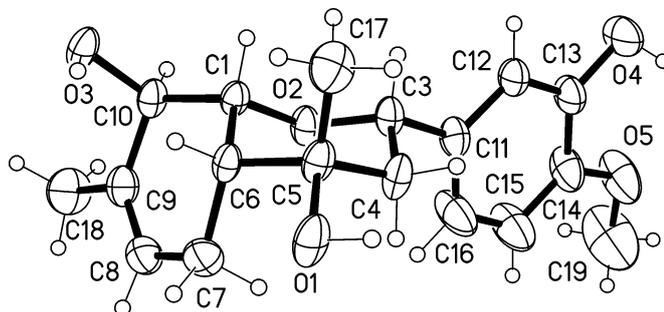
Взаимодействие диола **225** с 3-метокси-4-гидроксибензальдегидом **160** в присутствии глины K10 в течение 3 дней приводит к образованию в качестве основных продуктов диастереомерных соединений **376a,b**, а также трициклическому соединению **377** (схема 46). Реакция диола **225** с изомерным 3-гидрокси-4-метоксибензальдегидом **316** в течении 4 дней приводит также к образованию гексагидрохроменов **378a,b** и трициклическому продукту **379**, кроме того из реакционной смеси было выделено соединение **380** с тетрагидробензодиоксиновым остовом (схема 46).

Схема 46



Эпимер (4*S*)-**378** удалось получить в виде кристаллов. Поэтому структура соединения (4*S*)-**378** была подтверждена данными РСА (Рисунок 4). По данным РСА конформация карбоцикла этого соединения близка к искажённому конверту с выходом атомов C1 и C6 на +0.502(2) и -0.184(2) Å из плоскости остальных атомов цикла. Аналогичная конформация наблюдается и в *Abiespiroside A* [74]. Гетероцикл имеет форму кресла с экваториальным гидроксифенилом. Ориентацию гидроксифенила характеризует торсионный угол  $\text{HC3C11C12} = 4^\circ$ . Отметим внутримолекулярную водородную связь O4-H...O5 (расстояние H...O = 2.30(3) Å, угол O-H...O = 109(2)°). Гидроксил O4H и остальные OH-группы участвуют в образовании межмолекулярных водородных связей (интервалы H...O составляют 2.00(3) – 2.17(3) Å, O-H...O в диапазоне 149(2) – 157(2)°, приводя к образованию слоёв (2D архитектура кристалла).

Рисунок 4. Молекулярная структура соединения (4*S*)-**378** (представлены 50% тепловые эллипсоиды)<sup>4</sup>



Синтезированные соединения с гексагидрохроменовым остовом **375a,b**, **376a,b** и **378a,b** вместе с полученным ранее продуктом **339a,b** были исследованы на наличие анальгетической активности в тестах *in vivo* [73]. Было обнаружено, что наибольшей активностью обладают соединения **376a,b** и **378a,b**, содержащие в ароматическом кольце гидрокси- и метоксигруппы, при этом, соединения оказались эффективными и на модели висцеральной боли, и в тесте термического раздражения.

Известно, что абсолютная конфигурация может оказывать значительное влияние на биологическую активность соединения, поэтому следующим этапом нашего исследования стало получение стереоизомеров соединений **376a,b** и **378a,b** [75].

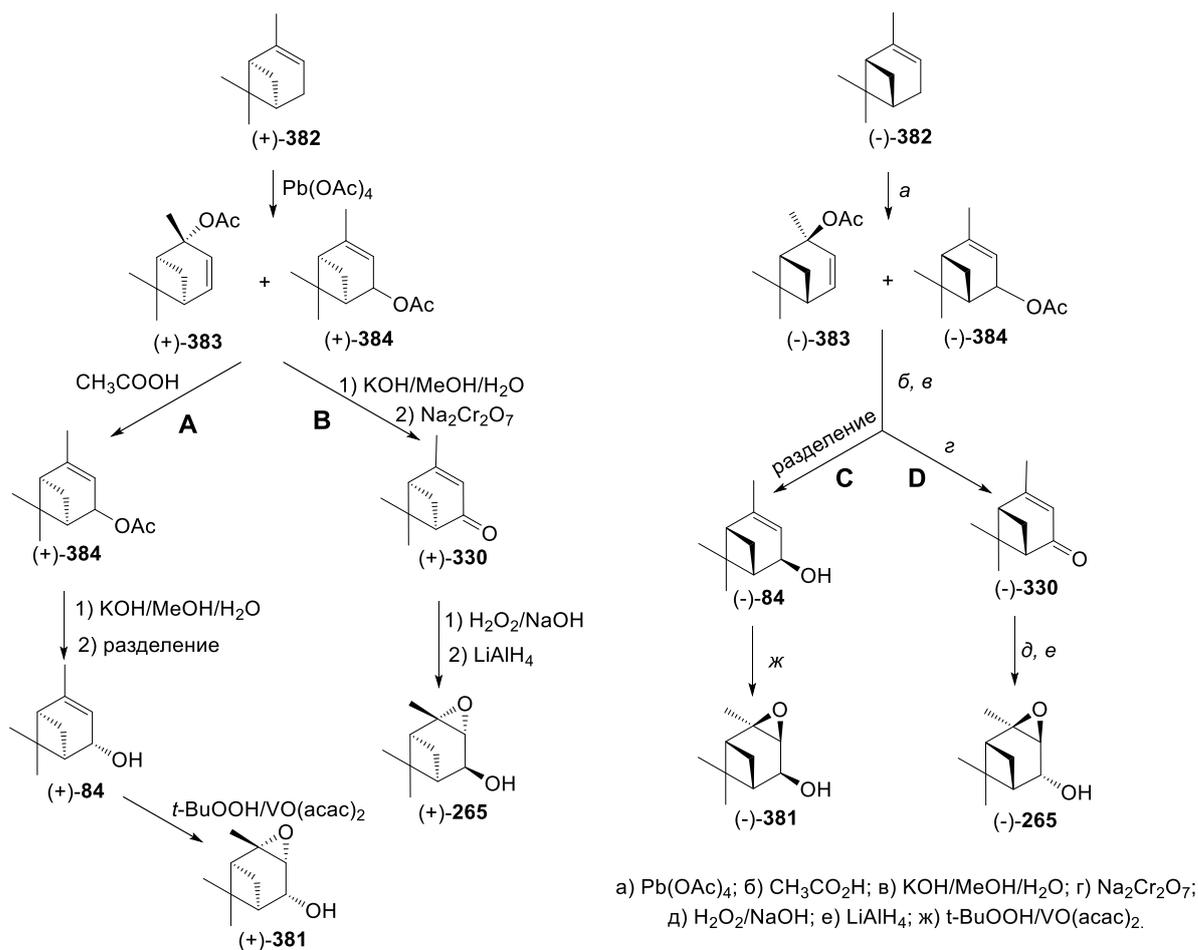
Для получения стереоизомеров энантиомерно чистых гексагидрохроменов **376a,b** и **378a,b** необходимо синтезировать стереоизомеры исходного эпоксида (-)-*цис*-вербенола **265**. При выполнении этих исследований мы базировались на разработанных ранее подходах к получению изомерных эпоксидов *цис*- **265** и *транс*-вербенолов **381** из (+)- и (-)- $\alpha$ -пиненов ((+)- и (-)-**382**) [59], для которых было показано, что в ходе этих превращений не происходит снижения энантиомерного избытка.

Для получения (+)-энантиомеров эпоксидов *цис*- и *транс*-вербенолов на первой стадии мы провели окисление (+)- $\alpha$ -пинена (+)-**382** (*ee* 98%) тетраацетатом свинца, что привело к образованию смеси ацетатов (+)-**383** и (+)-**384** (Схема 47). Часть полученной смеси была подвергнута изомеризации в уксусной кислоте (путь А, схема 47) и последующему омылению с образованием смеси *цис*- и *транс*-вербенолов в соотношении 1:10, из которой методом колоночной хроматографии был выделен индивидуальный (+)-*транс*-вербенол (+)-**84**. Эпоксид (+)-*транс*-вербенола (+)-**381** синтезировали эпоксидамированием соединения (+)-**84** с использованием *t*-BuOOH и VO(acac)<sub>2</sub> (схема 47). Для получения эпоксида (+)-*цис*-вербенола (+)-**265** оставшуюся часть смеси ацетатов (+)-

<sup>4</sup> Нумерация атомов соединения **378** на рисунке 4 отличается от нумерации по правилам ИЮПАК, она выполнена согласно нумерации соединения **378** в Экспериментальной части работы (Глава 3).

**383** и **(+)-384** подвергли омылению и последующему окислению в **(+)-вербенон (+)-330** (путь В, схема 47). Эпоксидированием соединения **(+)-330** с помощью  $\text{H}_2\text{O}_2$  и последующим восстановлением получили эпоксид **(+)-цис-вербенола (+)-265** (схема 51). Выходы соединений **(+)-265** и **(+)-381**, в расчете на исходный **(+)- $\alpha$ -пинен (+)-382**, составили 6 и 16%, соответственно.

Схема 47



Синтез **(-)-энантиомеров** эпоксидов *цис*- и *транс*-вербенолов **(-)-265** и **(-)-381** осуществлялся по аналогичной схеме, но на этот раз изомеризации и омылению подвергли сразу всю смесь ацетатов **(-)-383** и **(-)-384**, полученную при окислении **(-)- $\alpha$ -пинена (-)-382** (*ee* 93%) (Схема 47). Часть полученной смеси изомерных вербенолов использовали для выделения индивидуального **(-)-транс-вербенола (-)-84** (путь С, схема 47), а полученные при этом разделении смесевые фракции и вторая часть исходной смеси были окислены в **(-)-вербенон (-)-330** (путь D, схема 47). Синтезированные таким образом соединения **(-)-84** и **(-)-330** были превращены далее в искомые эпоксиды **(-)-381** и **(-)-265**, соответственно. Такая модификация методики позволила оптимизировать синтез и увеличить выход

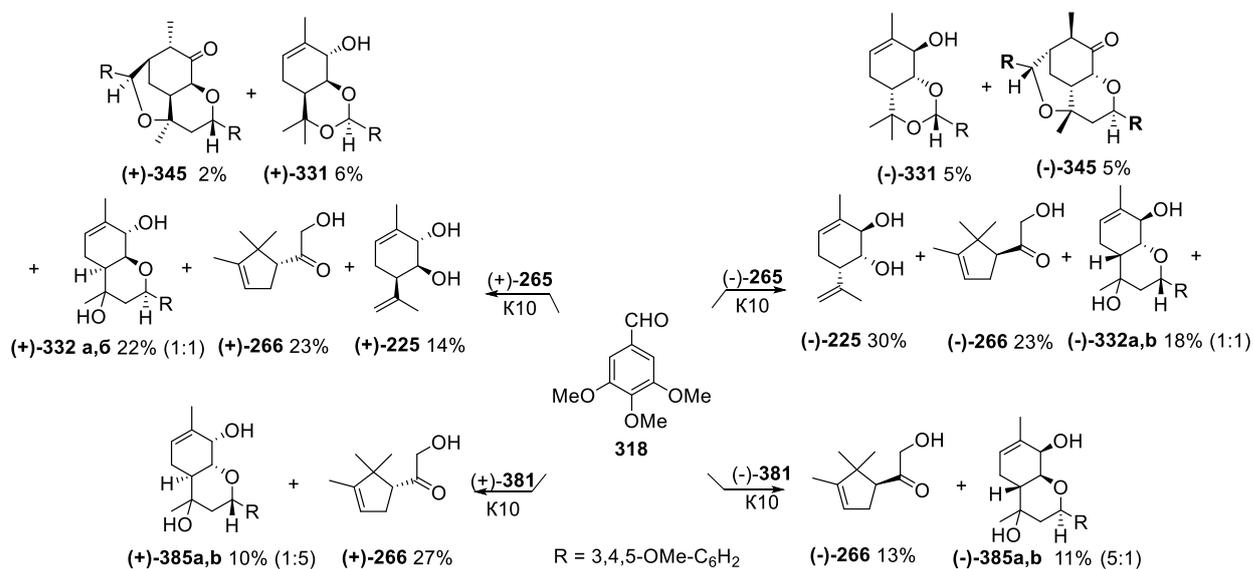
целевых продуктов (-)-**265** и (-)-**381**, в расчете на исходный  $\alpha$ -пинен (-)-**383**, до 10 и 34%, соответственно.

Далее мы изучили реакционную способность полученных эпоксидов (+)- и (-)-**265** и (+)- и (-)-**381** на модельной реакции с 3,4,5-триметоксибензальдегидом **318**, активированным тремя электронодонорными заместителями. Реакцию проводили при комнатной температуре в хлористом метилена в присутствии глины K10 в течение полутора часов.

При взаимодействии эпоксида (+)-*цис*-вербенола (+)-**265** с альдегидом **318** на глине K10 в хлористом метилена в течение полутора часов были получены продукты изомеризации (+)-**225** и (+)-**266**, и продукты с хроменовым (+)-**332a,b** и бензодиоксиновым (+)-**331** остовом, а также трициклический продукт присоединения двух молекул альдегида к монотерпеноиду (+)-**265** – соединение (+)-**345** (схема 48).

При взаимодействии эпоксида (+)-*транс*-вербенола (+)-**381** с 3,4,5-триметоксибензальдегидом **318**, из реакционной смеси был выделен только один продукт изомеризации (+)-**266**, диола **225** обнаружено не было, а также целевое соединение (+)-**385a,b** с гексагидрохроменовым остовом (схема 48). Выход продукта с хроменовым остовом в случае эпоксида (+)-*транс*-вербенола (+)-**381**, оказался ниже (10%), чем в случае эпоксида (+)-*цис*-вербенола (+)-**265** (22%).

Схема 48



В реакции эпоксида (-)-*цис*-вербенола (-)-**265** с альдегидом **318** в присутствии глины K10 нами получена реакционная смесь, из которой были выделены продукты изомеризации (-)-**225** и (-)-**266**, а также три типа продукта взаимодействия

монотерпеноида (-)-**265** с альдегидом **318**, с хроменовым остовом (-)-**332a,b**, бензодиоксиновым (-)-**331** и трициклический продукт (-)-**345** (схема 48).

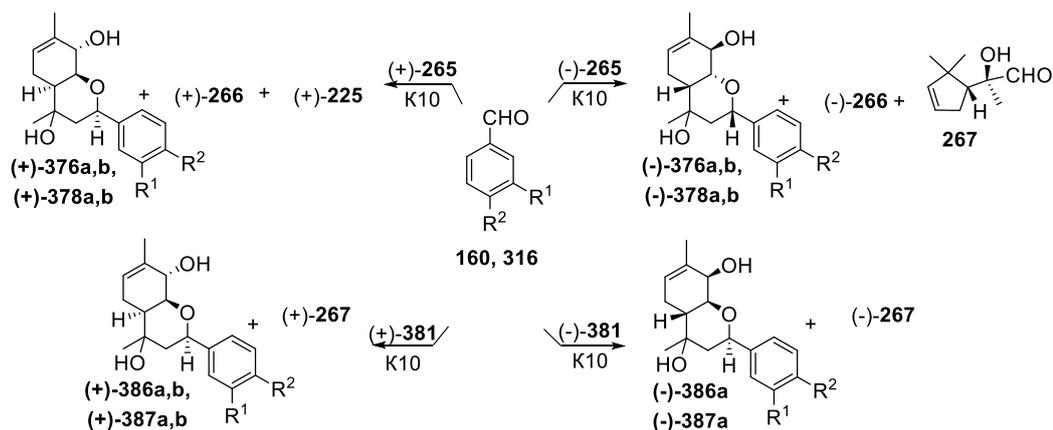
В случае эпоксида (-)-*транс*-вербенола (-)-**381**, нами выделены только соединения (-)-**266** и (-)-**385a,b** (схема 48), как и в случае с (+)-энантиомером.

Таким образом, нами были изучены реакции (+)- и (-)- энантиомеров эпоксидов *цис*- и *транс*- вербенолов с 3,4,5-триметоксибензальдегидом **318** в присутствии глины K10. Из схемы 48 видно, что реакции для (+)- и (-)- энантиомеров, как и следовало ожидать, протекают аналогично. Существенные отличия наблюдаются в случае *цис*- и *транс*-изомеров эпоксида вербенола, они заключаются в различном наборе продуктов изомеризации и продуктов межмолекулярного взаимодействия. Невысокие выходы продуктов межмолекулярного взаимодействия обусловлены значительной лабильностью эпоксидов вербенола в кислой среде в результате чего реакция в существенной степени идет по пути изомеризации, как уже отмечалось ранее (схема 42, таблица 4), и сопровождается процессами осмоления.

После изучения реакции (+)- и (-)- энантиомеров эпоксидов *цис*- **265** и *транс*-вербенолов **381** с активированным тремя донорными заместителями 3,4,5-триметоксибензальдегидом **318**, мы перешли к целевым альдегидам **160** и **316**, содержащим фенольную гидроксигруппу.

При взаимодействии эпоксидов (-)- и (+)-*цис*-вербенолов **265** с альдегидами **160** и **316** в присутствии глины K10 были получены целевые хромены (-)- и (+)-**376a,b** и (-)- и (+)-**378a,b**, кроме того, из реакционных смесей были выделены продукты изомеризации диол (+)-**225**, кетоспирт **266** и гидроксиальдегид **267** (Схема 49). Следует отметить, что соединение **267** мало устойчиво в условиях колоночной хроматографии и, поэтому, не всегда удается его выделить из реакционной смеси. Выходы соединений (-)-**376a,b** и (-)-**378a,b**, полученных в реакции (-)-**265** с ванилином **160** и изованилином **316**, составили 26% и 15% соответственно, а для (+)-энантиомеров (+)-**376a,b** и (+)-**378a,b** – 15% и 17%.

Схема 49



**160**, (-)-**376a,b** (3:1, 26%), (+)-**376a,b** (3:2, 15%), (+)-**386a** (18%), (-)-**386a** (15%), R<sup>1</sup>= OMe; R<sup>2</sup>= OH  
**316**, (-)-**378a,b** (3:1, 15%), (+)-**378a,b** (3:1, 17%), (+)-**387a,b** (10:1, 9%), (-)-**387a** (8%), R<sup>1</sup>= OH; R<sup>2</sup>= OMe

Аналогично, взаимодействие эпоксидов (+)- и (-)-*транс*-вербенолов (+)- и (-)-**381** с альдегидами **160** и **316** привело к образованию изомерных хроменов (+)- и (-)-**386a,b** и **387a,b** (схема 49). Выход (+)-**386a,b** в реакции эпоксида (+)-*транс*-вербенола (+)-**381** с ванилином **160** составил 18%, а (+)-**387a,b** (в реакции с изованилином **316**) – 9%. В случае эпоксида (-)-*транс*-вербенола (-)-**381** взаимодействие с альдегидами **160** и **316** привело к продуктам (-)-**386a** и (-)-**387a** с выходами 15% и 8%. Отметим, что при взаимодействии (+)- и (-)- энантиомеров эпоксидов *цис*- и *транс*- вербенолов с альдегидами **160** и **316**, содержащими метокси- и гидроксигруппу происходит образование только одного типа продукта – с гексагидрохроменовым остовом.

При сопоставлении схем 48 и 49 видно, что в реакциях стереоизомеров эпоксидов вербенола с альдегидами **160** и **316**, содержащими фенольный заместитель, происходит образование только одного типа продукта – с гексагидрохроменовым остовом (+)- и (-)-**376**, **378**, **386** и **387**, независимо от того, эпоксиды (+)- и (-)-*цис*-вербенола ((+)- и (-)-**265**) или эпоксиды (+)- и (-)-*транс*-вербенола ((+)- и (-)-**381**) используются в качестве исходных соединений. При использовании альдегидов **160** и **316**, как и в случае 3,4,5-триметоксибензальдегида **318**, наблюдаются отличия в выходах целевых гексагидрохроменов в реакциях с эпоксидами (+)- и (-)-*цис*-вербенолов ((+)- и (-)-**265**) и эпоксидами (+)- и (-)-*транс*-вербенолов ((+)- и (-)-**381**). В целом наименьший выход продуктов с гексагидрохроменовым остовом наблюдается при использовании эпоксидов (+)- и (-)-*транс*-вербенолов ((+)- и (-)-**381**) и 3-гидрокси-4-метоксибензальдегида **316**.

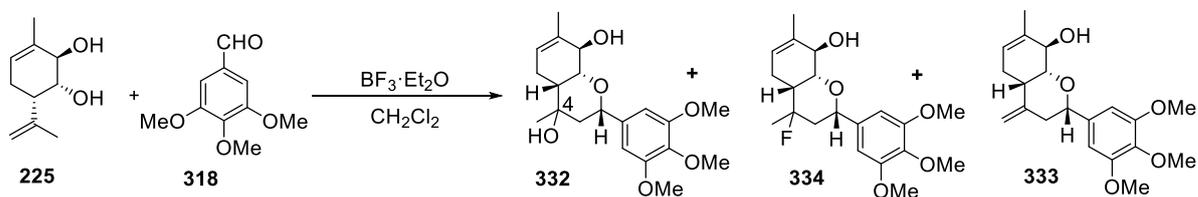
Таким образом, на данном этапе работы нами изучены реакции *para*-мента-6,8-диен-2,3-диола **225** с ароматическими альдегидами, содержащими гидрокси- и метоксигруппы, в присутствии монтмориллонитовой глины K10. Исходя из (+)- и (-)- $\alpha$ -пиненов с высокой

оптической чистотой, синтезированы эпоксиды (+)- и (-)-*цис*-вербенолов и (+)- и (-)-*транс*-вербенолов. С использованием полученных эпоксидов *цис*- и *транс*-вербенола взаимодействием с 3,4,5-триметоксибензальдегидом **318**, с 4-гидрокси-3-метоксибензальдегидом **160** и 3-гидрокси-4-метоксибензальдегидом **316** в присутствии глины K10 синтезированы целевые стереоизомеры соединений с гексагидро-2*H*-хроменовым остовом.

#### 2.4 Получение фторсодержащих гексагидро-2*H*-хроменов в реакциях парамента-6,8-диен-2,3-диола с ароматическими альдегидами

В ходе поиска наиболее эффективного катализатора реакции монотерпеноида **225** с 3,4,5-триметоксибензальдегидом **318** нами было найдено (см. раздел 2.1), что использование в качестве катализатора  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  приводит к образованию, помимо гексагидрохромена **332**, небольшого количества продукта **334**, содержащего атом фтора (схема 50).

Схема 50

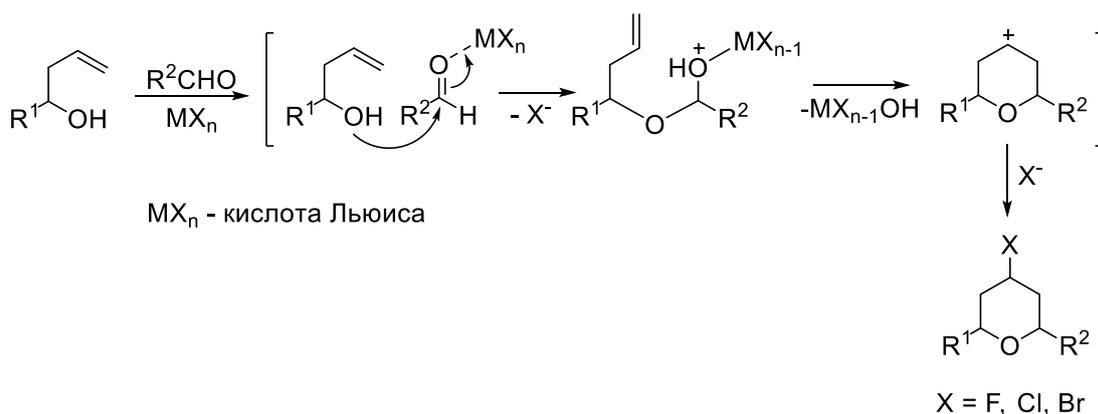


Замена гидроксигруппы в 4-ом положении остова (схема 50) на другие атомы, в частности введение в 4-ое положение серу- и азотсодержащих фрагментов [35, 36], представляет большой интерес с точки зрения исследования структура-активность соединений с гексагидрохроменовым остовом. Особый интерес представляет введение в молекулу биологически активного соединения атома фтора, поскольку замена связи С-ОН на связь С- $\text{F}$  может увеличить метаболическую стабильность соединения, изменить липофильность, и как результат, оказать влияние на его физиологическую активность [76, 77, 78].

Для создания тетрагидропиранового фрагмента, содержащего атом галогена, часто используют реакцию Принса гомоаллильных спиртов с альдегидами (схема 51) [79, 80, 81, 82]. Однако, на сегодняшний день, в литературе описано только несколько примеров введения атома фтора в результате реакций циклизации по типу Принса [83, 84, 85, 86]. В этих реакциях  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  выступает одновременно в качестве катализатора и источника

фтора. В то же время, в качестве субстратов в этих реакциях используются относительно простые гомоаллильные спирты, такие как бут-3-ен-1-ол и его замещенные аналоги. Реакции монотерпеноидов, изопулегола **131** (схема 15) или гераниола **18** (схема 6) в данных условиях, в присутствии  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  приводят к образованию олефиновых продуктов, не содержащих атом фтора [9, 33]. Таким образом, нашей задачей на данном этапе работы стал поиск условий для получения фторсодержащих гексагидрохроменов на основе диола **225** и ароматических альдегидов в присутствии эфирата трехфтористого бора [87].

Схема 51



В качестве модельной реакции для подбора условий, мы выбрали взаимодействие *para*-мента-6,8-диен-2,3-диола **225** с 3,4,5-триметоксибензальдегидом **318** в присутствии  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ . Мы начали исследования с изучения влияния условий реакции и соотношения реагентов на выход фторсодержащего продукта **334**. Добавление к смеси монотерпеноида **225** и альдегида **318** эквимолярного количества  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  при комнатной температуре (таблица 9, строка 1) привело через один час к образованию реакционной смеси, содержащей в качестве основных продуктов соединения **332** и **333** (схема 50) и лишь минорные количества целевого соединения **334**. Отметим, что реакция сопровождалась значительным осмолением. Добавление воды к исходным компонентам реакции позволило снизить содержание нежелательных продуктов **332** и **334**, не отразившись существенно на содержании соединения **333**. Понижение температуры реакции до  $2^\circ \text{C}$  позволило уменьшить вклад процессов осмоления, что привело к повышению содержания продукта **334** до 31%, однако при неполной конверсии монотерпеноида **225**. При увеличении времени реакции до 8 ч конверсия увеличилась, но по-прежнему оставалась не количественной. Полной конверсии соединения **225** удалось добиться при использовании 1.5-кратного избытка  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  и использовании небольшого избытка альдегида. Все это привело к заметному увеличению содержания фторсодержащего

продукта **334**, составившего 61%. Эти условия (таблица 9, строка 6) и были выбраны нами в качестве подходящих для дальнейших исследований.

Таблица 9. Варьирование условий реакции

№	Соотношение реагентов <b>225:318:BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O:H<sub>2</sub>O</b>	Т-ра (°C)	Время (ч)	Конв. <b>225 (%)</b>	Содержание (%) <sup>a</sup>		
					<b>332</b>	<b>333<sup>b</sup></b>	<b>334</b>
1	1 : 1 : 1 : 0	r.t	1	100	12	13	5
2	1 : 1 : 1 : 7.4	r.t	1	85	0	4	6
3	1 : 1 : 1 : 7.4	2	1	78	8	16	31
4	1 : 1 : 1 : 7.4	2	8	88	8	26	50
5	1 : 1 : 1.5 : 7.4	2	8	100	10	20	48
6	1 : 1.2 : 1.5 : 7.4	2	8	100	11	12	61

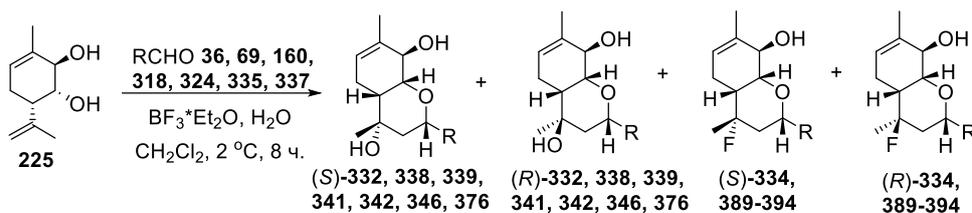
<sup>a</sup> Содержание продуктов в смеси получено из хроматограмм ГЖХ-МС с использованием внутреннего стандарта (2,5-гександиола) и коэффициентов чувствительности относительно продуктов **332-334**

<sup>b</sup> Олефин **333** представляет собой смесь изомеров по положению двойной связи, содержание **333**, указанное в таблице соответствует суммарному содержанию олефиновых изомеров. Структура, указанная на схеме 49 отражает основной изомер в смеси.

Препаративная наработка в выбранных условиях позволила получить после разделения колоночной хроматографией целевой фторсодержащий продукт **334** с выходом 69%, выход соединения **332** составил 7% (Таблица 10). Таким образом, нами впервые были найдены условия, позволяющие получать фторсодержащие гетероциклические соединения на основе диола **225**.

Соединения **334** и **332**, полученные взаимодействием диола **225** с альдегидом **318**, образуются в виде смеси диастереомеров по положению заместителей у атома углерода C-4 (схема 50), при этом, в случае соединения **332** преобладает (*S*)-изомер, а в случае соединения **334** – (*R*)-изомер (схема 52, таблица 10). Следует также отметить, что препаративное выделение соединений типа **333** осложняется наличием в реакционных смесях их изомеров по положению двойной связи, в настоящей работе мы не ставили задачи выделения этих побочных продуктов в индивидуальном виде.

Схема 52

Таблица 10. Выходы продуктов реакции диола **225** с альдегидами **36, 160, 69, 318, 324, 335** и **337**

№	R	Выходы продуктов <sup>a</sup> (R:S)	
<b>318</b>	3,4,5-MeOC <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	<b>332a,b</b>	<b>334 a,b</b>
		7% (40:60)	69% (80:20)
<b>36</b>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	<b>338 a,b</b>	<b>388 a,b</b>
		24% (25:75)	55% (87:13)
<b>69</b>	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>346 a,b</b>	<b>389 a,b</b>
		24% (20:80)	34% (80:20)
<b>335</b>	3,4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<b>339 a,b</b>	<b>390 a,b</b>
		20% (17:83)	35% (75:25)
<b>337</b>	2,4,6-MeOC <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	<b>342 a,b</b>	<b>391 a,b</b>
		35% (50:50)	42% (91:9)
<b>324<sup>b</sup></b>	2,4,5-MeOC <sub>6</sub> H <sub>2</sub>	<b>341 a,b</b>	<b>392 a,b</b>
		8% (25:75)	20% (87:13)
<b>160</b>	4-OH-3-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	<b>376 a,b</b>	<b>393 a,b</b>
		35% (25:75)	60% (75:25)

<sup>a</sup> Условия реакции: диол **225** (2.4 ммоль), альдегид (2.9), BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (3.6 ммоль) и H<sub>2</sub>O (17.8 ммоль)

<sup>b</sup> Также в данной реакции был выделен продукт **349** с 4,8-эпоксхроменовым остовом с выходом 14%

Следующим этапом наших исследований стало изучение влияния природы заместителя в ароматическом кольце альдегида на выход и соотношение продуктов реакции. Так, при взаимодействии монотерпеноида **225** с бензальдегидом **36** в подобранных ранее условиях выход фторсодержащего продукта **388a,b**, составил 55%, кроме того, из реакционной смеси было выделено соединение **338a,b** с выходом 24% (схема 52, таблица 10).

Введение одной или двух метоксигруппы в ароматическое кольцо альдегида привело к снижению выхода фторсодержащих продуктов **389a,b** и **390a,b** до ~35%, не сказываясь существенно на выходах соединений типа **332**.

Чтобы выяснить, насколько чувствительна данная реакция к стерическим затруднениям, мы изучили взаимодействие монотерпеноида **225** с 2,4,6-триметоксибензальдегидом **337**, у которого заняты оба *орто*-положения. Ранее (см. раздел 2.1), использование этого альдегида в качестве реагента в реакции с диолом **225** при катализе монтмориллонитовой глиной K10 приводило к резкому уменьшению выхода продуктов. В данном случае снижение выхода фторсодержащего продукта **391a,b** по сравнению с альдегидом **318** оказалось хотя и заметным, но не очень сильным, при этом выходы продуктов, содержащих атом фтора **391a,b** и гидроксигруппу **342a,b**, были сопоставимы.

Интересно, что при нахождении в *орто*-положении только одной метоксигруппы (альдегид **324**) общий выход продуктов реакции неожиданно резко снизился, а выход фторсодержащего продукта **392a,b** составил всего 20%. Помимо ожидаемых продуктов **341a,b** и **392a,b**, из реакционной смеси нами было выделено трициклическое соединение **349** с 4,8-эпоксихроменовым остовом, образование которого наблюдалось ранее при использовании глины K10 (схема 45).

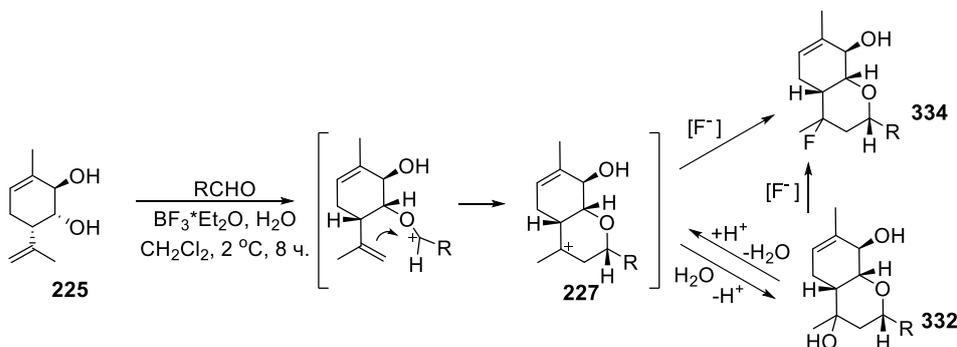
Взаимодействие диола **225** с 3-метокси-4-гидроксибензальдегидом **160** в присутствии  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  и воды в течение 8 часов, также приводит к образованию фторсодержащих гексагидрохроменов **393a,b** с выходом 60%, несмотря на наличие гидроксигруппы в ароматическом кольце альдегида.

В работах [88, 89] было показано, что при наличии воды в реакционной среде, содержащей  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , может происходить образование  $\text{BF}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , поскольку, по сравнению с  $\text{Et}_2\text{O}$ , взаимодействие между молекулой  $\text{H}_2\text{O}$  и  $\text{BF}_3$  относительно более сильное.  $\text{BF}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , в свою очередь, является сильной кислотой Бренстеда [90, 91] и может быть представлен как  $\text{H}^+(\text{BF}_3 \cdot \text{OH})^-$ . Исходя из этих данных, можно предположить, что при использовании 5 кратного избытка воды по отношению к  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  в реакционной среде могут присутствовать и  $\text{BF}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ , и продукты частичного гидролиза  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , которые могут выступать и в качестве катализаторов, и в качестве источников фтора.

Очевидно, что в найденных условиях, на первом этапе реакция протекает как указано на схеме 40, с образованием карбокатиона **227**, который далее может взаимодействовать или с источником  $[\text{F}^-]$ , давая продукт типа **334**, или реагировать с молекулой воды, приводя к образованию соединения типа **332** (схема 53). Образующееся соединение **332** может также переходить в соединение **334**, взаимодействуя с источником фтора по механизму  $\text{S}_{\text{N}}2$  или через протонирование и дегидратацию, ведущую к образованию карбокатиона **227** (схема 53).

Чтобы оценить возможность этого перехода, мы выдержали хромен **338a,b** ((*R*):(*S*) =1:4) в условиях реакции. Это привело к значительному осмолению исходного соединения, однако, по данным ЯМР  $^1\text{H}$ , нам удалось зафиксировать образование соответствующего фторсодержащего хромена **388a,b**, при этом соотношение диастереомеров (*R*):(*S*) изменилось до 8:1. Наблюдаемое изменение соотношения эпимеров (*R*):(*S*) может свидетельствовать в пользу механизма  $\text{S}_{\text{N}}2$ . В то же время, поскольку образующийся карбокатион **227** является третичным, можно предположить, что данное превращение протекает по пути  $\text{S}_{\text{N}}1$ , а наблюдаемая диастереоселективность связана с различной термодинамической устойчивостью продуктов. В настоящий момент нет достаточных экспериментальных данных, позволяющих сделать однозначный выбор в пользу того, или иного варианта механизма.

Схема 53



Таким образом, найденная в результате настоящей работы методика, основанная на использовании 1.5-кратного избытка эфира трехфтористого бора и 7-кратного избытка воды при температуре 2 °С, позволяет получать фторсодержащие гексагидрохромены на основе *para*-мента-6,8-диен-2,3-диола **225** и ароматических альдегидов. С использованием найденной методики впервые получен набор фторсодержащих соединений с гексагидро-2*H*-хроменовым остовом.

## 2.5 Анальгетическая активность соединений

Изучение анальгетической активности полученных соединений проводилось в Лаборатории фармакологических исследований Новосибирского института органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН под руководством д.б.н. проф. Толстиковой Т.Г.

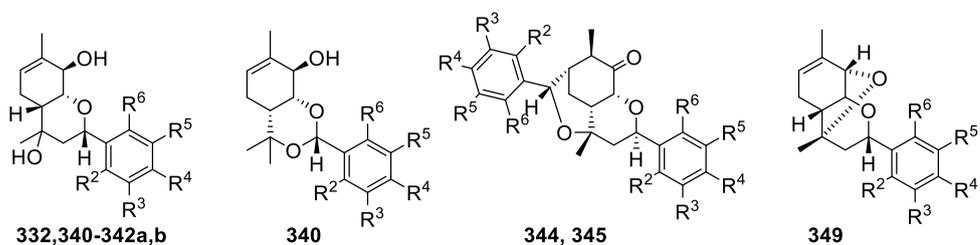
Анальгетическую активность соединений изучали на стандартных моделях экспериментальной боли: модели химического раздражения «уксусные корчи» (внутрибрюшинно 0.75% уксусной кислоты по 0.1 мл на одно животное) и модели

термического раздражения «горячая пластинка» ( $T = 54 \pm 0.5$  °C), в дозе 10.0 мг/кг при пероральном способе введения [92, 93]. В качестве препарата сравнения использовали диклофенак натрия, взятый в той же дозе.

Исследование анальгетической активности было начато с продуктов, содержащих в ароматическом кольце три метокси группы, поскольку ранее было показано, что введение в ароматическое кольцо нескольких метоксигрупп может приводить к повышению анальгетической активности соединений самых различных структурных типов [94, 95]. На наличие анальгетической активности были протестированы все продукты, полученные при взаимодействии эпоксида (-)-*цис*-вербенола **265** и *para*-мента-6,8-диен-2,3-диола **225** с триметоксибензальдегидами **318**, **324**, **336**, **337** [67].

Из представленных в таблице 8 данных видно, что соединения **340**, **345** и **349** (схема 54) 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 **340**, причем почти у 2/3 животных при использовании этого соединения корчи отсутствовали полностью (в контрольной группе корчи наблюдались у всех мышей) [67].

Схема 54



<b>340 a,b, 344</b>	$R^5, R^6 = H; R^2, R^3, R^4 = OMe$
<b>341 a,b, 349</b>	$R^3, R^6 = H; R^2, R^4, R^5 = OMe$
<b>342 a,b</b>	$R^3, R^5 = H; R^2, R^4, R^6 = OMe$
<b>332 a,b, 331, 345</b>	$R^2, R^6 = H; R^3, R^4, R^5 = OMe$

В то же время, достоверной анальгетической активностью в тесте «горячая пластинка» из исследованных соединений обладает только трициклическое соединение **349** (Таблица 11). Отметим, что соединение **349** превосходит по эффективности в этом тесте препарат сравнения диклофенак натрия, взятый в той же дозе.

Интересно, что анальгетическая активность обнаружена у соединений разных структурных типов с различным расположением метоксигрупп в ароматическом кольце,

что подтверждает перспективность дальнейшего поиска новых анальгетиков среди соединений, сочетающих монотерпеновый и ароматический фрагменты.

Таблица 11. Анальгетическая активность соединений **331**, **332**, **340-342**, **344**, **345**, **349** и диклофенака натрия в дозе 10 мг/кг в тесте «уксусные корчи» и горячая пластинка [67]

Соединение	Тест «уксусные корчи», количество		Тест «горячая пластинка» сек	
	Контроль	Значение (МВЭ, %) <sup>a</sup>	Контроль	Значение (Защита, %) <sup>b</sup>
<b>332</b>	10.1 ± 0.7	8.5 ± 1.9 (16)	12.3 ± 1.7	13.1 ± 1.2 (7)
<b>340</b>	10.9 ± 0.9	2.8 ± 1.6 (74 <sup>#</sup> )	10.5 ± 1.8	11.8 ± 1.2 (12)
<b>341</b>	10.1 ± 0.7	7.5 ± 1.5 (26)	12.3 ± 1.7	15.4 ± 1.2 (25)
<b>342</b>	13.9 ± 1.0	12.1 ± 1.0 (13)	11.9 ± 1.3	13.3 ± 2.4 (12)
<b>331</b>	14.4 ± 0.9	12.6 ± 1.3 (13)	12.3 ± 0.9	14.3 ± 1.0 (16)
<b>345</b>	12.6 ± 1.3	6.3 ± 1.6 (50*)	12.3 ± 0.9	14.6 ± 2.0 (19)
<b>344</b>	10.1 ± 0.7	7.8 ± 1.3 (23)	12.3 ± 1.7	13.4 ± 1.9 (9)
<b>349</b>	10.9 ± 0.9	3.8 ± 0.9 (65 <sup>#</sup> )	10.5 ± 1.8	18.1 ± 1.9 (72 <sup>#</sup> )
Диклофенак натрия	8.4 ± 0.8	0.8 ± 0.4 (90 <sup>#</sup> , (87,5))	20.4 ± 2.2	33.4 ± 2.3 (64*)

\* P < 0.01; # P < 0.001 в сравнении с контролем

<sup>a</sup> % МВЭ (максимально возможный эффект) = 100% \* (K<sub>контроль</sub> - K<sub>опыт</sub>) / K<sub>контроль</sub>,

<sup>b</sup> % Защиты = 100% \* (K<sub>опыт</sub> - K<sub>контроль</sub>) / K<sub>контроль</sub>,

Для соединения **349**, проявившего высокую анальгетическую активность в обоих тестах, было определено значение ЭД<sub>50</sub> (Эффективная доза – доза агента, при котором анальгетический эффект проявляется у 50% особей), которое составило 22 мг/кг для теста «уксусные корчи» и 25 мг/кг – в тесте «горячая пластинка» [67]. Острую токсичность соединения **349** определяли при однократном внутрижелудочном введении мышам по методу Кербера. Оказалось, что соединение **349** является умеренно-токсичным веществом, его ЛД<sub>50</sub> (Летальная доза – доза агента, при которой погибает 50% особей) превышает 1500 мг/кг [67]. Таким образом, индекс селективности ИС<sub>50</sub> (Индекс селективности – значение, представляющее собой отношение ЛД<sub>50</sub>/ЭД<sub>50</sub>) соединения **349** превысил 60 для обоих тестов. Для сравнения, ИС<sub>50</sub> ацетилсалициловой кислоты в тесте «уксусные корчи» составляет 10.3 [96].

Таким образом, на первом этапе изучение анальгетической активности соединений позволило идентифицировать три соединения (**340**, **345** и **349**), обладающих существенной активностью *in vivo* в тесте «уксусные корчи» [67]. Одно из этих веществ, соединение **349**, проявило высокую анальгетическую активность и в тесте «горячая пластинка» [67].

На следующем этапе исследований была изучена анальгетическая активность продуктов реакции диола **225** с различными альдегидами, содержащими метокси и гидроксигруппы в ароматическом кольце [73].

Схема 55

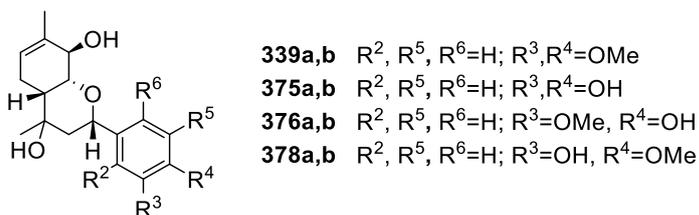


Таблица 12. Анальгетическая активность соединений **339**, **375**, **376**, **378** и диклофенака натрия в дозе 10 мг/кг в тесте «уксусные корчи» и горячая пластинка [73]

Соединение	Тест «уксусные корчи», количество		Тест «горячая пластинка» сек	
	Контроль	Значение (МВЭ, %) <sup>a</sup>	Контроль	Значение (Защита, %) <sup>b</sup>
<b>376</b>	9.1 ± 0.7	5.7 ± 1.3 (37)*	19.3 ± 3.8	32.0 ± 1.8 (66)*
<b>378</b>	10.9 ± 0.9	4.0 ± 1.2 (63) <sup>#</sup>	10.5 ± 1.8	17.5 ± 1.9 (67)*
<b>339</b>	10.9 ± 0.9	7.5 ± 1.5 (31)	10.5 ± 1.8	13.5 ± 2.0 (29)
<b>375</b>	13.2 ± 0.6	7.6 ± 0.6 (42) <sup>#</sup>	12.9 ± 1.0	15.0 ± 1.5 (16)
Диклофенак натрия	10.1 ± 1.9	5 ± 1.1 (50) <sup>#</sup>	9.6 ± 1.6	15.6 ± 2.4 (62)*

\* P < 0.01; # P < 0.001 в сравнении с контролем

<sup>a</sup> % МВЭ (максимально возможный эффект) = 100% \* (K<sub>контроль</sub> - K<sub>опыт</sub>) / K<sub>контроль</sub>,

<sup>b</sup> % Защиты = 100% \* (K<sub>опыт</sub> - K<sub>контроль</sub>) / K<sub>контроль</sub>,

Соединение **375** (схема 55, таблица 12), содержащее в 3 и 4-ом положении ароматического кольца гидроксигруппы, в дозе 10 мг/кг проявило активность в тесте уксусные корчи, но оказалось неэффективным в тесте горячая пластинка. Замена обеих гидроксигрупп на метокси- при переходе к соединению **339**, приводит к исчезновению анальгетического эффекта. Однако, в случае соединений **376** и **378** (схема 55, таблица 12), которые содержат одну метокси- и одну гидроксигруппу, наблюдается значительный

анальгетический эффект в обоих тестах. При этом, эффективность агентов **376** и **378** сопоставима с эффективностью препарата сравнения – диклофенака натрия, взятого в той же дозе [73].

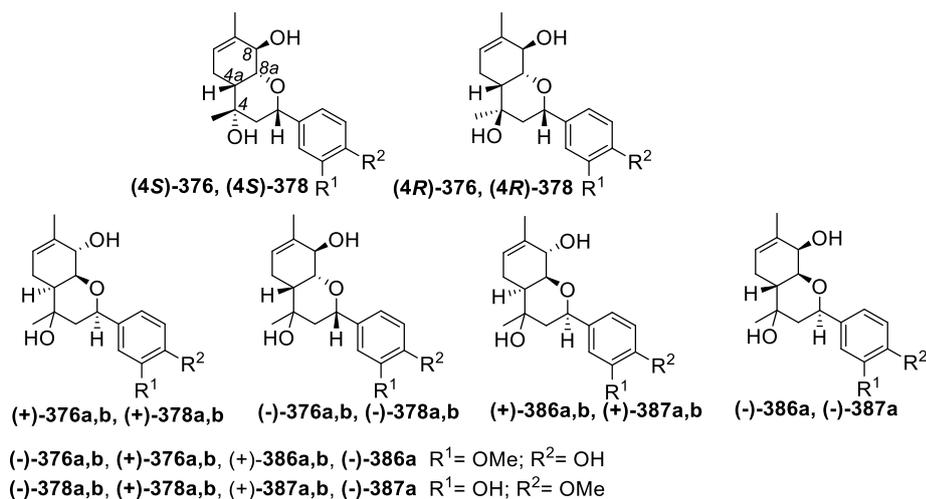
Таким образом, из представленных в таблице 12 данных видно, что для проявления анальгетического эффекта в обоих тестах необходимо наличие в ароматическом кольце и гидроксильной и метоксигруппы.

Для соединений **376** и **378** (схема 55), проявивших в тестах *in vivo* значительную анальгетическую активность были также найдены ЭД<sub>50</sub> и ЛД<sub>50</sub>. ЭД<sub>50</sub> составило 46 мг/кг для соединения **376** и 19 мг/кг для **378**. Значение ЛД<sub>50</sub> превысило 1000 мг/кг для соединения **376** и 2500 мг/кг для **378**. Таким образом, индекс селективности превышает 21 для продукта **376** и 130 для соединения **378** [73]. Как упоминалось выше, индекс селективности в тесте «уксусные корчи» для ацетилсалициловой кислоты составляет 10, а для препарата сравнения, диклофенака натрия, 74 [96].

Таким образом, наиболее перспективным агентом, сочетающим высокую анальгетическую активность и низкую токсичность, по данным проведенных исследований, является соединение **378** [97]. Оно сопоставимо по эффективности с препаратом сравнения диклофенаком натрия и намного менее токсично.

Завершающим этапом в выявлении наиболее эффективного и низкотоксичного анальгетического агента стало исследование влияния абсолютной конфигурации продуктов **376** и **378** на их анальгетическую активность [75].

Схема 56



Оба продукта **376** и **378** в реакции с диолом **225** образуются в виде смеси диастереомеров, чтобы изучить активность индивидуальных (4S)- и (4R)- эпимеров, реакционные массы, содержащие смеси диастереомеров (4R)- и (4S)-**376**, а также (4R)- и (4S)-**378**, были разделены методом препаративной ВЭЖХ. Препаративное разделение

было выполнено сотрудником Лаборатории физиологически активных веществ Новосибирского Института органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН к.х.н. Рогачевым А. Д. Было обнаружено, что в условиях градиентного элюирования (4*S*)-изомеры обоих веществ имеют меньшее время удерживания, чем (4*R*)-изомеры, что позволило выделить в индивидуальном виде обе пары диастереомеров соединений **376** и **378** [75].

Таблица 13. Анальгетическая активность соединений **376**, **378**, **386**, **387**, их стереоизомеров и диклофенака натрия [75]

Агент	«Укусные корчи», количество		МВЭ, % <sup>a</sup>
	Контроль	Агент	
<b>(-)-376</b>	13.8 ± 0.8	8.0 ± 1.3**	42
(4 <i>S</i> )- <b>376</b>		6.3 ± 1.6***	54
(4 <i>R</i> )- <b>376</b>		9.6 ± 1.5**	30
<b>(+)-376</b>		6.3 ± 1.4***	54
<b>(+)-386</b>		8.0 ± 1.4**	42
<b>(-)-386</b>		6.4 ± 1.6**	54
<b>(-)-378</b>	12.0 ± 0.6	9.3 ± 0.9*	23
(4 <i>S</i> )- <b>378</b>		8.0 ± 1.3*	33
(4 <i>R</i> )- <b>378</b>		10.4 ± 1.6	13
<b>(+)-378</b>		7.6 ± 1.6*	37
<b>(+)-387</b>		7.5 ± 0.8**	38
<b>(-)-387</b>		8.8 ± 1.4*	27
<b>Диклофенак</b>	10.1 ± 1.9	5.0 ± 1.1***	50

<sup>a</sup> %МВЭ (максимально возможный эффект) = 100% \* (К<sub>контроль</sub> - К<sub>опыт</sub>) / К<sub>контроль</sub>,  
\* P < 0.05; \*\* P < 0.01, \*\*\* P < 0.001 по сравнению с контрольной группой

Из представленных в таблице 13 данных по изучению анальгетической активности видно, что оба диастереомера (4*S*)-**376** и (4*R*)-**376** (схема 5б) вносят вклад в обезболивающий эффект, хотя изомер (4*S*)-**376** продемонстрировал большую эффективность. Изомерные соединения (+)-**376**, (+)-**386** и (-)-**386** (схема 5б) проявили достоверную анальгетическую активность, сопоставимую с препаратом сравнения диклофенаком натрия.

Производное изованилина **378** ((4*S*):(4*R*) = 3:1) показало свой анальгетический эффект за счет мажорного изомера (4*S*)-**378**, который проявил достоверную

анальгетическую активность, тогда как диастереомер (4*R*)-**378** не оказал достоверного влияния на количество корчей у животных, вызванных введением уксусной кислоты. Изомеры (+)-**378**, (+)-**387** и (-)-**387**, аналогично производным ванилина, проявили достоверную анальгетическую активность [75].

Изучение анальгетической активности полученных стереоизомеров (+)- и (-)-**376**, (+)- и (-)-**378**, (+)- и (-)-**386** и (+)- и (-)-**387** показало, что абсолютная конфигурация, а также *цис*- или *транс*-расположение вицинальных атомов кислорода в положении 8 и 8а гексагидрохроменового остова (схема 5б) не оказывает влияние на проявление полученными изомерами анальгетического эффекта.

Таким образом, многие синтезированные в работе соединения с различными типами остовов проявили высокую анальгетическую активность в тестах *in vivo*. Наиболее перспективным оказалось соединение (4*S*)-**378** [75], сочетающее низкую острую токсичность и высокую анальгетическую активность, это соединение может быть получено из коммерчески доступного (-)-вербенона **330**.

## Глава 3. Экспериментальная часть

### Приборы и материалы

Все используемые в работе реагенты являются коммерчески доступными с чистотой не менее 98%. В качестве кислотного гетерогенного катализатора использовали глину K10 (*Fluka*). Перед использованием глину прокаливали в течение 3 ч при 105 °С. Растворитель  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  пропускали через прокаленный  $\text{Al}_2\text{O}_3$ .

Разделение реакционных смесей проводили с помощью колоночной хроматографии на  $\text{SiO}_2$  (Macherey-Nagel 60-200  $\mu$ ), элюент – EtOAc в гексане, от 0 до 100%, затем ацетон в EtOAc от 50 до 100%. Анализ фракций осуществляли методом ГЖХ на приборе Agilent 7820A, кварцевая колонка HP-5 (сополимер 5%–дифенил–95%–диметилсилоксан) длиной 30 м, внутренний диаметр 0.25 мм, толщина стационарной фазы 0.25 мкм, детектор пламенно-ионизационный, газ-носитель He (скорость потока 2 мл/мин., деление потока 99:1). Для проведения пробных опытов с внутренним стандартом и установления состава некоторых реакционных смесей также использовали ВЭЖХ-МС: газовый хроматограф Agilent 7890A; детектор квадрупольный масс-спектрометр Agilent 5975C; кварцевая колонка HP-5MS (сополимер 5%–дифенил–95%–диметилсилоксан), длина 30 м, внутренний диаметр 0.25 мм, толщина стационарной фазы 0.25 мкм.

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. Для подтверждения молекулярного веса соединения **375a,b** была использована ВЭЖХ-МС система включающая в себя жидкостной хроматограф Agilent 1200 и гибридный квадруполь-времяпролетный масс-спектрометр micrOTOF-Q (фирма Bruker). Метод ионизации: электростатическое распыление при атмосферном давлении (API-ES). Сканирование ионов в диапазоне  $m/z = 80-3000$ . Поток газа-осушителя (азот): 4 л/мин, его температура: 190°C, давление на распылителе: 1.0 bar. Раствор вещества в метаноле подавался в распылительную камеру масс-спектрометра введением с помощью автосемплера 3 мкл раствора в поток растворителя (MeOH, 0.1 мл/мин).

Оптическое вращение измерялось на спектрометре *polAar 3005* концентрация приведена в г на 100 мл растворителя, растворитель - хлороформ.

Рентгеноструктурный анализ соединения **378a** проводили на дифрактометре Bruker Карра Арех II (графитовый монохроматор,  $\lambda\text{MoK}\alpha$  0.71073 Å, температура 296 К,  $\varphi$ ,  $\omega$  - сканирование). Учёт поглощения провели полуэмпирическим методом по программе

SADABS. Структуру расшифровали прямым методом по программе SHELXS и уточнили в анизотропном приближении для неводородных атомов по программе SHELXL. Атомы водорода при атомах углерода уточнили в модели наездника. Положения гидроксильных атомов водорода локализовали из разностного синтеза и уточнили изотропно. Кристаллографические данные: моноклинная сингония, пространственная группа  $P2_1$ ,  $a = 7.0095(2)$ ,  $b = 8.0462(3)$ ,  $c = 15.3602(6)$  Å,  $\beta = 94.093(2)^\circ$ ,  $V = 864.10(5)$  Å<sup>3</sup>,  $C_{18}H_{24}O_5$ ,  $Z = 2$ ,  $d = 1.231$  г/см<sup>3</sup>,  $\mu = 0.089$  мм<sup>-1</sup>. Измерили 16259 отражений с  $\theta < 28.3^\circ$ , из них 4249 независимых и 4093 наблюдаемых с  $I > 2\sigma$ . Параметры уточнения  $R = 0.0418$ ,  $wR_2 = 0.1098$  для наблюдаемых и  $R = 0.0437$ ,  $wR_2 = 0.1141$  для всех отражений,  $S = 1.049$ , параметр абсолютной структуры  $-0.2(9)$ . Данные PCA депонированы в Кембриджскую базу структурных данных, CCDC 1047705.

Спектры ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C регистрировали на спектрометрах Bruker DRX-500 (<sup>1</sup>H: 500.13 МГц, <sup>13</sup>C: 125.76 МГц) и Bruker AV-300 (<sup>1</sup>H: 300.13 МГц, <sup>13</sup>C: 75.48 МГц). В качестве растворителя использовали CDCl<sub>3</sub> или CDCl<sub>3</sub> с добавлением метанола-*d*<sub>4</sub> или ацетона-*d*<sub>6</sub> в объемном соотношении 10/1. В качестве внутреннего стандарта использовали сигналы хлороформа ( $\delta_H$  7.24,  $\delta_C$  76.90 м.д.). Строение полученных соединений устанавливали на основе анализа спектров ЯМР <sup>1</sup>H и <sup>13</sup>C с привлечением спектров двойного резонанса <sup>1</sup>H - <sup>1</sup>H, двумерных спектров гомоядерной <sup>1</sup>H - <sup>1</sup>H корреляции (<sup>1</sup>H - <sup>1</sup>H COSY) и двумерных спектров гетероядерной <sup>13</sup>C - <sup>1</sup>H корреляции на прямых константах спин-спинового взаимодействия (C - H COSY, <sup>1</sup>J<sub>C,H</sub> 160 Гц). Мультиплетность сигналов в спектрах ЯМР <sup>13</sup>C определяли по спектрам, записанным в режиме *J*-модуляции (JMOD). 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 гексагидро-2*H*-хромен-4-олов (и 4-фторгексагидро-2*H*-хроменов) были записаны для смесей диастереомеров с преобладанием необходимого (*S*) или (*R*).

### Опыты с различными кислотными катализаторами

В конической колбе смешали 0.500 г эпоксида (-)-*цис*-вербенола **265** (или *пара*-мента-6,8-диен-2,3-диола **225**) и 0.600 г 3,4,5-триметоксибензальдегида **318** в 5 мл CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (пропущенного через Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>). Добавили катализатор. Реакцию вели 1 час, при комнатной температуре и постоянном перемешивании. После обработки реакции к полученной смеси добавляли 1 мл этилацетата и 1 мл 1% раствора 2,5-гександиола в этилацетате, анализировали методом хромато-масс спектрометрии.

- Глину K10 брали в количестве  $(m_{\text{вещ-ва1}} + m_{\text{вещ-ва2}}) \cdot 2$ , предварительно прокаливали 3 часа при 105°C. По окончании реакции, добавили 5 мл этилацетата, глину отфильтровали, растворитель отогнали. В случае использования диола **225** реакцию вели сухим способом, альдегид **318** и диол **225** наносили на глину K10 в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , затем растворитель упаривали и выдерживали реакцию при комнатной температуре 1 сутки.
- Цеолит  $\beta$  брали в количестве  $(m_{\text{вещ-ва1}} + m_{\text{вещ-ва2}})$ , прокаливали 1,5 часа при 500 °C. По окончании реакции, добавляли 10 мл этилацетата, катализатор отфильтровали, растворитель отогнали.
- Ионообменную смолу “Amberlyst 15” брали в количестве  $(m_{\text{вещ-ва1}} + m_{\text{вещ-ва2}})$ . По окончании реакции, добавляли 10 мл этилацетата, катализатор отфильтровали, растворитель отогнали.
- $\text{CF}_3\text{COOH}$  брали в количестве 10% по массе диола **225** (эпоксида **265**). По окончании реакции, довели pH реакционной смеси до нейтрального добавлением 10% водного раствора  $\text{NaHCO}_3$ , промыли реакционную смесь 20 мл воды, отделили органическую фазу, сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , растворитель отгоняли.
- В случае  $\text{CCl}_3\text{COOH}$  и  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , реакции проводили аналогично  $\text{CF}_3\text{COOH}$ .
- $\text{TsOH}$ , брали в количестве 10% по массе диола **225** (эпоксида **265**). По окончании реакции растворитель отогнали.

#### **Общая методика реакций эпоксида (-)-цис-вербенола **265** с альдегидами**

К суспензии глины K10 в 10 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (предварительно пропущенного через прокаленный  $\text{Al}_2\text{O}_3$ ) прибавляют раствор альдегида в 5 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , а затем раствор эпоксида вербенола **265** в 5 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , перемешивают заданное время при комнатной температуре. Добавляют 10 мл  $\text{EtOAc}$  и перемешивают еще 30 мин. Катализатор отфильтровывают. Промывают отфильтрованный катализатор 3 раза по 10 мл  $\text{EtOAc}$ . Объединяют полученные фракции и отгоняют растворитель. Реакционную смесь делят методом колоночной хроматографии.

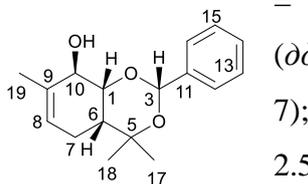
*Взаимодействие эпоксида (-)-цис-вербенола **265** с бензальдегидом **36** в присутствии глины K10*

Взаимодействие эпоксида **265** (0.500 г) и альдегида **36** (0.500 г) в хлористом метиле в присутствии глины K10 (2 г) в течение 40 мин привело к реакционной смеси, из которой методом колоночной хроматографии были выделены диол **225** (0.080 г, 16%), гидроксикетон **266** (0.035 г, 7%), продукт **343** (0.134 г, 16%) и продукт **338a,b** ((S):(R) =

3:1, 0.052 г, 6%). Спектральные характеристики **225** и **266** совпали с указанными в литературе [41].

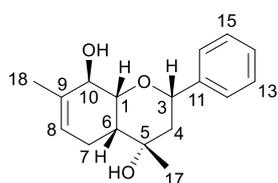
(2*S*,4*aR*,8*R*,8*aR*)-4,4,7-Триметил-2-фенил-4*a*,5,8,8*a*-тетрагидро-4*H*-1,3-

бензодиокси-8-ол **343**. <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 1.27 (*c*, Me(18)); 1.52 (*c*, Me-17); 1.54 (δδδ, *J*(6*a*,7*a*) = 10.8, *J*(6*a*,7*e*) = 6.0, *J*(6*a*,1*e*) = 2.0 Гц, H<sub>a</sub>-6); 1.80 (*m*, Me-19); 2.08 (δδδк, *J*(7*e*,7*a*) = 17.7, *J*(7*e*,6*a*) = 6.0, *J*(7*e*,8) = 5.2, *J*(7*e*,19) = 1.3 Гц, H<sub>e</sub>-7); 2.49 (δδδкδ, *J*(7*a*,7*e*) = 17.7, *J*(7*a*,6*a*) = 10.8, *J*(7*a*,8) = 2.5, *J*(7*a*,19) = 2.5, *J*(7*a*,10*e*) = 1.5 Гц, H<sub>a</sub>-7); 3.88 (*m*, H<sub>e</sub>-10); 4.34 (δδ, *J*(1*e*,10*e*) = 2.4, *J*(1*e*,6*a*) = 2.0 Гц, H<sub>e</sub>-1); 5.66 (δ*m*, *J*(8,7*e*) = 5.2 Гц, H-8); 5.79 (*c*, H-3); 7.27-7.36 (*m*, H-1), H-14, H-15); 7.47 (δδ, *J*(12,13) = 8.0, *J*(12,14) = 2.0 Гц, H-12, H-16). <sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 75.03 (δ, C-1); 95.91 (δ, C-3); 74.50 (*c*, C-5); 33.89 (δ, C-6); 22.90 (*m*, C-7); 125.25 (δ, C-8); 130.59 (*c*, C-9); 70.27 (δ, C-10); 138.74 (*c*, C-11); 126.25 (δ, C-12, C-16); 128.11 (δ, C-13, C-15); 128.68 (δ, C-14); 22.59 (κ, C-17); 27.12 (κ, C-18); 20.48 (κ, C-19). [α]<sub>D</sub><sup>19</sup> = -78 (*c* = 1.64). Найдено: 274.1555 (*M*<sup>+</sup>, C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup>; вычислено: 274.1563).



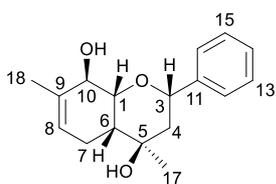
(2*S*,4*S*,4*aR*,8*R*,8*aR*)-4,7-Диметил-2-фенил-3,4,4*a*,5,8,8*a*-гексагидро-2*H*-хромен-4,8--

диол **338a**. <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub> + ацетон-*d*<sub>6</sub>): 1.47 (δ, *J*(17,4*a*) = 0.7 Гц, Me-17); 1.62 (δδδ, *J*(4*e*,4*a*) = 13.4, *J*(4*e*,3*a*) = 2.7, *J*(4*e*,6) = 1.2 Гц, H<sub>e</sub>-4); 1.75 (*m*δ, *J*(18,7) = 2.0, *J*(18,8) = 1.6 Гц, Me-18); 1.85 (*ш. m*, *J*(6*a*,7) = 8.5 Гц, H<sub>a</sub>-6); 1.86 (δδ, *J*(4*a*,4*e*) = 13.4, *J*(4*a*,3*a*) = 12.0 Гц, H<sub>a</sub>-4); 2.14 (δ*m*, *J*(7,6) = 8.5 Гц, 2 H-7); 3.26(*ш. c*, OH-C-5); 3.60 (δ, *J*(OH,10) = 6.5 Гц, OH-C-10); 3.79 (δδ, *J*(1*e*,10*e*) = 2.4, *J*(1*e*,6*a*) = 2.0 Гц, H<sub>e</sub>-1); 3.81 (*ш. δ*, *J*(10*e*,OH) = 6.5 Гц, H<sub>e</sub>-10); 4.40 (δδ, *J*(3*a*,4*a*) = 12.0, *J*(3*a*,4*e*) = 2.7 Гц, H<sub>a</sub>-3); 5.55 (*тк*, *J*(8,7) = 3.8, *J*(8,18) = 1.6 Гц, H-8); 7.13-7.27 (*m*, H-12 – H-16). <sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub> + ацетон-*d*<sub>6</sub>): 78.36 (δ, C-1); 77.61 (δ, C-3); 43.53 (*m*, C-4); 70.45 (*c*, C-5); 38.66 (δ, C-6); 23.03 (*m*, C-7); 124.25 (δ, C-8); 131.84 (*c*, C-9); 70.52 (δ, C-10); 142.87 (*c*, C-11); 125.97 (δ, C-12, C-16); 128.27 (δ, C-13, C-15); 127.35 (δ, C-14); 27.03 (κ, C-17); 20.86 (κ, C-18). Найдено: 274.1543 (*M*<sup>+</sup>, C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup>; вычислено: 274.1563).



(2*S*,4*R*,4*aR*,8*R*,8*aR*)-4,7-Диметил-2-фенил-3,4,4*a*,5,8,8*a*-гексагидро-2*H*-хромен-4,8--

диол **338b**. <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub> + ацетон-*d*<sub>6</sub>): 1.18 (*c*, Me-17); 1.60 (δδδ, *J*(4*e*,4*a*) = 14.0, *J*(4*e*,3*a*) = 3.3, *J*(4*e*,6*a*) = 1.2 Гц, H<sub>e</sub>-4); 1.73 (*m*, Me-18); 1.71-1.77 (*m*, H<sub>a</sub>-6); 1.95 (δ*m*, *J*(7,6*a*) = 8.5 Гц, 2H-7); 3.30 (*ш. c*, OH-C-5); 3.49 (δ, *J*(OH,10) = 6.5 Гц, OH-C-10); 3.81 (*ш. δ*, *J*(10*e*, OH) = 6.5 Гц, H<sub>e</sub>-10); 4.24 (δδ, *J*(1*e*,10*e*) = 2.5, *J*(1*e*,6*a*) = 2.0 Гц, H<sub>e</sub>-1); 4.75 (δδ, *J*(3*a*,4*a*) = 11.3, *J*(3*a*,4*e*) = 3.3 Гц, H<sub>a</sub>-3); 5.50 (*тк*, *J*(8,7) = 3.8, *J*(8,18) = 1.6 Гц, H-8); 7.11-7.27 (*m*, H-12



– Н-16).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3 + \text{ацетон-}d_6$ ): 75.70 ( $\delta$ , С-1); 75.82 ( $\delta$ , С-3); 42.64 ( $m$ , С-4); 70.16 ( $c$ , С-5); 37.96 ( $\delta$ , С-6); 24.79 ( $m$ , С-7); 123.48 ( $\delta$ , С-8); 132.50 ( $c$ , С-9); 70.50 ( $\delta$ , С-10); 143.54 ( $c$ , С-11); 125.91 ( $\delta$ , С-12, С-16); 128.21 ( $\delta$ , С-13, С-15); 127.11 ( $\delta$ , С-14); 28.18 ( $\kappa$ , С-17); 20.95 ( $\kappa$ , С-18). Найдено: 274.1543 ( $M^+$ ,  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{O}_3^+$ ; вычислено: 274.1563).

*Взаимодействие эпоксида (-)-цис-вербенола **265** с 3,4-диметоксибензальдегидом **335** в присутствии глины K10*

Взаимодействие эпоксида **265** (0.600 г) и альдегида **335** (0.500 г) в хлористом метиле в присутствии глины K10 (2.4 г) в течение 1.5 часа привело к реакционной смеси, из которой методом колоночной хроматографии были выделены диол **225** (0.063 г, 11%), гидроксикетон **266** (0.083 г, 14%), альдегид **267** (0.021 г, 4%), продукт **339a,b** ((S):(R) = 3.5:1, 0.032 г, 3%). Спектральные характеристики **225**, **266** и **267** совпали с указанными в литературе [41].

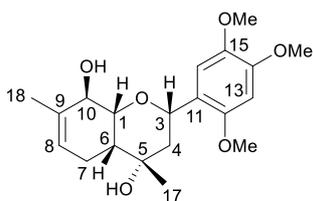
*Взаимодействие эпоксида (-)-цис-вербенола **265** с 2,3,4-триметоксибензальдегидом **335** в присутствии глины K10*

Взаимодействие эпоксида **265** (0.800 г) и альдегида **335** (0.930 г) в хлористом метиле в присутствии глины K10 (3.5 г) в течение 1.5 часов привело к реакционной смеси, из которой методом колоночной хроматографии были выделены гидроксикетон **266** (0.120 г, 15%), альдегид **267** (0.048 г, 6%), продукт **340a,b** ((S):(R) = 60:40, 0.26 г, 15%), продукт 344 (0.052 г, 2%). Спектральные характеристики **266** и **267** совпали с указанными в литературе [41].

*Взаимодействие эпоксида (-)-цис-вербенола **265** с 2,4,5-триметоксибензальдегидом **324** в присутствии глины K10*

Взаимодействие эпоксида **265** (0.7 г) и альдегида **324** (0.8 г) в хлористом метиле в присутствии глины K10 (3.0 г) в течение 1.5 часов привело к реакционной смеси, из которой методом колоночной хроматографии были выделены диол **225** (0.075 г, 11%) гидроксикетон **266** (0.100 г, 17%), альдегид **267** (0.033 г, 6%), продукт **341a,b** ((S):(R) = 89:11, 0.16 г, 11%). Спектральные характеристики **225**, **266** и **267** совпали с указанными в литературе [41].

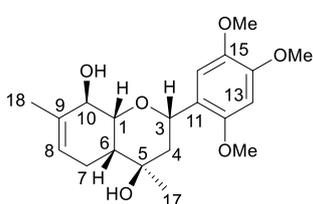
(2S,4S,4aR,8R,8aR)-4,7-Диметил-2-(2,4,5-триметоксифенил)-3,4,4a,5,8,8a-гексагидро-2H-хромен-4,8-диол **341a**.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.52 ( $c$ , Me-17); 1.68 ( $\delta\delta\delta$ ,  $J(4e,4a) = 13.2$  Гц,  $J(4e,3a) = 2.7$  Гц,  $J(4e,6) = 1.1$  Гц, H<sub>e</sub>-4); 1.77-1.85 ( $m$ , H-6, H<sub>a</sub>-4); 1.81 ( $m$ , все



$J \leq 2.5$  Гц, Me-18); 2.15-2.20 (м, 2H-7); 3.78 с, 3.79 с, 3.84 с, (3 OMe); 3.81 (δδ,  $J(1e,6) = 2.4$  Гц,  $J(1e,10e) = 2.0$  Гц, H<sub>e</sub>-1); 3.90 (ш.с, H<sub>e</sub>-10); 4.76 (δδ,  $J(3a,4a) = 11.4$  Гц,  $J(3a,4e) = 2.7$  Гц, H<sub>a</sub>-3); 5.63-5.67 (м, H-8); 6.46 (с, H-13); 6.88 (с, H-16). <sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 77.72 (δ, C-1); 71.58 (δ, C-3); 41.87 (м, C-4); 71.16 (с, C-5); 38.50 (δ, C-6); 22.71 (м, C-7); 124.58 (δ, C-8); 131.43 (с, C-9); 70.61 (δ, C-10); 122.09 (с, C-11); 150.24 (с, C-12); 97.67 (δ, C-13); 149.03 (с, C-14); 143.31 (с, C-15); 111.10 (δ, C-16); 27.00 (κ, C-17); 20.67 (κ, C-18); 56.07, 56.49 and 56.77 (3κ, C-19, C-20, C-21). Найдено: 364.1878 ( $M^+$ , C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>O<sub>6</sub><sup>+</sup>; вычислено: 364.1880).

(2S,4R,4aR,8R,8aR)-4,7-Диметил-2-(2,4,5-триметоксифенил)-3,4,4a,5,8,8a-гексагидро-2H-хромен-4,8-диол **341b**

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 1.20 (с, Me-17); 1.62 (δδδ,  $J(4e,4a) = 14.2$  Гц,  $J(4e,3a) = 3.2$  Гц,

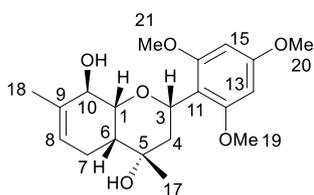


$J(4e,6) = 1.3$  Гц, H<sub>e</sub>-4); 1.65-1.69 (м, H-6); 1.69 (δδ,  $J(4a,4e) = 14.2$  Гц;  $J(4a,3a) = 11.4$  Гц, H<sub>a</sub>-4); 1.99-2.04 (м, 2H-7); 3.77 с, 3.79 с, 3.83 с (3 OMe); 3.91 (ш.с, H<sub>e</sub>-10); 4.24 (δδ,  $J(1e,6) = 2.4$  Гц,  $J(1e,10e) = 2.1$  Гц, H<sub>e</sub>-1); 5.08 (δδ,  $J(3a,4a) = 11.4$  Гц,  $J(3a,4e) = 3.2$  Гц, H<sub>a</sub>-3); 5.57-5.61 (м, H-8); 6.47 (с, H-13); 6.89 (с, H-16). <sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 75.28 (δ, C-1); 70.09 (δ, C-3); 40.91 (м, C-4); 70.86 (с, C-5); 38.04 (δ, C-6); 24.60 (м, C-7); 123.91 (δ, C-8); 131.94 (с, C-9); 70.58 (δ, C-10); 122.78 (с, C-11); 150.33 (с, C-12); 97.79 (δ, C-13); 148.89 (с, C-14); 143.29 (с, C-15); 111.32 (δ, C-16); 28.32 (κ, C-17); 20.77 (κ, C-18); 56.12, 56.51 and 56.77 (3 κ, C-19, C-20, C-21). Найдено: 364.1878 ( $M^+$ , C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>O<sub>6</sub><sup>+</sup>; вычислено: 364.1880).

*Взаимодействие эпоксида (-)-цис-вербенола 265 с 2,4,6-триметоксибензальдегидом 337 в присутствии глины K10*

Взаимодействие эпоксида **265** (0.800 г) и альдегида **325** (0.800 г) в хлористом метиле в присутствии глины K10 (3.0 г) в течение 1.5 часов привело к реакционной смеси, из которой методом колоночной хроматографии были выделены гидроксикетон **266** (0.14 г, 17%), альдегид **267** (0.103 г, 13%), продукт **342a,b** ((S):(R) = 93:7, 0.057 г, 3%). Спектральные характеристики **266** и **267** совпали с указанными в литературе [41].

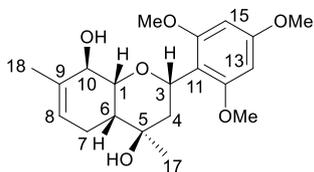
(2S,4S,4aR,8R,8aR)-4,7-Диметил-2-(2,4,6-триметоксифенил)-3,4,4a,5,8,8a-



гексагидро-2H-хромен-4,8-диол **342a**. <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 1.31 (δδδ,  $J(4e,4a) = 13.1$  Гц,  $J(4e,3a) = 3.1$  Гц,  $J(4e,6a) = 1.1$  Гц, H<sub>e</sub>-4); 1.49 (с, Me-17); 1.73 (δδδδ,  $J(6a,7a) = 11.0$  Гц,  $J(6a,7e) = 5.8$  Гц,  $J(6a,1e) = 2.4$  Гц,  $J(6a,4e) = 1.1$  Гц, H<sub>a</sub>-6); 1.77 (ш.с, Me-18); 2.13

( $\delta\delta\delta\kappa$ ,  $J(7e,7a) = 17.5$  Гц,  $J(7e,6a) = 5.8$  Гц,  $J(7e,8) = 5.2$  Гц,  $J(7e,18) = 1.5$  Гц,  $H_{e-7}$ ); 2.40 ( $\delta\delta m$ ,  $J(7a,7e) = 17.5$  Гц,  $J(7a,6a) = 11.0$  Гц,  $H_{a-7}$ ); 2.66 ( $\delta\delta$ ,  $J(4a,4e) = 13.1$  Гц,  $J(4a,3a) = 12.2$  Гц,  $H_{a-4}$ ); 3.73 ( $c$ , 6H, Me-19, Me-21); 3.73 ( $ш.с$ ,  $H_{e-1}$ ); 3.75 ( $c$ , OMe-20); 3.88 ( $ш.с$ ,  $H_{e-10}$ ); 5.01 ( $\delta\delta$ ,  $J(3a,4a) = 12.2$  Гц,  $J(3a,4e) = 3.1$  Гц,  $H_{a-3}$ ); 5.63-5.67 ( $m$ , H-8), 6.09 ( $c$ , H-13 и H-15).  $^{13}C$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 77.64 ( $\delta$ , C-1); 69.39 ( $\delta$ , C-3); 38.47 ( $m$ , C-4); 71.47 ( $c$ , C-5); 38.98 ( $\delta$ , C-6); 22.70 ( $m$ , C-7); 124.97 ( $\delta$ , C-8); 131.30 ( $c$ , C-9); 70.74 ( $\delta$ , C-10); 110.44 ( $c$ , C-11); 159.55 ( $c$ , C-12); 91.83 ( $\delta$ , C-13); 160.70 ( $c$ , C-14); 91.83 ( $\delta$ , C-15); 159.55 ( $c$ , C-16); 26.82 ( $\kappa$ , C-17); 20.58 ( $\kappa$ , C-18); 56.04 ( $\kappa$ , C-19); 55.16 ( $\kappa$ , C-20); 56.04 ( $\kappa$ , C-21). Найдено: 364.1877 ( $M^+$ ,  $C_{20}H_{28}O_6^+$ ); вычислено: 364.1880).

(2S,4R,4aR,8R,8aR)-4,7-Диметил-2-(2,4,6-триметоксифенил)-3,4,4a,5,8,8a-гексагидро-2H-хромен-4,8-диол **342b**.  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 1.21 ( $c$ , Me-17); 1.25 ( $\delta\delta\delta$ ,  $J(4e,4a)$

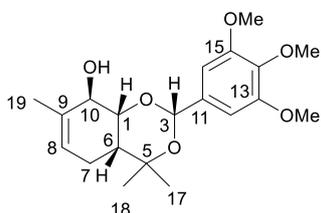


= 14.0 Гц,  $J(4e,3a) = 3.2$  Гц,  $J(4e,6) = 1.3$  Гц,  $H_{e-4}$ ); 1.59-1.64 ( $m$ , H-6); 1.77 ( $ш.с$ , Me-18); 1.97 ( $\delta\delta\delta\kappa$ ,  $J(7e,7a) = 17.5$  Гц,  $J(7e,6) = 5.9$  Гц,  $J(7e,8) = 5.2$  Гц,  $J(7e,18) = 1.3$  Гц,  $H_{e-7}$ ); 2.20-2.29 ( $m$ ,  $H_{a-7}$ ); 2.56 ( $\delta\delta$ ,  $J(4a,4e) = 14.0$  Гц,  $J(4a,3a) = 12.1$  Гц,  $H_{a-4}$ ); 3.72 ( $c$ , 6H, OMe-19, OMe-21); 3.74 ( $c$ , 3H, OMe-20); 3.89 ( $ш.с$ ,  $H_{e-10}$ ); 4.17 ( $\delta\delta$ ,  $J(1e,6) = 2.4$  Гц,  $J(1e,10e) = 2.0$  Гц,  $H_{e-1}$ ); 5.33 ( $\delta\delta$ ,  $J(3a,4a) = 12.1$  Гц,  $J(3a,4e) = 3.2$  Гц,  $H_{a-3}$ ); 5.56-5.60 ( $m$ , H-8); 6.09 ( $m$ , H-13 и H-15).  $^{13}C$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 75.16 ( $\delta$ , C-1); 67.69 ( $\delta$ , C-3); 37.38 ( $m$ , C-4); 71.13 ( $c$ , C-5); 38.45 ( $\delta$ , C-6); 24.50 ( $m$ , C-7); 124.41 ( $\delta$ , C-8); 131.73 ( $c$ , C-9); 70.70 ( $\delta$ , C-10); 111.05 ( $c$ , C-11); 159.71 ( $c$ , C-12); 92.05 ( $\delta$ , C-13); 160.60 ( $c$ , C-14); 92.05 ( $\delta$ , C-15); 159.71 ( $c$ , C-16); 28.61 ( $\kappa$ , C-17); 20.69 ( $\kappa$ , C-18); 56.14 ( $\kappa$ , C-19); 55.16 ( $\kappa$ , C-20); 56.14 ( $\kappa$ , C-21). Найдено: 364.1877 ( $M^+$ ,  $C_{20}H_{28}O_6^+$ ); вычислено: 364.1880).

Взаимодействие эпоксида (-)-цис-вербенола **265** с 3,4,5-триметоксибензальдегидом **318** в присутствии глины K10

Взаимодействие эпоксида **265** (0.500 г) и альдегида **318** (0.500 г) в хлористом метиле в присутствии глины K10 (3.0 г) в течение 40 минут привело к реакционной смеси, из которой методом колоночной хроматографии были выделены диол **225** (0.05 г, 10%), гидроксикетон **266** (0.06 г, 12%), альдегид **267** (0.036 г, 7%), **331** (0.063 г, 6%), продукт **332a,b** ((S):(R) = 3:1, 0.267 г, 25%), **345** (0.077 г, 5%). Спектральные характеристики **225**, **266** и **267** совпали с указанными в литературе [41].

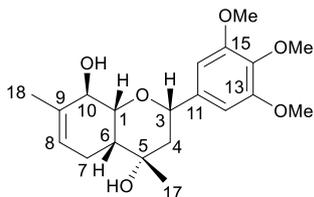
(2S,4aR,8R,8aR)-4,4,7-Триметил-2-(3,4,5-



триметоксифенил)-4a,5,8,8a-тетрагидро-4H-1,3-бензодиоксин-8-ол **331a**.  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 1.26 ( $c$ , Me-18); 1.50 ( $c$ , Me-17); 1.51

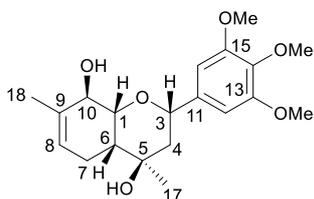
( $\delta\delta\delta$ ,  $J(6a,7a) = 10.8$ ,  $J(6a,7e) = 6.0$ ,  $J(6a,1e) = 1.9$  Гц,  $H_a-6$ ); 1.78 (*m*, Me-19); 2.07 ( $\delta\delta\delta\kappa$ ,  $J(7e,7a) = 17.7$ ,  $J(7e,6a) = 6.0$ ,  $J(7e,8) = 5.4$ ,  $J(7e,19) = 1.3$  Гц,  $H_e-7$ ); 2.44 ( $\delta\delta m$ ,  $J(7a,7e) = 17.7$ ,  $J(7a,6a) = 10.8$  Гц,  $H_a-7$ ); 3.76 (*c*, OMe-21); 3.84 (*c*, OMe-20, OMe-22); 3.88 (*ш. c*,  $H_e-C-10$ ); 4.33 ( $\delta\delta$ ,  $J(1e,10e) = 2.5$ ,  $J(1e,6a) = 1.9$  Гц,  $H_e-1$ ); 5.63 ( $\delta m$ ,  $J(8,7e) = 5.4$  Гц, H-8); 5.70 (*c*,  $H_a-3$ ); 6.68 (*c*, H-12, H-16).  $^{13}C$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 75.25 ( $\delta$ , C-1); 95.99 ( $\delta$ , C-3); 74.71 (*c*, C-5); 34.01 ( $\delta$ , C-6); 22.95 (*m*, C-7); 125.21 ( $\delta$ , C-8); 130.75 (*c*, C-9); 70.36 ( $\delta$ , C-10); 134.32 (*c*, C-11); 103.52 ( $\delta$ , C-12; C-16); 153.10 (*c*, C-13, C-15); 134.32 (*c*, C-14); 22.66 ( $\kappa$ , C-17); 27.15 ( $\kappa$ , C-18); 20.43 ( $\kappa$ , C-19); 55.93 ( $\kappa$ , C-20, C-22); 60.48 ( $\kappa$ , C-21).  $[\alpha]_D^{19} = -69$  ( $c = 0.88$ ). Найдено: 364.1883 ( $M^+$ ,  $C_{20}H_{28}O_6^+$ ; вычислено: 364.1880).

(2*S*,4*S*,4*aR*,8*R*,8*aR*)-4,7-Диметил-2-(3,4,5-триметоксифенил)-3,4,4*a*,5,8,8*a*-гексагидро-2*H*-хромен-4,8-диол **332a**.  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 1.51 ( $\delta$ ,  $J(17,4a) = 0.7$  Гц, Me-17); 1.67 ( $\delta m$ ,  $J(4e,4a) = 13.3$  Гц,  $H_e-4$ ); 1.80 (*m*, Me-18); 1.82 (*ш. m*,  $J(6a,7) = 8.5$  Гц,  $H_a-6$ ); 1.95 ( $\delta\delta$ ,  $J(4a,4e) = 13.3$ ,  $J(4a,3a) = 12.0$  Гц,  $H_a-4$ ); 2.14-2.20 (*m*, 2H-7);



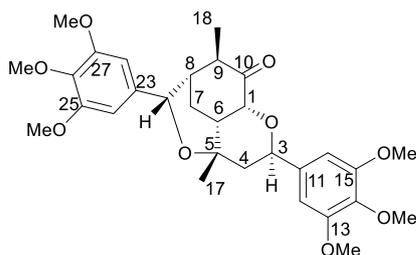
3.78 (*c*, OMe-20); 3.81 (*m*,  $H_e-1$ ); 3.83 (*c*, OMe-19, OMe-21); 3.92 (*ш. c*,  $H_e-10$ ); 4.35 ( $\delta\delta$ ,  $J(3a,4a) = 12.0$ ,  $J(3a,4e) = 2.7$  Гц,  $H_a-3$ ); 5.64 (*mm*,  $J(8,7) = 3.9$  Гц, H-8); 6.52 (*c*, H-12, H-16).  $^{13}C$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 77.83 ( $\delta$ , C-1); 77.76 ( $\delta$ , C-3); 42.63 (*m*, C-4); 71.05 (*c*, C-5); 38.41 ( $\delta$ , C-6); 22.65 (*m*, C-7); 124.55 ( $\delta$ , C-8); 131.37 (*c*, C-9); 70.52 ( $\delta$ , C-10); 137.24 (*c*, C-11); 103.31 ( $\delta$ , C-12, C-16); 153.13 (*c*, C-13, C-15); 137.54 (*c*, C-14); 27.08 ( $\kappa$ , C-17); 20.62 ( $\kappa$ , C-18); 56.03 ( $\kappa$ , C-19, C-21); 60.60 ( $\kappa$ , C-20). Найдено: 364.1881 ( $M^+$ ,  $C_{20}H_{28}O_6^+$ ; вычислено: 364.1880).

(2*S*,4*R*,4*aR*,8*R*,8*aR*)-4,7-Диметил-2-(3,4,5-триметоксифенил)-3,4,4*a*,5,8,8*a*-гексагидро-2*H*-хромен-4,8-диол **332b**.  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 1.24 (*c*, Me-17); 1.64 ( $\delta\delta\delta$ ,  $J(4e,4a)$



$= 14.2$ ,  $J(4e,3a) = 2.8$ ,  $J(4e,6a) = 1.3$  Гц,  $H_e-4$ ); 1.68 (*ш. m*,  $J(6a,7) = 8.5$  Гц,  $H_a-6$ ); 1.77 ( $\delta\delta$ ,  $J(4a,4e) = 14.2$ ,  $J(4a,3a) = 11.6$  Гц,  $H_a-4$ ); 1.80 (*m*, Me-18); 1.98-2.04 (*m*, 2H-7); 3.77 (*c*, OMe-20); 3.82 (*c*, OMe-19, OMe-21); 3.94 (*ш. c*,  $H_e-10$ ); 4.25 ( $\delta\delta$ ,  $J(1e,10e) = 2.5$ ,  $J(1e,6a) = 2.0$  Гц,  $H_e-1$ ); 4.71 ( $\delta\delta$ ,  $J(3a,4a) = 11.6$ ,  $J(3a,4e) = 2.8$  Гц,  $H_a-3$ ); 5.58 (*m*, H-8); 6.52 (*c*, H-12, H-16).  $^{13}C$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 75.35 ( $\delta$ , C-1); 76.06 ( $\delta$ , C-3); 41.88 (*m*, C-4); 70.81 (*c*, C-5); 38.17 ( $\delta$ , C-6); 24.56 (*m*, C-7); 123.88 ( $\delta$ , C-8); 131.87 (*c*, C-9); 70.51 ( $\delta$ , C-10); 138.07 (*c*, C-11); 103.15 ( $\delta$ , C-12, C-16); 153.10 (*c*, C-13, C-15); 137.30 (*c*, C-14); 28.34 ( $\kappa$ , C-17); 20.72 ( $\kappa$ , C-18); 56.02 ( $\kappa$ , C-19, C-21); 60.60 ( $\kappa$ , C-20). Найдено: 364.1881 ( $M^+$ ,  $C_{20}H_{28}O_6^+$ ; вычислено: 364.1880).

(2R,4S,4aR,6S,7R,8aR,9S)-4,7-диметил-2,9-



bis(3,4,5-триметоксифенил)гексагидро-2H-4,6-

(эпоксиметано)хромен-8(5H)-он **345**.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):

1.12 ( $\delta$ ,  $J(18,9) = 7.5$  Гц, Me-18); 1.43 ( $c$ , Me-17); 1.70 ( $\delta\delta$ ,

$J(4a,4e) = 13.8$ ,  $J(4a,3a) = 12.0$  Гц,  $\text{H}_a$ -4); 1.86 ( $m$ , все  $J \leq 3.3$

Гц,  $\text{H}_e$ -8); 2.04 ( $\delta\delta$ ,  $J(4e,4a) = 13.8$ ,  $J(4e,3a) = 2.5$  Гц,  $\text{H}_e$ -4);

2.28 ( $\delta\delta\delta$ ,  $J(7a,7e) = 14.2$ ,  $J(7a,6e) = 3.3$ ,  $J(7a,8e) = 3.1$  Гц,  $\text{H}$ -7); 2.34 ( $\delta\delta\delta\delta$ ,  $J(6e,1a) = 5.8$ ,

$J(6e,7a) = 3.3$ ,  $J(6e,7e) = 3.1$ ,  $J(6e,8e) = 0.6$  Гц,  $\text{H}_e$ -6); 2.43 ( $\delta\delta\delta\delta$ ,  $J(7e,7a) = 14.2$ ,  $J(7e,8e) =$

3.3,  $J(7e,6e) = 3.1$ ,  $J(7e,9e) = 1.7$  Гц,  $\text{H}_e$ -7); 2.57 ( $\kappa\delta\delta$ ,  $J(9e,18) = 7.5$ ,  $J(9e,8e) = 2.0$ ,  $J(9e,7e) =$

1.7 Гц,  $\text{H}_e$ -9); 3.79 ( $c$ ) и 3.80 ( $c$ , OMe-20, OMe-30); 3.85 ( $c$ ) и 3.86 ( $c$ , OMe-19, OMe-21, OMe-

29, OMe-31); 4.45 ( $\delta$ ,  $J(1a,6e) = 5.8$  Гц,  $\text{H}_a$ -1); 5.02 ( $\delta$ ,  $J(22,8e) = 2.0$  Гц,  $\text{H}$ -22); 5.07 ( $\delta\delta$ ,

$J(3a,4a) = 12.0$ ,  $J(3a,4e) = 2.5$  Гц,  $\text{H}_a$ -3); 6.48 ( $c$ ,  $\text{H}$ -24,  $\text{H}$ -28), 6.63 ( $c$ ,  $\text{H}$ -12,  $\text{H}$ -16).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР

( $\text{CDCl}_3$ ): 76.16 ( $\delta$ , C-1); 69.32 ( $\delta$ , C-3); 46.20 ( $m$ , C-4); 73.04 ( $c$ , C-5); 41.18 ( $\delta$ , C-6); 22.34 ( $m$ ,

C-7); 42.34 ( $\delta$ , C-8); 43.47 ( $\delta$ , C-9); 209.55 ( $c$ , C-10); 137.70 ( $c$ , C-11); 102.88 ( $\delta$ , C-12, C-16);

153.06 ( $c$ , C-13, C-15); 137.19 ( $c$ , C-14); 21.97 ( $\kappa$ , C-17); 17.48 ( $\kappa$ , C-18); 55.99 и 56.01 (оба  $\kappa$ ,

C-19, C-21, C-29, C-31); 60.65 ( $\kappa$ , C-20, C-30); 76.00 ( $\delta$ , C-22); 135.58 ( $c$ , C-23); 103.21 ( $\delta$ , C-

24, C-28); 153.01 ( $c$ , C-25, C-27); 137.05 ( $c$ , C-26). Найдено: 542.2508 ( $M^+$ ,  $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{O}_9^+$ ;

вычислено: 542.2510).  $[\alpha]_D^{19} = -60$  ( $c = 0.67$ ).

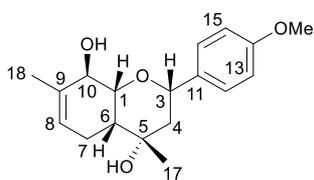
### Общая методика реакций *para*-мента-6,8-диен-2,3-диола **225** с альдегидами

К суспензии глины K10 в 10 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (предварительно пропущенного через прокаленный  $\text{Al}_2\text{O}_3$ ) прибавляют раствор альдегида в 5 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , затем раствор диола **225** в 5 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Растворитель отгоняют. Выдерживают реакционную смесь заданное время при комнатной температуре. Добавляют 20 мл EtOAc и хорошо перемешивают в течение 30 минут. Катализатор отфильтровывают. Промывают отфильтрованный катализатор 3 раза по 10 мл EtOAc. Объединяют полученные фракции и отгоняют растворитель. Реакционную смесь делят методом колоночной хроматографии.

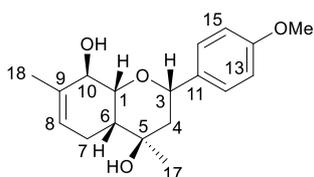
#### Взаимодействие диола **225** с 4-метоксибензальдегидом **69** на глине K10

Взаимодействие диола **225** (0.800 г) и альдегида **69** (0.600 г) на глине K10 (3.0 г) в течение 1 суток привело к реакционной смеси, из которой методом колоночной хроматографии были выделены продукты **346a,b** ((S):(R) = 2:1, 0.618 г, 43%) и **350** (0.218 г, 11%).

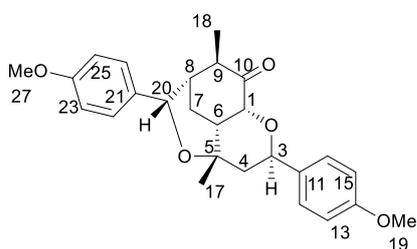
(2*S*,4*S*,4*aR*,8*R*,8*aR*)-2-(4-Метоксифенил)-4,7-диметил-3,4,4*a*,5,8,8*a*-гексагидро-2*H*-хроман-4,8-диол **346a**. <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 1.53 (*c*, Me-17); 1.62 (*ddd*,  $J(4e,4a) = 13.4$ ,  $J(4e,3a) = 2.7$ ,  $J(4e,6) = 1.1$ , H<sub>e</sub>-4); 1.82 (*m*, все  $J \leq 2.0$  Гц, Me-18); 1.87-1.93 (*m*, H<sub>a</sub>-6); 1.95 (*dd*,  $J(4a,4e) = 13.4$ ,  $J(4a,3a) = 12.0$ , H<sub>a</sub>-4); 2.18-2.23 (*m*, 2H-7); 3.78 (*c*, OMe-19); 3.81-3.84 (*m*, H<sub>e</sub>-1, H<sub>e</sub>-10); 4.46 (*dd*,  $J(3a,4a) = 12.0$ ,  $J(3a,4e) = 2.7$ , H<sub>a</sub>-3); 4.85 (*c*, 2 OH); 5.67 (*mk*,  $J(8,7) = 3.8$ ,  $J(8,18) = 1.5$ , H-8); 6.88 (*d*,  $J(13,12) = J(15,16) = 8.8$ , H-13, H-15); 7.26 (*d*,  $J = 8.8$ , H-12 и H-16). <sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 21.26 (*κ*, C-18); 24.05 (*m*, C-7); 27.16 (*κ*, C-17); 39.69 (*δ*, C-6); 43.88 (*m*, C-4); 55.67 (*κ*, C-19); 71.32 (*δ*, C-10); 71.61 (*c*, C-5); 78.68 (*δ*, C-3); 79.52 (*δ*, C-1); 114.65 (*δ*, C-13, C-15); 125.43 (*δ*, C-8); 128.38 (*δ*, C-12, C-16); 132.60 (*c*, C-9); 135.82 (*c*, C-11); 160.59 (*c*, C-14). Найдено: 304.1668 (*M*<sup>+</sup>, C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup>; вычислено: 304.1669).



(2*S*,4*R*,4*aR*,8*R*,8*aR*)-2-(4-Метоксифенил)-4,7-диметил-3,4,4*a*,5,8,8*a*-гексагидро-2*H*-хроман-4,8-диол **346b**. <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 1.24 (*c*, Me-17); 1.59 (*ddd*,  $J(4e,4a) = 14.3$ ,  $J(4e,3a) = 2.7$ ,  $J(4e,6) = 1.3$ , H<sub>e</sub>-4); 1.76-1.82 (*m*, H<sub>a</sub>-6); 1.81 (*dd*,  $J(4a,4e) = 14.3$ ,  $J(4a,3a) = 11.7$ , H<sub>a</sub>-4); 1.82 (*m*, все  $J \leq 2.5$  Гц, Me-18); 2.01-2.07 (*m*, 2H-7); 3.77 (*c*, OMe-19); 3.82 (*ш.с.*, H<sub>e</sub>-10); 4.27 (*dd*,  $J(1e,6) = 2.4$ ,  $J(1e,10e) = 2.0$ , H<sub>e</sub>-1); 4.74 (*dd*,  $J(3a,4a) = 11.7$ ,  $J(3a,4e) = 2.7$ , H<sub>a</sub>-3); 4.85 (*ш.с.*, 2OH); 5.60-5.63 (*m*, H-8); 6.87 (*d*,  $J(13,12) = J(15,16) = 8.8$ , H-13, H-15); 7.25 (*d*,  $J = 8.8$ , H-12, H-16). <sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 21.26 (*κ*, C-18); 25.67 (*m*, C-7); 28.31 (*κ*, C-17); 38.72 (*δ*, C-6); 43.01 (*m*, C-4); 55.67 (*κ*, C-19); 71.26 (*c*, C-5); 71.27 (*δ*, C-10); 77.10 (*δ*, C-3); 77.12 (*δ*, C-1); 114.62 (*δ*, C-13, C-15); 124.86 (*δ*, C-8); 128.43 (*δ*, C-12, C-16); 133.08 (*c*, C-9); 136.20 (*c*, C-11); 160.50 (*c*, C-14). Найдено: 304.1668 (*M*<sup>+</sup>, C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>O<sub>4</sub><sup>+</sup>; вычислено: 304.1669).



(2*R*,4*S*,4*aR*,6*S*,7*R*,8*aR*,9*S*)-2,9-Бис(4-метоксифенил)-4,7-диметилгексагидро-2*H*-4,6-(эпоксиметано)хроман-8(5*H*)-он **350**. <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 1.08 (*δ*,  $J(18,9) = 7.7$  Гц, Me-18); 1.41 (*c*, Me-17); 1.74 (*dd*,  $J(4a,4e) = 13.9$  Гц,  $J(4a,3a) = 12.0$  Гц, H<sub>a</sub>-4); 1.84 (*ш.с.*, H<sub>e</sub>-8); 1.97 (*dd*,  $J(4e,4a) = 13.9$  Гц,  $J(4e,3a) = 2.7$  Гц, H<sub>e</sub>-4); 2.25 (*ddd*,  $J(7a,7e) = 14.3$  Гц,  $J(7a,6) = 3.3$  Гц,  $J(7a,8) = 3.0$  Гц, H<sub>a</sub>-7); 2.32 (*dddd*,  $J(6e,1a) = 6.0$  Гц,  $J(6e,7a) = 3.3$  Гц,  $J(6e,7e) = 3.0$  Гц,  $J(6e,8e) = 0.5$  Гц, H<sub>e</sub>-6); 2.42 (*dddd*,  $J(7e,7a) = 14.3$  Гц,  $J(7e,6e) = 3.0$  Гц,  $J(7e,8) = 3.3$  Гц,  $J(7e,9e) = 1.5$  Гц, H<sub>e</sub>-7); 2.48 (*κdd*,  $J(9e,Me(18)) = 7.7$  Гц,  $J(9e,8e) = 2.4$  Гц,  $J(9e,7e) = 1.5$  Гц, H<sub>e</sub>-9); 3.78 (*c*, OMe-19 и OMe-27); 4.39 (*δ*,  $J(1a, 6e) = 6.0$  Гц, H<sub>a</sub>-1); 5.05 (*δ*,  $J(20,8e) = 2.0$  Гц, H-20); 5.09 (*dd*,  $J(3a,4a) = 12.0$  Гц,  $J(3a,4e) = 2.7$  Гц, H<sub>a</sub>-3); 6.87 (*δ*,  $J(13,12) = J(15,16) = 8.7$  Гц, H-13 и H-15), 6.88 (*δ*,  $J(23,22) = J(25,26) = 8.7$  Гц, H-23 и H-25); 7.16 (*δ*,  $J = 8.7$  Гц, H-22 и H-26); 7.37 (*δ*,  $J = 8.7$

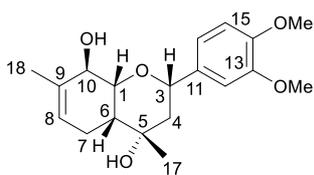


Гц, Н-12 и Н-16).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 76.33 ( $\delta$ , С-1); 69.06 ( $\delta$ , С-3); 45.88 ( $m$ , С-4); 72.86 ( $c$ , С-5); 41.00 ( $\delta$ , С-6); 22.47 ( $m$ , С-7); 42.25 ( $\delta$ , С-8); 43.17 ( $\delta$ , С-9); 209.84 ( $c$ , С-10); 134.06 ( $c$ , С-11); 127.41 ( $\delta$ , С-12, С-16); 113.53, ( $\delta$ , С-13, С-15), 158.56 и 158.88 ( $2c$ , С-14, С-24); 22.03 ( $\kappa$ , С-17); 17.53 ( $\kappa$ , С-18); 55.13 ( $\kappa$ , С-19, С-27); 75.43 ( $\delta$ , С-20); 132.34 ( $c$ , С-21); 126.88 ( $\delta$ , С-22, С-26); 113.60 ( $\delta$ , С-23, С-25).  $[\alpha]_D^{28} = -27$  ( $c = 0.4$ ); Найдено: 422.2084 ( $M^+$ ,  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{O}_5^+$ ; вычислено: 422.2088).

*Взаимодействие диола 225 с 3,4-диметоксибенальдегидом 335 на глине К10*

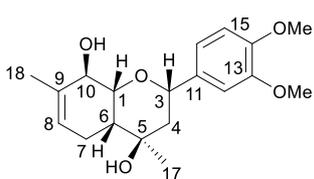
Взаимодействие диола **225** (0.800 г) и альдегида **335** (0.600 г) в хлористом метиле в присутствии глины К10 (3.0 г) в течение 1 суток привело к реакционной смеси, из которой методом колоночной хроматографии были выделены продукты **339a,b** ((*S*):(*R*) = 3:1, 0.502 г, 42%), **347** (0.03 г, 3%), **351** (0.05 г, 3%).

(*2S,4S,4aR,8R,8aR*)-2-(3,4-диметоксифенил)-4,7-диметил-3,4,4a,5,8,8a-гексагидро-2Н-хромен-4,8-диол **339a**.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.50 ( $c$ , Me-17); 1.65 ( $\delta\delta\delta$ ,  $J(4e,4a) = 13.4$  Гц,  $J(4e,3a) = 2.7$  Гц,  $J(4e,6) = 1.1$  Гц,  $\text{H}_e-4$ ); 1.79 ( $m$ , все  $J \leq 2.5$  Гц, Me-18); 1.77-1.83 ( $m$ ,  $\text{H}_a-6$ );



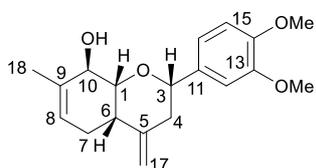
1.93 ( $\delta\delta$ ,  $J(4a,4e) = 13.4$  Гц,  $J(4a,3a) = 12.0$  Гц,  $\text{H}_a-4$ ); 2.13-2.19 ( $m$ , 2 H-7); 3.79 ( $\delta\delta$ ,  $J(1e,6a) = 2.4$  Гц,  $J(1e,10e) = 2.1$  Гц,  $\text{H}_e-1$ ); 3.82  $c$  и 3.84  $c$  (2 OMe); 3.90 ( $ш.с.$ ,  $\text{H}_e-10$ ); 4.35 ( $\delta\delta$ ,  $J(3a,4a) = 12.0$ ,  $J(3a,4e) = 2.7$  Гц,  $\text{H}_a-3$ ); 5.63 ( $т.к.$ ,  $J(8,7) = 3.8$  Гц,  $J(8,18) = 1.5$  Гц, H-8); 6.79 ( $\delta$ ,  $J(15,16)=8.2$  Гц, H-15); 6.81 ( $\delta$ ,  $J(12,16)=1.9$  Гц, H-12); 6.85 ( $\delta\delta$ ,  $J(16,15)=8.2$  Гц,  $J(16,12)=1.9$  Гц, H-16).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 77.75 ( $\delta$ , С-1); 77.39 ( $\delta$ , С-3); 42.74 ( $m$ , С-4); 71.04 ( $c$ , С-5); 38.37 ( $\delta$ , С-6); 22.64 ( $m$ , С-7); 124.52 ( $\delta$ , С-8); 131.37 ( $c$ , С-9); 70.50 ( $\delta$ , С-10); 134.37 ( $c$ , С-11); 109.62 ( $\delta$ , С-12); 148.52 ( $c$ , С-13); 148.81 ( $c$ , С-14); 111.06 ( $\delta$ , С-15); 118.25 ( $\delta$ , С-16) 27.03 ( $\kappa$ , С-17); 20.63 ( $\kappa$ , С-18); 55.76 ( $\kappa$ , С-19); 55.80 ( $\kappa$ , С-20). Найдено: 334.1770 ( $M^+$ ,  $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_5^+$ ; рассчитано: 334.1774).

(*2S,4R,4aR,8R,8aR*)-2-(3,4-диметоксифенил)-4,7-диметил-3,4,4a,5,8,8a-гексагидро-2Н-хромен-4,8-диол **339b**.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.22 ( $c$ , Me-17); 1.61 ( $\delta\delta\delta$ ,  $J(4e,4a) = 14.2$  Гц,  $J(4e,3a) = 2.7$  Гц,  $J(4e,6) = 1.3$  Гц,  $\text{H}_e-4$ ); 1.68 ( $ш. т.$ ,  $J(6a,7) = 9$  Гц,  $\text{H}_a-6$ ); 1.76 ( $\delta\delta$ ,



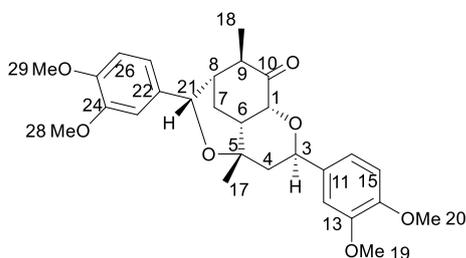
$J(4a,4e)=14.2$ ;  $J(4a,3a)=11.7$  Гц,  $\text{H}_a-4$ ); 1.79 ( $m$ , все  $J \leq 2.5$ , Me-18); 1.97-2.03 ( $m$ , 2H-7); 3.82 ( $c$ , OMe-19); 3.83 ( $c$ , OMe-20); 3.92 ( $ш.с.$ ,  $\text{H}_e-10$ ); 4.23 ( $\delta\delta$ ,  $J(1e,6a) = 2.4$  Гц,  $J(1e,10e) = 2.0$  Гц,  $\text{H}_e-1$ ); 4.72 ( $\delta\delta$ ,  $J(3a,4a) = 11.7$  Гц,  $J(3a,4e) = 2.7$  Гц,  $\text{H}_a-3$ ); 5.55-5.59 ( $m$ , H-8); 6.77 ( $\delta$ ,  $J(15,16)=8.2$  Гц, H-15); 6.82 ( $\delta$ ,  $J(12,16)=1.9$  Гц, H-12); 6.85 ( $\delta\delta$ ,  $J(16,15)=8.2$  Гц,  $J(16,12)=1.9$  Гц, H-16).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 77.29 ( $\delta$ , С-1); 77.65 ( $\delta$ , С-3); 41.87 ( $m$ , С-4); 70.78 ( $c$ , С-5); 38.07 ( $\delta$ , С-6); 24.53 ( $m$ , С-7); 123.88 ( $\delta$ , С-8); 131.84 ( $c$ , С-9); 70.48 ( $\delta$ , С-10);

135.12 (*c*, C-11); 109.62 (*d*, C-12); 148.30 (*c*, C-13); 148.76 (*c*, C-14); 111.10 (*d*, C-15); 118.09 (*d*, C-16) 28.29 (*κ*, C-17); 20.73 (*κ*, C-18); 55.75 (*κ*, C-19); 55.80 (*κ*, C-20). Найдено: 334.1770 ( $M^+$ ,  $C_{19}H_{26}O_5^+$ ; рассчитано: 334.1774).



(2*S*,4*aS*,8*R*,8*aR*)-2-(3,4-Диметоксифенил)-7-метил-4-метилен-3,4,4*a*,5,8,8*a*-гексагидро-2H-хромен-8-ол **347**.  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 1.82 (*ш.с*, Me-18); 1.95 (*дддк*,  $J(7e,7a) = 17.7$  Гц,  $J(7e,6a) = 6.4$  Гц,  $J(7e,8) = 5.1$  Гц,  $J(7e,18) = 1.5$  Гц,  $H_e-7$ ); 2.3 (*лд*,  $J(4e,4a) = 14.1$  Гц,  $J(4e,3a) = 2.9$  Гц,  $H_e-4$ ); 2.38 – 2.4 (*м*,  $H_a-7$ ); 2.48 – 2.58 (*м*,  $H-6$ ,  $H_a-4$ ); 3,71-3.74 (*м*,  $H_e-1$ ); 3.83 (*с*, OMe-20); 3.86 (*с*, OMe-19); 3.9 (*ш.с*,  $H_e-10$ ); 4.32 (*дд*,  $J(3a,4a) = 11.6$  Гц,  $J(3a,4e) = 2.9$  Гц,  $H_a-3$ ); 4.8 (*м*,  $H-17$ ); 4.88 (*м*,  $H-17'$ ); 5.60-5.64 (*м*,  $H-8$ ); 6.80 – 6.9 (ароматические протоны,  $H-15$ ,  $H-16$ ,  $H-12$ ).  $^{13}C$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 80.62 (*d*, C-1); 80.53 (*d*, C-3); 38.37 (*m*, C-4); 146.86 (*c*, C-5); 36.75 (*d*, C-6); 26.22 (*m*, C-7); 124.39 (*d*, C-8); 131.49 (*c*, C-9); 70.33 (*d*, C-10); 134.70 (*c*, C-11); 109.50 (*d*, C-12); 148.48 (*c*, C-13); 148.80 (*c*, C-14); 111.02 (*d*, C-15); 118.12 (*d*, C-16); 109.69 (*m*, C-17); 20.84 (*κ*, C-18); 55.77 (*κ*, C-19); 55.81 (*κ*, C-20).  $[\alpha]_D^{30} = -38$  ( $c = 0.36$ ). Найдено: 316.1668 ( $M^+$ ,  $C_{19}H_{24}O_4^+$ ; рассчитано: 316.1669).

(2*R*,4*S*,4*aR*,7*R*,8*aR*,9*S*)-2,9-бис(3,4-диметоксифенил)-4,7-диметилгексагидро-2H-4,6-(эпоксиметано)хромен-8(8*aH*)-он **351**.  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 1.10 (*д*,  $J(18,9) = 7.5$  Гц, Me-



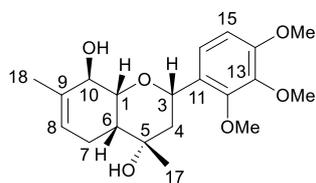
18-); 1.44 (*с*, Me-17); 1.74 (*дд*,  $J(4a,4e) = 13.8$  Гц,  $J(4a,3a) = 12.0$  Гц,  $H_a-4$ ); 1.85 (*м*, все  $J \leq 3.1$  Гц,  $H_e-8$ ); 2.01 (*дд*,  $J(4e,4a) = 13.8$  Гц,  $J(4e,3a) = 2.6$  Гц,  $H_e-4$ ); 2.27 (*дддд*,  $J(7a,7e) = 14.2$  Гц,  $J(7a,6e) = 3.3$  Гц,  $J(7a,8) = 3.1$  Гц,  $H_a-7$ ); 2.34 (*дддд*,  $J(6e,1a) = 5.8$  Гц,  $J(6e,7a) = 3.3$  Гц,  $J(6e,7e) = 3.1$  Гц,  $J(6e,8e) = 0.6$  Гц,  $H_e-6$ ); 2.43 (*дддд*,  $J(7e,7a) = 14.2$  Гц,  $J(7e,6e) = 3.1$  Гц,  $J(7e,8) = 3.1$  Гц,  $J(7e,9e) = 1.8$  Гц,  $H_e-7$ ); 2.53 (*κдд*,  $J(9e,18) = 7.5$  Гц,  $J(9e,8e) = 2.2$  Гц,  $J(9e,7e) = 1.8$  Гц,  $H_e-9$ ); 3.85 (*с*, OMe-20 и OMe-29) и 3.90 (*с*, OMe-19 и OMe-28); 4.43 (*д*,  $J(1a, 6e) = 5.8$  Гц,  $H_a-1$ ); 5.05 (*д*,  $J(21,8e) = 2.1$  Гц,  $H-21$ ); 5.09 (*дд*,  $J(3a,4a) = 12.0$  Гц,  $J(3a,4e) = 2.6$  Гц,  $H_a-3$ ); 6.78 (*д*,  $J(23,27) = 1.9$  Гц,  $H-23$ ); 6.81 (*дд*,  $J(27,26) = 8.2$  Гц,  $J(27,23) = 1.9$  Гц,  $H-27$ ); 6.83 (*д*,  $J(15,16) = 8.2$  Гц,  $H-15$ ); 6.85 (*д*,  $J(26,27) = 8.2$  Гц,  $H-26$ ); 6.94 (*дд*,  $J(16,15) = 8.2$  Гц,  $J(16,12) = 2.1$  Гц,  $H-16$ ); 7.01 (*д*,  $J(12,16) = 2.1$  Гц,  $H-12$ );  $^{13}C$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 76.34 (*д*, C-1); 69.25 (*д*, C-3); 46.07 (*м*, C-4); 72.99 (*с*, C-5); 41.18 (*д*, C-6); 22.48 (*м*, C-7); 42.47 (*д*, C-8); 43.39 (*д*, C-9); 209.74 (*д*, C-10); 134.67 (*с*, C-11); 109.57 (*д*, C-12); 148.75, (*с*, C-13, 148.34 (*с*, C-14); 110.93 (*д*, C-15); 118.22 (*д*, C-16); 22.07 (*κ*, C-17); 17.56 (*κ*, C-18); 55.81 (*κ*, C-19); 55.87 (*κ*, C-20); 75.69 (*д*, C-21); 132.82 (*с*, C-22); 109.42 (*д*, C-23); 148.88 (*с*, C-24); 148.09 (*с*, C-25); 111.11 (*д*, C-26); 118.10 (*д*, C-27);

55.81 ( $\kappa$ , C-28); 55.87 ( $\kappa$ , C-29).  $[\alpha]_D^{20} = -10$  ( $c = 0.26$ ). Найдено: 482.2299 ( $M^+$ ,  $C_{28}H_{34}O_7^+$ ; рассчитано: 482.2299).

*Взаимодействие диола 225 с 2,3,4-триметоксибензальдегидом 336 на глине K10*

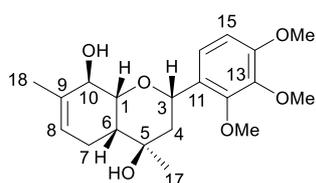
Взаимодействие диола **225** (0.800 г) и альдегида **336** (0.930 г) на глине K10 (3.5 г) в течение 1 суток привело к реакционной смеси, из которой методом колоночной хроматографии были выделены продукты **340a,b** ((S):(R) = 57:43, 0.747 г, 43%), **344** (0.160 г, 9%) и **348** (0.108 мг, 7%).

*(2S,4S,4aR,8R,8aR)-4,7-Диметил-2-(2,3,4-триметоксифенил)-3,4,4a,5,8,8a-*



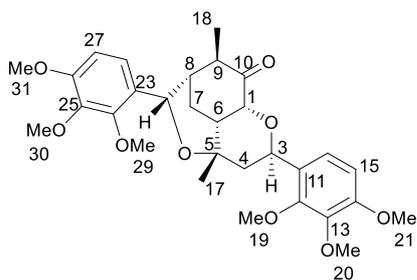
*гексагидро-2H-хромен-4,8-диол 340a.*  $^1\text{H-ЯМР}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.52 ( $c$ , Me-17); 1.62 ( $\delta\delta\delta$ ,  $J(4e,4a) = 13.4$  Гц,  $J(4e,3a) = 2.7$  Гц,  $J(4e,6) = 1.1$  Гц,  $H_e-4$ ); 1.79 ( $m$ , все  $J \leq 2.5$  Гц, Me-18); 1.77-1.84 ( $m$ ,  $H_a-6$ ); 1.94 ( $\delta\delta$ ,  $J(4a,4e) = 13.4$  Гц,  $J(4a,3a) = 12.0$  Гц,  $H_a-4$ ); 2.16-2.21 ( $m$ , 2H-7); 3.80 ( $c$ , OMe-21); 3.824 ( $c$ , OMe-20); 3.86 ( $c$ , OMe-19); 3.81 ( $\delta\delta$ ,  $J(1e,6) = 2.4$  Гц,  $J(1e,10e) = 2.0$  Гц,  $H_e-1$ ); 3.87 ( $ш.с.$ ,  $H_e-10$ ); 4.67 ( $\delta\delta$ ,  $J(3a,4a) = 12.0$  Гц,  $J(3a,4e) = 2.7$  Гц,  $H_a-3$ ); 5.62-5.63 ( $m$ , H-8); 6.63 ( $\delta$ ,  $J(15,16) = 8.5$  Гц, H-15); 7.00 ( $\delta$ ,  $J(16,15) = 8.5$  Гц, H-16).  $^{13}\text{C-ЯМР}$ ( $\text{CDCl}_3$ ): 77.74 ( $\delta$ , C-1); 72.41 ( $\delta$ , C-3); 42.02 ( $m$ , C-4); 71.13 ( $c$ , C-5); 38.38 ( $\delta$ , C-6); 22.73 ( $m$ , C-7); 124.63 ( $\delta$ , C-8); 131.39 ( $c$ , C-9); 70.55 ( $\delta$ , C-10); 127.92 ( $c$ , C-11); 150.80 ( $c$ , C-12); 141.93 ( $c$ , C-13); 153.06 ( $c$ , C-14); 107.53 ( $\delta$ , C-15); 121.14 ( $\delta$ , C-16) 26.91 ( $\kappa$ , C-17); 20.67 ( $\kappa$ , C-18); 61.23 ( $\kappa$ , C-19); 60.59 ( $\kappa$ , C-20); 55.89 ( $\kappa$ , C-21). Найдено: 364.1881 ( $M^+$ ,  $C_{20}H_{28}O_6^+$ ; вычислено: 364.1880).

*(2S,4R,4aR,8R,8aR)-4,7-Диметил-2-(2,3,4-триметоксифенил)-3,4,4a,5,8,8a-*



*гексагидро-2H-хромен-4,8-диол 340b.*  $^1\text{H-ЯМР}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.21 ( $c$ , Me-17); 1.57 ( $\delta\delta\delta$ ,  $J(4e,4a) = 14.2$  Гц,  $J(4e,3a) = 2.7$  Гц,  $J(4e,6) = 1.3$  Гц,  $H_e-4$ ); 1.70 ( $ш.т.$ ,  $J(6a,7) = 9$  Гц, 1H,  $H_a-6$ ); 1.79 ( $m$ , все  $J \leq 2.5$  Гц, Me-18); 1.84 ( $\delta\delta$ ,  $J(4a,4e) = 14.2$  Гц;  $J(4a,3a) = 11.8$  Гц,  $H_a-4$ ); 1.99-2.04 ( $m$ , 2H-7); 3.79 ( $c$ , OMe-21); 3.825 ( $c$ , OMe-20); 3.85 ( $c$ , OMe-19); 3.89 ( $ш.с.$ ,  $H_e-10$ ); 4.25 ( $\delta\delta$ ,  $J(1e,6a) = 2.5$  Гц,  $J(1e,10e) = 2.0$  Гц,  $H_e-1$ ); 4.98 ( $\delta\delta$ ,  $J(3a,4a) = 11.8$  Гц,  $J(3a,4e) = 2.7$  Гц,  $H_a-3$ ); 5.56-5.59 ( $m$ , H-8); 6.61 ( $\delta$ ,  $J(15,16) = 8.5$  Гц, H-15); 6.99 ( $\delta$ ,  $J(16,15) = 8.5$  Гц, H-16).  $^{13}\text{C-ЯМР}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 75.26 ( $\delta$ , C-1); 71.14 ( $\delta$ , C-3); 40.97 ( $m$ , C-4); 70.79 ( $c$ , C-5); 37.87 ( $\delta$ , C-6); 24.56 ( $m$ , C-7); 123.95 ( $\delta$ , C-8); 131.90 ( $c$ , C-9); 70.52 ( $\delta$ , C-10); 128.56 ( $c$ , C-11); 150.95 ( $c$ , C-12); 142.04 ( $c$ , C-13); 152.93 ( $c$ , C-14); 107.53 ( $\delta$ , C-15); 121.36 ( $\delta$ , C-16); 28.30 ( $\kappa$ , C-17); 20.77 ( $\kappa$ , C-18); 61.29 ( $\kappa$ , C-19); 60.59 ( $\kappa$ , C-20); 55.89 ( $\kappa$ , C-21). Найдено: 364.1881 ( $M^+$ ,  $C_{20}H_{28}O_6^+$ ; вычислено: 364.1880).

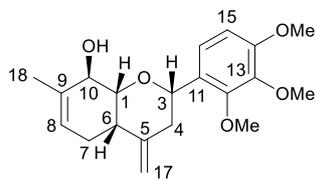
## (2R,4S,4aR,6S,7R,8aR,9S)-4,7-Диметил-2,9-бис(2,3,4-триметоксифенил)

гексагидро-2Н-4,6-(эпоксиметано)хромен-8(8aH)-он **344**. <sup>1</sup>Н-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 1.07 (д, J(18,9)

= 7.5 Гц, Me-18); 1.40 (с, Me-17); 1.67 (δδ, J(4a,4e) = 13.8 Гц, J(4a,3e) = 12.0 Гц, H<sub>a</sub>-4); 1.92 (м, все J ≤ 3.1 Гц, H<sub>e</sub>-8); 1.93 (δδ, J(4e,4a) = 13.8 Гц, J(4e,3a) = 2.6 Гц, H<sub>e</sub>-4); 2.00 (δδδ, J(7a,7e) = 14.2 Гц, J(7a,6e) = 3.3 Гц, J(7a,8) = 3.0 Гц, H<sub>a</sub>-7); 2.31 (δδδδ, J(6e,1a) = 5.9 Гц, J(6e,7a) = 3.3 Гц, J(6e,7e) = 3.1 Гц, J(6e,8e) = 0.5 Гц, H<sub>e</sub>-6); 2.43 (δδδδ,

J(7e,7a) = 14.2 Гц, J(7e,6e) = 3.1 Гц, J(7e,8) = 3.1 Гц, J(7e,9e) = 1.8 Гц, H<sub>e</sub>-7); 2.46 (κδδ, J(9e,18) = 7.5 Гц, J(9e,8e) = 2.2 Гц, J(9e,7e) = 1.8 Гц, H<sub>e</sub>-9); 3.809 с и 3.822 с (OMe-21, OMe-31); 3.816 (с, OMe-30); 3.85 (с, OMe-20); 3.87 (с, OMe-29); 3.96 (с, OMe-19); 4.38 (д, J(1a,6e) = 5.9 Гц, H<sub>a</sub>-1); 5.24 (д, J(22,8e) = 2.1 Гц, H-22); 5.38 (δδ, J(3a,4a) = 12.0 Гц, J(3a,4e) = 2.6 Гц, H<sub>a</sub>-3); 6.65 (д, J(15,16) = 8.6 Гц, H-5); 6.70 (д, J(27,28) = 8.6 Гц, H-27); 7.04 (д, J(28,27) = 8.6 Гц, H-28); 7.14 (д, J(16,15) = 8.6 Гц, H-16). <sup>13</sup>С-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 76.49 (д, C-1); 64.80 (д, C-3); 45.79 (м, C-4); 72.92 (с, C-5); 41.22 (д, C-6); 22.38(м, C-7); 40.36 (д, C-8); 43.75 (д, C-9); 210.11 (с, C-10); 128.37 (с, C-11); 151.09 (с, C-12); 141.97 (с, C-13), 152.79 (с, C-14); 107.50 (д, C-15); 121.25 (д, C-16); 21.89 (κ, C-17); 17.54 (κ, C-18); 61.17 (κ, C-19); 60.58, 60.61 и 60.53 (3κ, C-20, C-29, C-30); 55.80 и 55.88 (2 κ, C-21, C-31); 71.04 (д, C-22); 125.73 (с, C-23); 149.56 (с, C-24); 141.42 (с, C-25); 152.71 (с, C-26); 107.19 (д, C-27); 122.11 (д, C-28). [α]<sub>D</sub><sup>21</sup> = -46,7 (с = 1.99); Найдено: 542.2513 (M<sup>+</sup>, C<sub>30</sub>H<sub>38</sub>O<sub>9</sub><sup>+</sup>; вычислено: 542.2510).

## (2S,4aS,8R,8aR)-7-Метил-4-метилен-2-(2,3,4-триметоксифенил)-3,4,4a,5,8,8a-

гексагидро-2Н-хромен-8-ол **348**. <sup>1</sup>Н-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 1.80 (ш.с, Me-18); 1.95 (δδδκ, J(7e,7a) =

17.7 Гц, J(7e,6a) = 6.4 Гц, J(7e,8) = 5.1 Гц, J(7e,18) = 1.5 Гц, H<sub>e</sub>-7); 2.26 (δδ, J(4e,4a) = 14.1 Гц, J(4e,3a) = 2.9 Гц, H<sub>e</sub>-4); 2.37 (δδδκδ, J(7a,7e) = 17.7 Гц, J(7a,6a) = 10.8 Гц, J(7a,8) = 2.5 Гц, J(7a,18) = 2.5 Гц, J(7a,10e) = 1.5 Гц, H<sub>a</sub>-7); 2.50 – 2.57 (м, H<sub>a</sub>-6 и H<sub>a</sub>-4); 3,73 (δδ, J(1e,6a) = 2.4 Гц; J(1e,10e) = 2.0 Гц, H<sub>e</sub>-1); 3.81 (с, OMe-21);

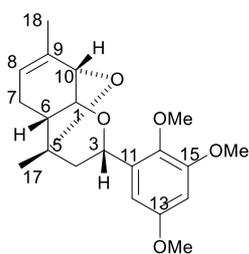
3.84 (с, OMe-20); 3.86 (с, OMe-19); 3.88 (ш.с, H<sub>e</sub>-10); 4.61 (δδ, J(3a,4a) = 11.6 Гц, J(3a,4e) = 2.9 Гц, H<sub>a</sub>-3); 4.78 (δδ, J(17,17') = 2.5 Гц, J(17,6a) = 2.0 Гц, H-17); 4.88 (δδ, J(17',17) = 2.5 Гц, J(17',4a) = 2.0 Гц, H-17'); 5.60-5.64 (м, H-8); 6.64 (д, J(15,16) = 8.5 Гц, H-15); 7.05 (д, J(16,15) = 8.5 Гц, H-16). <sup>13</sup>С-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 80.55 (д, C-1); 75.64 (д, C-3); 37.59 (м, C-4); 147.15 (с, C-5); 36.81 (д, C-6); 26.28 (м, C-7); 124.43 (д, C-8); 131.52 (с, C-9); 70.36 (д, C-10); 128.27 (с, C-11); 150.91 (с, C-12); 141.98 (с, C-13); 153.05 (с, C-14); 107.51 (д, C-15);

121.12 ( $\delta$ , C-16); 109.45 ( $m$ , C-17); 20.85 ( $\kappa$ , C-18); 61.24 ( $\kappa$ , C-19); 60.59 ( $\kappa$ , C-20); 55.90 ( $\kappa$ , C-21).  $[\alpha]_D^{21} = -32.25$  ( $c = 0.8$ ); Найдено: 346.1769 ( $M^+$ ,  $C_{26}H_{30}O_5^+$ ; вычислено: 346.1774).

*Взаимодействие диола 225 с 2,4,5-триметоксибензальдегидом 324 на глине K10*

Взаимодействие диола **225** (0.700 г) и альдегида **325** (0.800 г) на глине K10 (3.0 г) в течение 7 суток привело к реакционной смеси, из которой методом колоночной хроматографии были выделены продукты **341a,b** ((S):(R) = 67:33, 0.616 г, 40%) и **349** (0.217 г, 15%).

(2S,4R,4aR,8S,8aR)-4,7-Диметил-2-(2,4,5-триметоксифенил)-3,4,4a,5,8,8a-гексагидро-2Н-4,8-эпоксихромен **349**.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.36 ( $c$ , Me-17); 1.52 ( $\delta\delta$ ,  $J(4a,4e) =$



13.1 Гц,  $J(4a,3a) = 10.6$  Гц,  $H_a-4$ ); 1.75 ( $m$ , все  $J \leq 2.5$  Гц, Me-18); 1.91 ( $\delta\delta$ ,  $J(4e,4a) = 13.1$  Гц;  $J(4e,3a) = 4.2$  Гц,  $H_e-4$ ); 2.08 ( $ш.д$ ,  $J(6,7) = 5.6$  Гц, H-6); 2.37 ( $\delta\delta\delta\kappa$ ,  $^2J = 18.6$  Гц,  $J(7,6) = 5.6$  Гц,  $J(7,8) = 3.0$  Гц,  $J(7,18) = 2.2$  Гц, H-7); 2.53 ( $\delta m$ ,  $^2J = 18.6$  Гц,  $H^7-7$ ); 3.77 ( $c$ , OMe-19); 3.84 ( $c$ , OMe-21); 3.85 ( $c$ , OMe-20); 4.25 ( $ш.с$ , H-10); 4.44 ( $\delta$ ,  $J(1,6) = 1.2$  Гц, H-1); 5.13-5.17 ( $m$ , H-8); 5.42 ( $\delta\delta$ ,  $J(3a,4a) = 10.6$  Гц;  $J(3a,4e) =$

4.2 Гц,  $H_a-3$ ); 6.47 ( $c$ , H-13); 7.01 ( $c$ , H-16).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 81.07 ( $\delta$ , C-1); 68.21 ( $\delta$ , C-3); 45.69 ( $m$ , C-4); 83.33 ( $c$ , C-5); 45.66 ( $\delta$ , C-6); 28.20 ( $m$ , C-7); 120.66 ( $\delta$ , C-8); 139.86 ( $c$ , C-9); 80.21 ( $\delta$ , C-10); 122.15 ( $c$ , C-11); 150.31 ( $c$ , C-12); 97.44 ( $\delta$ , C-13); 148.54 ( $c$ , C-14); 143.20 ( $c$ , C-15); 110.67 ( $\delta$ , C-16); 21.48 ( $\kappa$ , C-17); 20.91 ( $\kappa$ , C-18); 56.27 ( $\kappa$ , C-19); 56.07 ( $\kappa$ , C-20); 56.51 ( $\kappa$ , C-21).  $[\alpha]_D^{23} = -4.3$  ( $c = 0.6$ ). Найдено: 346.1774 ( $M^+$ ,  $C_{20}H_{26}O_5^+$ ; вычислено: 346.1774).

*Взаимодействие диола 225 с 2,4,6-триметоксибензальдегидом 337 на глине K10*

Взаимодействие диола **225** (0.700 г) и альдегида **337** (0.700 г) на глине K10 (3.0 г) в течение 7 суток привело к реакционной смеси, из которой методом колоночной хроматографии были выделены продукты **342a,b** ((S):(R) = 75:25, 0.214 г, 14%).

*Взаимодействие диола 225 с 3,4,5-триметоксибензальдегидом 318 на глине K10*

Взаимодействие диола **225** (0.500 г) и альдегида **318** (0.600 г) на глине K10 (2.5 г) в течение 7 суток привело к реакционной смеси, из которой методом колоночной хроматографии были выделены продукты **331** (0.034 г, 3%), **332a,b** ((S):(R) = 75:25, 0.421 г, 39%) и **345** (0.149 г, 9%)

Серия опытов с *para*-мента-6,8-диен-2,3-диолом **225** по изучению образования гексагидро-2H-4,8-эпоксихроменов

*Взаимодействие диола 225 с 2,3,4-триметоксибензальдегидом 336 на глине K10*

Взаимодействие диола **225** (0.600 г) и альдегида **336** (0.700 г) на глине K10 (2.6 г) в течение 7 суток привело к реакционной смеси, из которой методом колоночной хроматографии были выделены исходный альдегид **336** (0.047 г, конверсия 93%), продукты **340a,b** ((S):(R) = 67:33, 0.485 г, 40%), **344** (0.361 г, 20%), **358** (0.150 г, 13%). Соединение **353** не было выделено в индивидуальном виде, на основе данных спектра <sup>1</sup>H ЯМР и ГЖХ-МС выход составляет ~3%. Выход продуктов приведен с учетом конверсии исходного альдегида.

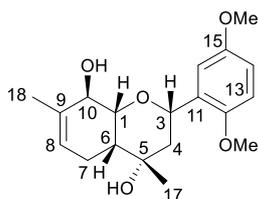
*Взаимодействие диола 225 с 2,4,5-триметоксибензальдегидом 324 на глине K10*

Взаимодействие диола **225** (0.700 г) и альдегида **324** (0.800 г) на глине K10 (1.6 г) в течение 7 суток привело к реакционной смеси, из которой методом колоночной хроматографии были выделены исходный альдегид **324** (0.160 г, конверсия 80%), продукты **341a,b** ((S):(R) = 67:33, 0.652 г, 55%) и **349** (0.288 г, 25%). Выход продуктов приведен с учетом конверсии исходного альдегида.

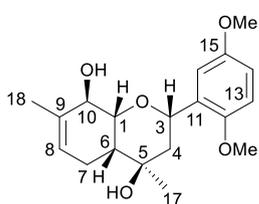
*Взаимодействие диола 225 с 2,5-диметоксибензальдегидом 354 на глине K10*

Взаимодействие диола **225** (0.400 г) и альдегида **354** (0.400 г) на глине K10 (2.3 г) в течение 7 суток привело к реакционной смеси, из которой методом колоночной хроматографии были выделены исходный альдегид **354** (0.127 г, конверсия 68%), продукты **356a,b** ((5S):(5R) = 50:50, 0.238 г, 43%). Соединение **357** не было выделено в индивидуальном виде, на основе данных спектра <sup>1</sup>H ЯМР и ГЖХ-МС выход составляет ~3%. Выход продуктов приведен с учетом конверсии исходного альдегида.

(2S,4S,4aR,8R,8aR)-2-(2,5-Диметоксифенил)-4,7-диметил-3,4,4a,5,8,8a-гексагидро-2H-хромен-4,8-диол **356a**. <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 1.50 (с, Me-17); 1.69 (dd, J(4a,4e) = 13.1, J(4a,3a) = 11.3, H<sub>a</sub>-4); 1.75 (ddd, J(4e,4a) = 13.1, J(4e,3a) = 2.9, J(4e,6a) = 0.9, H<sub>c</sub>-4); 1.76-1.81 (м, H<sub>a</sub>-6); 1.80 (м, все J ≤ 2.5 Гц, Me-18); 2.11-2.16 (м, 2H-7); 3.72, 3.75 (2с, 2 OMe); 3.79 (dd, J(1e,10e) = 2.4, J(1e,6a) = 2.0, H<sub>e</sub>-1); 3.88 (ш.с, H<sub>e</sub>-10); 4.75 (dd, J(3a,4a) = 11.3, J(3a,4e) = 2.9, H<sub>a</sub>-C(3)); 5.60-5.64 (м, H-C(8)); 6.70 (dd, J(14,13) = 8.8, J(14,16) = 3.0, H-14); 6.73 (d, J(13,14) = 8.8, H-13); 6.95 (d, J(16,14) = 3.0, H-16). <sup>13</sup>C-



ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 20.65 ( $\kappa$ , C-18); 22.68 ( $m$ , C-7); 22.85 ( $\kappa$ , C-17); 38.45 ( $\delta$ , C-6); 41.79 ( $m$ , C-4); 55.59, 55.92 ( $2\kappa$ , C-19, C-20); 70.58 ( $\delta$ , C-10); 71.06 ( $c$ , C-5); 71.79 ( $\delta$ , C-3); 77.60 ( $\delta$ , C-1); 111.28 ( $\delta$ , C-13); 111.77 ( $\delta$ , C-14); 113.14 ( $\delta$ , C-16); 124.55 ( $\delta$ , C-8); 131.35 ( $c$ , C-9); 132.03 ( $c$ , C-11); 149.77 ( $c$ , C-12); 153.79 ( $c$ , C-15). Найдено: 334.1776 ( $M^+$ ,  $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_5^+$ ; вычислено: 334.1775).



(2*S*,4*R*,4*aR*,8*R*,8*aR*)-2-(2,5-Диметоксифенил)-4,7-диметил-

3,4,4*a*,5,8,8*a*-гексагидро-2*H*-хромен-4,8-диол **356b**.  $^1\text{H}$ -ЯМР

( $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ ): 1.13 ( $c$ , Me-17); 1.53 ( $\delta\delta$ ,  $J(4a,4e) = 14.1$ ,  $J(4a,3a) = 11.4$ ,  $\text{H}_a$ -4); 1.62-1.70 ( $m$ ,  $\text{H}_e$ -4,  $\text{H}_a$ -6); 1.75 ( $m$ , все  $J \leq 2.5$  Гц, Me-18);

1.91-1.96 ( $m$ , 2*H*-7); 3.68, 3.70 ( $2c$ , 2 OMe); 3.82 ( $ш.с.$ ,  $\text{H}_e$ -10); 4.17 ( $\delta\delta$ ,  $J(1e,10e) = 2.4$ ,  $J(1e,6a) = 2.0$ ,  $\text{H}_e$ -1); 5.05 ( $\delta\delta$ ,  $J(3a,4a) = 11.4$ ,  $J(3a,4e) = 2.8$ ,  $\text{H}_a$ -3); 5.50-5.54 ( $m$ , H-8); 6.65 ( $\delta\delta$ ,  $J(14,13) = 8.8$ ,  $J(14,16) = 3.0$ , H-14); 6.70 ( $\delta$ ,  $J(13,14) = 8.8$ , H-13); 6.92 ( $\delta$ ,  $J(16,14) = 3.0$ , H-16).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ ): 20.61 ( $\kappa$ , C-18); 24.40 ( $m$ , C-7); 27.82 ( $\kappa$ , C-17); 37.63 ( $\delta$ , C-6); 40.44 ( $m$ , C-4); 55.51, 55.83 ( $2c$ , C-19, C-20); 70.13 ( $\delta$ , C-3); 70.17 ( $\delta$ , C-10); 70.42 ( $c$ , C-5); 75.06 ( $\delta$ , C-1); 111.29 ( $\delta$ , C-13); 111.49 ( $\delta$ , C-14); 113.19 ( $\delta$ , C-16); 123.68 ( $\delta$ , C-8); 131.69 ( $c$ , C-9); 132.66 ( $c$ , C-11); 149.82 ( $c$ , C-12); 153.67 ( $c$ , C-15). Найдено: 334.1776 ( $M^+$ ,  $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_5^+$ ; вычислено: 334.1775).

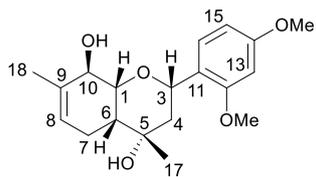
#### Взаимодействие диола **225** с 3,4-диметоксибензальдегидом **335** на глине K10

Взаимодействие диола **225** (0.400 г) и альдегида **335** (0.400 г) на глине K10 (1.6 г) в течение 7 суток привело к реакционной смеси, из которой методом колоночной хроматографии были выделены исходный альдегид **335** (0.107 г, конверсия 73%), продукты **339a,b** ((5*S*):(5*R*) = 75:25, 0.336 г, 57%), **347** (0.030 г, 5%) и **351** (0.115 г, 13%). Выход продуктов приведен с учетом конверсии исходного альдегида.

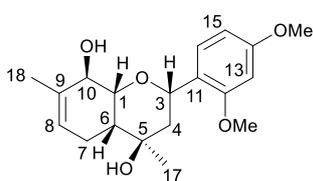
#### Взаимодействие диола **225** с 2,4-диметоксибензальдегидом **355** на глине K10

Взаимодействие диола **225** (0.400 г) и альдегида **355** (0.400 г) на глине K10 (1.6 г) в течение 7 суток привело к реакционной смеси, из которой методом колоночной хроматографии были выделены исходный альдегид **355** (0.082 г, конверсия 80%), продукты **359a,b** ((5*S*):(5*R*) = 67:33, 0.143 г, 22%), **360** (0.068 г, 7%) и **361** (0.028 г, 5%). Выход продуктов приведен с учетом конверсии исходного альдегида.

(2*S*,4*S*,4*aR*,8*R*,8*aR*)-2-(2,4-Диметоксифенил)-4,7-диметил-3,4,4*a*,5,8,8*a*-гексагидро-2*H*-хромен-4,8-диол **359a**.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ ): 1.41 ( $c$ , Me-17); 1.56 ( $\delta\delta\delta$ ,  $J(4e,4a) = 13.3$ ,  $J(4e,3a) = 2.6$ ,  $J(4e,6a) = 0.9$ ,  $\text{H}_e$ -4); 1.71 ( $m$ , все  $J \leq 2.5$  Гц, Me-



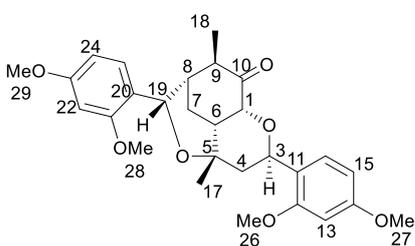
18); 1.68-1.76 (м, H<sub>a</sub>-4, H<sub>a</sub>-6); 2.04-2.10 (м, 2H-7); 3.68, 3.69 (2с, 2 OMe); 3.74 (ш.с, H<sub>e</sub>-10); 4.67 (δδ, J(3a,4a) = 11.7, J(3a,4e) = 2.6, H<sub>a</sub>-3); 5.53-5.57 (м, H-8); 6.32 (δ, J(13,15)=2.3, H-13); 6.37 (δδ, J(15,16) = 8.4, J(15,13) = 2.3, H-15); 7.16 (δ, J(16,15)=8.4, H-16). Сигнал H<sub>e</sub>-1 попадает под сигнал OMe группы, его химический сдвиг 3.69 м.д. <sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD): 20.39 (κ, C-18); 22.55 (т, C-7); 26.36 (κ, C-17); 38.23 (δ, C-6); 41.22 (т, C-4); 55.05, 55.12 (2κ, C-19, C-20); 69.98 (δ, C-10); 70.63 (с, C-5); 71.30 (δ, C-3); 77.79 (δ, C-1); 98.00 (δ, C-13); 104.40 (δ, C-15); 122.98 (с, C-11); 124.24 (δ, C-8); 127.00 (δ, C-16); 131.10 (с, C-9); 156.59 (с, C-12); 159.81 (с, C-14). Найдено: 334.1778 (M<sup>+</sup>, C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup>; вычислено: 334.1775).



(2S,4R,4aR,8R,8aR)-2-(2,4-Диметоксифенил)-4,7-диметил-3,4,4a,5,8,8a-гексагидро-2H-хромен-4,8-диол **359b**. <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD): 1.14 (с, Me-17); 1.57-1.66 (м, 2H-4, H<sub>a</sub>-6); 1.75 (м, все J ≤ 2.5 Гц, Me-18); 1.93-1.97 (м, 2H-7); 3.72 (с, 2OMe); 3.82

(ш.с, H<sub>e</sub>-10); 4.16 (δδ, J(1e,10e) = 2.3, J(1e,6a) = 2.0, H<sub>e</sub>-1); 5.03 (δδ, J(3a,4a) = 8.4, J(3a,4e) = 6.1, H<sub>a</sub>-3); 5.52-5.55 (м, H-8); 6.35-6.37 (м, H-13); 6.40 (δδ, J(15,16) = 8.4, J(15,13) = 2.3, H-15); 7.20 (δ, J(16,15)=8.4, H-16). Сигнал H-13 попадает под сигнал основного изомера **359a**. <sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD): 20.61 (κ, C-18); 24.43 (т, C-7); 27.87 (κ, C-17); 37.72 (δ, C-6); 40.62 (т, C-4); 55.12, 55.20 (2κ, C-19, C-20); 69.86 (δ, C-3); 70.18 (δ, C-10); 70.47 (с, C-5); 75.19 (δ, C-1); 98.09 (δ, C-13); 104.42 (δ, C-15); 123.69 (δ, C-8); 127.06 (δ, C-16); 131.78 (с, C-9); 156.68 (с, C-12); 159.72 (с, C-14). Найдено: 334.1778 (M<sup>+</sup>, C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup>; вычислено: 334.1775).

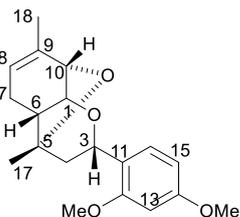
(2R,4S,4aR,6S,7R,8aR,9S)-2,9-Бис(2,4-диметоксифенил)-4,7-диметилгексагидро-2H-4,6-(эпоксиметано)хромен-8(8aH)-он **360**. <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 1.07 (δ, J(18,9) = 7.6, Me-



18); 1.39 (с, Me-17); 1.55 (δδ, J(4a,4e) = 13.9, J(4a,3a) = 11.8, H<sub>a</sub>-4); 1.93-1.96 (м, все J ≤ 3.0 Гц, H<sub>e</sub>-8); 2.06 (δδ, J(4e,4a) = 13.9, J(4e,3a) = 2.5, H<sub>e</sub>-4); 2.19 (δδδ, J(7a,7e) = 14.1, J(7a,6) = 3.2, J(7a,8e) = 3.0, H<sub>a</sub>-7); 2.30 (δδδδ, J(6,1a) = 5.8, J(6,7a) = 3.2, J(6,7e) = 3.0, J(6,8e) = 0.7, H-6); 2.42 (δм, J(7e,7a) = 14.1, H<sub>e</sub>-7); 2.47 (ш.к, J(9,18) = 7.6, H<sub>e</sub>-9); 3.765 (с, OMe-28); 3.776, 3.784 (2с, OMe-27, OMe-29); 3.805 (с, OMe-26); 4.41 (δ, J(1a,6) = 5.8, H<sub>a</sub>-1); 5.28 (δ, J(19,8e) = 2.0, H-19); 5.42 (δδ, J(3a,4a) = 11.8, J(3a,4e)=2.5, H<sub>a</sub>-3); 6.41 (δ, J(22,24) = 2.4, H-22); 6.42 (δ, J(13,15) = 2.4, H-13); 6.47 (δδ, J(15,16) = 8.4, J(15,13) = 2.4, H-15); 6.55 (δδ, J(24,25) = 8.4, J(24,22) = 2.4, H-24); 7.28 (δ, J(25,24) = 8.4, H-25); 7.41 (δ, J(16,15) = 8.4, H-16). <sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 17.67 (κ, C-18); 22.07 (κ, C-17); 22.46 (т, C-7); 39.45 (δ, C-8); 41.47 (δ, C-6); 43.89

( $\delta$ , C-9); 45.44 (*m*, C-4); 55.10 ( $\kappa$ , C-28); 55.23, 55.28 (2 $\kappa$ , C-27, C-29); 55.43 ( $\kappa$ , C-26); 64.58 ( $\delta$ , C-3); 70.75 ( $\delta$ , C-19); 72.93 (*c*, C-5); 76.44 ( $\delta$ , C-1); 98.21, ( $\delta$ , C-13, C-22); 104.06 ( $\delta$ , C-24); 104.19 ( $\delta$ , C-15); 121.07 (*c*, C-20); 123.58 (*c*, C-11); 126.93 ( $\delta$ , C-16); 128.44 ( $\delta$ , C-25); 156.13 (*c*, C-21); 157.16 (*c*, C-12); 159.74 (*c*, C-23); 159.78 (*c*, C-14); 210.34 (*c*, C-10).  $[\alpha]_D^{27} = -56.71$  ( $c = 1.34$ ). Найдено: 482.2296 ( $M^+$ ,  $C_{28}H_{34}O_7^+$ ; вычислено: 482.2299).

(2*S*,4*S*,4*aR*,8*S*,8*aR*)-2-(2,4-Диметоксифенил)-4,7-диметил-3,4,4*a*,5,8,8*a*-гексагидро-2*H*-4,8-эпоксихромен **361**.  $^1H$ - ЯМР ( $CDCl_3$ ): 1.36 (*c*, Me-17); 1.55 ( $\delta\delta$ ,  $J(4a,4e) = 13.0$ ,



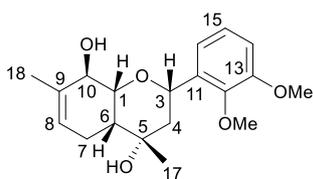
$J(4a,3a) = 10.6$ ,  $H_a-4$ ); 1.75 (*m*, все  $J \leq 2.5$  Гц, Me-18); 1.90 ( $\delta\delta$ ,  $J(4e,4a) = 13.0$ ,  $J(4e,3a) = 4.1$ ,  $H_e-4$ ); 2.06 (*ш.д*,  $J(6,7) = 5.6$ , H-6); 2.36 ( $\delta\delta\delta\kappa$ ,  $J(7a,7e) = 18.7$ ,  $J(7a,6) = 5.6$ ,  $J(7a,8) = 3.5$ ,  $J(7a,18) = 2.5$ ,  $H_a-7$ ); 2.53 ( $\delta m$ ,  $J(7e,7a) = 18.7$ ,  $H_e-7$ ); 3.769, 3.772 (2*c*, 2OMe); 4.25 (*ш.с*,  $H_e-10$ ); 4.42 (*ш.с*, H-1); 5.13-5.16 (*m*, H-8); 5.40 ( $\delta\delta$ ,  $J(3a,4a) = 10.6$ ,

$J(3a,4e) = 4.1$ ,  $H_a-3$ ); 6.41 ( $\delta$ ,  $J(13,15) = 2.4$ , H-13); 6.47 ( $\delta\delta$ ,  $J(15,16) = 8.4$ ,  $J(15,13) = 2.4$ , H-15); 7.34 ( $\delta$ ,  $J(16,15) = 8.4$ , H-16).  $^{13}C$ - ЯМР ( $CDCl_3$ ): 20.90 ( $\kappa$ , C-18); 21.50 ( $\kappa$ , C-17); 28.22 (*m*, C-4); 45.61 (*m*, C-7); 45.65 ( $\delta$ , C-6); 55.21, 55.23 (2 $\kappa$ , C-19, C-20); 68.24 ( $\delta$ , C-3); 80.22 ( $\delta$ , C-10); 81.07 ( $\delta$ , C-1); 83.36 (*c*, C-5); 98.22 ( $\delta$ , C-13); 104.30 ( $\delta$ , C-15); 120.64 ( $\delta$ , C-8); 123.03 (*c*, C-11); 127.36 ( $\delta$ , C-16); 139.90 (*c*, C-9); 157.19 (*c*, C-12); 159.91 (*c*, C-14).  $[\alpha]_D^{23} = -4.76$  ( $c = 0.42$ ). Найдено: 316.1670 ( $M^+$ ,  $C_{19}H_{24}O_4^+$ ; вычислено: 316.1669).

#### Взаимодействие диола **225** с 2,3-диметоксибензальдегидом **362** на глине K10

Взаимодействие диола **225** (0.400 г) и альдегида **362** (0.400 г) на глине K10 (1.6 г) в течение 7 суток привело к реакционной смеси, из которой методом колоночной хроматографии были выделены исходный альдегид **362** (0.028 г, конверсия 93%), продукты **363a,b** ((*5S*):(*5R*) = 67:33, 0.314 г, 42%), **364** (0.126 г, 12%) и **365** (0.06 г, 8%). Выход продуктов приведен с учетом конверсии исходного альдегида.

(2*S*,4*S*,4*aR*,8*R*,8*aR*)-2-(2,3-Диметоксифенил)-4,7-диметил-3,4,4*a*,5,8,8*a*-гексагидро-2*H*-хромен-4,8-диол **363a**.  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 1.50 (*c*, Me-17); 1.64 ( $\delta\delta\delta$ ,  $J(4e,4a) = 13.3$ ,

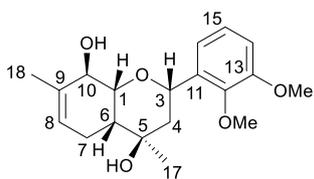


$J(4e,3a) = 2.6$ ,  $J(4e,6a) = 1.0$ ,  $H_e-4$ ); 1.79 (*m*, все  $J \leq 2.5$  Гц, Me-18); 1.78-1.82 (*m*,  $H_a-6$ ); 1.88 ( $\delta\delta$ ,  $J(4a,4e) = 13.3$ ,  $J(4a,3a) = 11.8$ ,  $H_a-4$ ); 2.14-2.19 (*m*, 2H-7); 3.802 (*c*, OMe-19); 3.812 (*c*, OMe-20); 3.87 (*ш.с*,  $H_e-C(10)$ ); 4.74 ( $\delta\delta$ ,  $J(3a,4a) = 11.8$ ,  $J(3a,4e) = 2.6$ ,  $H_a-C(3)$ );

5.61-5.65 (*m*, H-8); 6.79 ( $\delta\delta$ ,  $J(14,15) = 8.0$ ,  $J(14,16) = 1.6$ , H-14); 6.93 ( $\delta\delta$ ,  $J(16,15) = 7.8$ ,  $J(16,14) = 1.6$ , H-16); 7.00 ( $\delta\delta$ ,  $J(15,14) = 8.0$ ,  $J(15,16) = 7.8$ , H-15). Сигнал  $H_e-1$  попадает под сигнал OMe группы, его химический сдвиг 3.805 м.д.  $^{13}C$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 20.65 ( $\kappa$ , C-18);

22.69 (*m*, C-7); 26.82 (*κ*, C-17); 38.35 (*δ*, C-6); 42.10 (*m*, C-4); 55.62 (*κ*, C-20); 60.80 (*κ*, C-19); 70.51 (*δ*, C-10); 71.00 (*c*, C-5); 72.55 (*δ*, C-3); 77.69 (*δ*, C-1); 111.50 (*δ*, C-14); 118.52 (*δ*, C-16); 124.14 (*δ*, C-15); 124.59 (*δ*, C-8); 131.33 (*c*, C-9); 135.68 (*c*, C-11); 145.69 (*c*, C-12); 152.30 (*c*, C-13). Найдено: 334.1775 ( $M^+$ ,  $C_{19}H_{26}O_5^+$ ; вычислено: 334.1775).

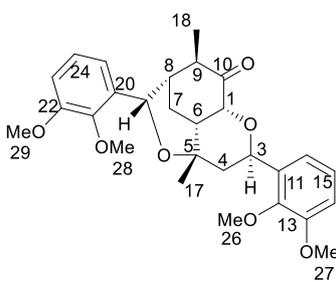
(2*S*,4*R*,4*aR*,8*R*,8*aR*)-2-(2,3-Диметоксифенил)-4,7-диметил-3,4,4*a*,5,8,8*a*-гексагидро-2*H*-хромен-4,8-диол **363a**.  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 1.20 (*c*, Me-17); 1.61 (*δδδ*,  $J(4e,4a) = 14.3$ ,



$J(4e,3a) = 2.8$ ,  $J(4e,6a) = 1.2$ ,  $H_e-4$ ); 1.70 (*ш.δδ*,  $J(6a,7a) = 9.8$ ,  $J(6a,7e) = 7.5$ ,  $H_a-6$ ); 1.80 (*m*, все  $J \leq 2.5$  Гц, Me-18); 1.80 (*δδ*,  $J(4a,4e) = 14.3$ ,  $J(4a,3a) = 11.7$ ,  $H_a-4$ ); 2.00-2.05 (*m*, 2*H*-7); 3.80 (*c*, OMe-19); 3.82 (*c*, OMe-20); 3.91 (*ш.с*,  $H_e-10$ ); 4.27 (*δδ*,  $J(1e,10e) =$

2.4,  $J(1e,6a) = 2.1$ ,  $H_e-1$ ); 5.07 (*δδ*,  $J(3a,4a) = 11.7$ ,  $J(3a,4e) = 2.8$ ,  $H_a-3$ ); 5.57-5.60 (*m*, H-8); 6.78 (*δδ*,  $J(14,15) = 8.0$ ,  $J(14,16) = 1.6$ , H-14); 6.92 (*δ*,  $J(16,14) = 1.6$ , H-16); 6.98 (*δδ*,  $J(15,14) = 8.0$ ,  $J(15,16) = 7.8$ , H-15).  $^{13}C$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 20.78 (*κ*, C-18); 24.55 (*m*, C-7); 28.32 (*κ*, C-17); 37.86 (*δ*, C-6); 41.05 (*m*, C-4); 55.60 (*κ*, C-20); 60.78 (*κ*, C-19); 70.50 (*δ*, C-10); 71.09 (*c*, C-5); 71.30 (*δ*, C-3); 75.16 (*δ*, C-1); 111.39 (*δ*, C-14); 118.79 (*δ*, C-16); 124.01 (*δ*, C-8); 124.12 (*δ*, C-15); 131.92 (*c*, C-9); 136.32 (*c*, C-11); 145.91 (*c*, C-12); 152.44 (*c*, C-13). Найдено: 334.1775 ( $M^+$ ,  $C_{19}H_{26}O_5^+$ ; вычислено: 334.1775).

(2*R*,4*S*,4*aR*,6*S*,7*R*,8*aR*,9*S*)-2,9-Бис(2,3-диметоксифенил)-4,7-диметилгексагидро-2*H*-4,6-(эпоксиметано)хромен-8(8*aH*)-он **364**.  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 1.08 (*δ*,  $J(18,9) = 7.6$ , Me-



18); 1.50 (*c*, Me-17); 1.96 (*δδ*,  $J(4e,4a) = 14.7$ ,  $J(4e,3a) = 2.4$ ,  $H_e-4$ ); 1.99-2.02 (*m*, H-8); 2.13 (*δδ*,  $J(4a,4e) = 14.7$ ,  $J(4a,3a) = 13.0$ ,  $H_a-4$ ); 2.36 (*δδδ*,  $J(7a,7e) = 14.1$ ,  $J(7a,6e) = 3.2$ ,  $J(7a,8) = 3.6$ ,  $H_a-7$ ); 2.43 (*δм*,  $J(7e,7a) = 14.1$ ,  $H_e-7$ ); 2.48 (*ш.κ*,  $J(9,18) = 7.6$ ,  $H_e-9$ ); 2.64-2.68 (*m*, H-6); 3.797 (*c*, OMe-26); 3.808 (*c*, OMe-28); 3.814, 3.816 (2*c*, OMe-27, OMe-29); 4.54 (*δ*,  $J(1a,6) = 5.3$ ,  $H_a-1$ ); 5.05

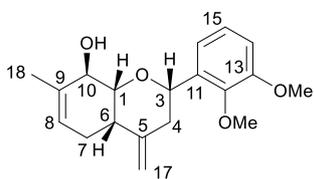
(*ш.с*, H-19); 5.22 (*δδ*,  $J(3a,4a) = 13.0$ ,  $J(3a,4e) = 2.4$ ,  $H_a-3$ ); 6.80 (*δδ*,  $J(23,24) = 8.0$ ,  $J(23,25) = 1.6$ , H-23); 6.81 (*δδ*,  $J(14,15) = 8.0$ ,  $J(14,16) = 1.6$ , H-14); 6.98 (*δδ*,  $J(25,24) = 8.0$ ,  $J(25,23) = 1.6$ , H-25); 7.03 (*δδ*,  $J(24,23) = J(24,25) = 8.0$ , H-24); 7.12 (*δδ*,  $J(15,14) = J(15,16) = 8.0$ , H-15); 7.66 (*δδ*,  $J(16,15) = 8.0$ ,  $J(16,14) = 1.6$ , H-16).  $^{13}C$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 17.70 (*κ*, C-18); 23.02 (*κ*, C-17); 24.37 (*m*, C-7); 39.10 (*δ*, C-6); 41.83 (*δ*, C-8); 42.98 (*δ*, C-9); 47.53 (*m*, C-4); 55.49, 55.55 (2*κ*, OMe-27, OMe-29); 60.17 (*κ*, C-28); 60.76 (*κ*, C-26); 65.54 (*δ*, C-3); 71.20 (*δ*, C-19); 73.12 (*c*, C-5); 76.37 (*δ*, C-1); 111.18 (*δ*, C-23); 111.28 (*δ*, C-14); 119.76 (*δ*, C-25); 119.82 (*δ*, C-16); 123.71 (*δ*, C-24); 124.40 (*δ*, C-15); 133.69 (*c*, C-20); 135.74 (*c*, C-11); 144.97 (*c*, C-21); 145.34

(с, С-12); 151.74 (с, С-13); 151.88 (с, С-22); 212.51 (с, С-10).  $[\alpha]_D^{26} = -19.2$  (с = 0.31).

Найдено: 482.2305 ( $M^+$ ,  $C_{28}H_{34}O_7^+$ ; вычислено: 482.2299).

(2S,4aS,8R,8aR)-2-(2,3-Диметоксифенил)-7-метил-4-метилен-3,4,4a,5,8,8a-

гексагидро-2Н-хромен-8-ол **365**.  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 1.81 (м, все  $J \leq 2.5$  Гц, Me-18); 1.95



( $\delta\delta\delta\kappa$ ,  $J(7e,7a) = 17.8$ ,  $J(7e,6a) = 6.4$ ,  $J(7e,8) = 5.2$ ,  $J(7e,18) = 1.5$ ,

$H_e-7$ ); 2.30 ( $\delta\delta$ ,  $J(4e,4a) = 14.0$ ,  $J(4e,3a) = 3.0$ ,  $H_e-4$ ); 2.38 ( $\delta\delta\delta\kappa\delta$ ,

$J(7a,7e) = 17.8$ ,  $J(7a,6a) = 10.8$ ,  $J(7a,8) = 2.5$ ,  $J(7a,18) = 2.5$ ,

$J(7a,10e) = 1.5$ ,  $H_a-7$ ); 2.50 ( $\delta\delta m$ ,  $J(4a,4e) = 14.0$ ,  $J(4a,3a) = 11.5$ ,

$J(4a,17) = 2.0$ ,  $H_a-4$ ); 2.53 ( $\delta\delta\delta$ ,  $J(6a,7a) = 10.8$ ,  $J(6a,7e) = 6.4$ ,  $J(6a,1e) = 2.1$ ,  $H_a-6$ ); 3.75 ( $\delta\delta$ ,

$J(1e,10e) = 2.4$ ,  $J(1e,6a) = 2.1$ ,  $H_e-1$ ); 3.81 (с, OMe-19); 3.83 (с, OMe-20); 3.89 (*ш.с.*,  $H_e-10$ );

4.70 ( $\delta\delta$ ,  $J(3a,4a) = 11.5$ ,  $J(3a,4e) = 3.0$ ,  $H_a-3$ ); 4.79 ( $\delta\delta$ ,  $J(17,17') = 2.0$ ,  $J(17,4a) = 2.0$ ,  $H-17$ );

4.89 ( $\delta\delta$ ,  $J(17',17) = 2.0$ ,  $J(17',4a) = 2.0$ ,  $H'-17$ ); 5.61-5.65 (м, H-8); 6.81 ( $\delta\delta$ ,  $J(14,15) = 7.8$ ,

$J(14,16) = 1.9$ , H-14); 6.99 ( $\delta\delta$ ,  $J(16,15) = 7.8$ ,  $J(16,14) = 1.9$ , H-16); 7.02 ( $\delta\delta$ ,  $J(15,14) = 7.8$ ,

$J(15,16) = 7.8$ , H-15).  $^{13}C$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 20.87 ( $\kappa$ , C-18); 26.27 (м, C-7); 36.80 ( $\delta$ , C-6); 37.59

(м, C-4); 55.65 ( $\kappa$ , C-20); 60.89 ( $\kappa$ , C-19); 70.37 ( $\delta$ , C-10); 75.77 ( $\delta$ , C-3); 80.46 ( $\delta$ , C-1);

109.52 (м, C-17); 111.49 ( $\delta$ , C-14); 118.53 ( $\delta$ , C-16); 124.17 ( $\delta$ , C-15); 124.48 ( $\delta$ , C-8); 131.48

(с, C-9); 135.96 (с, C-11); 145.86 (с, C-12); 147.03 (с, C(5)); 152.39 (с, C-13).  $[\alpha]_D^{26} = -32.1$  (с =

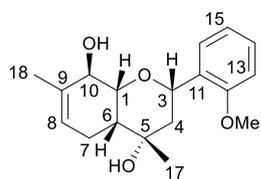
0.46). Найдено: 316.1667 ( $M^+$ ,  $C_{19}H_{24}O_4^+$ ; вычислено: 316.1669).

Взаимодействие диола **225** с 2-метоксибензальдегидом **132** на глине K10

Взаимодействие диола **225** (0.350 г) и альдегида **132** (0.284 г) на глине K10 (1.3 г) в течение 7 суток привело к реакционной смеси, из которой методом колоночной хроматографии были выделены продукты **366a,b** ((S):(R) = 60:40, 0.328 г, 52%), **367** (0.06 г, 14%) и **368** (0.014 г, 5%).

(2S,4S,4aR,8R,8aR)-2-(2-Метоксифенил)-4,7-диметил-3,4,4a,5,8,8a-гексагидро-2Н-

хромен-4,8-диол **366a**.  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3/CD_3OD$ ): 1.51 (с, Me-17); 1.67-1.86 (м, 2H-4,  $H_a-6$ );



1.81 (м, все  $J \leq 2.5$ , Me-18); 2.14-2.21 (м, 2H-7); 3.81 (с, OMe-19); 3.84

(*ш.с.*,  $H_e-10$ ); 4.84 ( $\delta\delta$ ,  $J(3a,4a) = 11.4$ ,  $J(3a,4e) = 3.0$ ,  $H_a-3$ ); 5.64-5.67 (м,

H-8); 6.84 ( $\delta\delta$ ,  $J(13,14) = 8.3$ ,  $J(13,15) = 0.8$ , H-13); 6.92 (*тд*,

$J(15,14(16)) = 7.5$ ,  $J(15,13) = 0.8$ , H-15); 7.20 ( $\delta\delta\delta$ ,  $J(14,13) = 8.3$ ,

$J(14,15) = 7.5$ ,  $J(14,16) = 1.8$ , H-14), 7.35 ( $\delta\delta$ ,  $J(16,15) = 7.5$ ,  $J(16,14) = 1.8$ , H-16). Сигналы

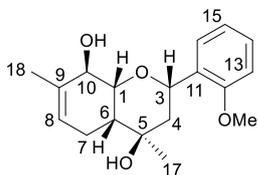
протона  $H_e-1$  попадают под сигналы OMe группы, 3.80 м.д.  $^{13}C$ -ЯМР ( $CDCl_3 + CD_3OD$ ):

20.79 ( $\kappa$ , C-18); 23.03 (м, C-7); 26.67 ( $\kappa$ , C-17); 38.70 ( $\delta$ , C-6); 41.46 (м, C-4); 55.51 ( $\kappa$ , C-19);

70.37 ( $\delta$ , C-10); 70.96 (с, C-5); 72.01 ( $\delta$ , C-3); 78.30 ( $\delta$ , C-1); 110.54 ( $\delta$ , C-13); 121.00 ( $\delta$ , C-

15); 124.68 ( $\delta$ , C-8); 126.60 ( $\delta$ , C-16); 128.46 ( $\delta$ , C-14); 130.90 ( $c$ , C-11); 131.52 ( $c$ , C-9); 155.82 ( $c$ , C-12). Найдено: 304.1670 ( $M^+$ ,  $C_{18}H_{24}O_4^+$ ; вычислено: 304.1669).

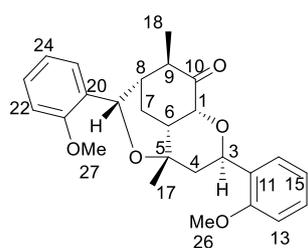
(2S,4R,4aR,8R,8aR)-2-(2-Метоксифенил)-4,7-диметил-3,4,4a,5,8,8a-гексагидро-2H-хромен-4,8-диол **366b**.  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3/CD_3OD$ ): 1.19 ( $c$ , Me-17); 1.62 ( $\delta\delta$ ,  $J(4a,4e) = 14.4$ ,



$J(4a,3a) = 11.3$ ,  $H_a-4$ ); 1.67-1.75 ( $m$ ,  $H_e-4$ ,  $H_a-6$ ); 1.81 ( $m$ , все  $J \leq 2.5$ , Me-18); 1.99-2.05 ( $m$ , 2H-7); 3.79 ( $c$ , OMe-19); 3.85 ( $ш.с.$ ,  $H_e-10$ ); 4.22 ( $\delta\delta$ ,  $J(1e,6a) = 2.3$ ,  $J(1e,10e) = 2.0$ ,  $H_e-1$ ); 5.16 ( $\delta\delta$ ,  $J(3a,4a) = 11.3$ ,  $J(3a,4e) = 2.8$ ,  $H_a-3$ ); 5.58-5.61 ( $m$ , H-8); 6.84 ( $\delta\delta$ ,  $J(13,14) = 8.3$ ,  $J(13,15) = 0.8$ , H-

13); 6.92 ( $m\delta$ ,  $J(15,14(16)) = 7.5$ ,  $J(15,13) = 0.8$ , H-15); 7.19 ( $\delta\delta\delta$ ,  $J(14,13) = 8.3$ ,  $J(14,15) = 7.5$ ,  $J(14,16) = 1.8$ , H-14), 7.35 ( $\delta\delta$ ,  $J(16,15) = 7.5$ ,  $J(16,14) = 1.8$ , H-16).  $^{13}C$ -ЯМР ( $CDCl_3/CD_3OD$ ): 20.87 ( $\kappa$ , C-18); 24.81 ( $m$ , C-7); 27.99 ( $\kappa$ , C-17); 38.01 ( $\delta$ , C-6); 40.72 ( $m$ , C-4); 55.40 ( $\kappa$ , C-19); 70.37 ( $\delta$ , C-10); 70.55 ( $\delta$ , C-3); 70.55 ( $c$ , C-5); 75.64 ( $\delta$ , C-1); 110.58 ( $\delta$ , C-13); 120.97 ( $\delta$ , C-15); 124.01 ( $\delta$ , C-8); 126.69 ( $\delta$ , C-16); 128.31 ( $\delta$ , C-14); 131.50 ( $c$ , C-11); 132.12 ( $c$ , C-9); 155.95 ( $c$ , C-12). Найдено: 304.1670 ( $M^+$ ,  $C_{18}H_{24}O_4^+$ ; вычислено: 304.1669).

(2R,4S,4aR,6S,7R,8aR,9S)-2,9-Бис(2-метоксифенил)-4,7-диметилгексагидро-2H-4,6-

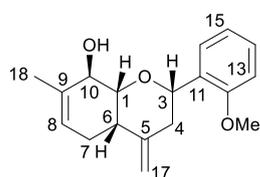


(эпоксиметано)хромен-8(8aH)-он **367**.  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ , м.д., Гц):

1.10 ( $\delta$ ,  $J(18,9) = 7.5$ , Me-18); 1.50 ( $c$ , Me-17); 2.01 ( $\delta\delta$ ,  $J(4e,4a) = 14.8$ ,  $J(4e,3a) = 2.8$ ,  $H_e-4$ ); 2.03 ( $m$ , все  $J \leq 3.5$ ,  $H_e-8$ ); 2.08 ( $\delta\delta$ ,  $J(4a,4e) = 14.8$ ,  $J(4a,3a) = 12.2$ ,  $H_a-4$ ); 2.35 ( $\delta m$ ,  $J(7a,7e) = 14.3$ ,  $H_a-7$ ); 2.42 ( $\delta m$ ,  $J(7e,7a) = 14.3$ ,  $H_e-7$ ); 2.49 ( $ш.к.$ ,  $J(9e,Me(18)) = 7.5$ ,

$H_e-9$ ); 2.63-2.67 ( $m$ ,  $H_e-6$ ); 3.79 ( $c$ , OMe-26, OMe-27); 4.55 ( $\delta$ ,  $J(1a, 6e) = 5.2$ ,  $H_a-1$ ); 5.09 ( $ш.с.$ , H-C(19)); 5.27 ( $\delta\delta$ ,  $J(3a,4a) = 12.2$ ,  $J(3a,4e) = 2.8$ ,  $H_a-3$ ); 6.80 ( $\delta$ ,  $J(13,14) = J(22,23) = 8.2$ , H-C(13), H-C(22)), 6.96 ( $m$ ,  $J(24,23(25)) = 7.5$ , H-24); 7.06 ( $m$ ,  $J(15,14(16)) = 7.5$ , H-15); 7.19 ( $\delta\delta\delta$ ,  $J(23,22) = 8.2$ ,  $J(23,24) = 7.5$ ,  $J(23,25) = 1.8$ , H-23); 7.22 ( $\delta\delta\delta$ ,  $J(14,13) = 8.2$ ,  $J(14,15) = 7.5$ ,  $J(14,16) = 1.8$ , H-14); 7.37 ( $\delta\delta$ ,  $J(25,24) = 7.5$ ,  $J(25,23) = 1.8$ , H-25); 8.08 ( $\delta\delta$ ,  $J(16,15) = 7.5$ ,  $J(16,14) = 1.8$ , H-16).  $^{13}C$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 17.79 ( $\kappa$ , C-18); 23.15 ( $\kappa$ , C-17); 24.33 ( $m$ , C-7); 39.22 ( $\delta$ , C-6); 40.71 ( $\delta$ , C-8); 43.16 ( $\delta$ , C-9); 46.91 ( $m$ , C-4); 54.97, 55.17 (2 $\kappa$ , C-26, C-27); 65.20 ( $\delta$ , C-3); 70.68 ( $\delta$ , C-19); 73.08 ( $c$ , C-5); 76.44 ( $\delta$ , C-1); 109.57 ( $\delta$ , C-22); 109.64, ( $\delta$ , C-13); 120.45 ( $\delta$ , C-15); 121.06 ( $\delta$ , C-24); 127.72 ( $\delta$ , C-23); 127.77 ( $\delta$ , C-25); 127.79 ( $\delta$ , C-16); 127.97 ( $\delta$ , C-14); 128.34 ( $c$ , C-20); 130.53 ( $c$ , C-11); 155.21 ( $c$ , C-21); 155.37 ( $c$ , C-12); 212.73 ( $c$ , C-10).  $[\alpha]_D^{27} = -56.8$  ( $c = 1.2$ ). Найдено: 422.2086 ( $M^+$ ,  $C_{26}H_{30}O_5^+$ ; вычислено: 422.2088).

(2S,4aS,8R,8aR)-2-(2-Метоксифенил)-7-метил-4-метилен-3,4,4a,5,8,8a-гексагидро-



2H-хромен-8-ол **368**.  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 1.84 ( $m$ , все  $J \leq 2.5$ , Me-18); 1.96 ( $\delta\delta\delta\delta$ ,  $J(7e,7a) = 17.8$ ,  $J(7e,6a) = 6.4$ ,  $J(7e,8) = 5.0$ ,  $J(7e,Me(18) =$

1.5, H<sub>e</sub>-7); 2.34 ( $\partial\partial\partial\partial$ ,  $J(4a,4e) = 14.1$ ,  $J(4a,3a) = 11.0$ ,  $J(4a,17) = 2.0$ ,  $J(4a,17') = 1.7$ , H<sub>a</sub>-4); 2.40 ( $\partial\partial$ ,  $J(4e,4a) = 14.1$ ,  $J(4e,3a) = 3.4$ , H<sub>e</sub>-4); 2.53 ( $\partial\partial\partial$ ,  $J(6a,7a) = 10.8$ ,  $J(6a,7e) = 6.4$ ,  $J(6a,1e) = 2.4$ , H<sub>a</sub>-6); 3.75 ( $\partial\partial$ ,  $J(1e,6) = 2.4$ ,  $J(1e,10e) = 2.1$ , H<sub>e</sub>-1); 3.81 (*c*, OMe-19); 3.92 (*ш.с.*, H<sub>e</sub>-10); 4.77 ( $\partial\partial$ ,  $J(3a,4a) = 11.0$ ,  $J(3a,4e) = 3.4$ , H<sub>a</sub>-3); 4.80 ( $\partial\partial$ ,  $J(17,17') = 2.2$ ,  $J(17,4a) = 2.0$ , H-17); 4.89 ( $\partial\partial$ ,  $J(17',17) = 2.2$ ,  $J(17',4a) = 1.7$ , H'-17); 5.64 ( $\partial m$ ,  $J(8,7e) = 5.0$ , H-8); 6.83 ( $\partial\partial$ ,  $J(13,14) = 8.2$ ,  $J(13,15) = 1.0$ , H-13); 6.94 (*m* $\partial$ ,  $J(15,14(16)) = 7.5$ ,  $J(15,13) = 1.0$ , H-15); 7.21 ( $\partial\partial\partial$ ,  $J(14,13) = 8.2$ ,  $J(14,15) = 7.5$ ,  $J(14,16) = 1.8$ , H-14); 7.42 ( $\partial\partial$ ,  $J(16,15) = 7.5$ ,  $J(16,14) = 1.8$ , H-16). <sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>): 20.91 (*κ*, C-18); 26.33 (*m*, C-7); 36.92 ( $\partial$ , C-6); 37.41 (*m*, C-4); 55.27 (*κ*, C-19); 70.48 ( $\partial$ , C-10); 74.87 ( $\partial$ , C-3); 80.48 ( $\partial$ , C-1); 109.38 (*m*, C-17); 110.22 ( $\partial$ , C-13); 120.73 ( $\partial$ , C-15); 124.51 ( $\partial$ , C-8); 126.26 ( $\partial$ , C-16); 128.10 ( $\partial$ , C-14); 130.93 (*c*, C-11); 131.57 (*c*, C-9); 147.30 (*c*, C-5); 155.58 ( $\partial$ , C-12).  $[\alpha]_D^{27} = -80$  (*c* = 0.28).  
Найдено: 286.1563 (M<sup>+</sup>, C<sub>18</sub>H<sub>22</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup>; вычислено: 286.1561).

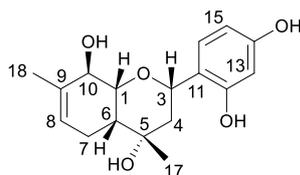
*Взаимодействие диола 225 с 4-метоксибензальдегидом 69 на глине K10*

Взаимодействие диола **225** (0.050 г) и альдегида **69** (0.040 г) на глине K10 (0.180 г) в течение 7 суток привело к реакционной смеси, из которой методом колоночной хроматографии были выделены продукты **346a,b** ((S):(R) = 75:25, 0.075 г, 84%).

*Взаимодействие диола 225 с 2,4-дигидроксибензальдегидом 303 на глине K10*

Взаимодействие диола **225** (0.600 г) и альдегида **303** (0.500 г) на глине K10 (2.2 г) в течение 7 суток привело к реакционной смеси, из которой методом колоночной хроматографии были выделены исходный альдегид **303** (0.300 г, конверсия 40%), продукты **370a,b** ((S):(R) = 70:30, 0.363 г, 82%). Выход продуктов приведен с учетом конверсии исходного альдегида.

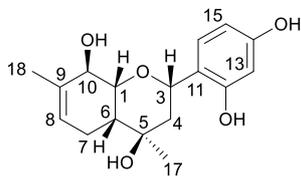
(2S,4S,4aR,8R,8aR)-2-(2,4-Дигидроксифенил)-4,7-диметил-3,4,4a,5,8,8a-гексагидро-2H-хромен-4,8-диол **370a**. <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD): 1.51 (*c*, Me-17); 1.62 ( $\partial\partial\partial$ ,  $J(4e,4a) = 13.4$ ,  $J(4e,3a) = 2.7$ ,  $J(4e,6) = 1.0$ , H<sub>e</sub>-4); 1.80 (*m*, все  $J \leq 2.5$  Гц, Me-18); 1.87-1.92 (*m*, H<sub>a</sub>-6); 2.01 ( $\partial\partial$ ,  $J(4a,4e) = 13.4$ ,  $J(4a,3a) = 12.1$ , H<sub>a</sub>-4); 2.16-2.22 (*m*, 2H-7); 3.83 ( $\partial\partial$ ,  $J(1e,10e) = 2.4$ ,  $J(1e,6a) = 2.1$ , H<sub>e</sub>-1); 3.85 (*ш.с.*, H<sub>e</sub>-10); 4.69 ( $\partial\partial$ ,  $J(3a,4a) =$



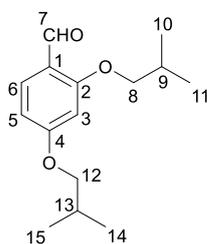
12.1,  $J(3a,4e) = 2.7$ , H<sub>a</sub>-3); 5.64-5.68 (*m*, H-8); 6.28-6.33 (*m*, H-13, H-15); 6.92 ( $\partial$ ,  $J(16,15) = 8.1$ , H-16). <sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD): 21.01 (*κ*, C-18); 23.34 (*m*, C-7); 26.76 (*κ*, C-17); 38.48 ( $\partial$ , C-6); 41.59 (*m*, C-4); 70.24 ( $\partial$ , C-10); 70.86 (*c*, C-5); 76.27 ( $\partial$ , C-3); 78.56 ( $\partial$ , C-1); 103.76

( $\delta$ , C-13); 107.48 ( $\delta$ , C-15); 119.10 ( $c$ , C-11); 124.78 ( $\delta$ , C-8); 127.99 ( $\delta$ , C-16); 131.82 ( $c$ , C-9); 156.02 ( $c$ , C-12); 157.90 ( $c$ , C-14). Найдено: 306.1459 ( $M^+$ ,  $C_{17}H_{22}O_5^+$ ; вычислено: 306.1462).

(2*S*,4*R*,4*aR*,8*R*,8*aR*)-2-(2,4-Дигидроксибензил)-4,7-диметил-3,4,4*a*,5,8,8*a*-гексагидро-2*H*-хромен-4,8-диол **370b**.  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3/CD_3OD$ ): 1.22 ( $c$ , Me-17); 1.59 ( $\delta\delta\delta$ ,  $J(4e,4a) = 14.3$ ,  $J(4e,3a) = 3.0$ ,  $J(4e,6a) = 1.2$ , H<sub>e</sub>-4); 1.75-1.80 ( $m$ , H<sub>a</sub>-6); 1.80 ( $m$ , все  $J \leq 2.5$  Гц, Me-18); 1.88 ( $\delta\delta$ ,  $J(4a,4e) = 14.3$ ,  $J(4a,3a) = 11.8$ , H<sub>a</sub>-4); 2.05-2.10 ( $m$ , 2H-7); 3.86 ( $ш.с.$ , H<sub>e</sub>-10); 4.27 ( $\delta\delta$ ,  $J(1e,6a) = 2.1$ ,  $J(1e,10e) = 2.4$ , H<sub>e</sub>-1); 4.96 ( $\delta\delta$ ,  $J(3a,4a) = 11.8$ ,  $J(3a,4e) = 3.0$ , H<sub>a</sub>-3); 5.59 – 5.62 ( $m$ , H-8); 6.28-6.33 ( $m$ , H-13, H-15); 6.87 ( $\delta$ ,  $J(16,15) = 8.1$ , H-16).  $^{13}C$ -ЯМР ( $CDCl_3/CD_3OD$ ): 21.10 ( $\kappa$ , C-18); 25.03 ( $m$ , C-7); 27.93 ( $\kappa$ , C-17); 37.53 ( $\delta$ , C-6); 40.87 ( $m$ , C-4); 70.14 ( $\delta$ , C-10); 70.55 ( $c$ , C-5); 75.70 ( $\delta$ , C-3); 76.03 ( $\delta$ , C-1); 103.98 ( $\delta$ , C-13); 107.52 ( $\delta$ , C-15); 119.14 ( $c$ , C-11); 124.02 ( $\delta$ , C-8); 127.99 ( $\delta$ , C-16); 132.47 ( $c$ , C-9); 156.27 ( $c$ , C-12); 157.86 ( $c$ , C-14). Найдено: 306.1459 ( $M^+$ ,  $C_{17}H_{22}O_5^+$ ; вычислено: 306.1462).



#### Синтез 2,4-диизобутоксibenзальдегида **369**.



2,4-Диизобутоксibenзальдегид **369** был синтезирован из 2,4-дигидроксибензальдегида согласно методике [72]. В 20 мл ДМФА растворили 2,4-дигидроксибензальдеги (0.400 г),  $K_2CO_3$  (1.60 г) и KI (1.66 г), полученную смесь нагрели до 50° С при интенсивном перемешивании. Затем по каплям добавили 1-бром-2-метилпропан (1.600 г). Реакционную смесь перемешивали 24 часа при 50° С, затем охладили и отфильтровали. Органический слой промыли насыщенным раствором  $NH_4Cl$  (30 мл), затем насыщенным раствором  $NaCl$  (30 мл) и сушили над  $Na_2SO_4$ . Органическую фазу, содержащую 2,4-дигидроксибензальдегид (6% по данным ГЖХ-МС), моноалкилированный продукт (38% по данным ГЖХ-МС) и целевой альдегид **369** (56% по данным ГЖХ-МС) промыли 10% раствором  $NaOH$  (2x30 мл) и водой (2x30 мл) и снова сушили над  $Na_2SO_4$ . Полученную органическую фазу упарили и получили 2,4-диизобутоксibenзальдегид **369** (0.450 г, 62%)

2,4-диизобутоксibenзальдегид **369**.  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ , м.д., Гц): 1.01, 1.03 (2 $\delta$ ,  $J(10(11),9) = J(14(15),13) = 6.7$ , Me-10, Me-11, Me-14, Me-15); 2.01-2.19 ( $m$ , H-9, H-13); 3.75, 3.78 (2 $\delta$ ,  $J(8,9) = J(12,13) = 6.4$ , 2H-8, 2H-12); 6.39 ( $\delta$ ,  $J(3,5) = 2.2$ , H-3); 6.48 ( $\delta\delta\delta$ ,  $J(5,6) = 8.7$ ,  $J(5,3) = 2.2$ ,  $J(5,7) = 0.7$ , H-5); 7.76 ( $\delta$ ,  $J(6,5) = 8.7$ , H-6); 10.33 ( $\delta$ ,  $J(7,5) = 0.7$ , H-7).  $^{13}C$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 19.01, 19.06 (2 $\kappa$ , C-10, C-11, C-14, C-15); 28.10, 28.15 (2 $\delta$ , C-9, C-13); 74.55,

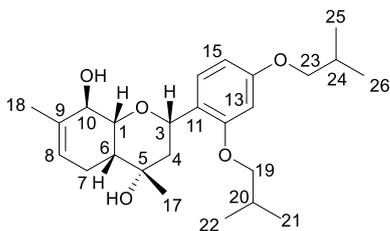
74.58 (2*m*, C-8, C-12); 98.79 (δ, C-3); 106.21 (δ, C-5); 118.85 (с, C-1); 129.98 (δ, C-6); 163.32 (с, C-2); 165.77 (с, C-4); 188.07 (δ, C-7). Найдено: 250.1563 ( $M^+$ ,  $C_{15}H_{22}O_3^+$ ; вычислено: 250.1564).

*Взаимодействие диола 225 с 2,4-диизобутоксифенальдегида 369 на глине K10*

Взаимодействие диола **225** (0.168 г) и альдегида **369** (0.250 г) на глине K10 (0.840 г) в течение 7 суток привело к реакционной смеси, из которой методом колоночной хроматографии были выделены продукты **371a,b** ((*S*):(*R*) = 67:33, 0.150 г, 36%), **372** (0.056 г, 14%) и **373** (0.016 г, 4%).

(2*S*,4*S*,4*aR*,8*R*,8*aR*)-2-(2,4-Диизобутоксифенил)-4,7-

диметил-3,4,4*a*,5,8,8*a*-гексагидро-2*H*-хромен-4,8-диол

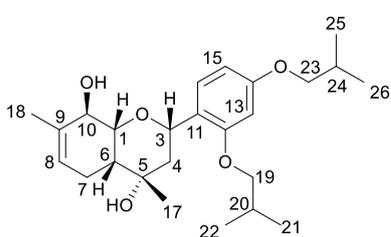


**371a.**  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3/CD_3OD$ ): 0.891, 0.935 (2δ,  $J(21(22),20) = J(25(26),24) = 6.7$ , Me-21, Me-22, Me-25, Me-26); 1.40 (с, Me-17); 1.59-1.67 (м, 2H-4); 1.70 (м, все  $J \leq 2.5$  Гц, Me-18); 1.69-1.73 (м, H-6); 1.88-2.03 (м, H-20,

H-24); 2.02-2.08 (м, 2H-7); 3.55-3.59 (м, 2H-19, 2H-23); 3.68 (δδ,  $J(1e,10e) = 2.4$ ,  $J(1e,6a) = 2.1$ , H<sub>e</sub>-1); 3.74 (ш.с, H<sub>e</sub>-10); 4.70 (δδ,  $J(3a,4a) = 11.1$ ,  $J(3a,4e) = 3.2$ , H<sub>a</sub>-3); 5.52-5.55 (м, H-8); 6.28 (δ,  $J(13,15) = 2.3$ , H-13); 6.33 (δδ,  $J(15,16) = 8.4$ ,  $J(15,13) = 2.3$ , H-15); 7.12 (δ,  $J(16,15) = 8.4$ , H-16).  $^{13}C$ -ЯМР ( $CDCl_3/CD_3OD$ ): 18.84, 18.89 (4к, C-21, C-22, C-25, C-26); 20.35 (к, C-18); 22.55 (м, C-7); 26.19 (к, C-17); 27.96, 28.13 (2δ, C-20, C-24); 38.19 (δ, C-6); 41.33 (м, C-4); 69.93 (δ, C-10); 70.57 (с, C-5); 71.63 (δ, C-3); 74.28 (м, C-19, C-23); 77.90 (δ, C-1); 98.99 (δ, C-13); 104.95 (δ, C-15); 122.88 (с, C-11); 124.21 (δ, C-8); 126.44 (δ, C-16); 131.04 (с, C-9); 155.83 (с, C-12); 159.32 (с, C-14). Найдено: 418.2719 ( $M^+$ ,  $C_{25}H_{38}O_5^+$ ; вычислено: 418.2714).

(2*S*,4*R*,4*aR*,8*R*,8*aR*)-2-(2,4-Диизобутоксифенил)-4,7-диметил-3,4,4*a*,5,8,8*a*-

гексагидро-2*H*-хромен-4,8-диол **371b.**  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3/CD_3OD$ ): 0.890 (2δ), 0.922, 0.929 (все

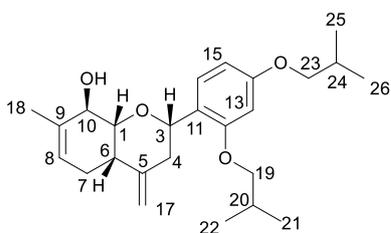


δ,  $J = 6.7$ , Me-21, Me-22, Me-25, Me-26); 1.09 (с, Me-17); 1.52 (δδδ,  $J(4e,4a) = 14.1$ ,  $J(4e,3a) = 2.8$ ,  $J(4e,6a) = 1.4$ , H<sub>e</sub>-4); 1.55-1.61 (м, H<sub>a</sub>-6); 1.62-1.68 (м, H<sub>a</sub>-4); 1.69 (ш.с, Me-18); 1.88-2.03 (м, 2H-7, H-20, H-24); 3.58-3.62 (м, 2H-19, 2H-23); 3.74 (ш.с, H<sub>e</sub>-10); 4.09 (δδ,  $J(1e,10e) = 2.4$ ,  $J(1e,6a) = 2.1$ , H<sub>e</sub>-1);

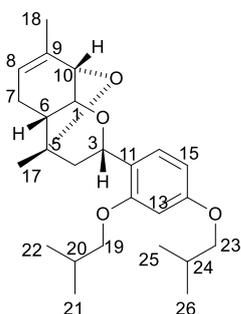
5.00 (δδ,  $J(3a,4a) = 11.6$ ,  $J(3a, 4e) = 2.8$ , H<sub>a</sub>-3); 5.46-5.49 (м, H-8); 6.29 (δ,  $J(13,15) = 2.3$ , H-13); 6.32 (δδ,  $J(15,16) = 8.4$ ,  $J(15,13) = 2.3$ , H-15); 7.10 (δ,  $J(16,15) = 8.4$ , H-16).  $^{13}C$ -ЯМР ( $CDCl_3/CD_3OD$ ): 18.84 (2к), 18.94, 18.97 (2к, C-21, C-22, C-25, C-26); 20.41 (к, C-18); 24.34 (м, C-7); 27.64 (к, C-17); 27.96, 27.98 (2δ, C-20, C-24); 37.57 (δ, C-6); 40.22 (м, C-4); 69.89

( $\delta$ , C-10); 70.24 (*c*, C-5); 70.29 ( $\delta$ , C-3); 73.94 (*m*, C-19, C-23); 75.26 ( $\delta$ , C-1); 99.34 ( $\delta$ , C-13); 104.95 ( $\delta$ , C-15); 123.14 (*c*, C-11); 123.57 ( $\delta$ , C-8); 127.13 ( $\delta$ , C-16); 131.62 (*c*, C-9); 156.44 (*c*, C-12); 159.38 (*c*, C-14). Найдено: 418.2719 ( $M^+$ ,  $C_{25}H_{38}O_5^+$ ; вычислено: 418.2714).

(2*S*,4*aS*,8*R*,8*aR*)-2-(2,4-Диизобутоксифенил)-7-метил-4-метилен-3,4,4*a*,5,8,8*a*-гексагидро-2*H*-хромен-8-ол **372**.  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 0.99 ( $\delta$ ,  $J(25(26),24) = 6.7$ , Me-25, Me-26); 1.019, 1.022 (2 $\delta$ ,  $J(21,20) = J(22,20) = 6.7$ , Me-21, Me-22); 1.83 (*m*, все  $J \leq 2.5$  Гц, Me-18); 1.94 ( $\delta\delta\delta k$ ,  $J(7e,7a) = 17.9$ ,  $J(7e,6a) = 6.3$ ,  $J(7e,8) = 5.2$ ,  $J(7e,18) = 1.5$ , H<sub>e</sub>-7); 1.98-2.15 (*m*, H-20, H-24); 2.32-2.41 (*m*, H<sub>a</sub>-7, 2H-4); 2.52 ( $\delta\delta\delta$ ,  $J(6a,7a) = 10.8$ ,  $J(6a,7e) = 6.3$ ,  $J(6a,1e) = 2.3$ , H<sub>a</sub>-6); 3.67 ( $\delta$ ,  $J(23,24) = 6.4$ , 2H-23); 3.67-3.71 (*m*, 2H-19); 3.74 ( $\delta\delta$ ,  $J(1e,6a) = 2.3$ ,  $J(1e,10e) = 2.1$ , H<sub>e</sub>-1); 3.91 (*m.c.*, H<sub>e</sub>-10); 4.68 ( $\delta\delta$ ,  $J(3a,4a) = 8.4$ ,  $J(3a, 4e) = 5.6$ , H<sub>a</sub>-3); 4.76, 4.87 (2*m*, все  $J \leq 2.5$  Гц, 2H-17); 5.61-5.64 (*m*, H-8); 6.39 ( $\delta$ ,  $J(13,15) = 2.3$ , H-13); 6.43 ( $\delta\delta$ ,  $J(15,16) = 8.4$ ,  $J(15,13) = 2.3$ , H-15); 7.27 ( $\delta$ ,  $J(16,15) = 8.4$ , H-16).  $^{13}C$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 19.17 ( $\kappa$ , C-25, C-26); 19.22, 19.27 (2 $\kappa$ , C-21, C-22); 20.91 ( $\kappa$ , C-18); 26.35 (*m*, C-7); 28.20 ( $\delta$ , C-24); 28.29 ( $\delta$ , C-20); 37.00 ( $\delta$ , C-6); 37.60 (*m*, C-4); 70.54 ( $\delta$ , C-10); 74.21 (*m*, C-19); 74.43 (*m*, C-23); 75.37 ( $\delta$ , C-3); 80.73 ( $\delta$ , C-1); 99.33 ( $\delta$ , C-13); 104.98 ( $\delta$ , C-15); 109.09 (*m*, C-17); 123.20 (*c*, C-11); 124.55 ( $\delta$ , C-8); 126.68 ( $\delta$ , C-16); 131.56 (*c*, C-9); 147.67 (*c*, C-5); 156.32 (*c*, C-12); 159.62 (*c*, C(14)).  $[\alpha]_D^{27} = -18$  (*c* = 0.01). Найдено: 400.2613 ( $M^+$ ,  $C_{25}H_{36}O_4^+$ ; вычислено: 400.2608).



(2*S*,4*R*,4*aR*,8*S*,8*aR*)-2-(2,4-Диизобутоксифенил)-4,7-диметил-3,4,4*a*,5,8,8*a*-гексагидро-2*H*-4,8-эпоксихромен **373**.  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 0.99 ( $\delta$ ,  $J(25(26),24) = 6.7$ , Me-25, Me-26); 1.02 ( $\delta$ ,  $J(21(22),20) = 6.7$ , Me-21, Me-22); 1.35 (*c*, Me-17); 1.57 ( $\delta\delta$ ,  $J(4a,4e) = 13.0$ ,  $J(4a,3a) = 10.6$ , H<sub>a</sub>-4); 1.75 (*m*, все  $J \leq 2.5$  Гц, Me-18); 1.92 ( $\delta\delta$ ,  $J(4e,4a) = 13.0$ ,  $J(4e, 3a) = 4.1$ , H<sub>e</sub>-4); 1.98-2.16 (*m*, H-6, H-20, H-24); 2.35 ( $\delta\delta\delta k$ ,  $J(7a,7e) = 18.7$ ,  $J(7a,6) = 5.5$ ,  $J(7a,8) = 3.5$ ,  $J(7a,18) = 2.5$ , H<sub>a</sub>-7); 2.52 ( $\delta m$ ,  $J(7e,7a) = 18.7$ , H<sub>e</sub>-7); 3.66-3.71 (*m*, 2H-19, 2H-23); 4.23 (*m.c.*, H<sub>e</sub>-10); 4.42 (*m.c.*, H-1); 5.13-5.16 (*m*, H-8); 5.42 ( $\delta\delta$ ,  $J(3a,4a) = 10.6$ ,  $J(3a,4e) = 4.1$ , H<sub>a</sub>-3); 6.39 ( $\delta$ ,  $J(13,15) = 2.3$ , H-13); 6.44 ( $\delta\delta$ ,  $J(15,16) = 8.4$ ,  $J(15,13) = 2.3$ , H-15); 7.31 ( $\delta$ ,  $J(16,15) = 8.4$ , H-16).  $^{13}C$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 19.18 ( $\kappa$ , C-25, C-26), 19.33, 19.36 (2 $\kappa$ , C-21, C-22); 20.91 ( $\kappa$ , C-18); 21.58 ( $\kappa$ , C-17); 28.22 ( $\delta$ , C-20, C-24); 28.23 (*m*, C-7); 45.64 ( $\delta$ , C-6); 45.66 (*m*, C-4); 68.45 ( $\delta$ , C-3); 74.38, 74.42 (2*m*, C-19, C-23); 80.25 ( $\delta$ , C-10); 81.05 ( $\delta$ , C-1); 83.31 (*c*, C-5); 99.42 ( $\delta$ , C-13); 104.90 ( $\delta$ , C-15); 120.65 ( $\delta$ ,



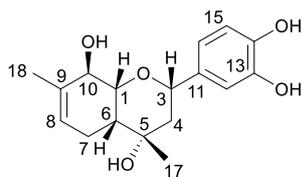
C-8); 122.92 (с, C-11); 127.17 (δ, C-16); 139.93 (с, C-9); 156.67 (с, C-12); 159.50 (с, C-14).  $[\alpha]_D^{23} = -2.85$  (с = 0.14). Найдено: 400.2611 ( $M^+$ ,  $C_{25}H_{36}O_4^+$ ; вычислено: 400.2608).

**Взаимодействие пара-мента-6,8-диен-2,3-диола 225 и эпоксидов вербенола с ароматическими альдегидами, содержащими метокси- и гидроксигруппы. Синтез стереоизомеров эпоксида (-)-цис вербенола 265**

*Взаимодействие диола 225 с 3,4-дигидроксибензальдегидом 374 на глине K10*

Взаимодействие диола **225** (0.103 г) и альдегида **374** (0.085 г) на глине K10 (0.38 г) в течение 2 суток привело к реакционной смеси, из которой методом колоночной хроматографии были выделены исходный диол **225** (0.023 г, конверсия 77%) и продукты **375a,b** ((S):(R) = 70:30, 0.063 г, 43%). Выход продуктов приведен с учетом конверсии диола **225**.

(2S,4S,4aR,8R,8aR)-2-(3,4-Дигидроксифенил)-4,7-диметил-3,4,4a,5,8,8a-гексагидро-2H-



хромен-4,8-диол **375a**.  $^1H$  ЯМР ( $CD_3OD$ ): 1.51 (с, Me-17); 1.60 (ddd,

$J(4e,4a) = 13.3$  Гц,  $J(4e,3a) = 2.7$  Гц,  $J(4e,6a) = 1.0$  Гц,  $H_e-4$ ); 1.81 (м,

все  $J \leq 2.5$  Гц, Me-18); 1.86-1.91 (м,  $H_a-6$ ); 1.95 (dd,  $J(4a,4e) = 13.3$

Гц,  $J(4a,3a) = 12.0$  Гц,  $H_a-4$ ); 2.17-2.22 (м, 2H-7); 3.81 (dd,  $J(1e,10e)$

$= 2.3$  Гц,  $J(1e,6a) = 2.1$  Гц,  $H_e-1$ ); 3.82 (ш.д,  $J(10e,1e) = 2.3$  Гц,  $H_e-$

10); 4.37 (dd,  $J(3a,4a) = 12.0$  Гц,  $J(3a,4e) = 2.7$  Гц,  $H_a-3$ ); 5.64-5.68 (м, H-8); 6.66 (dd,  $J(16,15)$

$= 8.2$  Гц,  $J(16,12) = 2.2$  Гц, H-16); 6.734 (δ,  $J(15,16) = 8.2$  Гц, H-15); 6.81 (δ,  $J(12,16) = 2.2$

Гц, H-12).  $^{13}C$  ЯМР ( $CD_3OD$ ): 79.42 (δ, C-1); 78.92 (δ, C-3); 43.89 (м, C-4); 71.63 (с, C-5);

39.66 (δ, C-6); 24.07 (м, C-7); 125.43 (δ, C-8); 132.58 (с, C-9); 71.29 (δ, C-10); 135.39 (с, C-

11); 114.48 (δ, C-12); 145.82 и 146.14 (2с, C-13, C-14); 116.01 (δ, C-15); 118.75 (δ, C-16);

27.14 (κ, C-17); 21.14 (κ, C-18).

(2S,4R,4aR,8R,8aR)-2-(3,4-Дигидроксифенил)-4,7-диметил-3,4,4a,5,8,8a-гексагидро-2H-

хромен-4,8-диол **375b**.  $^1H$  ЯМР ( $CD_3OD$ ): 1.24 (с, Me-17); 1.55-1.60 (м,  $H_e-4$ ); 1.75-1.85 (м,

$H_a-4$ , H-6); 1.81 (м, все  $J \leq 2.5$  Гц, Me-18); 2.03-2.07 (м, 2H-7); 4.24

(dd,  $J(1e,10e) = 2.3$  Гц,  $J(1e,6) = 2.1$  Гц,  $H_e-1$ ); 4.65 (dd,  $J(3a,4a) =$

11.7 Гц,  $J(3a,4e) = 2.7$  Гц,  $H_a-3$ ); 5.59-5.62 (м, H-8); 6.65 (dd,

$J(16,15) = 8.2$  Гц,  $J(16,12) = 2.2$  Гц, H-16); 6.732 (δ,  $J(15,16) = 8.2$

Гц, H-15); 6.80 (δ,  $J(12,16) = 2.2$  Гц, H-12). Сигнал протона H-10 попадает под сигналы

протонов H-1 и H-10 основного изомера **375a** 3.80-3.83 м.д.  $^{13}C$  ЯМР ( $CD_3OD$ ): 77.01 (δ, C-

1); 77.30 (δ, C-3); 43.03 (м, C-4); 73.66 (с, C-5); 38.71 (δ, C-6); 25.69 (м, C-7); 124.85 (δ, C-

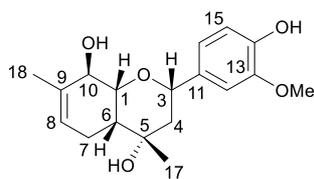
8); 133.07 (с, C-9); 71.30 (δ, C-10); 135.80 (с, C-11); 114.57 (δ, C-12); 145.68 and 146.10 (2с,

C-13, C-14); 116.03 ( $\delta$ , C-15); 118.76 ( $\delta$ , C-16); 28.29 ( $\kappa$ , C-17); 21.23 ( $\kappa$ , C-18). Найдено: 305.138 ( $[M - H]^-$ ,  $C_{17}H_{22}O_5^-$ ; вычислено: 305.139).

*Взаимодействие диола 225 с 4-гидрокси-3-метоксибензальдегидом 160 на глине K10*

Взаимодействие диола **225** (0.800 г) и альдегида **160** (1.00 г) на глине K10 (3.0 г) в течение 3 суток привело к реакционной смеси, из которой методом колоночной хроматографии были выделены продукты **376a,b** ((S):(R) = 60:40, 0.302 г, 20%) и **377** (0.240 г, 11%).

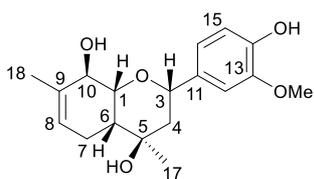
(2S,4S,4aR,8R,8aR)-2-(4-Гидрокси-3-метоксифенил)-4,7-диметил-3,4,4a,5,8,8a-гексагидро-2H-хромен-4,8-диол **376a**.  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$  + ацетон- $d_6$ ): 1.46 ( $\delta$ ,  $J(17,4a) = 0.7$



Гц, Me-17); 1.59 ( $\delta\delta\delta$ ,  $J(4e,4a) = 13.3$ ,  $J(4e,3a) = 2.7$ ,  $J(4e,6) = 1.2$  Гц, H<sub>e</sub>-4); 1.74 ( $m\delta$ ,  $J(18,7) = 2.0$ ,  $J(18,8) = 1.7$  Гц, Me-18); 1.83 ( $uu$ ,  $J(6,7) = 8.5$  Гц, H<sub>a</sub>-6); 1.89 ( $\delta\delta$ ,  $J(4a,4e) = 13.3$ ,  $J(4a,3a) = 12.0$  Гц, H<sub>a</sub>-4); 2.14 ( $\delta m$ ,  $J(7,6) = 8.5$  Гц, 2H-7); 3.76 ( $m$ , H-1, H-10); 3.79

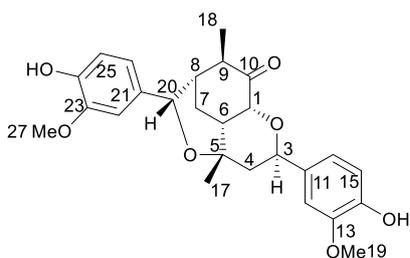
( $c$ , OMe); 4.34 ( $\delta\delta$ ,  $J(3a,4a) = 12.0$ ,  $J(3a,4e) = 2.7$  Гц, H<sub>a</sub>-3); 5.53 ( $m\kappa$ ,  $J(8,7) = 3.8$ ,  $J(8,18) = 1.7$  Гц, H-8); 6.73 ( $\delta$ ,  $J(15,16) = 8.1$  Гц, H-15); 6.75 ( $\delta\delta$ ,  $J(16,15) = 8.1$ ,  $J(16,12) = 1.8$  Гц, H-16); 6.85 ( $\delta$ ,  $J(12,16) = 1.8$  Гц, H-12).  $^{13}C$ -ЯМР ( $CDCl_3$  + ацетон- $d_6$ ): 78.93 ( $\delta$ , C-1); 77.94 ( $\delta$ , C-3); 43.83 ( $m$ , C-4); 70.57 ( $c$ , C-5); 39.19 ( $\delta$ , C-6); 23.43 ( $m$ , C-7); 124.40 ( $\delta$ , C-8); 132.42 ( $c$ , C-9); 70.89 ( $\delta$ , C-10); 135.03 ( $c$ , C-11); 110.43 ( $\delta$ , C-12); 147.59 ( $c$ , C-13); 146.31 ( $c$ , C-14); 115.12 ( $\delta$ , C-15); 119.29 ( $\delta$ , C-16); 27.36 ( $\kappa$ , C-17); 21.11 ( $\kappa$ , C-18); 56.10 ( $\kappa$ , C-19). Найдено: 320.1608 ( $M^+$ ,  $C_{18}H_{24}O_5^+$ ; вычислено: 320.1618).

(2S,4R,4aR,8R,8aR)-2-(4-Гидрокси-3-метоксифенил)-4,7-диметил-3,4,4a,5,8,8a-гексагидро-2H-хромен-4,8-диол **376b**.  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$  + ацетон- $d_6$ ): 1.16 ( $c$ , Me-17); 1.55



( $\delta\delta\delta$ ,  $J(4e,4a) = 14.0$ ,  $J(4e,3a) = 3.0$ ,  $J(4e,6) = 1.3$  Гц, H<sub>e</sub>-4); 1.66 ( $\delta\delta$ ,  $J(4a,4e) = 14.0$ ,  $J(4a,3a) = 11.5$  Гц, H<sub>a</sub>-4); 1.68 ( $uu$ ,  $J(6a,7) = 8.5$  Гц, H<sub>a</sub>-6); 1.74 ( $m\delta$ ,  $J(18,7) = 2.0$ ,  $J(18,8) = 1.7$  Гц, Me-18); 1.93 ( $\delta m$ ,  $J(7,6) = 8.5$  Гц, 2 H-7); 3.77 ( $uu$ ,  $c$ , H<sub>e</sub>-10); 3.78 ( $c$ , OMe); 4.18

( $\delta\delta$ ,  $J(1e,10e) = 2.5$ ,  $J(1e,6a) = 2.0$  Гц, H<sub>e</sub>-1); 4.64 ( $\delta\delta$ ,  $J(3a,4a) = 11.5$ ,  $J(3a,4e) = 3.0$  Гц, H<sub>a</sub>-3); 5.47 ( $m\kappa$ ,  $J(8,7) = 3.8$ ,  $J(8,18) = 1.7$  Гц, H-8); 6.59 ( $uu$ ,  $c$ , OH-14); 6.69-6.72 ( $m$ , H-15, H-16); 6.76 ( $uu$ ,  $c$ , H-12).  $^{13}C$ -ЯМР ( $CDCl_3$  + ацетон- $d_6$ ): 75.71 ( $\delta$ , C-1); 75.80 ( $\delta$ , C-3); 42.42 ( $m$ , C-4); 70.27 ( $c$ , C-5); 37.99 ( $\delta$ , C-6); 24.76 ( $m$ , C-7); 123.44 ( $\delta$ , C-8); 132.48 ( $c$ , C-9); 70.47 ( $\delta$ , C-10); 134.98 ( $c$ , C-11); 109.50 ( $\delta$ , C-12); 146.81 ( $c$ , C-13); 145.36 ( $c$ , C-14); 114.50 ( $\delta$ , C-15); 118.81 ( $\delta$ , C-16); 28.24 ( $\kappa$ , C-17); 20.97 ( $\kappa$ , C-18); 55.81 ( $\kappa$ , C-19). Найдено: 320.1608 ( $M^+$ ,  $C_{18}H_{24}O_5^+$ ; вычислено: 320.1618).



(2R,4S,4aR,6S,7R,8aR,9S)-2,9-Бис(4-гидрокси-3-метоксифенил)-4,7-диметил гексагидро-2H-4,6-

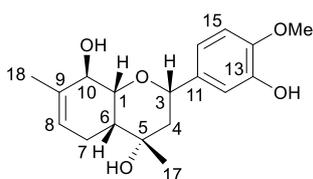
(эпоксиметано)хромен-8(8aH)-он **377**. ЯМР  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ , м.д.,  $J$ , Гц): 1.06 ( $\delta$ ,  $J(18,9) = 7.5$  Гц, Me-18); 1.39 ( $\epsilon$ , Me-17);

1.71 ( $\delta, \delta$ ,  $^2J = 13.8$  Гц,  $J(4a,3a) = 12.1$  Гц, H<sub>a</sub>-4); 1.80 ( $m$ , все  $J \leq 3.0$  Гц, H<sub>e</sub>-8); 1.97 ( $\delta, \delta$ ,  $^2J = 13.8$  Гц,  $J(4e,3a) = 2.5$  Гц, H<sub>e</sub>-4); 2.22 ( $\delta, \delta, \delta$ ,  $^2J = 14.2$  Гц,  $J(7a,6e) = 3.3$  Гц,  $J(7a,8e) = 3.0$  Гц, H<sub>a</sub>-7); 2.29 ( $\delta, \delta, \delta, \delta$ ,  $J(6e,1a) = 5.9$  Гц,  $J(6e,7a) = 3.3$  Гц,  $J(6e,7e) = 3.0$  Гц,  $J(6e,8e) = 0.5$  Гц, H<sub>e</sub>-6); 2.39 ( $\delta, \delta, \delta, \delta$ ,  $^2J = 14.2$  Гц,  $J(7e,6e) = 3.0$  Гц,  $J(7e,8e) = 3.0$  Гц,  $J(7e,9e) = 1.8$  Гц, H<sub>e</sub>-7); 2.51 ( $\kappa, \delta, \delta$ ,  $J(9e,18) = 7.5$  Гц,  $J(9e,8e) = 2.2$  Гц,  $J(9e,7e) = 1.8$  Гц, H<sub>e</sub>-9); 3.84 ( $\epsilon$ , OMe-19); 3.86 ( $\epsilon$ , OMe-27); 4.39 ( $\delta$ ,  $J(1a,6e) = 5.9$  Гц, H<sub>a</sub>-1); 5.00 ( $\delta$ ,  $J(20,8e) = 2.1$  Гц, H-20); 5.05 ( $\delta, \delta$ ,  $J(3a,4a) = 12.1$  Гц,  $J(3a,4e) = 2.5$  Гц, H<sub>a</sub>-3); 5.87 ( $u.c.$ , OH-2); 6.68 ( $\delta, \delta$ ,  $J(26,25) = 8.1$ ,  $J(26,22) = 1.8$  Гц, H-26); 6.78 ( $\delta$ ,  $J(22,26) = 1.8$  Гц, H-22); 6.828 ( $\delta$ ,  $J(15,16) = 8.1$  Гц, H-15); 6.833 ( $\delta$ ,  $J(25,26) = 8.1$  Гц, H-25); 6.86 ( $\delta, \delta$ ,  $J(16,15) = 8.1$ ,  $J(16,12) = 1.8$  Гц, H-16); 6.98 ( $\delta$ ,  $J(12,16) = 1.8$  Гц, H-12). ЯМР  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ , м.д.): 76.12 ( $\delta$ , C-1); 69.14 ( $\delta$ , C-3); 45.82 ( $m$ , C-4); 72.79 ( $\epsilon$ , C-5); 40.98 ( $\delta$ , C-6); 22.21 ( $m$ , C-7); 42.32 ( $\delta$ , C-8); 43.19 ( $\delta$ , C-9); 209.92 ( $\epsilon$ , C-10); 133.80 ( $\epsilon$ , C-11); 109.01 ( $\delta$ , C-12); 146.30 ( $\epsilon$ , C-13); 144.79 ( $\epsilon$ , C-14); 113.88 ( $\delta$ , C-15); 118.70 ( $\delta$ , C-16); 21.85 ( $\kappa$ , C-17); 17.33 ( $\kappa$ , C-18); 55.67 ( $\kappa$ , C-19); 75.48 ( $\delta$ , C-20); 132.00 ( $\epsilon$ , C-21); 108.81 ( $\delta$ , C-22); 146.22 ( $\epsilon$ , C-23); 144.49 ( $\epsilon$ , C-24); 113.99 ( $\delta$ , C-25); 118.37 ( $\delta$ , C-26); 55.65 ( $\kappa$ , C-27).  $[\alpha]_D^{30} -27$  ( $\epsilon$  0.28,  $\text{CHCl}_3$ ). Найдено: 454.1983 ( $M^+ \text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{O}_7^+$ ; вычислено: 454.1986).

Взаимодействие диола **225** с 3-гидрокси-4-метоксибензальдегидом **316** на глине K10

Взаимодействие диола **225** (0.600 г) и альдегида **160** (0.700 г) на глине K10 (3.0 г) в течение 4 суток привело к реакционной смеси, из которой методом колоночной хроматографии были выделены продукты **378a,b** ((S):(R) = 83:17, 0.336 г, 29%), **379** (0.126 г, 8%) и **380** (0.058 г, 5%).

(2S,4S,4aR,8R,8aR)-2-(3-Гидрокси-4-метоксифенил)-4,7-диметил-3,4,4a,5,8,8a-гексагидро-2H-хромен-4,8-диол **378a**.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.49 ( $\delta$ ,  $J(17,4a) = 0.8$  Гц, Me-17);



1.63 ( $\delta\delta\delta$ ,  $J(4e,4a) = 13.4$ ,  $J(4e,3a) = 2.7$ ,  $J(4e,6) = 1.2$  Гц, H<sub>e</sub>-4);

1.79 ( $m$ , Me-18); 1.77-1.82 ( $m$ , H<sub>a</sub>-6); 1.88 ( $\delta\delta$ ,  $J(4a,4e) = 13.4$ ,

$J(4a,3a) = 12.0$  Гц, H<sub>a</sub>-4); 2.15 ( $\delta m$ ,  $J(7,6) = 8.5$  Гц, 2H-7); 3.77 ( $\delta\delta$ ,

$J(1e,10e) = 2.4$ ,  $J(1e,6a) = 2.0$  Гц, H<sub>e</sub>-1); 3.83 ( $\epsilon$ , OMe); 3.89 ( $u.$   $\delta$ ,

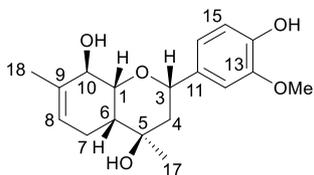
$J(10e,1e) = 2.4$  Гц, H<sub>e</sub>-10); 4.32 ( $\delta\delta$ ,  $J(3a,4a) = 12.0$ ,  $J(3a,4e) = 2.7$  Гц, H<sub>a</sub>-3); 5.62 ( $m\kappa$ ,  $J(8,7) =$

3.8,  $J(8,18) = 1.5$  Гц, H-8); 6.73-6.79 ( $m$ , H-15, H-16); 6.88-6.91 ( $m$ , H-12).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):

77.60 ( $\delta$ , C-1); 77.20 ( $\delta$ , C-3); 43.13 ( $m$ , C-4); 71.12 ( $\epsilon$ , C-5); 38.37 ( $\delta$ , C-6); 22.66 ( $m$ , C-7);

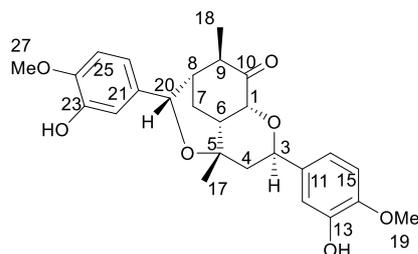
124.61 ( $\delta$ , C-8); 131.37 ( $c$ , C-9); 70.59 ( $\delta$ , C-10); 135.34 ( $c$ , C-11); 112.45 ( $\delta$ , C-12); 145.51 ( $c$ , C-13); 146.03 ( $c$ , C-14); 110.45 ( $\delta$ , C-15); 117.52 ( $\delta$ , C-16); 26.99 ( $\kappa$ , C-17); 20.64 ( $\kappa$ , C-18); 55.93 ( $\kappa$ , C-19). Найдено: 320.1615 ( $M^+$ ,  $C_{18}H_{24}O_5^+$ ; вычислено: 320.1618).

(2*S*,4*R*,4*aR*,8*R*,8*aR*)-2-(3-Гидрокси-4-метоксифенил)-4,7-диметил-3,4,4*a*,5,8,8*a*-гексагидро-2*H*-хромен-4,8-диол **378b**.  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 1.21 ( $c$ , Me-17); 1.59 ( $\delta\delta\delta$ ,  $J(4e,4a) = 14.2$ ,  $J(4e,3a) = 2.9$ ,  $J(4e,6a) = 1.4$  Гц,  $H_e-4$ ); 1.67 ( $ш. m$ ,  $J(6a,7) = 8.7$  Гц,  $H_a-6$ ); 1.74 ( $\delta\delta$ ,  $J(4a,4e) = 14.2$ ,  $J(4a,3a) = 11.7$  Гц,  $H_a-4$ ); 1.79 ( $m$ , Me-18); 1.97-2.02 ( $m$ , 2H-7); 3.82 ( $c$ , OMe); 3.91 ( $ш. c$ ,  $H_e-10$ ); 4.21 ( $\delta\delta$ ,  $J(1e,10e) = 2.5$ ,  $J(1e,6a) = 2.0$  Гц,  $H_e-1$ ); 4.68 ( $\delta\delta$ ,  $J(3a,4a) = 11.7$ ,  $J(3a,4e) = 2.9$  Гц,  $H_a-3$ ); 5.56 ( $m$ , H-8), 5.67 ( $ш. c$ , OH-13); 6.73-6.79 ( $m$ , H-15, H-16); 6.88-6.91 ( $m$ , H-12).  $^{13}C$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 75.11 ( $\delta$ , C-1); 75.41 ( $\delta$ , C-3); 42.08 ( $m$ , C-4); 70.85 ( $c$ , C-5); 38.10 ( $\delta$ , C-6); 24.58 ( $m$ , C-7); 123.97 ( $\delta$ , C-8); 131.87 ( $c$ , C-9); 70.57 ( $\delta$ , C-10); 136.03 ( $c$ , C-11); 112.40 ( $\delta$ , C-12); 145.48 ( $c$ , C-13); 145.87 ( $c$ , C-14); 110.45 ( $\delta$ , C-15); 117.57 ( $\delta$ , C-16); 28.33 ( $\kappa$ , C-17); 20.74 ( $\kappa$ , C-18); 55.93 ( $\kappa$ , C-19). Найдено: 320.1615 ( $M^+$ ,  $C_{18}H_{24}O_5^+$ ; вычислено: 320.1618).



(2*R*,4*S*,4*aR*,6*S*,7*R*,8*aR*,9*S*)-2,9-Бис(3-гидрокси-4-

метоксифенил)-4,7-диметил гексагидро-2*H*-4,6-(эпоксиметано)хромен-8(5*H*)-он **379**.  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 1.10 ( $\delta$ ,  $J(18,9) = 7.5$  Гц, Me-18); 1.46 ( $c$ , Me-17); 1.88 ( $m$ , все  $J \leq 3.1$  Гц,  $H_e-8$ ); 1.91 ( $\delta\delta$ ,  $J(4e,4a) = 15.0$ ,  $J(4e,3a) = 2.6$  Гц,  $H_e-4$ ); 2.21 ( $\delta\delta$ ,  $J(4a,4e) = 15.0$ ,  $J(4a,3a) = 13.2$  Гц,  $H_a-4$ ); 2.38 ( $\delta\delta$ ,  $J(7,6e) = 3.1$ ,  $J(7,8e) = 3.1$  Гц, 2H-7); 2.52 ( $ш. \kappa$ ,  $J(9e,18) = 7.5$  Гц,  $H_e-9$ ); 2.57 ( $\delta m \delta$ ,  $J(6e,1a) = 5.3$ ,  $J(6e,7) = 3.1$ ,  $J(6e,8e) = 1.0$  Гц,  $H_e-6$ ); 3.85 ( $c$ ) и 3.87 ( $c$ , 2 OMe); 4.52 ( $\delta\delta$ ,  $J(1a, 6e) = 5.3$ ,  $J(1a,9e) = 0.6$  Гц,  $H_a-1$ ); 4.68 ( $\delta\delta$ ,  $J(3a,4a) = 13.2$ ,  $J(3a,4e) = 2.6$  Гц,  $H_a-3$ ); 4.74 ( $\delta$ ,  $J(20,8e) = 1.6$  Гц, H-20); 5.57 ( $c$ ) и 5.59 ( $c$ , 2 OH); 6.74-6.82 ( $m$ , H-22, H-25, H-26); 6.84 ( $\delta$ ,  $J(15,16) = 8.2$  Гц, H-15); 7.11 ( $\delta$ ,  $J(12,16) = 2.1$  Гц, H-12); 7.15 ( $\delta\delta$ ,  $J(16,15) = 8.2$ ,  $J(16,12) = 2.1$  Гц, H-16).  $^{13}C$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ): 76.39 ( $\delta$ , C-1); 71.82 ( $\delta$ , C-3); 48.27 ( $m$ , C-4); 72.93 ( $c$ , C-5); 39.02 ( $\delta$ , C-6); 24.35 ( $m$ , C-7); 43.51 ( $\delta$ , C-8); 42.50 ( $\delta$ , C-9); 212.06 ( $c$ , C-10); 135.36 ( $c$ , C-11); 113.07 ( $\delta$ , C-12); 145.33 ( $c$ , C-13); 146.11 ( $c$ , C-14); 110.61 ( $\delta$ , C-15); 118.22 ( $\delta$ , C-16); 23.16 ( $\kappa$ , C-17); 17.71 ( $\kappa$ , C-18); 55.89 ( $\kappa$ , C-19); 75.02 ( $\delta$ , C-20); 133.58 ( $c$ , C-21); 112.05 ( $\delta$ , C-22); 145.25 ( $c$ , C-23); 145.55 ( $c$ , C-24); 110.48 ( $\delta$ , C-25); 117.40 ( $\delta$ , C-26); 55.89 ( $\kappa$ , C-27).  $[\alpha]_D^{19} = -74$  ( $c = 0.76$ ). Найдено: 454.1982 ( $M^+$ ,  $C_{26}H_{30}O_7^+$ ; вычислено: 454.1986).



Получение эпоксида (+)-*цис*-вербенола (+)-**265** и (+)-*транс*-вербенола (+)-**381** из (+)- $\alpha$ -пинена (+)-**382**

Растворили 12.5 г (+)- $\alpha$ -пинена (+)-**382** (ee 98%) в 200 мл сухого бензола, нагрели до 65-68°C и прибавили 39 г  $\text{Pb}(\text{CH}_3\text{COO})_4$  в течение 9 минут. Реакционную смесь перемешивали 1 час при 65-68°C. После охлаждения осадок отфильтровали, к раствору добавили 150 мл  $\text{H}_2\text{O}$ , встряхивали в течение 1 минуты через каждые 10 минут в течение часа. Осадок отфильтровали, фазы разделили, водную фазу экстрагировали  $\text{Et}_2\text{O}$  (3x75 мл). Объединенные органические фазы сушили над  $\text{MgSO}_4$ . Растворитель отогнали, получили смесь (+)-**383** и (+)-**384** с примесью бензола, массой 13 г.

Половину полученной смеси (+)-**383** и (+)-**384** (6.5 г) растворили в 9 мл  $\text{MeOH}$  и добавили к раствору 4.3 г  $\text{KOH}$  в смеси 25 мл  $\text{MeOH}$  и 4 мл  $\text{H}_2\text{O}$ . Смесь перемешивали сутки при комнатной температуре, перенесли в делительную воронку, прилили 50 мл  $\text{H}_2\text{O}$  и экстрагировали  $\text{Et}_2\text{O}$  (4x40 мл). Сушили над  $\text{MgSO}_4$ . Растворитель отогнали, получили смесь вербенолов (6.0 г), которую растворили в 75 мл  $\text{Et}_2\text{O}$ , охладили до 0°C (на водяной бане) и прибавили в течение 10 минут раствор 6.9 г  $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  в смеси 25 мл  $\text{H}_2\text{O}$  и 2.6 мл  $\text{H}_2\text{SO}_4$  ( $\rho = 1.86$  г/мл). Перемешивали в течение 1 часа при 0°C, далее сутки при комнатной температуре, добавили 50 мл  $\text{H}_2\text{O}$ , разделили фазы. Водную фазу экстрагировали  $\text{Et}_2\text{O}$  (3x50 мл). Объединенные органические экстракты промыли 50 мл насыщенного раствора  $\text{NaHCO}_3$  и 50 мл насыщенного раствора  $\text{NaCl}$ . Сушили над  $\text{MgSO}_4$ . Растворитель отогнали. Из полученной реакционной смеси продукт выделяли методом колоночной хроматографии с 17 г силикагеля, элюент – гексан с градиентом  $\text{Et}_2\text{O}$  от 2 до 100%. Выделили 1.42 г (+)-вербенона (+)-**330** (выход 20% в расчете на исходный (+)- $\alpha$ -пинен (+)-**382**), который растворили в 15 мл  $\text{MeOH}$ , охладили до 7 °C и прилили 3 мл 35%  $\text{H}_2\text{O}_2$ , затем 1 мл 6N  $\text{NaOH}$ . Смесь перемешивали 2.5 ч при 8-11 °C. Добавили 30 мл  $\text{H}_2\text{O}$  и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (4x25 мл), промыли  $\text{H}_2\text{O}$  (2x35 мл), сушили над  $\text{MgSO}_4$ . Растворитель отогнали. Получили 0.97 г (65%) эпоксида (+)-вербенона (+)-**114**, который растворили в 10 мл  $\text{Et}_2\text{O}$  и добавили при перемешивании при 0°C в течение 10 минут к суспензии 0.230 мг  $\text{LiAlH}_4$  в 10 мл  $\text{Et}_2\text{O}$ . Смесь перемешивали 2.5 часа при 0°C, после чего осторожно прибавили 1.5 мл  $\text{H}_2\text{O}$ , отфильтровали, промыли 3x20 мл  $\text{H}_2\text{O}$  и сушили над  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Растворитель отогнали. Получили 0.470 г (48%) эпоксида (+)-*цис*-вербенола ((+)-**265**). Спектры  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР соединения (+)-**265** совпали с литературными данными [59].

Оставшиеся 6 г смеси (+)-**383** и (+)-**384**, полученной на первой стадии при окислении (+)- $\alpha$ -пинена (+)-**382**, растворили в 25 мл  $\text{AcOH}$  и перемешивали при комнатной температуре 1 час. Разбавили 30 мл  $\text{H}_2\text{O}$ . Экстрагировали  $\text{Et}_2\text{O}$  (4x15 мл).

Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (8x25 мл). Сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Растворитель отогнали. Получили 5 г (83%) смеси (+)-**383** и (+)-**384** с преобладанием (+)-**384**. Полученную смесь растворили в 7 мл  $\text{MeOH}$  и добавили к раствору 2.7 г  $\text{KOH}$  в смеси 11.5 мл  $\text{MeOH}$  и 2.5 мл  $\text{H}_2\text{O}$ . Перемешивали сутки при комнатной температуре. Добавили 20 мл  $\text{H}_2\text{O}$  и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (5x15 мл). Сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Растворитель отогнали. Полученную реакционную смесь делили методом колоночной хроматографии с 100 г силикагеля, элюент – гексан с градиентом  $\text{Et}_2\text{O}$  от 0 до 100%. Выделили 1.62 г (+)-*транс*-вербенола (+)-**84** (42%).

Растворили 1.62 г (+)-**84** в 100 мл сухого толуола, добавили 3 мг  $\text{VO}(\text{acac})_2$  и 2.3 мл 5.5М раствора *t*-BuOOH в гексане, реакционную смесь перемешивали при кипячении 40 минут. После охлаждения смесь промыли насыщенным раствором  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (100 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (2x100 мл). Сушили над  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Растворитель отогнали. Получили 1.11 г эпоксида (+)-*транс*-вербенола ((+)-**381**) (62%). Спектры  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР соединения (+)-**381** совпали с данными, приведенными в литературе [59].

*Получение эпоксида (-)-цис-вербенола (-)-265 и (-)-транс-вербенола (-)-381 из (-)- $\alpha$ -пинена (-)-382*

Растворили 25 г (-)- $\alpha$ -пинена (-)-**382** (*ee* 93%) в 400 мл сухого бензола, нагрели до 65-68°C и прибавили 90 г  $\text{Pb}(\text{OAc})_4$  в течение 10 минут. Реакционную смесь перемешивали 1 час при 65-68°C. После охлаждения осадок отфильтровали, к раствору добавили 350 мл  $\text{H}_2\text{O}$ , встряхивали в течение 1 минуты через каждые 10 минут в течение часа. Осадок отфильтровали, фазы разделили, водную фазу экстрагировали  $\text{Et}_2\text{O}$  (4x80 мл). Объединенные органические фазы сушили над  $\text{MgSO}_4$ . Растворитель отогнали, получили смесь (-)-**383** и (-)-**384** с примесью бензола (30 г), которую растворили в 125 мл  $\text{AcOH}$  и перемешивали при комнатной температуре 1 час. Разбавили 150 мл  $\text{H}_2\text{O}$ . Экстрагировали  $\text{Et}_2\text{O}$  (4x50 мл). Объединенные органические экстракты промывали насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$  (6x100 мл). Сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , растворитель отогнали, получили смесь (-)-**383** и (-)-**384** с преобладанием (-)-**384**, которую растворили в 45 мл  $\text{MeOH}$  и добавили к раствору 15 г  $\text{KOH}$  в смеси 68 мл  $\text{MeOH}$  и 14 мл  $\text{H}_2\text{O}$ . Смесь перемешивали сутки при комнатной температуре, прилили 125 мл  $\text{H}_2\text{O}$  и экстрагировали  $\text{Et}_2\text{O}$  (4x100 мл). Сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Растворитель отогнали. Получили 15.8 г смеси вербенолов.

Половину смеси вербенолов (7.9 г), полученной при омылении, делили на колонке с 100 г силикагеля, элюент – раствор, содержащий от 0 до 100%  $\text{EtOAc}$  в гексане. Выделили 4.08 г (-)-*транс*-вербенола (-)-**84** (52%), который растворили в 200 мл сухого

толуола, добавили 10 мг  $\text{VO}(\text{acac})_2$  и 6 мл 5.5М раствора *t*-BuOOH в гексане, выдержали 10 минут, затем кипятили при перемешивании 40 минут. После охлаждения смесь промыли насыщенным раствором  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (200 мл) и  $\text{H}_2\text{O}$  (2x200 мл). Сушили над  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Растворитель отогнали. Получили 3.37 г эпоксида (-)-*транс*-вербенола (-)-**381** (75%), Спектры  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР соединения (-)-**381** совпали с данными, приведенными в литературе [59].

Вторую половину смеси вербенолов (7.9 г), полученной при омылении, а также смесь, оставшуюся после выделения (-)-*транс*-вербенола (-)-**381** (2.5 г), растворили в 150 мл  $\text{Et}_2\text{O}$ , охладили до  $0^\circ\text{C}$  (на ледяной бане) и прибавили в течение 10 минут раствор 12.2 г  $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  в смеси 45 мл  $\text{H}_2\text{O}$  и 4.6 мл  $\text{H}_2\text{SO}_4$  ( $\rho$  1.86). Перемешивали в течение 1 часа при  $0^\circ\text{C}$ , далее сутки при комнатной температуре, добавили 100 мл  $\text{H}_2\text{O}$ , разделили фазы. Водную фазу экстрагировали  $\text{Et}_2\text{O}$  (4x100 мл). Объединенные органические экстракты промыли 100 мл насыщенного раствора  $\text{NaHCO}_3$  и 100 мл насыщенного раствора  $\text{NaCl}$ . Сушили над  $\text{MgSO}_4$ . Растворитель отогнали. Из полученной реакционной смеси продукт выделяли методом колоночной хроматографии с 50 г силикагеля, элюент – раствор, содержащий от 0 до 100%  $\text{Et}_2\text{O}$  в гексане. Выделили 5.18 г вербенона (-)-**330** (51%), который растворили в 50 мл  $\text{MeOH}$ , охладили до  $10^\circ\text{C}$ , затем прилили 11 мл 35%  $\text{H}_2\text{O}_2$  и 3 мл 6N  $\text{NaOH}$ . Смесь перемешивали 2 ч при  $12\text{--}15^\circ\text{C}$ . Добавили 60 мл  $\text{H}_2\text{O}$  и экстрагировали  $\text{EtOAc}$  (4x35 мл), промыли  $\text{H}_2\text{O}$  (2x35 мл), сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Растворитель отогнали. Получили 4.61 г эпоксида (-)-вербенона (80 %), который растворили в 30 мл  $\text{Et}_2\text{O}$  и добавили к перемешиваемой при  $0^\circ\text{C}$  суспензии 1.14 г  $\text{LiAlH}_4$  в 40 мл  $\text{Et}_2\text{O}$ . Смесь перемешивали 3 часа при  $0^\circ\text{C}$ , после чего осторожно прибавили 10 мл  $\text{H}_2\text{O}$ , отфильтровали, промыли 3x20 мл  $\text{H}_2\text{O}$  и сушили над  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Растворитель отогнали. Получили 2.89 г (63%) (-)-**265** Спектры  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  ЯМР соединения (-)-**265** совпали с данными, приведенными в литературе [59].

*Взаимодействие эпоксида (+)-265 с 3,4,5-триметоксибензальдегидом 318 в присутствии глины K10*

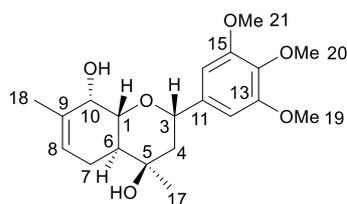
Взаимодействие эпоксида (+)-**265** (0.155 г) и альдегида **318** (0.180 г) в хлористом метиле в присутствии глины K10 (0.70 г) в течение 1.5 часа привело к реакционной смеси, из которой методом колоночной хроматографии были выделены диол (+)-**225** (0.036 г, 14%), гидроксикетон (+)-**266** (0.036 г, 23%), продукт (+)-**331** (0.019 г, 6%), продукт (+)-**332a,b** ((*S*):(*R*) = 1:1, 0.074 г, 22%), (+)-**345** (0.008 г, 2%). Спектральные

характеристики **225** и **266** совпали с указанными в литературе [41]. Спектральные характеристики (+)-**332a,b** и (+)-**345** совпали с описанными для соединений **332a,b** и **345**.

*Взаимодействие эпоксида (+)-381 с 3,4,5-триметоксибензальдегидом 318 в присутствии глины К10*

Взаимодействие эпоксида (+)-**381** (0.155 г) и альдегида **318** (0.180 г) в хлористом метиле в присутствии глины К10 (0.70 г) в течение 1.5 часа привело к реакционной смеси, из которой методом колоночной хроматографии были выделены гидроксикетон (+)-**266** (0.100 г, 27%), продукт (+)-**385a,b** ((S):(R) = 1:5, 0.076 г, 10%). Спектральные характеристики (+)-**266** совпали с указанными в литературе [41]. Из-за малого количества продукта (+)-**385a,b** спектры ЯМР  $^1\text{H}$  и  $^{13}\text{C}$  удалось описать только для основного изомера **385a**.

(2*S*,4*R*,4*aS*,8*S*,8*aR*)-4,7-диметил-2-(3,4,5-триметоксифенил)-3,4,4*a*,5,8,8*a*-гексагидро-2*H*-хромен-4,8-диол (+)-**385a**.  $^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.20 (с, Me-17); 1.70 (м, все  $J \leq 2.5$  Гц, Me-17); 1.73 ( $\delta\delta$ ,  $J(4a,4e) = 12.8$  Гц,  $J(4a,3a) = 11.6$  Гц,  $\text{H}_a$ -4); 1.81 ( $\delta\delta$ ,  $J(4e,4a) = 12.8$  Гц,  $J(4e,3a) = 2.2$  Гц,  $\text{H}_e$ -4); 1.86 ( $\delta\delta\delta$ ,  $J(6a,1a) = 11.5$  Гц,  $J(6a,7a) = 11.5$  Гц,  $J(6a,7e) = 4.8$  Гц,  $\text{H}_a$ -6); 1.74-1.87 (м,  $\text{H}_a$ -7); 2.24 ( $\delta\delta\delta\kappa$ ,  $J(7e,7a) = 17.6$  Гц,  $J(7e,6a) = 4.8$  Гц,  $J(7e,8) = 4.8$  Гц,  $J(7e,18) = 1.6$  Гц,  $\text{H}_e$ -7); 3.38 ( $\delta\delta$ ,  $J(1a,6a) = 11.5$  Гц,  $J(1a,10e) = 3.8$  Гц,  $\text{H}_a$ -1); 3.47 ш.с. и 3.50 ш.с. (2OH); 3.70 (с, OMe-20); 3.75 (с, OMe-19, OMe-21); 3.92 ( $\delta$ ,  $J(10e,1a) = 3.8$  Гц,  $\text{H}_e$ -10); 4.38 ( $\delta\delta$ ,  $J(3a,4a) = 11.6$  Гц,  $J(3a,4e) = 2.2$  Гц,  $\text{H}_a$ -3); 5.50 (м, H-8); 6.50 (с, H-12, H-16).  $^{13}\text{C}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ): 76.96 ( $\delta$ , C-1); 76.55 ( $\delta$ , C-3); 49.03 (м, C-4); 69.81 (с, C-5); 39.98 ( $\delta$ , C-6); 23.81 (м, C-7); 124.64 ( $\delta$ , C-8); 132.04 (с, C-9); 68.94 ( $\delta$ , C-10); 137.26 (с, C-11); 103.22 ( $\delta$ , C-12, C-16); 152.92 (с, C-13, C-15); 137.26 (с, C-14); 20.74 ( $\kappa$ , C-17); 20.58 ( $\kappa$ , C-18); 55.82 ( $\kappa$ , C-19, C-21); 60.46 ( $\kappa$ , C-20). Найдено: 364.1882 ( $M^+$ ,  $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_6^+$ ; вычислено: 364.1880).



*Взаимодействие эпоксида (-)-265 с 3,4,5-триметоксибензальдегидом 318 в присутствии глины К10*

Взаимодействие эпоксида (-)-**265** (0.300 г) и альдегида **318** (0.350 г) в хлористом метиле в присутствии глины К10 (1.30 г) в течение 1.5 часа привело к реакционной смеси, из которой методом колоночной хроматографии были выделены диол **225** (0.09 г, 30%), гидроксикетон (-)-**266** (0.07 г, 23%), продукты (-)-**331** (0.034 г, 5%), (-)-**332a,b**

((S):(R) = 1:1, 0.114 г, 18%), (-)-**345** (0.044 г, 5%) Спектральные характеристики (-)-**266** совпали с указанными в литературе [41]. Спектральные характеристики продуктов (-)-**331**, (-)-**332a,b** и (-)-**345** совпали с описанными для **331**, **332a,b** и **345** соответственно.

*Взаимодействие эпоксида (-)-**381** с 3,4,5-триметоксибензальдегидом **318** в присутствии глины K10*

Взаимодействие эпоксида (-)-**382** (0.300 г) и альдегида **318** (0.350 г) в хлористом метиле в присутствии глины K10 (1.30 г) в течение 1.5 часа привело к реакционной смеси, из которой методом колоночной хроматографии были выделены гидроксикетон (-)-**266** (0.040 г, 13%), продукт (-)-**385a,b** ((S):(R) = 5:1, 0.075 г, 11%). Спектральные характеристики (-)-**266** совпали с указанными в литературе [41]. Спектральные характеристики соединения (-)-**385a,b** совпали с характеристиками (+)-**385a,b**.

*Взаимодействие эпоксида (+)-**265** с 4-гидрокси-3-метоксибензальдегидом **160** в присутствии глины K10*

Взаимодействие эпоксида (+)-**265** (0.400 г) и альдегида **160** (0.360 г) в хлористом метиле в присутствии глины K10 (1.520 г) в течение 1 часа привело к реакционной смеси, из которой методом колоночной хроматографии были выделены диол (+)-**225** (0.184 г, 46%), гидроксикетон (+)-**266** (0.144 г, 36%) и продукт (+)-**376a,b** ((S):(R) = 2:3, 0.114 г, 15%). Спектральные характеристики (+)-**225** и (+)-**266** совпали с указанными в литературе [41]. Спектральные характеристики (+)-**376a,b** совпали с описанными для соединения **376a,b**.

*Взаимодействие эпоксида (+)-**265** с 3-гидрокси-4-метоксибензальдегидом **316** в присутствии глины K10*

Взаимодействие эпоксида (+)-**265** (0.400 г) и альдегида **316** (0.360 г) в хлористом метиле в присутствии глины K10 (1.520 г) в течение 1 часа привело к реакционной смеси, из которой методом колоночной хроматографии были выделены гидроксикетон (+)-**266** (0.08 г, 20%) и продукт (+)-**378a,b** ((S):(R) = 1:3, 0.129 г, 17%). Спектральные характеристики (+)-**225** и (+)-**266** совпали с указанными в литературе [41]. Спектральные характеристики (+)-**378a,b** совпали с описанными для соединения **378a,b**.

*Взаимодействие эпоксида (+)-**381** с 4-гидрокси-3-метоксибензальдегидом **160** в присутствии глины K10*

Взаимодействие эпоксида (+)-**381** (0.400 г) и альдегида **160** (0.360 г) в хлористом метиле в присутствии глины K10 (1.52 г) в течение 1 часа привело к реакционной смеси, из которой методом колоночной хроматографии были выделены гидроксикетон (+)-**266** (0.180 г, 45%) и продукт (+)-**386a** (0.137 г, 18%). Спектральные характеристики (+)-**266** совпали с указанными в литературе [41]. Спектральные характеристики (+)-**386** совпали с описанными для (-)-**386**.

*Взаимодействие эпоксида (+)-381 с 3-гидрокси-4-метоксибензальдегидом 316 в присутствии глины K10*

Взаимодействие эпоксида (+)-**381** (0.400 г) и альдегида **316** (0.360 г) в хлористом метиле в присутствии глины K10 (1.52 г) в течение 1 часа привело к реакционной смеси, из которой методом колоночной хроматографии были выделены гидроксикетон (+)-**266** (0.132 г, 33%) и продукт (+)-**387a,b** ((S):(R) = 1:10, 0.068 г, 9%). Спектральные характеристики (+)-**266** совпали с указанными в литературе [41]. Спектральные характеристики (+)-**387** совпали с описанными для (-)-**387**.

*Взаимодействие эпоксида (-)-265 с 4-гидрокси-3-метоксибензальдегидом 160 в присутствии глины K10*

Взаимодействие эпоксида (-)-**265** (0.400 г) и альдегида **160** (0.360 г) в хлористом метиле в присутствии глины K10 (1.52 г) в течение 1 часа привело к реакционной смеси, из которой методом колоночной хроматографии были выделены гидроксикетон (-)-**266** (0.056 г, 14%), альдегид **267** (0.044 г, 11%) и продукт (-)-**376a,b** ((S):(R) = 3:1, 0.198 г, 26%). Спектральные характеристики (-)-**266** и **267** совпали с указанными в литературе [41, 60]. Спектральные характеристики продукта (-)-**376a,b** совпали с описанными для **376a,b**.

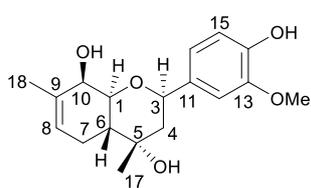
*Взаимодействие эпоксида (-)-265 с 3-гидрокси-4-метоксибензальдегидом 316 в присутствии глины K10*

Взаимодействие эпоксида (-)-**265** (0.400 г) и альдегида **316** (0.360 г) в хлористом метиле в присутствии глины K10 (1.52 г) в течение 1 часа привело к реакционной смеси, из которой методом колоночной хроматографии были выделены гидроксикетон (-)-**266** (0.048 г, 12%), альдегид **267** (0.052 г, 13%) и продукт (-)-**378a,b** ((S):(R) = 3:1, 0.114 г, 15%). Спектральные характеристики (-)-**266** и **267** совпали с указанными в литературе [41, 60]. Спектральные характеристики продукта (-)-**378a,b** совпали с описанными для **378a,b**.

Взаимодействие эпоксида (-)-**381** с 4-гидрокси-3-метоксибензальдегидом **160** в присутствии глины K10

Взаимодействие эпоксида (-)-**381** (0.400 г) и альдегида **160** (0.360 г) в хлористом метиле в присутствии глины K10 (1.52 г) в течение 1 часа привело к реакционной смеси, из которой методом колоночной хроматографии были выделены гидроксикетон (-)-**266** (0.05 г, 12%) и продукт (-)-**386a** (0.114 г, 15%). Спектральные характеристики (-)-**266** совпали с указанными в литературе [41].

(2R,4S,4aR,8R,8aS)-2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-4,7-диметил-3,4,4a,5,8,8a-гексагидро-2H-хромен-4,8-диол (-)-**386a**. <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д., J/Гц): 1.31 (с, Me-17);

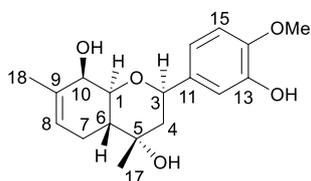


1.79 (δδκ,  $J(4a,4e) = 12.8$ ,  $J(4a,3a) = 11.7$ ,  $J(4a,17) = 0.7$ , H<sub>a</sub>-4); 1.81 (м, все  $J \leq 2.5$ , Me-18); 1.82-1.91 (м, H<sub>a</sub>-7); 1.92 (δδ,  $J(4e,4a) = 12.8$ ,  $J(4e,3a) = 2.1$ , H<sub>e</sub>-4); 1.99 (δδδ,  $J(6a,1a) = 11.4$ ,  $J(6a,7a) = 11.2$ ,  $J(6a,7e) = 5.0$ , H<sub>a</sub>-6); 2.33 (δδδκ,  $J(7e,7a) = 17.4$ ,  $J(7e,8) = 5.3$ ,  $J(7e,6a) = 5.0$ ,  $J(7e,18) = 1.4$ , H<sub>e</sub>-7); 3.47 (δδ,  $J(1a,6a) = 11.4$ ,  $J(1a,10e) = 4.0$ , H<sub>a</sub>-1); 3.86 (с, OMe); 4.05 (δ,  $J(10e,1a) = 4.0$ , H<sub>e</sub>-10); 4.49 (δδ,  $J(3a,4a) = 11.7$ ,  $J(3a,4e) = 2.1$ , H<sub>a</sub>-3); 5.59 (δм,  $J(8,7e) = 5.3$ , H-8); 5.69 (ш.с, OH-14); 6.82 (δδ,  $J(16,15) = 8.1$ ,  $J(16,12) = 1.8$ , H-16); 6.85 (δ,  $J(12,16) = 1.8$ , H-12); 6.86 (δ,  $J(15,16) = 8.1$ , H-15). <sup>13</sup>C-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, δ, м.д.): 76.99 (δ, C-1); 76.44 (δ, C-3); 49.80 (т, C-4); 70.51 (с, C-5); 40.62 (δ, C-6); 23.95 (т, C-7); 124.41 (д, C-8); 132.58 (с, C-9); 69.12 (д, C-10); 133.58 (с, C-11); 108.78 (δ, C-12); 145.36, 146.50 (2 с, C-13, C-14); 114.27 (δ, C-15); 119.08 (δ, C-16); 21.30 (κ, C-17); 20.97 (κ, C-18); 55.86 (κ, OMe).  
Найдено: 320.1615 ( $M^+$ , C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup>; вычислено: 320.1618).

Взаимодействие эпоксида (-)-**381** с 3-гидрокси-4-метоксибензальдегидом **316** в присутствии глины K10

Взаимодействие эпоксида (-)-**381** (0.400 г) и альдегида **316** (0.360 г) в хлористом метиле в присутствии глины K10 (1.52 г) в течение 1 часа привело к реакционной смеси, из которой методом колоночной хроматографии были выделены гидроксикетон (-)-**266** (0.048 г, 12%) и продукт (-)-**387a** (0.061 г, 8%). Спектральные характеристики (-)-**266** совпали с указанными в литературе [41].

(2R,4S,4aR,8R,8aS)-2-(3-гидрокси-4-метоксифенил)-4,7-диметил-3,4,4a,5,8,8a-гексагидро-2H-хромен-4,8-диол (-)-**387a**. <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD, δ, м.д., J/Гц): 1.21 (с,



Me-17); 1.72 (м, все  $J \leq 2.5$ , Me-18); 1.73 (δδ,  $J(4a,4e) = 12.8$ ,  $J(4a,3a) = 11.6$ , H<sub>a</sub>-4); 1.81 (δδ,  $J(4e,4a) = 12.8$ ,  $J(4e,3a) = 2.2$ , H<sub>e</sub>-4); 1.75-1.85 (м, H<sub>a</sub>-7); 1.87 (δδδ,  $J(6a,1a) = 11.2$ ,  $J(6a,7a) = 10.8$ ,

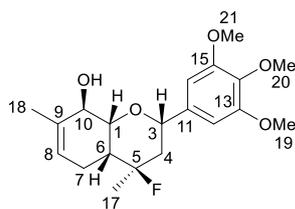
$J(6a,7e) = 4.5$ ,  $H_a-6$ ); 2.26 ( $\delta\delta\delta\kappa$ ,  $J(7e,7a) = 17.2$ ,  $J(7e,8) = 5.2$ ,  $J(7e,6a) = 4.5$ ,  $J(7e,18) = 1.3$ ,  $H_e-7$ ); 3.39 ( $\delta\delta$ ,  $J(1a,6a) = 11.2$ ,  $J(1a,10e) = 3.9$ ,  $H_a-1$ ); 3.78 ( $c$ , OMe); 3.94 ( $\delta$ ,  $J(10e,1a) = 3.9$ ,  $H_e-10$ ); 4.38 ( $\delta\delta$ ,  $J(3a,4a) = 11.6$ ,  $J(3a,4e) = 2.2$ ,  $H_a-3$ ); 5.53 ( $\delta\delta\kappa$ ,  $J(8,7e) = 5.2$ ,  $J(8,7a) = 2.5$ ,  $J(8,18) = 1.5$ ,  $H-8$ ); 6.72 ( $\delta\delta$ ,  $J(16,15) = 8.2$ ,  $J(16,12) = 1.8$ ,  $H-16$ ); 6.74 ( $\delta$ ,  $J(15,16) = 8.2$ ,  $H-15$ ); 6.85 ( $\delta$ ,  $J(12,16) = 1.8$ ,  $H-12$ ).  $^{13}C$ -ЯМР ( $CDCl_3+CD_3OD$ ,  $\delta$ , м.д.): 76.82 ( $\delta$ , C-1); 76.09 ( $\delta$ , C-3); 49.23 ( $m$ , C-4); 69.95 ( $c$ , C-5); 40.08 ( $\delta$ , C-6); 23.86 ( $m$ , C-7); 124.76 ( $\delta$ , C-8); 132.04 ( $c$ , C-9); 69.03 ( $\delta$ , C-10); 134.68 ( $c$ , C-11); 112.62 ( $\delta$ , C-12); 145.65, 146.55 (2  $c$ , C-13, C-14); 110.73 ( $\delta$ , C-15); 117.49 ( $\delta$ , C-16); 20.73 ( $\kappa$ , C-17); 20.70 ( $\kappa$ , C-18); 55.73 ( $\kappa$ , OMe). Найдено: 320.1622 ( $M^+$ ,  $C_{18}H_{24}O_5^+$ ; вычислено: 320.1618).

### Получение фторсодержащих гексагидро-2H-хроменов на основе пара-мента-6,8-диен-2,3-диола **225** и ароматических альдегидов

*Общая методика:* Диол **225** (0.400 г, 2.4 ммоль) и альдегид (2.9 ммоль) растворяют в  $CH_2Cl_2$  (5 мл) и охлаждают до 2 °С (показания термостата). Затем к раствору  $BF_3 \cdot Et_2O$  (0.511 г, 3.6 ммоль) в  $CH_2Cl_2$  (5 мл) добавляют по каплям дозатором воду (320 мкл, 17.8 ммоль) и тщательно перемешивают. Полученный белый мутный раствор  $BF_3 \cdot Et_2O$  по каплям добавляют к смеси альдегида и диола **225**, реакционную смесь перемешивают в течение 8 часов при 2 °С (по показаниям термостата). Затем к реакционной смеси добавляют 10% раствор  $NaHCO_3$  до прекращения вспенивания, органическую фазу отделяют от водной, водную фазу экстрагируют  $CH_2Cl_2$  (2x15 мл). Объединенные органические слои сушат над  $Na_2SO_4$ , фильтруют и упаривают растворитель. Полученную реакционную массу делят методом колоночной хроматографии.

*Взаимодействие диола **225** с 3,4,5-триметоксибензальдегидом **318**.* Взаимодействие диола **225** и альдегида **318** приводит к образованию продуктов **332a,b** ((*R*):(*S*) = 2:3, 7%) и **334a,b** ((*R*):(*S*) = 4:1, 69%).

(2*S*,4*R*,4*aR*,8*R*,8*aR*)-4-фтор-4,7-диметил-2-(3,4,5-триметоксифенил)-3,4,4*a*,5,8,8*a*-гексагидро-2H-хромен-8-ол **334a**:  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ):  $\delta = 1.36$  ( $\delta$ ,  $^3J(17, F) = 22.4$  Гц, Me-17);

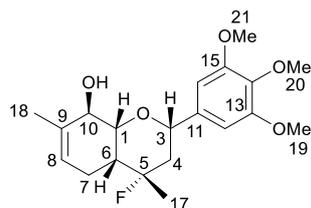


1.78 ( $\delta\delta\delta$ ,  $^3J(4a,F) = 39.4$  Гц,  $J(4a,4e) = 14.7$  Гц,  $J(4a,3a) = 11.7$  Гц,  $H_a-4$ ); 1.81 ( $m$ , все  $J \leq 2.5$  Гц, Me-18); 1.90 ( $\delta\delta\delta\delta$ ,  $J(4e,4a) = 14.7$  Гц,  $^3J(4e,F) = 11.3$  Гц,  $J(4e, 3a) = 3.0$  Гц,  $J(4e,6a) = 1.1$  Гц,  $H_e-4$ ); 1.93-2.03 ( $m$ ,  $H_a-6$ , 2H-7); 3.78 ( $c$ , OMe-20); 3.82 ( $c$ , OMe-19, OMe-21); 3.94 ( $m.c.$ ,  $H_e-10$ ); 4.14 ( $m$ , все  $J \leq 3.0$  Гц,  $H_e-1$ ); 4.67 ( $\delta\delta$ ,  $J(3a,4a) = 11.7$  Гц,  $J(3a,4e) = 3.0$  Гц,  $H_a-3$ ); 5.55-5.59 ( $m$ , H-8); 6.51 ( $c$ , H-12, H-16).  $^{13}C$  ЯМР ( $CDCl_3$ )  $\delta$

11.7 Гц,  $J(3a,4e) = 3.0$  Гц,  $H_a-3$ ); 5.55-5.59 ( $m$ , H-8); 6.51 ( $c$ , H-12, H-16).  $^{13}C$  ЯМР ( $CDCl_3$ )  $\delta$

= 20.75 (C-18); 24.04 ( $\delta$ ,  $^3J(\text{C-F}) = 9.7$  Гц, C-7); 24.77 ( $\delta$ ,  $^2J(\text{C-F}) = 24.3$  Гц, C-17); 36.08 ( $\delta$ ,  $^2J(\text{C-F}) = 20.8$  Гц, C-6); 40.13 ( $\delta$ ,  $^2J(\text{C-F}) = 21.7$  Гц, C-4); 56.04 (C-19, C-21); 60.61 (C-20); 70.08 (C-10); 75.51 (C-1); 75.96 (C-3); 95.15 ( $\delta$ ,  $^1J(\text{C-F}) = 168.5$  Гц, C-5); 103.09 (C-12, C-16); 123.12 (C-8); 132.16 (C-9); 137.41, 137.46 (C-11, C-14); 153.17 (C-13, C-15). Найдено: 366.1833 ( $M^+$  (C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>O<sub>5</sub>F)<sup>+</sup>); вычислено: 366.1837).

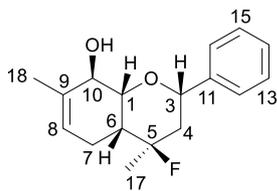
(2S,4S,4aR,8R,8aR)-4-фтор-4,7-диметил-2-(3,4,5-триметоксифенил)-3,4,4a,5,8,8a-гексагидро-2H-хромен-8-ол **334b**.  $^1\text{H}$  ЯМР (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.61$  ( $\delta$ ,  $^3J(17, \text{F}) = 23.5$  Гц, Me-17);



1.78 (*m*, все  $J \leq 2.5$  Гц, Me-18); 1.79-1.83 (*m*, H<sub>e</sub>-4); 2.04 (*ш.дд*,  $J(6a,7a) = 10.7$  Гц,  $J(6a,7e) = 6.6$  Гц, H<sub>a</sub>-6); 2.07-2.21 (*m*, H<sub>a</sub>-4, 2H-7); 3.68 (*m*, все  $J \leq 3.0$  Гц, H<sub>e</sub>-1); 3.75 (*s*, OMe-20); 3.80 (*c*, OMe-19, OMe-21); 3.87 (*ш.с*, H<sub>e</sub>-10); 4.27 (*дд*,  $J(3a,4a) = 12.1$  Гц,  $J(3a,4e) = 2.6$  Гц, H<sub>a</sub>-3); 5.59-5.63 (*m*, H-8); 6.49 (*c*, H-12, H-16).  $^{13}\text{C}$  ЯМР

(CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 20.53$  (C-18); 22.39 ( $\delta$ ,  $^3J(\text{C-F}) = 6.2$  Гц, C-7); 24.68 ( $\delta$ ,  $^2J(\text{C-F}) = 24.8$  Гц, C-17); 37.65 ( $\delta$ ,  $^2J(\text{C-F}) = 18.7$  Гц, C-6); 40.41 ( $\delta$ ,  $^2J(\text{C-F}) = 20.6$  Гц, C-4); 55.97 (C-19, C-21); 60.55 (C-20); 69.74 (C-10); 77.73 ( $\delta$ ,  $^3J(\text{C-F}) = 11.5$  Гц, C-3); 78.05 ( $\delta$ ,  $^3J(\text{C-F}) = 7.5$  Гц, C-1); 95.09 ( $\delta$ ,  $^1J(\text{C-F}) = 176.1$  Гц, C-5); 103.24 (C-12, C-16); 123.97 (C-8); 131.24 (C-9); 137.34, 137.56 (C-11, C-14); 153.06 (C-13, C-15).

Взаимодействие диола **225** с бензальдегидом **36**. Взаимодействие диола **225** и альдегида **36** приводит к образованию продуктов **338a,b** ((*R*):(*S*) = 1:3, 24%) и **388a,b** ((*R*):(*S*) = 7:1, 55%).

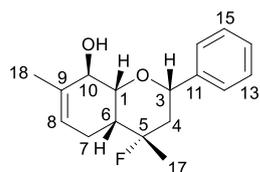


(2S,4R,4aR,8R,8aR)-4-фтор-4,7-диметил-2-фенил-

3,4,4a,5,8,8a-гексагидро-2H-хромен-8-ол **338a**.  $^1\text{H}$  ЯМР (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.36$  ( $\delta$ ,  $^3J(17, \text{F}) = 22.3$  Гц, Me-17); 1.80 (*ддд*,  $^3J(4a, \text{F}) = 40.1$  Гц,

$J(4a,4e) = 14.7$  Гц,  $J(4a, 3a) = 11.6$  Гц, H<sub>a</sub>-4); 1.84 (*m*, все  $J \leq 3.0$  Гц, Me-18); 1.92 (*дддд*,  $J(4e, 4a) = 14.7$  Гц,  $^3J(4e, \text{F}) = 10.6$  Гц,  $J(4e,3a) = 3.0$  Гц,  $J(4e,6a) = 1.2$  Гц, H<sub>e</sub>-4); 1.94-2.07 (*m*, H<sub>a</sub>-6, 2H-7); 3.95 (*ш.с*, H<sub>e</sub>-10); 4.16 (*m*, все  $J \leq 3.0$  Гц, H<sub>e</sub>-1); 4.76 (*дд*,  $J(3a,4a) = 11.6$  Гц,  $J(3a,4e) = 3.0$  Гц, H<sub>a</sub>-3); 5.57-5.61 (*m*, H-8); 7.22-7.33 (*m*, 5H, Ph-H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 20.79$  (C-18); 24.06 ( $\delta$ ,  $^3J(\text{C-F}) = 9.3$  Гц, C-7); 24.76 ( $\delta$ ,  $^2J(\text{C-F}) = 24.3$  Гц, C-17); 36.05 ( $\delta$ ,  $^2J(\text{C-F}) = 20.8$  Гц, C-6); 40.38 ( $\delta$ ,  $^2J(\text{C-F}) = 21.7$  Гц, C-4); 70.08 (C(10)); 75.27 ( $\delta$ ,  $^3J(\text{C-F}) = 1.3$  Гц, C-1); 75.66 (C-3); 95.09 ( $\delta$ ,  $^1J(\text{C-F}) = 169.0$  Гц, C-5); 123.14 (C-8); 125.67 (C-12, C-16); 127.43 (C-14); 128.27 (C-13, C-15); 132.19 (C-9); 141.95 (C-11). Найдено: 276.1523 ( $M^+$  (C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>O<sub>2</sub>F)<sup>+</sup>); вычислено: 276.1520).

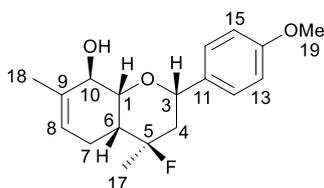
(2S,4S,4aR,8R,8aR)-4-фтор-4,7-диметил-2-фенил-3,4,4a,5,8,8a-гексагидро-2H-



хромен-8-ол.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.65$  ( $\delta\delta$ ,  $^3J(17, \text{F}) = 23.5$  Гц,  $J(17, 4a) = 0.8$  Гц, Me-17); 1.82 (м, все  $J \leq 2.5$  Гц, Me-18); 1.86 (*ш.дд*,  $J(4e, 4a) = 13.3$  Гц,  $J(4e, 3a) = 2.7$  Гц, H<sub>e</sub>-4); 2.07 (*ш.дд*,  $J(6a, 7a) = 10.7$  Гц,  $J(6a, 7e) = 6.5$  Гц, H<sub>a</sub>-6); 2.15 ( $\delta\delta\delta$ ,  $^3J(4a, \text{F}) = 14.1$  Гц,  $J(4a, 4e) = 13.3$  Гц,  $J(4a, 3a) = 12.1$  Гц,  $J(4a, 17) = 0.8$  Гц, H<sub>a</sub>-4); 2.16-2.29 (м, 2H-7); 3.73 ( $\delta\delta\delta$ ,  $J(1e, 10e) = 2.3$  Гц,  $J(1e, 6a) = ^4J(1e, \text{F}) = 2.1$  Гц, H<sub>e</sub>-1); 3.93 (м, все  $J \leq 3.0$  Гц, H<sub>e</sub>-10); 4.38 ( $\delta\delta$ ,  $J(3a, 4a) = 12.1$  Гц,  $J(3a, 4e) = 2.7$  Гц, H<sub>a</sub>-3); 5.64-5.67 (м, H-8); 7.24-7.34 (м, 5H, Ph-H).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 20.68$  (C-18); 22.54 ( $\delta$ ,  $^3J(\text{C-F}) = 6.3$  Гц, C-7); 24.80 ( $\delta$ ,  $^2J(\text{C-F}) = 26.0$  Гц, C-17); 37.74 ( $\delta$ ,  $^2J(\text{C-F}) = 18.6$  Гц, C-6); 40.90 ( $\delta$ ,  $^2J(\text{C-F}) = 20.8$  Гц, C-4); 70.20 ( $\delta$ ,  $^4J(\text{C-F}) = 2.3$  Гц, C-10); 77.6 ( $\delta$ ,  $^3J(\text{C-F}) = 11.6$  Гц, C-3); 77.8 ( $\delta$ ,  $^3J(\text{C-F}) = 7.6$  Гц, C-1); 95.14 ( $\delta$ ,  $^1J(\text{C-F}) = 176.6$  Гц, C-5); 124.41 (C-8); 125.79 (C-12, C-16); 127.73 (C-14); 128.36 (C-13, C-15); 131.29 (C-9); 141.26 (C-11).

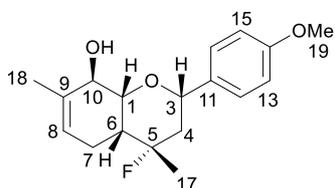
Взаимодействие диола **225** с 4-метоксибензальдегидом **69**. Взаимодействие диола **225** и альдегида **69** приводит к образованию продуктов **346a,b** ((*R*):(*S*) = 1:4, 24%) и **389a,b** ((*R*):(*S*) = 4:1, 34%).

(2*S*,4*R*,4*aR*,8*R*,8*aR*)-4-фтор-2-(4-метоксифенил)-4,7-диметил-3,4,4*a*,5,8,8*a*-



гексагидро-2H-хромен-8-ол **389a**.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.35$  ( $\delta$ ,  $^3J(17, \text{F}) = 22.4$  Гц, Me-17); 1.80 ( $\delta\delta\delta$ ,  $^3J(4a, \text{F}) = 39.4$  Гц,  $J(4a, 4e) = 14.7$  Гц,  $J(4a, 3a) = 11.5$  Гц, H<sub>a</sub>-4); 1.82 (м, все  $J \leq 3.0$  Гц, Me-18); 1.84-1.91 (м, H<sub>e</sub>-4); 1.91-2.06 (м, H<sub>a</sub>-6, 2H-7); 3.76 (с, OMe-19); 3.93 (*ш.с*, H<sub>e</sub>-10); 4.14 (м, все  $J \leq 3.0$  Гц, H<sub>e</sub>-1); 4.70 ( $\delta\delta$ ,  $J(3a, 4a) = 11.5$  Гц,  $J(3a, 4e) = 3.2$  Гц, H<sub>a</sub>-3); 5.55-5.59 (м, H-8); 6.84 ( $\delta$ ,  $J(13, 12) = J(15, 16) = 8.8$  Гц, H-13, H-15); 7.23 ( $\delta$ ,  $J(12, 13) = J(16, 15) = 8.8$  Гц, H-12, H-16).  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 20.79$  (C-18); 24.09 ( $\delta$ ,  $^3J(\text{C-F}) = 9.3$  Гц, C-7); 24.79 ( $\delta$ ,  $^2J(\text{C-F}) = 24.8$  Гц, C-17); 36.08 ( $\delta$ ,  $^2J(\text{C-F}) = 20.8$  Гц, C-6); 40.23 ( $\delta$ ,  $^2J(\text{C-F}) = 21.2$  Гц, C-4); 55.17 (C-19); 70.16 (C-10); 75.34 ( $\delta$ ,  $^3J(\text{C-F}) = 1.3$  Гц, C-1); 75.36 (C-3); 95.15 ( $\delta$ ,  $^1J(\text{C-F}) = 168.5$  Гц, C-5); 113.74 (C-13, C-15); 123.20 (C-8); 127.08 (C-12, C-16); 132.21 (C-9); 134.10 (C-11); 159.01 (C-14). Найдено: 306.1623 ( $M^+$  ( $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{F}$ ) $^+$ ); вычислено: 306.1626).

(2*S*,4*S*,4*aR*,8*R*,8*aR*)-4-фтор-2-(4-метоксифенил)-4,7-диметил-3,4,4*a*,5,8,8*a*-



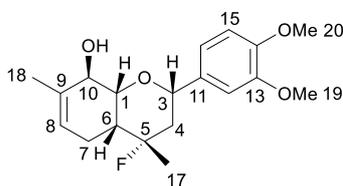
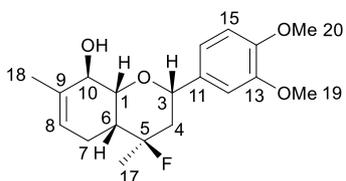
гексагидро-2H-хромен-8-ол **389b**.  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.63$  ( $\delta\delta$ ,  $^3J(17, \text{F}) = 23.5$  Гц,  $J(17, 4a) = 0.7$  Гц, Me-17); 1.80 (м, все  $J \leq 2.5$  Гц, Me-18); 1.82 (*ш.дд*,  $J(4e, 4a) = 13.3$  Гц,  $J(4e, 3a) = 2.7$  Гц, H<sub>e</sub>-4); 2.05 (*ш.дд*,  $J(6a, 7a) = 10.8$  Гц,  $J(6a, 7e) = 6.5$  Гц, H<sub>a</sub>-6); 2.16 ( $\delta\delta\delta$ ,  $^3J(4a, \text{F}) = 14.1$  Гц,  $J(4a, 4e) = 13.3$  Гц,  $J(4a, 3a) = 12.0$  Гц, H<sub>a</sub>-4); 2.17-2.27 (м, 2H-7);

3.71 ( $J(1e,10e) = 2.4$  Гц,  $J(1e,6a) = {}^4J(1e,F) = 2.1$  Гц,  $H_e-1$ ); 3.76 (с, OMe-19); 3.90 (м, все  $J \leq 3.0$  Гц,  $H_e-10$ ); 4.32 ( $\delta\delta$ ,  $J(3a,4a) = 12.0$  Гц,  $J(3a,4e) = 2.7$  Гц,  $H_a-3$ ); 5.62-5.66 (м, H-8); 6.84 ( $\delta$ ,  $J(13,12) = J(15,16) = 8.8$  Гц, H-13, H-15); 7.23 ( $\delta$ ,  $J(12,13) = J(16,15) = 8.8$  Гц, H-12, H-16).  $^{13}C$  ЯМР ( $CDCl_3$ )  $\delta = 20.65$  (C-18); 22.50 ( $\delta$ ,  ${}^3J(C-F) = 6.2$  Гц, C-7); 24.77 ( $\delta$ ,  ${}^2J(C-F) = 25.7$  Гц, C-17); 37.71 ( $\delta$ ,  ${}^2J(C-F) = 19.0$  Гц, C-6); 40.70 ( $\delta$ ,  ${}^2J(C-F) = 20.4$  Гц, C-4); 55.15 (C-19); 70.12 ( $\delta$ ,  ${}^4J(C-F) = 2.2$  Гц, C-10); 77.26 ( $\delta$ ,  ${}^3J(C-F) = 11.5$  Гц, C-3); 77.83 ( $\delta$ ,  ${}^3J(C-F) = 7.5$  Гц, C-1); 95.18 ( $\delta$ ,  ${}^1J(C-F) = 176.0$  Гц, C-5); 113.74 (C-13, C-15); 124.35 (C-8); 127.16 (C-12, C-16); 131.25 (C-9); 133.41 (C-11); 159.15 (C-14).

*Взаимодействие диола 225 с 3,4-диметоксибензальдегидом 335.* Взаимодействие диола **225** и альдегида **335** приводит к образованию продуктов **339a,b** ((R):(S) = 1:5, 20%) и **390a,b** ((R):(S) = 3:1, 35%).

(2S,4R,4aR,8R,8aR)-2-(3,4-диметоксифенил)-4-фтор-4,7-диметил-3,4,4a,5,8,8a-гексагидро-2H-хромен-8-ол **390a**.  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ):  $\delta = 1.35$  ( $\delta$ ,  ${}^3J(17, F) = 22.4$  Гц, Me-17); 1.81 ( $\delta\delta\delta$ ,  ${}^3J(4a, F) = 39.2$  Гц,  $J(4a,4e) = 14.6$  Гц,  $J(4a, 3a) = 11.3$  Гц,  $H_a-4$ ); 1.81 (м, все  $J \leq 2.5$  Гц, Me-18); 1.89 ( $\delta\delta\delta\delta$ ,  $J(4e, 4a) = 14.6$  Гц,  ${}^3J(4e, F) = 11.2$  Гц,  $J(4e,3a) = 3.2$  Гц,  $J(4e,6a) = 1.0$  Гц,  $H_e-4$ ); 1.91-2.06 (м,  $H_a-6-$ , 2H-7); 3.82 (с, OMe-20); 3.85 (с, OMe-19); 3.93 (ш.с,  $H_e-10$ ); 4.14 (м, все  $J < 3.0$  Гц,  $H_e-1$ ); 4.68 ( $\delta\delta$ ,  $J(3a,4a) = 11.3$  Гц,  $J(3a,4e) = 3.2$  Гц,  $H_a-3$ ); 5.55-5.60 (м, H-8); 6.80 ( $\delta$ ,  $J(15,16) = 8.2$  Гц, H-15); 6.82 ( $\delta$ ,  $J(12,16) = 2.0$  Гц, H-12); 6.85 ( $\delta\delta$ ,  $J(16,15) = 8.2$  Гц,  $J(16,12) = 2.0$  Гц, H-16).  $^{13}C$  ЯМР ( $CDCl_3$ )  $\delta = 20.76$  (C-18); 24.07 ( $\delta$ ,  ${}^3J(C-F) = 9.7$  Гц, C-7); 24.79 ( $\delta$ ,  ${}^2J(C-F) = 24.8$  Гц, C-17); 36.10 ( $\delta$ ,  ${}^2J(C-F) = 20.8$  Гц, C-6); 40.11 ( $\delta$ ,  ${}^2J(C-F) = 21.2$  Гц, C-4); 55.78 (C-19); 55.83 (C-20); 70.12 (C-10); 75.44 ( $\delta$ ,  ${}^3J(C-F) = 1.2$  Гц, C-1); 75.58 (C-3); 95.18 ( $\delta$ ,  ${}^1J(C-F) = 169.0$  Гц, C-5); 109.54 (C-12); 111.13 (C-15); 118.06 (C-16); 123.13 (C-8); 132.20 (C-9); 134.47 (C-11); 148.48 (C-14); 148.85 (C-13). Найдено: 336.1728 ( $M^+$  ( $C_{19}H_{25}O_4F$ ) $^+$ ); вычислено: 336.1731).

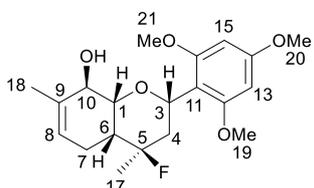
(2S,4S,4aR,8R,8aR)-2-(3,4-диметоксифенил)-4-фтор-4,7-диметил-3,4,4a,5,8,8a-гексагидро-2H-хромен-8-ол **390b**.  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ):  $\delta = 1.63$  ( $\delta\delta$ ,  ${}^3J(17, F) = 23.5$  Гц,  $J(17, 4a) = 0.7$  Гц, Me-17); 1.79 (м, все  $J \leq 2.5$  Гц, Me-18); 1.83 (ш. $\delta\delta$ ,  $J(4e, 4a) = 13.3$  Гц,  $J(4e,3a) = 2.6$  Гц,  $H_e-4$ ); 2.04 (ш. $\delta\delta$ ,  $J(6a, 7a) = 10.6$  Гц,  $J(6a,7e) = 6.5$ , 1 H,  $H_a-6$ ); 2.17 ( $\delta\delta\delta$ ,  ${}^3J(4a, F) = 14.0$  Гц,  $J(4a,4e) = 13.3$  Гц,  $J(4a,3a) = 12.1$  Гц,  $H_a-4$ ); 2.16-2.26 (м, 2H-7); 3.70 (м, все  $J \leq 3.0$  Гц,  $H_e-1$ ); 3.82 (с, OMe-20); 3.85 (с, OMe-19); 3.89 (ш.с,  $H_e-10$ ); 4.31 ( $\delta\delta$ ,  $J(3a,4a) = 12.1$  Гц,



$J(3a,4e) = 2.6$  Гц,  $H_a-3$ ); 5.60-5.65 ( $m$ ,  $H-8$ ); 6.80 ( $\delta$ ,  $J(15,16) = 8.2$  Гц,  $H-15$ ); 6.81 ( $\delta$ ,  $J(12,16) = 2.0$  Гц,  $H-12$ ); 6.85 ( $\delta\delta$ ,  $J(16,15) = 8.2$  Гц,  $J(16,12) = 2.0$  Гц,  $H-16$ ).  $^{13}C$  ЯМР ( $CDCl_3$ )  $\delta = 20.60$  (C-18); 22.46 ( $\delta$ ,  $^3J(C-F) = 6.2$  Гц, C-7); 24.76 ( $\delta$ ,  $^2J(C-F) = 26.0$  Гц, C-17); 37.71 ( $\delta$ ,  $^2J(C-F) = 19.0$  Гц, C-6); 40.47 ( $\delta$ ,  $^2J(C-F) = 20.3$  Гц, C-4); 55.76, 55.79 (C-19, C-20); 70.05 ( $\delta$ ,  $^4J(C-F) = 1.8$  Гц, C-10); 77.43 ( $\delta$ ,  $^3J(C-F) = 11.5$  Гц, C-3); 77.91 ( $\delta$ ,  $^3J(C-F) = 7.5$  Гц, C-1); 95.13 ( $\delta$ ,  $^1J(C-F) = 176.0$  Гц, C-5); 109.57 (C-12); 111.06 (C-15); 118.25 (C-16); 124.26 (C-8); 131.22 (C-9); 133.71 (C-11); 148.65 (C-14); 148.84 (C-13).

*Взаимодействие диола 225 с 2,4,6-триметоксибензальдегидом 337.* Взаимодействие диола **225** и альдегида **337** приводит к образованию продуктов **342a,b** ((*R*):(*S*) = 1:1, 35%) и **391a,b** ((*R*):(*S*) = 10:1, 42%). Для продукта **392a,b** соотношение основного и минорного эпимеров составило **391a/391b** 10:1, поэтому в данных условиях нам удалось описать только основной изомер **391a**.

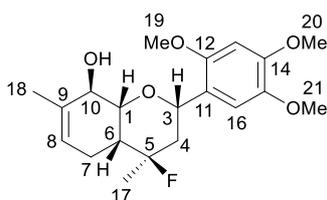
(2*S*,4*R*,4*aR*,8*R*,8*aR*)-4-фтор-4,7-диметил-2-(2,4,6-триметоксифенил)-3,4,4*a*,5,8,8*a*-гексагидро-2*H*-хромен-8-ол **391a**.  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ):  $\delta = 1.34$  ( $\delta$ ,  $^3J(17, F) = 22.2$  Гц, Me-17); 1.54 ( $\delta\delta\delta\delta$ ,  $J(4e,4a) = 14.6$  Гц,  $^3J(4e,F) = 11.5$  Гц,  $J(4e, 3a) = 3.2$  Гц,  $J(4e,6a) = 1.3$  Гц,  $H_e-4$ ); 1.77 ( $m$ , все  $J \leq 2.5$  Гц, Me-18); 1.87-2.00 ( $m$ ,  $H_a-6$ ,  $H_e-7$ ); 2.14-2.23 ( $m$ ,  $H_a-7$ ); 2.60 ( $\delta\delta\delta$ ,  $^3J(4a,F) = 42.0$  Гц,  $J(4a,4e) = 14.6$  Гц,  $J(4a,3a) = 12.1$  Гц,  $H_a-4$ ); 3.73 ( $c$ , OMe-19, OMe-21); 3.75 ( $c$ , OMe-20); 3.90 ( $m.c.$ ,  $H_e-10$ ); 4.09 ( $m$ , все  $J \leq 3.0$  Гц,  $H_e-1$ ); 5.31 ( $\delta\delta$ ,  $J(3a,4a) = 12.1$  Гц,  $J(3a,4e) = 3.2$  Гц,  $H_a-3$ ); 5.56-5.60 ( $m$ ,  $H-8$ ); 6.09 ( $c$ ,  $H-13$ ,  $H-15$ ).  $^{13}C$  ЯМР ( $CDCl_3$ )  $\delta = 20.71$  (C-18); 24.00 ( $\delta$ ,  $^3J(C-F) = 9.3$  Гц, C-7); 25.06 ( $\delta$ ,  $^2J(C-F) = 24.8$  Гц, C-17); 35.52 ( $\delta$ ,  $^2J(C-F) = 20.8$  Гц, C-4); 36.62 ( $\delta$ ,  $^2J(C-F) = 20.8$  Гц, C-6); 55.16 (C-20); 56.10 (C-19, C-21); 67.65 (C-3); 70.34 (C-10); 75.20 ( $\delta$ ,  $^3J(C-F) = 1.8$  Гц, C-1); 91.97 (C-13, C-15); 95.84 ( $\delta$ ,  $^1J(C-F) = 167.6$  Гц, C-5); 110.45 (C-11); 123.66 (C-8); 132.02 (C-9); 159.74 (C-14); 160.78 (C-12, C-16). Найдено: 366.1836 ( $M^+$  ( $C_{20}H_{27}O_5F$ ) $^+$ ); вычислено: 366.1837).



*Взаимодействие диола 225 с 2,4,5-триметоксибензальдегидом 324.* Взаимодействие диола **225** и альдегида **324** приводит к образованию продуктов **341a,b** ((*R*):(*S*) = 1:3, 8%), **392a,b** ((*R*):(*S*) = 7:1, 20%) и **349** (14%). Продукт **392a,b** был выделен в небольшом количестве, при этом соотношение основного и минорного эпимеров составило **392a/392b** 7:1 поэтому в данных условиях нам удалось описать только основной изомер **392a**.

(2*S*,4*R*,4*aR*,8*R*,8*aR*)-4-фтор-4,7-диметил-2-(2,4,5-триметоксифенил)-3,4,4*a*,5,8,8*a*-

гексагидро-2*H*-хромен-8-ол **392a**.  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ):  $\delta = 1.34$  ( $\delta$ ,



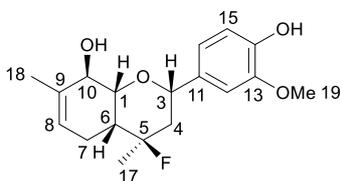
$^3J(17, F) = 22.3$  Гц, Ме-17); 1.72 ( $\delta\delta\delta$ ,  $J(4a, F) = 40.7$  Гц,  $J(4a, 4e) = 14.7$  Гц,  $J(4a, 3a) = 11.6$  Гц,  $H_a-4$ ); 1.83 (*м*, все  $J \leq 2.5$  Гц, Ме-18); 1.92 ( $\delta\delta\delta$ ,  $J(4e, 4a) = 14.7$  Гц,  $J(4e, F) = 10.8$  Гц,  $J(4e, 3a) = 2.8$  Гц,  $H_e-4$ ); 1.93-2.05 (*м*, H-6, 2H-7); 3.78 (*с*, ОМе-19); 3.80 (*с*, ОМе-21); 3.84 (*с*, ОМе-20); 3.93 (*ш.с.*,  $H_e-10$ ); 4.16 (*м*, все  $J \leq 3.0$  Гц,  $H_e-1$ ); 5.05 ( $\delta\delta$ ,  $J(3a, 4a) = 11.6$  Гц,  $J(3a, 4e) = 2.8$  Гц,  $H_a-3$ ); 5.57-5.61 (*м*, H-8); 6.48 (*с*, H-13); 6.88 (*с*, H-16).  $^{13}C$  ЯМР ( $CDCl_3$ )  $\delta = 20.81$  (C-18); 24.13 ( $\delta$ ,  $^3J(C-F) = 9.3$  Гц, C-7); 24.81 ( $\delta$ ,  $^2J(C-F) = 24.3$  Гц, C-17); 36.25 ( $\delta$ ,  $^2J(C-F) = 20.8$  Гц, C-6); 38.89 ( $\delta$ ,  $^2J(C-F) = 21.7$  Гц, C-4); 56.09, 56.49, 56.88 (C-19, C-20, C-21); 70.24 (C-10); 70.27 (C-3); 75.35 ( $\delta$ ,  $^3J(C-F) = 1.3$  Гц, C-1); 95.28 ( $\delta$ ,  $^1J(C-F) = 168.5$  Гц, C-5); 97.83 (C-13); 111.33 (C-16); 122.23 (C-11); 123.23 (C-8); 132.23 (C-9); 143.30 (C-15); 149.08 (C-14); 150.50 (C-12). Найдено: 366.1842 ( $M^+$  ( $C_{20}H_{27}O_5F$ ) $^+$ ); вычислено: 366.1837).

*Взаимодействие диола 225 с 4-гидрокси-3-метоксибензальдегид 160.*

Взаимодействие диола **225** и альдегида **160** приводит к образованию продуктов **376a,b** ((*R*):(*S*) = 1:3, 35%), **393a,b** ((*R*):(*S*) = 3:1, 60%).

*(2S,4R,4aR,8R,8aR)-4-фтор-2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-4,7-диметил-*

*3,4,4a,5,8,8a-гексагидро-2H-хромен-8-ол 393a.*  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ):  $\delta = 1.36$  ( $\delta$ ,  $^3J(17, F) = 22.4$

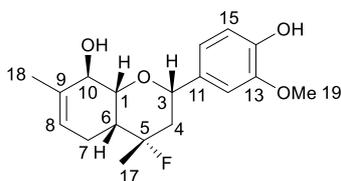


Гц, Ме-17); 1.81 ( $\delta\delta\delta$ ,  $^3J(4a, F) = 39.2$  Гц,  $J(4a, 4e) = 14.6$  Гц,  $J(4a, 3a) = 11.5$  Гц,  $H_a-4$ ); 1.82 (*м*, все  $J \leq 2.5$  Гц, Ме-18); 1.85-1.92 (*м*,  $H_e-4$ ); 1.92-2.06 (*м*,  $H_a-6$ , 2H-7); 3.86 (*с*, ОМе-19); 3.94 (*ш.с.*,  $H_e-10$ ); 4.15 (*м*, все  $J < 3.0$  Гц,  $H_e-1$ ); 4.67 ( $\delta\delta$ ,  $J(3a, 4a) = 11.5$  Гц,

$J(3a, 4e) = 3.3$  Гц,  $H_a-3$ ); 5.56 (*ш.с.*, ОН-14); 5.56-5.60 (*м*, H-8); 6.79-6.82 (*м*, H-12, H-16); 6.85 ( $\delta$ ,  $J(15, 16) = 8.5$  Гц, H-15).  $^{13}C$  ЯМР ( $CDCl_3$ )  $\delta = 20.77$  (C-18); 24.10 ( $\delta$ ,  $^3J(C-F) = 9.7$  Гц, C-7); 24.81 ( $\delta$ ,  $^2J(C-F) = 24.5$  Гц, C-17); 36.14 ( $\delta$ ,  $^2J(C-F) = 20.9$  Гц, C-6); 40.17 ( $\delta$ ,  $^2J(C-F) = 21.6$  Гц, C-4); 55.84 (C-19); 70.20 (C-10); 75.47 ( $\delta$ ,  $^3J(C-F) = 1.0$  Гц, C-1); 75.72 (C-3); 95.21 ( $\delta$ ,  $^1J(C-F) = 168.8$  Гц, C-5); 108.82 (C-12); 114.21 (C-15); 118.79 (C-16); 123.22 (C-8); 132.23 (C-9); 133.81 (C-11); 145.10 (C-14); 146.34 (C-13). Найдено: 322.1573 ( $M^+$  ( $C_{18}H_{23}O_4F$ ) $^+$ ); вычислено: 322.1575).

*(2S,4S,4aR,8R,8aR)-4-фтор-2-(4-гидрокси-3-метоксифенил)-4,7-диметил-*

*3,4,4a,5,8,8a-гексагидро-2H-хромен-8-ол 393b.*  $^1H$  ЯМР ( $CDCl_3$ ):  $\delta = 1.64$  ( $\delta\delta$ ,  $^3J(17, F) =$



23.5 Гц,  $J(17, 4a) = 0.8$  Гц, Ме-17); 1.81 (*м*, все  $J \leq 2.5$  Гц, Ме-18); 1.83 (*ш.дд*,  $J(4e, 4a) = 13.3$  Гц,  $J(4e, 3a) = 2.6$  Гц,  $H_e-4$ ); 2.05 (*ш.дд*,  $J(6a, 7a) = 10.6$  Гц,  $J(6a, 7e) = 6.5$ ,  $H_a-6$ ); 2.17 ( $\delta\delta\delta\kappa$ ,  $^3J(4a, F) \sim 14.0$  Гц,  $J(4a, 4e) = 13.3$  Гц,  $J(4a, 3a) = 12.1$  Гц,  $J(4a, 17) = 0.8$

Гц,  $H_a-4$ ); 2.15-2.28 (*м*, 2H-7); 3.72 (*м*, все  $J \leq 2.5$  Гц,  $H_e-1$ ); 3.87 (*с*, ОМе-19); 3.92 (*ш.с.*,  $H_e-$

10); 4.30 ( $\partial\partial$ ,  $J(3a,4a) = 12.1$  Гц,  $J(3a,4e) = 2.6$  Гц, 1 H, 3-H<sub>a</sub>); 5.58 (*u.c.*, 1 H, 14-HO); 5.63-5.66 (*m*, 1 H, 8-H); 6.79-8.82 (*m*, 2 H, 12-H, 16-H); 6.85 ( $\partial$ ,  $J(15,16) = 8.5$  Гц, 1 H, 15-H). <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta = 20.64$  (C-18); 22.54 ( $\partial$ ,  $^3J(C-F) = 6.4$  Гц, C-7); 24.84 ( $\partial$ ,  $^2J(C-F) = 25.9$  Гц, C-17); 37.80 ( $\partial$ ,  $^2J(C-F) = 18.9$  Гц, C-6); 40.62 ( $\partial$ ,  $^2J(C-F) = 20.4$  Гц, C-4); 55.85 (C-19); 70.23 ( $\partial$ ,  $^4J(C-F) = 2.1$  Гц, C-10); 77.65 ( $\partial$ ,  $^3J(C-F) = 11.6$  Гц, C-3); 77.93 ( $\partial$ ,  $^3J(C-F) = 7.9$  Гц, C-1); 95.18 ( $\partial$ ,  $^1J(C-F) = 176.2$  Гц, C-5); 108.77 (C-12); 114.19 (C-15); 119.09 (C-16); 124.46 (C-8); 131.27 (C-9); 133.09 (C-11); 145.35 (C-14); 146.40 (C-13).

## Выводы

1) Взаимодействием эпоксида (-)-*цис*-вербенола и получаемого из него (2*R*,3*R*,4*S*)-*пара*-мента-6,8-диен-2,3-диола с ароматическими альдегидами, содержащими метокси- и гидроксигруппы, в присутствии монтмориллонитовой глины K10 получен набор соединений с гексагидро-2*H*-хроменовым остовом. Обнаружено, что в реакциях (2*R*,3*R*,4*S*)-*пара*-мента-6,8-диен-2,3-диола с ароматическими альдегидами в качестве минорных продуктов могут образовываться трициклические соединения с октагидро-2*H*-4,6-(эпоксиметано)хроменовым и гексагидро-2*H*-4,8-эпоксихроменовым остовом. Использование (2*R*,3*R*,4*S*)-*пара*-мента-6,8-диен-2,3-диола в качестве субстрата в реакциях с альдегидами, как правило, приводит к замещенным гексагидрохроменам с более высоким суммарным выходом, чем в случаях применения эпоксида (-)-*цис*-вербенола, несмотря на наличие дополнительной стадии.

2) С целью выявления условий, способствующих образованию соединений с гексагидро-2*H*-4,8-эпоксихроменовым остовом, проведено изучение влияния количества и расположения метоксигрупп в ароматическом кольце альдегида на направление катализируемых глиной K10 реакций с (2*R*,3*R*,4*S*)-*пара*-мента-6,8-диен-2,3-диолом. Показано, что образование соединений с 4,8-эпоксихроменовым остовом происходит при наличии в ароматическом кольце альдегида алкоксигрупп во 2-ом и 4-ом положении, причем введение дополнительной метоксигруппы в пятое положение ароматического кольца, в случае 2,4,5-триметоксибензальдегида, приводит к увеличению выхода продукта с данным типом остова.

3) Взаимодействием эпоксидов (+)- и (-)-*цис*-вербенолов и (+)- и (-)-*транс*-вербенолов, синтезированных из (+)- и (-)- $\alpha$ -пиненов с высокой оптической чистотой, с 3,4,5-триметоксибензальдегидом, с 4-гидрокси-3-метоксибензальдегидом и 3-гидрокси-4-метоксибензальдегидом получены соответствующие стереоизомеры соединений с гексагидро-2*H*-хроменовым остовом.

4) Разработана методика получения фторсодержащих соединений с гексагидро-2*H*-хроменовым остовом в реакциях (2*R*,3*R*,4*S*)-*пара*-мента-6,8-диен-2,3-диола и ароматических альдегидов, содержащих метоксизаместители, а также гидроксигруппу в ароматическом кольце, с использованием эфирата трехфтористого бора и воды при пониженной температуре. С применением разработанной методики получен набор замещенных 4-фтор-гексагидро-2*H*-хромен-8-олов.

5) Изучение анальгетической активности полученных в работе соединений, проведенное в Лаборатории фармакологических исследований Новосибирского института

органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН, показало, что некоторые синтезированные в работе соединения с гексагидро-2*H*-хроменовым и гексагидро-2*H*-4,8-эпоксихроменовым остовом проявляют высокую анальгетическую активность в тестах *in vivo*.

## Список литературы

---

1. Салахутдинов, Н. Ф., Бархаш, В. А. Реакционная способность терпенов и их аналогов в организованной среде // *Успехи Химии*. – 1997. – Т. 66. – N 4. – С. 376-400.
2. Ильина, И. В., Волчо, К. П., Салахутдинов, Н.Ф. Кислотно-катализируемые превращения терпеноидов пинанового ряда. Новые возможности // *ЖОрХ*. – 2008. – Т. 44. – N 1. – С. 11-31.
3. Volcho, K. P., Salakhutdinov, N. F. Transformations of terpenoids on acidic clays // *Mini-Rev. Org. Chem.* – 2008. – Т. 5. – N 4. – С. 345-354.
4. **Mikhailchenko, O. S., Volcho, K. P., Salakhutdinov, N. F. Synthesis of Heterocyclic Compounds by Interaction of Aldehydes with Monoterpenoids. // *New Developments in Aldehydes Research / Eds. Torrioni, L., Pescasseroli, E. – New York: Nova Science Publishers, 2013, – P.49-80.***
5. **Михальченко, О. С., Волчо, К. П., Толстикова, Т. Г., Салахутдинов, Н.Ф. Синтез гетероциклических соединений взаимодействием альдегидов с монотерпеноидами в присутствии монтмориллонитовых глин // *Известия УНЦ РАН*. – 2012. – N 4. – С. 53-79.**
6. Estévez, R. E., Oller-López, J. L., Robles, R., Melgarejo, C. R., Gansäuer, A., Cuerva, J. M., Enrique E. Stereocontrolled coupling between aldehydes and conjugated alkenals mediated by  $Ti^{III}/H_2O$  // *Org. Lett.* – 2006. – V. 8. – N 24. – P. 5433-5436.
7. Asinger, F., Thiel, M., Baltz, H. Über die umsetzung von  $\beta$ -aminoketonen mit ammoniak und oxogruppen enthaltenden verbindungen zu 2,3,4,5-tetrahydropyrimidinen // *Monatsh. Chem.* – 1957. – V. 88. – N 4. – P. 464-477.
8. Dömling, A., Ugi, I. K. A new 5,5-dihydro-2*H*-1,3-oxazine synthesis *via* Asinger-type condensation // *Tetrahedron*. – 1993. – V. 49. – N 42. – P. 9495-9500.
9. Saha, P., Gogoi, P., Saikia, A. K. Synthesis of oxabicyclo[3.3.1]nonenes and substituted tetrahydropyrans *via* (3,5)-oxonium-ene reaction // *Org. Biomol. Chem.* – 2011. – V. 9. – P. 4626-4634.
10. Волчо, К. П., Корчагина, Д. В., Татарова, Л. Е., Салахутдинов, Н. Ф., Бархаш, В. А. Необычная реакция циклоприсоединения альдегидов к мирцену и дипентену на глине асканит-бентонит // *ЖОрХ*. – 1993. – Т. 29. – N 3. – С. 646-647.
11. Волчо, К. П., Татарова, Л. Е., Корчагина, Д. В., Салахутдинов, Н. Ф., Аульченко, И. С., Ионе, К. Г., Бархаш, В. А. Циклоприсоединение карбонильных соединений к олефинам на алюмосиликатных катализаторах // *ЖОрХ*. – 1994. – Т. 30. – N 5. – С. 641-652.

- 
12. Волчо, К. П., Корчагина, Д. В., Гатилов, Ю. В., Салахутдинов, Н. Ф., Бархаш, В. А. Взаимодействие некоторых терпеноидов с альдегидами на глине асканит-бентонит // *ЖОрХ.* – 1997. – Т. 33. – N 5. – С. 666-677.
13. Salakhutdinov, N. F., Volcho, K. P., Il'ina, I. V., Korchagina, D. V., Tatarova, L. E., Barkhash, V. A. New reactions of isoprenoid olefins with aldehydes promoted by  $\text{Al}_2\text{O}_3\text{-SiO}_2$  // *Tetrahedron.* – 1998. – V. 54. – N 51. – P. 15619-15642.
14. Hamann, L. G., Hoyt Meyer, J., Ruppar, D. A., Marschke, K. B., Lopez, F. J., Allegretto, E. A., Karanewsky, D. S. Structure-activity relationships and sub-type selectivity in an oxabicyclic estrogen receptor  $\alpha/\beta$  agonist scaffold // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2005. – V. 15. – N 5. – P. 1463-1466.
15. Lombard R., Asfazadourian M. Action des aldehydes sur les alcools tertiaires. 1. Generalites; condensations sous l'action du fluorure de bore. // *Bull. Soc. Chim. France.* – 1961. – N 7. – P. 1311-1316.
16. Hudson, B. J. F., Schmerlaib, G. The reaction of aldehydes with 4-methyl-4-penten-2-ol and  $\alpha$ -terpineol // *Tetrahedron.* – 1957. – V. 1. – N 4. – P. 284-288.
17. Ильина, И. В., Корчагина, Д. В., Салахутдинов, Н. Ф., Бархаш, В. А. Взаимодействие монотерпеноидов пинанового ряда с альдегидами асканит-бентонит // *ЖОрХ.* – 1999. – Т. 35. – N 3. – С. 491-492.
18. Saha, P., Reddy, U. C., Bondalapati, S., Saikia, A. K. A novel synthesis of oxabicyclo[3.3.1]nonanone via (3,5)-oxonium-ene reaction // *Organic Lett.* – 2010. – V. 12. – N 8. – P. 1824-1826.
19. Ильина, И.В., Корчагина, Д.В., Салахутдинов, Н.Ф., Бархаш, В.А. Взаимодействие терпенов пинанового ряда и их эпоксидов с альдегидами на глине асканит-бентонит // *ЖОрХ.* – 2000. – Т. 36. – N 10. – С. 1483 – 1492.
20. Il'ina I. V., Volcho K. P., Korchagina D. V., Barkhash V. A., Salakhutdinov N. F. Synthesis of optically active, cyclic  $\alpha$ -hydroxy ketones and 1,2-diketones from verbenone epoxide // *Helv. Chim. Acta.* – 2006. – V. 89. – N 3. – P. 507-514.
21. Yadav, J. S., Subba Reddy, B. V., Mahesh Kumar, G., Murthy, Ch. V. S. R. Montmorillonite clay catalyzed in situ Prins-type cyclization // *Tetrahedron Lett.* – 2001. – V. 42. – N 1. – P. 1824-1826.
22. Dobbs, A. P., Martinović, S. The silyl-Prins reaction: a novel method for synthesis of dihydropyrans // *Tetrahedron Lett.* – 2002. – V. 43. – N 39. – P. 7055-7057.

- 
23. Liu, F., Loh, T.-P. Highly stereoselective Prins cyclization of (*Z*)- and (*E*)- $\gamma$ -brominated homoallylic alcohols to 2,4,5,6-tetrasubstituted tetrahydropyrans // *Org. Lett.* – 2007. – V. 9. – N 11. – P. 2063-2066.
24. Yadav, J. S., Subba Reddy, B. V., Narayana Kumar, G. G. K. S., Madhusudhan Reddy, G.  $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}/\text{AcCl}$  catalyzed Prins-Ritter reaction sequence: a novel synthesis of 4-amido tetrahydropyran derivatives // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – V. 48. – N 28. – P. 4903-4906.
25. Yadav, J. S., Subba Reddy, B. V., Maity, T., Narayana Kumar, G. G. K. S. A diastereoselective synthesis of 4-azidotetrahydropyrans *via* Prins-cyclization // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – V. 48. – N. 40. – P. 7155-7159.
26. Yadav, J. S., Subba Reddy, B. V., Maity, T.; Narayana Kumar, G. G. K. S.  $\text{In}(\text{OTf})_3$ -catalyzed synthesis of 4-thiocyanotetrahydropyrans *via* a three component reaction // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – V. 48. – N. 50 – P. 8874-8877.
27. Noyori, R., Asymmetric catalysis: science and opportunities (Nobel Lecture 2001) // *Adv. Synth. Catal.* – 2003. – V. 345. – N. 1-2 – P. 15-32.
28. Baishya, G., Sarmah, B., Hazarika, N. An environmentally benign synthesis of octahydro-2*H*-chromen-4-ols *via* modified montmorillonite K10 catalyzed Prins cyclization reaction // *Synlett.* – 2013. – V. 24. – N. 9 – P. 1137-1141.
29. Stekrova, M., Mäki-Arvela, P., Kumar, N., Behraves, E., Aho, A., Balme, Q., Volcho, K. P., Salakhutdinov, N. F., Murzin, D. Yu. Prins cyclization: synthesis of compounds with tetrahydropyran moiety over heterogeneous catalysts // *J. Mol. Catal. A: Chem.* – 2015. – V. 410. – P. 260-270.
30. Timofeeva, M. N., Volcho, K. P., Mikhailchenko, O. S., Panchenko, V. N., Krupskaya, V. V., Tsybulya, S. V.; Gil, A.; Vicente, M. A., Salakhutdinov, N. F. **Synthesis of octahydro-2*H*-chromen-4-ol from vanillin and isopulegol over acid modified montmorillonite clays: effect of acidity on the Prins cyclization** // *J. Mol. Catal. A: Chem* – 2015. – V. 398. – P. 26-34.
31. Timofeeva, M. N., Panchenko, V. N., Gil, A.; Zakusin, S. V., Krupskaya, V. V., Volcho, K. P., Vicente, M. A. Effect of structure and acidity of acid modified clay materials on synthesis of octahydro-2*H*-chrome-4-ol from vanillin and isopulegol // *Catal. Commun.* – 2015. – V. 69. – P. 234-238.
32. Macedo, A., Wendler, E.P., Dos Santos, A.A., Zukerman-Schpector, J., Tiekink, E.R.T. Solvent-free catalyzed synthesis of tetrahydropyran odorants: the role of  $\text{SiO}_2 \cdot p\text{-TSA}$  catalyst on the Prins-cyclization reaction // *J. Braz. Chem. Soc.* – 2010. – V. 21. – N 8. – P. 1563-1571.

- 
33. Bondalapati, B., Reddy, U.C., Saha P., Saikia, A.K. An efficient synthesis of dihydro- and tetrahydropyrans *via* oxonium-ene cyclization reaction // *Org. Biomol. Chem.* – 2011. – V. 9. – P. 3428-3438.
34. Silva Jr., L. F., Quintiliano, S. A. An expeditious synthesis of hexahydro[*f*]isochromenes and of hexahydrobenzo[*f*]isoquiniline *via* iodine-catalyzed Prins and aza-Prins cyclization // *Tetrahedron Lett.* – 2009. – V. 50. – N 19. – P. 2256-2260.
35. Sarmah, B., Baishya, G., Baruah, R. K. Prins-arylation reaction on terpenoids: diastereoselective synthesis of 4-arylationthiooctahydro-2*H*-chromenes // *Eur. J. Org. Chem.* – 2014. – N 34. – P. 7561-7565.
36. Sarmah, B., Baishya, G., Baruah, R. K. First example of a Prins–Ritter reaction on terpenoids: a diastereoselective route to novel 4-amido-octahydro-2*H*-chromenes // *RSC Adv.* – 2014. – V. 4. – N 43. – P. 22387-22397.
37. Lenardao, E. J., Botteselle, G. V., de Azambuja, F., Perin, G., Jacob, R. G. Citronellal as a key compound in organic synthesis // *Tetrahedron.* – 2007. – V. 63. – N 29. – P. 6671-6712.
38. Yadav, J. S., Subba Reddy, B. V., Ganesh, A.V., Narayana Kumar, G. G. K. S. Sc(OTf)<sub>3</sub>-catalyzed one-pot ene-Prins cyclization: a novel synthesis of octahydro-2*H*-chromen-4-ols // *Tetrahedron Lett.* – 2010. – V. 51. – N 22. – P. 2963-2966.
39. Bröhmer, M. C., Volz, N., Bräse, S. Microwave-assisted rhodium-catalyzed decarbonylation of functionalized 3-formyl-2*H*-chromenes: a sequence for functionalized chromenes like deoxycordiachromene // *Synlett.* – 2009. – N 9. – P. 1383-1386.
40. Subba Reddy, B. V.; Divya, B.; Swain, M.; Prabhakar Rao, T.; Yadav J. S.; Vishnu Vardhan, M. V. P. S. A domino Knoevenagel hetero-Diels-Alder reaction for the synthesis of polycyclic chromene derivatives and evaluation of their cytotoxicity // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2012. – V. 22. – N 5. – P. 1995-1999.
41. Илина, И.В., Волчо, К.П., Корчагина, Д.В., Баркаш, В.А., Салахутдинов, Н.Ф. Reactions of allyl alcohols of the pinane series and of their epoxides in the presence of montmorillonite clay // *Helv. Chim. Acta.* – 2007. – V. 90. – N 2. – P. 353-368.
42. Патент РФ № 2418578С1. Применение 4,7-диметил-2-(проп-1-енил)-3,4,4а,5,8,8а-гексагидро-2*H*-хромен-4,8-диола в качестве анальгезирующего средства. / Толстикова, Т. Г., Павлова, А. В., Морозова, Е. А., Ильина, И. В., Волчо, К. П., Салахутдинов, Н. Ф. // опубликовано: 20.05.2011 Бюл. № 14.
43. Acharya, S.P., Brown, H.C. Hydroboration of terpenes. III. Isomerization of (+)-3-carene to (+)-2-carene. Hydroboration of (+)-2-carene ([UNK]<sup>4</sup>-Carene). Nuclear magnetic resonance

---

spectra with absolute configurational and conformational assignments for the 2-caranols and 2-caranones // J.Am.Chem. Soc. – 1967. – V. 89. – N 8. – P. 1925-1932.

44. Рудаков, Г. А. Химия и технология камфоры // Лесная промышленность. М. – 1976, – С. 185.
45. П'ина, I. V., Volcho, K. P., Korchagina D. V., Salnikov, G. E., Genaev, A. M., Karpova, E. V., Salakhutdinov, N. F. Unusual reactions of (+)-car-2-ene and (+)-car-3-ene with aldehydes on K10 clay // Helv. Chim. Acta. – 2010. – V. 93. – N 11. – P. 2135-2150.
46. Pavlova, A. V., П'ина, I. V., Morozova, E. A., Korchagina, D. V., Kurbakova, S. Yu., Sorokina, I. V., Tolstikova, T. G., Volcho, K. P., Salakhutdinov, N. F. Potent neuroprotective activity of monoterpene derived 4-[(3aR,7aS)-1,3,3a,4,5,7a-hexahydro-3,3,6-trimethylisobenzofuran-1-yl]-2-methoxyphenol in MPTP mice model // Lett. in Drug Design & Discovery. – 2014. – V. 11. – N 5. – P. 611-617.
47. Ильина, И. В., Волчо, К. П., Корчагина, Д. В., Салахутдинов, Н. Ф., Бархаш В. А. Взаимодействие *транс*-4-гидроксиметил-2-карена с алифатическими альдегидами на глине асканит-бентонит // ЖОрХ. – 1999. – Т. 35. – N 5. – С. 699-709.
48. Saha, P., Saikia, A. K. Stereoselective synthesis of 6-oxabicyclo[3.2.1]octane via(3,5)-oxonium-ene reaction // Tetrahedron – 2012. – V. 68. – N 10. – P. 2261-2266.
49. Ильина, И. В., Корчагина, Д. В., Волчо, К. П., Салахутдинов, Н. Ф. Взаимодействие эпоксида (-)-*цис*-вербенола с ароматическими альдегидами на глине K10 // ЖОрХ. – 2010. – Т. 46. – N 7. – С. 1002-1005.
50. Патент РФ № 2409353С1. Производные 4,4,7-триметил-2-фенил-4а,5,8,8а-тетрагидро-4Н-бензо[1,3]диоксин-8-ола в качестве анальгезирующих средств / Толстикова, Т. Г., Павлова, А. В., Морозова, Е. А., Ильина, И. В., Волчо, К. П., Салахутдинов, Н. Ф. // опубликовано: 20.01.2011 Бюл. № 2.
51. Torozova, A., Mäki-Arvela, P., Aho, A., Kumar, Smeds, A., Peurla, M., Sjöholm, R., Heinmaa, I., Korchagina, D. V., Volcho, K. P., Salakhutdinov, N. F., Murzin, D. Yu. Heterogeneous catalysis for transformation of biomass derived compounds beyond fuels: synthesis of monoterpene dioxinols with analgesic activity // J. Mol. Catal. A: Chem – 2015. – V. 397. – P. 48-55.
52. Volcho, K. P., Korchagina, D. V., Salakhutdinov, N. F., Barkhash, V. A. Double heterocyclization in the reaction of unconjugated dienes and hydroxyolefins with salicylaldehyde on the askanite-bentonite clay // Tetrahedron Lett. – 1996. – V. 37 – N 34.– P. 6181-6184.
53. Волчо, К. П., Салахутдинов, Н. Ф., Бархаш, В. А. Новый способ увеличения скорости катализируемых глинами реакций // ЖОрХ. – 1999. – Т. 35. – N 12. – С. 1583-1584.

- 
54. Salakhutdinov, N.F., Volcho, K.P., Il'ina I.V., Korchagina D.V., Tatarova L.E., Barkhash V.A. New reactions of isoprenoid olefins with aldehydes promoted by Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>-SiO<sub>2</sub> catalysts // *Tetrahedron Lett.* – 1998. – V. 54 – N 51.– P. 15619-15642.
55. **Kurbakova, S. Yu, Il'ina, I. V., Mikhalchenko, O. S., Pokrovsky, M. A., Korchagina, D. V., Volcho, K. P., Pokrovsky, A. G., Salakhutdinov, N. F. The short way to chiral compounds with hexahydrofluoreno[9,1-bc]furan framework: synthesis and cytotoxic activity // *Bioorg. Med. Chem.* – 2015. – V. 23 – N 7.– P. 1472-1480.**
- 56 Finn, D. P., Chapman, V. Cannabinoids as analgesic agents: evidence from in vivo // *Curr. Neuropharmacol.* – 2004. – V. 2 – N 1. – P. 75-89.
- 57 Costa, B. On the pharmacological properties of  $\Delta^9$ -tetrahydrocannabinol (THC) // *Chem & Biodivers.* – 2007. – V. 4 – N 8. – P. 1664- 1677.
- 58 Lambert, D. M., Fowler, C. J. The endocannabinoid system: drug targets, lead compounds, and potential therapeutic applications // *J Med Chem.* – 2005 – V. 48 – N 16. – P. 5059-5087.
59. Ardashov, O. V., Pavlova, A. V., Il'ina, I. V., Morozova, E. A., Korchagina, D. V., Karpova, E. V., Volcho, K. P., Tolstikova, T. G., Salakhutdinov, N. F. Highly potent activity of (1*R*,2*R*,6*S*)-3-methyl-6-(prop-1-en-2-yl)cyclohex-3-ene-1,2-diol in animal models of Parkinson's disease // *J. Med. Chem.* – 2011. – V. 54. – N 11. – P. 3866-3874.
60. Ardashov, O. V., Il'ina, I. V., Korchagina, D. V., Volcho, K. P., Salakhutdinov, N.F. Unusual  $\alpha$ -hydroxyaldehyde with a cyclopentane framework from verbenol epoxide // *Mendeleev Commun.* – 2007. – V.17. – N 5. – P. 303-305.
61. McCabe, R. W. *Clay Chemistry // Inorganic Materials / Eds. Bruce, D. W., O'Hare, D. – Weinheim: Wiley&Sons Ltd., 1992, – 295-351.*
62. Campanati, M., Vaccari, A. Acidic clays. // *Fine chemicals through heterogeneous catalysis / Eds. Sheldon, R. A., van Bekkum, H. – Weinheim: Wiley-VCH, 2001, – P. 61-79.*
63. Grim, R. E. *Applied clay mineralogy // McGraw-Hill, New York, NY, 1962, 422 ss.*
64. Fraile, J. M., Garsia, J. I., Gracia, D., Mayoral, J. A., Tarnai, T., Figueras, F. Contribution of different mechanisms and different active sites to the clay-catalyzed Diels-Alder reactions // *J. Mol. Catal. A: Chem.* – 1997. – V. 121. – N 1. – P. 97-102.
65. Nagendrappa, G. Organic synthesis using clay and clay-supported catalysts // *Appl. Clay Sci.* – 2011. – V. 53. – N 2. – P. 106-138.
66. **Il'ina, I. V., Volcho, K. P.; Mikhalchenko, O. S.; Korchagina, D. V.; Salakhutdinov, N. F. Reactions of Verbenol Epoxide with Aromatic Aldehydes Containing Hydroxy or Methoxy Groups in the Presence of Montmorillonite Clay // *Helv. Chim. Acta.* – 2011. – V. 94. – N 3. – P. 502-513.**

67. Mikhalchenko, O., Il'ina, I., Pavlova, A., Morozova, E., Korchagina, D., Tolstikova, T., Pokushalov, E., Volcho, K., Salakhutdinov, N. Synthesis and analgesic activity of new heterocyclic compounds derived from monoterpenoids // *Med. Chem. Res.* – 2013. – V. 22. – N 6. – P. 3026-3034.
68. Патент РФ № 2477283С1. 4,7-Диметил-2-(2,4,5-триметоксифенил)-3,4,4а,5,8,8а-гексагидро-2H-4,8-эпоксихромен, обладающий анальгезирующей активностью/ Толстикова, Т. Г., Павлова, А. В., Морозова, Е. А., Михальченко, О. С., Ильина, И. В., Корчагина, Д. В., Волчо, К. П., Салахутдинов, Н. Ф. // опубликовано: 10.03.2013 Бюл. № 7.
69. Mikhalchenko, O. S., Korchagina, D. V., Volcho, K. P., Salakhutdinov, N. F. Formation of the Compounds with an Epoxychromene Framework: Role of the Methoxy Groups // *Helv. Chim. Acta.* – 2014. – V. 97. – N 10. – P. 1406-1421.
70. Whaley, H. A., Chidester, C. G., Mizensak, S. A., Wnuk, R. J. Nodusmicin: The structure of a new antibiotic // *Tetrahedron Letters.* – 1980. – V. 21. – N 38. – P. 3659-3662.
71. Gössinger, E., Graupe, M., Kratky, C., Zimmermann, K. Nodusmicin: The structure of a new antibiotic // *Tetrahedron.* – 1997. – V. 53. – N 9. – P. 3083-3100.
72. Zaja, M., Connon, S. J., Dunne, A. M., Rivard, M., Buschmann, N., Jiricek, J., Blechert, S. Ruthenium olefin metathesis catalysts with modified styrene ethers: influence of steric and electronic effects // *Tetrahedron.* – 2003. – V. 59. – N 34. – P. 6545-6558.
73. Il'ina, I., Mikhalchenko, O., Pavlova, A., Korchagina, D., Tolstikova, T., Volcho, K., Salakhutdinov, N. Highly potent analgesic activity of monoterpene-derived (2*S*,4*aR*,8*R*,8*aR*)-2-aryl-4,7-dimethyl-3,4,4*a*,5,8,8*a*-hexahydro-2*H*-chromene-4,8-diols // *Med. Chem. Res.* – 2014. – V. 23. – N 12. – P. 5063-5073.
74. Yang, X.-W., Li, S.-M., Li, Y.-L., Xia, J.-H., Wu, L., Shen, Y.-H., Tian, J.-M., Wang, N., Liu, Y. and Zhang, W.-D. Abiespiroside A, an unprecedented sesquiterpenoid spiro lactone with a 6/6/5 ring system from *Abies delavayi* // *Eur. J. Org. Chem.* – 2010. – N 34. – P. 6531- 6534.
75. Pavlova, A., Mikhalchenko, O., Rogachev, A., Il'ina, I., Korchagina, D., Gatilov, Yu., Tolstikova, T., Volcho, K., Salakhutdinov, N. Synthesis and analgesic activity of stereoisomers of 2-(3(4)-hydroxy-4(3)-methoxyphenyl)-4,7-dimethyl-3,4,4*a*,5,8,8*a*-hexahydro-2*H*-chromene-4,8-diols // *Med. Chem. Res.* – 2015. – V. 24. – N 11. – P. 3821-3830.
76. Wang, J., Sánchez-Roselló, M., Aceña, J. L., del Pozo, C., Sorochinsky, A. E., Fustero, S., Soloshonok, V. A., Liu, H. Fluorine in pharmaceutical industry: fluorine-containing drugs

---

introduced to the market in the last decade (2001–2011) // Chem. Rev. – 2014. – V. 114 – N 4. – P. 2432- 2506.

77. Shibata, N., Ishimaru, T., Nakamura, S., Toru, T. New approaches to enantioselective fluorination: Cinchona alkaloids combinations and chiral ligands/metal complexes // J. Fluor. Chem. – 2007. – V. 128 – N 5. – P. 469- 483.

78. Wender, P. A., Billingsley, K. L. Lead diversification through a Prins-Driven macrocyclization strategy: application to C13-diversified Bryostatin analogues // Synthesis. – 2013. – V. 45 – N 13. – P. 1815 – 1824.

79. Yang, J., Viswanathan, G. S., Li, C.-J. Highly effective synthesis of 4-halo-tetrahydropyrans *via* a highly diastereoselective *in situ* Prins-type cyclization reaction // Tetrahedron Lett. – 1999. – V. 40. – N 9. – P. 1627- 1630.

80. Biermann, U., Lützen, A., Metzger, J. O. Synthesis of enantiomerically pure 2,3,4,6-tetrasubstituted tetrahydropyrans by Prins-type cyclization of methyl ricinoleate and aldehydes // Eur. J. Org. Chem. – 2006. – N 11. – P. 2631- 2637.

81. 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. – N 3. – P. 739- 747.

82. Dobbs, A. P., Pivnevi, L., Penny, M. J., Martinović, S., Iley, J. N., Stephenson, P. T. Monofluorinated di- and tetrahydropyrans *via* Prins-type cyclisations // Chem. Commun. – 2006. – N 29. – P. 3134- 3136.

83. Bondalapati, S., Reddy, U. C., Kundu, D. S., Saikia, A. K. Titanium tetrafluoride: An efficient Lewis acid and fluorinating agent for stereoselective synthesis of 4-fluorotetrahydropyran // J. Fluor. Chem. – 2010. – V. 131. – N 3. – P. 320- 324.

84. Kataoka, K., Ode, Y., Matsumoto, M., Nokami, J. Convenient synthesis of highly optically active 2,3,4,6-tetrasubstituted tetrahydropyrans *via* Prins cyclization reaction (PCR) of optically active homoallylic alcohols with aldehydes // Tetrahedron. – 2006. – V. 62. – N 11. – P. 2471- 2483.

85. Cresswell, A. J., Davies, S. G., Roberts, P. M., Thomson, J. E. Beyond the Balz–Schiemann reaction: the utility of tetrafluoroborates and boron trifluoride as nucleophilic fluoride sources // Chem. Rev. – 2015. – V. 115. – N 2. – P. 566- 611.

86. Launay, G. G., Z. Slawin, A. M., O'Hagan, D. Prins fluorination cyclisations: preparation of 4-fluoro-pyran and -piperidine heterocycles // Beilstein J. Org. Chem. – 2010. – V. 6. – N 41.

- 
87. **Mikhalchenko, O. S., Korchagina, D. V., Volcho, K. P., Salakhutdinov, N. F. A practical way to synthesize chiral fluorocontaining polyhydro-2H-chromenes // Beilstein J. Org. Chem. – 2016 – V. 12. – P. 648-653.**
88. Huang, J.-W., Shi, M. Lewis acid  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ -catalyzed Friedel–Crafts reaction of methylenecyclopropanes with arenes // *Tetrahedron. Lett.* – 2003. – V. 44. – N 52. – P. 9343-9347.
89. Li, Y., Xiong, Y., Li, X., Ling, X., Huang, R., Zhang, X., Yang, J. Benzylolation of arenes with benzyl ethers promoted by the *in situ* prepared superacid  $\text{BF}_3\text{--H}_2\text{O}$  // *Green Chem.* – 2014. – V. 16. – N 6. – P. 2976-2981.
90. Fărcașui, D., Ghenciu, A. Evaluation of acidity of strong acid catalysts I. The strength of boron trifluoride-water systems // *J. Catal.* – 1992. – V. 134. – N 1. – P. 126-133.
91. Prakash, G. K., Panja, C., Shakhmin, A., Shah, E.; Mathew, T., Olah, G. A.  $\text{BF}_3\text{--H}_2\text{O}$  Catalyzed hydroxyalkylation of aromatics with aromatic aldehydes and dicarboxaldehydes: efficient synthesis of triarylmethanes, diarylmethylbenzaldehydes, and anthracene derivatives // *J. Org. Chem.* – 2009. – V. 74. – N 22. – P. 8659-8668.
92. Koster, R., Anderson, M., De Beer E.J. Acetic acid for analgesic screening // *Fed. Proc.* – 1959. – V. 18. – P. 412-415.
93. Eddy, N. B.; Leimbach, D. Studies of anesthetics // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1953. – V. 107. – P. 385-393.
94. Wagle, S., Adhikari, A. V., Kumari, N. S. Synthesis of some new 2-(3-methyl-7-substituted-2-oxoquinoxaliny)-5-(aryl)-1,2,4-oxadiazoles as potential non-steroidal anti-inflammatory and analgesic agents // *Indian J Chem.* – 2008. – V. 47B. – N 3. P. 439-448.
95. Husain, M. S. Y., Khan, S. M., Hasan, M. M. A. 2-Arylidene-4-(4-phenoxy-phenyl)but-3-en-4-olides: synthesis, reactions and biological activity // *Eur J Med Chem.* – 2005 – V. 40. – N 12. – P. 1394–1404.
96. Syubaev, R.D., Mashkovskii, M.D., Shvarts, G.Ya., Pokryshkin, V.I. Comparative pharmacological activity of modern nonsteroidal antiinflammatory preparations // *Pharmaceutical Chem. J.* – 1986. – V. 20. – N 1. – P. 17-22.
97. **Патент РФ № 2506079С1. 2-(3-гидрокси-4-метоксифенил)-4,7-диметил-3,4,4а,5,8,8а-гексагидрохромен-4,8-диол в качестве анальгезирующего средства / Толстикова, Т. Г., Павлова, А. В., Морозова, Е. А., Михальченко О. С., Ильина, И. В., Покушалов, Е. А., Волчо, К. П., Салахутдинов, Н. Ф. // опубликовано: 10.02.2014 Бюл. № 4.**