УДК 547.314 + 547.326 + 547.451 + 547.512

(*R*)-2,3-*O*-ЦИКЛОГЕКСИЛИДЕНГЛИЦЕРАЛЬДЕГИД В РЕАКЦИЯХ АЛЛИЛИРОВАНИЯ МЕТИЛ 3-(БРОММЕТИЛ)БУТ-3-ЕНОАТОМ. МЕТИЛ 3-{(2*S*)-2-[(2*R*)-1,4-ДИОКСАСПИРО[4.5]ДЕЦ-2-ИЛ]-2-ГИДРОКСИЭТИЛ}БУТ-3-ЕНОАТ КАК УДОБНЫЙ УНИВЕРСАЛЬНЫЙ СТРОИТЕЛЬНЫЙ БЛОК ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ КЛЮЧЕВЫХ ФРАГМЕНТОВ БИОАКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

© 2019 г. И. В. Минеева*

Белорусский государственный университет, 220047, Республика Беларусь, г. Минск, пр. Независимости 4
**e-mail: i.mineyeva@yandex.ru*

Поступила в редакцию 12 марта 2019 г.
После доработки 19 мая 2019 г.
Принята к публикации 30 мая 2019 г.

Впервые (*R*)-2,3-*O*-циклогексилиденглицеральдегид был вовлечен в реакцию аллилирования по Барбье метил 3-(бромметил)бут-3-еноатом, 2-замещенным функционализированным аллилбромидом, при действии различных аллилирующих агентов. Наилучшую диастереоселективность показала ситема на основе цинка и диметилформамида в качестве растворителя а также цинка в среде тетрагидрофурана и насыщенного водного раствора хлорида аммония. Продемонстрированы возможности применения полученного таким образом гомоаллильного спирта – метил 3-{(2*S*)-2-[(2*R*)-1,4-диоксаспиро[4.5]дец-2-ил]-2-гидроксиэтил}бут-3-еноата в синтезе строительных блоков макроциклических противоопухолевых препаратов лаулималидов и их синтетических аналогов.

Ключевые слова: (*R*)-2,3-*O*-циклогексилиденглицеральдегид, метил 3-(бромметил)бут-3-еноат, 2-замещенные аллилбромиды, реакция Барбье, диастереоселективное аллилирование, гомоаллильный спирт, лаулималид.

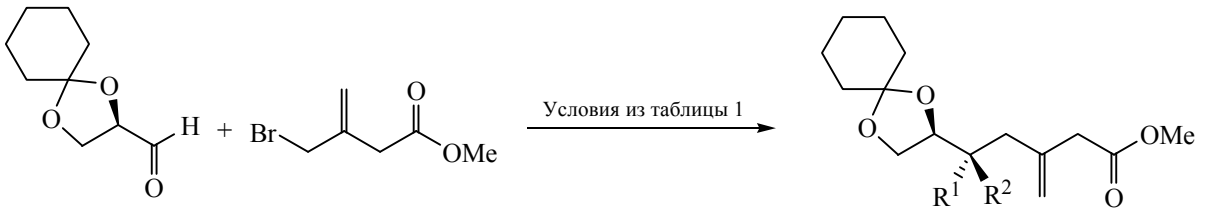
DOI: 10.1134/S0514749219080093

Традиционно гомоаллильные спирты являются ценными синтетическими интермедиатами в фармацевтической химии. Реакция аллилирования по Барбье позволяет получать гомоаллильные спирты из карбонильных соединений и аллилгалогенидов (чаще бромидов и иодидов) в простых, легко реализуемых, мягких условиях, в водно-органической среде в присутствии активного металла, такого как литий [1], магний [2], барий [3], алюминий [4], галлий [5], индий [6], германий [7], олово [8, 9], свинец [10], сурьма [11], висмут [12], цинк [13–15], кадмий [16], титан [17], хром [18], марганец [19], железо [20], церий [21], празеодим [22], самарий [23].

В общем случае реакция дает рацемический продукт с аллильной перегруппировкой [24, 25]. Применение α-гидроксизамещенных альдегидов в реакции аллилирования при действии цинка приводит к преобладанию *анти*-диастереомера относительно гидроксильных групп согласно модели Фелкина-Ана [24–28].

Известно, что (*R*)-2,3-*O*-циклогексилиденглицеральдегид (**1**) [27, 28] вовлекался в аллилирование по Барбье чаще всего незамещенным аллилбромидом при действии цинка [29–32], аллилмагнийбромида [33, 34], алюминия активированного хлоридом олова [35], галлия [36], также кротилбро-

Схема 1.



1 1 ммоль **2** *n* ммоль **3**, **4**

R^1 = OH, R^2 = H (**3**); R^1 = H, R^2 = OH (**4**).

Таблица 1. Результаты аллилирования 1 ммоль альдегида 1 n ммоль аллилбромида **2**.

№ п/п	*n*, ммоль	Реагенты	Растворители	*T*, °C	Время, ч	Выход **3**+**4**, %[а]	**3**/**4**[б]
1	1.2	Al (1.2 ммоль)	ТГФ (1 мл), NH_4Cl–H_2O (5 мл)	20	12	–[в]	–
2	2.0	Al (2.0 ммоль), $SnCl_2$ (1.5 ммоль) [35, 47, 48]	ТГФ (2 мл), H_2O (0.1 мл)	0	0.5	79	3/1
3	2.0	Al (2.0 ммоль), $HgCl_2$ (0.01 ммоль)	ТГФ (2 мл)	20	24	–	–
4	1.2	Al (2.4 ммоль), $BiCl_3$ (1.2 ммоль) [49]	ТГФ (1.5 мл) H_2O (0.5 мл)	20	20	25	3/1
5	2.2	Al (1.0 ммоль), $BiCl_3$ (1.0 ммоль) [50]	H_2O (1 мл)	20	24	42	3/1
6	1.5	Mg (1.5 ммоль), $CuCl_2 \cdot 2H_2O$ (1.5 ммоль) [51]	ТГФ (5 мл)	20	12	34	4/1
7	3.5	Zn (3.5 ммоль), $CuCl_2 \cdot 2H_2O$ (3.5 ммоль) [52]	ТГФ (7 мл)	20	24	30	2/1
8	3.0	Zn (2.5 ммоль), $FeCl_3 \cdot 6H_2O$ (2.5 ммоль) [52]	ТГФ (7 мл)	20	1	–	–
9	3.5	Zn (3.5 ммоль), $CrCl_3 \cdot 6H_2O$ (3.5 ммоль)	ТГФ (7 мл)	20	24	–	–
10	2.0	Zn (2.0 ммоль), $HgCl_2$ (0.01 ммоль)	ТГФ (2 мл)	20	24	–	–
11	2.0	Zn (2.0 ммоль), $CeCl_3 \cdot 6H_2O$ (2.0 ммоль)	ТГФ (2 мл)	20	24	–	–
12	2.0	Zn (2.0 ммоль), $CeCl_3 \cdot 6H_2O$ (2.0 ммоль)	CH_3CN (2 мл)	20	24	20	3/1
13	2.0	Zn (2.0 ммоль), $SnCl_2$ (1.0 ммоль)	CH_3CN (2 мл)	20	2	14	3/1
14	2.0	Zn (2.0 ммоль), $SnCl_2$ (1.0 ммоль) [14]	H_2O (2 мл)	20	2	64	3/1
15	1.2	Zn (1.8 ммоль), $BiCl_3$ (1.2 ммоль) [53]	ТГФ (2 мл)	20	2	20	2/1
16	1.2	Zn (1.2 ммоль) [14, 15]	ТГФ (1 мл), NH_4Cl–H_2O (5 мл)	20	1	76	8/1[г]
17	1.3	Zn (2.6 ммоль)	ТГФ (1 мл), NH_4Cl–H_2O (1 мл)	0	2	83	8/1[г]
18	1.2	Zn (1.2 ммоль) [54]	*c*-гексан (1 мл), NH_4Cl–H_2O (5 мл)	20	1	63	4/1
19	1.45	Zn (1.51 ммоль) [55]	ДМФА (1 мл)	20	3	78	6/1[г]
20	1.3	Zn (2.6 ммоль)	ДМФА (1 мл)	0	12	80	6/1
21	1.25	Zn-Cu (0.12 г) [56]	ТГФ (1 мл)	20	0.5	–	–

Таблица 1. (*продолж.*).

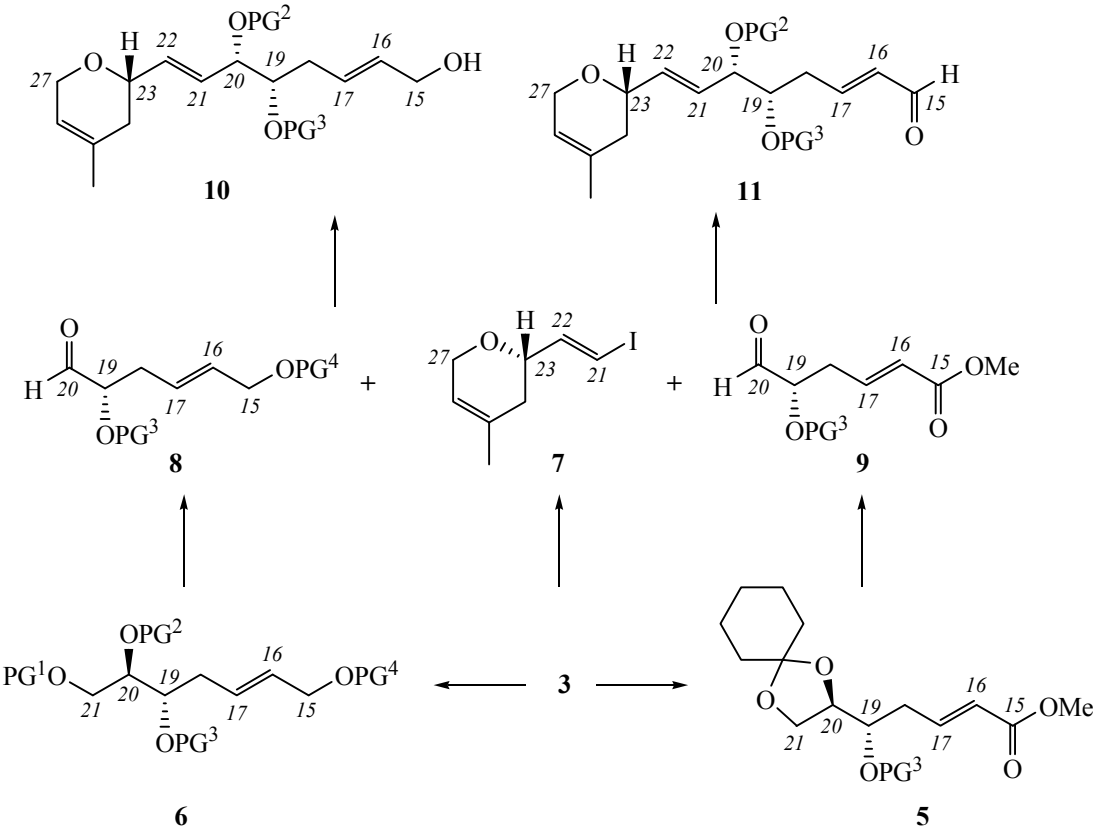
№ п/п	*n*, ммоль	Реагенты	Растворители	*T*, °C	Время, ч	Выход **3**+**4**, %[а]	**3**/**4**[б]
22	2.0	$SnCl_2$ (2.0 ммоль) [57, 58]	H_2O (1 мл)	20	24	–	–
23	1.05	$SnCl_2$ (1.2 ммоль), NaI (1.2 ммоль) [59]	ДМФА (3 мл)	20	24	–	–
24		$SnCl_2$ (2.0 ммоль), $CuCl_2$ (2.0 ммоль) [57, 60]	H_2O (5 мл)	20	24	–	–
25	3.0	$SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (3.0 ммоль), KI (6.0 ммоль) [61]	ТГФ (4.0 мл), H_2O (0.5 мл)	30	48	–	–
26	1.1	$SnCl_2 \cdot 2H_2O$ (2.0 ммоль), CuI (0.2 ммоль) [62]	ДМФА (1 мл)	20	5	–	–
27	1.5	$SnCl_2$ (2 ммоль), Cu (2 ммоль) [63]	H_2O (2 мл)	20	3	–	–
28	1.5	Sn (0.9 ммоль), I_2 (0.1 ммоль) [64]	H_2O (3 мл)	20	6	28	3/1
29	1.2	Sb (1.2 ммоль)	ТГФ (1 мл), NH_4Cl–H_2O (5 мл)	20	12	–	–
30	1.2	Sb (1 ммоль), NaI (1 ммоль) [11]	ДМФА (1 мл)	20	24	–	–
31	2.0	Sb (1.0 моль) $HgCl_2$ (0.01 ммоль)	ТГФ (1 мл)	20	24	–	–
32	2.0	Sb (5.0 моль) $SnCl_2$ (1.0 ммоль)	H_2O (1 мл)	20	24	–	–
33	1.2	$SbCl_3$ (1.5 ммоль), NaI (1.2 ммоль) Al (2.0 ммоль) [65]	ДМФА (3 мл), H_2O (1 мл)	20	24	22	4/1
34	1.2	Fe (1.2 ммоль), $BiCl_3$ (1.2 ммоль) [53]	ТГФ (2 мл)	20	4	15	2/1
35	1.5	$BiCl_3$ (1.5 ммоль), $NaBH_4$ (4.5 ммоль) [66]	ТГФ (3 мл), H_2O (7 мл)	20	2	50	2/1
36	1.4	$MnCl_2$ (2.9 ммоль), $LiAlH_4$ (2.9 ммоль) [19]	ТГФ (7 мл)	20	15	–	–
37	1.4	$CrCl_3$ (2.7 ммоль), $LiAlH_4$ (1.4 ммоль) [67]	ТГФ (12 мл)	20	2	–	–
38	1.6	$InCl_3$ (0.1 ммоль), Al (1.6 ммоль) [4, 68, 69]	ТГФ (2.5 мл), H_2O (1.0 мл)	20	48	34	3/1

[а] Суммарный выход смеси соединений **3** и **4** рассчитан после выделения смеси продуктов колоночной хроматографией.
[б] Соотношение диастереомеров определялось по сигналам протонов кратных связей в спектрах ЯМР ^{1}H.
[в] Продукт не был получен.
[г] Соотношение диастереомеров также дополнительно было определено по данным высокоэффективной жидкостной хроматографии (время удерживания основного диастереомера t_R 12.8 мин, минорного t_R 9.4 мин).

мидом при действии цинка [37], индия [38], магния [39], галлия [40] и еще несколькими аллилгалогенидами [41–43]. Примеры аллилирования альдегида **1** 2-замещенными функционализированными аллилбромидами в данных литературы отсутствуют.

Целью данной работы стало изучение реакций аллилирования альдегида **1** метил 3-(бромметил)бут-3-еноатом (**2**) (схема 1), поиск условий аллилирования отличающихся высокой диастереоселективностью и выходом, а также применение полученного таким образом хирального гомоаллильного спирта **3** в синтезе биоактивных природных соединений. Ранее аллилбромид **2** был синтезирован с суммарным выходом 46% в расчете на 4 стадии через циклопопанольные интермедиаты исходя из этилового эфира 3,3-диэтоксипропионовой кислоты [44–46].

Схема 2.



Для поиска наиболее удачных условий для реакции аллилирования альдегида **1** аллилбромидом **2** были исследованы стандартные системы, в том числе описанные в литературе, для аллилирования альдегидов в водно-органических средах. Основные результаты экспериментов приведены в табл. 1.

Наилучший результат был достигнут с применением модифицированной системы на основе цинка, тетрагидрофурана и насыщенного водного раствора хлорида аммония, а также цинка в диметилформамиде (табл. 1, строка 17, 20).

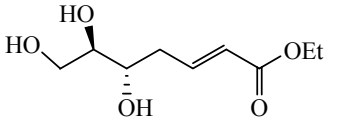
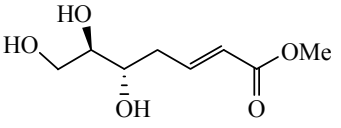
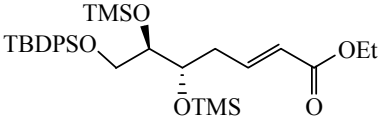
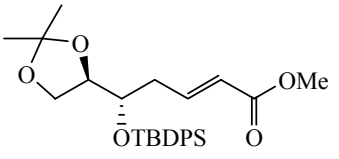
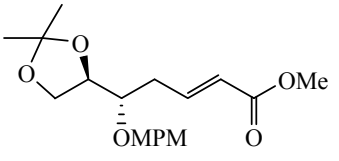
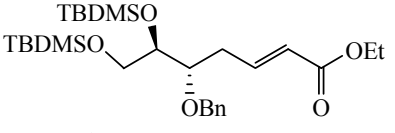
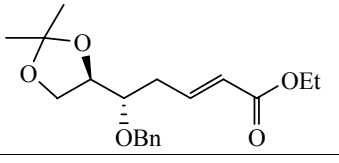
Далее целью работы стал синтез удобных полифункциональных строительных блоков общего вида **5** и **6** на основе соединения **3** и демонстрация их синтетических свойств на примерах получения фрагментов лаулималидов, циклических лактонов с цитотоксическими свойствами [70]. На основании спирта **3** за счет модификации кратной связи возможно создание структурных фрагментов вида **5**, **6** и их дальнейшее применение в направленном синтезе. Ретросинтетический анализ синтеза C^{15}–C^{27} лаулималидных блоков на основе превращений спирта **3** приведен на схеме 2.

Ранее структурные фрагменты, схожие синтетическому блоку вида **5** нашли свое применение в практике органического синтеза (табл. 2).

Винилиодид **7** может быть применен для создания C–C связи с альдегидами общего вида **8** или **9** и после нескольких модификаций привести к описанным в литературе C^{15}–C^{27} фрагментам лаулималидов **10** и **11** [78–80]. Ранее было показано, что продукт, отличающийся лишь защитной группой от метил 3-{(2*S*)-2-[(2*R*)-1,4-диоксаспиро[4.5]дец-2-ил]-2-гидроксиэтил}бут-3-еноата (**3**), может быть применен в синтезе C^{22}–C^{27} фрагмента лаулималида **12**, который по хорошо известным и описанным методикам может быть превращен в ключевой аллилиодид **7** [81].

Спирт **3** после постановки метоксиметильной защиты был превращен в эфир **13**, который был подвергнут озонолизу с последующим восстановлением кето группы и элиминированием гидроксильной группы в промежуточном эфире, который и привел к эфиру **14**. Селективное удаление циклогексилиденовой защиты позволили синтезировать диол **15**, окислительная фрагментация которого привела к альдегиду **16**, синтети-

Таблица 2. Применение полифункциональных блоков в синтезе биоактивных природных соединений.

Исходное соединение	Строительный блок	Применение	Ссылка
2-Деокси-*D*-рибоза		Синтез полигидроксилированных фрагментов	[71]
		Синтез лейкотриена B	[72]
		Построение тетрагидропирановых и тетрагидрофурановых фрагментов	[73]
D-Арабиноза		Строительный блок для арахидоновых и полиеновых кислот	[74]
		Синтез лаулималидного блока	[75]
D-Маннит		Синтез карбофуранозных стереоизомеров	[76]
		Синтез бревикамида	[77]

ческому аналогу строительного блока **8** из ретросинтетической схемы 2. После восстановления сложного эфира **14** в спирт **17** последний был превращен в пивалоат **18**, удаление защиты в котором привело к диолу **19**, который после окислительной фрагментации дал альдегид **20**, синтетический аналог строительного блока **9** (схема 3).

Спирт **17** после окисления в альдегид **21** был проаллилирован аллилбромидом **2** в условиях реакции Барбье и синтезирован C^{11}–C^{21} строительный блок лаулималидов **22** в виде смеси диастереомеров.

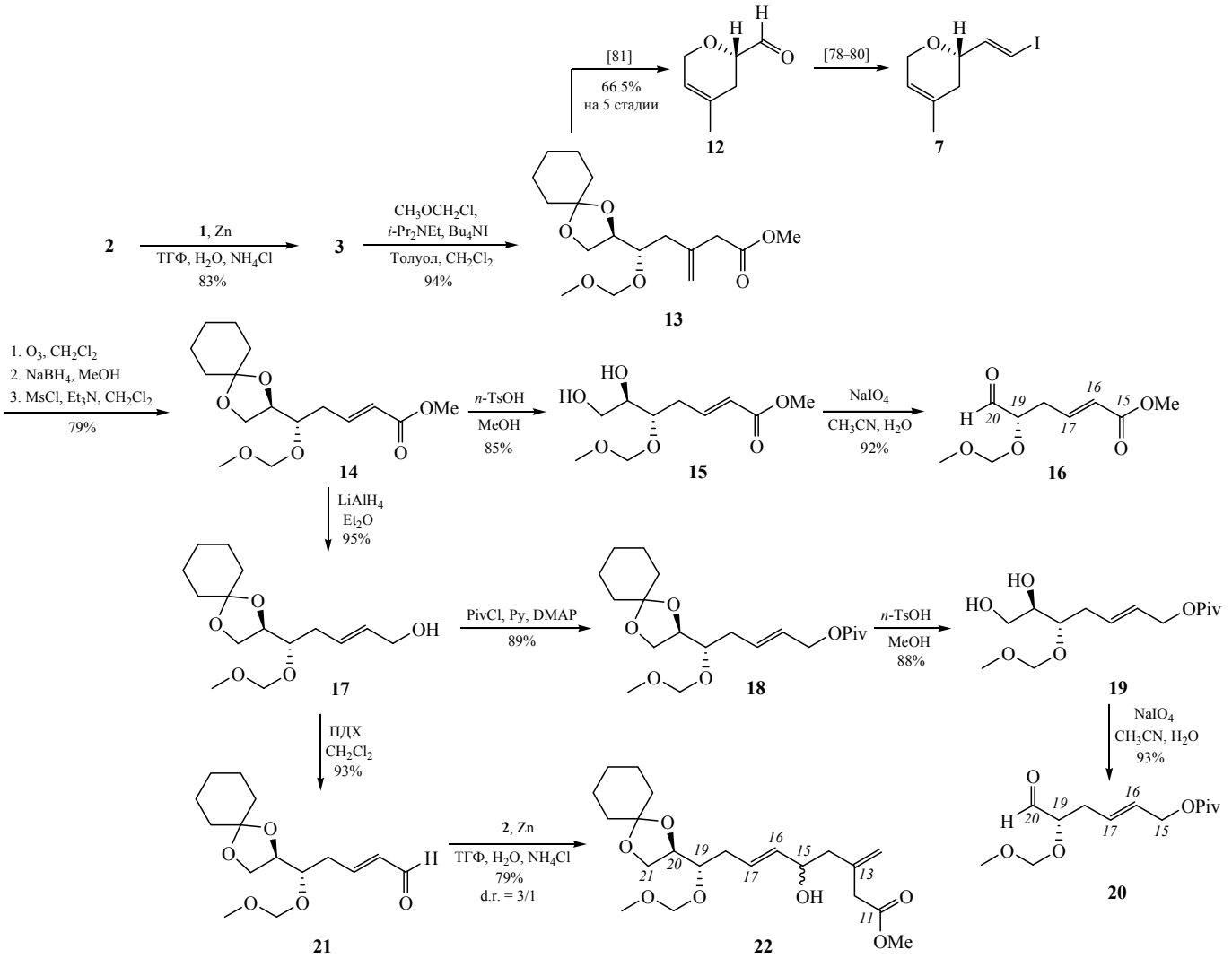
Ранее альдегиды, сходные по структуре соединениям **16** и **20** нашли свое применение в синтезе лаулималидов в других исследовательских группах, что отражено в табл. 3.

Результаты исследований суммированы на схеме 4. Методы синтеза альдегидов **16** и **20**, предложенные в данной работе, сравнимы с уже известными (табл. 3), отличаются простыми методиками и доступными, легкими в обращении реагентами.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Использованные в ходе работы реактивы и растворители имели квалификацию «чистые» и «чистые для анализа». Очистка и высушивание растворителей проводились в соответствии с литературными методами. Оценку индивидуальности синтезируемых веществ и наблюдение за ходом проводимых реакций осуществляли методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) на пластинках «Sorbfil». В качестве элюента были использованы

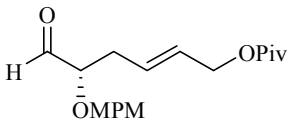
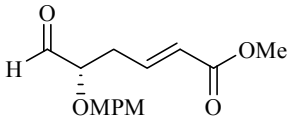
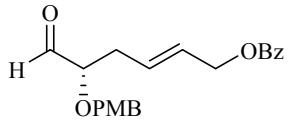
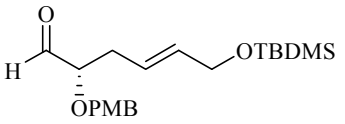
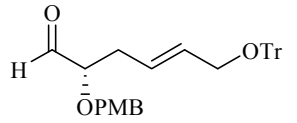
Схема 3.



смеси растворителей – петролейный эфир и этилацетат в различных соотношениях. Выделение индивидуальных веществ осуществляли методом колоночной хроматографии на силикагеле (70–230 меш) производства фирмы Merck с использованием в качестве элюентов смесей тех же растворителей. Спектры ЯМР ^{1}H 5–10%-ных растворов синтезированных соединений в дейтерохлороформе ($CDCl_3$) были получены на приборах Bruker Avance 400 и Bruker Avance 500 с рабочими частотами 400 и 500 МГц соответственно. Химические сдвиги измерялись в шкале δ сигнала остаточных протонов дейтерохлороформа (δ 7.26 м.д.). Спектры ЯМР ^{13}C растворов синтезированных соединений в $CDCl_3$ были получены на приборах Bruker Avance 400 и Bruker Avance 500 с рабочими частотами 100 и 125 МГц соответственно. Химические сдвиги измерялись в шкале δ сигнала остаточных протонов дейтерохлороформа (δ 77.16 м.д.). ИК спектры веществ записаны в пленке на спектрофотометрах Vertex 70 и Bruker FT-IR Alpha. ВЭЖХ осуществлена на приборе 1220 Infinity с фотометрическим детектором, 30°C, солонка Aligent Eclipse +C18, 5 мкм, 4.6×250 мм, элюент MeOH:H_2O в соотношении 75:25, скорость 1 мл/мин. Элементный анализ выполнен полумикрометодом.

Метил 3-{(2*S*)-2-[(2*R*)-1,4-диоксаспиро[4.5]дец-2-ил]-2-гидроксиэтил}бут-3-еноат (3). *а*. К интенсивно перемешиваемому раствору 0.85 г (5.0 ммоль) альдегида **1** и 1.25 г (6.5 ммоль) аллилбромида **2** в 5 мл ТГФ внесли 0.85 г (13.0 ммоль) Zn и при охлаждении до 0°C добавили по каплям в течение 1 ч 5 мл насыщенного водного раствора NH_4Cl. Затем реакционную смесь дополнительно выдержали при очень интенсивном перемешивании ещё

Таблица 3. Синтез синтетических аналогов строительных блоков лаулималидов **8** и **9**.

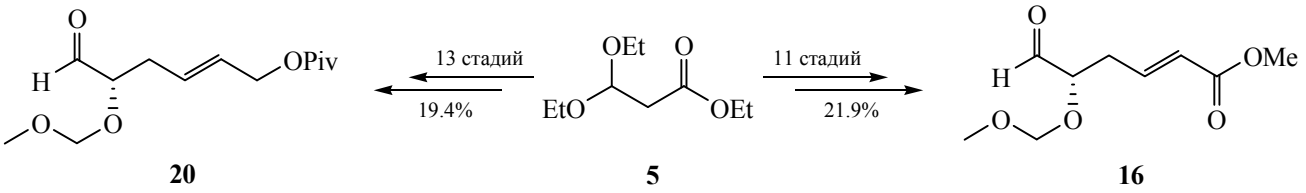
Исходное соединение	Альдегид	Количество стадий	Суммарный выход, %	Ссылка
D-Арабиноза		12	27.6	[82]
		10	22.8	[78]
(*S*)-Яблочная кислота		11	23.4	[79]
		10	18.2	[83]
3-{[*трет*-Бутил (диметил)силил]окси}-пропаналь		8	30.7	[84]

1 ч. Продукт реакции проэкстрагировали Et_2O (3×10 мл), объединенные эфирные вытяжки промыли насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (30 мл) и осушили Na_2SO_4. Растворитель удалили при пониженном давлении, продукт реакции выделили хроматографированием (элюент – петролейный эфир–этилацетат, 25:1). Выход 1.18 г (83%). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3460 ср (OH), 1737 с (C=O), 1163ср (C–O), 1098 с (C–), 1044 с (C–O). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.31–1.68 м [10H, $(CH_2)_5$], 2.15 д.д (1H, C$\underline{H}_2$CHOH, J_1 14.6, J_2 9.9 Гц), 2.46 д.д (1H, C$\underline{H}_2$CHOH, J_1 14.6, J_2 3.0 Гц), 2.55 уш.с (1H, OH), 3.10 д (1H, CH_2CO, J 15.6 Гц), 3.16 д (1H, CH_2CO, J 15.6 Гц), 3.69 с (3H, CH_3O), 3.74–3.82 м (1H, C$\underline{H}$OH), 3.92–4.10 м (3H, $CH_2C\underline{H}OC$, CH_2OC), 5.05 с (1H, CH_2=), 5.09 с (1H, CH_2=). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 23.7, 23.9, 25.1, 34.7, 36.3, 40.3, 41.3, 52.1, 65.3, 69.6, 77.9, 109.7, 117.8, 138.5, 172.4. Найдено, %: C 63.44; H 8.43. $C_{15}H_{24}O_5$. Вычислено, %: C 63.36; H 8.51.

б. К раствору 0.85 г (5.0 ммоль) альдегида **1** и 1.25 г (6.5 ммоль) аллилбромида **2** в 5 мл ДМФА при перемешивании добавили 0.85 г (13.0 ммоль) Zn и выдержали при перемешивании в течение 12 ч при охлаждении до 0°C. К реационной смеси добавили 15 мл насыщенного раствора NH_4Cl и продукт реакции проэкстрагировали Et_2O (3×10 мл). Объединённые органические вытяжки осушили Na_2SO_4. Растворитель удалили при пониженном давлении, продукт реакции выделили хроматографированием (элюент - петролейный эфир - этилацетат, 25:1). Выход 1.14 г (80%).

Метил 3-[(2*S*)-2-[(2*R*)-1,4-диоксаспиро[4.5]дец-2-ил]-2-(метоксиметокси)этил]бут-3-еноат (13). К раствору 1.14 г (4.0 ммоль) спирта **3** в 4 мл CH_2Cl_2 при комнатной температуре добавили 1.7 мл *i*-Pr_2NEt (9.8 ммоль), каталитическое количество Bu_4NI и при интенсивном перемешивании 4 мл 2.1 М раствора CH_3OCH_2Cl в толуоле (8.4 ммоль).

Схема 4.



20 **5** **16**

Через 24 ч реакционную массу вылили в 25 мл насыщенного водного раствора $NaHCO_3$. Органический слой отделили, продукт реакции из водного слоя проэкстрагировали Et_2O (3×15 мл) и объединенные вытяжки осушили $MgSO_4$. После отгонки растворителя при пониженном давлении продукт выделили хроматографированием на силикагеле (элюент – петролейный эфир–этилацетат, 20:1). Выход 1.23 г (94%). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1738 с (C=O), 1151 ср (C–O), 1098 о.с (C–O), 1021 о.с (C–O). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.35–1.65 м [10H, $(CH_2)_5$], 2.31 д.д (1H, C<u>H</u>$_2$CHO, J_1 14.4, J_2 7.4 Гц), 2.40 д.д (1H, C<u>H</u>$_2$CHO, J_1 14.4, J_2 4.3 Гц), 3.13 д (1H, CH_2CO, J 15.5 Гц), 3.19 д (1H, CH_2CO, J 15.5 Гц), 3.34 с (3H, C<u>H</u>$_3$OCH$_2$), 3.68 с (3H, CH_3O), 3.85–3.89 м (2H, CH_2OC, C<u>H</u>OCH$_2$OCH$_3$), 4.00–4.10 м (2H, CH_2OC, CH$_2$C<u>H</u>OC), 4.65 д (1H, OCH$_2$O, J 7.1 Гц), 4.73 д (1H, OCH$_2$O, J 7.1 Гц), 5.01 с (1H, CH_2=), 5.06 с (1H, CH_2=). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 23.7 (2 C), 23.9, 25.0, 34.3, 34.7, 36.2, 51.4, 55.8, 66.1, 76.3, 76.9, 96.3, 109.9, 123.4, 144.9, 166.6. Найдено, %: C 62.25; H 8.49. $C_{17}H_{28}O_6$. Вычислено, %: C 62.17; H 8.59.

Метил (2*E*,5*S*)-5-[(2*R*)-1,4-диоксаспиро[4.5]дец-2-ил]-5-(метоксиметокси)пент-2-еноат (14). Через раствор 2.30 г (7.0 ммоль) эфира **13** в 25 мл CH_2Cl_2 при –78°C пропускали смесь O_3/O_2 в течение 1 ч до появления устойчивого синего окрашивания, а затем кислород, для удаления избытка озона. Порциями при интенсивном перемешивании внесли 1.84 г (15.6 ммоль) PPh_3 и отогрели до комнатной температуры в течение 3 ч и обработали 30 мл воды. Органический слой отделили, продукт реакции из водного слоя проэкстрагировали CH_2Cl_2 (3×10 мл), объединенные органические вытяжки промыли насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (50 мл) и осушили Na_2SO_4. Растворитель удалили при пониженном давлении, продукт реакции растворили в 40 мл метанола, добавили 0.29 г (7.7 ммоль) $NaBH_4$ при охлаждении до 0°C и смесь перемешивали в течение 0.5 ч. Реакционную смесь обработали 50 мл насыщенного водного раствора NH_4Cl, продукт реакции из водного слоя проэкстрагировали CH_2Cl_2 (3×25 мл), объединенные органические вытяжки промыли насыщенным водным раствором NaCl (50 мл) и осушили Na_2SO_4. Смесь растворителей удалили при пониженном давлении, остаток перерастворили в 30 мл сухого CH_2Cl_2, охладили до 0°C, внесли последовательно 1.9 мл Et_3N (14.0 ммоль) и 0.6 мл MsCl (7.0 ммоль) в 3 мл CH_2Cl_2 и перемешивали в течение 2 ч. Реакционную массу обработали насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (10 мл). Органический слой отделили, продукт реакции из водного слоя проэкстрагировали CH_2Cl_2 (3×10 мл), объединенные органические вытяжки промыли насыщенным водным раствором NaCl (15 мл) и осушили Na_2SO_4. Растворитель удалили при пониженном давлении, продукт реакции выделили хроматографированием (элюент – петролейный эфир–этилацетат, 50:1). Выход 1.74 г (79%). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1721 с (C=O), 1271 ср (C–O), 1162 с (C–O), 1152 с (C–O), 1097 о.с (C–O), 1028 о.с (C–O). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.30–1.63 м [10H, $(CH_2)_5$], 2.43–2.57 м (2H, C<u>H</u>$_2$CH=), 3.34 с (3H, C<u>H</u>$_3$OCH$_2$), 3.71 с (3H, CH_3O), 3.69–3.74 м (1H, C<u>H</u>OCH$_2$OCH$_3$), 3.81–3.89 м (1H, CH_2OC), 3.96–4.08 м (2H, CH_2OC, CH$_2$C<u>H</u>OC), 4.63 д (1H, OCH$_2$O, J 6.9 Гц), 4.67 д (1H, OCH$_2$O, J 6.9 Гц), 5.90 д (1H, CH=C<u>H</u>CO$_2$, J 15.7 Гц), 6.97–7.04 м (1H, C<u>H</u>=CHCO$_2$). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 23.7, 23.9, 25.0, 34.3, 34.7, 36.2, 51.4, 55.8, 66.1, 76.3, 76.9, 96.3, 109.9, 123.4, 144.9, 166.6. Найдено, %: C 61.20; H 8.27. $C_{16}H_{26}O_6$. Вычислено, %: C 61.13; H 8.34.

Метил (2*E*,5*S*,6*R*)-6,7-дигидрокси-5-(метоксиметокси)гепт-2-еноат (15). К раствору 0.94 г эфира **14** (3.0 ммоль) в 12 мл MeOH добавили 0.05 г (0.3 ммоль) *n*-TsOH·2H_2O и выдержали при 50°C в течение 24 ч до завершения реакции. После внесения нескольких капель Et_3N и отгонки растворителя при пониженном давлении, продукт выделили хроматографированием (элюент – петролейный эфир–этилацетат, 1:1). Выход 0.59 г (85%). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3419 ср (OH), 1718 с (C=O), 1273 ср (C–O), 1210 ср (C–O), 1170 ср (C–O), 1150 с (C–O), 1097 о.с (C–O), 1022 о.с (C–O). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.79 уш.с (1H, OH), 2.44–2.55 м (2H, C<u>H</u>$_2$CH=), 3.09 уш.с (1H, OH), 3.38–3.41 м (1H, C<u>H</u>OCH$_2$OCH$_3$), 3.40 с (3H, C<u>H</u>$_3$OCH$_2$), 3.72 с (3H, CH_3O), 3.61–3.76 м (3H, C<u>H</u>$_2$OH, C<u>H</u>OH), 4.63 д (1H, OCH$_2$O, J 6.8 Гц), 4.69 д (1H, OCH$_2$O, J 6.8 Гц), 5.92 д (1H, CH=C<u>H</u>CO$_2$, J 15.7 Гц), 6.94–7.02 м (1H, C<u>H</u>=CHCO$_2$). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 34.2, 51.5, 56.0, 62.9, 72.7, 79.2, 97.1, 123.5, 144.9, 166.7. Найдено, %: C 51.54; H 7.67. $C_{10}H_{18}O_6$. Вычислено, %: C 51.47; H 7.75.

Метил (2*E*,5*S*)-5-(метоксиметокси)-6-оксогекс-2-еноат (16). К раствору 0.28 г (1.2 ммоль) диола **15** в смеси 2 мл ацетонитрила и 0.6 мл H_2O добавили 0.52 г (2.4 ммоль) $NaIO_4$ и выдержали при перемешивании 0.5 ч. Реакционную смесь

разбавили 10 мл CH_2Cl_2 и внесли Na_2SO_4 до полного поглощения водной фазы, растворитель удалили при пониженном давлении. Выход 0.22 г (92%). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 2.52–2.67 м (2H, C<u>H</u>$_2$CH=), 3.41 с (3H, C<u>H</u>$_3$OCH$_2$), 3.72 с (3H, CH$_3$O), 4.02–4.05 м (1H, C<u>H</u>OCH$_2$OCH$_3$), 4.71 д (1H, OCH$_2$O, *J* 6.8 Гц), 4.75 д (1H, OCH$_2$O, *J* 6.8 Гц), 5.94 д (1H, CH=C<u>H</u>CO$_2$, *J* 15.7 Гц), 6.86–6.96 м (1H, C<u>H</u>=CHCO$_2$), 9.66 уш.с (1H, CHO).

(2*E*,5*S*)-5-[(2*R*)-1,4-Диоксаспиро[4.5]дец-2-ил]-5-(метоксиметокси)пент-2-ен-1-ол (17). К суспензии 0.19 г (5.0 ммоль) LiAlH$_4$ в 10 мл абсолютного Et$_2$O добавили раствор 2.20 г (7.0 ммоль) эфира **14** в 14 мл абсолютного Et$_2$O при равномерном перемешивании и кипении. Через 2 ч смесь разбавили 10 мл Et$_2$O и при охлаждении добавили 1 мл воды. Реакционную массу профильтровали через тонкий слой силикагеля, а растворители удалили при пониженном давлении. Выход 1.90 г (95%). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3428 ср (OH), 1151 ср (C–O), 1098 о.с (C–O), 1029 о.с (C–O). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.30–1.64 м [10H, (CH$_2$)$_5$], 1.68 уш.с (1H, OH), 2.28–2.41 м (2H, C<u>H</u>$_2$CH=CHCH$_2$OH), 3.36 с (3H, C<u>H</u>$_3$OCH$_2$), 3.63–3.72 м (2H, C<u>H</u>OCH$_2$OCH$_3$, CH$_2$OC), 3.82–3.89 м (1H, CH$_2$OC), 3.97–4.16 м (3H, CH$_2$C<u>H</u>OC, CH=CHC<u>H</u>$_2$OH), 4.67 д (1H, OCH$_2$O, *J* 6.8 Гц), 4.69 д (1H, OCH$_2$O, *J* 6.8 Гц), 5.71–5.75 м (2H, C<u>H</u>=C<u>H</u>CH$_2$OH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 23.8, 23.9, 25.1, 34.3, 34.8, 36.1, 55.6, 63.5, 65.7, 76.7, 77.2, 96.3, 109.7, 128.0, 132.0. Найдено, %: C 63.00; H 9.06. C$_{15}$H$_{26}$O$_5$. Вычислено, %: C 62.91; H 9.15.

(2*E*,5*S*)-5-[(2*R*)-1,4-1,4-Диоксаспиро[4.5]дец-2-ил]-5-(метоксиметокси)пент-2-ен-1-ил пивалат (18). К 1.14 г (4.0 ммоль) спирта **17** в 10 мл абсолютного пиридина добавили 0.47 г (6.0 ммоль) пивалоила хлористого и выдержали при перемешивании в течение 12 ч. Реакционную смесь обработали 40 мл H$_2$O, продукт реакции экстрагировали Et$_2$O (3×10 мл), объединенные органические вытяжки осушили Na$_2$SO$_4$. Растворитель упарили при пониженном давлении, продукт реакции выделили хроматографированием (элюент – петролейный эфир–этилацетат, 25:1). Выход 1.32 г (89%). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1727 с (C=O), 1281 ср (C–O), 1151 о.с (C–O), 1100 с (C–O), 1032 о.с (C–O). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.18 уш.с [9H, (CH$_3$)$_3$CC=O], 1.34–1.67 м [10H, (CH$_2$)$_5$], 2.28–2.44 м (2H, C<u>H</u>$_2$CH= CHCH$_2$OCO), 3.37 с (3H, C<u>H</u>$_3$OCH$_2$), 3.64–3.73 м (1H, C<u>H</u>OCH$_2$O·CH$_3$), 3.83–3.88 м (1H, CH$_2$OC), 3.98–4.07 м (2H, CH$_2$C<u>H</u>OC, CH$_2$OC), 4.48–4.54 м (2H, CH=CHC<u>H</u>$_2$O·CO), 4.66 д (1H, OCH$_2$O, *J* 7.1 Гц), 4.69 д (1H, OCH$_2$O, *J* 7.1 Гц), 5.62–5.72 м (1H, CH=C<u>H</u>CH$_2$O·CO), 5.76–5.84 м (1H, C<u>H</u>=CHCH$_2$OCO), Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 23.8, 23.9, 25.1, 27.1 (3C), 31.1, 34.6, 34.8, 36.1, 55.7, 64.2, 65.7, 77.2, 77.3, 96.6, 109.7, 127.1, 130.6, 178.6. Найдено, %: C 64.92; H 9.17. C$_{20}$H$_{34}$O$_6$. Вычислено, %: C 64.84; H 9.25.

(2*E*,5*S*,6*R*)-6,7-Дигидрокси-5-(метоксиметокси)гепт-2-ен-1-ил пивалат (19). К раствору 1.22 г (3.5 ммоль) эфира **18** в 10 мл MeOH добавили 0.05 г (0.3 ммоль) *n*-TsOH·2H$_2$O и выдержали при 50°C в течение 24 ч до завершения реакции. После внесения нескольких капель Et$_3$N и отгонки растворителя при пониженном давлении, продукт выделили хроматографированием (элюент – петролейный эфир–этилацетат, 1:1). Выход 0.84 г (88%). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3423 ср (C–O), 1725 с (C=O), 1284 ср (C–O), 1151 с (C–O), 1098 с (C–O), 1027 о.с (C–O). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.51–1.69 м (2H, OH), 1.19 уш.с [9H, (CH$_3$)$_3$CC=O], 2.32–2.44 м (2H, C<u>H</u>$_2$CH=CHCH$_2$OCO), 3.43 с (3H, C<u>H</u>$_3$OCH$_2$), 3.60–3.76 м (3H, C<u>H</u>$_2$OH, C<u>H</u>OCH$_2$OCH$_3$, C<u>H</u>OH), 4.04–4.08 м (1H, C<u>H</u>$_2$OH,), 4.49–4.55 м (1H, CH=CHC<u>H</u>$_2$OCO), 4.63 д (1H, OCH$_2$O, *J* 6.8 Гц), 4.68 д (1H, OCH$_2$O, *J* 6.8 Гц), 4.69–4.73 м (1H, CH=CHC<u>H</u>$_2$OCO), 5.67–5.80 м (2H, C<u>H</u>=C<u>H</u>CH$_2$O·CO). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 27.1 (3 C), 35.8, 39.7, 55.0, 64.7, 68.7, 72.9, 77.7, 97.4, 126.5, 132.8, 178.6. Найдено, %: C 58.00; H 33.01. C$_{14}$H$_{26}$O$_6$. Вычислено, %: C 57.91; H 33.06.

(2*E*,5*S*)-5-(Метоксиметокси)-6-оксогекс-2-ен-1-ил пивалат (20). К раствору 0.35 г (1.2 ммоль) диола **19** в смеси 2 мл ацетонитрила и 0.6 мл H$_2$O добавили 0.52 г (2.4 ммоль) NaIO$_4$ и выдержали при перемешивании 0.5 ч. Реакционную смесь разбавили 10 мл CH_2Cl_2 и внесли Na$_2$SO$_4$ до полного поглощения водной фазы, растворитель удалили при пониженном давлении. Выход 0.29 г (93%). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.19 уш.с [9H, (CH$_3$)$_3$CC=O], 2.41–2.57 м (2H, CHC<u>H</u>$_2$CH=), 3.41 с (3H, C<u>H</u>$_3$OCH$_2$), 3.90–3.93 м (1H, C<u>H</u>OCH$_2$OCH$_3$), 4.48–4.54 м (1H, CH=CHC<u>H</u>$_2$OCO), 4.69 д (1H, OCH$_2$O, *J* 6.8 Гц), 4.74 д (1H, OCH$_2$O, *J* 6.8 Гц), 5.66–5.78 м (2H, C<u>H</u>=C<u>H</u>CH$_2$OCO), 9.63 уш.с (1H, CHO).

(2*E*,5*S*)-5-[(2*R*)-1,4-Диоксаспиро[4.5]дец-2-ил]-5-(метоксиметокси)пент-2-еналь (21). К суспезии 3.22 г (8.8 ммоль) ПДХ (пиридиний дихромата) в 15 мл абсолютного CH_2Cl_2 добавили одной порцией 1.72 г (6.0 ммоль) спирта **17** в 6 мл абсолютного CH_2Cl_2 и перемешивали 3 ч до полного завершения реакции. Реакционную смесь профильтровали через

слой силикагеля и упарили растворитель при пониженном давлении. Остаток растворили в 50 мл Et_2O и вновь профильтровали через слой силикагеля, растворитель удалили при пониженном давлении. Выход 1.58 г (93%). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.33–1.62 м [10H, $(CH_2)_5$], 2.44–2.53 м (1H, C<u>H</u>$_2$CH=), 2.61–2.74 м (1H, C<u>H</u>$_2$CH=), 3.36 с (3H, C<u>H</u>$_3$OCH$_2$), 3.33–3.39 м (1H, C<u>H</u>OCH$_2$OCH$_3$), 3.74–3.88 м (1H, CH$_2$OC), 3.98–4.09 м (2H, CH$_2$OC, CH$_2$C<u>H</u>OC), 4.67 д (1H, OCH$_2$O, *J* 6.8 Гц), 4.70 д (1H, OCH$_2$O, *J* 6.8 Гц), 6.16–6.24 м (1H, CH=C<u>H</u>CO), 6.88–6.98 м (1H, C<u>H</u>=CHCO), 9.53 д (1H, CHO, *J* 1.8 Гц).

Метил (5*RS*,6*E*,9*S*)-9-[(2*R*)-1,4-диоксаспиро-[4.5]дец-2-ил]-5-гидрокси-9-(метоксиметокси)-3-метилененон-6-еноат (22). К интенсивно перемешиваемому раствору 1.42 г (5.0 ммоль) альдегида **21** и 1.16 г (6.0 ммоль) аллилбромида **2** в 5 мл ТГФ внесли 0.84 г (13.0 ммоль) Zn и добавили по каплям в течение 1 ч 15 мл насыщенного водного раствора NH_4Cl. Затем реакционную смесь дополнительно выдержали при очень интенсивном перемешивании ещё 1 ч. Продукт реакции проэкстрагировали Et_2O (3×10 мл), объединенные эфирные вытяжки промыли насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (30 мл) и осушили Na_2SO_4. Растворитель удалили при пониженном давлении, продукт реакции выделили хроматографированием (элюент – петролейный эфир–этилацетат, 25:1). Выход 1.57 г (79%). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 1742 с (C=O), 1232 ср (C–O), 1150 ср (C–O), 1098 о.с (C–O), 1028 о.с (C–O). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д.: 1.33–1.42 м [10H, $(CH_2)_5$], 2.01 уш.с (1H, OH), 2.29–2.47 м (3H, C<u>H</u>$_2$CH=, C<u>H</u>$_2$C=), 2.58–2.68 м (1H, C<u>H</u>$_2$C=), 3.31 д (2H, CH$_2$CO, *J* 8.8 Гц), 3.35–3.39 м (1H, C<u>H</u>OCH$_2$OCH$_3$), 3.36 с (3H, C<u>H</u>$_3$OCH$_2$), 3.45 с (3H, CH$_3$O), 3.60–3.74 м (1H, CH$_2$OC), 3.96–4.06 м (2H, CH$_2$OC, CH$_2$C<u>H</u>OC), 4.66 д (1H, OCH$_2$O, *J* 6.8 Гц), 4.68 д (1H, OCH$_2$O, *J* 6.8 Гц), 4.77–4.85 м (1H, C<u>H</u>OH), 4.95 с (1H, CH$_2$=), 4.96 с (1H, CH$_2$=), 5.59–5.65 м (1H, C<u>H</u>=CH·CHOH), 5.84–5.92 м (1H, CH=C<u>H</u>CHOH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 23.8, 24.0, 25.1, 34.5, 36.2, 36.5, 38.2, 42.8, 52.2, 55.8, 65.8, 65.9, 76.4, 78.7, 96.3, 109.7, 112.2, 112.5, 130.4, 135.4, 170.0. Найдено, %: C 63.38; H 8.52. $C_{21}H_{34}O_7$. Вычислено, %: C 63.30; H 8.60.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Courtois G., Miginiac L. *J. Organometallic Chem*. **1974**, *69*, 1. doi 10.1016/S0022-328X(00)92983-8
2. Li S., Wang J.-X., Wen X., Ma X. *Tetrahedron*. **2011**, *67*, 849. doi 10.1016/j.tet.2010.12.035
3. Yanagisawa A., Habaue S., Yasue K., Yamamoto H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6130. doi 10.1021/ja00093a010
4. Araki S., Jin S. J., Idou Y., Butsugan Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn*. **1992**, *65*, 1736. doi 10.1246/bcsj.65.1736
5. Wang Z., Yuan S., Li C.-J. *Tetrahedron Lett*. **2002**, *43*, 5097. doi 10.1016/S0040-4039(02)00995-4
6. Araki S., Ito H., Butsugan Y. *J. Org. Chem*. **1988**, *53*, 1831. doi 10.1021/jo00243a052
7. Hashimoto Y., Kagoshima H., Saigo K. *Tetrahedron Lett*. **1994**, 35, 4805. doi 10.1016/S0040-4039(00)76973-5
8. Nokami J., Otera J., Sudo T., Okawara R. *Organometallics*. **1983**, *2*, 191. doi 10.1021/om00073a047
9. Sinha A.K., Sil A., Sasmal A.K., Pradhan M., Pal T. *New J. Chem*. **2015**, *39*, 1685. doi 10.1039/C4NJ01913J
10. Tanaka H., Yamashita S., Hamatani T., Ikemoto Y., Torii S. *Chem. Lett*. **1986**, 1611. doi 10.1246/cl.1986.1611
11. Butsugan Y., Ito H., Araki S. *Tetrahedron Lett*. **1987**, *28*, 3707. doi 10.1016/S0040-4039(00)96362-7
12. Wada M., Akiba K. *Tetrahedron Lett*. **1985**, *26*, 4211. doi 10.1016/S0040-4039(00)98994-9
13. Luche J.L., Damiano J.C. *J. Am. Chem. Soc*. **1980**, *102*, 7926. doi 10.1021/ja00547a016
14. Perier C., Luche J.L. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 910. doi 10.1021/jo00206a047
15. Peter C., Einhorn J., Luche J.L. *Tetrahedron Lett*. **1985**, *26*, 1449. doi 10.1016/S0040-4039(00)99068-3
16. Sain B., Prajapati D., Sandhu J.S. *Tetrahedron Lett*. **1992**, *33*, 4795. doi 10.1016/S0040-4039(00)61288-1
17. Jana S., Guin C., Roy S. C. *Tetrahedron Lett*. **2004**, *45*, 6575. doi 10.1016/j.tetlet.2004.07.045
18. Kuroboshi M., Goto K., Mochizuki M., Tanaka H. *Synlett*. **1999**, 1930. doi 10.1055/s-1999-2995
19. Hiyama T., Sawahata M., Kasuno Y. *Chem. Lett*. **1985**, 611. doi 10.1246/cl.1985.611
20. Chan T.C., Lau C.P., Chan T.H. *Tetrahedron Lett*. **2004**, *45*, 4189. doi 10.1016/j.tetlet.2004.03.163
21. Imamoto T., Kusumoto T., Tawarayama Y., Sugiura Y., Mita T. *J. Org. Chem*. **1984**, *49*, 3904. doi 10.1021/jo00195a006
22. Wu S., Li Y., Zhang S. *J. Org. Chem*. **2016**, *81*, 8070. doi 10.1021/acs.joc.6b01466
23. Souppe J., Danon L., Namy J.L., Kagan H.B. *J. Organometallic Chem*. **1983**, *250*, 227. doi 10.1016/0022-328X(83)85053-0

24. Yamamoto Y., Asao N. *Chem. Rev*. **1993**, *93*, 2207. doi 10.1021/cr00022a010
25. Yus M., Gonzalez-Gomez J.C., Foubelo F. *Chem. Rev*. **2011**, *111*, 7774. doi 10.1021/cr1004474
26. Li C.-J. *Tetrahedron*. **1996**, *52*, 5643. doi 10.1016/0040-4020(95)01056-4
27. Kim S.H., Lee H.S., Kim K.H., Kim S.H., Kim J.N. *Tetrahedron*. **2010**, *66*, 7065. doi 10.1016/j.tet.2010.05.103
28. Lin M.-H., Kuo C.-K., Lin W.-C., Huang Y.-C., Tsai Y.-T., Liang K.-Y., Li Y.-S., Chuang T.-H. *Tetrahedron*. **2013**, *69*, 8263. doi 10.1016/j.tet.2013.07.012
29. Salaskar A.A., Mayekar N.V., Sharma A., Nayak S.K., Chattopadhyaya A., Chattopadhyay S. *Synthesis*. **2005**, 2777. doi 10.1055/s-2005-916009
30. Venkataiah M., Somaiah P., Reddipalli G., Fadnavis N.W. *Tetrahedron Asymmetry.* **2009**, *20*, 2230. doi 10.1016/j.tetasy.2009.08.005
31. Jangili P., Kashanna J., Kumar C.G., Das B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 325. doi 10.1016/j.bmcl.2013.11.010
32. Geng H.M., Stubbing L.A., Li-Yang Chen J., Furkert D.P., Brimble M.A. *Eur. J. Org. Chem*. **2014**, 6227. doi 10.1002/ejoc.201403000
33. Chattopadhyay A., Mamdapur V.R. *J. Org. Chem*. **1995**, *60*, 585. doi 10.1021/jo00108a020
34. Roy S., Sharma A., Dhotare B., Vichare P., Chattopadhyay A., Chattopadhyay S. *Synthesis*. **2007**, 1082. doi 10.1055/s-2007-965956
35. Vilanova C., Sanchez-Peris M., Roldan S., Dhotare B., Carda M., Chattopadhyay A. *Tetrahedron Lett*. **2013**, *54*, 6562. doi 10.1016/j.tetlet.2013.09.096
36. Chatterjee S., Kanojia S.V., Chattopadhyay S., Sharma A. *Tetrahedron Asymmetry*. **2011**, *22*, 367. doi 10.1016/j.tetasy.2011.02.008
37. Chattopadhyay A., Goswami D., Dhotare B. *Tetrahedron Lett*. **2010**, *51*, 3893. doi 10.1016/j.tetlet.2010.05.070
38. Sharma A., Gamre S., Roy S., Goswami D., Chattopadhyay A., Chattopadhyay S. *Tetrahedron Lett*. **2008**, *49*, 3902. doi 10.1016/j.tetlet.2008.04.058
39. Chattopadhyay S. K., Biswas T., Biswas T. *Tetrahedron Lett*. **2008**, *49*, 1365. doi 10.1016/j.tetlet.2007.12.097
40. Goswami D., Chattopadhyay A., Chattopadhyay S. *Tetrahedron Asymmetry*. **2009**, *20*, 1957. doi 10.1016/j.tetasy.2009.08.013
41. Orsini F., Leccioli C. *Tetrahedron Asymmetry*. **1997**, *8*, 4011. doi 10.1016/S0957-4166(97)00521-1
42. Chattopadhyay A., Dhotare B., Hassarajani S.. *J. Org. Chem*. **1999**, *64*, 6874. doi 10.1021/jo982130k
43. Chattopadhyay A., Goswami D., Dhotare B. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4701. doi 10.1016/j.tetlet.2006.04.120
44. Минеева И.В., Кулинкович О.Г. *ЖОрХ.* **2008**, *44*, 1277. [Mineeva I.V., Kulinkovich O.G. *Russ. J. Org. Chem*. **2008**, *44*, 1261.] doi 10.1134/S1070428008090029
45. Минеева И.В., Кулинкович О.Г. *ЖОрХ.* **2009**, *45*, 1634. [Mineeva I.V., Kulinkovich O.G. *Russ. J. Org. Chem*. **2009**, *45*, 1623.] doi 10.1134/S1070428009110086
46. Mineyeva I.V., Kulinkovich O.G. *Tetrahedron Lett*. **2010**, *51*, 1836. doi 10.1016/j.tetlet.2010.01.120
47. Uneyama K., Kamaki N., Moriya A., Torii S. *J. Org. Chem*. **1985**, *50*, 5396. doi 10.1021/jo00225a084
48. Uneyama K., Nambu H., Torii S. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 2395. doi 10.1016/S0040-4039(00)84538-4
49. Wada M., Ohlki H., Akiba K. *Chem. Commun*. **1987**, 708. doi 10.1039/C39870000708
50. Jadhav B.D., Pardeshi S.K. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *35*, 4948. doi 10.1016/j.tetlet.2014.07.031
51. Sarangi C., Nayak A., Nanda B., Das N.B., Sharma R.P. *Tetrahedron Lett*. **1995**, *36*, 7119. doi 10.1016/0040-4039(95)01413-C
52. Vichare P., Chattopadhyay A. *Tetrahedron Asymmetry*. **2008**, *19*, 598. doi 10.1016/j.tetasy.2008.01.034
53. Wada M., Ohki H., Akiba K. *Tetrahedron Lett*. **1986**, *27*, 4771. doi 10.1016/S0040-4039(00)85061-3
54. Marton D., Stivanello D., Tagliavini G. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2731. doi 10.1021/jo951562h
55. Shono T., Ishifune M., Kashimura S. *Chem. Lett.* **1990**, 449. doi 10.1246/cl.1990.449
56. Zhou W., Yan W., Wang J.-X., Wang K. *Synlett*. **2008**, 137. doi 10.1055/s-2007-1000840
57. Tan X.-H., Hou Y.-Q., Huang C., Liu L., Guo Q.-X. *Tetrahedron*. **2004**, *60*, 6129. doi 10.1016/j.tet.2004.05.046
58. Pan C.-F., Zhang Z.-H., Sun J., Wang Z.-Y. *Org. Lett*. **2004**, *6*, 3059. doi 10.1021/ol049008u
59. Imai T., Nishida S. *Synthesis*. **1993**, 395. doi 10.1055/s-1993-25871
60. Kundu A., Prabhakar S., Vairamani M., Roy S. *Organometallics*. **1997**, *16*, 4796. doi 10.1021/om9704096
61. Mondal K., Pan S.C. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 534. doi 10.1002/ejoc.201601305
62. Kalita P.K., Phukan P. *Compt. Rendus Chimie*. **2013**, *16*, 1055. doi 10.1016/j.crci.2013.02.012
63. Tan X.-H., Shen B., Liu L., Guo Q.-X. *Tetrahedron Lett*. **2002**, *43*, 9373. doi 10.1016/S0040-4039(02)02370-5
64. Zhou Y., Zha Z., Zhang Y., Wang Z. *Arkivoc*. **2008**, 142. doi 10.3998/ark.5550190.0009.b14
65. Wang W.-B., Shi L.-L., Huang Y.-Z. *Tetrahedron*. **1990**, *46*, 3315. doi 10.1016/S0040-4020(01)85467-3
66. Ren P.-D., Pan S.-F., Dong T.-W., Wu S.-H. *Chin. J. Chem.* **1996**, *14*, 462. doi 10.1002/cjoc.19960140512

67. Brunton G., Ingold K.U., Roberts B.P., Beckwith A.L.J., Krusic P.J. *J Am Chem Soc.* **1977**, *99*, 3179. doi 10.1021/ja00451a061
68. Preite M.D., Perez-Carvajal A. *Synlett*. **2006**, 3337. doi 10.1055/s-2006-951529
69. Samanta S., Mohapatra H., Jana R., Ray J.K. *Tetrahedron Lett*. **2008**, *49*, 7153. doi 10.1016/j.tetlet.2008.09.162
70. Mülzer J., Öhler E. *Chem. Rev*. **2003**, *80*, 3753. doi 10.1021/cr940368c
71. Dolhem F., Smiljanic N., Lièvre C., Demailly G. *Tetrahedron*. **2006**, *62*, 7756. doi 10.1016/j.tet.2006.05.057
72. Corey E.J., Marfat A., Munroe J., Kim K.S., Hopkins P.B., Brion F. *Tetrahedron Lett*. **1981**, *22*, 1077. doi 10.1016/S0040-4039(01)90241-2
73. Narayan R. S., Sivakumar M., Bouhlel E., Borhan B. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2489. doi 10.1021/ol016118h
74. Patel P., Gore V., Powell W.S., Rokach J. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2011**, *21*, 1987. doi 10.1016/j.bmcl.2011.02.021
75. Takamura H., Wada H., Ogino M., Kikuchi T., Kadota I., Uemura D. *J. Org. Chem*. **2015**, *80*, 3111. doi 10.1021/acs.joc.5b00027
76. Tripathy S., Chattopadhyay A. *Tetrahedron Asymmetry*. **2012**, *23*, 1423. doi 10.1016/j.tetasy.2012.09.007
77. Yadav J.S., Mallikarjuna Reddy N., Ataur Rahman Md., Prasad A.R., Subba Reddy B.V. *Tetrahedron*. **2013**, *69*, 8618. doi 10.1016/j.tet.2013.07.072
78. Mülzer J., Hanbauer M. *Tetrahedron Lett*. **2000**, *41*, 33. doi 10.1016/S0040-4039(99)02021-3
79. Messenger B.T., Davidson B.S. *Tetrahedron Lett*. **2001**, *42*, 801. doi 10.1016/S0040-4039(00)02115-8
80. Gallagher B.M. Jr., Zhao H., Pesant M., Fang F.G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 923. doi 10.1016/j.tetlet.2004.12.056
81. Минеева И.В. *ЖОрХ.* **2018**, *54*, 1329. [Mineeva I.V. *Russ. J. Org. Chem*. **2018**, *54*, 1341.] doi 10.1134/S1070428018090130
82. Gallagher B.M. Jr., Fang F.G., Johannes C.W., Pesant M., Tremblay M.R., Zhao H., Akasaka K., Li X. Y., Liu J., Littlefield B.A. *Bioorg. Med. Chem. Lett*. **2004**, *14*, 575. doi 10.1016/j.bmcl.2003.12.001
83. Williams D.R., Liang M., Mullins R.J., Stites R.E. *Tetrahedron Lett*. **2002**, *43*, 4841. doi 10.1016/S0040-4039(02)00907-3
84. Nelson S.G., Cheung W.S., Kassick A.J., Hilfiker M.A. *J. Am. Chem. Soc*. **2002**, *125*, 13654. doi 10.1021/ja028019k

(*R*)-2,3-O-cyclohexylideneglyceraldehyde in Allylation Reactions with Methyl 3-(Bromomethyl)but-3-enoate. Methyl 3-{(2*S*)-2-[(2*R*)-1,4-Dioxaspiro[4.5]dec-2-yl]-2-hydroxyethyl}but-3-enoate as a Convenient Universal Building Block for the Synthesis of Key Fragments of Bioactive Compounds

I. V. Mineyeva*

Belarusian State University, 220030, Belarus, Minsk, pr. Nezavisimosti 4
**e-mail: i.mineyeva@yandex.ru*

Received March 12, 2019; revised May 19, 2019; accepted May 30, 2019

For the first time, (*R*)-2,3-*O*-cyclohexylideneglyceraldehyde was involved in the Barbier allylation reaction of methyl 3-(bromomethyl)but-3-enoate, 2-substituted functionalized allyl bromide, under the action of various allylating agents. The best diastereoselectivity was shown by a zinc and dimethylformamide-based system as a solvent as well as zinc in tetrahydrofuran and a saturated aqueous solution of ammonium chloride. The possibility of using the thus obtained homoallyl alcohol – methyl 3-{(2*S*)-2-[(2*R*)-1,4-dioxaspiro[4.5]dec-2-yl]-2-hydroxyethyl}but-3-enoate in the synthesis of the building blocks of macrocyclical anticancer drugs of laulimals and their synthetic analogues was shown.

Keywords: (*R*)-2,3-*O*-cyclohexylideneglyceraldehyde, methyl 3-(bromomethyl)but-3-enoate, 2-substituted allyl bromides, Barbier reaction, diastereoselective allylation, homoallyl alcohol, laulimalide