ЖУРНАЛ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ, 2022, том 58, № 3, с. 281–292

УДК 547.898

СИНТЕЗ 3,9-ДИАЛКИЛЗАМЕЩЕННЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,8-ЦИНЕОЛА НА ОСНОВЕ АДДУКТОВ ДИЛЬСА–АЛЬДЕРА ЛЕВОГЛЮКОЗЕНОНА С ИЗОПРЕНОМ И БУТАДИЕНОМ

© 2022 г. Б. Т. Шарипов*, А. Н. Давыдова, Ф. А. Валеев

Уфимский Институт химии – обособленное структурное подразделение ФГБНУ «Уфимского федерального исследовательского центра РАН», Россия, 450054 Уфа, просп. Октября, 71
**e-mail: sharipovbt@anrb.ru*

Поступила в редакцию 01.09.2021 г.
После доработки 21.09.2021 г.
Принята к публикации 22.09.2021 г.

Путем построения 2-оксабицикло[2.2.2]октановой системы на базе аддуктов Дильса–Альдера левоглюкозенона с изопреном и бутадиеном осуществлены синтезы 3,9-диалкилзамещенных производных 1,8-цинеола. Метилированный аддукт левоглюкозенона с изопреном показал высокую склонность к формированию 2-оксабицикло[2.2.2]октановой системы за счет внутримолекулярной оксациклизации, которая легко реализуется в условиях гидрирования двойной связи, при попытке дегидратации гидроксильной группы, при раскрытии 1,6-ангидромостика углеводного фрагмента, а также при действии электрофильных реагентов. Метилированный аддукт левоглюкозенона с бутадиеном может быть подвергнут внутримолекулярной оксациклизации под действием электрофильных реагентов. Метильная группа в циклогексеновом кольце, а именно в аддукте левоглюкозенона с изопреном, специфично направляет оксациклизацию по пути формирования 1,5-эпоксида, а при ее отсутствии преимущественно образуются 1,4-эпоксиды. При метилировании MeMgI кетогруппы в исходных аддуктах выходы повышаются при использовании хлористого метилена в качестве растворителя.

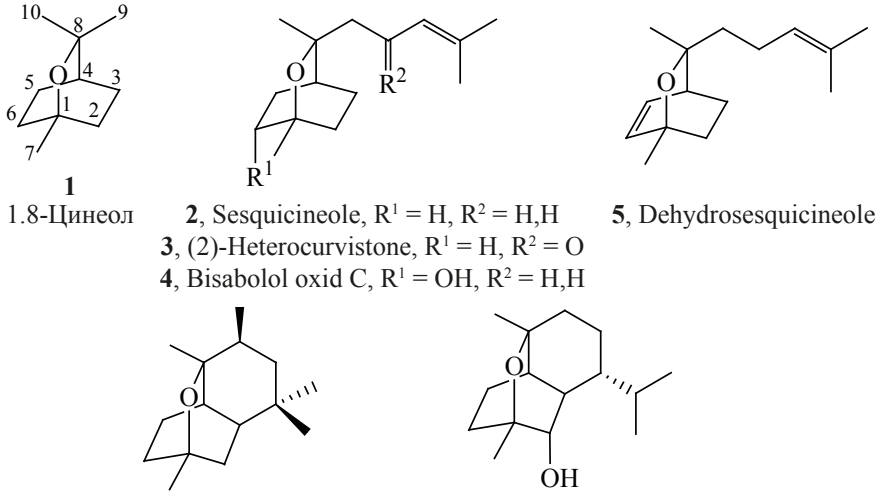
Ключевые слова: 1,8-цинеол, внутримолекулярная оксациклизация, аддукты Дильса–Альдера левоглюкозенона, метилирование

DOI: 10.31857/S0514749222030065

ВВЕДЕНИЕ

1.8-Цинеол **1** (эвкалиптол) представляет собой природный монотерпеновый циклический эфир, содержащий в своем строении 2-оксабицикло[2.2.2]октановую систему. Он широко используется при лечении заболеваний дыхательных путей благодаря своим антимикробным, муколитическим, бронхолитическим и противовоспалительным свойствам [1]. 1.8-Цинеол активен в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, некоторых вирусов и обладает инсектицидными и репеллентными свойствами [2].

Сесквицинеол **2** [3, 4] и его производные гетерокурвистон **3** [5], бисаболол оксид **4** [6] или дегидросесквицинеол **5** [7, 8] являются родственными соединениями 1,8-цинеола и формально их можно представить замещенными по 9 положению алкил-производными. Кроме этого, 1.3.3-триметил-2-оксабицикло[2.2.2]октановый цикл встречается в сесквитерпеноидах, например, в пекулиароксиде **6** [9] и 4β,10β-эпокси-муролан-5α-оле **7** [10] или более сложных природных соединениях [11–13]. Многие из них обладают различной биологической активностью, проявляя противовос-



1 1.8-Цинеол

2, Sesquicineole, R^1 = H, R^2 = H,H

3, (2)-Heterocurvistone, R^1 = H, R^2 = O

4, Bisabolol oxid C, R^1 = OH, R^2 = H,H

5, Dehydrosesquicineole

6, Peculiaroxide

7, 4a,10a-Epoxy-muuralan-5r-ol

1,8-Цинеол и его алкилзамещенные производные

палительные, спазматические, цитотоксические свойства.

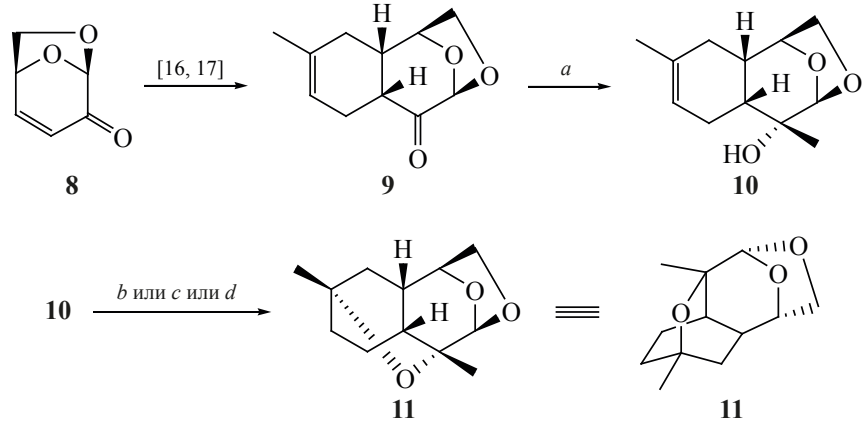
Аддукты левоглюкозенона и 1,3-диенов, доступные по реакции Дильса–Альдера, представляют собой перспективные субстраты для разработки подходов к синтезам различных классов природных соединений, в частности сесквитерпеноидов, содержащих аннелированные карбо- и гетеробициклические системы. Учитывая способность *цис*-сочлененной бициклической системы в производных аддуктов Дильса–Альдера левоглюкозенона к внутримолекулярной оксациклизации [14, 15], они могут выступать удобными исходными соединениями для синтеза функционализированных 1,8-цинеолов путем формирования 2-оксабицикло[2.2.2]октановой системы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для формирования 1.3.3-триметил-2-оксабицикло[2.2.2]октановой системы среди аддуктов Дильса–Альдера левоглюкозенона **8** с диенами удобным исходным соединением является спирт **10**, который получен метилированием кетогруппы аддукта левоглюкозенона и изопрена **9** [14–17] (схема 1).

Мы оптимизировали методы его получения. Так, по методике, разработанной нами ранее для левоглюкозенона **8** [18], путем замены основного растворителя на хлористый метилен в реакции ме-

Схема 1

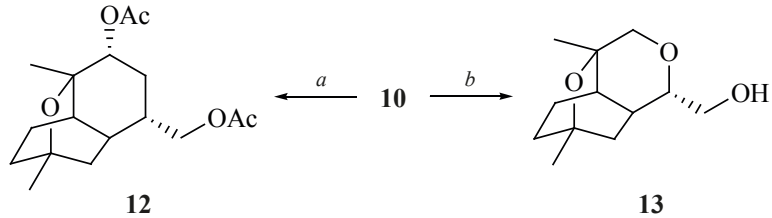


8 **9** **10**

10 **11** **11**

Реагенты и условия: *a*, MeMgI, CH_2Cl_2, Et_2O, 0–5°C, 93%; *b*, *p*-TsOH, C_6H_6, 80°C, 79%; *c*, 5% Pd/C, H_2, EtOAc, rt, 83%; *d*, $SOCl_2$, Py, 0°C, 75%.

Схема 2



12 **13**

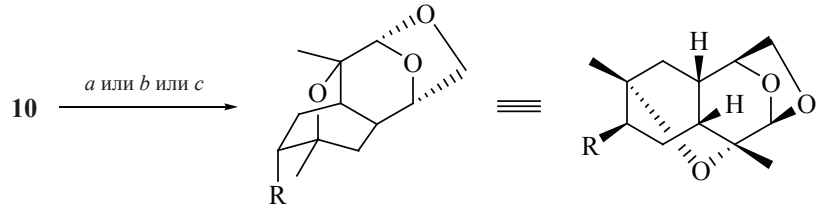
Реагенты и условия: *a*, H_3PO_4, Ac_2O, 80%; *b*, Et_3SiH, $BF_3{\cdot}Et_2O$, CH_2Cl_2, 89%.

тилирования, нам удалось повысить выход спирта **10** до 93%. Стадию оксациклизации спирта **10** проводили по ранее разработанным методам путем кипячения раствора в бензоле в присутствии каталитических количеств *p*-TsOH [15] (схема 1). Следует отметить, что оксациклизация проходит также в условиях гидрирования двойной связи на 5%-Pd/C и при попытке дегидратации спирта **10** действием хлористого тионила в пиридине. Во всех случаях образуется тетрациклическое соединение **11**, которое является дизамещенным по 3,9-положениям аналогом 1,8-цинеола.

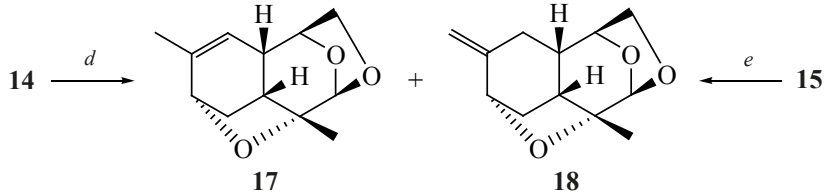
Обработка спирта **10** фосфорной кислотой в Ac_2O также сопровождается 1,5-оксациклизацией с одновременным раскрытием 1,6-ангидромостика и образованием одного аномерного диацетата **12**. В условиях восстановительного раскрытия 1,6-ангидромостика в спирте **10** при действии Et_3SiH в присутствии $BF_3{\cdot}Et_2O$ [19] образуется трициклическое соединение **13** с выходом 89%. Полученные соединения **12** и **13** могут служить прекурсорами в синтезе природных соединений типа **6** и **7** или их аналогов (схема 2).

Инициируемая электрофильными реагентами функционализация двойной связи позволяет в большинстве случаев эффективно проводить внутримолекулярную оксациклизацию алкеновых спиртов. В нашем случае обработка иодом спирта **10** в среде ацетонитрил-вода приводит к желаемой оксациклизации с образованием тетрациклического иодида **14**. Применение *N*-бром- и *N*-хлорсукцинимида аналогично приводит к формированию галоидпроизводных 1,8-цинеола. Реакция с эквимолярным количеством *N*-бромсукцинимида протекает достаточно эффективно с образованием бромида **15**, тогда как

Схема 3



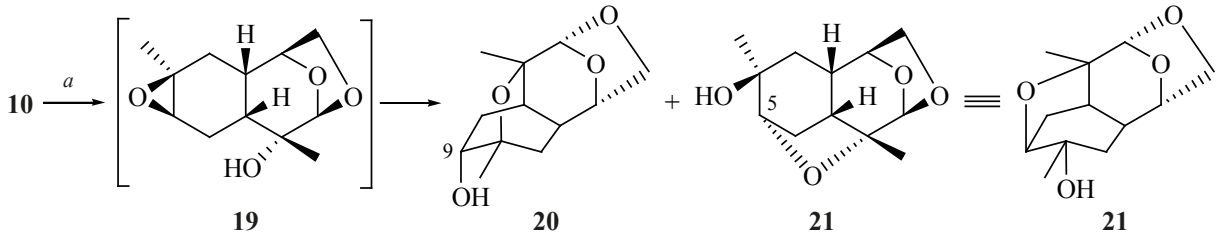
14, R = I
15, R = Br
16, R = Cl



17 **18**

Реагенты и условия: *a*, I_2, $NaHCO_3$, MeCN, H_2O, rt, 90%; *b*, NBS, CH_2Cl_2, rt, 89%; *c*, NCS, CH_2Cl_2, rt, 75%; *d*, KOH, DMSO, 80°C, 73%, (**17**:**18** = 5:1); *e*, DBU, DMSO,80°C, 84%, (**17**:**18** = 3:1).

Схема 4



Реагенты и условия: *a*, oxone, $NaHCO_3$, Me_2CO, H_2O, **20** (22%), **21** (59%).

с избыток *N*-хлорсукцинимида она длится в течение 4 дней и приводит к хлорпроизводному **16** (схема 2).

На первый взгляд галогенпроизводные **14–16** могут быть использованы в синтезе функционализированного дегидросесквицинеола **5**. Однако дегидрогалогенирование иодида **14** с помощью KOH в DMSO при 80°C дает смесь алкенов **17** и **18** в соотношении 5 к 1, содержащих тетрагидрофурановый цикл. Образование алкена подобного дегидросесквицинеолу **5** наблюдается только в следовых количествах. При обработке бромида **15** DBU в DMSO при 80°C образуется смесь алкенов **17** и **18** в соотношении 3 к 1. 1,2-Миграция кислородного мостика с формированием пинола и изопинола возможна для производных 1,8-цинеола; подобный случай миграции при дегидробромировании 2-бромцинеола ранее описан в литературе [20, 21]. Таким образом, полученные алкены **17** и **18** открывают короткий путь для синтеза функционализированных пинолов (схема 3).

Далее мы изучили формирование производных 1,8-цинеола при эпоксидировании двойной связи. Нами найдено, что использование оксона позволяет стереоселективно эпоксидировать двойную связь в спирте **10**. Так при обработке спирта **10** оксоном в присутствии $NaHCO_3$ в растворе ацетон–вода мы сначала наблюдали образование 1,2-эпоксида **19**. Но с течением времени эпоксид **19** самопроизвольно подвергается перециклизации путем раскрытия оксиранового кольца. В результате из реакционной массы выделены 1,5-эпоксид **20** с выходом 22% и 1,4-эпоксид **21** с выходом 59%. В данном случае потеря региоспецифичности оксациклизации явно связана с тем, что формирование 1,5-эпоксида происходит не на первоначальной стадии эпоксидирования, а на стадии раскрытия 1,2-эпоксидного кольца в соединении **19** (схема 4).

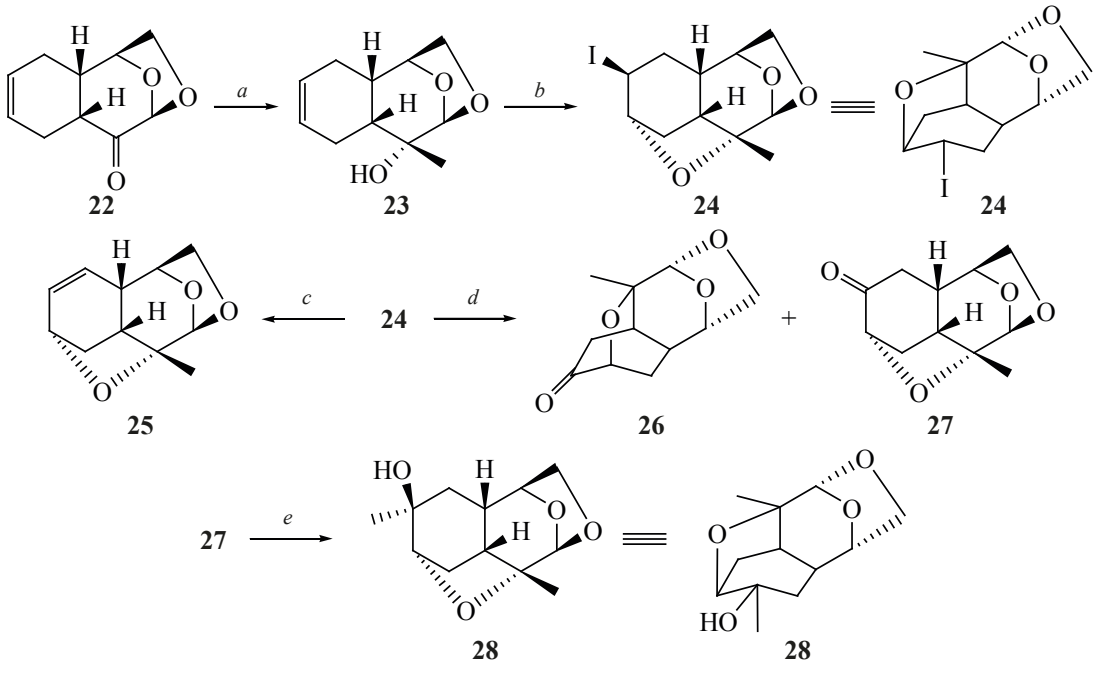
1,5-Эпоксид **20** и 1,4-эпоксид **21** заметно различаются по подвижности на SiO_2, где 1,4-эпоксид **21** является более полярным соединением. Кроме этого, 1,5-эпоксиды **14–16**, **20** и 1,4-эпоксид **21** имеют характерные отличия в спектрах ЯМР H^1. В спектре 1,5-эпоксидов **14–16**, **20** протон при C^9, который соответствует экваториальному протону при C^6 у 1,8-цинеола, регистрируется в виде дублет дублет дублетов с вицинальными *J* 9.8–10.1 и 5.4–7.4 Гц и дальней *J* 1.8–2.3 Гц. В спектре ЯМР H^1 1,4-эпоксида **21** протон при C^5 регистрируется в виде дублета с *J* 4.0 Гц.

Наличие метильной группы в циклогексеновом кольце аддукта **9** эффективно регулирует региоселективность реакции внутримолекулярной оксациклизации. С целью определения ее влияния мы изучили процесс оксациклизации в соответствующем производном аддукте левоглюкозенона с бутадиеном [22]. В частности, известно, что в аддукте Дильса–Альдера левоглюкозенона с циклопентадиеном реакция идет по пути 1,4-оксациклизации с формированием аннелированных тетрагидрофуранов [14].

Так, кетон **22** метилировали реактивом Гриньяра с получением третичного спирта **23** (схема 5). Следует отметить, что при поиске условий оксациклизации спирта **23** аналогичных спирту **10**, например, при раскрытии1,6-ангидромостика или гидрировании двойной связи, образование эпоксида не происходит. Осуществить внутримолекулярную оксациклизацию в спирте **23** удается под действием электрофильных реагентов. Так при обработке I_2 спирта **23** в растворе ацетонитрил–вода превращение протекает региоспецифично, но происходит образование аннелированного тетрагидрофурана **24**, продукта 1,4-оксациклизации.

По аналогии с иодидом **14** мы изучили возможность протекания перехода 1,4-эпоксида в

Схема 5



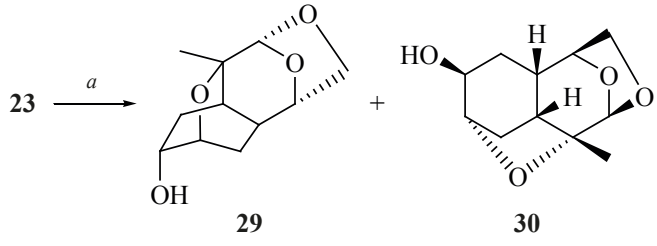
Реагенты и условия: *a*, MeMgI, CH_2Cl_2, Et_2O, 90%; *b*, I_2, $NaHCO_3$, MeCN, H_2O, 94%; *c*, KOH, DMSO, 80°C, 95%; *d*, $NaHCO_3$, DMSO, 150°C, 81% (**26**:**27** = 1:1); *e*, MeMgI, CH_2Cl_2, Et_2O, 79%.

1,5-эпоксид при дегидрогалогенировании иодида **24**. На этот счет в литературе имеются данные о трансформации пинолов в цинеолы [23]. При нагревании иодида **24** в присутствии KOH в DMSO произошло количественное образование олефина **25**, протекающее без 1,2-миграции эпоксидного мостика (схема 5). Но при обработке $NaHCO_3$ иодида **24** в DMSO при 150°C происходит частичная 1,2-миграция эпоксидного мостика, в результате образуются два кетона **26** и **27** с равным соотношением.

Полученный кетон **27** мы опробовали во встречном синтезе 1,4-эпоксида **21**. Метилирование MeMgI кетона **27** проходит с высокой стереоселективностью с образованием одного изомерного спирта **28**. Следует отметить, что метилирование кетона **27** в Et_2O проходит с неполной конверсией из-за его плохой растворимости. Использование хлористого метилена позволило увеличить конверсию реакции и выход спирта **28** до 79% (схема 5). Спирт **28** отличается по спектральным характеристикам от соединения **21**, что указывает на образование другого стереоизомерного продукта с экваториальным расположением гидроксильной группы. Соединения **21** и **28** формально представляют собой функционализированные 6,8-эпоксианалоги цинеола.

С учетом того, что при эпоксидировании спирта **10** формирование 1,5- и 1,4-эпоксидов происходит через стадию образования 1,2-эпоксида, сле-

Схема 6



Реагенты и условия: *a*, oxone, $NaHCO_3$, Me_2CO, H_2O, **29** (22%), **30** (43%).

дует ожидать аналогичного протекания реакции при эпоксидировании спирта **23**. Действительно, при эпоксидировании спирта **23** происходит формирование 1,5- и 1,4-эпоксидов **29** и **30**. В этом случае отсутствие метильной группы в циклогексеновом кольце спирта **23** приводит к незначительному смещению селективности реакции в сторону 1,5-эпоксида **29**. Соотношение продуктов **29** и **30** составило почти 1 к 2, а выход реакции 65% (схема 6).

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Анализы (измерения, расчеты) выполнены на оборудовании ЦКП «Химия» УфИХ РАН и РЦКП «Агидель» УФИЦ РАН. ИК спектры записаны на приборах Shimadzu IR Prestige-21 или Bruker Tensor 27 (в тонком слое или вазелиновом масле). Спектры ЯМР ^{1}H и ^{13}C записаны на спектрометре Bruker Avance III 500 МГц (500 и 125 МГц соответственно) в $CDCl_3$ (использование других растворителей указано в каждом конкретном случае), внутренний стандарт – остаточные сигналы растворителя. Масс-спектры зарегистрированы на ВЭЖХ масс-спектрометре LCMS-2010 EV (Shimadzu) с одним квадруполем в режиме регистрации положительных и отрицательных ионов при потенциале капилляра 4.5 и –3.5 кВ соответственно, ионизация электрораспылением, элюент MeCN-H_2O. Элементный анализ выполнен на CHNS(O)-анализаторе Евро-2000. Углы оптического вращения определены на поляриметре PerkinElmer-341. Температуры плавления определены на приборе Boetius с визуальным устройством PHMK 05. Для аналитической ТСХ применены пластины Sorbfil марки ПТСХ-АФ-А, изготовитель ЗАО «Сорбполимер» (Краснодар). Колоночная хроматография проведена с использованием силикагеля Macherey-Nagel 60 (размер частиц 0.063–0.2 мм).

(1*S*,2*S*,7*R*,8*R*,9*R*)-8-Гидрокси-4,8-диметил-10,12-диоксатрицикло[7.2.1.0^{2,7}]додец-4-ен (10). К раствору 10.00 г (51.6 ммоль) аддукта **9** в 100 мл CH_2Cl_2, охлажденному до 0°C в атмосфере аргона, при перемешивании медленно добавляли 62 мл (77.5 ммоль) 1.25 M раствора MeMgI в диэтиловом эфире, так, чтобы температура реакции не поднималась выше 10°C. Через 10 мин реакционную массу обработали 5%-ным раствором HCl, продукты реакции экстрагировали EtOAc (3×100 мл), экстракт сушили $MgSO_4$ с добавлением $Na_2S_2O_3$. Растворитель упаривали на роторном испарителе, остаток хроматографировали на SiO_2. Получили 10.06 г (93%) спирта **10**. Масло, $[\alpha]_D^{20}$ –73.4° (*c* 1.0, $CHCl_3$). R_f 0.52 (петролейный эфир–EtOAc, 5:1). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 3482, 2909, 1119, 1083, 1010, 983, 923. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д. (*J*, Гц): 1.10 с (3H, CH_3), 1.67 с (3H, CH_3), 1.82 д.т (1H, CH, *J* 12.6, 6.6), 1.90–2.00 м (2H, CH_2), 2.10–2.25 м (2H, CH, CH_2), 2.38 д.д (1H, CH_2, *J* 16.4, 12.6), 3.70 д.д (1H, H^{11}, *J* 7.1, 5.1), 3.86 д (1H, H^{11}, *J* 7.10), 4.30 д (1H, H^1, *J* 5.1), 4.95 с (1H, H^9), 5.42 д (1H, H^5, *J* 1.2). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 22.61 (CH_3), 23.22 (C^6), 23.57 (CH_3), 30.66 (C^7), 30.85 (C^3), 35.07 (C^2), 67.18 (C^{11}), 73.11 (C^8), 76.82 (C^1), 106.39 (C^9), 120.25 (C^4), 132.16 (C^5). Масс-спектр, *m/z*: 193 $[M - OH]^+$. Найдено, %: C 68.40; H 8.72. $C_{12}H_{18}O_3$. Вычислено, %: C 68.54; H 8.63.

(1*R*,2*R*,5*S*,6*S*,8*R*,11*R*)-1,8-Диметил-3,12,13-триоксатетрацикло[6.3.1.1^{2,5}0^{6,11}]тридекан (11). *a*. Раствор 0.25 г (1.19 ммоль) спирта **10** в 10 мл бензола кипятили в присутствии каталитических количеств *p*-TsOH до исчезновения исходного соединения (контроль методом ТСХ). По окончании реакции реакционную массу упарили, остаток хроматографировали. Получили 0.20 г (79%) 1,5-эпоксида **11**.

b. Раствор 0.50 г (2.38 ммоль) спирта **10** в 5 мл пиридина и 0.50 мл тионилхлорида выдержали при 0°C в течение 1 ч. После реакционную массу разбавили водой, продукты реакции экстрагировали EtOAc (3×20). Органические слои объединили, промыли раствором $NaHCO_3$, водой, сушили над $MgSO_4$. Растворитель упаривали на роторном испарителе, остаток хроматографировали на SiO_2. Получили 0.38 г (75%) 1,5-эпоксида **11**.

c. К раствору 0.50 г (2.38 ммоль) спирта **10** в 15 мл этилацетата добавили 0.05 г 5%-Pd/C. Реакционную массу перемешивали в атмосфере H_2. Через 36 ч реакционную массу фильтровали, упарили, остаток хроматографировали, получили 0.42 г (83%) 1,5-эпоксида **11**.

Масло, $[\alpha]_D^{20}$ –81.3° (*c* 1.18, $CHCl_3$). R_f 0.5 (петролейный эфир–EtOAc, 5:1). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д. (*J*, Гц): 1.12 с (3H, CH_3), 1.17 с (3H, CH_3), 1.10–1.22 м (2H, CH_2), 1.34–2.02 м (6H, CH, CH_2),

3.68 д.д (1H, H^4, *J* 7.1, 4.7), 3.78 д (1H, H^4, *J* 7.1), 4.20 д.д (1H, H^5, *J* 4.7, 3.7), 4.85 с (1H, H^2). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 19.43 (C^{10}), 21.31 (CH_3), 26.45 (CH_3), 27.01 (C^{11}), 32.17 (C^9), 35.35 (C^6), 35.46 (C^7), 65.75 (C^4), 68.99 (C^8), 73.91 (C^1), 76.17 (C^5), 104.43 (C^2). Масс-спектр, *m/z*: 211 $[M + H]^+$. Найдено, %: C 68.67; H 8.43. $C_{12}H_{18}O_3$. Вычислено, %: C 68.55; H 8.63.

{(1*R*,3*R*,6*S*,7*S*,8*R*)-4-(Ацетокси)-1,3-диметил-2,5-диоксатрицикло[5.3.1.$0^{3,8}$]ундекан-6-ил}метил ацетат (12). При перемешивании к охлажденному до 0°C раствору 0.5 г (2.38 ммоль) спирта **10** в 10 мл Ac_2O добавили по каплям 0.5 мл 86%-H_3PO_4. Смесь перемешивали в течение 15 мин при 0°C. Затем реакционную массу вылили в раствор лед–вода, содержащий 11 г $NaHCO_3$ и перемешивали до окончания выделения газа. Продукты реакции экстрагировали EtOAc (3×50), органические слои объединили, промыли раствором $NaHCO_3$, водой и сушили над $MgSO_4$. После упаривания растворителя остаток хроматографировали, получили 0.6 г (80%) диацетата **12**. Масло, R_f 0.5 (петролейный эфир–EtOAc, 3:1). Спектр ЯМР ^1H, δ, м.д. (*J*, Гц): 1.11 с (3H, CH_3), 1.14 с (3H, CH_3), 1.44–1.47 м (1H, CH_2), 1.62–1.95 м (7H, CH, CH_2), 2.06 с (3H, CH_3), 2.08 с (3H, CH_3), 3.82 т (1H, H^6, *J* 7.4), 4.22 д.д (1H, $C\underline{H}_2OAc$, *J* 11.1, 7.4), 4.28 д.д (1H, $C\underline{H}_2OAc$, *J* 11.3, 7.4), 5.62 с (1H, H^4). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 20.33 (C^9), 20.79 (CH_3), 21.37 ($CO\underline{C}H_3$), 22.90 (CH_3), 24.32 ($CO\underline{C}H_3$), 26.72 (C^8), 31.37 (C^7), 31.48 (C^{10}), 38.33 (C^{11}), 65.01 ($\underline{C}H_2OAc$), 70.22 (C^1), 71.30 (C^3), 76.66 (C^6), 95.13 (C^4), 169.46 ($\underline{C}OCH_3$), 170.76 ($\underline{C}OCH_3$). Масс-спектр, *m/z*: 253 $[M - OAc]^+$. Найдено, %: C 61.53; H 7.70. $C_{16}H_{24}O_6$. Вычислено, %: C 61.52; H 7.74.

{(1*R*,3*R*,6*S*,7*S*,8*R*)-1,3-Диметил-2,5-диоксатрицикло[5.3.1.$0^{3,8}$]ундекан-6-ил}-метанол (13). При перемешивании к охлажденному до 0°C раствору 200 мг (0.95 ммоль) спирта **10** в 7 мл CH_2Cl_2 добавили 0.76 мл (4.75 ммоль) Et_3SiH и 0.47 мл (3.8 ммоль) $BF_3 \cdot Et_2O$. Реакционную массу перемешивали в течение 5 ч при комнатной температуре. Реакционную массу обработали 5 мл насыщенного раствора $NaHCO_3$ и продукты реакции экстрагировали EtOAc (5×30), органические слои объединили, сушили над $MgSO_4$. Растворитель упаривали на роторном испарителе, остаток хроматографировали на SiO_2, получили 181 мг (89%) трицикла **13**. Кристаллы, т.пл. 74–76°C. $[\alpha]_D^{24}$ +27.0° (*c* 1.0, $CHCl_3$). R_f 0.2 (петролейный эфир–EtOAc, 1:1). ИК спектр, ν, $см^{-1}$: 3386, 2942, 1065, 1037, 953, 841. Спектр ЯМР ^1H, δ, м.д. (*J*, Гц): 0.98 с (3H, CH_3), 1.08 с (3H, CH_3), 1.35 д.т (1H, CH_2, *J* 12.4, 6.8), 1.39–1.46 м (2H, CH, CH_2), 1.55–1.63 м (1H, CH_2), 1.63–1.68 м (1H, CH_2), 1.72–1.80 м (2H, CH, CH_2), 2.00 д.д.д (1H, CH_2, *J* 14.0, 11.7, 2,8), 2.56 уш.с (1H, OH), 3.26 д (1H, H^4, *J* 12.1), 3.26 д (1H, H^4, *J* 12.1), 3.41 д.д (1H, CH_2OH, *J* 11.4, 4.7), 3.58 д.д (1H, H^6, *J* 9.2, 4.7), 3.91 д.д (1H, CH_2OH, *J* 11.4, 9.2). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 20.99 (C^9), 22.68 (CH_3), 26.86 (CH_3), 29.06 (C^8), 31.47 (C^{10}), 31.84 (C^7), 38.49 (C^{11}), 59.24 (CH_2OH), 69.19 (C^1), 70.41 (C^3), 70.70 (C^4), 79.58 (C^6). Масс-спектр, *m/z*: 195.2 $[M - OH]^+$. Найдено, %: C 67.63; H 9.62. $C_{12}H_{20}O_3$. Вычислено, %: C 67.89; H 9.50.

(1*R*,2*R*,5*S*,6*S*,8*S*,9*R*,11*R*)-1,8-Диметил-9-иод-3,12,13-триоксатетрацикло[6.3.1.$1^{2,5}0^{6,11}$]тридекан (14). К охлажденному до 0°C раствору 0.50 г (2.38 ммоль) спирта **10** в смеси 10 мл ацетонитрила и 1 мл воды добавили 0.30 г (3.57 ммоль) $NaHCO_3$ и 0.91 г (3.57 ммоль) I_2. Реакционную массу перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. После реакционную массу обработали насыщенным раствором $Na_2S_2O_3$ до обесцвечивания раствора. Продукты реакции экстрагировали EtOAc (3×30), органические слои объединили, сушили над $MgSO_4$. Растворитель упаривали на роторном испарителе, остаток хроматографировали на SiO_2. Получили 0.72 г (90%) иодида **14**. Кристаллы, т.пл. 91–92°C (*i*-PrOH). $[\alpha]_D^{23}$ –183.2° (*c* 1.0, $CHCl_3$). R_f 0.55 (петролейный эфир–EtOAc, 5:1). ИК спектр, ν, $см^{-1}$: 2943, 1103, 1002, 948, 755. Спектр ЯМР ^1H, δ, м.д. (*J*, Гц): 1.10 с (3H, CH_3), 1.35 с (3H, CH_3), 1.54–1.58 м (1H, H^{11}), 1.88–1.99 м (2H, H^6, H^7), 2.05 д.д.д (1H, H^{10}, *J* 14.9, 7.4, 1.6), 2.43 д.д (1H, H^7, *J* 14.0, 11.0), 2.81 д.д.д (1H, H^{10}, *J* 14.9, 10.0, 4.9), 3.71 д.д (1H, H^4, *J* 6.9, 4.8), 3.76 д (1H, H^4, *J* 6.9), 4.18 д.д.д (1H, H^9, *J* 10.0, 7.4, 2.3), 4.25 д.д (1H, H^5, *J* 4.8, 3.1), 4.86 с (1H, H^2). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 21.58 (CH_3), 27.85 (CH_3), 29.76 (C^{11}), 30.92 (C^{10}), 32.38 (C^6), 35.20 (C^9), 36.58 (C^7), 65.81 (C^4), 72.33 (C^1), 74.52 (C^8), 76.18 (C^5), 104.21 (C^2). Масс-спектр, *m/z*: 209.2 $[M - I]^+$. Найдено, %: C 42.64; H 5.14. $C_{12}H_{17}IO_3$. Вычислено, %: C 42.87; H 5.10; I 37.75.

(1*R*,2*R*,5*S*,6*S*,8*S*,9*R*,11*R*)-9-Бром-1,8-диметил-3,12,13-триоксатетрацикло[6.3.1.1^{2,5}0^{6,11}]тридекан (15). К охлажденному до 0°C раствору 200 мг (0.95 ммоль) спирта **10** в 10 мл CH_2Cl_2 добавили 187 мг (1.05 ммоль) *N*-бромсукцинимида. Реакционную массу перемешивали 30 мин, растворитель упаривали на роторном испарителе, остаток хроматографировали на SiO_2. Получили 245 мг (89%) бромида **15**. Кристаллы, т.пл. 105–107°C. $[\alpha]_D^{22}$ –142.4° (*c* 1.0, $CHCl_3$). R_f 0.55 (петролейный эфир–EtOAc, 5:1). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 2948, 1371, 1103, 1004, 950. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д. (*J*, Гц): 1.09 с (3H, CH_3), 1.29 с (3H, CH_3), 1.69 –1.73 м (1H, H^{11}), 1.85 д.д.д (1H, H^{10}, *J* 15.0, 6.8, 1.5), 1.87–1.93 м (2H, H^6, H^7), 2.35 д.д (1H, H^7, *J* 14.2, 11.1), 2.75 д.д.д (1H, H^{10}, *J* 15.0, 10.0, 4.4), 3.70 д.д (1H, H^4, *J* 7.2, 4.7), 3.77 д (1H, H^4, *J* 7.2), 4.02 д.д.д (1H, H^9, *J* 10.0, 6.8, 2.1), 4.24 д.д (1H, H^5, *J* 4.7, 3.0), 4.86 с (1H, H^2). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 21.59 (CH_3), 25.40 (CH_3), 29.60 (C^{11}), 29.72 (C^{10}), 34.09 (C^7), 34.95 (C^6), 52.41 (C^9), 65.73 (C^4), 72.63 (C^1), 74.24 (C^8), 76.24 (C^5), 103.98 (C^2). Масс-спектр, *m/z*: 209.2 [*M* – Br]$^+$. Найдено, %: C 50.04; H 5.98. $C_{12}H_{17}BrO_3$. Вычислено, %: C 49.84; H 5.93; Br 27.63.

(1*R*,2*R*,5*S*,6*S*,8*S*,9*R*,11*R*)-1,8-Диметил-9-хлор-3,12,13-триоксатетрацикло[6.3.1.1^{2,5}0^{6,11}]тридекан (16). К охлажденному до 0°C раствору 200 мг (0.95 ммоль) спирта **10** в 10 мл CH_2Cl_2 добавили 380 мг (2.85 ммоль) *N*-хлорсукцинимида. Реакционную массу перемешивали 4 дня, растворитель упаривали на роторном испарителе, остаток хроматографировали на SiO_2. Получили 174 мг (75%) хлорида **16**. Кристаллы, т.пл. 55–57°C. $[\alpha]_D^{23}$ –107.5° (*c* 1.0, $CHCl_3$). R_f 0.55 (петролейный эфир–EtOAc, 5:1). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 2967, 1104, 1002, 951, 910. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д. (*J*, Гц): 1.11 с (3H, CH_3), 1.25 с (3H, CH_3), 1.59 д.д.д (1H, H^{10}, *J* 14.7, 6.4, 2.0), 1.74–1.79 м (1H, H^{11}), 1.82–1.93 м (2H, H^6, H^7), 2.26 д.д (1H, H^7, *J* 14.5, 11.2), 2.66 д.д.д (1H, H^{10}, *J* 14.7, 10.1, 4.4), 3.70 д.д (1H, H^4, *J* 7.3, 4.6), 3.77 д (1H, H^4, *J* 7.3), 3.86 д.д.д (1H, H^9, *J* 10.1, 6.4, 2.1), 4.23 д.д (1H, H^5, *J* 4.6, 3.0), 4.87 с (1H, H^2). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 21.61 (CH_3), 24.15 (CH_3), 29.11 (C^{10}), 29.31 (C^{11}), 33.14 (C^7), 34.92 (C^6), 59.32 (C^9), 65.74 (C^4), 72.89 (C^8), 74.05 (C^1), 76.33 (C^5), 103.96 (C^2). Масс-спектр, *m/z*: 209.2 [*M* – Cl]$^+$. Найдено, %: C 59.05; H 7.06. $C_{12}H_{17}ClO_3$. Вычислено, %: C 58.90; H 7.00; Cl 14.49.

(1*R*,2*R*,3*R*,5*S*,8*S*,9*S*)-2,6-Диметил-11,12,13-триоксатетрацикло[7.2.1.1^{2,5}.0^{3,8}]тридец-6-ен (17) и (1*R*,2*R*,3*R*,5*S*,8*S*,9*S*)-2-метил-6-метилиден-11,12,13-триоксатетрацикло[7.2.1.1^{2,5}.0^{3,8}]тридекан (18). *a*. К раствору 150 мг (0.45 ммоль) иодида **14** в 5 мл DMSO добавляли 125 мг (2.25 ммоль) KOH и перемешивали при температуре 80°C в течение 1 ч. После реакционную массу разбавили насыщенным раствором NaCl, экстрагировали Et_2O (5×30). Органические слои объединили, сушили над $MgSO_4$. Растворитель отгоняли, остаток хроматографировали на SiO_2, выделили 68 мг (73%) смеси олефинов **17** и **18** (**17**:**18** = 5:1).

b. К раствору 150 мг (0.52 ммоль) бромида **15** в 5 мл DMSO добавляли 237 мг (1.56 ммоль) DBU и перемешивали при температуре 80°C. После исчезновения исходного (контроль по ТСХ) реакционную массу разбавили насыщенным раствором NaCl, экстрагировали Et_2O (5×30). Органические слои объединили, сушили над $MgSO_4$. Растворитель отгоняли, остаток хроматографировали на SiO_2, выделили 91 мг (84%) смеси олефинов **17** и **18** (**17**:**18** = 3:1).

Соединения 17 + 18. Полукристаллическая масса, R_f 0.5 (петролейный эфир–EtOAc, 5:1). ИК спектр, ν, см$^{-1}$: 2956, 1462, 1102, 1012, 970, 876. Масс-спектр, *m/z*: 209 [*M* + H]$^+$. Найдено, %: C 69.18; H 7.80. $C_{12}H_{16}O_3$. Вычислено, %: C 69.21; H 7.74.

Соединение 17. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д. (*J*, Гц): 1.09 с (3H, CH_3), 1.52 д (1H, H^4, *J* 10.9), 1.75 с (3H, CH_3), 2.13 д.т (1H, H^4, *J* 10.9, 5.2), 2.19 д.д (1H, H^3, *J* 5.2, 4.4), 2.30–2.34 м (1H, H^8), 3.70–3.78 м (2H, H^{10}), 4.12 д (1H, H^5, *J* 5.2), 4.28 дт (1H, H^9, *J* 4.9, 2.4), 5.05 с (1H, H^1), 5.16 д (1H, H^7, *J* 1.1). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 21.24 (CH_3), 23.52 (CH_3), 34.48 (C^4), 36.36 (C^8), 40.36 (C^3), 64.87 (C^{10}), 75.17 (C^5), 76.97 (C^9), 80.98 (C^2), 102.59 (C^1), 121.99 (C^7), 143.58 (C^6).

Соединение 18. Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д. (*J*, Гц): 1.01 с (3H, CH_3), 1.65 д (1H, H^4, *J* 11.8), 1.93 д.д.д (1H, H^8, *J* 9.9, 7.9, 2.5), 2.02 д.д.д (1H, H^4, *J* 11.8, 5.3, 4.5), 2.15–2.17 м (1H, H^7), 2.23 д.д (1H, H^3, *J* 7.9, 4.5), 2.40 д.д.т (1H, H^7, *J* 16.5, 9.9, 2.5),

3.70–3.78 м (2H, H^{10}), 4.24 д.т (1H, H^9, *J* 4.7, 2.5), 4.47 д (1H, H^5, *J* 5.3), 4.82 с (1H, $=CH_2$), 4.89 д (1H, $=CH_2$, *J* 2.5), 5.03 с (1H, H^1). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 25.24 (CH_3), 29.26 (C^4), 30.32 (C^7), 34.39 (C^8), 35.70 (C^3), 66.69 (C^{10}), 78.35 (C^2), 78.86 (C^9), 79.16 (C^5), 102.79 (C^1), 111.83 ($=CH_2$), 147.61 (C^6).

(1*R*,2*R*,5*S*,6*S*,8*S*,9*R*,11*R*)-9-Гидрокси-1,8-диметил-3,12,13-триоксатетрацикло[6.3.1.-$1^{2,5}0^{6,11}$]тридекан (20) и (1*R*,2*R*,3*R*,5*S*,6*S*,8*S*,9*S*)-6-гидрокси-2,6-диметил-11,12,13-триоксатетрацикло[7.2.1.$1^{2,5}$.$0^{3,8}$]тридекан (21). В раствор 200 мг (0.95 ммоль) спирта **10** в 10 мл смеси ацетон–вода (3:1) добавили 400 мг (4.75 ммоль) $NaHCO_3$ и 381 мг (1.24 ммоль) оксона. После реакционную массу интенсивно перемешивали 24 ч при комнатной температуре. Реакционную массу фильтровали, осадок промывали ацетоном. Фильтрат упаривали для удаления органических растворителей. В полученный водный раствор добавили $(NH_4)_2SO_4$ до насыщения, затем продукты реакции экстрагировали EtOAc, экстракт сушили над $MgSO_4$, остаток хроматографировали на SiO_2. Выход 47 мг (22%) 1,5-эпоксида **20** и 127 мг (59%) 1,4-эпоксида **21**.

Соединение 20. Кристаллы, т.пл. 116–118°C. $[\alpha]_D^{23}$ –120.6° (*c* 1.0, CH_3COCH_3). R_f 0.65 (петролейный эфир–EtOAc, 5:1). ИК спектр, ν, $см^{-1}$: 3447, 2954, 1106, 1001, 949. Спектр ЯМР ^1H, δ, м.д. (*J*, Гц): 1.06 с (3H, CH_3), 1.15 д.д (1H, H^{10}, *J* 14.3, 5.4), 1.17 с (3H, CH_3), 1.72–1.87 м (2H, CH, CH_2), 1.82 д.д.д (1H, H^6, *J* 10.7, 3.2, 2.1), 2.09 д.д (1H, H^7, *J* 13.4, 10.7), 2.40 д.д.д (1H, H^{10}, *J* 14.3, 9.8, 4.5), 3.62 д.д.д (1H, H^9, *J* 9.8, 5.4, 1.8), 3.69 д.д (1H, H^4, *J* 7.2, 4.8), 3.78 д (1H, H^4, *J* 7.2), 4.22 д.д (1H, H^5, *J* 4.8, 3.2), 4.88 с (1H, H^2). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 21.73 (CH_3), 22.81 (CH_3), 28.73 (C^6), 29.01 (C^7), 30.83 (C^{10}), 35.01 (C^{11}), 65.74 (C^4), 70.15 (C^9), 72.22 (C^1), 73.62 (C^8), 76.48 (C^5), 104.15 (C^2). Масс-спектр, *m/z*: 209.2 $[M - OH]^+$. Найдено, %: C 63.63; H 8.08. $C_{12}H_{18}O_4$. Вычислено, %: C 63.70; H 8.02.

Соединение 21. Кристаллы, т.пл. 226–227°C. $[\alpha]_D^{23}$ –45.6° (*c* 1.0, CH_3COCH_3). R_f 0.35 (петролейный эфир–EtOAc, 5:1). ИК спектр, ν, $см^{-1}$: 3420 2951, 1106, 1017. Спектр ЯМР ^1H (CD_3OD), δ, м.д. (*J*, Гц): 1.12 с (3H, CH_3), 1.24 с (3H, CH_3), 1.31 д.д (1H, H^7, *J* 13.7, 3.0), 1.87 д (1H, H^4, *J* 15.3), 1.87–1.93 м (1H, H^8), 1.99 д.д (1H, H^3, *J* 8.0, 6.1), 2.15 т (1H, H^7, *J* 13.7), 2.21 д.д.д (1H, H^4, *J* 15.3, 8.0, 4.0), 3.29–3.35 м (1H, H^5), 3.74 д.д (1H, H^{10}, *J* 7.1, 5.2), 3.87 д (1H, H^{10}, *J* 7.1), 4.25 д (1H, H^9, *J* 5.2), 4.92 с (1H, H^1). Спектр ЯМР ^{13}C (CD_3OD), δ, м.д.: 22.94 (CH_3), 26.43 (C^4), 26.67 (CH_3), 32.83 (C^8), 33.91 (C^7), 34.29 (C^3), 67.54 (C^{10}), 70.26 (C^6), 70.44 (C^5), 71.56 (C^2), 77.54 (C^9), 105.62 (C^1). Масс-спектр, *m/z*: 227.2 $[M]^+$. Найдено, %: C 63.54; H 8.00. $C_{12}H_{18}O_4$. Вычислено, %: C 63.70; H 8.02.

(1*S*,2*S*,7*R*,8*R*,9*R*)-8-Гидрокси-8-метил-10,12-диоксатрицикло[7.2.1.$0^{2,7}$]додец-4-ен (23). Метилирование 1.0 г аддукта **22** проводили по методике получения соединения **10**. Выход 0.98 г (90%). Маслообразное вещество. R_f 0.4 (петролейный эфир–EtOAc, 5:1), $[\alpha]_D^{20}$ –6.4° (*c* 2.18 г/100 мл, $CHCl_3$). Спектр ЯМР ^1H, δ, м.д. (*J*, Гц): 1.08 с (3H, CH_3), 1.83 д.д (1H, CH_2, *J* 6.1, 11.2), 1.97–2.30 м (4H, CH, CH_2), 2.44–2.47 м (1H, CH), 3.86 д.д (1H, H^{11}, *J* 5.1, 7.2), 3.96 д (1H, H^{11}, *J* 7.2), 4.3 д (1H, H^1, *J* 5.1), 5.0 с (1H, H^9), 5.71–5.75 м (2H, H^4, H^5). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 22.51 (CH_3), 22.79 (C^3), 25.99 (C^6), 31.21 (C^2), 34.42 (C^7), 67.09 (C^{11}), 73.19 (C^8), 76.78 (C^1), 106.36 (C^9), 124.94 (C^5), 126.43 (C^4). Масс-спектр, *m/z*: 197 $[M + H]^+$. Найдено, %: C 67.61; H 8.33. $C_{11}H_{16}O_3$. Вычислено, %: C 67.32; H 8.22.

(1*R*,2*R*,3*R*,5*S*,6*S*,8*S*,9*S*)-6-Иод-2-метил-11,-12,13-триоксатетрацикло[7.2.1.$1^{2,5}$.$0^{3,8}$]тридекан (24). Иодирование 200 мг спирта **23** проводили по методике получения соединения **14**. Выход 308 мг (94%). Кристаллы, т.пл. 105–106°C. R_f 0.35 (петролейный эфир–EtOAc, 3:1), $[\alpha]_D^{20}$ +40.5° (*c* 2.41 г/100 мл, $CHCl_3$). ИК спектр, ν, $см^{-1}$: 3466, 2852, 1462, 1379, 1101, 1008, 972, 937, 802. Спектр ЯМР ^1H, δ, м.д. (*J*, Гц): 1.10 с (3H, CH_3), 1.80–2.30 м (6H, CH, CH_2), 3.75 д (1H, H^{10}, *J* 7.4), 3.78 д.д (1H, H^{10}, *J* 7.4, 5.2), 4.30 д (1H, H^9, *J* 5.2), 4.51 д.д (1H, H^6, *J* 9.5, 8.8), 4.80 д (1H, H^5, *J* 5.0), 5.10 с (1H, H^1). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 22.87 (CH_3), 28.95 (C^7), 30.60 (C^8), 34.42 (C^6), 35.63 (C^4), 37.99 (C^3), 66.79 (C^{10}), 78.11 (C^9), 79.05 (C^2), 83.79 (C^5), 102.54 (C^1). Масс-спектр, *m/z*: 323 $[M + H]^+$. Найдено, %: C 41.31; H 4.45. $C_{11}H_{15}IO_3$. Вычислено, %: C 41.01; H 4.69; I 39.39.

(1*R*,2*R*,3*R*,5*S*,8*S*,9*S*)-2-Метил-11,12,13-триоксатетрацикло[7.2.1.$1^{2,5}$.$0^{3,8}$]тридец-6-ен (25). К раствору 200 мг (0.62 ммоль) иодида **24** в 5 мл

DMSO добавляли 174 мг (3.1 ммоль) KOH и перемешивали при температуре 60°C. После исчезновения исходного соединения (контроль по ТСХ) реакционную массу разбавили насыщенным раствором NaCl, экстрагировали этилацетатом (3×40). Органические слои объединили, сушили $MgSO_4$. Растворитель отгоняли, остаток хроматографировали на SiO_2, выделили 114 мг (95%) олефина **25**. Кристаллы, т.пл. 65–67°C. R_f 0.3 (петролейный эфир–EtOAc, 3:1), $[\alpha]_D^{20}$ –14.2° (*c* 2.3 г/100 мл, $CHCl_3$). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д. (*J*, Гц): 1.19 с (3H, CH_3), 1.63 д (1H, H^4, *J* 10.6), 2.25 д.д.д (1H, H^4, *J* 10.6, 5.3, 4.3), 2.27–2.33 м (1H, H^8), 2.48 д.д.д (1H, H^3, *J* 6.9, 4.3, 1.3), 3.83–3.88 м (2H, H^{10}), 4.38–4.46 м (2H, H^5, H^9), 5.16 с (1H, H^1), 5.67 д.д.т (1H, H^6, *J* 9.2, 3.5, 1.1), 6.39 д.д (1H, H^7, *J* 9.2, 4.4). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 23.49 (CH_3), 34.92 (C^4), 36.96 (C^8), 41.06 (C^3), 64.99 (C^{10}), 71.99 (C^5), 74.69 (C^9), 81.11 (C^2), 102.62 (C^1), 129.67 (C^6), 135.40 (C^7). Масс-спектр, *m/z*: 195 $[M + H]^+$. Найдено, %: C 68.11; H 7.37. $C_{11}H_{14}O_3$. Вычислено, %: C 68.02; H 7.27.

(1*R*,2*R*,5*S*,6*S*,8*R*,11*R*)-1-Метил-3,12,13-триоксатетрацикло[6.3.1.1^{2,5}0^{6,11}]тридекан-9-он (26) и (1*R*,2*R*,3*R*,5*S*,8*S*,9*S*)-2-метил-11,12,13-триоксатетрацикло[7.2.1.1^{2,5}.0^{3,8}]тридекан-6-он (27). К раствору 200 мг (0.62 ммоль) иодида **24** в 5 мл DMSO добавляли 522 мг (6.2 ммоль) $NaHCO_3$ и перемешивали при температуре 150°C. После исчезновения исходного соединения (контроль по ТСХ) реакционную массу разбавили насыщенным раствором NaCl, экстрагировали этилацетатом (3×40). Органические слои объединили, сушили $MgSO_4$. Растворитель отгоняли, остаток хроматографировали на SiO_2, выделили 52 мг (40%) кетона **26** и 53 мг (41%) кетона **27**.

Соединение 26. Кристаллы, т.пл. 187–189°C. R_f 0.6 (EtOAc), $[\alpha]_D^{22}$ +8.5° (*c* 1.06 г/100 мл, CH_3COCH_3). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д. (*J*, Гц): 1.20 с (3H, CH_3), 1.90 д.д (1H, H^4, *J* 14.4, 11.0), 1.98–2.06 м (1H, H^3), 2.20 д.д (1H, H^7, *J* 20.5, 2.5), 2.20–2.26 м (1H, H^8), 2.60 д.д.д (1H, H^4, *J* 14.4, 5.6, 1.6), 2.65 д.д (1H, H^7, *J* 20.5, 4.4), 3.76 д.д (1H, H^{10}, *J* 7.4, 4.7), 3.83 д (1H, H^{10}, *J* 7.4), 3.87 д (1H, H^5, *J* 5.6), 4.37 д.д (1H, H^9, *J* 4.7, 3.7), 5.00 с (1H, H^1). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 20.22 (CH_3), 27.24 (C^4), 31.29 (C^8), 32.61 (C^3), 36.89 (C^7), 65.11 (C^{10}), 72.36 (C^5), 73.91 (C^2), 75.59 (C^9), 103.20 (C^1), 207.04 (C^6). Масс-спектр, *m/z*: 211 $[M + H]^+$. Найдено, %: C 62.59; H 6.44. $C_{11}H_{14}O_4$. Вычислено, %: C 62.85; H 6.71.

Соединение 27. Кристаллы, т.пл. 219°C. R_f 0.45 (EtOAc), $[\alpha]_D^{20}$ –10.1° (*c* 0.42 г/100 мл, CH_3COCH_3). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д. (*J*, Гц): 1.25 с (3H, CH_3), 1.89 д (1H, H^4, *J* 12.9), 2.17–2.25 м (1H, H^8), 2.32 д.д.д (1H, H^4, *J* 12.9, 5.6, 4.5), 2.40 д.д (1H, H^7, *J* 18.1, 1.1), 2.42–2.47 м (1H, H^3, *J* 7.4, 4.5), 2.58 д.д (1H, H^7, *J* 18.1, 10.4), 3.83 д (1H, H^{10}, *J* 7.6), 3.88 д.д (1H, H^{10}, *J* 7.6, 2.0), 4.16 д (1H, H^5, *J* 5.6), 4.27–4.31 м (1H, H^9), 5.13 с (1H, H^1). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 23.42 (CH_3), 30.16 (C^4), 32.44 (C^8), 35.79 (C^3), 37.67 (C^7), 66.04 (C^{10}), 78.00 (C^9), 79.90 (C^5), 80.12 (C^2), 102.43 (C^1), 206.15 (C^6). Масс-спектр, *m/z*: 211 $[M + H]^+$. Найдено, %: C 62.74; H 6.84. $C_{11}H_{14}O_4$. Вычислено, %: C 62.85; H 6.71

(1*R*,2*R*,3*R*,5*S*,6*S*,8*S*,9*S*)-6-Гидрокси-2,6-диметил-11,12,13-триоксатетрацикло[7.2.1.-1^{2,5}.0^{3,8}]тридекан (28). Метилирование 200 мг кетона **27** проводили по методике получения соединения **10**. Выход 163 мг (76%). Маслообразное вещество, R_f 0.5 (EtOAc), $[\alpha]_D^{20}$ –5.5° (с 0.9 г/100 мл, CH_3COCH_3). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д. (*J*, Гц): 1.17 с (6H, 2CH_3), 1.52 д (1H, H^7, *J* 15.7), 1.58 д (1H, H^4, *J* 12.4), 1.76 д.д (1H, H^7, *J* 15.7, 9.7), 1.95–2.09 м (2H, CH, CH_2), 2.21–2.30 м (1H, CH), 3.78–3.93 м (3H, H^{10}, OH), 4.23–4.33 м (2H, H^5, H^9) 5.20 с (1H, CH). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 22.84 (CH_3), 27.60 (CH_3), 29.53 (C^7), 35.14 (C^8), 35.22 (C^3), 37.75 (C^4), 67.14 (C^{10}), 71.09 (C^6), 78.29 (C^9), 79.58 (C^2), 82.04 (C^5), 102.70 (C^1). Масс-спектр, *m/z*: 209 $[M - OH]^+$. Найдено, %: C 63.86; H 8.32. $C_{12}H_{18}O_4$. Вычислено, %: C 63.70; H 8.02.

(1*R*,2*R*,5*S*,6*S*,8*R*,9*R*,11*R*)-9-Гидрокси-1-метил-3,12,13-триоксатетрацикло[6.3.1.-1^{2,5}.0^{6,11}]тридекан (29) и (1*R*,2*R*,3*R*,5*S*,6*S*,8*S*,9*S*)-6-гидрокси-2-метил-11,12,13-триоксатетрацикло[7.2.1.1^{2,5}.0^{3,8}]тридекан (30). Эпоксидирование 0.60 г спирта **23** проводили по методике получения соединений **20** и **21**. Выход 0.14 г (22%) 1,5-эпоксида **29** и 0.28 г (43%) 1,4-эпоксида **30**.

Соединение 29. Кристаллы, т.пл. 132–134°C. R_f 0.3 (EtOAc), $[\alpha]_D^{22}$ –6.0° (*c* 1.44 г/100 мл, CH_3COCH_3). Спектр ЯМР ^{1}H, δ, м.д. (*J*, Гц): 1.12 с (3H, CH_3), 1.22 д.д.д (1H, CH_2, *J* 13.8, 6.9, 2.2), 1.45 д.т (1H, CH_2, *J* 14.1, 9.5), 1.64–1.70 м (1H, CH_2),

1.88–2.04 м (2H, CH, CH_2), 2.17–2.23 м (1H, CH), 3.76–3.81 м (2H, H^4), 4.07–4.12 м (1H, H^5), 4.19 т (1H, H^8, *J* 8.5), 4.31 д.д (1H, H^9, *J* 4.7, 2.2), 5.11 с (1H, H^2). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 23.19 (CH_3), 27.72 (C^{10}), 30.55 (C^7), 33.33 (C^6), 34.77 (C^{11}), 66.51 (C^4), 71.83 (C^8), 78.24 (C^5), 78.39 (C^1), 81.36 (C^9), 102.56 (C^2). Масс-спектр, *m/z*: 213 $[M + H]^+$. Найдено, %: C 62.38; H 7.44. $C_{11}H_{16}O_4$. Вычислено, %: C 62.25; H 7.60.

Соединение 30. Кристаллы, т.пл. 208–210°C. R_f 0.6 (EtOAc), $[\alpha]_D^{22}$ –30.9° (*c* 0.93 г/100 мл, CH_3COCH_3). Спектр ЯМР ^1H, δ, м.д. (*J*, Гц): 1.20 с (3H, CH_3), 1.79 д (1H, H^7, *J* 14.9), 1.94 д (1H, H^4, *J* 16.1), 2.03–2.13 м (2H, CH), 2.30 д.д.д (1H, H^4, *J* 16.1, 7.8, 4.7), 2.48 д.д.д (1H, H^7, *J* 14.9, 12.8, 3.2), 3.83–3.90 м (1H, H^6), 3.87–3.95 м (1H, H^{10}), 3.88 д (1H, H^{10}, *J* 7.4), 4.27–4.33 м (1H, H^9), 4.33 д (1H, H^5, *J* 4.7), 5.04 с (1H, H^1). Спектр ЯМР ^{13}C, δ, м.д.: 22.97 (CH_3), 24.17 (C^7), 25.35 (C^4), 32.19 (C^8), 32.96 (C^3), 60.36 (C^6), 66.97 (C^5), 69.01 (C^{10}),71.77 (C^2), 77.17 (C^9), 105.31 (C^1). Масс-спектр, *m/z*: 213 $[M + H]^+$. Найдено, %: C 62.41; H 7.25. $C_{11}H_{16}O_4$. Вычислено, %: C 62.25; H 7.60.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе аддуктов Дильса–Альдера левоглюкозенона с изопреном и бутадиеном получены 3,9-диалкилзамещенные производные 1,8-цинеола. Для метилированного аддукта левоглюкозенона с изопреном, содержащего метильную группу в циклогексеновом кольце, характерна внутримолекулярная оксациклизация, протекающая преимущественно региоспецифично с образованием 1,5-эпоксидов. При отсутствии метильной группы в циклогексеновом кольце внутримолекулярная оксациклизация преимущественно протекает с формированием 1,4-эпоксидов. Установлено, что при дегалогенировании полученных 1,5-эпоксидов протекает 1,2-миграция эпоксидного мостика. Показано, что метилирование кетогруппы с использованием MeMgI протекает с бóльшими выходами при применении хлористого метилена в качестве растворителя.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы благодарят Circa Group (Мельбурн, Австралия) за предоставленный левоглюкозенон товарной марки.

Анализы выполнены на оборудовании ЦКП «Химия» УфИХ УФИЦ РАН и РЦКП «Агидель» УФИЦ РАН.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена по теме госзадания «Углеводы в синтезе хиральных карбо- и гетероциклических биологически активных соединений».

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Шарипов Булат Тагирович, ORCID: http://orcid.org/0000-0002-4603-2126

Давыдова Анна Николаевна, ORCID: http://orcid.org/0000-0002-6809-6438

Валеев Фарид Абдуллович, ORCID: http://orcid.org/0000-0001-5975-8439

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Buchbauer G., Ilic A. *Natural Products*. Ed. K.G. Ramawat, J.M. Merillon. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag. **2013**, 4109–4159. doi 10.1007/978-3-642-22144-6_183
2. Klocke J.A., Darlington M.V., Balandrin M.R. *J. Chem. Ecol*. **1987**, *13*, 2131–2141. doi 10.1007/BF01012562
3. Bohlmann F., Zdero C. *Phytochemistry*. **1982**, *21*, 1697–1700. doi 10.1016/S0031-9422(82)85042-5
4. Weyerstahl P., Marschall-Weyerstahl H., Christiansen C. *Flavour Fragrance J*. **1989**, *4*, 93–98. doi 10.1002/ffj.2730040302
5. Niwa M., Sugie Y., Yamamura S. *Phytochemistry*. **1981**, *20*, 1137–1138. doi 10.1016/0031-9422(81)83046-4
6. Schilcher H., Novotny L., Ubik K., Motl O., Herout V. *Arch. Pharm*. **1976**, *309*, 189–196. doi 10.1002/ardp.19763090305
7. Weyerstahl P., Schneider S., Marschall H., Rustaiyan A. *Liebigs Ann. Chem*. **1993**, 111–116. doi 10.1002/jlac.199319930120
8. Weyerstahl P., Schneider S., Marschall H., Rustaiyan A. *Flavour Fragrance J*. **1993**, *8*, 139–145. doi 10.1002/ffj.2730080304
9. Wu C.-L., Huang C.-D., Shih T.-L. *Tetrahedron Lett*. **1993**, *34*, 4855–4856. doi 10.1016/S0040-4039(00)74108-6

10. Ngo K., Wong W.T., Brown G.D. *J. Nat. Prod*. **1999**, *62*, 549–553. doi 10.1021/np980289m
11. Fukuzawa A., Shea C.M., Masamune T., Furusaki A., Katayama C., Matsumoto T. *Tetrahedron Lett*. **1981**, *22*, 4087–4088. doi 10.1016/S0040-4039(01)82072-4
12. Bringmann G., Lang G., Maksimenka K., Hamm A., Gulder T.A.M., Dieter A., Bull A.T., Stach J.E.M., Kocher N., Müller W.E.G., Fiedler H.P. *Phytochemistry*. **2005**, *66*, 1366–1373. doi 10.1016/j.phytochem.2005.04.010
13. Abdalla M.A., Yadav P.P., Dittrich B., Schüffler A., Laatsch H. *Org. Lett*. **2011**, *13*, 2156–2159. doi 10.1021/ol103076y
14. Bhate P., Horton D. *Carbohydr. Res*. **1983**, *122*, 189–199. doi 10.1016/0008-6215(83)88330-X
15. Шарипов Б.Т., Краснослободцева О.Ю., Спирихин Л.В., Валеев Ф.А. *ЖОрХ*. **2010**, *46*, 232–241. [Sharipov B.T., Krasnoslobodtseva O.Yu., Spirikhin L.V., Valeev F.A. *Russ. J. Org. Chem*. **2010**, *46*, 226−235.] doi 10.1134/S1070428010020144
16. Валеев Ф.А., Гайсина И.Н., Сагитдинова Х.Ф., Шитикова О.В., Мифтахов М.С. *ЖОрХ*. **1996**, *32*, 1365–1370. [Valeev F.A., Gaisina I.N., Sagitdinova H.F., Shitikova O.V., Miftakhov M.S. *Russ. J. Org. Chem*. **1996**, *32*, 1319–1324.]
17. Sarotti A.M., Suárez A.G., Spanevello R.A. *Tetrahedron Lett*. **2011**, *52*, 3116–3119. doi 10.1016/j.tetlet.2011.04.021
18. Давыдова А.Н., Шарипов Б.Т., Валеев Ф.А. *ЖОрХ*. **2015**, *51*, 1440–1448. [Davydova A.N., Sharipov B.T., Valeev F.A. *Russ. J. Org. Chem*. **2015***, 51*, 1408–1417.] doi 10.1134/S1070428015100097
19. Jackowski O., Chretien F., Didierjean C., Chapleur Y. *Carbohydr. Res*. **2012**, *356*, 93–103. doi 10.1016/j.carres.2012.02.026
20. Bondavalli F., Schenone P., Lanteri S., Ranise A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*. **1977**, 430–433. doi 10.1039/P19770000430
21. Carman R.M., Robinson W.T., Wallis C.J. *Aust. J. Chem*. **2005**, *58*, 785–791. doi 10.1071/CH05144
22. Ward D.D., Shafizadeh F. *Carbohydr. Res*. **1981**, *95*, 155–176. doi 10.1016/S0008-6215(00)85573-1
23. Wolinsky J., Hutchins R.O., Thorstenson J.H. *Tetrahedron*. **1971**, *27*, 753–765. doi 10.1016/S0040-4020(01)92470-6

Synthesis of 3,9-Dialkylsubstituted 1,8-Cineole Derivatives from Diels–Alder Adducts of Levoglucosenone with Isoprene and Butadiene

B. T. Sharipov*, A. N. Davydova, and F. A. Valeev

Ufa Institute of Chemistry – Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of the Russian Academy of Sciences, prosp. Oktyabrya, 71, Ufa, 450054 Russia
**e-mail: sharipovbt@anrb.ru*

Received September 1, 2021; revised September 21, 2021; accepted Spetmber 22, 2021

Syntheses of 3,9-alkyldisubstituted 1,8-cineole derivatives were carried out on the basis of Diels-Alder adducts of levoglucosenone with isoprene and butadiene by constructing a 2-oxabicyclo[2.2.2]octane system. The methylated adduct of levoglucosenone with isoprene showed a high tendency to form a 2-oxabicyclo[2.2.2]octane system due to intramolecular oxacyclization. It is easily realized under conditions of hydrogenation of a double bond, an attempt to dehydrate the hydroxyl group, cleavage of the 1,6-anhydro-bridge of the carbohydrate fragment, and under the action of electrophilic reagents. Methylated adduct of levoglucosenone with butadiene can be subjected to intramolecular oxacyclization under the action of electrophilic reagents. The methyl group in the cyclohexene ring, namely in the adduct of levoglusenone with isoprene, specifically directs oxacyclization along the pathway of 1,5-epoxide formation; in its absence, 1,4-epoxides are predominantly formed. The methylation yields of the keto group of the starting adducts with MeMgI increase when methylene chloride is used as a solvent.

Keywords: 1,8-cineole, intramolecular oxacyclization, Diels-Alder adducts of levoglucosenone, methylation