

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
НАУКИ ИНСТИТУТ ОРГАНИЧЕСКОЙ ХИМИИ им. Н.Д. ЗЕЛИНСКОГО
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

На правах рукописи



Конкин Павел Алексеевич

**Каталитическое циклометаллирование алкенов и 1,2-диенов в синтезе
функционализированных циклопентанолов, оксаспиранов и аналогов
природных ацетогенинов как перспективных биологически активных
соединений**

1.4.3. – Органическая химия

1.4.9. – Биоорганическая химия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Научный руководитель:

доктор химических наук

Дьяконов Владимир Анатольевич

Научный консультант:

Доктор медицинских наук

Джемилева Лиля Усеиновна

Москва 2026

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ПОСЛЕДНИЕ ДОСТИЖЕНИЯ В СИНТЕЗЕ ЦИКЛОПЕНТАНОЛОВ, ТЕТРАГИДРОФУРАНОВ, ХРОМАНОВ И ЛАКТОНОВ.....	14
1. Методологические подходы к конструированию цикlopентанолов.....	17
1.1. Получение цикlopентановых производных из фурфурала (биомассы).....	17
1.2. Катализ комплексами благородных металлов	18
1.3 Развитие каталитических систем на основе неблагородных металлов	18
1.4 Асимметричное восстановление сопряженных систем и радикальная циклизация	19
1.5. Нуклеофильное присоединение металлоорганических реагентов.....	21
1.5.1. Применение реакций каталитического циклоалюминирования алкенов	21
1.5.2. Прямое и каталитическое присоединение металлоорганических реагентов к инденонам и бициклическим дикетонам	22
1.5.3 Раскрытие эпоксидов как способ получения цикlopентанолов	25
1.6. Радикальные каскады, реакции Сакурай и Анри.....	26
1.6.1. Фоторедокс-активация.....	26
1.6.2 Направленная C(sp ³)–H функционализация	28
1.6.3. Каскадная жидкофазная циклизация.....	29
1.6.4 Реакция Сакурай и полисубстратные перегруппировки.....	31
1.7. Биокаталитические и хемоферментативные подходы	32
1.7.1. Биокаталитическая функционализация (16α)-положения в стероидах	32
1.7.2. Асимметрическое α-гидроксилирование β-дикарбонильных соединений ...	33
2. Современные методологии и каскадные реакции формирования лактонных циклов	34
2.1. Классические скелетные перегруппировки и циклизации	34
2.1.1 Йодолактонизация.....	34

2.1.2. Диотропные перегруппировки β -лактонов.....	35
2.1.3. Прямое окисление кетонов по Байеру–Виллигеру	36
2.2. Направленная внутримолекулярная C–H активация.....	37
2.2.1. Алифатическая активация C(sp ³)–H связей.....	37
2.2.2. Ароматическая активация C(sp ²)–H связей	39
2.3. Редокс-нейтральная, фото- и электрохимическая лактонизация	40
2.4. Гетероциклические аннелирования, азотсодержащие каскады и направленный полный синтез лактонов	42
3. Синтез тетрагидрофурановых и хромановых систем.....	47
3.1. Циклизация 1,4-диолов и фенол-содержащих субстратов посредством O- активации	47
3.1.1. Кислотно-катализируемая внутримолекулярная дегидратация.....	47
3.1.2. Внутримолекулярное аннелирование терпеноидных фенолов	48
3.1.3. O-активация посредством введения уходящих групп и одноэлектронных окислительных процессов	48
3.2.1. Циклизация галогенсодержащих β -алкоксиакрилатов	51
3.2.2. Внутримолекулярная циклизация кислородсодержащих олефинов и ацетиленов.....	53
3.2.3. Многокомпонентные и каскадные реакции, приводящие к образованию циклических эфиров.....	56
3.2.4. Каталитическое асимметричное [3 + 2]-циклоприсоединение	59
3.2.5. Индуцированное видимым светом [2+2+1]-циклоприсоединение	60
3.2.6. Органокаталитическая хемо- и энантиоселективная циклизация.....	61
3.2.7. Рутений-катализируемое [2 + 2 + 2]-циклоприсоединение	61
ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	64

1. Синтез 1-(ω -гидроксиалкил)циклопентанолов и монооксаспиранов на их основе	64
1.1 Однореакторный синтез 1-(ω -гидроксиалкил)циклопентан-1-олов на основе реакций Zr-катализируемого циклоалюминирования алкенов с монолактонами..	64
1.2 Синтез спиро[4.4]тетрагидрофуранов и 1-оксаспиро[4.4]нонан-2-онов на основе полученных диолов	71
1.3 Направленная модификация природных соединений	75
1.4 Оценка противоопухолевой активности производных склареолида.....	78
2. Синтез ω -замещенных сложных эфиров и α,ω -бис-циклопентанолов	88
3. Синтез и исследование механизмов противоопухолевого действия библиотеки аналогов мурикадиенина	92
3.1. Синтез библиотеки аналогов мурикадиенина с применением Ti-катализируемого кросс-цикломагнирования 1,2-диенов	92
3.2. Цитотоксическая активность <i>in vitro</i> и кинетика клеточной гибели	95
3.3. Влияние на митохондриальный потенциал и индукцию апоптоза	100
3.4. Индукция аутофагии и модуляция внутриклеточных сигнальных путей.....	103
ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	111
Экспериментальная часть к разделу 1.1.....	112
Экспериментальная часть к разделу 1.2.....	125
Экспериментальная часть к разделу 1.3.....	132
Экспериментальная часть к разделу 1.5.....	135
Экспериментальная часть к разделу 2.1	140
ВЫВОДЫ	171
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	173
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	174

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Кислородсодержащие карбоциклы являются ключевыми структурными фрагментами большинства биологически активных соединений природного и синтетического происхождения. Наличие в структуре молекул цикlopентанольных, фурановых и лактонных фрагментов критически влияет на их липофильность и способность к направленному связыванию с биомолекулами. Особый интерес вызывают спиранные структуры, жесткая трехмерная конформация которых минимизирует энтропийные потери при молекулярном распознавании и обеспечивает высокую селективность терапевтического действия. Ввиду этого, систематическое развитие синтетических подходов к дизайну и функционализации подобных гетеросистем остается фундаментальной задачей органической, биоорганической и медицинской химии.

Несмотря на значительное число известных к настоящему времени методов, классические подходы к конструированию кислородсодержащих карбо- и гетероциклов часто ограничены многостадийностью, жесткими условиями проведения реакций или недостаточной селективностью на ключевых этапах сборки спиро-углеродного атома. Кроме того, в современной медицинской химии актуальной задачей остается поиск эффективных инструментов для прямой, селективной модификации сложных природных соединений, несущих лактонные фрагменты (таких как терпеноиды, стероиды, макролиды, ацетогенины и другие). Подобная направленная функционализация позволяет не только осуществлять тонкую настройку фармакофорных свойств и биодоступности нативных молекул, но и целенаправленно преодолевать механизмы множественной лекарственной устойчивости опухолевых клеток, что обуславливает неослабевающий интерес к созданию универсальных подходов в данном направлении.

В качестве одного из наиболее перспективных и методологически гибких подходов к разработке оригинальных синтетических методов, по нашему мнению, выступают реакции каталитического циклометаллирования неперелых соединений. Использование металлокомплексного катализа при вовлечении алкенов, алкинов и 1,2-диенов в реакции циклометаллирования (*реакции*

Джемилева) открывает прямой доступ к реакционноспособным металлокарбоциклам. Высокая реакционная способность таких интермедиатов, позволяет в мягких условиях осуществлять *in situ* взаимодействие с карбонильными соединениями и лактонами, а также использовать их при разработке эффективных методов направленного дизайна уникальных моно- и диспирогетероциклических систем.

Наряду со спирановыми системами, самостоятельный прикладной интерес представляют ацетогенины – аналоги мурикадиенина, несущие терминальный бутенолидный цикл. Данный лактонный фрагмент определяет способность соединений преодолевать p53-дефицит-опосредованную резистентность опухолевых клеток и одновременно служит универсальной платформой для последующих химических трансформаций. Эффективным базисом для сборки таких молекул, содержащих в том числе *бис*-метиленразделенные *Z,Z*-двойные связи, выступают реакции Ti-катализируемого кросс-цикломагнирования 1,2-диенов. Использование комплексов титана позволяет в мягких условиях *in situ* генерировать ключевые магнезациклопентановые интермедиаты, хемоселективная функционализация которых открывает прямой и масштабируемый доступ к широким библиотекам как нативных ацетогенинов, так и их структурно оптимизированных аналогов.

В связи с вышеизложенным, исследование, направленное на разработку эффективных одnoreакторных методов синтеза функционализированных моно- и α,ω -*бис*-циклопентанолов, и спирооксокарбоциклов, а также получение библиотек аналогов природного мурикадиенина с использованием на ключевой стадии реакций Zr- и Ti-катализируемого циклометаллирования алкенов и 1,2-диенов, является важной и актуальной задачей на стыке органической и биоорганической химии.

Цель работы. Разработка эффективных методов синтеза новых функционализированных кислородсодержащих карбо- и гетероциклических соединений на основе реакций Zr- и Ti-катализируемого циклометаллирования

непредельных соединений, а также комплексное исследование их противоопухолевой активности *in vitro* и *in silico*.

Для достижения поставленной цели необходимо решить следующие **задачи**:

1. *Разработать* эффективные одnoreакторные подходы к синтезу ранее неописанных 1-(ω -гидроксиалкил)циклопентанолов и α,ω -бис(циклопентан-1-олов) взаимодействием образующихся *in situ* алюминачиклопентанов с лактонами различного строения либо с эфирами алифатических дикарбоновых кислот.
2. *Оптимизировать* условия проведения реакции алюминачиклопентанов с лактонами и сложноэфирными группами (выбор растворителя, стехиометрического соотношения реагентов, температурного режима и времени процесса) для достижения максимальной хемоселективности и выходов целевых моно- и бис-аддуктов.
3. *Исследовать* влияние стерических и электронных факторов исходных субстратов (включая алифатические и ароматические алкены, винилферроцен, метиленциклобутан) на эффективность нуклеофильной атаки алюминачиклопентанов на карбонильные центры.
4. *Предложить* оптимальные методы внутримолекулярной циклизации полученных моно- и бис-циклопентанолов с целью селективного конструирования жестких спиро-сочлененных систем: 1-оксаспиро[4.4]нонанов, 1-оксаспиро[4.4]нонан-2-онов, а также уникальных диспиротетрагидрофуранов и спиро- γ -лактонов.
5. *Реализовать* итерационную стратегию направленного дизайна 6-оксдиспиротридеканов, через повторное введение полученных спиролактонов в реакцию с алюминачиклопентанами.
6. *Осуществить* направленную модификацию лактон-содержащих природных соединений и их синтетических производных (склареолида, амбреттолида, ментона, кумарина, эвгенола и аллил-производного холестана) с привлечением разработанной методологии.

7. *Выполнить* синтез библиотеки линейных и бензил-замещенных синтетических аналогов ацетогенина мурикадиенина, содержащих бис-метиленразделенные *Z,Z*-двойные связи и терминальный бутенолидный цикл, с применением на ключевой стадии Ti-катализируемого кросс-цикломагнирования 1,2-диенов.
8. *Провести* исследование цитотоксической активности и молекулярных механизмов действия полученных библиотек гетероциклов и аналогов мурикадиенинов в отношении панелей опухолевых и условно нормальных клеток человека, включая оценку индукции апоптоза, аутофагии, деполяризации митохондриальных мембран и внутриклеточных систем ответа на повреждения ДНК.
9. *Оценить* фармакокинетические параметры *in silico* синтезированных соединений для выявления закономерностей взаимосвязи «структура–липофильность–биодоступность», отражающих баланс между их противоопухолевой эффективностью и системной токсичностью.

Научная новизна работы. Впервые разработан оригинальный метод конструирования функционализированных циклопентанолов, базирующийся на взаимодействии получаемых *in situ* алюмицинациклопентанов с различными алифатическими, аннелированными и спиролактонами, а также со сложными эфирами дикарбоновых кислот, направление реакции с которыми контролируется стехиометрией реагентов для направленного получения ω -замещенных сложных эфиров циклопентанолов или симметричных α,ω -бис(циклопентан-1-олов). С использованием синтезированных спиролактонов впервые реализована итерационная стратегия построения 6-оксациспиротридеканов, а также осуществлена региоселективная функционализация сесквитерпеноида склареолида и (3 α ,5 α)-3-аллилхолестана. Использование на ключевой стадии Ti-катализируемого кросс-цикломагнирования 1,2-диенов впервые получена обширная библиотека синтетических аналогов природного ацетогенина – мурикадиенина с различным расположением бис-метиленразделенных *Z,Z*-двойных связей. Впервые раскрыты молекулярные механизмы

противоопухолевого действия полученных соединений, заключающиеся, в том числе, в активации митохондриального проапоптотического пути в обход мутационного дефицита белка p53 за счет полного подавления сигнального каскада клеточного выживания PI3K/Akt.

Теоретическая и практическая значимость работы. Фундаментальная ценность исследования заключается в расширении методологической базы органического и металлоорганического синтеза в части практического применения реакций каталитического циклометаллирования. Разработанные однореакторные подходы к функционализации лактонов и сложных эфиров дикарбоновых кислот с участием алюминачиклопентанов углубляют теоретические представления о хемо- и региоселективности превращений алюминийорганических соединений. Полученные комплексные данные о молекулярных механизмах преодоления лекарственной устойчивости опухолевых клеток за счет индукции митохондриального стресса расширяют теоретический базис биоорганической и медицинской химии в области дизайна селективных проапоптотических агентов.

Практическая значимость работы определяется созданием универсальной, масштабируемой и хемоселективной синтетической платформы, позволяющей получать сложные моно- и диспироциклы, а также ацетогенины в граммовых количествах. Разработанные методы открывают прямой доступ к библиотекам ранее недоступных аналогов природных соединений, перспективных в качестве низкотоксичных регуляторов клеточной биоэнергетики. Выявленная высокая селективность действия полученных спирапов и бутенолидов в отношении панели опухолевых линий человека (*Jurkat*, *K562*, *HL-60*, *U937*, *A549*) при минимальной токсичности для здоровых фибробластов позволяет рекомендовать данные молекулы в качестве базовых соединений-лидеров для разработки новых противоопухолевых лекарственных кандидатов. Установленные зависимости между длиной гидрофобных цепей, мембранной проницаемостью и водной растворимостью могут быть непосредственно использованы в лабораториях медицинской химии для рационального конструирования фармакологически активных веществ с оптимизированными фармакокинетическими свойствами.

Методология и методы исследования. В диссертационном исследовании были использованы современные методы металлокомплексного катализа, органической и биоорганической химии, включая реакции Zr-катализируемого циклоалюминирования алкенов и Ti-катализируемого кросс-цикломагнирования 1,2-диенов.

Идентификация структуры и пространственного строения полученных функционализированных цикlopентанолов, оксаспиранов, спирооксокарбоциклов и аналогов мурикадиенина осуществлялась с помощью комплекса физико-химических методов: одномерной и двумерной ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии высокого разрешения и инфракрасной спектроскопии. Оценка биофармацевтических параметров проводилась с использованием методов компьютерного прогнозирования фармакокинетического профиля. Выделение и очистка целевых соединений осуществлялись методами колоночной хроматографии на силикагеле, перекристаллизации и вакуумной дистилляции.

Биологическая активность синтезированных веществ исследовалась в условиях клеточного эксперимента с привлечением методов проточной цитометрии (количественный анализ стадий апоптоза, аутофагии, митохондриальной деполяризации и распределения фаз клеточного цикла), импеданс-анализа жизнеспособности клеток в режиме реального времени, а также мультиплексного иммуноанализа внутриклеточных сигнальных белков и чекпоинт-киназ.

Положения, выносимые на защиту:

- **Регио- и хемоселективная стратегия** однореакторного конструирования 1-(ω -гидроксиалкил)циклопентанолов путем прямого взаимодействия замещенных алюминачиклопентанов с лактонами различного строения.
- **Метод направленного конструирования** линейных ω -замещенных сложных эфиров и симметричных α,ω -бис(циклопентан-1-олов) на основе стехиометрически контролируемого взаимодействия алюминачиклопентанов на эфиры дикарбоновых кислот.

- **Адаптирование подходов** к внутримолекулярной циклизации синтезированных диолов в жесткие 3D-архитектуры: монооксаспираны, спиролактоны и 6-оксадиспиротридеканы.
- **Синтез** библиотеки аналогов мурикаденина с заданной *Z,Z*-конфигурацией двойных связей на базе Ti-катализируемого кросс-цикломагнирования 1,2-диенов.
- **Закономерности молекулярного механизма** селективного проапоптотического действия полученных соединений, реализуемого через тотальный коллапс сигнального пути *PI3K/Akt*, репликативный стресс и деполяризацию митохондриальных мембран раковых клеток в обход мутационного дефицита белка *p53*.

Степень достоверности и апробация работы. Высокая степень достоверности полученных научных результатов и выводов диссертационного исследования обеспечена воспроизводимостью экспериментальных данных, применением комплекса современных методов исследования структуры органических соединений (ЯМР-спектроскопии и масс-спектрометрии высокого разрешения), а также привлечением стандартизированных высокотехнологичных методов анализа клеточных популяций с помощью многоцветной проточной цитометрии и мультиплексного флуоресцентного иммуноанализа.

Апробация работы. Материалы диссертационной работы были представлены, доложены и обсуждены на отечественных и международных симпозиумах и конференциях, в том числе: Всероссийской конференции с международным участием «Идеи и наследие А. Е. Фаворского в органической химии» (Санкт-Петербург, 2023); VI Всероссийской конференции по органической химии (RCOC-2024) (Москва, 2024); Междисциплинарной всероссийской молодежной научной школе-конференции с международным участием «Молекулярный дизайн биологически активных веществ: биохимические и медицинские аспекты» (Казань, 2024); XI Молодежной конференции ИОХ РАН (Москва, 2025); The 29th International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry, (On-line, 2025); IX Всероссийской конференции «Техническая химия. От

теории к практике» (Пермь, 2026); Всероссийской конференции со школой молодых учёных «Химия и новые материалы: фундаментальные исследования и технологии» (Уфа, 2026).

Публикации. По материалам диссертационной работы опубликовано 11 научных трудов, из них 4 статьи в международных журналах, включенных в список ВАК и индексируемых в системах Scopus и Web of Science, а также 7 тезисов докладов на российских и международных научно-практических конференциях.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 190 страницах машинописного текста, включает 69 схем, 12 рисунков и 3 таблицы. Состоит из введения, литературного обзора на тему «Последние достижения в синтезе циклопентанолов, тетрагидрофуранов, хроманов и лактонов», обсуждения результатов, экспериментальной части, заключения, выводов и списка литературы (160 наименований).

Личный вклад автора. Выбор темы диссертационного исследования, определение его целей и формулирование задач выполнены автором совместно с научным руководителем – ведущим научным сотрудником, руководителем группы «Лаборатория металлоорганического синтеза и катализа №25» ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН, д.х.н., проф. РАН Дьяконовым В.А. Автором выполнены систематический поиск и анализ патентной и научно-технической литературы по теме исследования, планирование и непосредственное проведение всех синтетических экспериментов, оптимизация условий каталитических процессов и выделение целевых продуктов в индивидуальном виде. Автор лично осуществлял подготовку образцов и принимал ключевое участие в интерпретации данных одномерной и двумерной ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии и компьютерного прогнозирования свойств. Изучение цитотоксической активности и механизмов действия полученных библиотек соединений на клеточных популяциях выполнено автором совместно с научным консультантом – д.м.н., доцентом, ведущим научным сотрудником лаборатории металлокомплексных и наноразмерных катализаторов ИОХ им. Н.Д. Зелинского РАН Джемилевой Лилей Усеиновной при непосредственном участии соискателя в обобщении и

интерпретации биологических результатов. Подготовка основных публикаций по теме диссертации, оформление рукописи и написание тезисов докладов для апробации на научных конференциях осуществлены при определяющем вкладе автора.

Благодарности. Автор выражает искреннюю благодарность и глубокую признательность своему научному руководителю – д.х.н., проф. РАН Дьяконову В.А. за выбор актуального направления исследования, постоянное внимание, неоценимую помощь в формулировании целей и задач диссертации, всестороннее обсуждение результатов и поддержку на всех этапах научной работы. Автор искренне благодарит научного консультанта – д.м.н., доцента Джемилеву Л.У. за высокотехнологичное проведение биологических исследований, ценные советы, экспертные консультации и содействие при выполнении диссертационной работы. Особую признательность автор выражает к.х.н. Чобанову Н.М. и к.х.н. Туктаровой Р.А. за плодотворное сотрудничество по теме диссертации, помощь в освоении новых экспериментальных навыков, важные рекомендации при оформлении рукописи и постоянную дружескую поддержку. Автор выражает благодарность д.х.н., проф. РАН Рамазанову И.Р. за содействие в проведении квантово-химических расчетов.

ГЛАВА 1. ПОСЛЕДНИЕ ДОСТИЖЕНИЯ В СИНТЕЗЕ ЦИКЛОПЕНТАНОЛОВ, ТЕТРАГИДРОФУРАНОВ, ХРОМАНОВ И ЛАКТОНОВ

Органические соединения, содержащие фрагменты замещенных цикlopентанолов и лактонов, представляют собой один из наиболее распространенных и структурно разнообразных классов в органической и медицинской химии (Схема 1). Данные циклические системы часто выступают в роли так называемых «привилегированных» фармакофоров, определяющих высокую и селективную биологическую активность как природных метаболитов, так и синтетических лекарственных средств [1–3]. Интерес к конструированию подобных молекулярных систем обусловлен тем, что жесткий пятичленный карбоцикл в сочетании с гидроксильной группой или лактонным фрагментом обеспечивает оптимальное пространственное расположение функциональных групп для комплементарного связывания с ключевыми биологическими мишенями, включая ферменты и рецепторы.

Ярким примером структурной сложности и терапевтической значимости лактонных гетероциклов являются спироциклические лактоны и антибиотики группы пактамицинов [4,5] и плекарпенонов [6,7]. Построение этих каркасов в рамках полного синтеза сопряжено с преодолением значительных стерических препятствий при формировании четвертичных углеродных центров, сопряженных со спиро-лактонным фрагментом. Классические методы сборки подобных молекул часто требуют многостадийных протекторно-депротекторных стратегий, что подчеркивает необходимость разработки современных, атом-экономных хемо- и стереоселективных подходов к их получению.

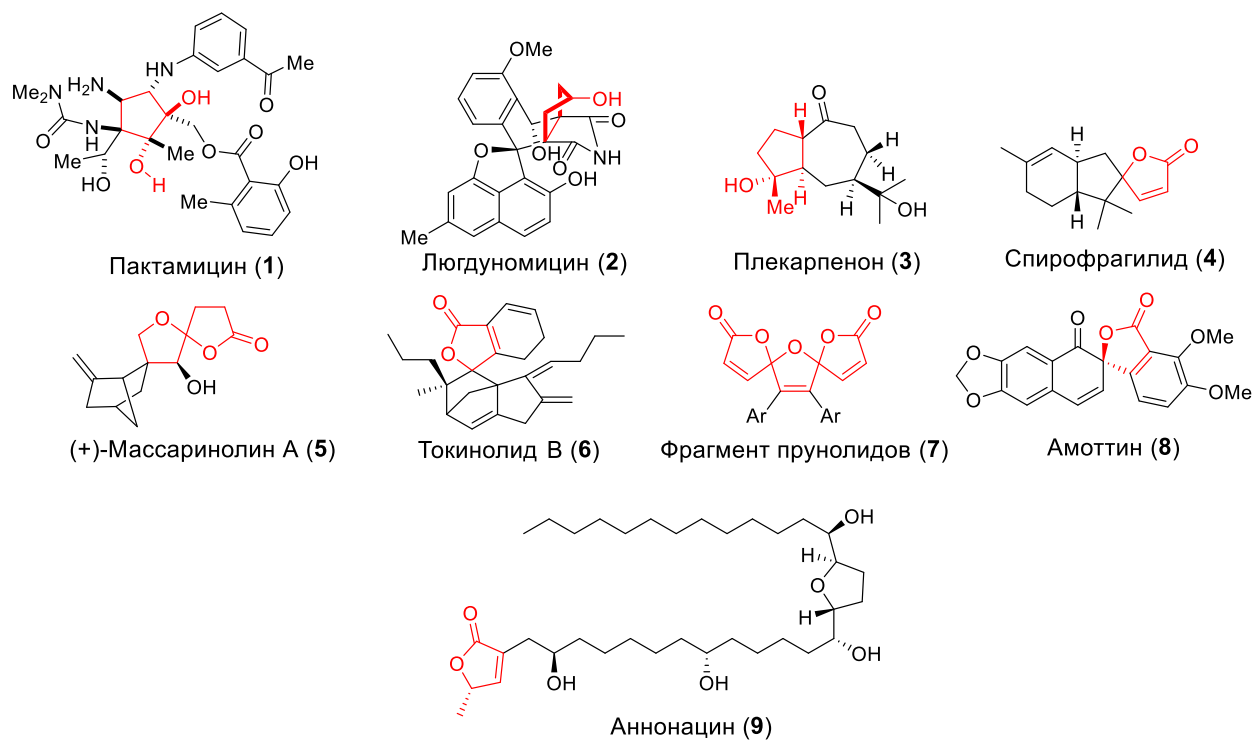


Схема 1

Помимо медицинской химии, полициклические и конденсированные лактонные фрагменты играют критическую роль в дизайне современных средств защиты растений и поиске новых биологически активных соединений со сложной архитектурой. Так, каркасы лактонов лежат в основе строения инсектицида нового поколения Индоксакарба, а также уникального макроциклического пептидно-лактонного антибиотика Люгдуномицина [8,9], демонстрирующего исключительную активность против антибиотикорезистентных штаммов бактерий. Полный синтез Люгдуномицина, осуществленный недавно на основе последовательных процессов фотоиндуцированной спирокетализации и реакций Дильса–Альдера, наглядно продемонстрировал, что интеграция лактонного фрагмента в сложные природные ансамбли требует привлечения самых передовых методов редокс-нейтральной и фотохимической активации.

Впрочем, если в лабораторных условиях конструирование таких молекул требует сложного синтетического инструментария, то в живой природе сборка подобных лактонсодержащих архитектур из простых предшественников изящно реализуется за счет ферментативных каскадов. Ярким примером такого

природного регио- и стереоконтроля является биосинтез ацетогенинов — обширного класса биологически активных растительных метаболитов.

В растениях семейства *Annonaceae* мурикадиенин, представляющий собой длинную углеводородную цепь с двумя бис-метиленразделенными *Z,Z*-двойными связями и терминальным лактонным фрагментом, подвергается каскаду реакций эпексидирования и последующей внутримолекулярной циклизации. Эти процессы приводят к формированию характерных для ацетогенинов [10,11] тетрагидрофурановых колец. Так, например, мурикадиенин считается прямым биогенетическим предшественником ацетогенинов типа соламина (*cis-solamin*). В основном, ацетогенины относятся к поликетидам — производным жирных кислот и имеют схожую молекулярную структуру из 35–37 атомов углерода и терминальное γ -лактонное кольцо

Формирование структурных фрагментов природных соединений нередко базируется на конвергентной сборке молекулы из высокофункционализированных блоков. В частности, при получении сложных полициклических систем принципиальное значение имеет стереоселективный синтез фрагментов, содержащих протяженные алифатические цепи с чередующимися гидроксильными и эфирными центрами. Использование асимметричного аллилирования и направленного гидроборирования позволяет с высокой диастереоселективностью формировать углеродный скелет лактонных предшественников, обеспечивая выход к ключевым интермедиатам полного синтеза.

Несмотря на обилие классических методов построения пятичленных циклов и реакций циклизации (таких как окисление по Байеру–Виллигеру или Принс–Пинаколиновая перегруппировка), в последние годы в практику органического синтеза внедрено большое число новых подходов. Настоящий литературный обзор посвящен систематизации и анализу подходов к конструированию циклопентанолов, тетрагидрофуранов, хроманов и лактонов, разработанных за последние годы. Основной акцент сделан на каталитические методы, направленную внутримолекулярную C–H функционализацию, фоторедокс-

процессы и биокатализ, открывающие прямые пути к получению целевых молекул из доступного и возобновляемого сырья.

1. Методологические подходы к конструированию цикlopентанолов

1.1. Получение цикlopентановых производных из фурфурала (биомассы)

Прямая переработка биомассы через раскрытие и регенеративное замыкание фуранового кольца открывает экологически чистый маршрут к получению ценных карбоциклических интермедиатов, традиционно синтезируемых из ископаемого сырья [12]. Общая схема превращения фурфурала (**5**) представляет собой многостадийный каскадный процесс, протекающий в условиях гетерогенного катализа в водной среде [13,14].

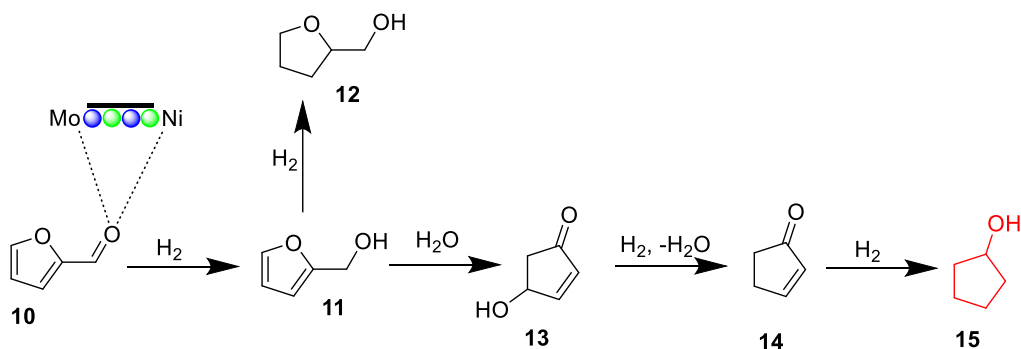


Схема 2

Альтернативным решением для подавления побочного пути к **13** и оптимизации выхода **16** без использования благородных металлов выступает применение неблагородных биметаллических систем, полученных методом контролируемого пиролиза металл-органических каркасов (MOF). Использование сферических катализаторов состава Ni/C-Mo, сформированных на основе пористого углеродного матрицы Ni-MOF-BTC, позволяет достигать полной конверсии фурфурала и селективности по **15** до 94% в мягких условиях (Схема 2). Введение молибдена в структуру катализатора способствует уменьшению размера кристаллов никеля и предотвращает их агрегацию, а вода выступает не только растворителем, но и непосредственным реагентом, атакующим 5-положение фуранового кольца при его раскрытии [10].

1.2. Катализ комплексами благородных металлов

Создание эффективных методов сборки замещенных цикlopентанолов базируется на прямом асимметрическом гидрировании прохиральных кетонов. Традиционным решением данной задачи является применение комплексов благородных металлов (в частности, иридия), модифицированных хиральными полидентатными фосфиновыми лигандами. Направленное введение объемных пространственных заместителей в структуру катализатора позволяет создавать жесткое хиральное окружение вокруг металлического центра, обеспечивая высокий уровень стереоконтроля.

Примером такого подхода является использование тридентатных P,N,O-лигандов семейства *f-Amphbinol*, сочетающих в себе элементы аксиальной и плоскостной хиральности [15,16]. Иридиевые комплексы, генерируемые *in situ* из $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ и лигандов с объемными 3,5-ди-*трет*-бутилфенильными группами у атома фосфора, проявляют исключительно высокую активность при восстановлении инданонов различной структуры (**16**) в присутствии NaOH. Метод универсален для субстратов с электронодонорными и электроноакцепторными заместителями в бензольном кольце, позволяя получать замещенные инданолы (**17**) с количественными выходами и энантиоселективностью до >99% ee (Схема 3).

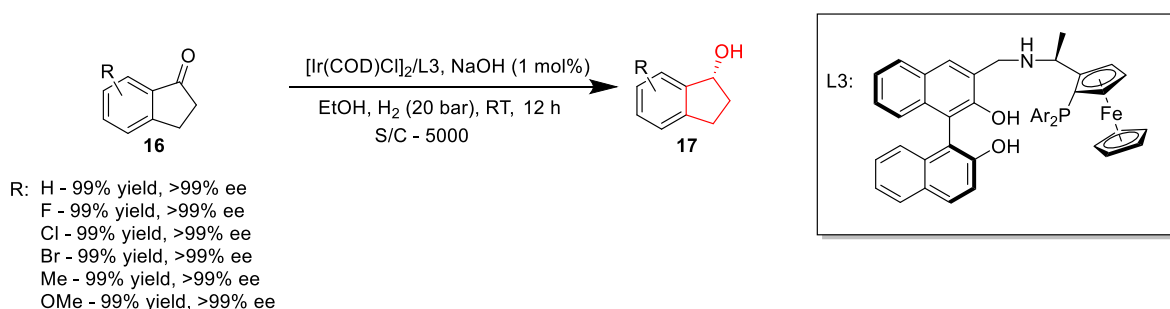


Схема 3

1.3 Развитие каталитических систем на основе неблагородных металлов

В качестве экономически выгодной и экологически безопасной альтернативы благородным металлам активно развивается асимметрический катализ на основе доступных металлов первого ряда (марганец, железо, кобальт, никель, титан). Важным этапом в этом направлении стала разработка хиральных пинцерных PNN-комплексов марганца(І) на основе лютидинового фрагмента [17].

Комплекс марганца, несущий фосfolановый стереоцентр и объемный *трет*-бутильный заместитель в пиридиновом кольце (Схема 4), демонстрирует высокую энантиоселективность (85–98% ee) и беспрецедентную для базовых металлов активность (TON до 9800) при гидрировании широкого круга ароматических и бициклических кетонов (**18**). Процесс протекает в мягких условиях при комнатной температуре в присутствии *t*-BuOK и гексафторизопропанола в качестве промотирующих добавок. Механистические исследования показывают, что реакция идет по пути, где ключевую роль играет координация субстрата и одновременный гидридный перенос и переход протона NH-группы лиганда на карбонильный углерод без промежуточного связывания кетона с металлическим центром [15].

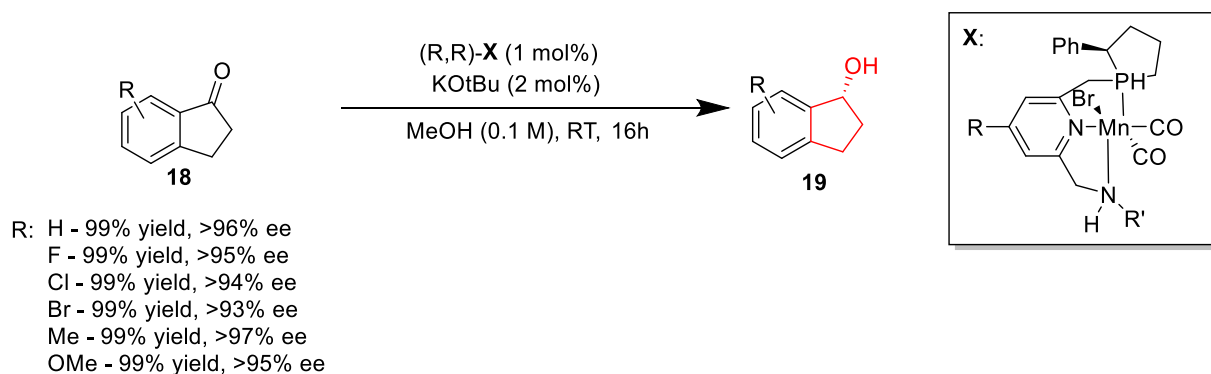


Схема 4

1.4 Асимметричное восстановление сопряженных систем и радикальная циклизация

Сложнейшей задачей катализа является прецизионный контроль селективности при восстановлении α,β -ненасыщенных кетонов, где требуется одновременный или последовательный стереоконтроль по полярной связи C=O и неполярной связи C=C. Для этих целей была предложена система на основе ацетата никеля и хирального дифосфина (*S*)-Binarine. Метод осуществляет итеративное 1,2-восстановление тризамещенных енонов, формируя за одну стадию циклоалканола с двумя смежными стереоцентрами с энантиоселективностью до 98.5:1.5 и диастереоселективностью >20:1. Согласно DFT-расчетам, стадия восстановления связи C=C протекает в первую очередь, а карбонильный кислород

выполняет координирующую роль, направляя атаку никель-гидридного интермедиата [18].

В то же время, другие варианты превращения *бис*-енонов (**20**) реализуются с помощью фосфинового органокатализа. Действие каталитических количеств трибутилфосфина (PBU_3) запускает внутримолекулярную домино-реакцию Раухута–Куррьера, приводящую к региоселективной циклизации линейного предшественника в инданоновые структуры (**21**) с выходами до 78% [19] (Схема 5).

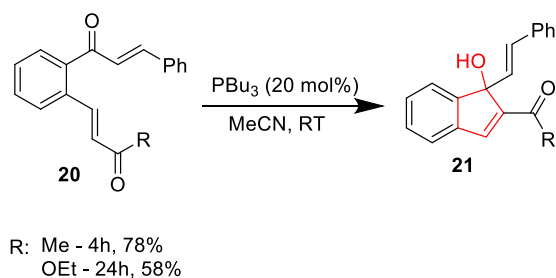


Схема 5

Самостоятельным и эффективным инструментом сборки замещенных цикlopентанолов с четвертичным кислородсодержащим α -углеродным центром (ацилоиновый фрагмент) выступает радикальная циклизация ω -кетонитрилов (**22**). Данный процесс успешно катализируется хиральным титаноценом Бринтзингера в присутствии цинковой пыли в качестве восстановителя и TMSCl . Образующийся *in situ* комплекс титана(III) генерирует кетильный радикал, который вступает в 5-экзо-циклизацию по нитрильной группе, открывая удобный и исключаящий необходимость хроматографической очистки путь к оптически чистым циклическим α -гидроксикетонам (**23**) с энантиоселективностью до 91% ee [20] (Схема 6).

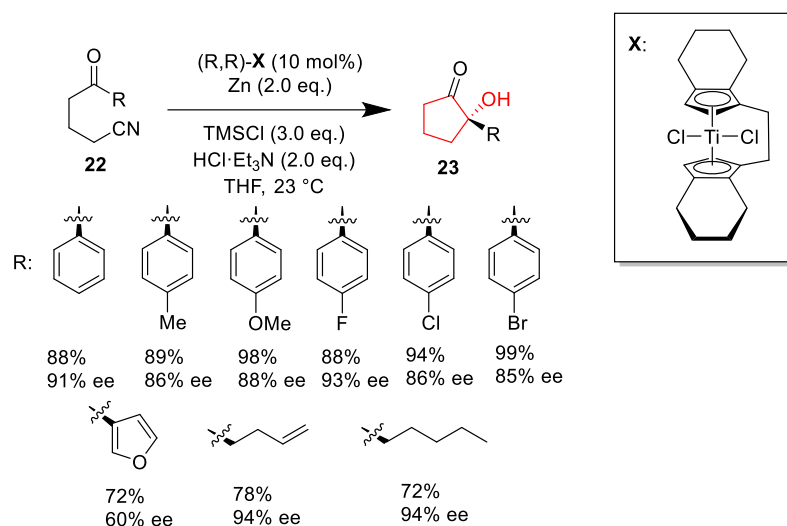


Схема 6

1.5. Нуклеофильное присоединение металлоорганических реагентов

1.5.1. Применение реакций каталитического циклоалюминирования алкенов

Эффективным подходом к конструированию замещенных пятичленных карбоциклов является одnoreакторное формирование кольца на основе алюминациклопентанов (реакция Джемилева), позволяющее собирать циклы «с нуля» из линейных или напряженных алкенов.

Разработанный Джемилевым и соавторами метод позволяет селективно получать 3-алкил-, 3-арил- или 1,3-диалкилциклопентанолы без использования исходных циклических структур [21]. Процесс включает Zr-катализируемое циклоалюминирование линейных α -олефинов действием Et₃Al в гексане с *in situ* генерацией алюминациклопентанов. Полученные металациклы без выделения вступают в реакцию со сложными эфирами карбоновых кислот RCO₂R' под действием CuCl при температуре от –15 °C до комнатной (Схема 7). Последующий гидролиз дает целевые циклопентанолы с выходами 55–76% [19].

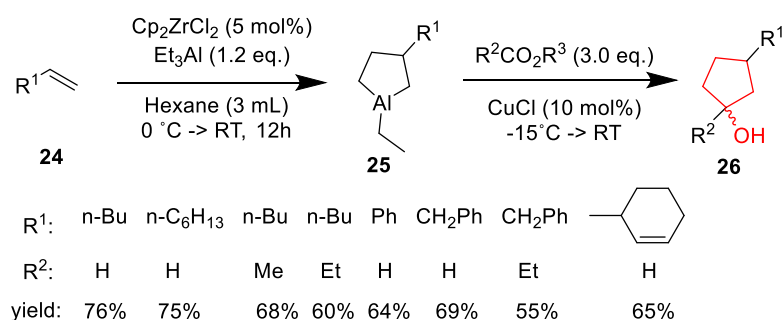


Схема 7

Данный подход был успешно распространен на напряженные углеводороды с 1,1-дизамещенной двойной связью — метиленикклобутан [22]. За счет напряжения цикла реакция с избытком Et_3Al и Cp_2ZrCl_2 плавно протекает в пентане за 4 часа, давая 6-этил-6-алюминаспиро[3.4]октан с выходом $>90\%$. Его обработка метилформиатом в присутствии CuCl позволяет в одну препаративную стадию после кислого гидролиза образуется спиро[3.4]окт-6-илформиаты (выход 74%), а щелочной гидролиз приводит к селективному получению спиро[3.4]октан-6-олов с выходом 76% .

Описанная методология одnoreакторной сборки циклопентанового кольца также эффективна для направленной функционализации сложных природных молекул, в частности стероидов холестерина ряда [23].

Каталитическое циклоалюминирование $3\beta,5\alpha$ -3-винилхолестана и $3\alpha,5\alpha$ -3-аллилхолестана протекает под действием Cp_2ZrCl_2 и Et_3Al в бензоле при 60°C за 8 часов с выходом стероидных алюминачиклопентанов до $\sim 90\%$. Последующее внутримолекулярное сочетание металациклов с метилформиатом в присутствии CuCl и финальное окисление промежуточных спиртов реагентом Джонса позволяет в одну препаративную стадию внедрять циклопентаноловый фрагмент в 3-положение кольца А стероидного каркаса. (Схема 8).

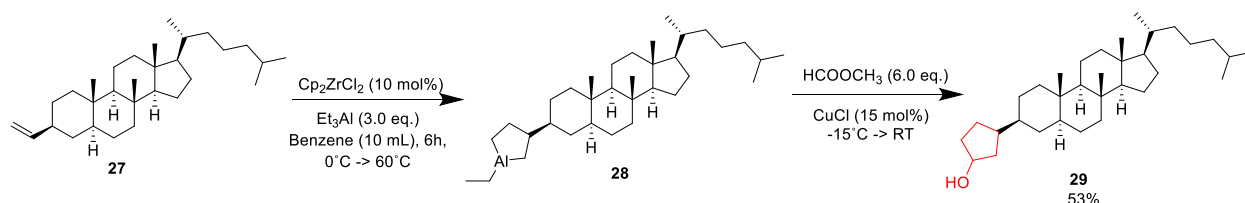


Схема 8

1.5.2. Прямое и каталитическое присоединение металлоорганических реагентов к инденонам и бициклическим дикетонам

Классическим методом конструирования хиральных третичных спиртов циклопентанового ряда является прямое нуклеофильное присоединение алкильных, арильных и алкинильных металлоорганических нуклеофилов к карбонильной группе инданонов, инденонов или их гетероаналогов [24,25].

Для получения рацемических образцов замещенных инданолов (31) используется прямое присоединение алкилмагниихлоридов (R^1MgCl) к

замещенным инденонам (**30**) в ТГФ при 0 °С. Метод толерантен к широкому кругу субстратов, содержащих метильные, фенильные, метоксигруппы, галогены (F, Cl, Br) или защищенные фенольные фрагменты в бензольном кольце каркаса. Аналогично, прямое генерирование литийорганических нуклеофилов *in situ* из замещенных арилбромидов под действием *n*-BuLi с последующим присоединением к циклопентанонам (**32**) обеспечивает удобный доступ к третичным арилциклопентанолам (**33**) с выходами до 62–77% [26] (Схема 9).

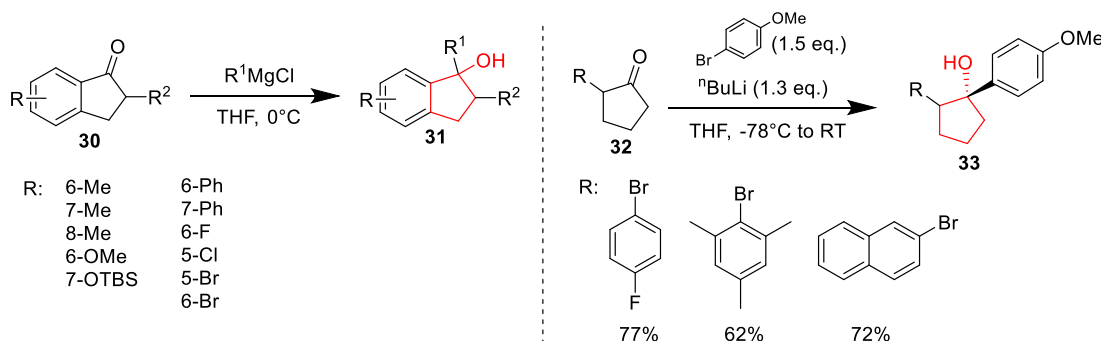


Схема 9

Фундаментальной проблемой прямого 1,2-присоединения реактивов Гриньяра является контроль стереоселективности процесса без вовлечения солей переходных металлов в качестве сокатализаторов. Решение данной задачи было найдено при использовании циклогександиамин-производных полусалановых лигандов, способных самостоятельно координировать магнийорганический интермедиат [27].

Введение стерически доступного 2,5-диметилпиррольного фрагмента у дистального атома азота лиганда (**X**) позволило резко снизить скорость фонового неселективного процесса (Схема 10). Взаимодействие замещенных инданонов (**34**) с алифатическими и арильными реактивами Гриньяра в присутствии эквимольных количеств хирального лиганда **X** в системе толуол/диэтиловый эфир при -82 °С обеспечивает селективное формирование хиральных инданолов (**35**). Метод характеризуется высокой оптической чистотой продуктов (до 90–92% ee) при выходах 62–65% и успешно применяется как ключевой шаг в полном синтезе природного сесквитерпеноида госсонорола.

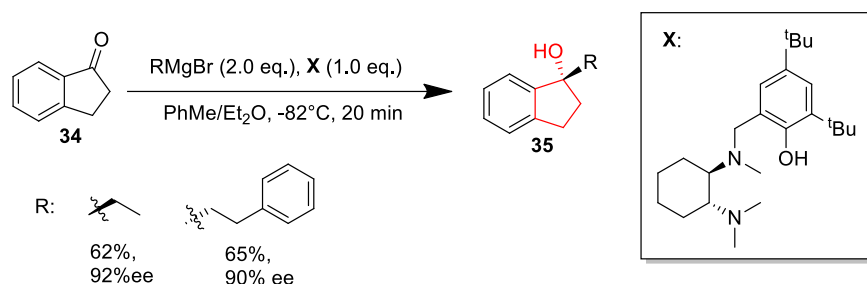


Схема 10

В то же время, при переходе к классическим неконденсированным 1,2-дикарбонильным соединениям прямое нуклеофильное присоединение металлоорганических соединений осложняется процессами побочной енолизации субстрата. В качестве альтернативной платформы для асимметрического C–C сочетания были предложены бензобициклогептан-2,3-дионы, мостиковая архитектура которых полностью блокирует возможность образования енолятов.

Асимметрическая функционализация этих бициклических дикетонов (**36**) достигается за счет каталитического присоединения арилбороновых кислот (**37**) под действием диродиевого комплекса $\text{Rh}_2(\text{O}_2\text{CCF}_3)_4$ (Схема 11). Пространственный контроль атаки арилродиевого интермедиата задается бисфосфиновым лигандом (*R*)-BTfM-GarPhos (**X**), формирующим жесткий хиральный карман у одного из атомов родия. Реакция протекает в двухфазной системе толуол/вода при 80°C в присутствии фторида калия и трифторацетата натрия. Метод демонстрирует широкую толерантность к электронным эффектам заместителей в бороновых кислотах, позволяя с выходами до 84–98% и энантиоселективностью до 80–91% ее получать оптически чистые мостиковые бензо α -гидроксикетоны [28].

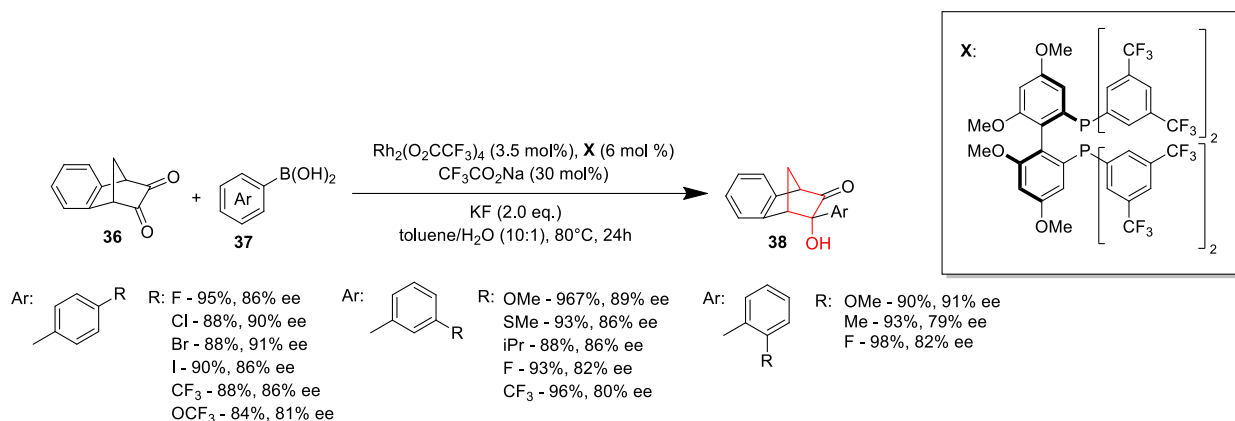


Схема 11

В качестве радикального аналога нуклеофильного присоединения выступает метод кросс-сочетания под действием совмещенного фоторедокс- и NHC-катализа, позволяющий осуществлять раскрытие малых циклов с выходом на функционализированные 1,5-дикарбонильные системы [29].

1.5.3 Раскрытие эпоксидов как способ получения цикlopentанолов

Прямой синтез цикlopentанолов из олефинов путём формальной гидратации углерод-углеродной двойной связи является распространённым синтетическим путём как для производства крупнотоннажных, так и специализированных химических продуктов [30–33]. Прямая гидратация олефинов до анти-марковниковских спиртов является давней проблемой в катализе и сообщается лишь в редких случаях. Для лабораторного применения в синтезе анти-марковниковских спиртов часто используется последовательность гидроборирование/окисление. Помимо этих хорошо зарекомендовавших себя методов, в последнее время развивается альтернативная стратегия восстановительного раскрытия эпоксидов.

Начальная изомеризация эпоксида (**39**) протекает через наиболее стабильный карбокатион с последующим [1,2]-гидридным сдвигом с образованием соответствующего альдегида в качестве интермедиата (Схема 12). Затем альдегид гидрируется до соответствующего спирта (**40**). Таким образом, арилзамещённые эпоксиды региоселективно превращались в целевые спирты с выходами до 95% [34].

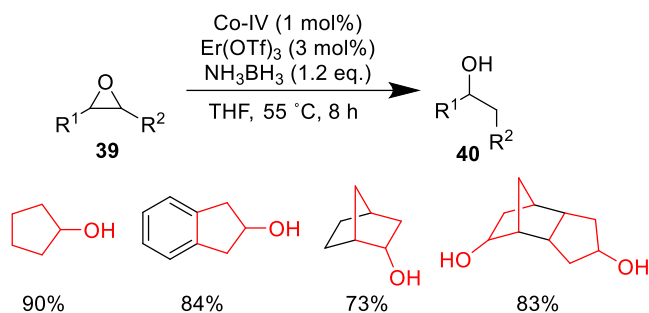


Схема 12

Витамин B12 представляет собой природный комплекс кобальта, обладающий замечательной стабильностью и высокой биологической значимостью. Авторы работы [35] предположили, что нуклеофильный комплекс Co(I), образующийся при восстановлении кобаламина, должен раскрывать электрофильные эпоксиды с образованием алкилкобаламинов. Такие интермедиаты при облучении светом претерпевают гомолитическое расщепление связи Co–C с образованием алкильных радикалов, которые могут участвовать как в ряде радикальных реакций, так и в кросс-сочетании, катализируемом переходными металлами.

Также авторы [32] продемонстрировали, что комбинация Ni-, Ti- и органического фоторедокс-катализатора обеспечивает региоселективное кросс-сочетание с высокими выходами для трёх классов эпоксидов: стирольных, циклических и терминальных алифатических.

1.6. Радикальные каскады, реакции Сакурай и Анри

1.6.1. Фоторедокс-активация

Современным трендом в конструировании пятичленных карбоциклов является сочетание редокс-катализа и стратегий активации инертных связей, позволяющих генерировать реакционноспособные интермедиаты в мягких условиях без применения металлоорганических предшественников. В частности, для прямого межмолекулярного C–H-алкилирования кетонов толуолом успешно применяется тройная гибридная система, состоящая из комплексов SrTiCl_3 , акридиниевого фотокатализатора и хирального тиофосфорилимида в качестве органокатализатора переноса атома водорода. Метод позволяет вовлекать как алифатические, так и конденсированные кетоны (**41**), подавляя обратимое β -

расщепление алкоксирадикалов за счет их прецизионного перехвата низковалентными интермедиатами титана(III) при облучении синими светодиодами, обеспечивая выходы замещенных цикlopентанолов (**43**) до 52–63% [36] (Схема 13).

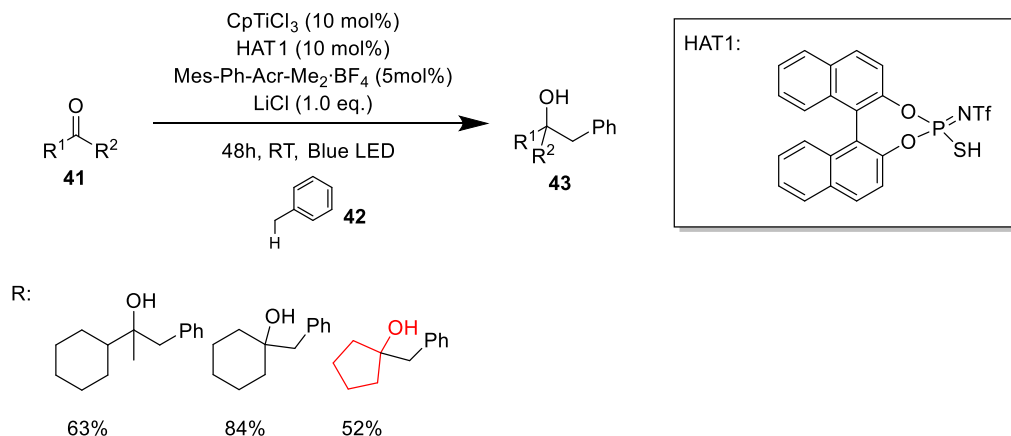


Схема 13

Сходный хемоселективный подход реализован при нуклеофильном присоединении ацетиленидов к производным инденохиноксалинона (**44**) под действием t -BuOK [37]. Образующиеся пропаргильовые спирты (**45**) выступают удобными платформами для последующих электрофильных внутримолекулярных циклизаций [38,39] (Схема 14).

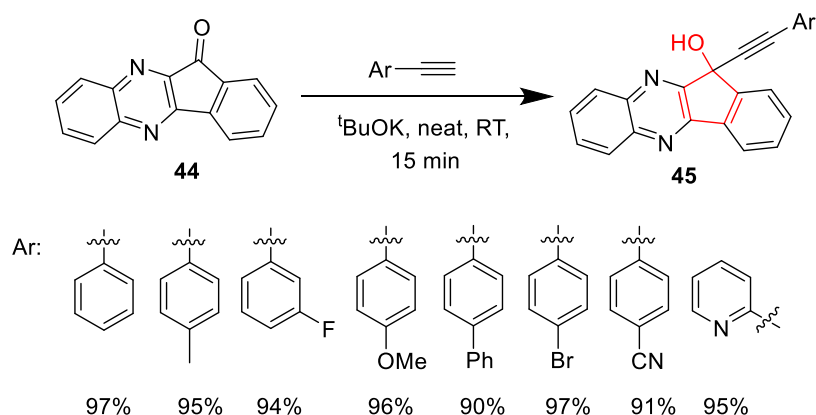


Схема 14

Удобным инструментом для направленного синтеза структурно разнообразных и напряженных карбоциклов служат каскадные домино-аннелирования ненасыщенных кетонов с илидами серы, генерируемыми *in situ* из солей сульфоксония под действием NaH в ДМСО. Данный процесс прецизионно контролируется конформационными особенностями и длиной углеродного

спейсера исходных субстратов (**46**) (Схема 15). Так, реакция протекает через стадию 1,3-водородного сдвига с последующей внутримолекулярной циклизацией, инициированной присоединением по Михаэлю, приводя к конденсированным циклопропан-циклопентанам (**47**) (выходы 73–82%) в виде индивидуальных диастереомеров с четырьмя смежными стереоцентрами. Уменьшение спейсера (**48**) направляет каскад по аналогичному пути, но с формированием бициклических циклопропан-циклопентановых систем (**49**) с выходами до 70–75% [40].

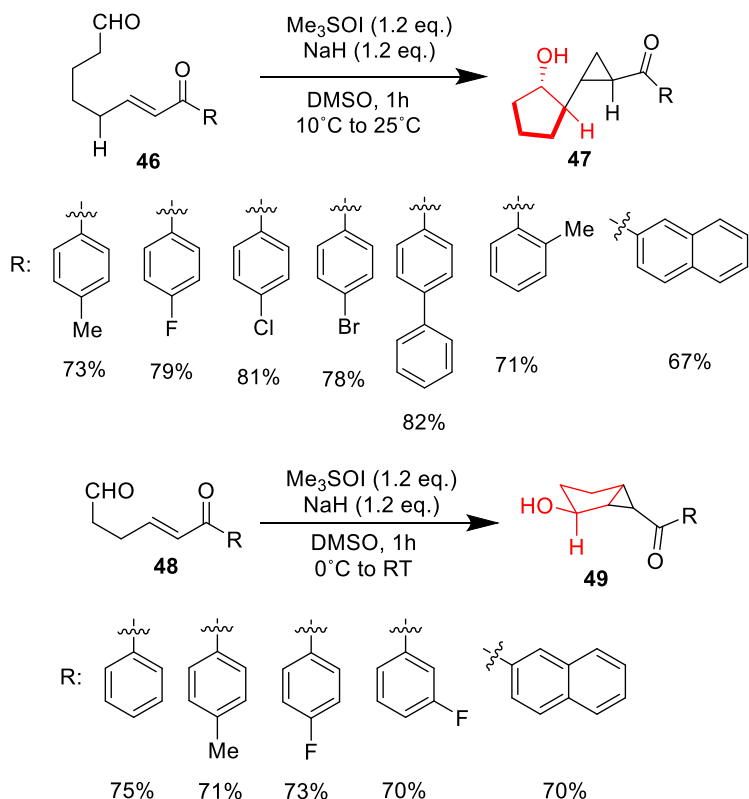


Схема 15

1.6.2 Направленная $\text{C}(\text{sp}^3)\text{--H}$ функционализация

Селективная функционализация C--H -связей остаётся одной из центральных задач органического синтеза, поскольку позволяет напрямую модифицировать инертные связи и открывает доступ к сложным молекулярным архитектурам с минимальным числом стадий. В этом контексте особый интерес представляют два взаимодополняющих направления: прямое α -алкилирование спиртов алкенами, позволяющее формировать C--C -связь в α -положении к гидроксильной группе [41]. А также, окисление C--H -связей с использованием комплексов марганца. Обзор [42] систематизирует достижения последних пяти лет в разработке Mn -катализаторов с

хиральными N-лигандами, которые демонстрируют высокую эффективность в эпоксирировании, гидроксиривании C(sp³)–H-связей и кетонизации с использованием H₂O₂ в качестве окислителя. Помимо этого, в работе [43] описан титановый катализатор, который, будучи изначально разработанным для асимметричного эпоксирирования терминальных олефинов, оказался способен катализировать энантиоселективное гидроксиривание бензильных C–H-связей с использованием пероксида водорода.

Авторы работы. [44] сообщили об анаэробном гидроксиривании алифатических связей C(sp³)–H, промотируемом фотовозбужденными нитроаренами, которые выступают в роли бифункционального реагента (Схема 16): триплетный бирадикал, образующийся при облучении светом 390 нм, одновременно активирует связь C–H через перенос атома водорода и служит источником атома кислорода. Предложенный механизм включает последовательные стадии НАТ и радикальной рекомбинации с образованием N-арилгидроксиламинового эфира, спонтанная фрагментация которого приводит к целевому спирту и нитрозопобочному продукту.

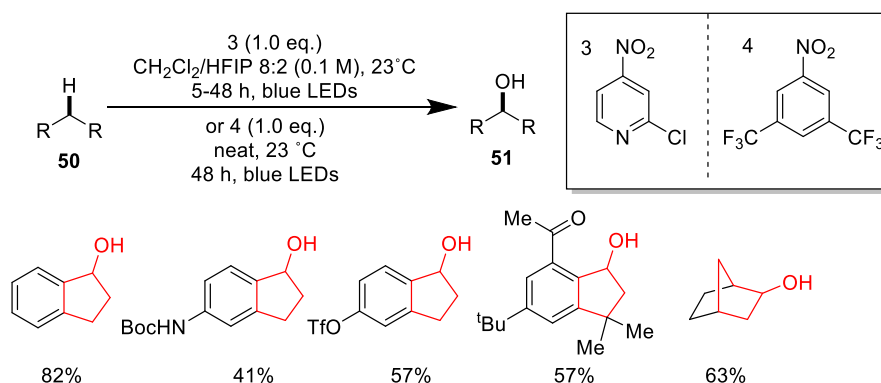


Схема 16

1.6.3. Каскадная жидкофазная циклизация

Важным направлением сборки полифункциональных циклопентанолов и циклопентитолов является использование многокомпонентных домино-процессов на основе кремнийорганических реагентов. Описан высокодистереоселективный трехкомпонентный каскад, включающий взаимодействие магниевых ацетиленидов с силилглиоксилатами (52) и нитроалкенами (53) (Схема 17). На первой стадии интермедиаты подвергаются перегруппировке Куваджимы–Рейха с образованием

(*Z*)-гликолат-енолята, который вовлекается в присоединение по Михаэлю к нитроалкену, селективно формируя 5-нитросилилоксиаллены (выходы до 57–86%, dr >20:1). Последующее введение изопропоксид титана(IV) промотирует внутримолекулярную циклизацию Анри, замыкающую тетразамещенный цикlopентановый остов (**54**) [45]. В то же время, органокалитические домино-процессы на основе дифенилпролинолсилиловых эфиров позволяют осуществлять асимметричные каскады Михаэля/Анри [46].

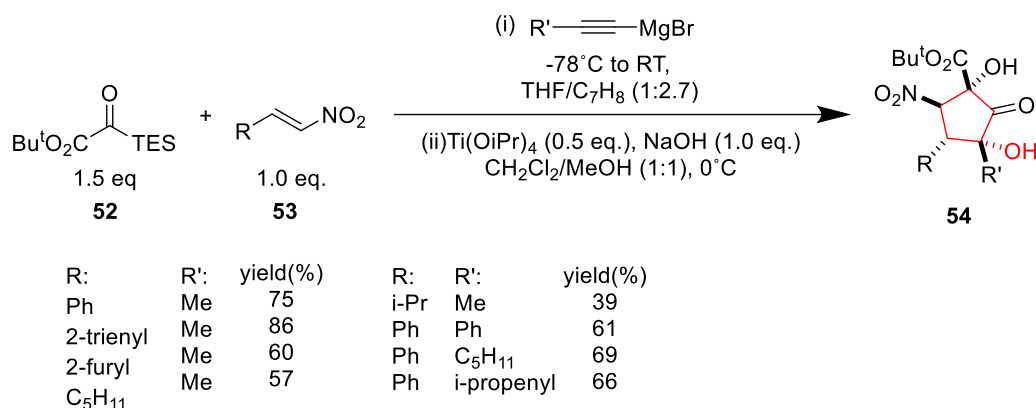


Схема 17

Альтернативным безрадикальным методом асимметрического восстановления кетонов (**55**) (включая инданоны и тетралоны) до оптически чистых вторичных спиртов (**57**) выступает согласованный перенос водорода под действием комплексов титана Кацуки (Т6). Процесс протекает в присутствии цинковой пыли, а в качестве нетрадиционного донора водорода используется 2-метилимидазол. За счет координационного ослабления связи N–H металлом реакция идет внутри жесткого хирального кармана. Это исключает появление свободных радикалов в растворе и обеспечивает высокую энантиоселективность (до 88–95% ee) при выходах до 95% [47] (Схема 18).

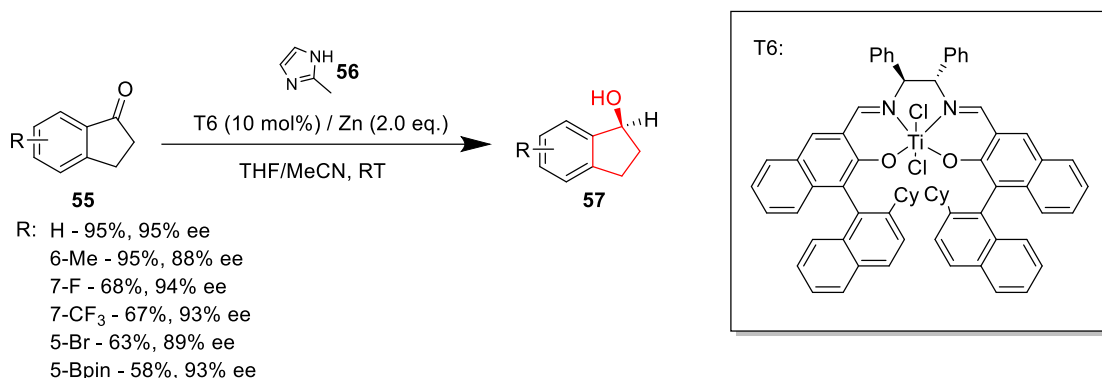


Схема 18

1.6.4 Реакция Сакураи и полисубстратные перегруппировки

Прямой перенос хиральности из линейных предшественников в жесткие пятичленные карбоциклы эффективно реализуется посредством внутримолекулярных реакций аллильного силанирования. Разработан прецизионный однореакторный метод получения 1,2,5-тризамещенных циклопент-3-ен-1-олов (**59**), сочетающий в себе термическую сигматропную перегруппировку Клайзена силилированных аллилвиниловых эфиров (**58**) при 90–110 °С и последующую циклизацию промежуточных альдегидов под действием AlCl₃ при 20 °С, обеспечивая выходы до 43–68% при строгой диастереоселективности (>20:1 dr) и полном сохранении исходного энантиобогащения субстратов [48] (Схема 19).

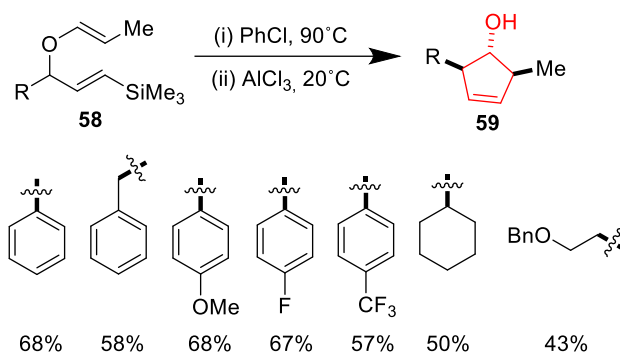


Схема 19

В качестве оригинального полярного эквивалента циклизаций на основе неустойчивого свободного циклопропанона выступает формальное [3+2] циклоприсоединение электроноизбыточных силиловых эфиров енолов (**61**) с коммерчески доступным — (1-этоксициклопропокси)триметилсианом (**60**) [49]. Каскад эффективно промотируется эфиром трехфтористого бора в

галогенированных растворителях и протекает последовательная домино-реакция, включающая альдольное присоединение по Мукайме и внутримолекулярную ионную гомоальдольную циклизацию с разрывом трехчленного кольца, открывая прямой доступ к полизамещенным циклопентанонам и спиро[4.5]деканам (**62**), несущим два смежных четвертичных стереоцентра, с высокими выходами (до 74–87%) (Схема 20).

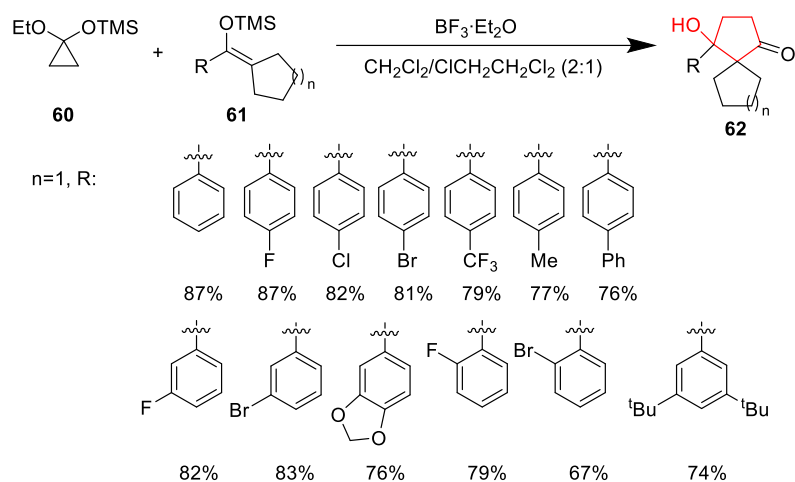


Схема 20

1.7. Биокаталитические и хемоферментативные подходы

Прецизионное введение гидроксильной группы в неактивированные $\text{C}(\text{sp}^3)$ –H-связи сложных молекулярных каркасов представляет собой одну из наиболее трудных задач органического синтеза. Для ее решения в последние годы активно развиваются как методы направленного биокатализа, так и хемоселективные подходы, основанные на применении металлокомплексных катализаторов.

1.7.1. Биокаталитическая функционализация (16 α)-положения в стероидах

Классические ферментативные монооксигеназные системы (цитохромы P450) жестко ограничены в промышленном применении из-за необходимости вовлечения дорогих никотинамидных кофакторов и вспомогательных белков переноса электронов. Для преодоления этого барьера был разработан самодостаточный пероксигеназный биокатализатор на основе природного бактериального фермента CYP154C35 из штамма *Nocardia otitidiscaviarum*. Замена консервативной пары аминокислотных остатков «кислота-спирт» в кислород-связывающем регионе I-спирали на глутамин и глутамат (QE)-двойной мутант,

CYP154C35QE позволила ферменту эффективно функционировать по пероксидному шунту напрямую под действием доступной перекиси водорода [50] (Схема 21).

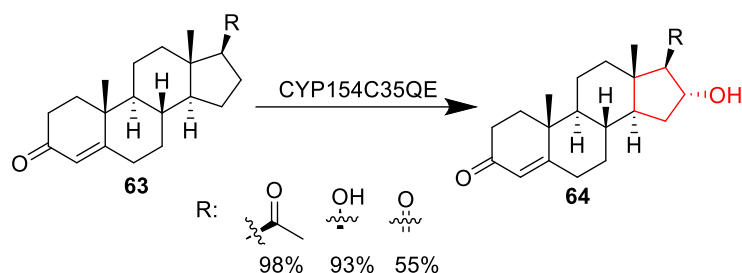


Схема 21

Модифицированный гем-тиолатный биокатализатор осуществляет высокорепрезентативную прямую C–H активацию метиленовых звеньев в жестких полициклических молекулах. Процесс протекает со стопроцентной регио- и стереоселективностью по кольцу D стероидного каркаса, обеспечивая прямое получение исключительно 16 α -гидроксилированных метаболитов прогестерона, тестостерона, андростендиона и дегидроэпиандростерона.

1.7.2. Асимметрическое α -гидроксилирование β -дикарбонильных соединений

В качестве комплементарного химического инструмента для сборки оптически чистых циклических α -гидроксикетонов (**66**) была предложена высокоэффективная металлокомплексная система на основе координационно-направленного катализа металлами 4-й группы. Разработанный Ма и Менем метод прямого α -гидроксилирования пяти- и шестичленных β -кетоефиров и β -кетамидов инданового и тетралового рядов (**65**) базируется на использовании доступного гидропероксида кумила в качестве терминального окислителя [51] (Схема 22).

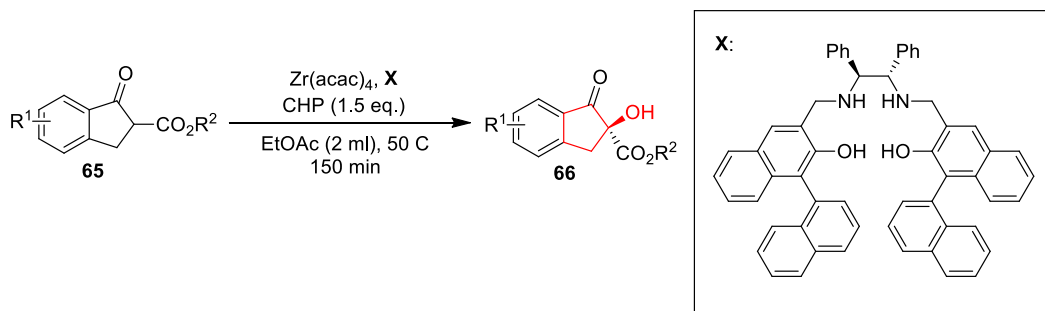


Схема 22

Образующиеся *in situ* циркониевые или гафниевые комплексы (Zr/Hf–X) создают пространственно стесненный хиральный карман, что позволяет снизить загрузку катализатора до рекордных 1.0 мол.%. Согласно квантово-химическим расчет (DFT), исключительно высокий уровень асимметрической индукции (выходы до 99%, до 99% ee) предопределяется возникновением жесткого межмолекулярного π – π стекинга между ароматическим кольцом субстрата и ядром окислителя, а также за счет слабых стабилизирующих взаимодействий с нафтильными фрагментами хирального лиганда. Данный метод толерантен к кислороду и влаге, протекает в мягких условиях в среде этилацетата и успешно применен для граммового синтеза ключевого предшественника инсектицида Индоксакарба.

2. Современные методологии и каскадные реакции формирования лактонных циклов

2.1. Классические скелетные перегруппировки и циклизации

2.1.1 Йодолактонизация

Электрофильное галогенирование алкенов - классический метод получения функционализированных углеводородов, среди которых особое значение имеет регио- и энантиоселективная галолактонизация. Использование хиральных катализаторов позволяет эффективно контролировать энантиоселективность процесса. За счет ионного спаривания, водородных связей или кислотно-основных взаимодействий Льюиса/Брэнстеда между катализатором, субстратом и реагентом обеспечивается селективная доставка галогена либо атака карбоксилата, приводящая к замыканию цикла [49–53].

При исследовании субстратов с ароматическими, алифатическими, стерически объемными, а также электронодонорными и электроноакцепторными заместителями была обнаружена сильная зависимость результатов реакции от условий. Так, замена растворителя на толуол позволила повысить энантиоселективность до 50% ee [54] (Схема 23). Последующее повышение температуры от –78 °C до –18 °C привело к резкому росту выхода продукта с 25% до 93% без существенного снижения оптической чистоты.

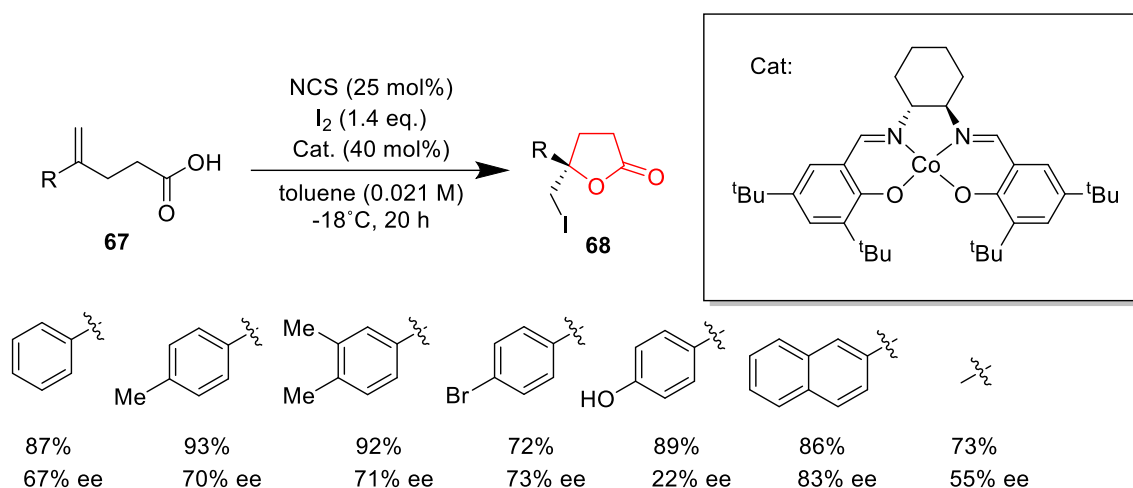


Схема 23

2.1.2. Диотропные перегруппировки β-лактонов

Одним из наиболее мощных современных инструментов направленного скелетного редактирования малых циклов с одновременным расширением кольца является диотропная перегруппировка под действием кислот Льюиса [55]. Этот подход позволяет обходить ограничения классических полярных циклизаций, обеспечивая прямой доступ к α-метилен-γ-бутиролактонам (**72**) — ключевым фармакофорным блокам сложных природных соединений (арглабина, партенолида) (Схема 24).

Процесс протекает за счет контролируемой миграции связей C4–O1 и C5–R в высоконапряженных четырехчленных α-метилен-β-лактонах (**71**) под действием дихлорида этилалюминия или MgBr₂·Et₂O в толуоле. Химизм и региоселективность процесса полностью определяются природой заместителей в положении C5 прекурсора. Для субстратов, содержащих два алкильных заместителя и атом водорода (миграция гидрид-иона), реакция протекает по пути исключительно селективной C–H миграции, обеспечивая сборку сложных спироциклических систем с выходами от 61% до 78%.

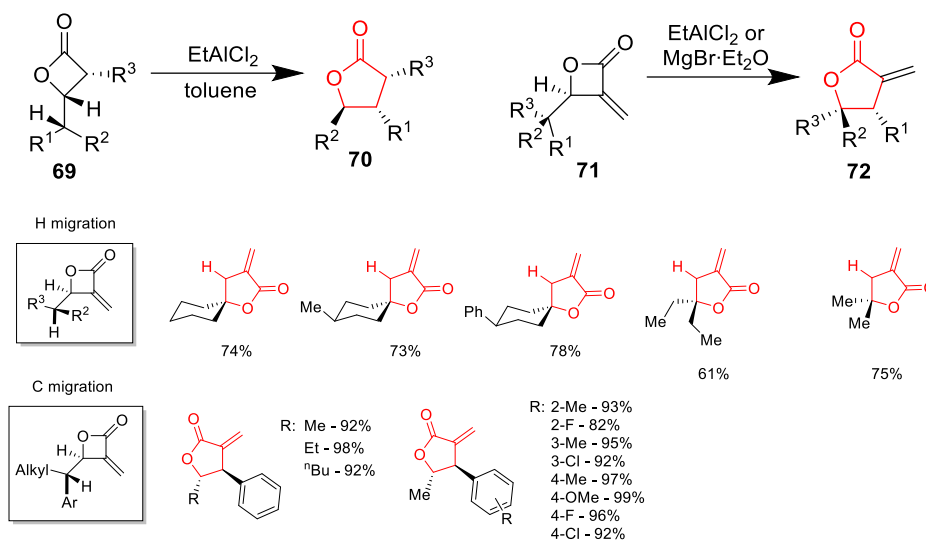


Схема 24

Для субстратов с арильными радикалами при атоме C5 реакция идет по пути C–C миграции. Процесс протекает через образование жесткого фенонииевого иона, что гарантирует стопроцентный стереоспецифичный перенос исходной конфигурации кольца на геометрию целевого -лактона. Метод толерантен к галогенам, стерически затрудненным, метильным и метокси-группам в бензольном ядре, обеспечивая высокие выходы арилзамещенных бутиролактонов (до 82–99%).

2.1.3. Прямое окисление кетонов по Байеру–Виллигеру

Классическим методом построения лактонных систем является расширение кольца циклических кетонов [56,57]. Направленный синтез β-гомолактонов стероидного ряда осуществляется окислением пероксикислотами. Взаимодействие **73** с избытком *мета*-хлорпероксибензойной кислоты в дихлорметане приводит к формированию смеси двух региоизомеров. Основной маршрут включает сдвиг связи C5–C6 к атому кислорода с выходом **75** (60%), в то время как конкурирующая миграция связи C6–C7 дает изомерный **74** (20%). Полученные стероидные лактоны проявляют выраженную противоопухолевую активность *in vitro* [58] (Схема 25).

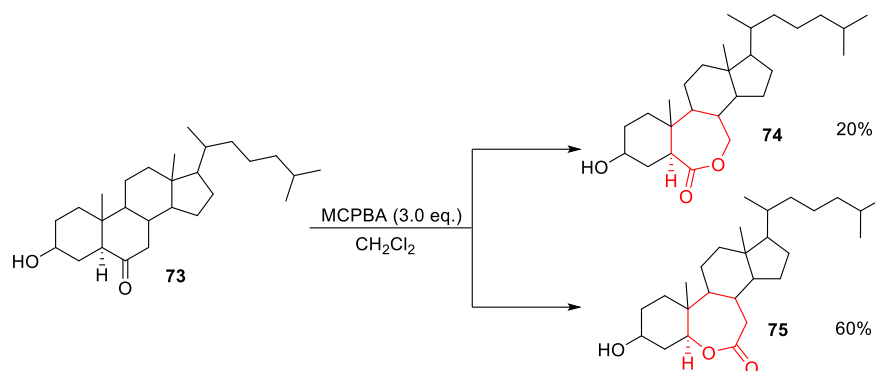


Схема 25

С целью минимизации отходов и исключения избытка пероксикислот была разработана селективная редокс-система на основе эфирного раствора пероксида водорода и эфирата трехфтористого бора в ТГФ. Данный подход позволил реализовать прямое региоселективное окисление производных эстрона и андростана (76) до 17α -оксо-D-гомостероидов (77) с выходами до 64–87% (Схема 26). Скорость реакции жестко контролируется пространственным строением метильной группы в положении C13: переход от 13β -эпимера к затрудненному 13α -аналогу увеличивает время полной конверсии субстрата с 3 до 10 суток [59].

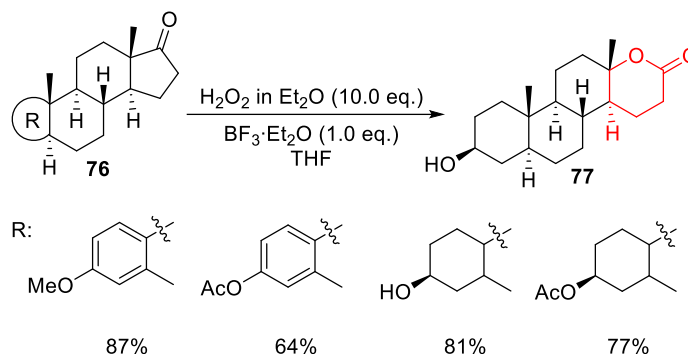


Схема 26

2.2. Направленная внутримолекулярная C–H активация

2.2.1. Алифатическая активация $\text{C}(\text{sp}^3)$ –H связей

Принципиально новым этапом в лактонизации алифатических кислот стало развитие металлокомплексного и биокатализа, позволяющего активировать инертные $\text{C}(\text{sp}^3)$ –H-связи без использования защитных групп [60–63].

Конструирование спиро-γ-лактонов реализуется за счет прецизионной палладий-катализируемой активации β-метильных связей под действием монозащищенных аминоарилтиоэфирных лигандов (MPAThio) [64].

Использование системы $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ и лиганда L1 в присутствии KF и Ag_2CO_3 в среде HFIP позволяет изменить обычное направление реакции и направить катализатор строго на метильную группу, обеспечивая выходы спиро-продуктов (**80**) до 50–81% (Схема 27).

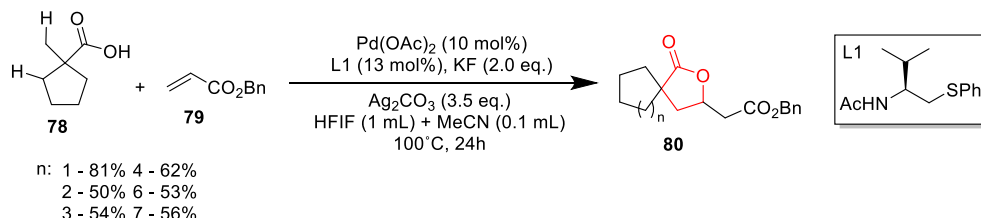


Схема 27

Схожий метод прямой сборки ненасыщенных бициклических лактонов основан на селективной активации метиленовых звеньев циклов под действием *N*-ацетил-*трет*-лейцина, протекающей вопреки обычному связыванию по метильной группе [65]. Система осуществляет одnoreакторный каскад: активация $\text{C}(\text{sp}^3)\text{--H}$ метилена $\rightarrow$ β -гидридное элиминирование до циклоалкена $\rightarrow$ внутримолекулярное *син*-стереоселективное оксипалладирование. Метод эффективен для циклических кислот различного размера (**81**) (выходы 61–85%) (Схема 28).

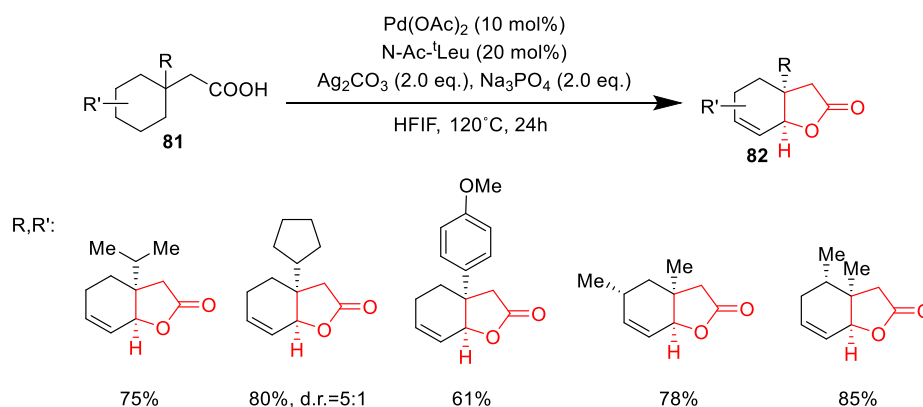


Схема 28

Аналогичные структурные мотивы бутиролактонов успешно генерируются бездонорной радикальной γ -лактонизацией в присутствии медных катализаторов и окислителя Selectfluor [66]–[67] (Схема 29).

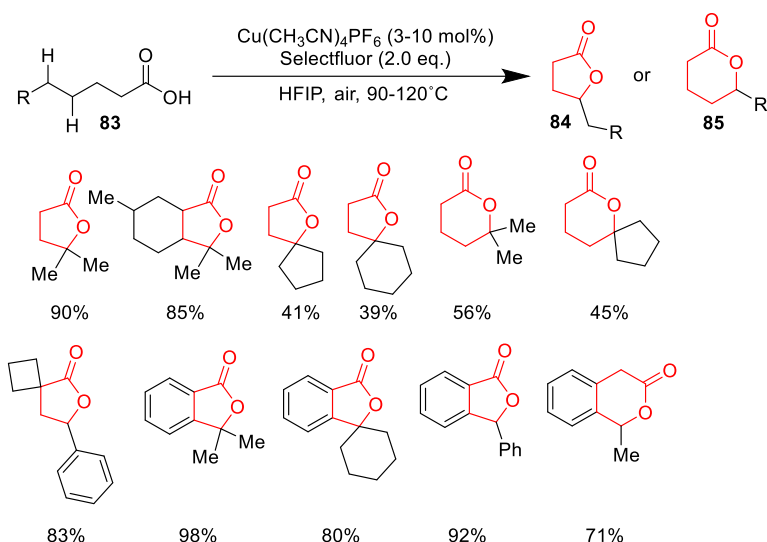


Схема 29

2.2.2. Ароматическая активация C(sp²)–Н связей

Лактонизация за счет активации C C(sp²)–Н-связей — один из классических методов, направляемых карбоксилатной группой. Высокая реакционная способность *орто*-металлированных интермедиатов позволяет сочетать их с олефинами, эпоксидами, алкилгалогенидами, алкинами и монооксидом углерода, открывая широкий доступ к разнообразным лактонам. Подробный обзор механизмов и границ применимости данных реакций представлен в работе [68].

Эффективным методом сборки полигетероциклических лактонов является палладий-катализируемое аннелирование. Протокол базируется на взаимодействии **86** со сложными эфирами **87** в присутствии Pd(OAc)₂ и Cu(OAc)₂ в качестве окислителя в среде ДМФА при 80 °С (Схема 30). На первом этапе пиридиновый атом азота азаиндола направляет орто-С–Н металлирование бензольного кольца субстрата с образованием палладацикла. Полученный интермедиат вступает в миграционное внедрение по тройной связи алкиноата, после чего восстановительное элиминирование замыкает новую С–С связь. Реакция завершается спонтанной внутримолекулярной лактонизацией сопряженной ОН-группы с элиминированием этокси-фрагмента. Метод универсален для гидроксид-алкиноатов, содержащих от 4- до 8-членные карбоциклы, обеспечивая выходы конденсированных лактонов **88** на уровне 63–81% [69].

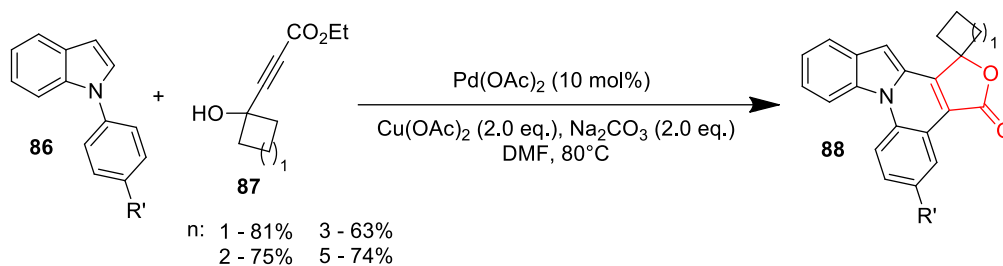


Схема 30

2.3. Редокс-нейтральная, фото- и электрохимическая лактонизация

Конструирование гетероциклических систем с использованием редокс-нейтральных, фотоиндуцированных и электрохимических каскадных процессов является одним из наиболее динамично развивающихся направлений в органическом синтезе. Данные подходы позволяют полностью исключить применение избытка жестких и токсичных химических окислителей или восстановителей, минимизируя объемы химических отходов и обеспечивая высокую атомную и стадийную эффективность синтеза.

Эффективным фотоиндуцированным методом сборки кислородных гетероциклов является аэробное окисление неактивированных субстратов. Так, прямое дегидрогенизационное фотоокисление *орто*-метилбензиловых спиртов в присутствии красителя Rose Bengal, Bu₄NBr и Na₂HPO₄ при облучении синими светодиодами (Blue LEDs) открывает мягкий редокс-нейтральный доступ к замещенным фталидам (выходы 52–84%). Процесс протекает при комнатной температуре через радикальный перенос водорода с последующим перехватом интермедиата кислородом воздуха. [70] (Схема 31).

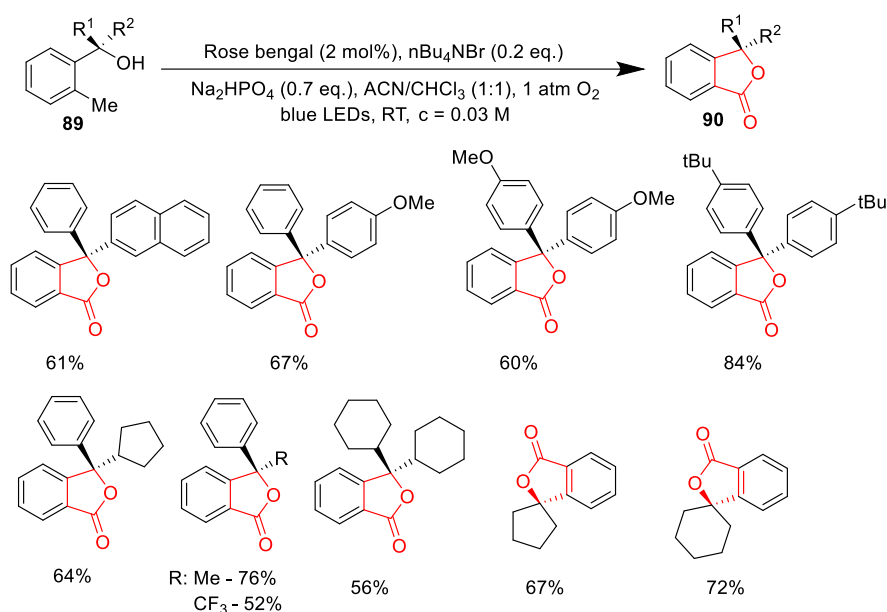


Схема 31

Альтернативой аэробным процессам является фоторедокс-катализ соединениями лантаноидов. Для регенерации каталитически активных частиц Sm(II) из прочных связей самарий–кислород предложена система их фотохимического восстановления. Внутримолекулярное восстановительное сочетание кетонов с акрилатами (92) протекает под действием SmI_2 или $\text{Sm}(\text{OTf})_3$, MgI_2 , соли лутидиния и порошка цинка при облучении в 2-метилтетрагидрофуране. Метод исключает накопление кислот Льюиса и обеспечивает сборку спироциклических и замещенных -бутиролактонов (93) с затрудненными четвертичными центрами углерода (выходы 66–99%) [71] (Схема 32).

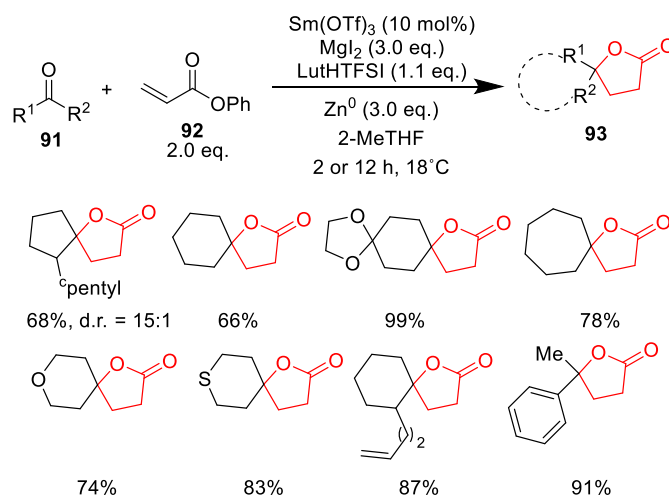


Схема 32

Прямой электрохимический аналог окислительной лактонизации бензиловых спиртов является каталитический метод, контролируемый постоянным током, в котором в качестве медиатора переноса электрона применяется N-гидроксифталиимид в присутствии пиридина и перхлората лития в ацетонитриле [72]. Электросинтез проводят в ячейке с использованием анода из ретикулированного стеклоуглерода ((+)RVC) и катода из нержавеющей стали ((-)SS) при силе тока 2.0 мА. Процесс идет через анодное генерирование фталиимид-N-окисльных радикалов, осуществляющих селективный отрыв бензильного атома водорода, что обеспечивает быструю прямую дегидрогенизационную лактонизацию спиртов (**94**) до функционализированных фталидов (**95**) с выходами до 40–85% (Схема 33).

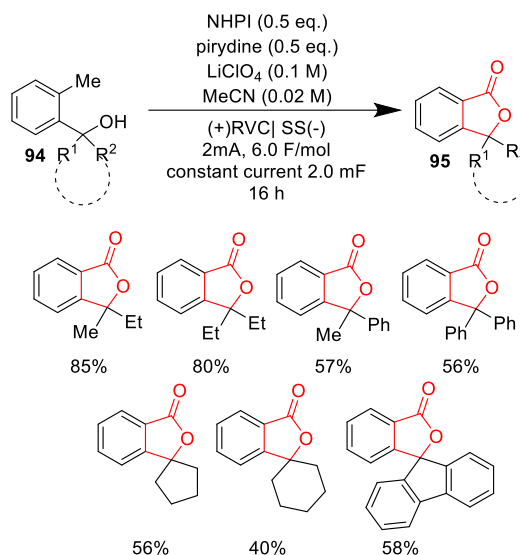


Схема 33

2.4. Гетероциклические аннелирования, азотсодержащие каскады и направленный полный синтез лактонов

Важнейшим инструментом усложнения молекулярной архитектуры в синтезе лактонных систем является использование тандемных процессов, сочетающих каталитическое гомолитическое внедрение с последующей внутримолекулярной гетероциклизацией. Подобные подходы позволяют в одну технологическую стадию конструировать несколько гетероатомных связей с высоким уровнем регио- и стереоселективности.

Авторами [73] была разработана кобальт-катализируемая внутримолекулярная фторалкилирующая карбонильная циклизация. В качестве источника фторалкильных радикалов используется реагент Тони II, а катализатором выступает комплекс салена с кобальтом [Co]-1. Реакция протекает в среде ацетонитрила при температуре 30 °С под давлением монооксида углерода (40 атм CO). Реакция включает генерирование трифторметильного радикала, его региоселективное присоединение по двойной связи гомоаллилового спирта и перехват образующегося С-радикала молекулой СО. Последующая внутримолекулярная атака гидроксильной группы на ацилкобальтовый(IV) интермедиат приводит к замыканию цикла. Этот многокомпонентный процесс позволяет получать фторалкилированные γ -лактоны (**97**) с выходами 64–88% (Схема 34).

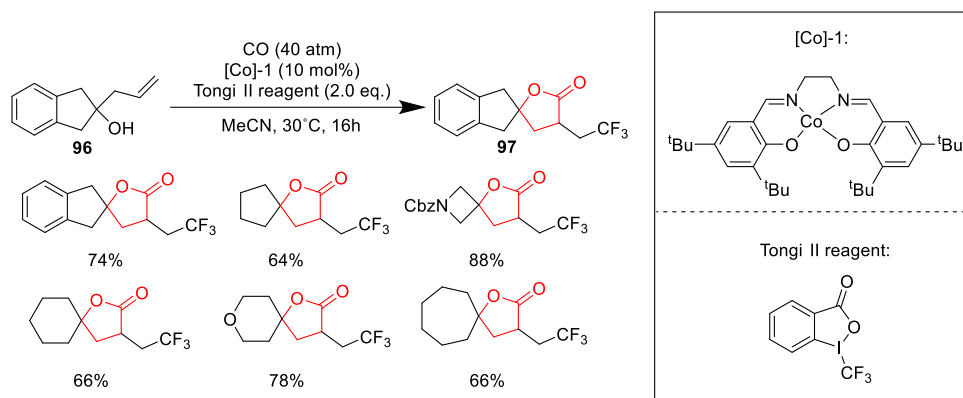


Схема 34

Альтернативный фотохимический подход к сборке γ -бутиролактонов без использования газообразного СО основан на применении бирадикальных эквивалентов карбоксилатов. Каскадное сочетание 1,1-дикарбоновых кислот (**98**) с алкенами (**99**) протекает под действием иодозилмезитилена и MgSO_4 при облучении синими светодиодами (Blue LED) в 1,2-дихлорэтаноле. Ковалентное маскирование кислородного радикала связью О–I предотвращает декарбоксилирование интермедиата, а последующее радикальное присоединение и внутримолекулярная циклизация приводят к спироциклическим и замещенным лактонам (**100**) с выходами до 90–93%. [74] (Схема 35).

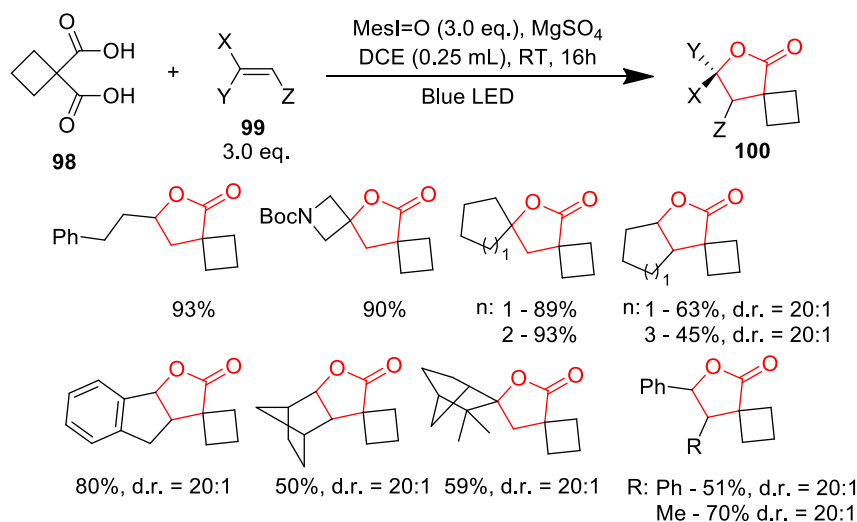


Схема 35

Особый интерес для медицинской химии представляет создание полиядерных спиро-конденсированных систем, сочетающих индазолоновый и лактонный фрагменты. Эффективный одnoreакторный метод сборки пентациклических каркасов был реализован посредством родий(III)-катализируемого направляемого аннелирования [75]. Взаимодействие замещенных индазолонов (**101**) с 4-гидроксIBUT-2-иноатами (**102**) протекает в присутствии катализатора [RhCp*Cl₂]₂, активатора AgSbF₆, связывающего воду агента Cu(NTf₂)₂ и уксусной кислоты в среде ацетона при температуре 80 °С. Процесс включает направленную активацию связи C–H и миграционное внедрение алкина по связи металл–углерод, а завершается внутримолекулярным переэтерификацией с образованием спиро[фуран-индазолоиндазолов] (**103**) с выходами 44–88% (Схема 36).

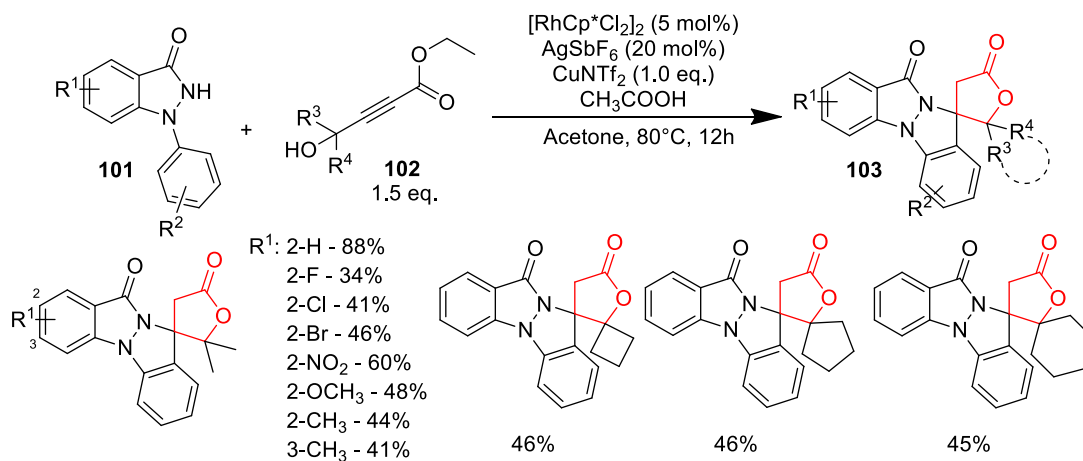


Схема 36

Эффективной альтернативой металлокомплексному катализу служат высокоселективные органокаталитические каскадные перегруппировки. Так, энантио- и диастереоселективный синтез полифункционализированных δ -лактонов на основе домино-реакции Михаэля реализован под действием производного пролина и 4-нитробензойной кислоты в мезитиле. Процесс идет при комнатной температуре через промежуточный иминиум-ион с последующей миграцией пиразольного фрагмента. Метод обеспечивает сопряжение коричных альдегидов (**105**) с пиразоламидами (**104**) с высоким уровнем стереоконтроля ($d.r.$ > 20:1, до 96% ee) [76] (Схема 37).

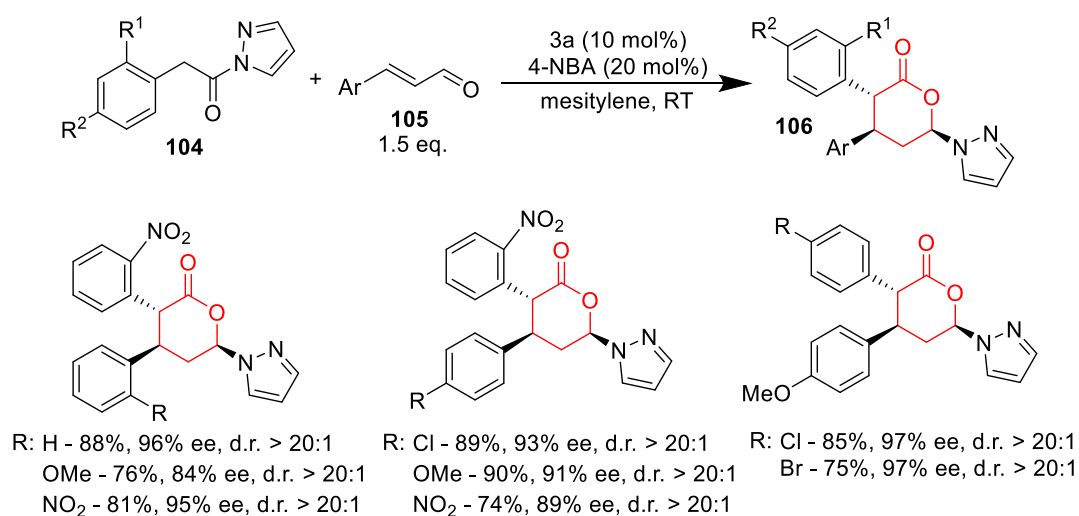


Схема 37

Для построения лактонных структур, сопряженных с ненасыщенными карбоциклами, важным инструментом признано координационное каталитическое аннелирование. Разработан метод окислительного сочетания циклоалкенов (**108**) с алкиновыми кислотами (**107**), катализируемый PdCl_2 . Взаимодействие протекает в присутствии CuCl_2 в качестве соокислителя в ацетоне на воздухе при комнатной температуре. Процесс идет по координационному пути через *цис*-хлоропалладирование алкина с последующим внедрением циклоалкена и внутримолекулярной лактонизацией. Метод обеспечивает региоспецифичное формирование конденсированных (*E*)- α -хлорметилен- γ -лактонов (**109**) с выходами до 85% и высокой стереоселективностью ($Z/E = 2/98$) [77] (Схема 38).

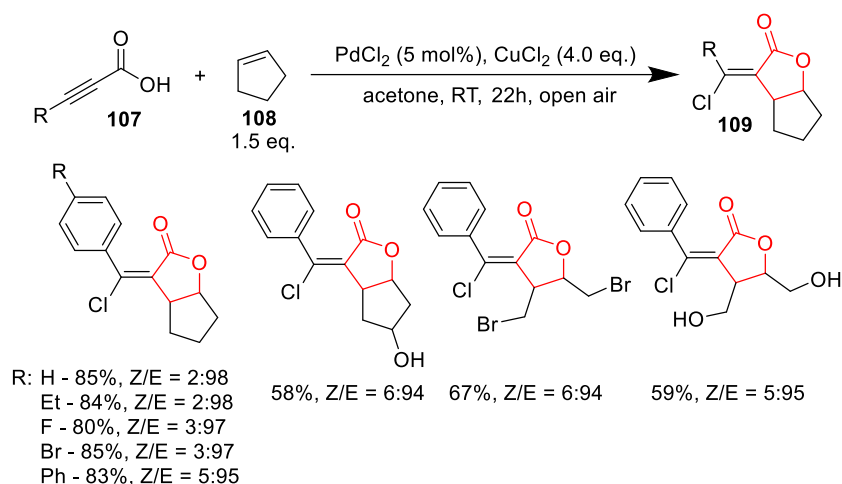


Схема 38

В области прецизионного фотоиндуцированного скелетного редактирования малых циклов важным достижением стала разработка каталитического асимметричного [4+2]-циклоприсоединения бензоциклобутенонов (**110**) с арил(алкил)кетонами (**111**) [78]. Данный процесс успешно реализуется под действием хирального кислотного катализатора Льюиса — комплекса скандия с хиральным N,N'-диоксидом Фэна L3-Pr(O-iPr)₂ при -78 °C в дихлорметане при облучении светом с длиной волны 365 нм. Процесс протекает по радикальному механизму. Реакция позволяет с высокой степенью энантиоселективности генерировать оптически чистые 3,4-дигидроизокумарины (**112**), несущие пространственно блокированный четвертичный стереоцентр, с выходами до 99% и энантиоселективностью до 99% (Схема 39).

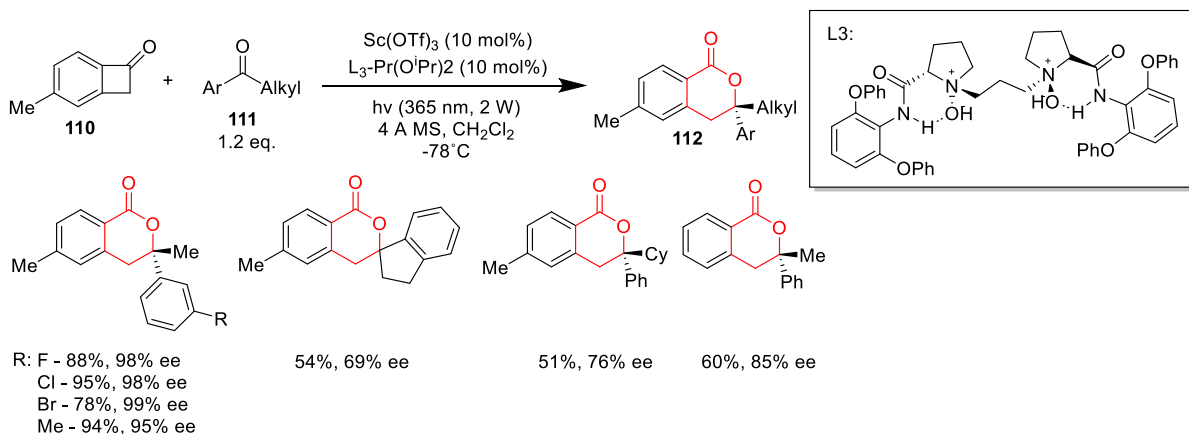


Схема 39

3. Синтез тетрагидрофурановых и хромановых систем

3.1. Циклизация 1,4-диолов и фенол-содержащих субстратов посредством О-активации

3.1.1. Кисотно-катализируемая внутримолекулярная дегидратация

Прямая внутримолекулярная дегидратация 1,4-диолов под действием мягких кислот Брэнстеда – надежный и стереоселективный метод сборки тетрагидрофуранового фрагмента. Преимущество подхода заключается в региоспецифичном замыкании цикла без предварительного введения уходящих групп, что минимизирует число синтетических стадий.

Эффективность этой стратегии наглядно демонстрируется при сборке симметрично и несимметрично замещенных диарилтетрагидрофуранов (**114**) из соответствующих бутан-1,4-диолов (**113**). Так, дегидратация 1,4-диарилбутан-1,4-диола, протекает под действием камфорсульфоновой кислоты в дихлорметане при комнатной температуре в течение 16 часов. Внутримолекулярное нуклеофильное замещение приводит к образованию целевого 2,5-диарилтетрагидрофурана (**114**) с сохранением гидроксильных и метоксиэфирных групп в ароматических кольцах субстрата. В зависимости от конфигурации исходного диола и условий процесса метод обеспечивает доступ к широкой серии стереоизомеров лигнановых ТГФ-систем, различающихся взаимным расположением арильных и метильных заместителей в кольце [79] (Схема 40).

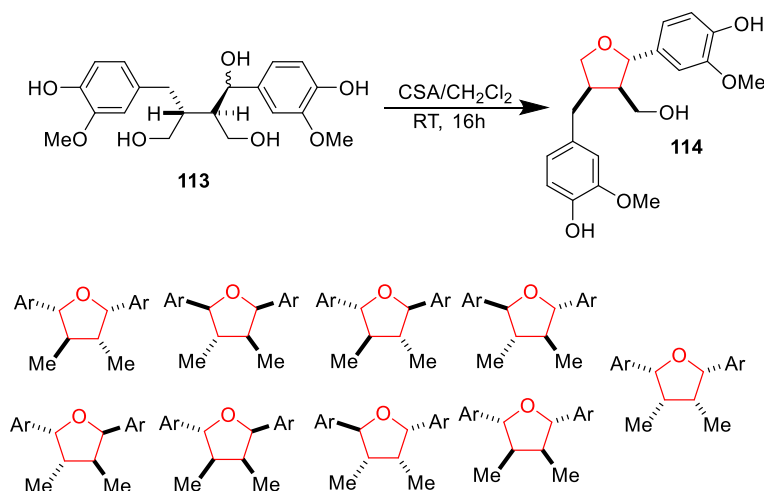


Схема 40

3.1.2. Внутримолекулярное аннелирование терпеноидных фенолов

Примером кислотно-индуцированной активации является каскадная дегидратационная циклизация систем, где спиртовой и фенольный гидроксилы сближены за счет жесткости каркаса. Этот подход позволяет конструировать дигидробензопирановые (хромановые) ядра, аннелированные с насыщенными изопреноидными блоками.

Ярким примером служит хемо- и региоселективное замыкание оксоцикла при переходе от гидрохиноновых сесквитерпенов с дримановым скелетом к тетрациклическим меротерпеноидам. Обработка (+)-яхазунола (**115**) эквимолярным количеством трифторуксусной кислоты в среде дихлорметана при комнатной температуре приводит к селективному образованию (+)-хромазонарола (**116**) с высоким выходом (94%). Процесс инициируется протонированием и последующим уходом третичной гидроксильной группы лабданового/дриманового остова, а возникающий карбокатионный центр мгновенно перехватывается *орто*-фенольным гидроксилом. Жесткая пространственная архитектура конденсированного фрагмента позволяет сохранить исходную стереоконфигурацию в узлах сопряжения колец [80] (Схема 41).

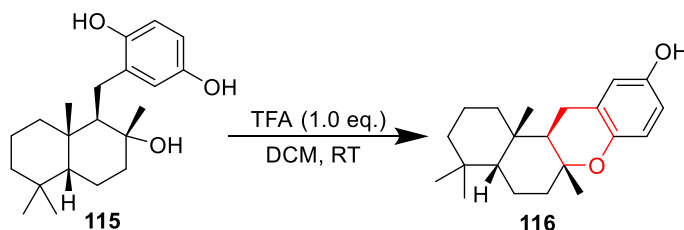


Схема 41

3.1.3. О-активация посредством введения уходящих групп и одноэлектронных окислительных процессов

Для линейных или циклических предшественников, склонных к дегидратации или скелетным перегруппировкам в жестких кислотных средах, разработаны альтернативные стратегии хемоселективного замыкания оксоциклов. Данные подходы базируются на предварительной активации одного из нуклеофильных центров путем введения хорошо уходящих групп или на радикально-опосредованных процессах [81].

Эффективный трехстадийный модульный подход к сборке 2-замещенных хроманов и их гетероциклических аналогов реализован коллективом под руководством Орра на основе сочетания палладиевого катализа и внутримолекулярного нуклеофильного замещения [82]. На первом этапе осуществляется кросс-сочетание аллиловых спиртов (**117**) с 2-иодфенолами (**118**) под действием каталитической системы *t*BuXPhos Pd G2 и стерически затрудненного основания Cy_2NMe в толуоле при 100 °C. Образующиеся 3-(2-гидроксифенил)пропан-1-оны (**119**) претерпевают последующее восстановление карбонильной группы действием NaBH_4 в смеси ТГФ/метанол с получением интермедиатов 1,5-диолов (Схема 42).

Внутримолекулярное замыкание шестичленного оксацикла проводится в условиях реакции Мицунобу под действием диизопропилазодикарбоксилата и третичных фосфинов PPh_3 или PBu_3 в дихлорметане. Метод характеризуется высокой толерантностью к нитрильным группам (выход 87%), гетероароматическим фрагментам пиридина (выход 62%) и пространственно затрудненным алифатическим радикалам (выход 71%), а максимальная эффективность О-циклизации (до 74–79%) достигается при использовании трибутилфосфина.

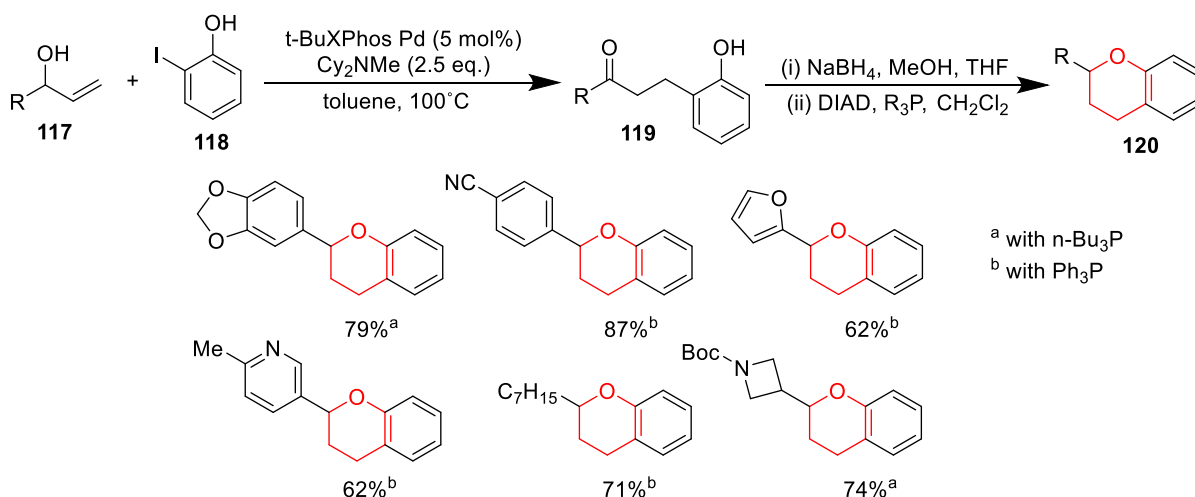


Схема 42

В полном синтезе морского макролида ириомотеолида-2а (*iriomoteolide-2a*) стратегия пошаговой О-активации успешно применена группой Фувы для конструирования смежных тетрагидрофурановых циклов из полиольного

предшественника. На первом этапе удаление *para*-метоксибензильной защиты под действием DDQ и последующая обработка PPTS индуцируют внутримолекулярную 5-*exo-tet* циклизацию -гидроксиэпоксида (**122**) (выход 94% за две стадии) [83].

Полученный моно-ТГФ спирт хемоселективно мономезилируют действием Ms_2O в пиридине при 60 °С. Финальная циклизация протекает под действием K_2CO_3 в метаноле при 60 °С: в этих условиях *in situ* дезацилирование бензоата запускает нуклеофильную атаку, формируя бис-ТГФ остов с выходом 78% (Схема 43).

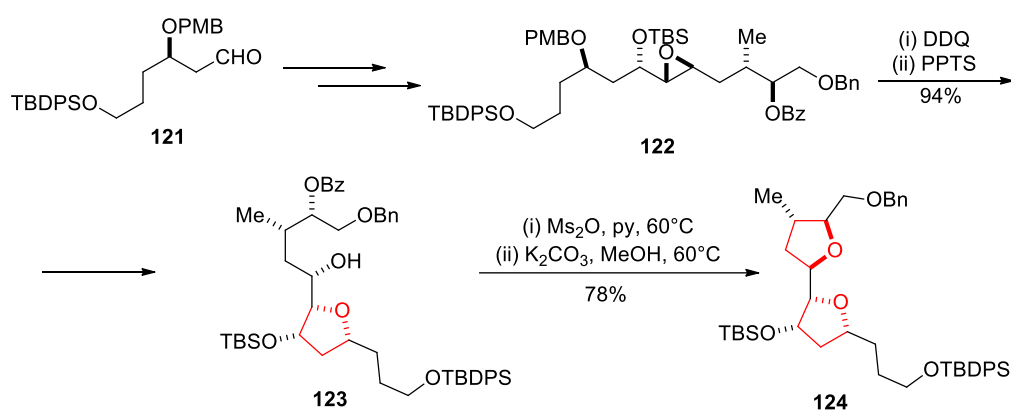


Схема 43

Самостоятельным мощным инструментом сборки полиалкилированных спиро-оквинов, оксабициклических и аннелированных терпеноидных систем из стерически затрудненных субстратов выступает радикально-опосредованная О-активация под действием нитрата церия-аммония(IV) (CAN) [84]. Внутримолекулярное сочетание третичных 1,4- и 1,5-диолов под действием CAN в среде ацетонитрила при комнатной температуре гладко протекает за 8–15 часов с выходами ТГФ- и ТГП-производных на уровне 75–98% (Схема 44).

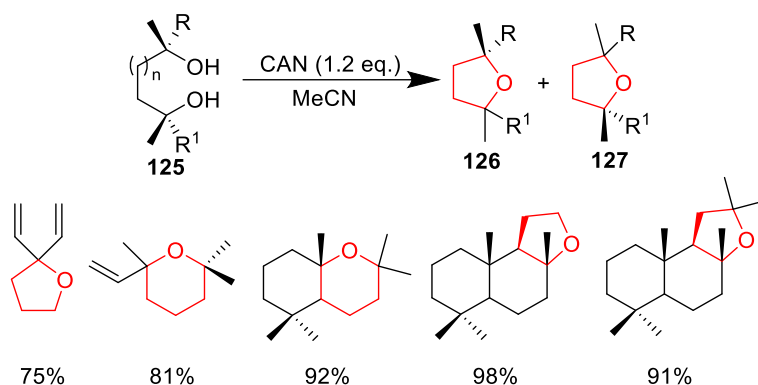


Схема 44

Процесс протекает в бескислотных условиях и инициируется одноэлектронным окислением диола с образованием комплекса церия(IV), гомолитический распад которого генерирует алкоксирадикал. Последующий региоспецифичный перехват радикального центра кратной связью или алифатическим остовом идет со стопроцентной стереоселективностью (сохранение конфигурации за счет атаки с менее экранированной -границы). Это исключает побочные процессы элиминирования и скелетных перегруппировок, характерные для классического кислотного катализа.

3.2.1. Циклизация галогенсодержащих β-алкоксиакрилатов

Внутримолекулярное радикальное замыкание циклов в линейных предшественниках с активированными кратными связями — эффективная стратегия построения оксациклов с одновременным введением сложноэфирных групп. Примером служит хемоселективная циклизация β-алкоксиакрилатов, содержащих галогенидные заместители в алифатической цепи [85,86].

В полном синтезе 16-членного макролида (+)-эксигуолида группа Ли применила данный подход для стереоселективного построения первого из двух *cis*-2,6-дизамещенных оксановых колец. Сначала вторичный спирт, полученный из бензилоксиальдегида, вводят в реакцию сопряженного присоединения к метилпропиолату, формируя β-алкоксиакрилатный остов. Последующее замещение терминального гидроксила на иод приводит к ключевому иодакрилатному интермедиату (129). [87] (Схема 45).

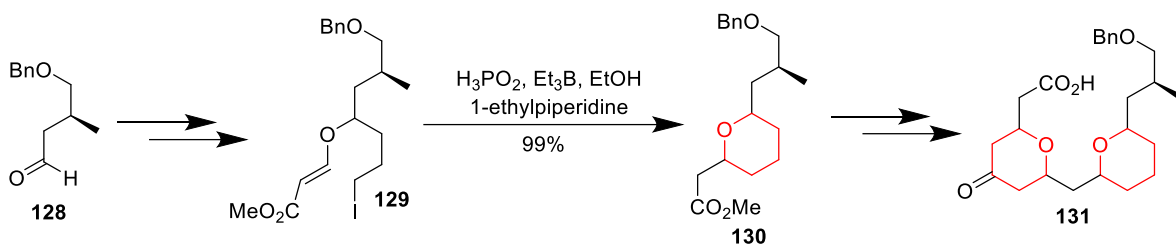


Схема 45

Внутримолекулярное радикальное замыкание этого интермедиата протекает под действием гипофосфита 1-этилпиперидиния и триэтилборана в этаноле на воздухе при комнатной температуре. Генерируемый *in situ* С-радикал претерпевает селективную *6-exo-trig* циклизацию по акрилатной связи C=C с выходом 99%. Из полученного соединения (130) с помощью восстановления, аллилирования и реакции Принса формируют полный бис-оксановый фрагмент В (131) молекулы макролида.

Для замещения токсичных и трудноудаляемых оловоорганических гидридов, традиционно применяемых в радикальной химии кратных связей, Ли и Ханом данная методология была распространена для генерирования простых моно-оксациклов различного размера. Замыкание циклов реализуется при взаимодействии бромалкил-β-алкоксиакрилатов (132) с гипофосфитом 1-этилпиперидиния в присутствии триэтилборана в этаноле при комнатной температуре на воздухе в течение 30–60 минут [86] (Схема 46).

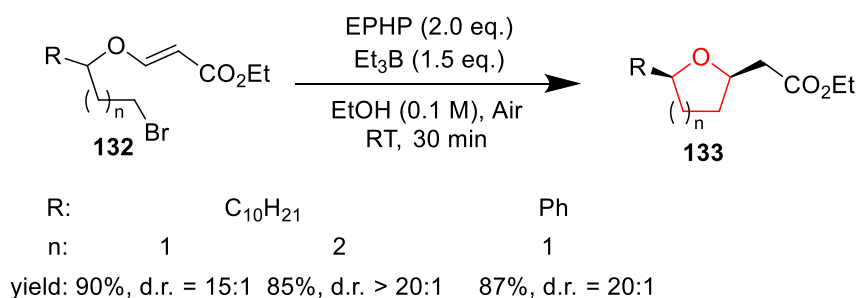


Схема 46

Реакция линейного бромида с n=1 (R = C₁₀H₂₁) протекает с выходом целевого тетрагидрофурана на уровне 90% и характеризуется высокой диастереоселективностью, обеспечивая формирование *cis*-2,5-дизамещенного ТГФ-кольца с соотношением изомеров *cis/trans* = 15:1. При вовлечении фенильного субстрата (R = Ph, n=1) выход ТГФ-производного составляет 87% при соотношении

диастереомеров 20:1. Увеличение алифатического углеродного спейсера субстрата до гомолога при $n=2$ направляет реакцию по пути *6-exo-trig* циклизации, что приводит к селективному образованию тетрагидропиранового производного с выходом 85% (*d.r.* > 20:1).

3.2.2. Внутримолекулярная циклизация кислородсодержащих олефинов и ацетиленов

Внутримолекулярное сопряженное присоединение спиртов к акцепторам Михаэля с низкой электрофильностью (α,β -ненасыщенным эфирам и амидам), ограничено низкой нуклеофильностью гидроксильной группы и склонностью продуктов к обратной реакции. Классические органокатализаторы (аминотиомочевины, скварамиды) требуют для таких субстратов до 4–7 дней и неэффективны для вторичных или третичных спиртов.

Для решения этой проблемы Су и Диксон [87] применили бифункциональные супероснования на основе иминофосфоранов. Высокая Брёнстедовская основность катализатора обеспечивает синергетическую активацию гидроксила и михаэлевского акцептора. При оптимизации циклизации модельного субстрата тиомочевинный катализатор Cat. E в среде 2-Me-THF при комнатной температуре за 24 часа обеспечил получение тетрагидрофуранового продукта с выходом 91% и энантиомерным избытком 95:5. Расчеты методом DFT показали, что стереоконтроль обусловлен формированием жесткого кармана за счет сети водородных связей между катализатором и субстратом в переходном состоянии.

Метод применим к первичным, вторичным и третичным спиртам, позволяя получать замещенные ТГФ, ТГП, окса-спироциклы, карбасахара и производные склареолида с выходами до 99% и селективностью до 99.5:0.5 *er*. Протокол масштабирован до мультиграммового уровня (41.2 ммоль) с понижением загрузки катализатора до 7.5 мол.% (Схема 47).

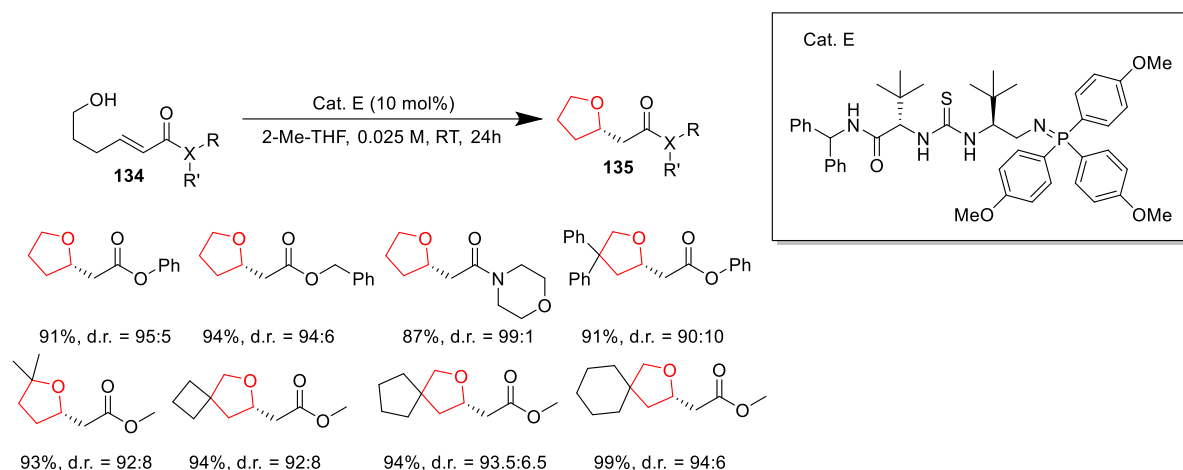


Схема 47

Тандемное внутримолекулярное гидроалкоксилирование и дейтерирование алкиниловых спиртов предложено Тангом и Гао для синтеза изотопно-меченых циклических эфиров. Процесс катализируется $B(C_6F_5)_3$ в присутствии D_2O в качестве источника дейтерия. Реакция протекает как региоселективная *5-exo-dig* циклизация через *экзо*-енольный эфир и оксокарбениевый ион, претерпевающий Н/Д-обмен, после чего следует лимитирующее присоединение $TMSCN$. Метод толерантен к сложным эфирам, аренам и затрудненным фрагментам (включение дейтерия 90–97%), а продукты использованы в синтезе дейтероаналога мефрусиды (*mefruside-d_5*) [88] (Схема 48).

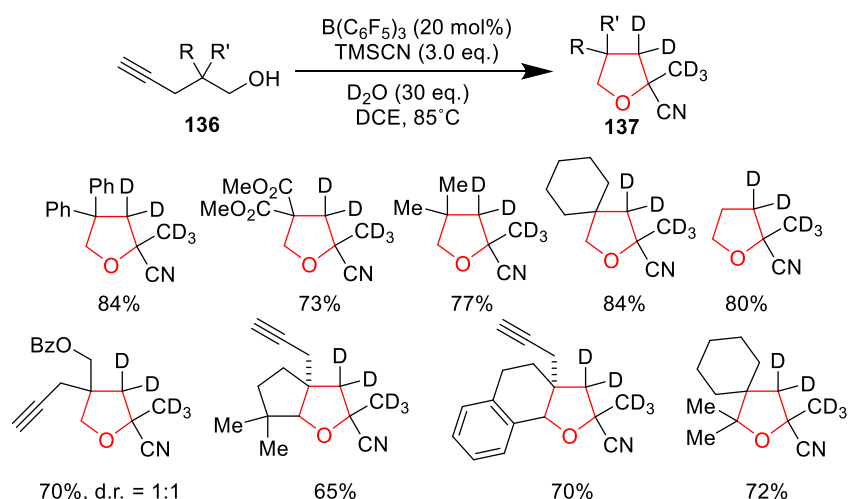


Схема 48

Фоминова и Михайлюк разработали общий метод синтеза окса-спироциклических систем — биоизостеров насыщенных моноциклов с

улучшенной растворимостью и сниженной липофильностью [89]. Ключевой стадией сборки остова стала внутримолекулярная йодоциклизация 4-гидроксиолефинов.

Авторами было обнаружено, что проведение реакции в ацетонитриле с использованием системы $I_2/NaHCO_3$ при комнатной температуре позволяет селективно замкнуть пятичленный окса-спироцикл, избегая побочного элиминирования и образования мостиковых систем. Протокол масштабирован до 26 грамм, а продукты выделены простой дистилляцией. Метод применим к субстратам, содержащим от 3- до 8-членных циклов, и совместим с N-Вос, кетальными и сложноэфирными защитами (выходы 45–96%). Увеличение избытка иода и времени реакции позволяет получать шестичленные спиро-тетрагидропираны, диоксаны и морфолины (Схема 49).

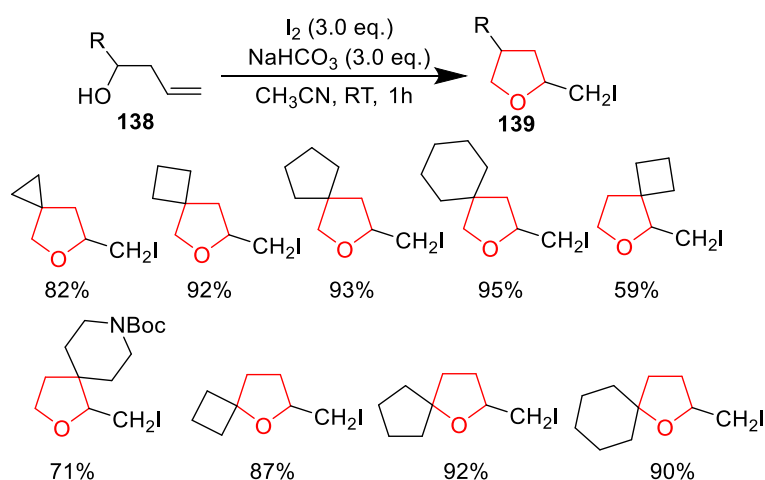


Схема 49

Прямая марковниковская циклизация электронно-нейтральных алкенолов затруднена из-за слабой основности связи $C=C$ [90]. Дополнительной проблемой является «скрытый кислотный катализ» ахиральными примесями, ведущий к рацемизации. Для активации таких олефинов Цудзи и Лист предложили использовать сильные хиральные пространственно затрудненные Брэнстедовские кислоты — имидодифосфоримидаты (Схема 50).

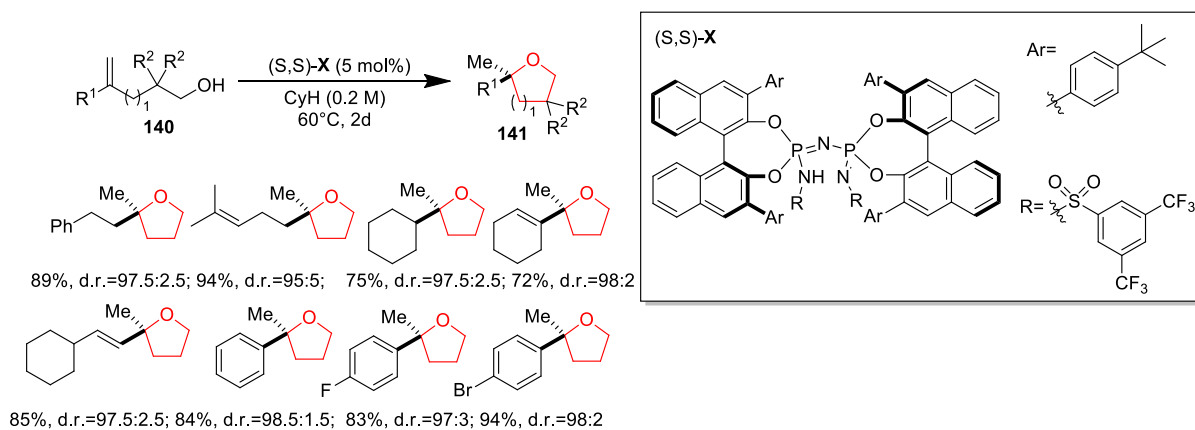


Схема 50

За счет объемных 3,5-бис(трифторметил)фенилсульфонильных групп при атомах азота катализатор $(S,S)\text{-X}$ формирует жесткую и узкую полость переходного состояния. Циклизация алкенола (**140**) под действием $(S,S)\text{-X}$ в циклогексане (60°C, 48 ч) протекает как согласованный асинхронный процесс, давая ТГФ-производное с выходом 91% и оптической чистотой 97.5:2.5 *er*. Метод применим к субстратам с четвертичными центрами, простыми и сложными эфирами, а также сульфонамидами.

3.2.3. Многокомпонентные и каскадные реакции, приводящие к образованию циклических эфиров

Развитием каскадных методов сборки функционализированных гетероциклов является сочетание металлокомплексного или фоторедокс-катализа с внутримолекулярным улавливанием интермедиатов [91,92]. Стадийно-эффективным подходом к одновременному конструированию связей C–C и C–O выступает палладий-катализируемая реакция сопряженных бута-1,3-диенов с алкинолами [93].

Методология, разработанная Лаем и Ли, базируется на сопряжении процессов *trans*-хлорпалладирования и миграционного внедрения. Каталитическая система включает трифторацетат палладия ($\text{Pd}(\text{TFA})_2$), CuCl_2 в качестве окислителя и источника хлорид-ионов, а также DIPEA в среде AcOH при комнатной температуре на воздухе. Взаимодействие замещенных пропаргиловых спиртов (**142**) с бута-1,3-диен-1-илбензолом (**152**) за 24 часа приводит к сборке 3-метилентетрагидрофуранов (**144**) с выходами 50–82%. Процесс протекает с

высокой стереоселективностью по экзоциклической двойной связи (соотношение *Z/E* до **96:4**). Протокол толерантен к галогенам, альдегидной, нитро-, сложноэфирной и трифторметильной группам, а также совместим со спироциклическими алкинолами на основе циклопентана (55%) и циклогексана (50%) (Схема 51).

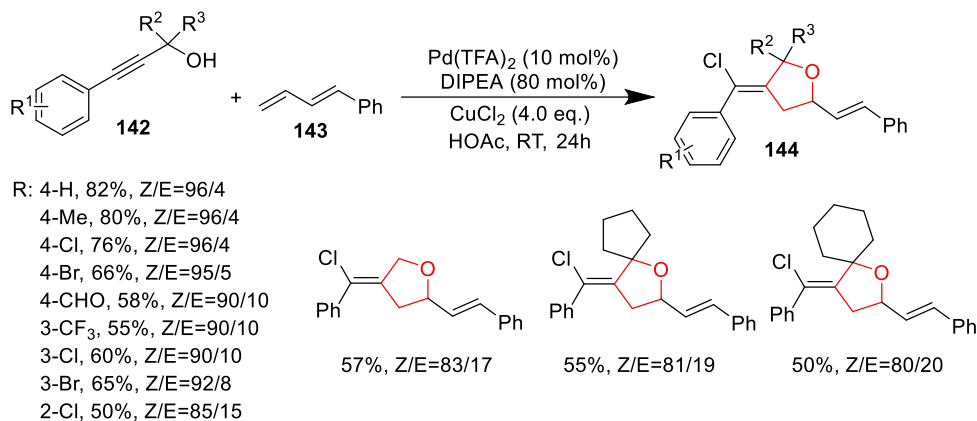


Схема 51

Альтернативный радикальный метод сборки конденсированных и мостиковых ТГФ-систем – фоторедокс-индуцированная тандемная циклизация Уэно-Сторка с последующим внутримолекулярным присоединением по Гизе [94], разработанная реакция катализируется комплексом $[\text{Ir}\{\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}\}_2(\text{dtbbpy})]\text{PF}_6$ под действием облучения синими светодиодами (Blue LEDs) в среде MeCN при комнатной температуре в присутствии основания *i*-Pr₂NEt и воды.

Реакция инициируется фотоиндуцированным генерированием α-алкоксирадикала из ацетального предшественника (**145**), который претерпевает 5-*exo-trig* циклизацию по Уэно–Сторку с атакой на двойную связь гетероароматического или алифатического мостика. Образующийся C-центрированный радикал перехватывается удаленным электронодефицитным алкеном, завершая сборку полициклического остова сопряженным присоединением. Позволяя получать би- и трициклические тетрагидрофураны (**146**)(45–72%, *dr* > 20:1) (Схема 52).

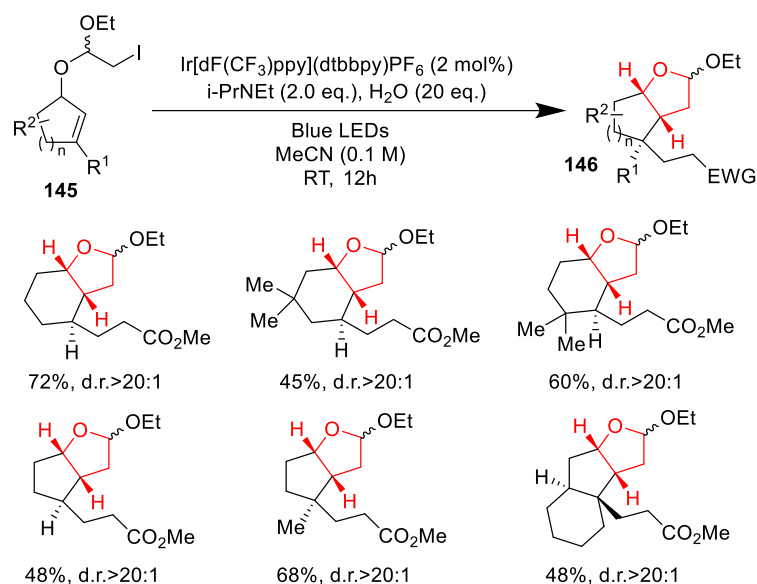


Схема 52

В качестве альтернативного каскадного подхода к сборке полярных оксаспироциклических систем, несущих четвертичный углеродный центр, выступает тандемная Принса–Пинаколиновая реакция [92]. Разработанный Мингом и Чо метод позволяет осуществлять прецизионный стереоконтролируемый синтез производных 2-оксаспиро[4.4]нонанов и 2-оксаспиро[4.5]деканов (**149**) напрямую из линейно сопряженных экзометилен-1,2-диолов (**147**) (Схема 53).

Процесс катализируется TMSOTf в дихлорметане при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. Механизм включает образование оксокарбениевого иона при взаимодействии диола с карбонильным соединением и его последующую циклизацию Принса. Полученный карбокатион претерпевает быструю пинаколиновую перегруппировку с сужением карбоцикла и формированием спирокетонного фрагмента. Стереoeлектронные требования к перипланарной миграции связи обеспечивают высокую диастереоселективность с образованием только *цис*-продуктов (выходы 85–98%). Метод применим к алифатическим, а также электроноакцепторным ароматическим альдегидам (F, Cl, NO₂) и кетонам. Использование электронодонорного 4-метоксибензальдегида снижает стереоселективность до смеси изомеров 1:1 из-за стабилизации бензильного катиона.

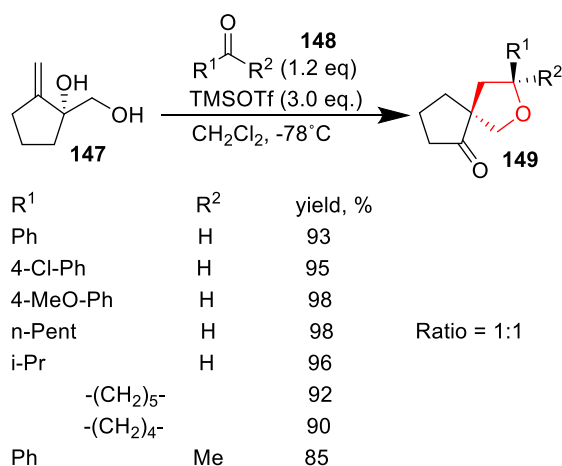


Схема 53

3.2.4. Каталитическое асимметричное [3 + 2]-циклоприсоединение

Прямое асимметричное [3 + 2]-циклоприсоединение оксиранов (**150**) с алкенами (**151**), представляет собой эффективный метод конструирования оптически чистых полизамещенных тетрагидрофуранов (**152**). Для решения этой задачи Юань и Фэн предложили использовать хиральные комплексы никеля(II) с N,N'-диоксидными лигандами [95] (Схема 54).

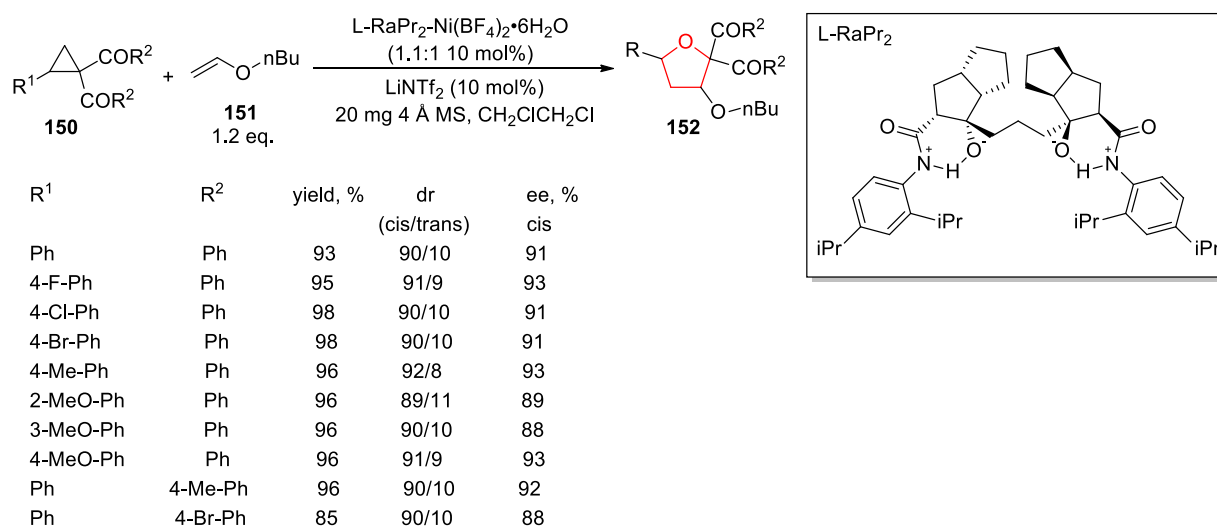


Схема 54

Максимальную энантиоселективность в процессе демонстрирует лиганд L-RaPr₂, полученный из L-рамипирила и несущий объемные 2,6-диизопропиланилиновые фрагменты. Взаимодействие модельного дибензоилоксирана с бутиловым виниловым эфиром обеспечивает сборку тетрагидрофуранового аддукта с выходом 93%, диастереомерным соотношением

90:10 dr и оптической чистотой 91% ee. Метод толерантен к наличию галогенов (F, Cl, Br) и донорных метоксигрупп в ароматических заместителях.

3.2.5. Индуцированное видимым светом [2+2+1]-циклоприсоединение

Для преодоления энергетического барьера при добавлении углерод-центрированных радикалов к карбонильной группе Лю и Чжу разработали фотоиндуцированное дегидробромирующее [2+2+1]-циклоприсоединение 1,6-енонов (**153**) с α -карбонил алкилбромидами (**154**) в качестве одноуглеродного (C1) синтона [96]. Движущей силой процесса выступает термодинамически выгодное образование прочной связи O–H на стадии полярно-несогласованного 1,5-водородного сдвига образующихся алкоксирадикалов (Схема 55).

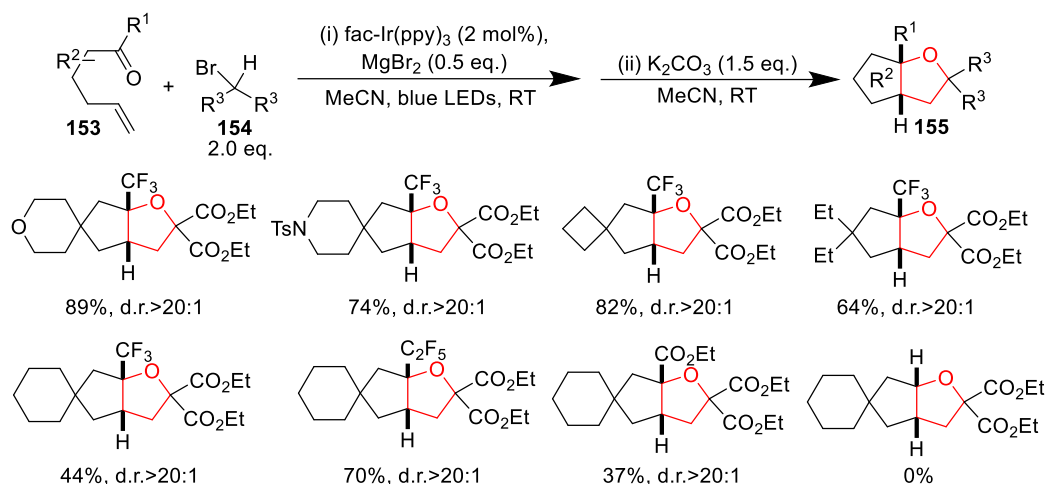


Схема 55

Каталитическая система включает фоторедокс-катализатор fac-Ir(ppy)_3 , добавку кислоты Льюиса MgBr_2 в ацетонитриле при 25 °С под облучением синими светодиодами (Blue LEDs) в течение 12 часов. В этих условиях взаимодействие трифторметилированного 1,6-енона с диэтилброммалонатом приводит к сборке фторированных гексагидро-2H-циклопента[b]фуранов с выходами до 89% и жестким диастереомерным контролем (dr > 20:1). В реакцию вовлекались спироциклы, сульфонамиды и незамещенные алифатические мостиковые соединения. Замена трифторметильной группы на пентафторэтильную (C_2F_5) или сложноэфирную снижает выходы до 70% и 37% соответственно, а в случае неактивированных енонов ($\text{R}^1 = \text{H}$) реакция не протекает.

3.2.6. Органокаталитическая хемо- и энантиоселективная циклизация

Ли и Лист продемонстрировали инверсию классической электрофильности дикарбонильных систем, разработав метод асимметричного синтеза замещенных тетрагидрофуранов [97] (Схема 56).

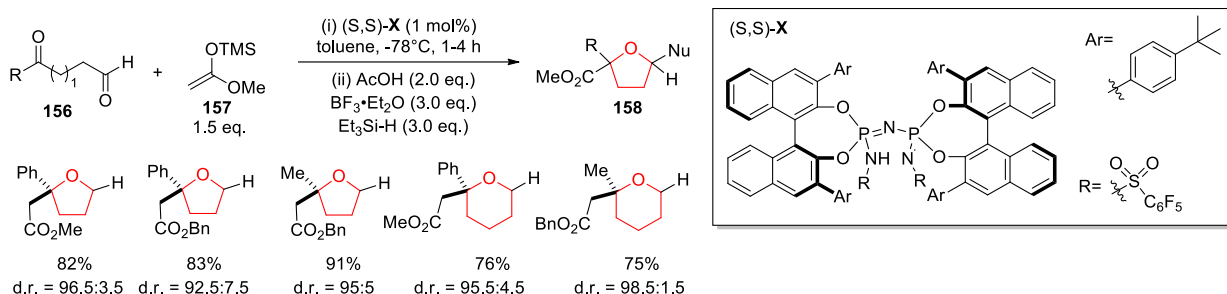


Схема 56

На первом этапе силильный фрагмент катализатора индуцирует внутримолекулярную циклизацию с генерацией циклического оксокарбениевого иона, энантиоселективную атаку на который осуществляет силилкетенацеталь (157) в толуоле при -78 °C. Последующая обработка интермедиата системой AcOH/BF₃·Et₂O и восстановителем Et₃SiH дает 2,2-дизамещенные ТГФ-системы (158) с выходами до 92% и энантиомерным отношением 96.5:3.5 er. Протокол применим к ароматическим и алифатическим кетонам, а также позволяет осуществлять диастереоселективный синтез 2,2,5-трисубституированных ТГФ-колец с энантиоселективностью до 98.5:1.5 er.

3.2.7. Рутений-катализируемое [2 + 2 + 2]-циклоприсоединение

Оригинальный метод конструирования спиро-фталанов на основе рутений-катализируемого [2+2+2]-циклоприсоединения 1,6-диинов с ацетиленом разработан Ямамото и Ясуи [98]. С целью обеспечения безопасности процесса применена методика *ex-situ* генерирования ацетилена из карбида кальция и воды в двухкамерном реакторе, а на первой стадии реализован высокоэффективный протокол пропаргилирования алкинолов (160) обратным порядком смешения реагентов (NaN/DMF, выход до 93%).

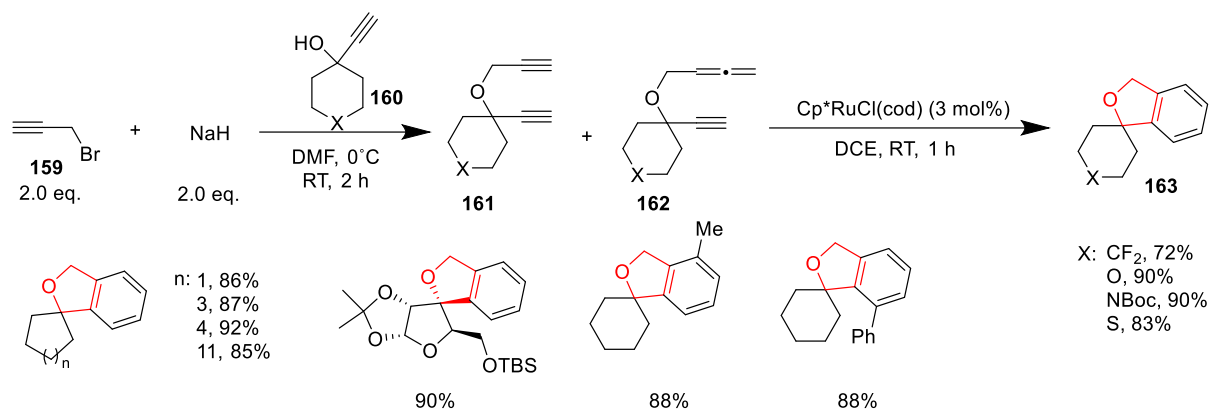


Схема 57

Циклосополимеризация протекает под действием катализатора $\text{Cp}^*\text{RuCl(COD)}$ в среде 1,2-дихлорэтана при комнатной температуре за 1 час. Метод демонстрирует широкие границы применения, позволяя получать спироциклические фталаны (**163**) с размером сопряженного кольца от $n=1$ (выход 86%) до $n=11$ (выход 85%). Протокол совместим со стерически затрудненными субстратами (адамантановые производные, выход 78%), лабильными защитными группами (N-Boc, выход 90%), силиловыми эфирами (OTBS, выход 90%), а также с дифторированными (CF_2 , выход 72%) и гетероциклическими (O, S) остовами (Схема 57).

Таким образом, анализ литературных данных показывает, что методологии конструирования циклопентанового фрагмента и формирования лактонных циклов развиваются крайне динамично. Разработанные к настоящему времени подходы – от классических скелетных перегруппировок до современных протоколов направленной C–H функционализации, фоторедокс-катализа и электрохимической лактонизации позволяют успешно решать сложные задачи органического синтеза. Вместе с тем, синтетический потенциал реакций каталитического циклометаллирования неперелученных соединений, по нашему мнению, в данном контексте реализован не в полной мере. В литературе практически отсутствуют систематические сведения о закономерностях и хемоселективности взаимодействия алюминачиклопентанов с лактонами различного строения и сложными эфирами дикарбоновых кислот. Изучение этих превращений открывает прямой доступ к новым бифункциональным синтонам – циклопентанолам,

содержащим дистальные гидроксильные группы или карбоксильные фрагменты, которые представляют фундаментальный интерес для сборки ранее недоступных спиро-соединений и направленной модификации природных лактонов.

Отдельное внимание заслуживает также химия природных ацетогенинов и их биогенетических предшественников, детально описанная в современных обзорах [99–103]. Анализ путей биосинтеза и структуры этих метаболитов, сочетающих полиеновую цепь и терминальное бутиролактонное кольцо, указывает на перспективность применения реакций циклометаллирования для направленной сборки их аналогов. Применение реакций каталитического циклометаллирования алкенов и 1,2-диенов способно существенно упростить построение углеродного скелета таких систем [104]. При этом введение спиро-фрагментов и варьирование липофильного спейсера позволяют направленно модифицировать их свойства, а наличие терминального лактонного ядра открывает возможности для последующих трансформаций под действием алюминийорганических металлокарбоциклов.

Настоящее диссертационное исследование направлено на восполнение указанных методологических пробелов на стыке органической, металлоорганической и биоорганической химии. Выдвинутая в работе научно-практическая идея заключается в систематическом исследовании реакционной способности алюминия- и магнезациклопентанов, генерируемых *in situ* в условиях цирконий- и титан-катализируемых процессов, в реакциях со сложными эфирами, лактонами и алленами. Разрабатываемые подходы призваны заложить основу для создания универсальной платформы, открывающей селективный доступ к библиотекам функционализированных циклопентанолов, оксаспиранов и аналогов мурикаденина с высоким терапевтическим потенциалом.

ГЛАВА 2. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

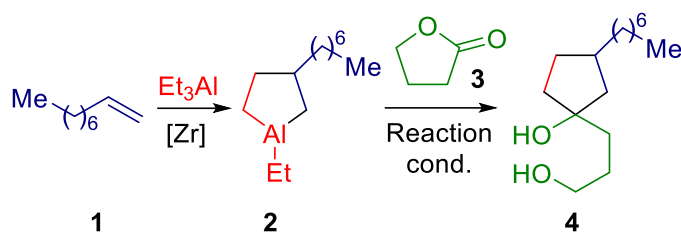
1. Синтез 1-(ω-гидроксиалкил)циклопентанолов и монооксаспиранов на их основе

1.1 Однореакторный синтез 1-(ω-гидроксиалкил)циклопентан-1-олов на основе реакций Zr-катализируемого циклоалюминирования алкенов с монолактонами

В развитие ранее инициированных сотрудниками Лаборатории металлоорганического синтеза и катализа ИОХ РАН исследований по изучению реакций алюмицинациклопентанов со сложными эфирами монокарбоновых кислот в синтезе циклопентанолов [18, 102], нами была выдвинута идея о возможности распространения данной методологии на лактоны. Согласно разработанной концепции, вовлечение лактонов различной структуры в подобные трансформации позволило бы разработать однореакторные методы конструирования бифункциональных карбоциклических диолов, представляющих интерес в качестве прекурсоров для последующей сборки сложных спирановых архитектур.

Для реализации этого подхода нами первоначально было детально изучено взаимодействие алюмицинациклопентана **2**, генерируемого *in situ* путем циклоалюминирования нон-1-ена **1** с участием триэтилалюминия (Et_3Al) в присутствии каталитических количеств Cr_2ZrCl_2 , с γ -бутиролактоном **3**. Следует отметить, что в рамках классического подхода незамещенные 1-(ω-гидроксиалкил)циклоалканолы получали реакцией лактонов с ди-реактивами Гриньяра [106], однако этот метод ограничен низкой синтетической доступностью полифункциональных бис(броммагний)алканов, особенно содержащих различные заместители или фрагменты природных молекул.

Таблица 1. Оптимизация выхода цикlopентанола 4.



№	Растворитель	Темп., °C	Время, ч	Выход 4, %
1	-	r.t.	12	77
2	гексан	r.t.	2	42
3	гексан	r.t.	4	68
4	гексан	r.t.	8	84
5	гексан	r.t.	12	90
6	гексан	r.t.	24	91
7	гексан	0	24	79
8	гексан	40	2	73
9	гексан	40	4	91
10	гексан	60	2	83
11	гексан	60	4	79
12	гептан	r.t.	12	89
13	октан	r.t.	12	90
14	циклогексан	r.t.	12	88
15	бензол	r.t.	12	89
16	толуол	r.t.	12	90
17	ТГФ	r.t.	12	12
18	Et ₂ O	r.t.	12	19
19	CH ₂ Cl ₂	r.t.	12	8

На первом этапе исследования путем оптимизации условий на модельных субстратах – нон-1-ене (**1**) и γ -бутиролактоне (**3**) было установлено, что алуминациклопентаны образуются с выходом ~95% при взаимодействии α -олефина с Et₃Al (мольное соотношение 1:2) в присутствии 5–10 мол.% Cr₂ZrCl₂ при комнатной температуре в атмосфере аргона за 6 часов (Таблица 1). Экспериментально доказано, что реакция протекает с высокой хемоселективностью по сложноэфирной группе лактона и, в отличие от ранее

реализованных реакций со сложными эфирами карбоновых кислот [107], успешно завершается в мягких условиях в отсутствие медного катализатора.

При этом природа используемого на второй стадии растворителя оказывает определяющее влияние на выход целевых продуктов. Установлено, что использование неполярных алифатических или ароматических растворителей (гексан, гептан, октан, циклогексан, бензол, толуол) обеспечивает максимальный выход целевых цикlopентанолов **4** (до 88–91%). В гексане при комнатной температуре процесс завершается за 12 часов (выход 90%), а при нагревании до 40 °С время полной конверсии сокращается до 2–4 часов (выход 91%). Напротив, в донорных эфирных растворителях (ТГФ, Et₂O) или в дихлорметане (CH₂Cl₂) процесс практически полностью блокируется (выход не более 8–20%), вероятно, из-за сильной дезактивирующей координации молекул растворителя с атомами алюминия. В отсутствие растворителя на второй стадии выход снижается до 77%.

Анализ заселенности состояний по распределению Больцмана при 298.15 К показал, что доминирующими структурами являются переходные состояния **E** ($\Delta\Delta G^0 = 0.54$ ккал/моль, 26.0%) и **F** ($\Delta\Delta G^0 = 0$ ккал/моль, 64.7%), приводящие к формированию *Z*- и *E*-диастереомеров соответственно (Рисунок 1). Согласно теоретическим расчетам, соотношение *E*- и *Z*-изомеров должно составлять приблизительно 2.5:1, что хорошо согласуется с экспериментально наблюдаемым по спектрам ЯМР соотношением для алкильных производных ~2:1 или ~1.5:1. На основании этих данных было предварительно выдвинуто предположение, что мажорным изомером является (1R*,3S*)-1-(3-гидроксипропил)-3-алкилциклопентан-1-ол.

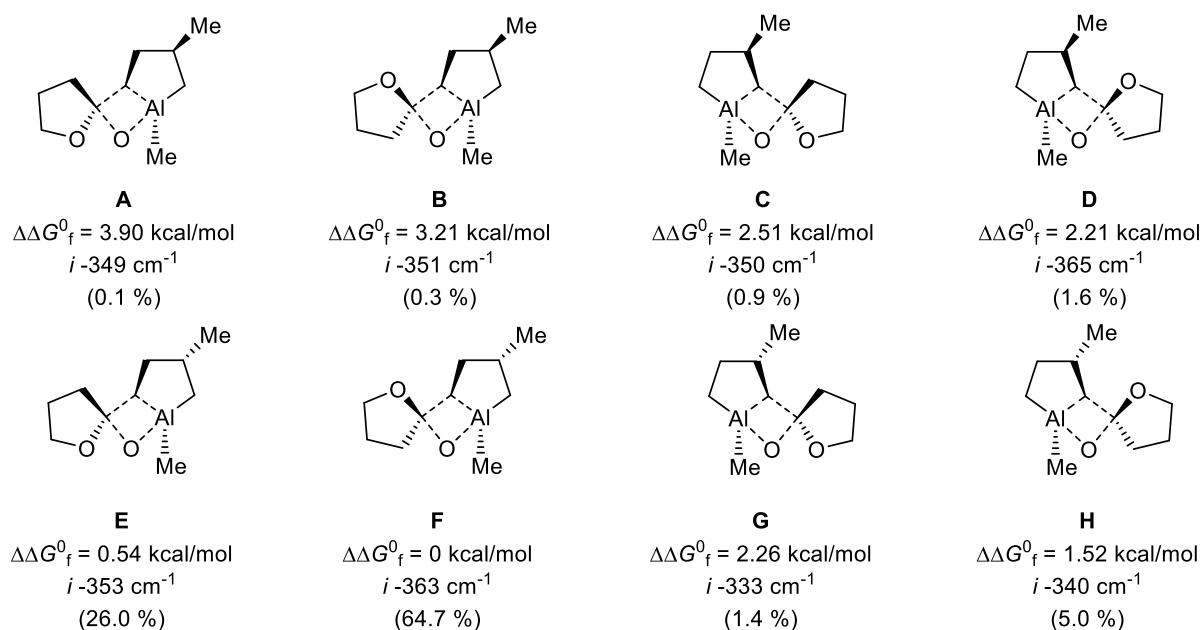


Рисунок 1. Относительные значения стандартных свободных энергий Гиббса, мнимых частот и заселенностей (в скобках) переходных состояний **A-H**, вычисленные с помощью метода B3LYP/6-31G(d,p)/CPCM(гексан).

Однозначное отнесение всех сигналов в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C для обоих диастереомеров на примере структуры **4** (проявляющей двойной набор сигналов с соотношением интенсивностей четвертичных углеродов δC 82.2 и 81.8 в пользу мажорного изомера) было проведено на основе комплекса двумерных гомо- (^1H - ^1H COSY, NOESY) и гетероядерных (^1H - ^{13}C) HSQC, HMBC) экспериментов (Рисунок 2). Идентификацию геометрических изомеров и подтверждение относительной конфигурации спиро-центра проводили методом селективного одномерного эффекта Оверхаузера (1D gNOESY).

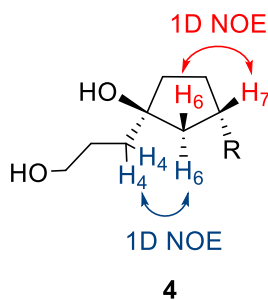


Рисунок 2. Ядерный эффект Оверхаузера в 1-(3-гидроксипропил)-циклопентаноле (**4**)

При селективном облучении протонов мажорного изомера были зафиксированы следующие ключевые пространственные корреляции:

- Облучение сигнала метиленовой группы $H_{6-\alpha}$ (δ_H 1.84 м.д.) вызывает четкий ядерный эффект Оверхаузера (ЯЭО) на протон H_4 (δ_H 1.67 м.д.).
- Облучение геминального сигнала $H_{6-\beta}$ (δ_H 1.12 м.д.) приводит к сильному ЯЭО-отклику от метинового протона $H_{7-\beta}$ (δ_H 2.15 м.д.).

Дополнительным физико-химическим маркером структуры полученных 1,4-диолов стало обнаружение внутримолекулярной водородной связи $OH\cdots OH$ [108]. В отличие от 1,5- и 1,6-диолов, для которых конформационный анализ указывает на преобладание открытых структур без трансаннулярных контактов, для 1,4-диолов значительная часть конформеров стабилизирована внутримолекулярной водородной связью. В спектрах ЯМР 1H при удлинении алифатического заместителя в циклопентановом кольце наблюдается сдвиг синглетов гидроксильных групп в сильное поле (от 3.80 для **12a** до 3.04 м.д. для **12c**) [109]. Это обусловлено пространственным экранированием гидроксильных протонов объемным радикалом («защищенное» положение) и замедлением их межмолекулярного обмена.

В разработанных оптимальных условиях (гексан, комнатная температура, 12 ч) исследованы границы применимости метода. Показано, что длина алифатической цепи исходных линейных -олефинов (**5a-c, h**) не оказывает негативного влияния на эффективность процесса (выходы **7a-c** составляют 88–90%). Введение в реакцию олефинов с объемными циклическими и каркасными фрагментами, такими как норборненовая система (**5d, e**) и метиленикклобутаны (**5f, g**), также протекает гладко, приводя к соответствующим диолам **7d-g** с высокими выходами (64–94%). Использование в качестве исходного субстрата 1,7-октадиена (**5h**) позволяет вовлекать в реакцию только одну двойную связь, сохраняя вторую для дальнейшей функционализации, хотя выход бис-аддукта **7i** в данном случае снижается до 43% (Схема 58).

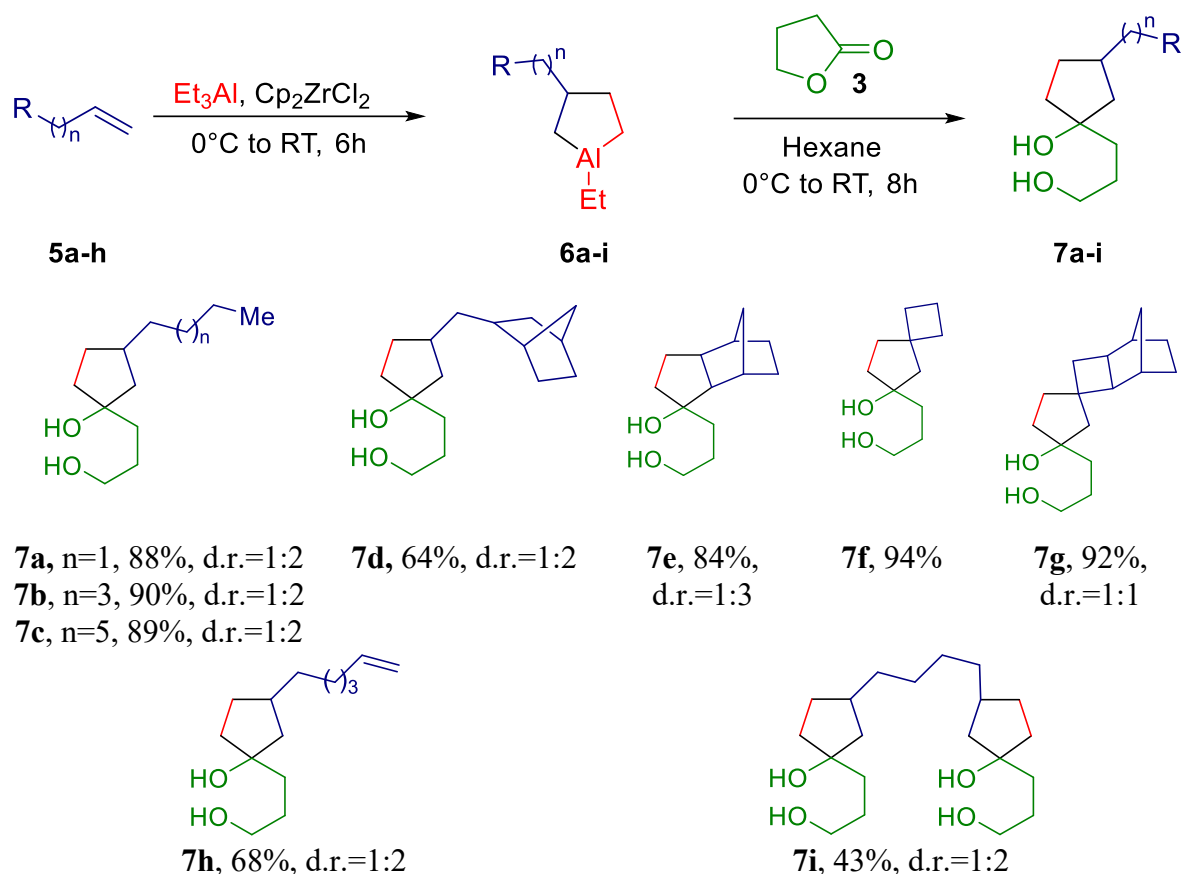


Схема 58. Синтез цикlopentанолов (**7**) на основе АЦП, полученных из α -олефинов, метиленикклобутанов, норборнена, 1,7-октадиена.

В продолжение исследования границ применимости метода в реакцию были вовлечены олефины **8a-d**, содержащие ароматические и гетероциклические заместители (Схема 59). Установлено, что наличие бензильного (**8a**) фрагмента препятствует прохождению реакции, приводя к образованию диола **10a** (42%), в то время как использование более донорного 3,4-диметоксибензильного (**8b**) фрагмента не препятствует эффективному протеканию процесса, обеспечивая высокий выход диола **10b** (84%). В то же время введение электроноакцепторного пиридинового ядра в случае субстрата **8d** приводит к практически полному ингибированию реакции (выход **10d** составил лишь 6%), что, по-видимому, связано с координацией атома азота гетероцикла с циркониевым или алюминийорганическим катализатором.

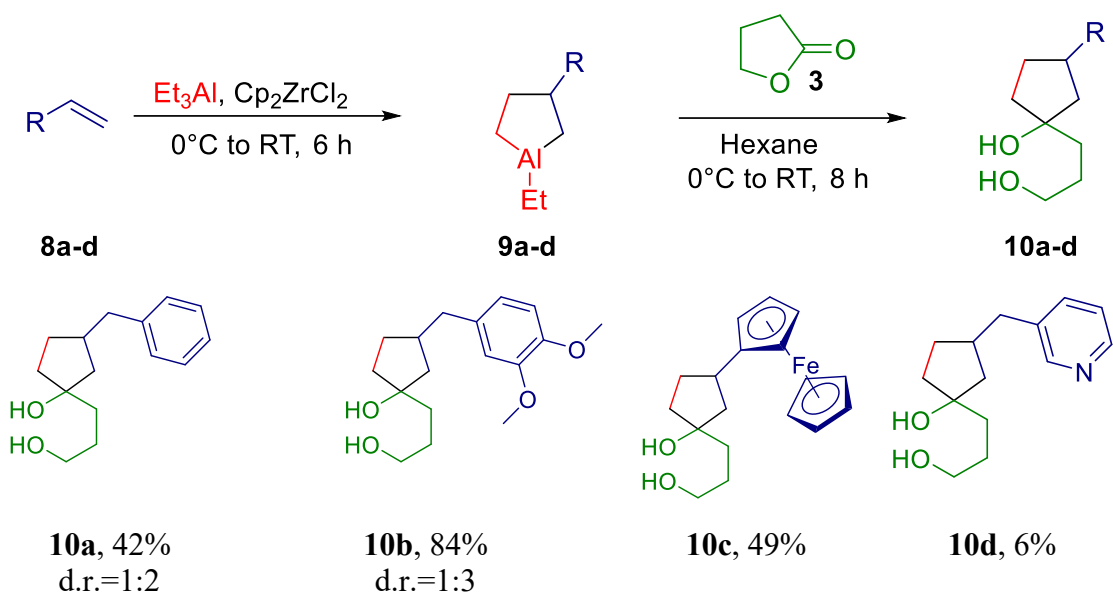


Схема 59. Синтез ароматических диолов (**10**).

Особое внимание было уделено вовлечению в реакцию винилферроцена (**8c**). Установлено, что введение объемного и электроноизбыточного ферроценильного заместителя приводит к заметному снижению эффективности процесса - выход целевого металлоорганического диола **10c** составил 49%. Подобное падение выхода, вероятно, обусловлено сочетанием стерических факторов (высоким пространственным объемом ядра ферроцена) и электронных эффектов.

Разработанный подход также продемонстрировал высокую толерантность к строению лактона: в реакцию успешно вовлечен гомологический ряд лактонов - от напряженного β -пропиолактона (**11a**, выход диола **12a** составил 37% без возможности оптимизации варьированием температуры) до ϵ -капролактона (**11d**, выход **12d** 84% с диастереомерным соотношением 1:6). Также гладко в реакцию вступают алкил- и арилзамещенные лактоны (**11e-h**), а также спиро-лактоны карбоциклического ряда (**11i-k**), обеспечивая стабильно высокие выходы целевых цикlopentанолов на уровне 74-90% (Схема 60).

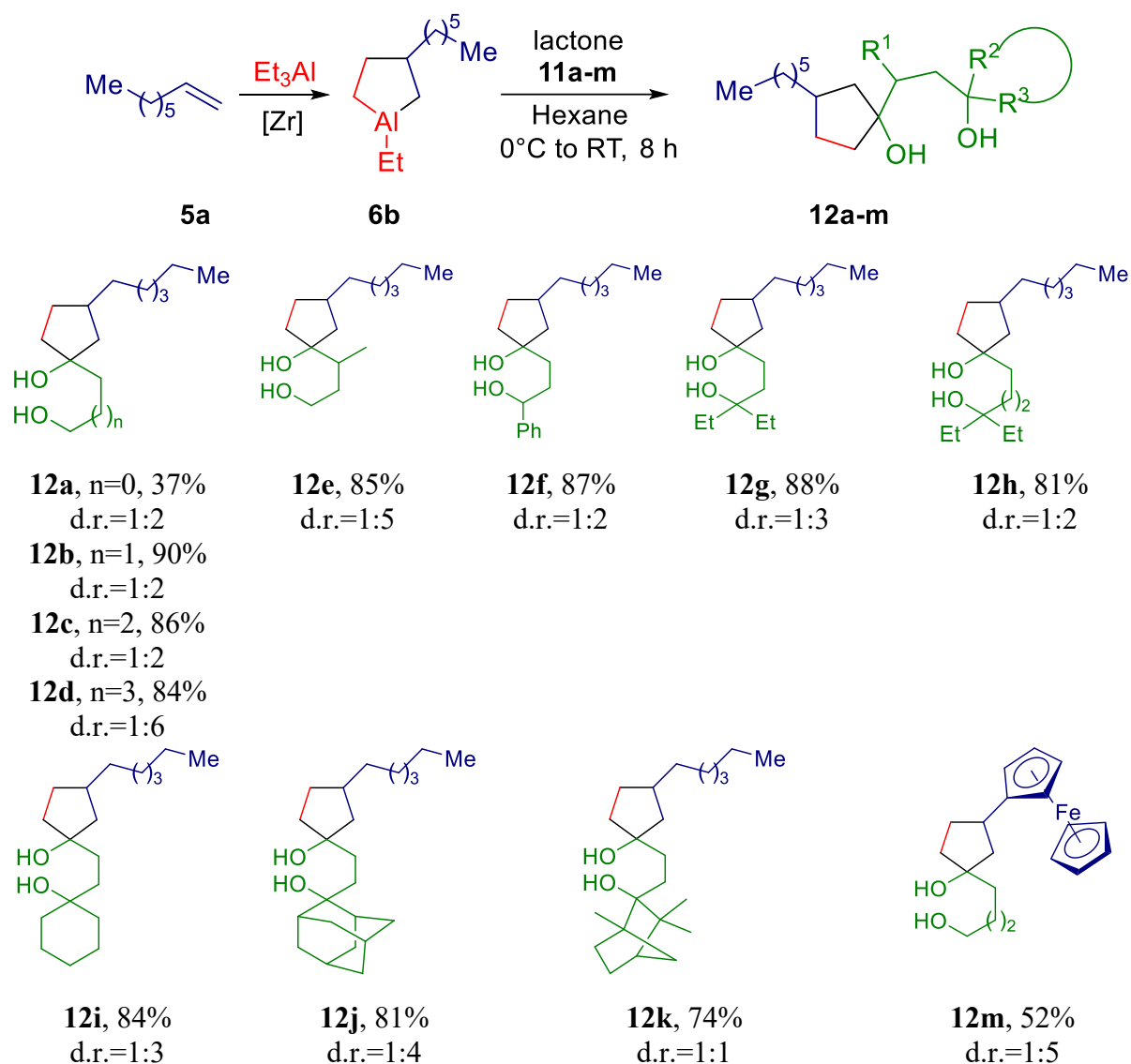


Схема 60. Синтез замещенных диолов (12).

1.2 Синтез спиро[4.4]тетрагидрофуранов и 1-оксаспиро[4.4]нонан-2-онов на основе полученных диолов

На следующем этапе полученные нами замещенные диолы **7** и **12** были вовлечены во внутримолекулярную циклизацию с целью конструирования спирооксокарбоциклическлов. Было установлено, что в присутствии дегидратирующих агентов процесс протекает гладко, приводя к замыканию тетрагидрофуранового кольца. В результате была синтезирована серия замещенных спиро[4.4]тетрагидрофуранов (1-оксаспиро[4.4]нонанов) **13a–e** и **14a–c** с общими выходами в диапазоне 49–75%. Обнаружено, что длина алифатической цепи и природа заместителей не оказывают критического влияния на общую

эффективность циклизации, а диастереомерное соотношение (*d.r.*) продуктов наследуется от исходных диольных прекурсоров (Схема 61).

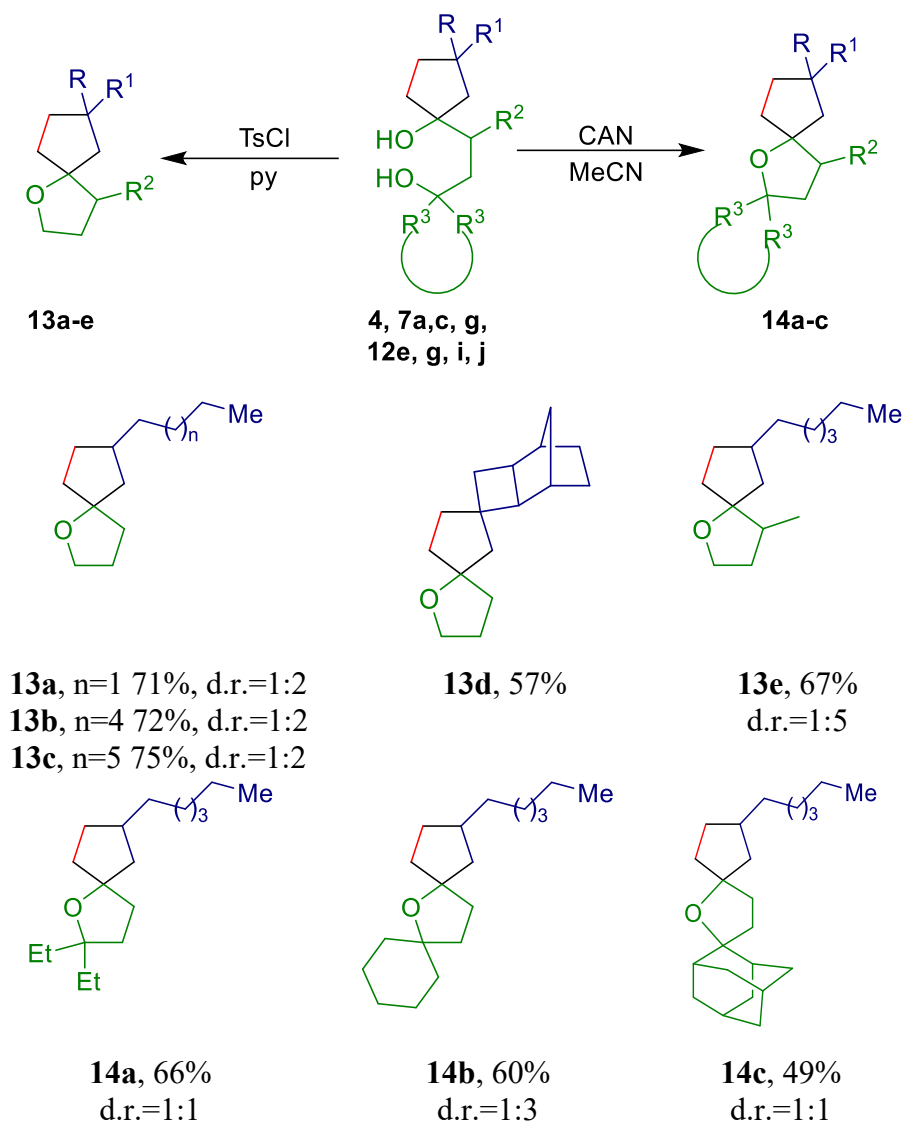


Схема 61. Синтез спиро[4.4]тетрагидрофуранов **13** и **14**.

Разработанный методологический подход был успешно распространен на синтез лактон-содержащих спиросоединений – 1-оксаспиро[4.4]нонан-2-онов **15a–i** (Схема 62). В ходе исследования было установлено, что промежуточно образующиеся свободные гидроксикислоты в обычных условиях мгновенно претерпевают внутримолекулярную гетероциклизацию, приводя к целевым спиролактонам с высокими выходами (56–76%). Чтобы экспериментально подтвердить данный путь протекания реакции и доказать структуру интермедиатов, склонных к быстрой лактонизации, на примере производного **15i** была осуществлена контролируемая фиксация раскрытой формы. Поскольку в виде свободной кислоты соединение сразу же циклизуется, его

стабильная натриевая соль была сгенерирована *in situ* непосредственно в ЯМР-ампуле в растворе D₂O путем добавления щелочи. Это позволило корректно записать спектры ЯМР и надежно определить исходное диастереомерное соотношение (*d.r.* = 1:2) до момента замыкания цикла. Последующее подкисление реакционной смеси приводило к мгновенной внутримолекулярной циклизации гидроксикислоты **15i** с количественным образованием целевого спиролактона.

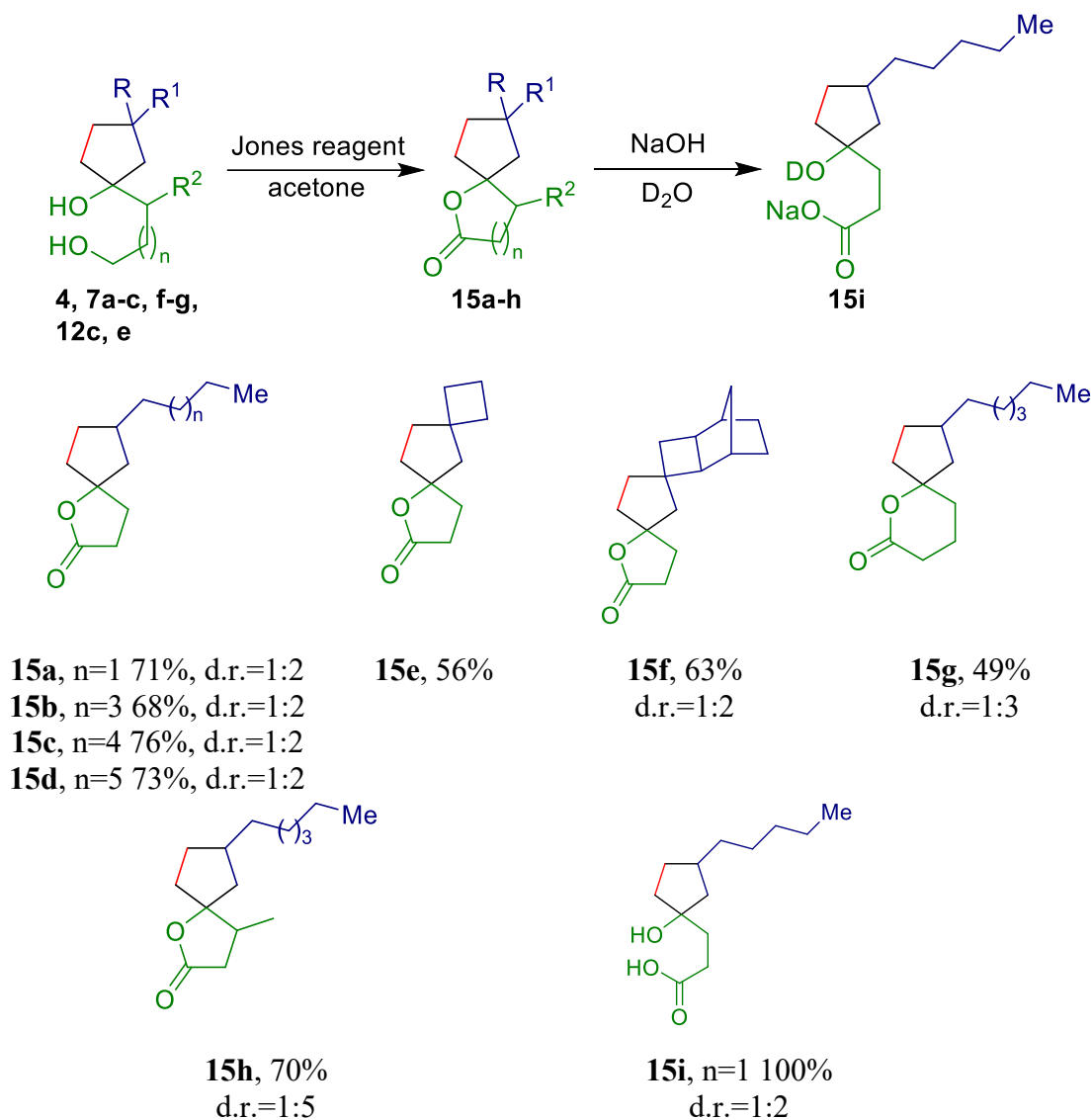


Схема 62. Синтез 1-окаспиро[4.4]нонан-2-онов (**15**).

Для однозначного определения относительной конфигурации спиро-центра и установления пространственного строения синтезированных гетероциклических систем, аналогично проведенному ранее исследованию для цикlopentанола **4**, использовался метод селективной одномерной спектроскопии ядерного эффекта Оверхаузера (1D gNOESY) на примере спироэфира **13b** и спиролактона **15c**

(Рисунок 3). Данные пространственные взаимодействия однозначно указывают на Е-ориентацию заместителей в основном диастереомере.

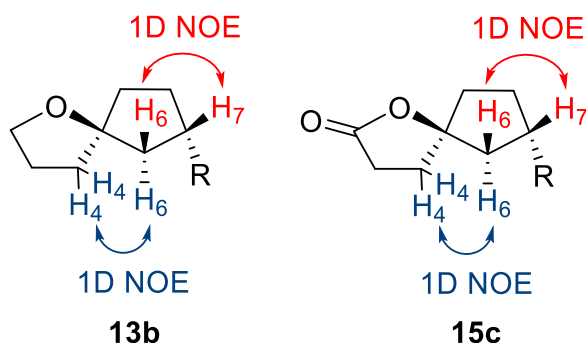


Рисунок 3. Ядерный эффект Оверхаузера в 1-оксаспиро[4.4]нонane (**13b**) и 1-оксаспиро[4.4]-нонан-2-оне (**15c**).

Успешное конструирование спиролактонов **15** открыло возможность для реализации сформулированной нами итерационной стратегии, направленной на получение 6-оксадиспиротридеканов (**17**). Разработанный подход основан на повторном вовлечении полученных спиролактонов в реакцию с алюминачиклопентанами.

На примере взаимодействия исходного незамещенного спиролактона **15a** с 1-этил-3-гексилалуминациклопентаном **6b**, генерируемым *in situ* из окт-1-ена, было показано, что реакция раскрытия лактонного цикла протекает гладко и после последующего кислотного гидролиза приводит к образованию промежуточного бифункционального диола **16** с выходом 86%. На заключительной стадии была осуществлена внутримолекулярная циклизация диола **16** под действием церий(IV) аммоний нитрата (CAN, 1.5 экв.) в ацетонитриле при комнатной температуре в течение 12 часов. Это позволило замкнуть тетрагидрофурановое кольцо и сформировать целевую структуру - 2,9-дигексил-6-оксадиспиротридекан (**17**) с выходом 61% (суммарный выход на две стадии составил 52%) (Схема 63).

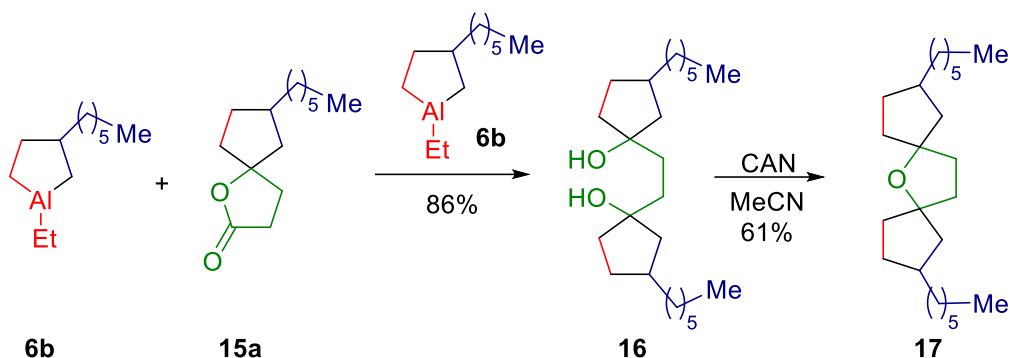


Схема 63. Итеративный метод синтеза 6-оксадиспиротридеканов (**17**).

Главным преимуществом предложенной итерационной схемы является ее широкий синтетический потенциал: варьируя природу и объем заместителей в исходных алюминийорганических соединениях как на первом, так и на повторном этапах циклоалюминирования, можно осуществлять направленный и контролируемый синтез библиотек подобных симметричных и несимметричных диспированных систем.

1.3 Направленная модификация природных соединений

Для демонстрации высокого синтетического потенциала и практической значимости разработанный нами подход был распространен на мономеры природной структуры, а также полусинтетические производные на их основе.

Так, в качестве исходного алкенового субстрата стероидной структуры был выбран (3 α ,5 α)-3-аллилхолестан (**18**), синтезированный по известной методике [20]. При его взаимодействии с Et₃Al (2 экв.) в присутствии 10 мол.% Cr₂ZrCl₂ в среде гексана при комнатной температуре в течение 10 часов с высоким выходом формировался стероидсодержащий алуминациклопентан. Последующее введение в реакционную смесь γ -бутиролактона *in situ* в ранее установленных оптимальных условиях и кислотный гидролиз привели к ранее неопisanному спирау - 1-окса-7-[(5 α)-холестан-3 α -илметил]спиро[4.4]нонану (**19**) с выходом 63% (Схема 64).

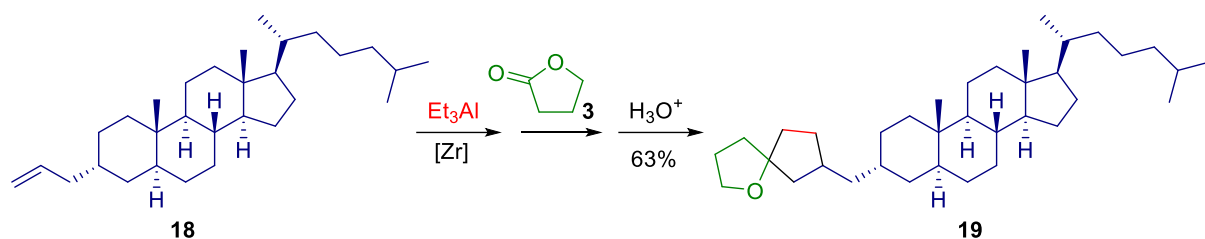


Схема 64. Zr-Катализируемое циклоалюминирование
(3 α ,5 α)-3-аллилхолестана (**18**)

По нашему мнению, особый прикладной интерес представляла прямая функционализация лактонов различного строения, как широко представленных в природе, так и полученных на основе природных соединений, которые благодаря уникальным свойствам и биоактивности являются ценными исходными мономерами для направленного синтеза потенциальных биологически активных соединений с заданными свойствами (Схема 65).

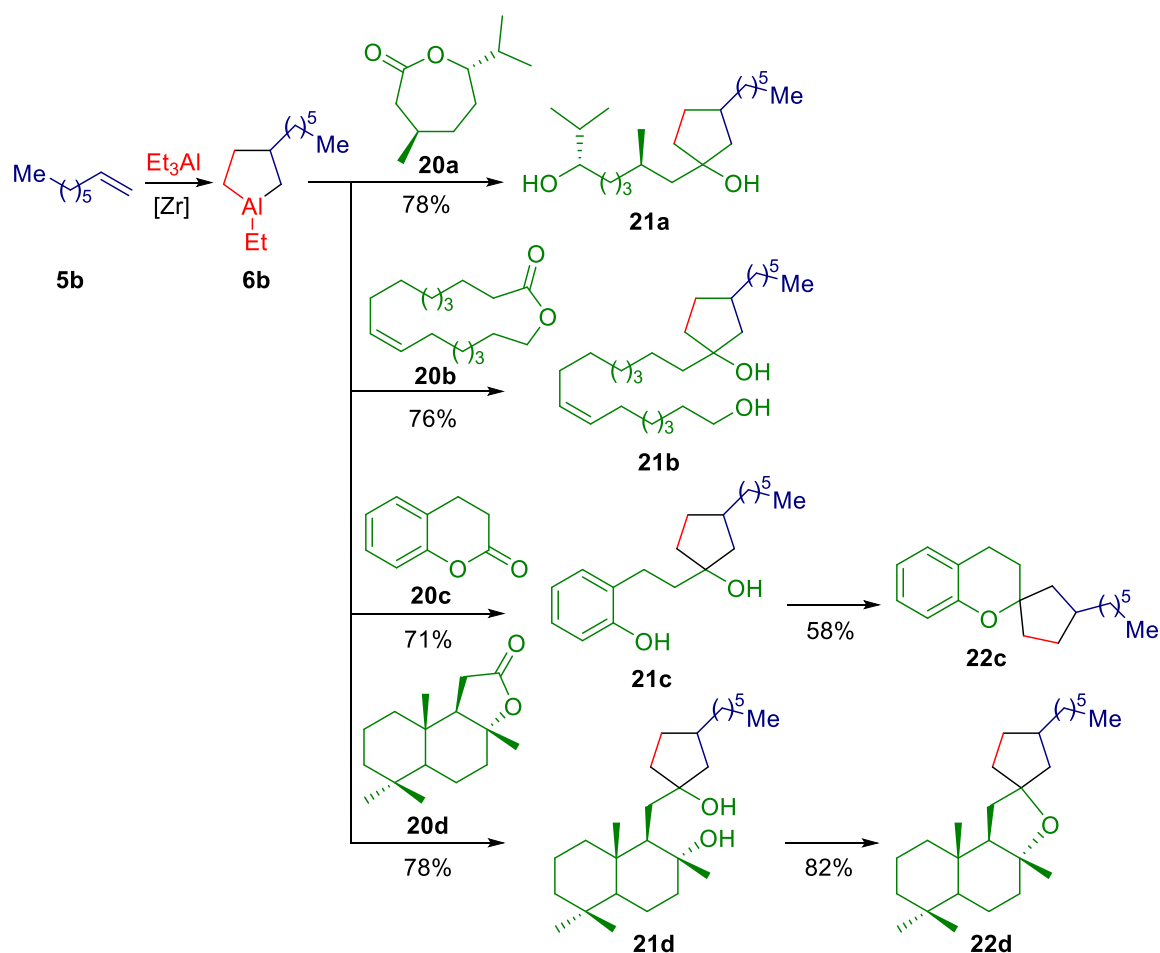


Схема 65. Направленная модификация ментолактона (**20a**), амбреттолида (**20b**), дигидрокумарина (**20c**) и склареолида (**20d**)

Нами было установлено, что макроциклический 17-членный C16-лактон амбреттолид (**20b**) и 7-членный ментолактон (**20a**), полученный на основе ментона, реагируют с алюминачиклопентаном **6b** с равной эффективностью, давая соответствующие циклопентанолы **21a** и **21b** с выходами 76% и 78% соответственно.

Кроме того, в этой серии экспериментов показано, что реакция аннелированного лактона - дигидрокумарина (**20c**) с алюминачиклопентаном **6b** приводит к фенол-содержащему циклопентанолу **21c** с выходом 71%. При исследовании внутримолекулярной гетероциклизации которого было обнаружено, что стандартный метод дегидратации диолов с использованием *p*-TsCl в пиридине не позволяет получить целевой хромановый спироцикл. Применение CAN (1.5 экв.) в ацетонитриле при комнатной температуре в течение 12 часов давало спиро-продукт лишь с крайне низким выходом (~15%). Успешно реализовать селективное формирование хроманового ядра удалось только в условиях реакции Мицунобу под действием диизопропилазодикарбоксилата (DIAD, 1.3 экв.) и трифенилфосфина (Ph₃P, 1.5 экв.) в дихлорметане (CH₂Cl₂) при комнатной температуре в течение 24 часов, что обеспечило синтез уникального 3'-гексилспиро[хроман-2,1'-циклопентана] (**22c**) с удовлетворительным выходом 58%.

Методология была также успешно распространена на полициклический дитерпеноид склареолид (**20d**), обладающий широким спектром биоактивности (антивирусной, антибактериальной, противовоспалительной, антигрибковой и противоопухолевой) [110–114], что делает дизайн его структурных аналогов крайне актуальным [112–126, 81]. Взаимодействие склареолида (**21d**) с 1-этил-3-гексилалуминациклопентаном, полученным из окт-1-ена, привело к раскрытию лактонного кольца и образованию циклопентанола **22d** с выходом 78%. Последующая внутримолекулярная циклизация диола была успешно достигнута в мягких условиях в присутствии 1 экв. трифторуксусной кислоты в дихлорметане при комнатной температуре в течение 12 часов, что позволило с выходом 82% получить аналог склареолида - 1-оксаспиро[4.4]нонан **22d** (Схема 65).

Примечательно, что альтернативные попытки циклизации диола **21d** к образованию желаемого циклического продукта **22d** не привели.

1.4 Оценка противоопухолевой активности производных склареолида

Согласно литературным данным, цитотоксический эффект склареолида может реализовываться через индукцию каспаз-зависимого апоптоза, снижение потенциала митохондриальных мембран и модуляцию сигнальных путей NF- κ B и MAPK. Особое значение имеет синергетическое взаимодействие склареолида с классическими цитостатиками (например, гемцитабином), позволяющее преодолевать лекарственную устойчивость за счет ингибирования Р-гликопротеина и усиления проапоптотических стимулов, что делает его перспективным адъювантом.

Для комплексной оценки терапевтического потенциала полученных соединений было проведено исследование *in vitro* цитотоксической активности исходного дитерпеноида склареолида (**20d**), промежуточного диола (**21d**) и спирана (**22d**). Исследования выполняли с применением современных методов многоцветной проточной цитометрии на панели опухолевых линий человека, включающей Т-клеточный лейкоз (Jurkat), хронический миелоидный лейкоз (K562) и острый промиелоцитарный лейкоз (HL-60), а также на условно нормальных клетках - эмбриональных фибробластах человека. В качестве положительного контроля (неспецифического индуктора митохондриального стресса и разобщителя) использовали карбонилцианид-*м*-хлорфенилгидразон (CCCP). Все исследованные соединения показали значительно меньшую общую токсичность по сравнению с эталонным деструктором CCCP.

Экспериментальные данные выявили выраженную селективность действия всех исследованных веществ в отношении опухолевых клеток по сравнению с нормальными фибробластами (Рисунок 4). Исходный склареолид (**20d**) проявил наиболее высокую токсичность на линии Jurkat ($CC_{50} = 28.5$ мкМ), что в 3.5 раза превышает его токсичность для здоровых фибробластов ($CC_{50} = 100.3$ мкМ). Модификация структуры лактонного кольца привела к изменению профиля цитотоксичности в зависимости от типа опухолевых клеток:

- На наиболее чувствительной линии Jurkat переход от нативного лактона к производным **21d** и **22d** сопровождался умеренным снижением цитотоксических свойств (до 39.3 и 45.5 мкМ соответственно).
- На резистентной линии миелолейкоза K562 зафиксирована строго обратная закономерность: диол **21d** ($CC_{50} = 35.6$ мкМ) и спирам **22d** ($CC_{50} = 40.4$ мкМ) оказались значительно эффективнее исходного склареолида (**20d**), у которого CC_{50} составила всего 83.8 мкМ.

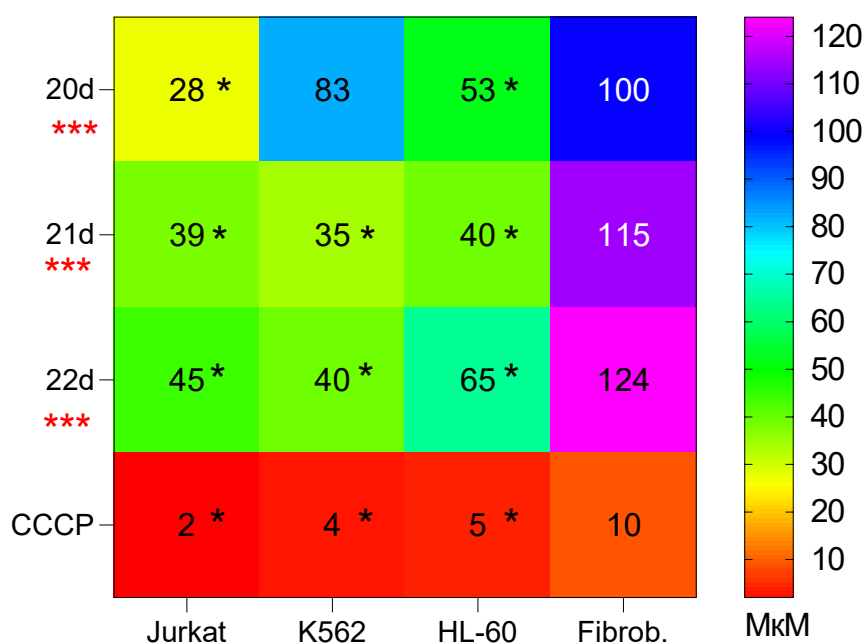


Рисунок 4. Цитотоксический профиль соединений в отношении линий опухолевых клеток человека (Jurkat, K562, HL-60) и нормальных фибробластов (Fibrob.). Данные представлены в виде величин полумаксимальной цитотоксической концентрации (CC_{50} мкМ). Цвета указывают на численное значение CC_{50} согласно шкале (от низкой концентрации / высокой токсичности — красный до высокой концентрации / низкой токсичности — пурпурный).

Все протестированные соединения (**20d**, **21d**, **22d**) продемонстрировали статистически значимо более низкую токсичность по сравнению с эталонным контролем СССР ($p < 0,001$), что обозначено тремя красными звездочками (***) под наименованием соединений. Черные звездочки (*) внутри ячеек указывают на статистически значимые различия в чувствительности опухолевых клеток по

сравнению с контрольной группой фибробластов (Fibrobl.) для каждого конкретного соединения ($p < 0,05$).

Известно, что клетки линии K562 характеризуются высокой экспрессией Р-гликопротеина (Р-gr), функционирующего как эффлюксный насос и являющегося главным фактором развития множественной лекарственной устойчивости (МЛУ) опухолей. В данном эксперименте нами использовалась сублиния K562/A (Р-gr+), предварительно обработанная доксирубицином по стандартному протоколу для активации Р-гликопротеина. Тот факт, что модификация лактонного кольца путем введения циклопентанового фрагмента привела к более чем двукратному росту цитотоксичности на устойчивой линии K562, прямо указывает на способность молекул **21d** и **22d** преодолевать Р-gr-опосредованные механизмы резистентности в модели миелоидного лейкоза, что связано с возросшим стерическим объемом и липофильностью модифицированных каркасов. При этом введение циклопентанола и спиро-фрагмента не вызвало прироста общей токсичности к фибробластам, что подтверждает высокую цитоспецифичность и селективность полученных производных.

При изучении молекулярных механизмов клеточной гибели методом проточной цитометрии были оценены маркеры деполяризации митохондриальных мембран (флуоресценция Annexin+H-Red) и нарушения проницаемости плазматической мембраны (маркер 7AAD) (Рисунок 5). Корреляция между цитотоксичностью и эффектами контроля СССР подтверждает митохондриально-зависимый характер программируемой гибели, индуцируемой нашими соединениями.

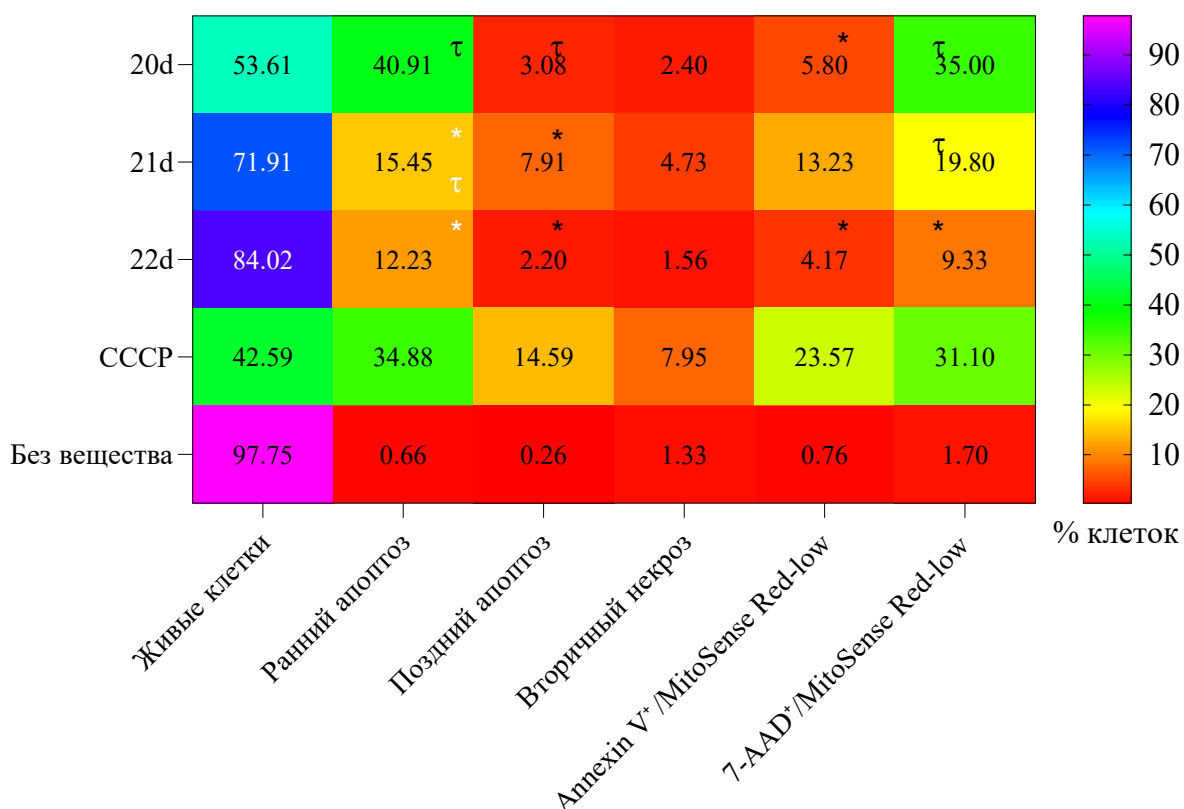


Рисунок 5. Анализ тепловой карты жизнеспособности клеток и апоптоза при воздействии различных соединений. Данные представляют собой процентное соотношение клеточных популяций в различных состояниях, определенных с помощью двух цитометрических подходов. В рамках теста на классический апоптоз/некроз оценивали следующие популяции: «Живые клетки» (Annexin V⁻/7-AAD⁻); «Ранний апоптоз» (Annexin V⁺/7-AAD⁻); «Поздний апоптоз» (Annexin V⁺/7-AAD⁺); «Вторичный некроз» (Annexin V⁻/7-AAD⁺). В рамках теста на митохондриальный путь апоптоза оценивали популяции: «Annexin V⁺/MitoSense Red-low» (ранний митохондриальный апоптоз); «7-AAD⁺/MitoSense Red-low» (поздний митохондриальный апоптоз / гибель клеток). Цвета указывают на процентное содержание клеток в популяции согласно шкале (от низкого значения — красный до высокого — пурпурный). Звездочки (*) обозначают статистически значимое отклонение по сравнению с группой СССР (положительный контроль, $p < 0.05$). Знаки тау (τ) обозначают статистически значимое отклонение по сравнению с контрольной группой «Без вещества» (отрицательный контроль, $p < 0.05$).

- Нативный склареолид (**20d**) проявил свойства мощного разобщителя окислительного фосфорилирования, индуцируя выраженный ранний апоптоз (40.9%) и деполяризацию мембран, сопоставимую по эффективности с действием протонофора СССР, но при значительно меньшем деструктивном действии на внешнюю клеточную мембрану (низкое накопление маркера 7AAD). Это доказывает, что склареолид сохраняет структурную целостность плазматической мембраны раковой клетки.
- Раскрытие лактонного цикла с введением гидрофобного гептильного фрагмента (соединение **21d**) привело к двукратному снижению уровня митохондриального повреждения (уровень деполяризации составил 19.8%), обеспечивая выживаемость клеток на уровне 71.9%. Накопление маркера 7AAD составило 13.23%. Подобный профиль позволяет охарактеризовать данный диол как «мягкий» митохондриальный разобщитель, обеспечивающий баланс между цитотоксичностью и сохранением гомеостаза.
- Целевой спироэфир **22d** оказал минимальное деструктивное воздействие на клеточные органеллы: уровень повреждений митохондрий составил 9.33%, а накопление маркера 7AAD - всего 4.17%. Вероятно, введение объемного спироциклопентанового кольца пространственно экранирует фармакофорные центры, ответственные за деполяризацию митохондриальных мембран, надежно сохраняя внутриклеточный гомеостаз.

Таким образом, в ряду **20d** → **21d** → **22d** наблюдается контролируемое снижение митохондриальной токсичности. При этом введение объемного гидрофобного спирофрагмента облегчает интеграцию молекул в митохондриальные мембраны, вызывая их дестабилизацию, а резкое отличие характера их действия от неспецифического разрушительного эффекта СССР доказывает избирательный, регулируемый характер индуцируемого митохондриального стресса без тотального отключения процессов окисления и фосфорилирования.

На основе комплексного *in silico* ADME-профилирования (таблица 2) были оценены ключевые физико-химические параметры полученных соединений в сопоставлении с их биологическим действием.

Таблица 2. Параметры ADMET *in silico*, предсказанные с помощью SwissADME

Категория и параметр	20d	21d	22d	СССР	Оптимальный / референтный диапазон
1. Физико-химические свойства					
Молекулярная масса (MW), г/моль	250.19	392.37	374.35	204.02	100 ~ 600
Ван-дер-ваальсов объем (Volume)	274.567	450.163	432.816	193.770	Справочное значение
Плотность	0.911	0.872	0.865	1.053	Плотность = MW / Volume
Число акцепторов водородных связей (nHA)	2	2	1	4	0 ~ 12
Число доноров водородных связей (nHD)	0	2	0	1	0 ~ 7
Число вращающихся связей (nRot)	0	7	5	2	0 ~ 11
Число циклов (nRing)	3	3	4	1	0 ~ 6
Число атомов в наибольшем цикле (MaxRing)	13	10	13	6	0 ~ 18
Число гетероатомов (nHet)	2	2	1	5	1 ~ 15
Формальный заряд (fChar)	0	0	0	0	-4 ~ 4
Число жестких связей (nRig)	16	16	20	9	0 ~ 30
Степень гибкости (Flexibility)	0.0	0.438	0.250	0.222	Гибкость = nRot / nRig
Стереоцентры	4	6	6	0	≤ 2
Топологическая площадь полярной поверхности (TPSA), Å ²	26.30	40.46	9.23	71.97	0 ~ 140
Растворимость в воде (logS)	-4.826	-6.652	-7.043	-4.268	-4 ~ 0.5 log моль/л
Коэффициент распределения октанол/вода (logP)	3.983	7.085	8.125	3.738	0 ~ 3
Коэффициент распределения при pH 7.4 (logD)	3.666	4.997	5.420	2.368	1 ~ 3
2. Медицинская химия и правила фильтрации					
Количественная оценка подобия лекарству (QED)	0.609	0.464	0.444	0.593	> 0.67 (высокое), < 0.34 (сложное)
Индекс синтетической доступности (SAscore)	3.941	4.387	4.808	2.633	< 6 (легко), ≥ 6 (трудно)

Доля sp ³ -гибридных атомов углерода (Fsp ³)	0.938	1.000	1.000	0.000	≥ 0.42 считается приемлемым
Индекс эволюции медицинской химии (MCE-18)	56.903	61.846	97.615	6.000	≥ 45 считается приемлемым
Индекс подобия природным соединениям (NPscore)	3.046	2.329	2.102	-1.521	Диапазон от -5 до 5 (чем выше, тем лучше)
Правило Липинского (Lipinski Rule)	Принято	Принято	Принято	Принято	Допускается максимум 1 нарушение
Правило Пфайзера (Pfizer Rule)	Отклонено	Отклонено	Отклонено	Отклонено	logP > 3 и TPSA < 75 указывают на токсичность
Правило GSK	Принято	Отклонено	Отклонено	Принято	MW ≤ 400 и logP ≤ 4 для хорошего ADMET
Правило «Золотого треугольника» (Golden Triangle)	Принято	Принято	Отклонено	Принято	200 ≤ MW ≤ 500 и -2 ≤ logD ≤ 5
Сигналы PAINS (PAINS Alerts)	0 сигналов	0 сигналов	0 сигналов	1 сигнал	Вещества с перекрестной активностью в тестах
Сигналы ALARM NMR	0 сигналов	1 сигнал	0 сигналов	2 сигнала	Вещества, реагирующие с тиоловыми группами
Сигналы BMS	0 сигналов	0 сигналов	0 сигналов	0 сигналов	Нежелательные, реакционноспособные вещества
Правило хелаторов (Chelator Rule)	0 сигналов	0 сигналов	0 сигналов	0 сигналов	Хелатирующие соединения
3. Профиль абсорбции					
Проницаемость Caco-2	-4.821	-4.729	-4.899	-4.562	Оптимально: выше -5.15 Log единиц
Проницаемость MDCK	1.6e-05	2.6e-05	1.3e-05	1.5e-05	> 20×10 ⁻⁶ см/с (высокая пассивная проницаемость)
Вероятность ингибирования P-gr	0.075	0.822	0.006	0.000	Вероятность принадлежности к Категории 1 (Ингибитор)
Вероятность субстратной специфичности к P-gr	0.000	0.000	0.000	0.001	Вероятность принадлежности к Категории 1 (Субстрат)
Всасывание в кишечнике человека (HIA)	0.004	0.005	0.002	0.005	Вероятность быть HIA+ (всасываемым)
Биодоступность 20% (F20%)	0.164	0.088	0.055	0.001	Вероятность биодоступности < 20%
Биодоступность 30% (F30%)	0.932	0.813	0.639	0.001	Вероятность биодоступности < 30%
4. Профиль распределения					
Связывание с белками плазмы (PPB)	90.47%	98.77%	98.96%	98.51%	Оптимально: < 90%. Высокое связывание снижает активную фракцию
Объем распределения (VD)	0.677	1.442	1.677	0.421	Оптимально: 0.04 - 20 л/кг

Проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ)	0.229	0.360	0.387	0.157	Вероятность проникновения через ГЭБ (BBB+)
Свободная фракция в плазме (Fu)	20.43%	2.274%	2.180%	1.276%	Низкая: < 5%, Средняя: 5 ~ 20%, Высокая: > 20%
5. Профиль метаболизма (CYP P450)					Вероятность быть ингибитором / субстратом
Ингибитор / субстрат CYP1A2	0.078 / 0.344	0.051 / 0.322	0.058 / 0.360	0.985 / 0.246	Значение указывает на вероятность активности
Ингибитор / субстрат CYP2C19	0.233 / 0.915	0.161 / 0.915	0.193 / 0.954	0.848 / 0.132	Значение указывает на вероятность активности
Ингибитор / субстрат CYP2C9	0.296 / 0.223	0.143 / 0.740	0.105 / 0.708	0.818 / 0.153	Значение указывает на вероятность активности
Ингибитор / субстрат CYP2D6	0.012 / 0.599	0.176 / 0.183	0.182 / 0.470	0.259 / 0.099	Значение указывает на вероятность активности
Ингибитор / субстрат CYP3A4	0.282 / 0.339	0.538 / 0.137	0.426 / 0.185	0.545 / 0.261	Значение указывает на вероятность активности
6. Профиль экскреции					
Клиренс (CL), мл/мин/кг	9.655	9.475	9.634	5.154	Высокий: > 15, Средний: 5 - 15, Низкий: < 5
Период полувыведения (T1/2)	0.267	0.036	0.036	0.942	Вероятность длительного периода полувыведения (> 3 ч)
7. Профиль токсичности					Вероятность проявления токсического действия
Блокаторы hERG (кардиотоксичность)	0.029	0.068	0.268	0.021	Вероятность проявления активности
Гепатотоксичность у человека (H-HT)	0.165	0.153	0.469	0.299	Вероятность проявления гепатотоксичности
Лекарственное поражение печени (DILI)	0.090	0.010	0.022	0.973	Вероятность высокого риска развития DILI
Токсичность в тесте Эймса (мутagenность)	0.005	0.002	0.003	0.328	Вероятность положительного результата теста Эймса
Острая пероральная токсичность (крысы)	0.088	0.004	0.007	0.949	Вероятность высокой токсичности при пероральном введении
Макс. рекомендуемая суточная доза (FDAMDD)	0.149	0.778	0.801	0.872	Вероятность превышения допустимого порога
Сенсибилизация кожи	0.790	0.809	0.890	0.485	Вероятность проявления аллергической реакции
Канцерогенность	0.063	0.014	0.018	0.773	Вероятность проявления канцерогенных свойств
Коррозийное действие на глаза	0.880	0.947	0.955	0.972	Вероятность проявления коррозийного эффекта
Раздражение глаз	0.708	0.817	0.706	0.992	Вероятность проявления раздражающего эффекта
Респираторная токсичность	0.959	0.839	0.887	0.988	Вероятность токсического действия на дыхательные пути
8. Экологическая токсичность					
Факторы биоконцентрации	2.732	2.113	2.066	0.905	Оценка риска вторичного отравления в цепи

IGC50	4.437	5.383	5.535	4.525	Концентрация 50% угнетения роста <i>T. pyriformis</i>
LC50FM	4.692	4.820	4.492	5.200	96-часовая 50% летальная конц. для толстоголова
LC50DM	5.756	5.629	6.338	5.435	48-часовая 50% летальная конц. для <i>Daphnia magna</i>
9. Активация сигнальных путей Tox21					Вероятность проявления активности
NR-AR (андрогеновый рецептор)	0.049	0.028	0.001	0.002	Значение указывает на связывание и активацию
NR-AR-LBD (лиганд-связывающий домен AR)	0.006	0.005	0.006	0.007	Значение указывает на активацию домена
NR-AhR (арил-гидрокарбонный рецептор)	0.006	0.001	0.001	0.855	Высокая активность для контроля СССР
NR-Aromatase (ароматаза)	0.088	0.217	0.277	0.813	Высокая активность для контроля СССР
NR-ER (эстрогеновый рецептор)	0.105	0.128	0.090	0.301	Значение указывает на активацию рецептора
NR-ER-LBD (лиганд-связывающий домен ER)	0.035	0.008	0.005	0.073	Значение указывает на активацию домена
NR-PPAR-gamma	0.104	0.090	0.030	0.938	Высокая активность для контроля СССР
SR-ARE (элемент антиоксидантного ответа)	0.043	0.149	0.051	0.902	Маркер высокого клеточного стресса для СССР
SR-ATAD5	0.012	0.002	0.001	0.027	Значение указывает на активацию пути
SR-HSE (элемент ответа на тепловой шок)	0.118	0.050	0.046	0.453	Значение указывает на активацию пути
SR-MMP (митохондриальный мембранный потенциал)	0.127	0.574	0.252	0.918	Критическое падение потенциала для соед. 3Ap и СССР
SR-p53 (онкосупрессор p53)	0.025	0.082	0.030	0.925	Высокий проапоптотический путь для СССР

Примечание: Все представленные значения являются дескрипторами, рассчитанными на основе компьютерного прогнозирования (*in silico*); экспериментальные измерения параметров ADME не проводились.

Установлено, что жесткий трициклический остов нативного склареолида (**20d**) обладает минимальной деполяризующей способностью (дескриптор SR-MMP = 0.127). Раскрытие цикла и введение гептильной цепи в диоле **21d** резко увеличивает этот показатель (SR-MMP = 0.574), тогда как последующая циклизация в спира **22d** снова его снижает (SR-MMP = 0.252). Это доказывает, что ключевым фактором митохондриальной активности в данной серии является наличие свободных доноров водородной связи (nHD = 2 у диола **21d** против 0 у спира **22d**).

Введение алифатической цепи логично увеличивает конформационную гибкость (число вращающихся связей nRot возрастает с 0 в жестком каркасе **20d** до 5–7 в производных). Параллельно происходит резкий рост липофильности: в ряду **20d** (3.98) → **21d** (7.08) → **22d** (8.12) значения logP существенно превышают рекомендованный оптимум (0...3), что приводит к нарушению правил Липинского, Pfizer и GSK (для **22d**). Такая экстремальная гидрофобность обуславливает критическое падение расчетной водной растворимости (log S = -6.65 для **21d** и -7.04 для **22d**), что может лимитировать их биодоступность *in vivo*. Из-за этого модифицированные молекулы практически полностью связываются с белками плазмы крови (PPB > 98.7%), а свободная фракция (Fu) в системном кровотоке падает до ~2.2% (по сравнению с 20.4% у нативного склареолида).

Тем не менее все исследованные производные склареолида сохраняют отличные коэффициенты пассивной мембранной проницаемости (Caco-2 > -4.9, MDCK > 1.3·10⁻⁵ см/с) и не являются субстратами для эффлюксного транспортера Р-гликопротеина (P-gp Substrate ~ 0), что полностью согласуется с их способностью эффективно преодолевать множественную лекарственную устойчивость клеток линии K562.

В отношении метаболического профиля синтезированные соединения обладают важным преимуществом перед контролем: в отличие от СССР, который мощно ингибирует изоферменты CYP1A2, CYP2C19 и CYP2C9, молекулы **20d**, **21d** и **22d** показывают крайне низкую вероятность перекрестного ингибирования основных цитохромов P450 (отмечен лишь умеренный риск ингибирования CYP3A4 для диола **21d**). Они обладают благоприятным профилем системной безопасности, демонстрируя минимальные расчетные риски гепатотоксичности (DILI le 0.022) и мутагенности (AMES le 0.003), выгодно отличаясь от токсичного СССР (DILI = 0.973, AMES = 0.328). Тем не менее дескрипторный анализ указывает на риски локальной токсичности - высокую вероятность кожной сенсибилизации (>0.79) и респираторной токсичности (>0.83) для всей серии.

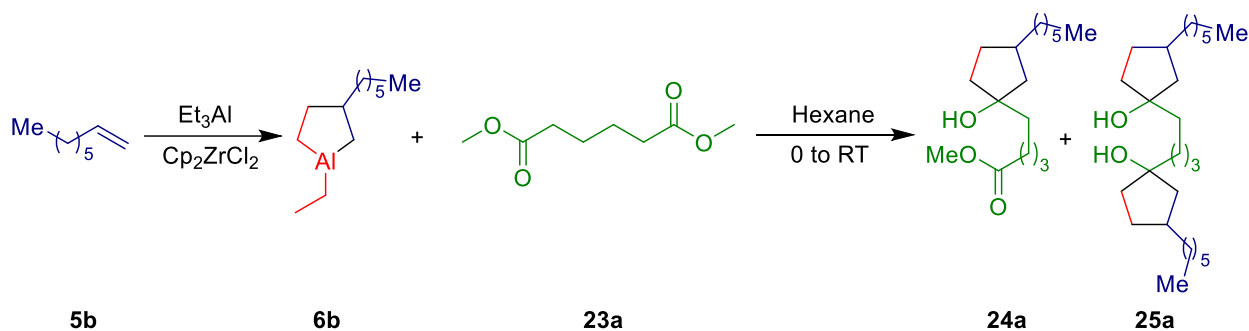
Таким образом, предварительный анализ зависимостей «структура-свойство» для синтезированных производных склареолида указывает на существование

выраженного фармакокинетического компромисса: введение объемных гидрофобных спирофрагментов позволяет избирательно индуцировать митохондриальный стресс в устойчивых опухолевых моделях (K562), однако жестко накладывает ограничения на растворимость и свободную фракцию, что задает четкое направление для дальнейшей модификации склареолида. Полученная библиотека соединений открывает широкие возможности для создания селективных регуляторов клеточной биоэнергетики. Такие вещества востребованы в терапии метаболических расстройств (ожирения, диабета 2 типа) и возрастных дегенеративных заболеваний, поскольку они позволяют мягко снижать митохондриальный потенциал, не вызывая при этом массовую гибель (апоптоз) клеток.

2. Синтез ω -замещенных сложных эфиров и α,ω -бис-циклопентанолов

Успешно реализовав концепцию синтеза спиранов на примере лактонов, мы перешли к систематическому изучению реакций алюминациклопентанов со сложными эфирами алифатических дикарбоновых кислот. Данный класс соединений рассматривался как перспективная платформа для направленной сборки бифункциональных систем. Для детального анализа закономерностей протекания процесса были выбраны диметилловые эфиры гомологического ряда дикарбоновых кислот (от янтарной с $n = 1$ до тетрадекандиовой с $n = 11$). Это дало возможность проследить четкую зависимость хемоселективности и выходов целевых продуктов от длины алифатического мостика, определяющего пространственную близость реакционных центров.

Таблица 3. Оптимизация выхода ω -замещенных сложных эфиров и α,ω -бис-циклопентанолов.



№	Растворитель	Темп., °C	Время, ч	АЦП:диэфир	Выход 24a , %	Выход 25a , %
1	-	r.t.	12	1:1	23	11
2	гексан	r.t.	2	1:1	38	16
3	гексан	r.t.	4	1:1	51	29
4	гексан	r.t.	8	1:1	58	41
5	гексан	r.t.	12	1:1	60	47
6	гексан	40	4	1:1	49	38
7	гексан	60	4	1:1	56	43
8	гептан	r.t.	12	1:1	57	46
9	октан	r.t.	12	1:1	55	47
10	циклогексан	r.t.	12	1:1	52	44
11	бензол	r.t.	12	1:1	55	43
12	толуол	r.t.	12	1:1	55	44
13	ТГФ	r.t.	12	1:1	18	12
14	Et ₂ O	r.t.	12	1:1	21	14
15	CH ₂ Cl ₂	r.t.	12	1:1	12	8
16	гексан	r.t.	12	1:1.5	67	21
17	гексан	r.t.	12	1:2	72	17
18	гексан	r.t.	12	2:1	23	56
19	гексан	r.t.	12	3:1	21	55

При исследовании условий реакции установлено, что природа растворителя, вводимого на стадии добавления электрофила, оказывает определяющее влияние на выход целевых аддуктов. Максимальная эффективность процесса достигается в средах неполярных алифатических (гексан, гептан) или ароматических (толуол) углеводородов, тогда как в донорных эфирных растворителях (ТГФ, Et₂O) выходы резко падают (Таблица 3).

Экспериментально установлено, что направление взаимодействия алуминациклопентанов с диэфирами зависит от стехиометрии реагентов. При соотношении алуминациклопентана **6b** и диэфиров (1:1.8) **23a-g** реакция хемоселективно протекает преимущественно по одной сложноэфирной группе, приводя к образованию ω -(1-гидроксициклопентил)замещенных эфиров карбоновых кислот **24a-g** с высокими выходами (58–75%). Напротив, использование избытка АЦП обеспечивает контролируемое вовлечение обеих сложноэфирных групп, открывая прямой доступ к ранее неописанным симметричным α,ω -бис(циклопентан-1-олам) **25a-g** с выходами до 62% (Схема 66).

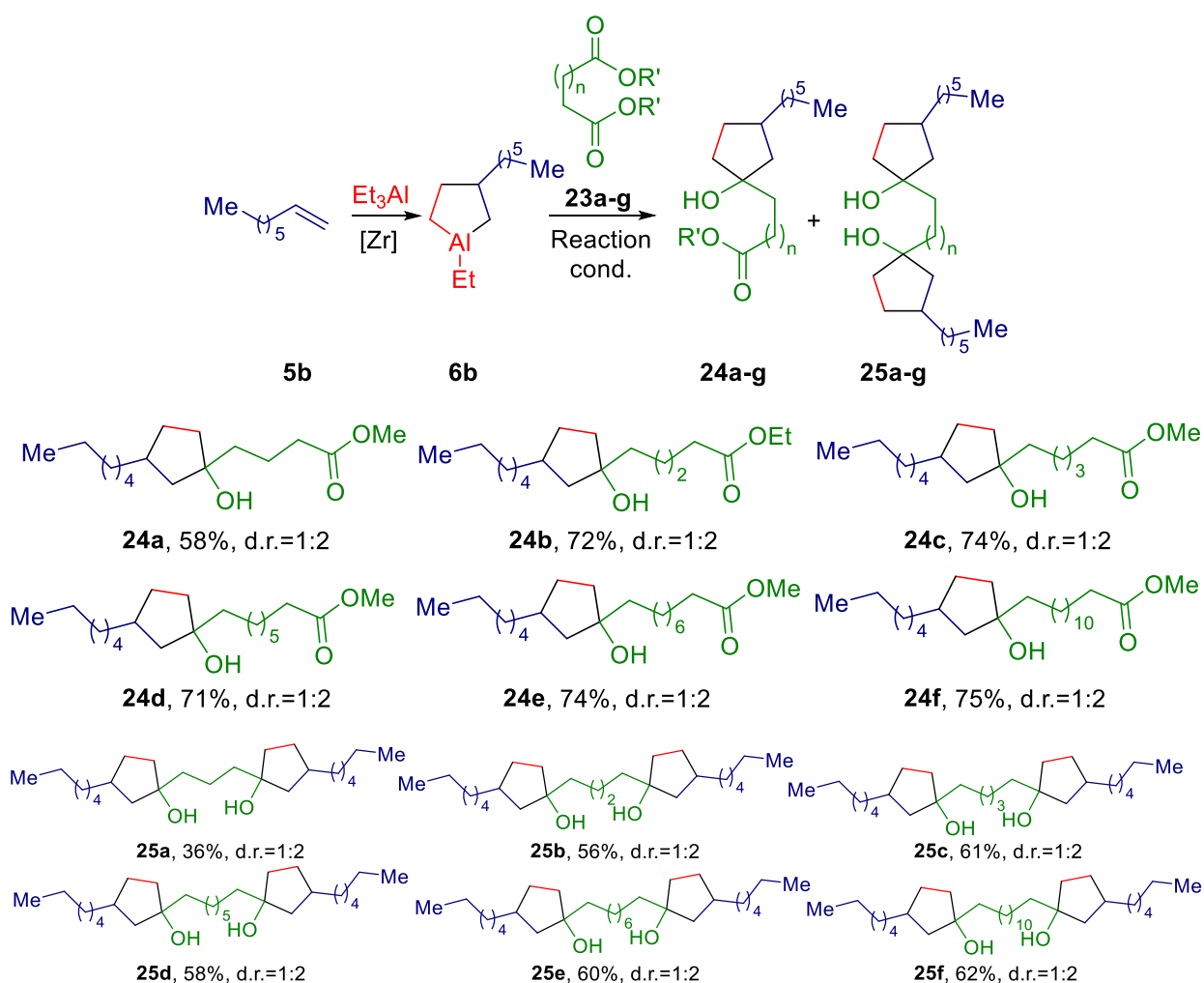


Схема 66. Однореакторный стехиометрически контролируемый синтез ω -(1-гидроксициклопентил)замещенных эфиров и α,ω -бис(циклопентан-1-олов).

Разработанный подход продемонстрировал высокую толерантность к длине углеводородного спейсера диэфира. Показано, что направленное замыкание спирооксокарбоциклических лактонных и эфирных систем успешно реализуется

исключительно для производных янтарной ($n = 1$) и глутаровой ($n = 2$) кислот, приводя к термодинамически выгодным пяти- и шестчленным спиранам. Для бис-аддуктов на основе диметилсукцината внутримолекулярная дегидратация диольных групп приводит к формированию уникальных жестких 3D-архитектур – диспиротетрагидрофуранов (Схема 67). По данным спектроскопии ЯМР ^1H и ^{13}C , нуклеофильная атака алюминачиклопентана на карбонильный центр диэфиров протекает без значимого стереоконтроля ввиду гибкости переходного состояния, обеспечивая образование продуктов в виде близких к статистическим смесей диастереомеров.

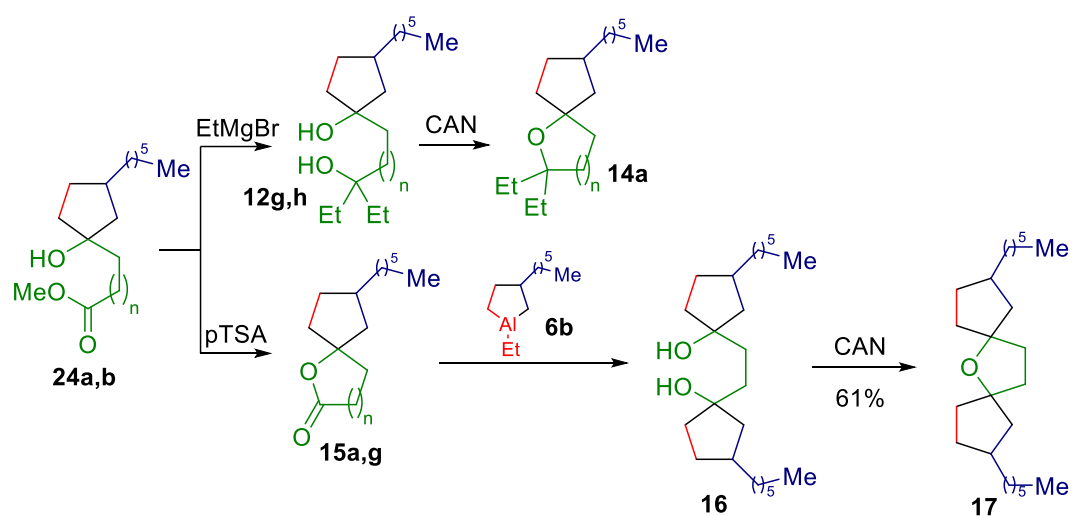


Схема 67. Направленная внутримолекулярная циклизация циклопентанолов в оксаспираны, спиролактоны и диспиротетрагидрофураны.

Таким образом, разработан оригинальный одnoreакторный метод синтеза ранее неописанных ω -(1-гидроксициклопентил)замещенных эфиров (**24**) и симметричных α,ω -бис(циклопентан-1-олов) (**25**), основанный на взаимодействии получаемых *in situ* алюминачиклопентанов с диметиловыми эфирами алифатических дикарбоновых кислот. Показано, что варьирование мольного соотношения реагентов позволяет избирательно останавливать реакцию на стадии моно-присоединения либо вовлекать обе сложноэфирные группы в нуклеофильную атаку с формированием бис-циклопентанолов. Установлено, что последующая внутримолекулярная циклизация полученных аддуктов открывает доступ к уникальным спировым оксакарбоциклическим соединениям.

3. Синтез и исследование механизмов противоопухолевого действия библиотеки аналогов мурикадиенина

3.1. Синтез библиотеки аналогов мурикадиенина с применением Ti-катализируемого кросс-цикломагнирования 1,2-диенов

В развитие разработанных одnoreакторных методов построения спироциклических соединений на основе природных лактонов мы обратили внимание на лактон-содержащие ацетогенины - аналоги мурикадиенина. Мурикадиенин выступает в роли первичного биосинтетического строительного блока для широкого круга ацетогенинов семейства *Annonaceae* [130,131]. В нативных растительных организмах эта молекула, несущая длинную углеводородную цепь с двумя бис-метиленразделенными Z,Z-двойными связями и терминальной лактонной группой, претерпевает каскад последовательных реакций эпексидирования с последующей внутримолекулярной циклизацией, что ведет к формированию классического тетрагидрофуранового остова зрелых ацетогенинов таких как *цис*-соламин. Спектроскопические исследования природного экстракта *Annona muricata* методом тандемной масс-спектрометрии (MS/MS) подтвердили совместное нахождение мурикадиенина и его частично или полностью эпексидированных производных (эпомуриценинов и диэпомуриканинов), что окончательно верифицировало данный биосинтетический путь [132].

С точки зрения биологической активности терминальный бутенолидный (лактонный) фрагмент этих соединений определяет их способность целенаправленно преодолевать лекарственную устойчивость раковых клеток, однако терапевтический потенциал самого углеродного каркаса оставался малоизученным. Механизм действия мурикадиенина связан с эффективным ингибированием дыхательной цепи митохондрий, аналогичным зрелым ацетогенинам аннонацину и буллатацину, за счет селективного блокирования активности NADH: убихинон-оксидоредуктазы (Комплекс I). Длинная алифатическая цепь (C32–C34) этих поликетидов имитирует гидрофобный изопреноидный хвост коэнзима Q10, способствуя прочному связыванию молекулы внутри гидрофобного кармана фермента и тотальному прекращению электронного

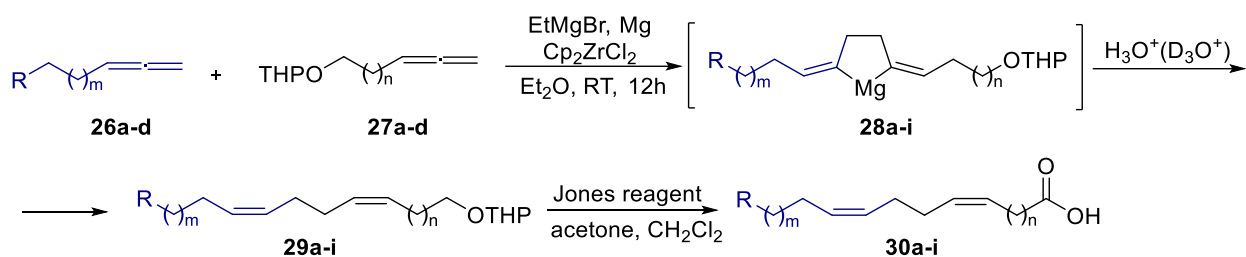
транспорта. Подобное снижение генерации АТФ опосредованно отключает энергозависимый эффлюксный насос Р-гликопротеин и подавляет общий метаболизм опухолевой клетки, обеспечивая мощный противоопухолевый эффект при относительно низкой системной токсичности [133,134].

Потенциально данные соединения за счет наличия бутенолидного фрагмента могут рассматриваться как перспективные объекты для направленных химических модификаций с применением, разработанных нами методик синтеза спирановых каркасов. Такой подход открывает новые горизонты для развития химии лактон-содержащих систем, ранее успешно примененной в нашей лаборатории. В частности, ранее в Лаборатории металлоорганического синтеза и катализа ИОХ РАН был разработан оригинальный малостадийный метод полного синтеза природного мурикадиенина и чатенайтриенинов 1-4 [135–137].

На данном этапе исследований в рамках диссертационной работы мы задались вопросом детального изучения взаимосвязи «структура–биологическая активность» для данного класса соединений. С этой целью была синтезирована библиотека новых аналогов мурикадиенина с варьируемым пространственным положением *бис*-метиленразделенных *Z,Z*-диеновых систем относительно терминального лактона, а также аналогов с бензильным радикалом.

Ключевым этапом сборки углеродного скелета целевых молекул послужила реакция межмолекулярного кросс-цикломагнирования алифатических (**26a-c**) или бензилзамещенных (**26d**) 1,2-диенов с О-содержащими алленами (**27a-d**) под действием реактива Гриньяра (EtMgBr) и металлического магния в присутствии каталитических количеств комплекса титана Cr_2TiCl_2 [138,139]. Гидролиз образующихся *in situ* магнезациклопентановых интермедиатов (**28a-i**) приводит к тетрагидропирановым эфирам *Z,Z*-диен-1-олов (**29a-i**) с выходами 85–90%, последующее окисление которых реагентом Джонса дает соответствующие *Z,Z*-диеновые кислоты (**30a-i**) (Схема 68). *Cis*-конфигурация двойных связей в синтезированных 1,5-диенах была однозначно подтверждена спектрами ЯМР ^{13}C по характерному сильнополюным сигналам внутренних аллильных атомов

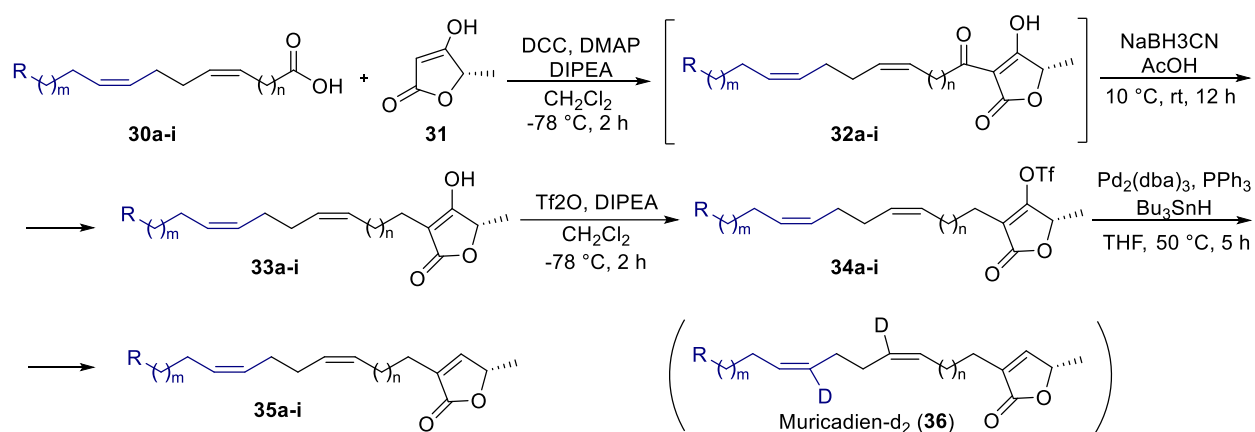
углерода в области ~27 м.д., что указывает на их *cis*-взаимоотношение с внешними аллильными углеродными центрами.



	R	m	n		R	m	n
29a, 30a	Me	10	5	29f, 30f	Me	12	11
29b, 30b	Me	10	7	29g, 30g	Ph	0	7
29c, 30c	Me	10	9	29h, 30h	Ph	0	9
29d, 30d	Me	10	11	29i, 30i	Ph	0	11
29e, 30e	Me	8	11				

Схема 68. Ti-Катализируемое кросс-цикломагнирование 1,2-диенов.

Введение терминального бутенолидного фрагмента осуществляли в рамках четырехстадийной последовательности реакций из полученных диеновых кислот (30a–i) (Схема 69).



	R	m	n		R	m	n
33a–35a	Me	10	5	33f–35f	Me	12	11
33b–35b	Me	10	7	33g–35g	Ph	0	7
33c–35c	Me	10	9	33h–35h	Ph	0	9
33d–35d	Me	10	11	33i–35i	Ph	0	11
33e–35e	Me	8	11	36	Me	10	11

Схема 69. Введение терминального α-замещенного бутенолида и завершение полного синтеза серии производных мурикадиенина.

На первом этапе проводили этерификацию кислот (S)-этиллактатом в присутствии DCC, DMAP и DIPEA в дихлорметане (0 °C → комнатная температура, 12 ч), претерпевающую перегруппировку Фриса с получением промежуточных лактатов (**32a–i**). Последующее хемоселективное восстановление цианоборгидридом натрия (NaBH_3CN) в уксусной кислоте при 10 °C → комнатная температура (12 ч) привело к α -алкилированным бутенолидам (**33a–i**) с высокими выходами (90–3% после колоночной хроматографии). На финальных стадиях генерировали промежуточные енольные трифлаты (**34a–i**) под действием Tf_2O и DIPEA при –78 °C (2 ч), которые вводили в Pd-катализируемое дезоксигенирование (десульфонилирование) под действием Bu_3SnH в присутствии каталитических количеств $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ и PPh_3 в ТГФ при 50 °C в течение 5 часов. Разработанный подход позволил получить целевые аналоги мурикадиенина (**35a–i**) с общим выходом 60–65%. С целью проведения масштабируемых биологических исследований *in vitro* все соединения синтезированной библиотеки были наработаны в граммовых количествах. Кроме того, с использованием ранее развитого нами и описанного в работе [140] методологического подхода был наработан частично дейтерированный аналог природного мурикадиенина **37**.

3.2. Цитотоксическая активность *in vitro* и кинетика клеточной гибели

Для синтезированной библиотеки соединений был проведен сравнительный биологический скрининг на панели опухолевых линий человека с различным мутационным статусом онкосупрессора p53 и условно нормальных клетках эмбриональной почки человека HEK293 (Рисунок 6).

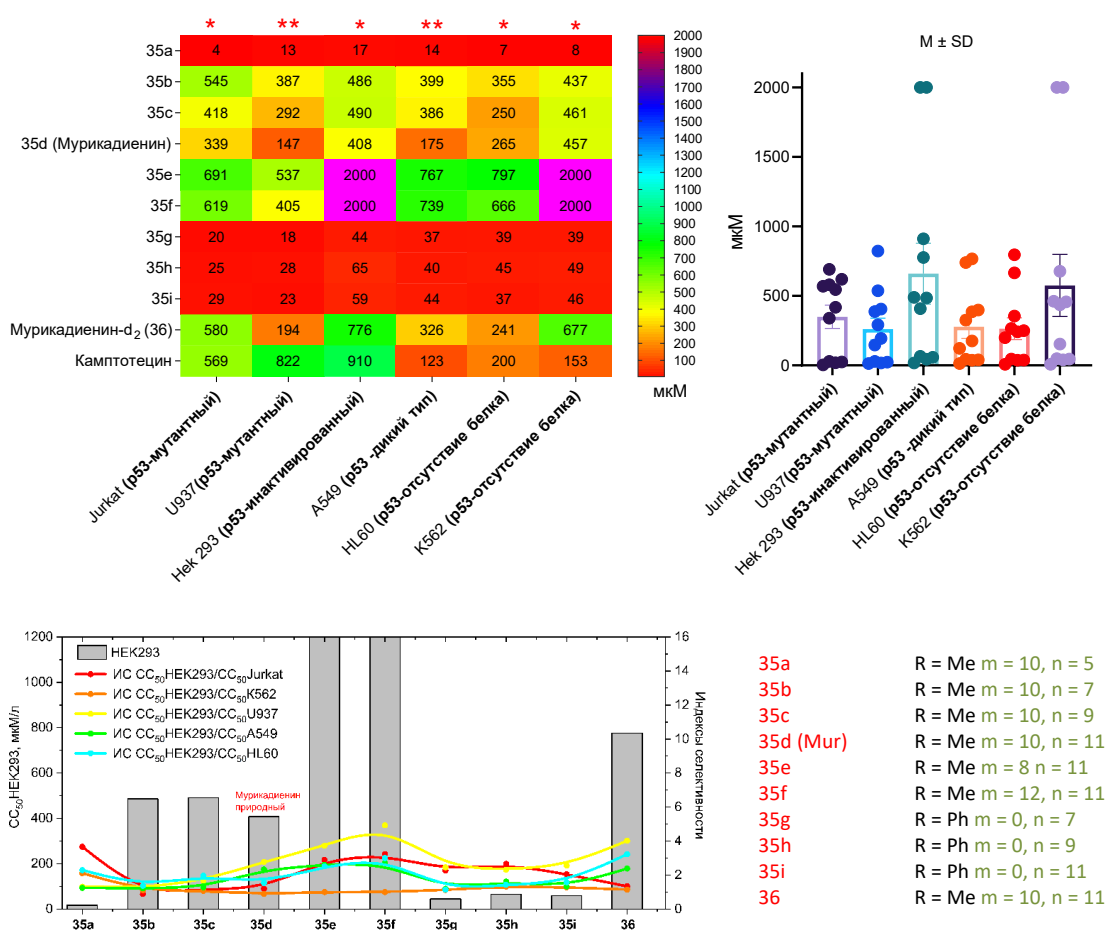


Рисунок 6. Цитотоксическая активность (CC₅₀) природного мурикадиенина (35d), его дейтерированного аналога (36) и их структурных модификаций (35a–c, 35e–i) в отношении панели опухолевых и условно нормальных клеточных линий. **Вверху слева:** Тепловая карта значений CC₅₀ (мкМ). Цветовая шкала отражает величину CC₅₀ (от высокой цитотоксичности/низких значений - красный цвет до низкой цитотоксичности/высоких значений - пурпурный цвет). Красные звездочки вверху столбцов указывают на статистически значимые различия в чувствительности конкретной клеточной линии ко всей панели исследуемых соединений по сравнению с условно нормальной линией НЕК293 (* - $p < 0.05$, ** - $p < 0.01$). **Вверху справа:** График распределения индивидуальных значений CC₅₀ для каждого соединения на протестированных клеточных линиях. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$). **Внизу слева:** Индексы селективности (ИС) соединений. Столбцы отражают абсолютные значения цитотоксичности (CC₅₀, мкМ) в отношении условно нормальной линии НЕК293 (левая ось ординат). Линейные графики показывают профиль

селективности (ИС) каждого вещества в отношении опухолевых линий клеток относительно НЕК293 (правая ось ординат). **Внизу справа:** Структурные параметры исследованных аналогов с указанием радикалов (R) и количество метиленовых звеньев до диеновой системы (m) и (n) - между диеновой системой и бутенолидным циклом. Камптотецин использовался в качестве референсного контроля цитотоксичности.

В качестве клеточных моделей нами были использованы данные по точному молекулярному статусу белка p53 для каждой линии (ECCAS):

- Линия Jurkat (Т-клеточный острый лимфобластный лейкоз) — p53-дефицитный/мутантный статус; содержит гетерозиготную мутацию в экзоне 6 (инсерция цитозина), приводящую к сдвигу рамки считывания и появлению преждевременного стоп-кодона; дефектный белок экспрессируется, но полностью лишен функциональной активности;
- Линия K562 (хронический миелоидный лейкоз, бластный криз) — p53-null статус; полная мутационная инактивация за счет делеции одного аллеля и инсерции в экзоне 5 второго аллеля, что ведет к синтезу нестабильного усеченного фрагмента (148 а.о.), мгновенно деградирующего в клетке;
- Линия HL-60 (острая промиелоцитарная лейкемия) — p53-null статус; классическая модель тотальной делеции гена TP53, при которой мРНК и белок физически отсутствуют;
- Линия U937 (гистиоцитарная лимфома) — p53-дефицитный/мутантный статус; делеция нуклеотида в экзоне 5, обуславливающая синтез нестабильного белка и полное отсутствие функционального p53 дикого типа (wt-p53), что определяет высокую резистентность линии к каноническим апоптогенам;
- Линия A549 (немелкоклеточный рак легкого) — экспрессирует интактный p53 дикого типа (wt-p53);
- Контрольная линия НЕК293 — функционально инактивированный статус; клетки стабильно экспрессируют вирусный онкобелок E1B-55K, который

физически связывает wt-p53 и направляет его на протеасомную деградацию, блокируя транскрипционную активность.

Оценка цитотоксических данных выявила жесткую зависимость биологического ответа от длины углеродной цепи и природы терминальных заместителей соединений. Соединение **35a** ($n = 5$, $m = 10$) проявило наиболее выраженный цитотоксический эффект ($CC_{50} = 4.61$ мкМ на p53-дефицитной линии Jurkat) и наивысший терапевтический индекс в группе ($SI = 3.66$, рассчитанный как отношение токсичности к нормальным клеткам HEK293 к токсичности на опухолевой линии), что указывает, вероятно, наиболее оптимальное пространственное соответствие молекулы ее внутриклеточным мишеням при уменьшении числа метиленовых звеньев до пяти ($n = 5$) между диеновой системой и бутенолидным циклом.

Удлинение алифатического спейсера $n = 8 \rightarrow 12$ при фиксированном значении $m = 10$ (соединения **35b–d**) приводит к падению активности на несколько порядков, что связано с избыточной гидрофобностью молекул, препятствующей их накоплению в клетках или снижающей мембранную проницаемость вследствие стерических ограничений в гипотетическом сайте связывания. Варьирование длины противоположной цепи m в соединениях **35e** ($m = 8$) и **35f** ($m = 12$) при фиксированном значении $n = 11$ практически не влияло на выживаемость клеток, подтверждая, что при высоких значениях обоих параметров (n и m) молекула становится критически гидрофобной, теряя биодоступность *in vitro*. Линия хронического миелолейкоза K562 продемонстрировала избирательную устойчивость к длинноцепочечным аналогам ($CC_{50} > 2000$) мкМ для **35e, f**), обусловленную ограничениями пассивной диффузии через мембраны с особым липидным составом.

В свою очередь, введение фенильного радикала (соединения **35g–i**) сообщает молекулам умеренную ($CC_{50} = 18–45$ мкМ), но универсальную цитотоксичность во всем ряду опухолевых линий с сохранением благоприятного терапевтического окна (SI до 2.65 для **35h** на линии Jurkat), что делает замену метильного радикала на фенильное кольцо успешной стратегией создания противоопухолевых агентов

широкого спектра. Примечательно, что нативный мурикаденин (**35d**) проявил себя значительно более активным и селективным, чем его линейные аналоги и дейтерированное производное (**36**), особенно на линиях U937 и A549.

Для исследования динамики токсического действия соединений-лидеров — линейного аналога **35a**, нативного мурикаденина **35d** и фенил-замещенного производного **35g** использовали систему импедансного анализа в режиме реального времени RTCA xCELLigence (Рисунок 7).

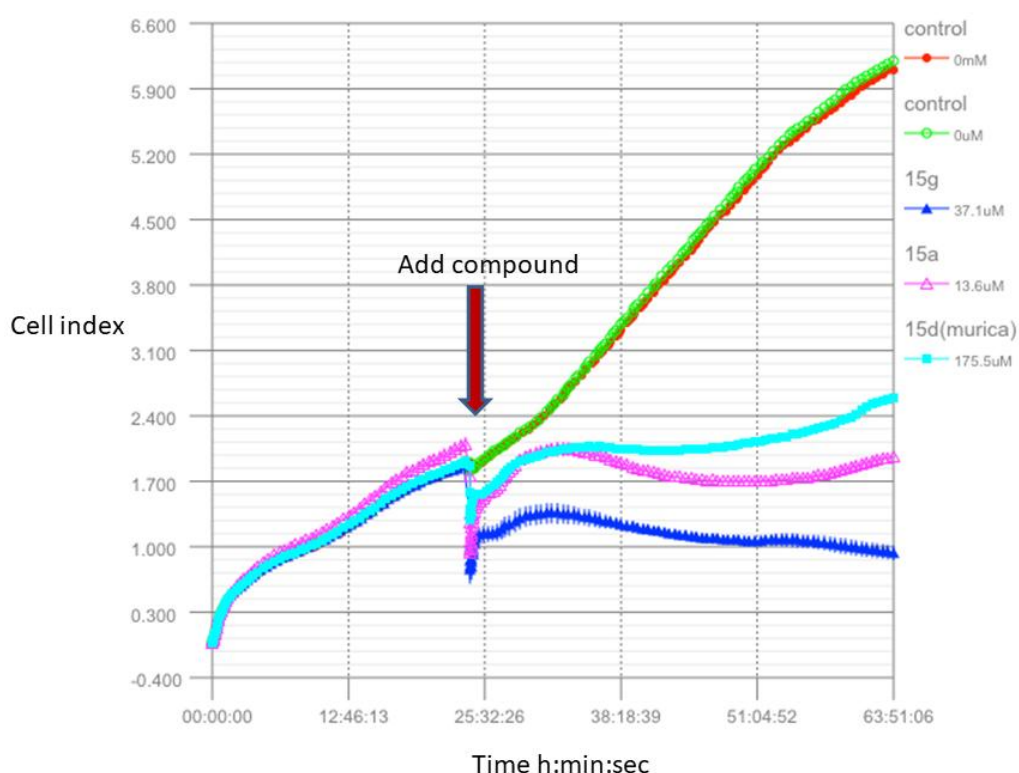


Рисунок 7. Кинетический анализ жизнеспособности клеток линии A549 в режиме реального времени с использованием системы xCELLigence RTCA. Изменение клеточного индекса (CI) контролировали после обработки аналогами мурикаденина. Данные представляют собой среднее значение двух технических повторностей $\pm$ SD. Кривые нормированы относительно времени добавления соединений ($t = 0$). Контрольные группы (необработанные клетки) показаны красной и зеленой линиями. Все измерения были выполнены с использованием системы xCELLigence S16 Real-Time Cell Analysis (Acea Biosciences, Сан-Диего, Калифорния, США).

В отличие от классических одноклеточных методов оценки, данная методология обеспечивает непрерывный неинвазивный кинетический профиль жизнеспособности и морфологии клеток без внесения экзогенных красителей. Это позволило зафиксировать точное временное окно инициации цитотоксического ответа опухолевых клеток и дифференцировать быстрый некротический лизис от отложенных апоптотических процессов. Изменение динамики Клеточного Индекса (CI) подтвердило данные проточной цитометрии: наиболее мощный цитотоксический эффект в отношении монослоя клеток линии A549 проявил фенильный аналог **35g**, тогда как падение индекса под действием короткоцепочечного лидера **35a** было сопоставимо с кинетикой действия нативного мурикаденина **35d** на фоне непрерывного роста CI в контрольных лунках.

3.3. Влияние на митохондриальный потенциал и индукцию апоптоза

Оценку деполяризации митохондриальных мембран ($\Delta\Psi$) и проницаемости плазматической мембраны клеток Jurkat проводили методом проточной цитометрии с использованием потенциал-чувствительного красителя MitoSense Red в комбинации с Annexin V-CF488A и 7-AAD [21,141–144]. Специфические популяции клеток регистрировались по стадиям гибели: фракция MitoDamage (%) 7-AAD+/MitoSense Red-low отражала поздний апоптоз/гибель с тотальной потерей мембранной целостности, а фракция MitoDamage (%) Annexin V+/MitoSense Red-low соответствовала раннему апоптозу с экстернализацией фосфатидилсерина при сохранении барьерных свойств клеточной мембраны (Рисунок 8).

Было установлено, что митохондрии являются первичной внутриклеточной мишенью для наиболее активных агентов. Соединения **35a** и **35g** вызывают глубокую дестабилизацию митохондриальных мембран, сопоставимую по эффекту с классическим протонофорным разобщителем CCCP. Действие линейного аналога **35a** привело к практически полному исчезновению популяции живых клеток (остаток 2.27%) с тотальным преобладанием фракции позднего апоптоза (62.2%) и высоким уровнем митохондриального повреждения (33.3% 7-AAD+/MitoSense-low) уже после 4 часов инкубации, что доказывает запуск классического

митохондриального (внутреннего) пути гибели. Минимизация метиленовой цепи до пяти единиц ($n = 5$) в **35a** критически ускоряет этот процесс. Фенильное производное **35g** индуцирует равное распределение между ранней и поздней стадиями апоптоза (~48% для каждой) при высоком уровне изолированного повреждения митохондрий (45.8%), подтверждая связь его механизма с дестабилизацией митохондриальных мембран.

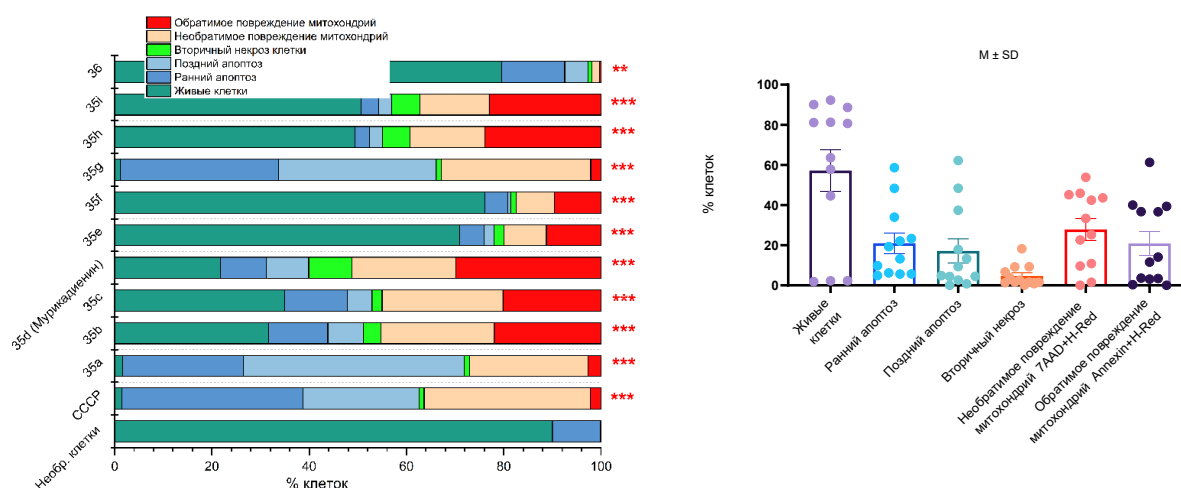


Рисунок 8. Влияние структурных аналогов мурикаденина на жизнеспособность, индукцию апоптоза и функциональное состояние митохондрий клеток линии Jurkat. Слева: процентное распределение популяций клеток Jurkat по различным стадиям программируемой гибели и повреждения митохондрий после инкубации с исследуемыми соединениями (**35a-i**, **36**), природным мурикаденином (**35d**) и референс-контролем (СССР). Статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой необработанных («Необр.») клеток обозначены красными звездочками (** - $p < 0.01$, *** - $p < 0.001$). Справа: обобщенный статистический профиль распределения клеток по стадиям апоптоза и типам митохондриальных нарушений для всей панели исследуемых веществ. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$), где каждая точка на графике соответствует индивидуальному значению для конкретного соединения. Идентификацию специфических субпопуляций на основе многопараметрического цитометрического анализа (окрашивание *Annexin V* / *7-AAD* / *MitoSense Red*) проводили по следующим фенотипам: «Живые клетки» - *Annexin V*–/*7-AAD*–/*MitoSense*^{Redhigh}; «Ранний апоптоз» - *Annexin V*+/*7-AAD*–/*MitoSense*^{Redhigh};

«Поздний апоптоз» - Annexin V+/7-AAD+/MitoSense^{Redhigh}; «Вторичный некроз клетки» - Annexin V-/7-AAD+/MitoSense^{Redhigh}; «Необратимое повреждение митохондрий» - терминальная гибель клеток со сниженным мембранным потенциалом (7-AAD+/MitoSense^{Redlow}); «Обратимое повреждение митохондрий» - клетки на ранних этапах митохондриального пути апоптоза со сниженным мембранным потенциалом (Annexin V+/MitoSense^{Redlow}).

Уникальный профиль митохондриальной дисфункции обнаружен для нативного мурикаденина (**35d**): он вызывает максимальный уровень деполяризации мембран (популяция Annexin V+/MitoSense Red-low достигает аномальных 61.3%) и смещает баланс клеточной гибели в сторону вторичного некроза (18.3%), качественно отличаясь от синтетических аналогов. В то же время длинноцепочечные субстраты **35e** и **35f** остаются практически инертными, сохраняя жизнеспособность клеток на уровне 90% (при ~10% клеток с поврежденными митохондриями, что указывает на возможность разобщения при экспозициях более 4 ч). Увеличение спейсера от 5 до 7 или 9 единиц (**35a** → **35b** → **35c**) радикально ломает цитотоксический профиль, останавливая клетки на стадии раннего апоптоза без перехода в поздние фазы.

Сравнительный анализ распределения фаз клеточного цикла (Рисунок 9) методом окрашивания ДНК пропидием и йодидом показал, что лидер **35a** вызывает масштабную фрагментацию ядерной ДНК, увеличивая суб-G1 популяцию до рекордных 66.9% (почти в 50 раз выше контроля). Напротив, фенильный аналог **35g** демонстрирует выраженный селективный арест клеток в S-фазе (58.1%), аналогично действию классического ингибитора топоизомеразы I камптотецина (CPT), индуцирующего S-арест и суб-G1 фракцию на уровне 18.8%. Нативный мурикаденин (**35d**) сохраняет профиль распределения близким к контролю, вызывая лишь умеренное накопление клеток в S-фазе (51.6% против 33.7% в контроле), что согласуется с его способностью ингибировать топоизомеразы I и IIa. Накопление клеток в фазе G2/M под действием **35h** (11.0%) и **35b** (7.7%) указывает на потенциальный запуск митотической катастрофы. В целом, практически все

исследованные структуры приводили к резкому сжатию пула клеток в фазе G1 (при 57.2% в контроле).

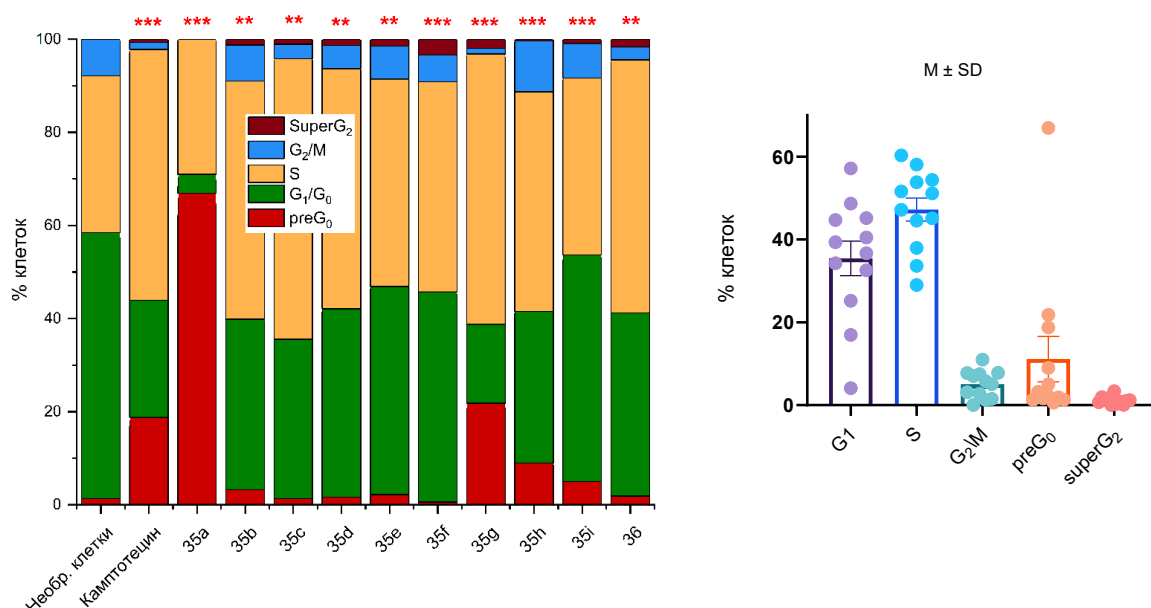


Рисунок 9. Влияние структурных аналогов мурикаденина на распределение по фазам клеточного цикла клеток линии Jurkat. Слева: процентное распределение популяций клеток Jurkat по фазам клеточного цикла (G_1/G_0 , S , G_2/M), а также доля гиподиплоидных клеток (pre- G_0 , суб- G_1 фракция) и полиплоидных клеток (super G_2) после инкубации с исследуемыми соединениями (35a–c, 35e–i, 36), природным мурикаденином (35d) и камптотецином (положительный контроль). Статистически значимые изменения распределения фаз клеточного цикла по сравнению с контрольной группой необработанных клеток обозначены красными звездочками (** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$). Справа: обобщенный статистический профиль распределения клеток по фазам клеточного цикла и аномальным фракциям для всей панели исследуемых веществ. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$), где каждая точка на графике соответствует индивидуальному значению для конкретного соединения.

3.4. Индукция аутофагии и модуляция внутриклеточных сигнальных путей

Поскольку известно, что природные ацетогенины способны вызывать истощение внутриклеточного пула АТФ за счет AMPK-опосредованного подавления каскада mTORC1, мы исследовали способность синтезированной библиотеки индуцировать компенсаторную или цитотоксическую аутофагию

[145,146]. Количественную оценку аутофагического тока проводили по накоплению мембраносвязанной, липидированной фракции белка LC3-II в зрелых автофагосомах после селективной пермеабиллизации цитозольного пула LC3-I (Рисунок 10). Высокий уровень индукции процесса (более 90%) зафиксирован для соединений **35a** (95.87%), **35i** (94.55%) и **35g** (91.5%), что полностью соответствует эффекту специфического ингибитора mTOR рапамицина (96.36%), при этом доля жизнеспособных клеток без аутофагии сжалась до 4–8%. Нативный мурикаденин **35d** также индуцирует выраженную аутофагию (86.98%), тогда как длинноцепочечные структуры **35e, f** оказались наименее активны (52.94% и 32.3% соответственно). В случае наиболее активного аналога **35a** этот процесс протекает одновременно с массивным апоптозом (высокая суб-G1 фракция), выполняя про-летальную (цитотоксическую) функцию при невозможности репарации клеточных структур после ингибирования топоизомераз.

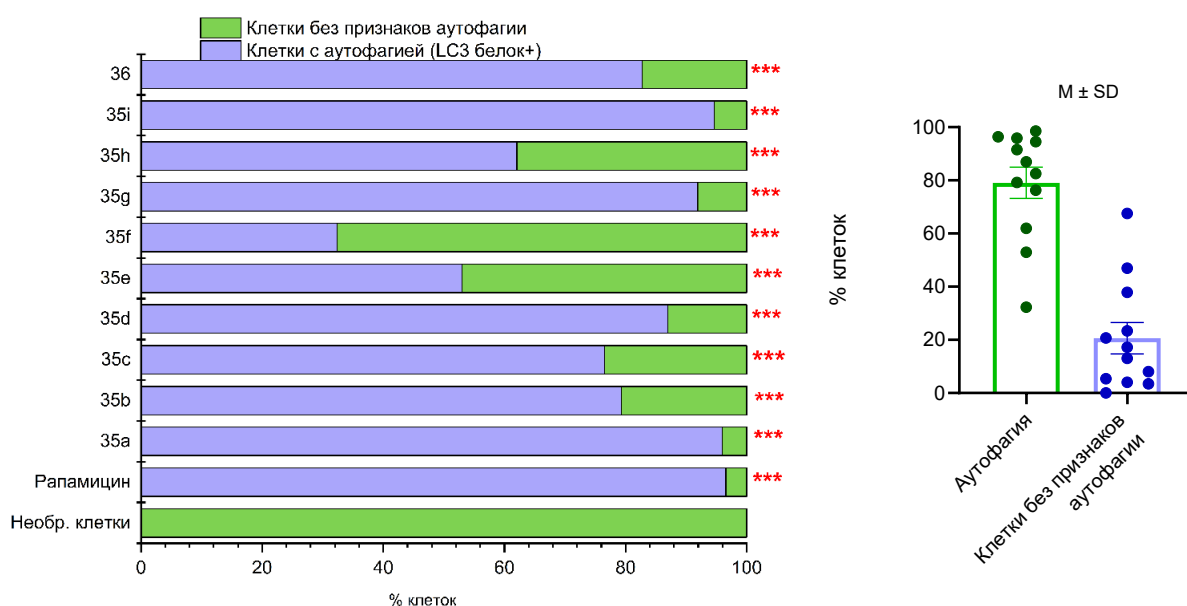


Рисунок 10. Влияние структурных аналогов мурикаденина на индукцию аутофагии в клетках линии Jurkat (по детекции белка LC3). Слева: процентное соотношение фракций клеток Jurkat с признаками аутофагии (LC3-белок⁺, фиолетовый цвет) и без признаков аутофагии (зеленый цвет) после инкубации с исследуемыми соединениями (**35a–c, 35e–i, 36**), природным мурикаденином (**35d**) и рапамицином (положительный контроль индукции аутофагии). Статистически значимые изменения доли клеток с аутофагией по сравнению с контрольной

группой необработанных клеток («Необр. клетки») обозначены красными звездочками (***) – $p < 0,001$). Справа: обобщенный статистический профиль распределения клеток по наличию или отсутствию признаков аутофагии для всей панели исследуемых веществ. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm SD$), где каждая точка на графике соответствует индивидуальному значению для конкретного соединения.

Критический сбой биоэнергетики митохондрий и разрушение протонного градиента подтверждаются также массовым выходом цитохрома с в цитоплазму опухолевых клеток (Рисунок 11) под действием **35h** (87.90%), **35d** (86.82%), **35i** (83.08%) и **35g** (81.16%), сопоставимым по масштабу с действием эталонного индуктора стауроспорина (82.48%). Нативный прототип **35d** оказался эффективнее всех синтетических молекул (за исключением **35h**), при этом лидер **35a** показал чуть меньший уровень выхода цитохрома с (76.77%), что указывает на смещение баланса его летального действия в сторону сопутствующих аутофагических процессов.

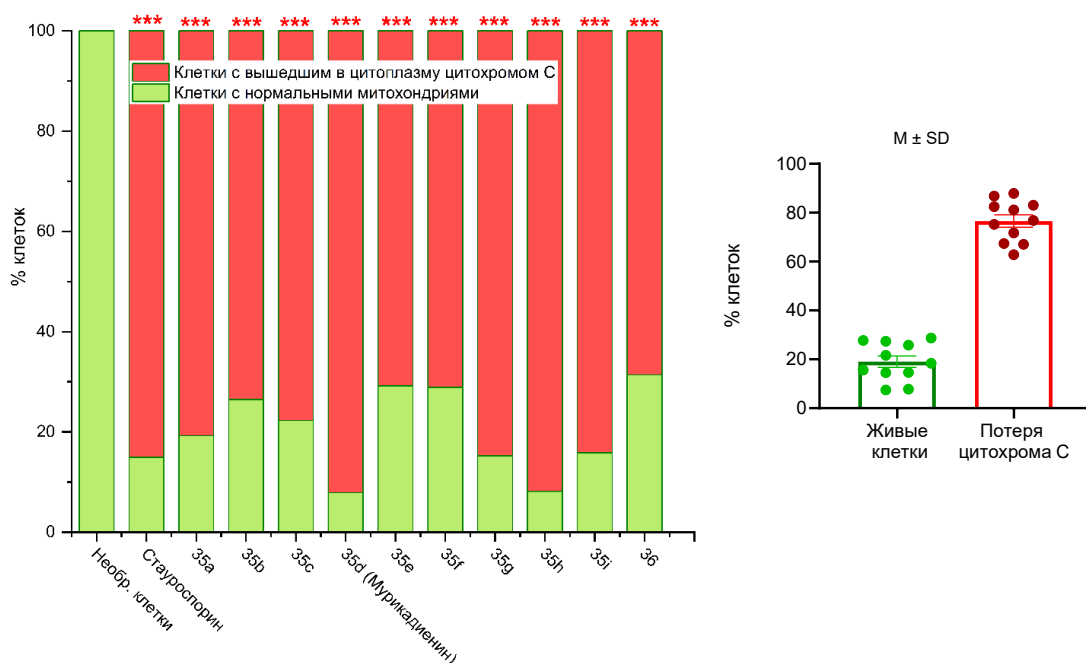


Рисунок 11. Влияние структурных аналогов мурикаденина на выход цитохрома С из митохондрий в цитоплазму клеток линии Jurkat. Слева: процентное соотношение фракций клеток Jurkat с нормальной локализацией цитохрома С в митохондриях (зеленый цвет) и клеток с выходом цитохрома С в цитоплазму (красный цвет) после

инкубации с исследуемыми соединениями (**35a–c**, **35e–i**, **36**), природным мурикадиенином (**35d**) и стауроспорином (положительный контроль индукции митохондриального пути апоптоза). Статистически значимые изменения доли клеток с потерей митохондриального цитохрома C по сравнению с контрольной группой необработанных клеток («Необр. клетки») обозначены красными звездочками ($***-p<0.001$). Справа: обобщенный статистический профиль распределения клеток по сохранности пула митохондриального цитохрома C («Живые клетки») и его транслокации в цитоплазму («Потеря цитохрома C») для всей панели исследуемых веществ. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M\pm SD$), где каждая точка на графике соответствует индивидуальному значению для конкретного соединения.

Для раскрытия тонких механизмов обхода лекарственной устойчивости опухолей в условиях мутационного дефицита p53 методом мультиплексного иммуноанализа Luminex xMAP на системе MAGPIX был изучен профиль экспрессии и фосфорилирования 13 ключевых регуляторных белков сети ответа на повреждения ДНК (DDR) и раннего апоптоза (Рисунок 12). Данный высокотехнологичный метод позволил проводить одновременную прецизионную детекцию до 7 аналитов в минимальном объеме лизата (25 мкл), обеспечивая высокую воспроизводимость цифровых значений Медианной Интенсивности Флуоресценции (MFI) в широком динамическом диапазоне (3–4 порядка) и полностью исключая погрешности стандартного Вестерн-блоттинга.

Из-за мутационной инактивации p53 в клетках Jurkat выживаемость опухолевой популяции при репликативном или генотоксическом стрессе критически зависит от ATR-Chk1-Chk2 сигнальной оси S/G2-чекпоинтов. Ввиду дефицита p53 во всех образцах фиксировалось стабильное падение уровня онкобелка MDM2 на фоне гиперактивации маркера разрывов хроматина γ H2A.X. SAR-анализ показал, что нативный мурикадиенин **35d** провоцирует беспрецедентный сигнал репликативного стресса, вызывая 55-кратное (5500%) увеличение уровня фосфорилирования чекпоинт-киназы Chk2 и 18-кратный (1820%) рост экспрессии белка p21, что многократно превосходит эффекты камптотецина (Chk2 — 344%).

Столь мощный отклик свидетельствует о том, что удлинение спейсера до природного уровня ($n = 11$) повышает аффинность молекулы к топоизомеразам или белкам репликативной вилки.

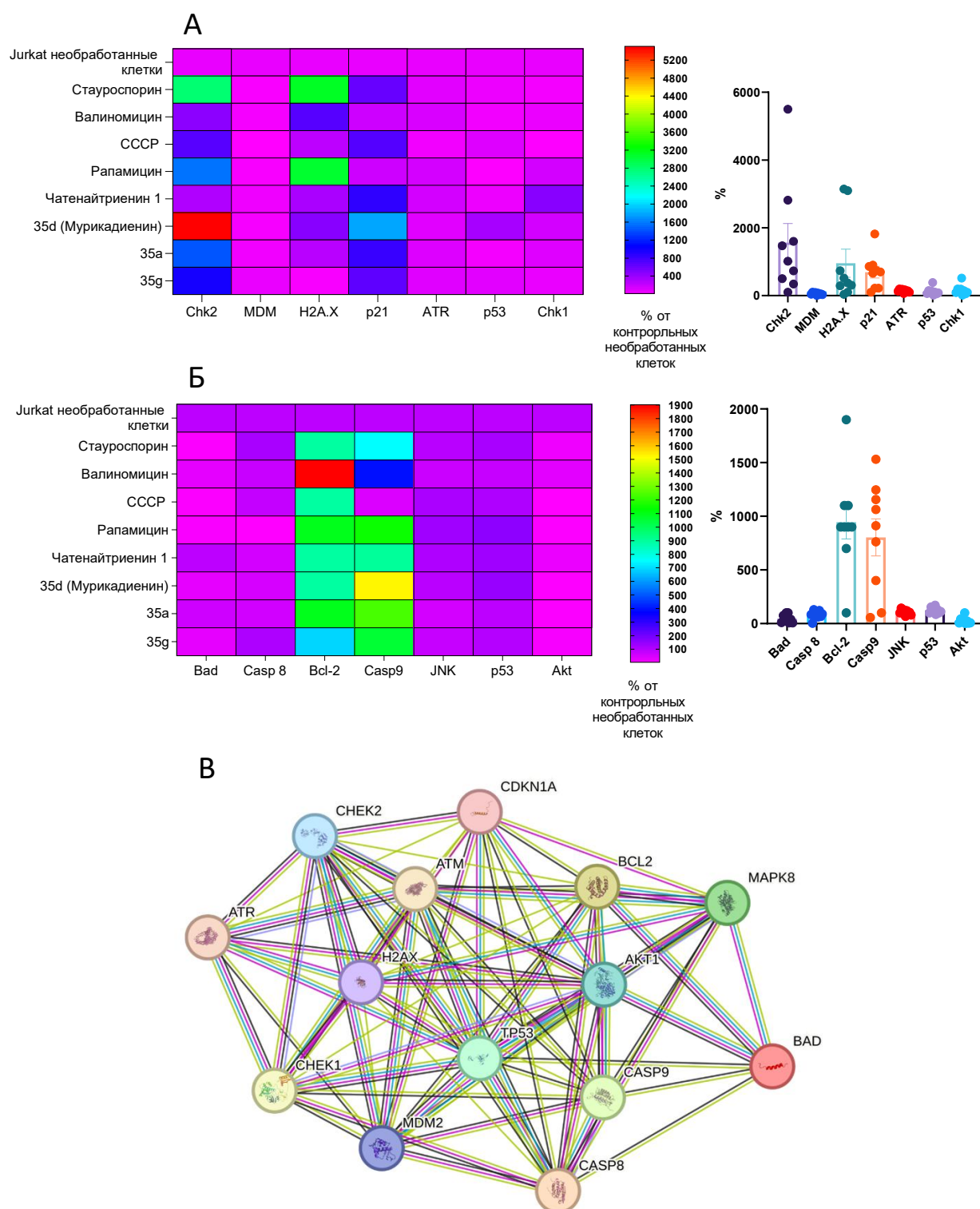


Рисунок 12. Мультипараметрический анализ внутриклеточных сигнальных путей и регуляторных белков в клетках линии Jurkat при воздействии аналогов мурикадиенина. Панель А: сравнительный анализ экспрессии и активации белков

ответа на повреждение ДНК (DDR) и регуляторов клеточного цикла (Chk2, MDM2, H2A.X, p21, ATR, p53, Chk1). Слева представлена тепловая карта относительного уровня белков; интенсивность цвета отражает степень изменения экспрессии (в % от группы контрольных необработанных клеток). Справа показан обобщенный профиль распределения индивидуальных значений экспрессии белков для всей панели исследуемых соединений ($M \pm SD$). Панель Б: сравнительный анализ экспрессии и активации регуляторов апоптоза и ключевых протеинкиназ (Bad, Casp8, Bcl-2, Casp9, JNK, p53, Akt). Слева представлена тепловая карта относительного уровня белков (% от группы контроля). Справа показан обобщенный профиль распределения индивидуальных значений экспрессии мишеней для всей панели веществ ($M \pm SD$). В качестве референс-контролей и индукторов специфического клеточного стресса использовались стауроспорин, валиномицин, CCCP, рапамицин и чатенайтриенин 1. Панель В: граф белок-белковых взаимодействий (STRING-сеть) для исследуемых сигнальных маркеров, демонстрирующий функциональную взаимосвязь и ключевые узлы регуляции (checkpoint-киназы, белки семейства Bcl-2, каспазы и индукторы повреждения ДНК) при программируемой гибели клеток.

Оптимизированный аналог **35a** действует быстрее белков систем репарации. Он вызывает умеренную активацию Chk2 (1471%) и p21 (860%) при низком p53 (52%) на фоне выраженной фрагментации ДНК, приводя к быстрой гибели без затяжного клеточного ареста. Фенильное производное **35g**, напротив, показало минимальный уровень генотоксического маркера γ H2A.X (36%) при стабильной экспрессии MDM2 (94%) и умеренном росте Chk2 (1014%), подтверждая свой статус селективного митохондриального стрессора, не затрагивающего ядерную ДНК (аналогично ионофору валиномицину). Синтетический аналог Чатенайтриенин-1 (Chtr1) занял промежуточное положение, селективно активируя Chk1 (517%) и p21 (900%), что обуславливает длительный S-арест за счет его специфической триеновой системы.

Важнейшим общим свойством всей серии соединений является способность вызывать тотальное подавление антиапоптотического каскада PI3K/Akt. Уровни

протеинкиназы Akt критически снижаются до 5% под действием **35d**, до 8% для **35a** и до 14% для **35g**, что эквивалентно действию рапамицина (6%) и разобщителя СССР (2%). В рамках модели протеин-протеиновых взаимодействий STRING (Рисунок 12В) этот глубокий коллапс Akt-сигналинга одновременно снимает блокировку с аппарата аутофагии (mTORC1-киназы) и освобождает нефосфорилированный проапоптотический белок Bad, запуская масштабную конверсию белка LC3-II.

В результате компенсаторного повышения антиапоптотического белка Bcl-2 (зафиксированный на аномально высоком уровне до 700–1100% во всех образцах как несостоятельная попытка p53-дефицитной клетки предотвратить дефицит энергии и выход цитохрома c из митохондрий в цитоплазму) оказывается абсолютно неэффективным. Клетка необратимо переходит к повышенной экспрессии Caspase-9 (рост до 1531% для **35d** и 1246% для **35a**), что значительно превышает возможности клинических стандартов стауроспорина (рост до 761%) и валиномицина (рост до 401%) и обеспечивает эффективное уничтожение резистентных опухолевых клеток в обход мутантного и неактивного белка p53. Уникальный белковый профиль верифицирован для фенильного аналога **35g** - это единственное соединение, индуцировавшее подъем уровня Caspase-8 выше контроля (122% при падении до 62–70% у **35a**, **35d**), что указывает на подключение внешнего пути апоптоза или стресса эндоплазматического ретикулума на фоне минимального уровня Bcl-2 (700%) в группе.

STRING-анализ и построение физической сети белок-белковых взаимодействий подтвердили высокую степень взаимосвязанности регуляторных систем: узловыми хабами, координирующими выбор между выживанием и гибелью клетки при экспозиции мурикаденинов, выступают киназные центры p53, Akt, JNK (MAPK), ATR, ATM, Chk1 и Chk2 [147–151]. Таким образом, структурная модификация ацетогенинов (минимизация цепи до $n = 5$ или введение фенильного радикала) позволяет гибко переключать клеточный ответ с прямого повреждения ДНК на таргетную дестабилизацию органелл, обеспечивая эффективный инструмент для преодоления химиорезистентности опухолей.

В результате проведенных исследований разработана научно обоснованная универсальная синтетическая платформа, базирующаяся на каталитическом циклометаллировании непредельных соединений (алкенов и 1,2-диенов). На основе реакций Zr-катализируемого циклоалюминирования и итерационного раскрытия лактонных систем предложены оригинальные методы одnoreакторного конструирования сложных оксакарбоциклических спиранов, диспиротетрагидрофуранов и спиро-лактонов, а также осуществлена направленная модификация нативных молекул (склареолида, амбреттолида, ментолактона и аллилхолестана). Использование Ti-катализируемого кросс-цикломагнирования алленов позволило впервые осуществить полный стереоселективный синтез библиотеки структурно оптимизированных аналогов мурикаденина. Комплексное биомедицинское тестирование полученных соединений методами RTCA xCELLigence, многоцветной проточной цитометрии и мультиплексного иммуноанализа Luminex xMAP позволило детально раскрыть молекулярные механизмы их противоопухолевого действия. Наличие объемных гидрофобных спирофрагментов и терминальных бутенолидных циклов позволяет преодолеть резистентность опухолевых клеток. Такие соединения нивелируют дефицит функции белка p53, вызванный мутациями, приводящими к повреждению этого белка. Они также эффективны против множественной лекарственной устойчивости (P-gp-опосредованной резистентности). Этот биологический эффект достигается за счет полного блокирования антиапоптотического каскада PI3K/Akt, запуска репликативного стресса, индукции цитотоксической аутофагии и селективного митохондриального апоптоза при сохранении высокого профиля системной безопасности для здоровых тканей.

ГЛАВА 3. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Спектральные приборы. Спектры ЯМР регистрировали на спектрометрах Bruker AVANCE II 300 и Bruker Fourier 300HD (300.13 МГц для ^1H , 75.4 МГц для ^{13}C) в растворителях CDCl_3 , DMSO-d_6 . Химические сдвиги приведены в м.д. по шкале δ относительно ТМС с использованием пика растворителя в качестве внутреннего стандарта: ^1H (CDCl_3 $\delta = 7.26$ м.д., DMSO-d_6 $\delta = 2.50$ м.д.), ^{13}C (CDCl_3 $\delta = 77.16$ м.д., DMSO-d_6 $\delta = 39.52$ м.д.). Мультиплетность указывалась следующим образом: с (синглет), д (дублет), т (триплет), к (квартет), м (мультиплет), дд (дублет дублетов), дт (дублет триплетов), кд (квартет дублетов). Константы спин-спинового взаимодействия приведены в герцах (Гц). Масс-спектры высокого разрешения (Масс-спектр высокого разрешения) получены с использованием ионизации распылением в электрическом поле (ESI), прибор Bruker MicroTOF. ИК-спектры соединений записаны на приборе «Bruker VERTEX 70V» (таблетки с KBr). Элементный состав (CHN) определяли на CNHS-анализаторе «LECO TruSpec Micro CHNS» («LECO», США).

Хроматографические методы. ТСХ-анализ проводили с использованием хроматографических пластинок Sorbfil. Для хроматографии применяли силикагель (0.060–0.200 мм, 60 Å, CAS 7631-86-9, Acros).

Используемые реагенты. Коммерчески доступные реагенты и растворители применялись без дополнительной очистки. Растворители сушили и использовали свежеперегнанными. Эфирные растворители выдерживали над КОН, перегоняли и кипятили над натриевой стружкой, перегоняли в токе аргона. Ароматические растворители перед применением перегоняли над натриевой стружкой. Галогенсодержащие соединения сушили с помощью P_2O_5 . Реакции с металлоорганическими соединениями проводили в токе сухого аргона. чистотой не менее 99%.

Экспериментальная часть к разделу 1.1

Описание эксперимента к таблице 1

В предварительно высушенную колбу, в атмосфере Ar, при 0 °С внесли соответствующий алкен (1 ммоль), Cp_2ZrCl_2 (15 мг, 0.05 ммоль), и AlEt_3 (205 мкл, 1.50 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течении 6 часов. Затем добавили 5 мл растворителя и полученный раствор охладили до -5 – -10 °С и прикапали соответствующий лактон (1.2 ммоль), полученную смесь перемешивали 8 часов при комнатной температуре. Затем смесь разбавили Et_2O , охладили до 0 °С и медленно гасили 5% водным раствором HCl. Водный слой экстрагировали Et_2O (2×5 мл). Объединенные органические фазы промыли водой, насыщенным раствором NaCl, сушили над MgSO_4 . Растворитель упаривали и остаток хроматографировали на силикагеле.

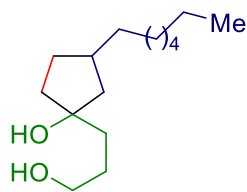
Синтез исходных олефинов

Алкены **5d**, **5f**, **5g**, **8b**, **8c** и **8d** были синтезированы в соответствии с процедурами, описанными в [19], [152–155]

Основная методика синтеза 1-(ω-гидроксиалкил)циклопентанолов (7a-j, 10a-e, 12a-m).

В предварительно высушенную колбу, в атмосфере Ar, при 0 °С внесли соответствующий алкен (1 ммоль), Cp_2ZrCl_2 (15 мг, 0.05 ммоль), и AlEt_3 (205 мкл, 1.50 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течении 6 часов. Затем добавили 5 мл гексана и полученный раствор охладили до -5 – -10 °С и прикапали соответствующий лактон (1.2 ммоль), полученную смесь перемешивали 8 часов при комнатной температуре. Затем смесь разбавили Et_2O , охладили до 0 °С и медленно гасили 5% водным раствором HCl. Водный слой экстрагировали Et_2O (2×5 мл). Объединенные органические фазы промыли водой, насыщенным раствором NaCl, сушили над MgSO_4 . Растворитель упаривали и остаток хроматографировали на силикагеле **7a-j**, **10a-e**, **12a-m**.

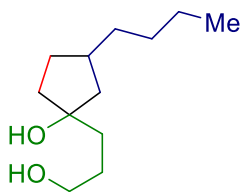
3-н-Гептил-1-(3-гидроксипропил)циклопентан-1-ол (*Z-/E-*, 1:2) (4)



$R_f = 0.26$ (ПЭ:ЭА = 1:1). Бесцветное масло (220 мг, 91%). ^1H ЯМР (600 МГц; CDCl_3) δ 3.64 (т, $J = 5.4$ Гц, 2H), 3.17 (с, 2H), 2.20 – 1.45 (м, 9H), 1.32 – 1.19 (м, 12H), 0.86 (т, $J = 6.6$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (150 МГц, CDCl_3) 82.8, 81.1, 63.1 (63.1), 47.0, 46.7, 39.3, 39.2, 40.1, 39.2, 39.0, 38.0, 36.9, 36.3, 31.9, 31.3, 30.7, 29.8, 29.7, 29.3, 28.6, 28.5, 28.0, 27.7, 22.6, 14.1.

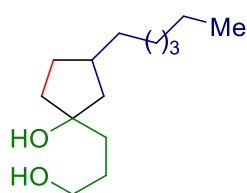
Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{NaO}_2$: 265.2219; найдено 265.2220. Вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{O}_2$: C, 74.32; H, 12.47%. Найдено: C, 74.31; H, 12.45%.

3-Бутил-1-(3-гидроксипропил)циклопентан-1-ол (*Z-/E-*, 1:2) (7a)



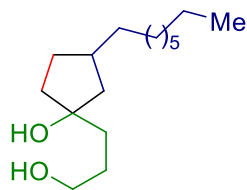
$R_f = 0.23$ (ПЭ:ЭА = 1:1). Бесцветное масло (176 мг, 88%). ^1H ЯМР (300 МГц; CDCl_3) δ 3.64 (т, $J = 5.3$ Гц, 2H), 2.99 (с, 2H), 2.20 – 1.60 (м, 9H), 1.34 – 1.05 (м, 8H), 0.86 (т, $J = 6.5$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 82.3, 81.9, 63.3, 47.2, 46.9, 40.3, 39.4, 39.3, 39.1, 38.14, 36.7, 36.2, 31.5, 30.94, 30.91, 30.88, 28.2, 27.9, 23.01, 22.97, 14.2. **Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z :** $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{NaO}_2$: 223.1722; найдено 223.1726. Вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{O}_2$: C, 71.75; H, 12.08%. Найдено: C, 71.78; H, 12.11%.

3-н-Гексил-1-(3-гидроксипропил)циклопентан-1-ол (*Z-/E-*, 1:2) (7b)



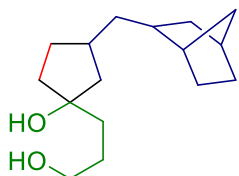
$R_f = 0.24$ (ПЭ:ЭА = 1:1). Бесцветное масло (205 мг, 90%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 3.80 (с, 2H, $-\text{CH}_2-\text{OH}$), 3.61 (т, 2H, $-\text{CH}_2-\text{OH}$, $J = 6.0$ Гц), 1.60-2.19 (м, 5H, CH, CH_2 (цикл)), 1.15-1.52 (м, 16H, CH_2), 0.87 (т, 3H, CH_3 , $J = 6.0$ Гц). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 82.1, 81.6, 62.9, 62.8, 47.0, 46.6, 40.1, 38.0, 39.2, 39.1, 36.9, 36.4, 31.3, 30.8, 31.9, 29.6, 29.5, 28.6, 28.5, 27.9, 27.7, 22.7, 14.1. **Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z :** $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{NaO}_2$: 251.1987 найдено 251.1990. Вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{O}_2$: C, 73.63; H, 12.35%. Найдено: C, 73.61; H, 12.33%.

3-н-Октил-1-(3-гидроксипропил)циклопентан-1-ол (*Z-/E-*, 1:2) (7с)



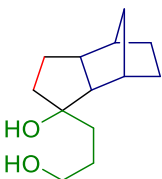
$R_f = 0.27$ (ПЭ:ЭА = 1:1). Бесцветное масло (228 мг, 89%). ^1H ЯМР (300 МГц; CDCl_3) δ 3.64 (т, $J = 5.3$ Гц, 2H), 3.04 (с, 2H), 2.20 – 1.44 (м, 9H), 1.31 – 1.04 (м, 14H), 0.87 (т, $J = 6.6$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) 82.2, 81.7, 63.2, 63.1, 47.1, 46.8, 40.2, 39.4, 39.3, 39.2, 39.1, 38.1, 36.9, 36.4, 31.9, 31.4, 30.8, 30.0, 29.9, 29.7, 29.4, 28.7, 28.6, 28.1, 27.8, 22.7, 14.2. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{NaO}_2$: 279.2373; найдено 279.2372. Вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{O}_2$: C, 74.94; H, 12.58%. Найдено: C, 74.92; H, 12.57%.

3-(((1S,4R)-бицикло[2.2.1]гептан-2-ил)метил)-1-(3-гидроксипропил)циклопентан-1-ол (*Z-/E-*, 1:2) (7d)

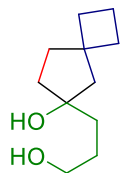


$R_f = 0.21$ (ПЭ:ЭА = 1:1). Бесцветное масло (161 мг, 64%). ^1H ЯМР (300 МГц; CDCl_3) δ 3.82 – 3.74 (м, 2H), 3.56 – 3.34 (м, 2H), 2.29 – 1.57 (м, 14H), 1.44 (дтд, $J = 33.8, 13.8, 12.9, 9.0$ Гц, 3H), 1.29 – 1.06 (м, 3H), 0.92 (дд, $J = 6.7, 1.4$ Гц, 4H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 91.1, 90.7, 77.4, 68.73, 68.70, 68.66, 66.8, 66.7, 46.0, 45.8, 45.3, 45.1, 40.2, 40.1, 38.2, 38.0, 37.4, 36.6, 36.1, 34.8, 34.7, 32.00, 31.96, 26.03, 26.01, 25.9, 17.0, 16.90, 16.88. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{NaO}_2$: 275.2051; найдено 275.2048. Вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_2$: C, 76.14; H, 11.18%. Найдено: C, 76.17; H, 11.21%.

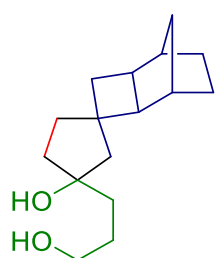
1-(3-Гидроксипропил)октагидро-1H-4,7-метаноинден-1-ол (*Z-/E-*, 1:3) (7е)



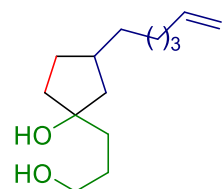
$R_f = 0.28$ (ПЭ:ЭА = 10:1). Желтоватое масло (176 мг, 84%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 3.66 (т, $J = 5.9$ Гц, 2H), 2.03 – 1.82 (м, 3H), 1.79 – 1.67 (м, 3H), 1.67 – 1.21 (м, 12H), 1.07 – 0.94 (м, 3H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 82.8, 63.5, 56.7, 50.0, 41.0, 40.5, 39.3, 37.0, 34.5, 29.5, 29.3, 28.7, 28.1. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{NaO}_2$: 233.1591; найдено 233.1588. Вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{O}_2$: C, 74.24; H, 10.54%. Найдено: C, 74.20; H, 10.52%.

6-(3-Гидроксипропил)спиро[3.4]октан-6-ол (7f)

$R_f = 0.20$ (ПЭ:ЭА = 1:1). Бесцветное масло (173 мг, 94%). ^1H ЯМР (300 МГц; CDCl_3) δ 3.65 (т, $J = 5.5$ Гц, 2H), 2.87 (с, 2H), 2.10 – 1.74 (м, 9H), 1.75 – 1.58 (м, 7H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 82.4, 63.3, 54.1, 46.1, 39.7, 39.6, 38.6, 35.16, 35.11, 28.0, 16.7. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{NaO}_2$: 207.1434; найдено 207.1434. Вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_2$: C, 71.70; H, 10.94%. Найдено: C, 71.65; H, 10.97%.

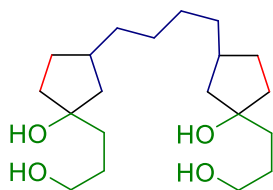
3-(3-Гидроксипропил)спиро[циклопентан-1,3-трицикло[4.2.1.0^{2,5}нонан]-3-ол] (Z/E-, 1:1) (7g)

$R_f = 0.27$ (ПЭ:ЭА = 1:1). Белый порошок (230 мг, 92%). ^1H ЯМР (300 МГц; CDCl_3) δ 3.56 (с, 2H), 3.26 (т, $J = 5.8$ Гц, 2H), 1.89 – 1.78 (м, 1H), 1.73 – 1.67 (м, 1H), 1.65 – 1.43 (м, 6H), 1.38 – 1.30 (м, 3H), 1.30 – 1.17 (м, 5H), 1.16 – 1.07 (м, 2H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 80.6, 62.0, 51.9, 46.6, 44.2, 42.0, 39.1, 38.03, 37.99, 36.5, 36.4, 36.2, 32.6, 27.48, 27.40. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{NaO}_2$: 273.1904; найдено 273.1900. Вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{O}_2$: C, 76.75; H, 10.47%. Найдено: C, 76.77; H, 10.49%.

3-(Гекс-5-ен-1-ил)-1-(3-гидроксипропил)циклопентан-1-ол (Z/E-, 1:2) (7h)

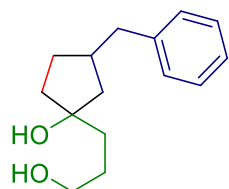
$R_f = 0.20$ (ПЭ:ЭА = 1:1). Бесцветное масло (154 мг, 68%). ^1H ЯМР (300 МГц; CDCl_3) δ 5.03 – 4.87 (м, 1H), 3.64 (т, $J = 5.2$ Гц, 2H), 3.00 (с, 2H), 2.20 – 1.56 (м, 11H), 1.55 – 0.92 (м, 12H), 0.84 (т, $J = 7.3$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 139.2, 114.3, 82.3, 81.9, 63.3, 47.2, 46.8, 40.3, 39.4, 39.3, 39.1, 38.2, 38.1, 36.9, 36.8, 36.6, 36.3, 34.5, 33.9, 31.4, 31.0, 30.9, 29.6, 29.23, 29.19, 29.1, 29.0, 28.2, 28.1, 27.9, 27.5, 19.3, 11.5. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{NaO}_2$: 249.1813; найдено 249.1817. Вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}_2$: C, 74.29; H, 11.58%. Найдено: C, 74.34; H, 11.62%.

3,3'-(Бутан-1,4-диил)бис((3-гидроксипропил)циклопентан-1-ол (*Z*-/*E*-, 1:1) (7i)



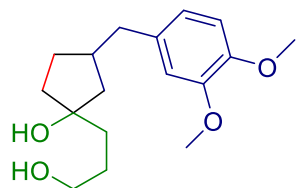
$R_f = 0.14$ (ПЭ:ЭА = 1:1). Бесцветное масло (147 мг, 43%). ^1H ЯМР (300 МГц; CDCl_3) δ 3.82 – 3.73 (м, 1H), 3.67 (к, $J = 5.6$ Гц, 2H), 2.61 (с, 3H), 2.23 – 1.60 (м, 16H), 1.57 – 1.06 (м, 14H), 0.94 (т, $J = 7.5$ Гц, 1H), 0.86 (т, $J = 7.4$ Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 82.5, 82.1, 66.8, 66.7, 63.5, 47.3, 46.9, 45.4, 45.3, 40.4, 39.5, 39.3, 39.2, 38.8, 38.2, 38.0, 37.5, 37.1, 36.7, 36.7, 36.6, 36.54, 36.47, 31.5, 31.4, 30.9, 28.9, 28.82, 28.77, 28.75, 28.3, 28.0, 26.0, 25.9. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{38}\text{NaO}_2$: 365.2716; найдено 365.2720. Вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{38}\text{O}_2$: С, 70.13; Н, 11.18%. Найдено: С, 70.16; Н, 11.21%.

3-Бензил-1-(3-гидроксипропил)циклопентан-1-ол (*Z*-/*E*-, 1:1) (10a)



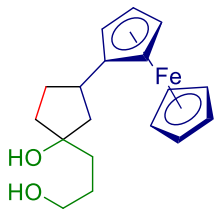
$R_f = 0.15$ (ПЭ:ЭА = 1:1). Желтоватое масло (98 мг, 42%). ^1H ЯМР (300 МГц; CDCl_3) δ 7.33 – 7.11 (м, 5H), 3.69 – 3.58 (м, 2H), 2.85 (с, 2H), 2.76 – 2.61 (м, 2H), 2.26 – 2.12 (м, 1H), 2.01 – 1.19 (м, 10H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 141.9, 141.8, 129.2, 128.87, 128.85, 128.3, 125.8, 82.1, 81.8, 63.2, 46.9, 46.3, 42.8, 42.3, 40.9, 40.3, 39.9, 39.38, 39.34, 31.3, 30.7, 28.1, 27.8. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{NaO}_2$: 257.1591; найдено 257.1589. Вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_2$: С, 76.88; Н, 9.46%. Найдено: С, 76.85; Н, 9.44%.

3-(3,4-Диметоксибензил)-1-(3-гидроксипропил)циклопентан-1-ол (*Z*-/*E*-, 1:1) (10b)



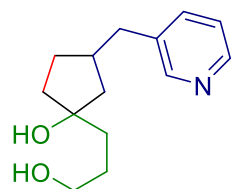
$R_f = 0.22$ (ПЭ:ЭА = 1:1). Желтоватое масло (256 мг, 87%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 6.85 – 6.74 (м, 1H), 6.74 – 6.64 (м, 2H), 3.86 (с, 3H), 3.85 (с, 3H), 3.74 – 3.58 (м, 2H), 2.68 – 2.53 (м, 4H), 2.00 – 1.65 (м, 9H), 1.33 – 1.17 (м, 2H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 121.4, 120.6, 112.17, 112.09, 111.2, 82.4, 82.1, 63.3, 55.95, 55.87, 46.8, 46.2, 42.4, 41.8, 41.0, 40.2, 40.0, 39.3, 31.2, 30.5, 28.0. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{NaO}_4$: 317.1802; найдено 317.1804. Вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{O}_4$: С, 69.36; Н, 8.90%. Найдено: С, 69.27; Н, 8.86%.

[1-(3-Гидроксипропил)циклопентан-1-ол] ферроцен (10с)



$R_f = 0.19$ (ПЭ:ЭА = 1:1). Желтоватое масло (160 мг, 49%). ^1H ЯМР (300 МГц; CDCl_3) 4.26 – 4.05 (м, 9H), 3.79 – 3.69 (м, 2H), 3.26 – 3.09 (м, 1H), 2.57 (с, 4H), 2.31 – 2.14 (м, 1H), 2.11 – 1.99 (м, 1H), 1.96 – 1.70 (м, 4H), 1.69 – 1.49 (м, 1H), 1.28 (с, 1H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) 94.0, 82.5, 77.5, 77.1, 76.7, 68.7, 67.4, 67.0, 66.7, 63.4, 48.5, 39.7, 39.2, 37.4, 32.1, 28.1. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{FeO}_2$: 329.1203; найдено 329.1197. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{NaFeNaO}_2$: 352.1023; найдено 352.1027. Вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{FeO}_2$: C, 65.87; H, 7.37%. Найдено: C, 65.96; H, 7.35%.

1-(3-Гидроксипропил)-3-(пиридин-3-илметил)циклопентан-1-ол (10е)



$R_f = 0.17$ (ПЭ:ЭА = 1:1). Желтоватое масло (1 мг, 6%). ^1H ЯМР (300 МГц; CDCl_3) δ 8.35 (м, 2H), 7.47 – 7.36 (м, 1H), 7.18 – 7.09 (м, 2H), 3.79 – 3.69 (м, 2H), 2.60 – 2.22 (м, 2H), 1.91 – 1.47 (м, 6H), 1.36 – 1.05 (м, 6H). Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NNaO}_2$: 258.1568; найдено 258.1572. Вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_2$: C, 71.46; H, 9.00%, N, 5.95%. Найдено: C, 71.53; H, 9.04%, N, 5.97%.

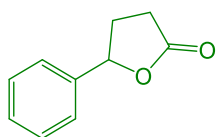
Синтез исходных лактонов

Исходные лактоны **11с**, **11d** и **20а** были получены в соответствии с процедурой, описанной в [156]

Синтез 5-фенилдигидрофуран-2(3H)она (11f).

Шаг 1. Янтарный ангидрид (10 ммоль, 1.00 г) и бензол (15 ммоль, 1.33 мл) растворили в 20 мл CH_2Cl_2 , затем смесь охладил до 0 °С и AlCl_3 (23 ммоль, 3.06 г) добавляли маленькими порциями. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течении 24 часов. После чего смесь охладил до 0 °С и добавляли 6М раствор HCl до полного растворения осадка. Водную фазу экстрагировали CH_2Cl_2 (3×20 мл), объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4 . Отфильтровывали и растворитель упаривали при пониженном давлении. Полученный продукт 4-Оксо-4-фенилбутановая кислота использовался на следующем шаге без дополнительной очистки. Желтый порошок (1.71 г, 96%).

Шаг 2. 4-Оксо-4-фенилбутановая кислоту (9 ммоль, 1.60 г) растворили в 20 мл THF, после к смеси добавили NaBH_4 (3.38 ммоль, 128 мг) и кипятили в течении двух часов. Затем смесь охладили до 0 °C и разбавили водой, водный слой экстрагировали Et_2O (3×15 мл). Объединенные органический фазы промыли водой, насыщенным раствором NaCl , сушили над MgSO_4 . Растворитель упаривали и остаток хроматографировали на силикагеле (ПЭ/ЭА, 8:1).



5-Фенилдигидрофуран-2(3H)он (11f)

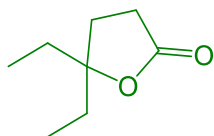
$R_f = 0.32$ (ПЭ:ЭА = 5:1). Бесцветная жидкость (539 мг, 36%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 7.48 – 7.29 (м, 5H), 5.52 (т, $J = 7.5, 6.7$ Гц, 1H), 2.78 – 2.55 (м, 2H), 2.31 – 2.11 (м, 1H).

Синтез 5,5-диэтилдигидрофуран-2(3H)она (11g) и 6,6-диэтилтетрагидро-2H-пиран-2-она (11h).

Шаг 1. В токе аргона при 0 °C эфирный раствор этилмагнийбромида (20 мл, 1M) прикапывали к раствору лактона (8 ммоль) в сухом THF. Полученную смесь кипятили в течении 10 часов, после чего гидролизовали водным раствором NH_4Cl . Водный слой экстрагировали EtOAc (3×20 мл). Объединенные органические фазы промыли насыщенным раствором NaCl , сушили над MgSO_4 . Растворитель упаривали при пониженном давлении. Полученный сырой 4-Этилгексан-1,4-диол использовался на следующем шаге без дополнительной очистки.

Шаг 2. К перемешивающемуся раствору диола в 40 мл ацетона при 0 °C прикапывали реагент Джонса (12.8 мл, 2.5 M). После добавления, полученную смесь перемешивали в течении трех часов, затем смесь гасили изопропанолом. Реакционную смесь отфильтровали разбавляли водой и экстрагировали Et_2O (3×15 мл). Объединенные органические фазы промыли водой, насыщенным раствором NaCl , сушили над MgSO_4 . Растворитель упаривали и остаток хроматографировали на силикагеле (ПЭ/ЭА, 10:1).

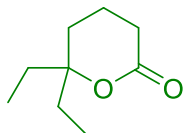
5,5-Диэтилдигидрофуран-2(3H)он (11g)



$R_f = 0.39$ (ПЭ:ЭА = 10:1). Желтоватая жидкость (392 мг, 35%).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 2.58 (т, $J = 8.5$ Гц, 2H), 2.01 (т, $J = 8.5$ Гц, 2H), 1.70 (кд, $J = 7.6, 1.9$ Гц, 4H), 0.93 (т, $J = 7.5$ Гц, 6H).

6,6-Диэтилтетрагидро-2H-пиран-2-он (11h)



$R_f = 0.29$ (ПЭ:ЭА = 10:1). Желтоватая жидкость (296 мг, 19%).

^1H ЯМР (300 МГц; CDCl_3) δ 2.47 (т, $J = 6.8$ Гц, 2H), 1.91 – 1.79 (м, 2H), 1.76 – 1.55 (м, 6H), 0.91 (т, $J = 7.5$ Гц, 6H).

Синтез дигидрофуран-2(3H)-онов (11i, 11j, 11k).

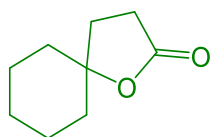
Шаг 1. В предварительно о высушенную колбу, в атмосфере Ar внесли раствор аллилмагниброма (15 мл, 1М), после чего колбы было охлаждена до 0 °С и прикапали раствор циклического кетона (10 ммоль) в 10 мл сухого ТГФ. После добавления смесь перемешивали при комнатной температуре, до полной конверсии исходного диола. После завершения реакции, смесь гидролизовали насыщенным раствором NH_4Cl . Полученную смесь разбавили водой и экстрагировали Et_2O (3×15 мл). Объединенные органические слои промыли насыщенным раствором NaCl , сушили над MgSO_4 . Растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой гомоаллиловый спирт использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

Шаг 2. К перемешивающемуся раствору гомоаллилового спирта в 20 мл сухого ТГФ, при 0 °С, в атмосфере Ar прикапали раствор BN_3 (20 мл, 1М ТФГ), реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течении 12 часов. Затем прикапали водный раствор NaOH (40 мл, 3М) и водный раствор H_2O_2 (40 мл, 30%), полученную смесь дополнительно перемешивали 8 часов. Водный слой экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои промыли насыщенным раствором NaCl , сушили над MgSO_4 . Растворитель удаляли при пониженном давлении. Сырой диол использовали на следующем этапе без дополнительной очистки.

Шаг 3. К перемешивающемуся раствору диола в 50 мл ацетона при 0 °С прикапывали реагент Джонса (16 мл, 2.5 М). После добавления, полученную смесь

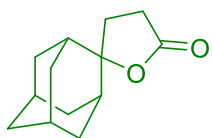
перемешивали в течении трех часов, затем смесь гасили изопропанолом. Реакционную смесь отфильтровали разбавляли водой и экстрагировали Et₂O (3×15 мл). Объединенные органические фазы промыли водой, насыщенным раствором NaCl, сушили над MgSO₄. Растворитель упаривали и остаток хроматографировали на силикагеле (ПЭ/ЭА, 10:1).

1-Оксаспиро[4.5]декан-2-он (11i)



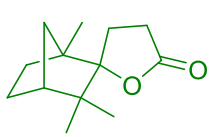
$R_f = 0.32$ (ПЭ:ЭА = 10:1). Бесцветная жидкость (832 мг, 54%). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 2.58 (т, $J = 8.3$ Гц, 2H), 2.00 (т, $J = 8.3$ Гц, 2H), 1.88 – 1.64 (м, 4H), 1.63 – 1.45 (м, 6H).

Дигидро-5'Н-спиро[адамантан-2,2'фуран]-5'-он (11j)



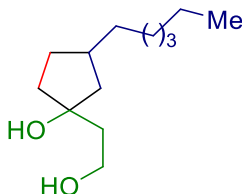
$R_f = 0.25$ (ПЭ:ЭА = 10:1). Белый порошок (989 мг, 48%). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 2.57 (т, $J = 8.3$ Гц, 2H), 2.26 – 2.07 (м, 4H), 1.91 – 1.69 (м, 10H), 1.68 – 1.53 (м, 2H).

(1S, 2S, 4R)-1,3,3-Триметилдигидро-5'Н-спиро[бицикло[2.2.1]гептан-2,2'-фуран]-5'-он (11k)



$R_f = 0.48$ (ПЭ:ЭА = 5:1). Белый порошок (894 мг, 43%). ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 2.60 – 2.35 (м, 2H), 2.32 – 2.19 (м, 1H), 2.09 – 1.98 (м, 2H), 1.84 – 1.54 (м, 4H), 1.54 – 1.40 (м, 1H), 1.21 – 1.12 (м, 2H), 1.06 (с, 3H), 1.03 (с, 3H), 0.98 (м, 3H). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ 177.2, 95.9, 52.5, 49.2, 44.0, 41.1, 29.9, 27.8, 26.8, 25.5, 22.8, 17.6. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[M+Na]^+$ вычислено для C₁₃H₂₀NaO₂: 231.1361; найдено 231.1363. Вычислено для C₁₃H₂₀O₂: C, 74.96; H, 9.68%. Найдено: C, 74.91%; H, 9.64%.

3-н-Гексил-1-(2-гидроксиэтил)циклопентан-1-ол (Z-/E-, 1:2) (12a)

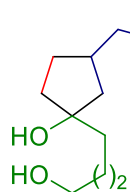


$R_f = 0.22$ (ПЭ:ЭА = 1:1). Бесцветное масло (79 мг, 37%). ¹H ЯМР (300 МГц; CDCl₃) δ 3.86 (т, $J = 5.8, 4.6$ Гц, 3H), 2.21 – 1.46 (м, 6H), 1.39 – 1.06 (м, 11H), 0.85 (т, $J = 6.4$ Гц, 3H). ¹³C ЯМР (75 МГц, CDCl₃) δ 83.5, 83.1, 61.1, 61.0, 47.1, 46.8, 42.23, 42.11, 39.53, 39.43,

38.9, 37.9, 37.0, 36.5, 33.0, 31.9, 30.6, 29.63, 29.58, 28.63, 28.59, 22.8, 14.2. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[M+Na]^+$ вычислено для C₁₃H₂₆NaO₂:

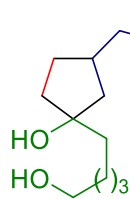
237.1830; найдено 237.1835. Вычислено для $C_{13}H_{26}O_2$: C, 72.85; H, 12.23%. Найдено: C, 72.78; H, 12.21%.

3-н-Гексил-1-(4-гидроксибутил)циклопентан-1-ол (*Z/E*-, 1:3) (12c)



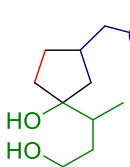
$R_f = 0.26$ (ПЭ:ЭА = 1:1). Бесцветное масло (208 мг, 86%). 1H ЯМР (300 МГц; $CDCl_3$) δ 3.64 (т, $J = 6.0$ Гц, 2H), 2.21 – 1.50 (м, 9H), 1.29 – 1.03 (м, 15H), 0.86 (т, $J = 6.4$ Гц, 4H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ 82.8, 82.3, 62.7, 47.1, 46.7, 41.74, 41.67, 39.25, 39.22, 38.1, 37.1, 36.5, 33.14, 32.03, 31.5, 30.9, 29.81, 29.79, 29.66, 29.63, 28.69, 28.64, 22.8, 20.9, 20.7, 14.2. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[M+Na]^+$ вычислено для $C_{15}H_{30}NaO_2$: 265.2143; найдено 265.2144. Вычислено для $C_{15}H_{30}O_2$: C, 74.32; H, 12.47%. Найдено: C, 74.27; H, 12.45%.

3-н-Гексил-1-(5-гидроксипентил)циклопентан-1-ол (*Z/E*-, 1:6) (12d)

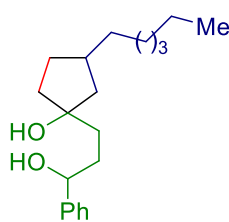


$R_f = 0.27$ (ПЭ:ЭА = 1:1). Бесцветное масло (215 мг, 84%). 1H ЯМР (300 МГц; $CDCl_3$) δ 3.66 (т, $J = 6.5$ Гц, 2H), 2.15 (д, $J = 9.5$ Гц, 1H), 2.01 (с, 3H), 2.00 – 1.86 (м, 1H), 1.86 – 1.74 (м, 1H), 1.74 – 1.64 (м, 1H), 1.63 – 1.50 (м, 4H), 1.48 – 1.28 (м, 7H), 1.28 – 1.25 (м, 8H), 1.22 – 1.05 (м, 1H), 0.89 (т, $J = 6.5$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ 82.8, 82.3, 63.0, 47.1, 46.7, 42.18, 42.08, 40.4, 39.3, 38.1, 37.2, 36.5, 32.8, 32.0, 31.5, 30.9, 29.7, 28.68, 28.63, 26.4, 24.5, 24.3, 22.8, 14.2. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[M+Na]^+$ вычислено для $C_{16}H_{32}NaO_2$: 279.2300; найдено 279.2303. Вычислено для $C_{16}H_{32}O_2$: C, 74.94; H, 12.58%. Найдено: C, 74.92; H, 12.57%.

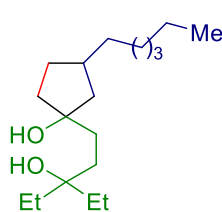
3-н-Гексил-1-(4-гидроксибутан-2-ил)циклопентан-1-ол (*Z/E*-, 1:5) (12e)



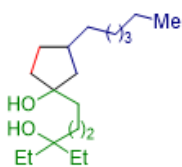
$R_f = 0.25$ (ПЭ:ЭА = 1:1). Бесцветное масло (206 мг, 85%). 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 3.75 (ddt, $J = 44.9, 10.7, 6.3$ Гц, 2H), 2.92 (с, 2H), 2.29 – 1.57 (м, 8H), 1.55 – 1.09 (м, 12H), 1.03 (дд, $J = 6.5, 2.5$ Гц, 3H), 0.94 (т, $J = 6.4$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ 85.1, 84.8, 60.3, 60.2, 46.2, 45.4, 40.2, 40.1, 38.3, 38.0, 37.6, 36.4, 35.10, 35.02, 31.9, 30.8, 30.7, 29.6, 28.6, 22.7, 14.8, 14.14 14.13. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[M+Na]^+$ вычислено для $C_{15}H_{30}NaO_2$: 265.2143; найдено 265.2148. Вычислено для $C_{15}H_{30}O_2$: C, 74.32; H, 12.48%. Найдено: C, 74.37; H, 12.46%.

3-н-Гексил-1-(3-гидрокси-3-фенилпропил)циклопентан-1-ол (*Z/E*-, 1:2) (12f)

$R_f = 0.52$ (ПЭ:ЭА = 1:1). Желтоватый порошок (264 мг, 87%). ^1H ЯМР (300 МГц; CDCl_3) δ 7.37 – 7.27 (м, 5H), 4.73 – 4.64 (м, 1H), 2.44 (с, 2H), 2.20 – 1.51 (м, 9H), 1.38 – 1.02 (м, 12H), 0.88 (т, $J = 6.6$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 144.9, 128.5, 127.5, 125.9, 82.39, 82.37, 74.92, 74.84, 74.81, 47.4, 47.0, 46.5, 40.6, 40.2, 39.6, 39.13, 39.04, 38.5, 38.3, 38.10, 38.05, 37.06, 37.00, 36.42, 36.40, 34.69, 34.63, 34.4, 32.0, 31.42, 31.37, 30.83, 30.75, 29.60, 29.56, 28.62, 28.57, 22.8, 14.2. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{NaO}_2$: 327.2300; найдено 327.2305. Вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{O}_2$: С, 78.90; Н, 10.59%. Найдено: С, 78.98; Н, 10.59%.

1-(3-Этил-3-гидроксипентил)-3-н-гексилциклопентан-1-ол (*Z/E*-, 1:3) (12g)

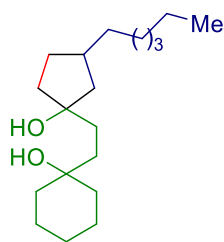
$R_f = 0.49$ (ПЭ:ЭА = 1:1). Бесцветное масло (250 мг, 88%). ^1H ЯМР (300 МГц; CDCl_3) δ 2.21 – 2.06 (м, 1H), 2.03 – 1.87 (м, 4H), 1.75 (ddd, $J = 39.6, 11.5, 6.6$ Гц, 4H), 1.59 – 1.53 (м, 4H), 1.47 (к, $J = 7.5$ Гц, 4H), 1.33 – 1.02 (м, 12H), 0.93 – 0.78 (м, 9H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 82.3, 81.9, 74.5, 47.2, 46.8, 40.4, 39.4, 39.1, 38.1, 37.1, 36.5, 35.49, 35.47, 33.0, 32.7, 32.0, 31.4, 31.01, 30.94, 30.85, 29.61, 29.57, 28.63, 28.58, 22.7, 14.2, 7.94, 7.92. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{36}\text{NaO}_2$: 307.2613; найдено 307.2615. Вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{36}\text{O}_2$: С, 76.00; Н, 12.76%. Найдено: С, 75.88; Н, 12.74%.

1-(4-Этил-4-гидроксиэтил)-3-гидроксициклопентан-1-ол (*Z/E*-, 1:2) (12h)

$R_f = 0.27$ (ПЭ:ЭА = 5:1). Бесцветное масло (241.8 мг, 81%). ^1H ЯМР (300 МГц; CDCl_3) δ 2.21 – 2.07 (м, 1H), 2.04 – 1.85 (м, 1H), 1.84 – 1.60 (м, 3H), 1.60 – 1.35 (м, 13H), 1.31 – 1.04 (м, 11H), 0.93 – 0.78 (м, 9H).

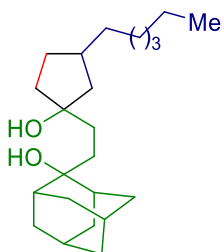
^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 82.7, 82.2, 74.8, 47.2, 46.7, 42.8, 42.7, 40.4, 39.3, 39.2, 38.8, 38.1, 37.1, 36.4, 32.0, 31.5, 31.1, 30.9, 29.60, 29.56, 28.63, 28.58, 22.7, 18.5, 18.3, 14.2, 7.9. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{38}\text{NaO}_2$: 321.2769; найдено 321.2774. Вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{38}\text{O}_2$: С, 76.45; Н, 12.83%. Найдено: С, 76.43; Н, 12.81%.

1-(2-(3-н-Гексил-1-гидроксипентил)этил)циклогексан-1-ол (*Z*/*E*-, 1:3) (12i)



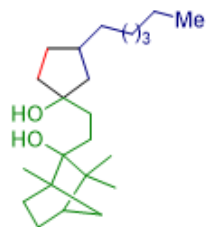
$R_f = 0.55$ (ПЭ:ЭА = 1:1). Белый порошок (259 мг, 84%). ^1H ЯМР (300 МГц; CDCl_3) δ 2.22 – 2.09 (м, 1H), 2.05 (с, 2H), 1.88 (ddd, $J = 40.1, 13.1, 6.4$ Гц, 2H), 1.72 – 1.35 (м, 16H), 1.33 – 1.03 (м, 12H), 0.87 (т, $J = 6.5$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 82.4, 81.9, 71.3, 47.2, 46.8, 40.4, 39.5, 39.1, 38.1, 37.71, 37.61, 37.58, 37.1, 36.8, 36.5, 35.04, 35.01, 32.0, 31.4, 30.9, 29.61, 29.58, 28.63, 28.58, 25.9, 22.7, 22.4, 14.2. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{36}\text{NaO}_2$: 319.2613; найдено 319.2617. Вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{36}\text{O}_2$: C, 76.97; H, 12.24%. Найдено: C, 77.05; H, 12.22%.

2-[2-(3-н-Гексил-2-циклопентил)этил]адамантан-2-ол (*Z*/*E*-, 1:4) (12j)



$R_f = 0.70$ (ПЭ:ЭА = 1:1). Белый порошок (282 мг, 81%). ^1H ЯМР (300 МГц; CDCl_3) δ 2.70 (с, 2H), 2.21 – 2.10 (м, 3H), 2.02 – 1.78 (м, 8H), 1.77 – 1.71 (м, 4H), 1.71 – 1.61 (м, 6H), 1.61 – 1.50 (м, 2H), 1.36 – 1.05 (м, 12H), 0.87 (т, $J = 6.6$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 82.7, 82.2, 75.2, 47.2, 46.7, 40.4, 39.5, 39.1, 38.4, 38.1, 37.03, 36.92, 36.82, 36.4, 34.66, 34.63, 34.33, 34.29, 33.0, 32.8, 32.5, 32.0, 31.4, 30.9, 29.61, 29.58, 28.63, 28.59, 27.5, 27.3, 22.8, 14.2. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{40}\text{NaO}_2$: 371.2926; найдено 371.2921. Вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{40}\text{O}_2$: C, 79.25; H, 11.57%. Найдено: C, 79.23; H, 11.56%.

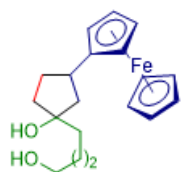
(1R,2R,4R)-2-(2-(3-н-Гексил-1-гидроксициклопентил)этил)-1,3,3-триметилбисцикло[2.2.1]гептин-2-ол (*Z*/*E*-, 1:1) (12k)



$R_f = 0.58$ (ПЭ:ЭА = 5:1). Бесцветное масло (259 мг, 74%). ^1H ЯМР (300 МГц; CDCl_3) δ 2.10 (с, 1H), 1.94 (с, 5H), 1.83 – 1.54 (м, 9H), 1.49 – 1.15 (м, 15H), 1.05 (с, 3H), 1.01 (с, 3H), 0.96 (с, 3H), 0.88 (т, $J = 6.5$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 82.7, 82.7, 82.3, 80.9, 52.8, 50.3, 48.0, 47.8, 46.7, 46.1, 44.3, 41.1, 40.4, 39.6, 39.02, 38.99, 38.85, 38.2, 38.1, 37.23, 37.13, 37.07, 37.05, 37.02, 36.9, 36.5, 32.0, 31.37, 31.30, 30.97, 30.90, 30.8, 30.51, 30.48, 30.3, 30.2, 29.8, 29.67, 29.64, 28.65, 28.63, 27.9, 25.1, 23.1, 22.8, 18.1, 14.2. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{42}\text{NaO}_2$: 373.3082;

найдено 373.3085. Вычислено для $C_{23}H_{42}O_2$: С, 78.80; Н, 12.08%. Найдено: С, 78.77; Н, 12.06%.

[1-(3-Гидроксибутил)циклопентан-1-ол] ферроцен (*Z-/E-*, 1:5) (12m)

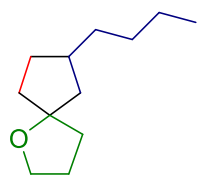


$R_f = 0.20$ (ПЭ:ЭА = 1:1). Желтое масло (168.5 мг, 52%). ^1H ЯМР (300 МГц; CDCl_3) δ 4.21 – 3.98 (м, 9H), 3.69 (т, $J = 6.1$ Гц, 2H), 2.27 – 2.12 (м, 1H), 2.04 – 1.93 (м, 1H), 1.89 – 1.79 (м, 1H), 1.78 – 1.71 (м, 1H), 1.70 – 1.59 (м, 5H), 1.59 – 1.46 (м, 8H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 93.8, 82.8, 68.6, 68.5, 67.39, 67.36, 67.28, 67.25, 66.9, 66.6, 62.9, 48.5, 48.0, 41.9, 41.7, 40.8, 39.6, 38.5, 37.4, 33.2, 33.1, 32.2, 21.0, 20.8. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $C_{23}H_{27}\text{FeO}_2$: 343.1360 найдено 390.1364. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено для $C_{23}H_{26}\text{FeNaO}_2$: 365.1179 найдено 365.1182. Вычислено для $C_{23}H_{27}\text{FeO}_2$: С, 66.68; Н, 7.66%. Найдено: С, 66.68; Н, 7.64%.

Экспериментальная часть к разделу 1.2

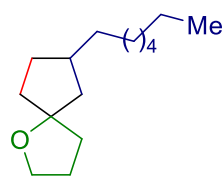
Синтез тетрагидрофуранов 13а-е осуществлялся в соответствии с процедурой, описанной в [157].

3-Бутил-1-окспиро[4.4]нонан (*Z*-/*E*-, 1:2) (13а)



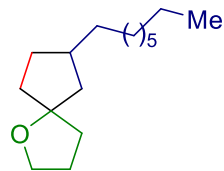
$R_f = 0.38$ (ПЭ:ЭА = 20:1). Бесцветная жидкость (31 мг, 71%). ^1H ЯМР (300 МГц; CDCl_3) δ 3.82 – 3.70 (м, 2H), 2.14 – 1.58 (м, 9H), 1.32 – 1.06 (м, 8H), 0.86 (т, $J = 6.6$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 91.0, 90.6, 66.7, 66.6, 45.4, 45.3, 38.73, 38.67, 38.1, 38.0, 37.4, 36.7, 36.4, 36.2, 31.4, 30.9, 30.8, 26.0, 25.9, 23.0, 14.22. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{O}$: 183.1756; найдено 183.1759. Вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}$: С, 79.06; Н, 12.16%. Найдено: С, 79.12; Н, 12.18%.

7-н-Гептил-4-метил-1-окспиро[н-гептил-4-метил-1-окспиро[4.4]нонан (*Z*-/*E*-, 1:2) (13b)



$R_f = 0.40$ (ПЭ:ЭА = 20:1). Бесцветная жидкость (32 мг, 72%). ^1H ЯМР (600 МГц; CDCl_3) δ 3.82 – 3.73 (м, 2H), 2.11 – 2.00 (м, 1H), 1.96 – 1.86 (м, 3H), 1.84 – 1.72 (м, 4H), 1.70 – 1.63 (м, 1H), 1.55 – 1.47 (м, 1H), 1.43 – 1.21 (м, 14H), 1.19 – 1.10 (м, 1H), 0.87 (т, $J = 6.9$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (150 МГц, CDCl_3) δ 90.9, 90.5, 66.6, 66.5, 45.23, 45.17, 38.63, 38.57, 38.0, 37.9, 37.3, 36.59, 36.54, 36.4, 31.9, 31.2, 29.8, 29.7, 29.3, 28.5, 25.9, 25.8, 22.7, 14.1. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{29}\text{O}$: 225.2218; найдено 225.2224. Вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}$: С, 80.29; Н, 12.58%. Найдено: С, 80.26; Н, 12.54%.

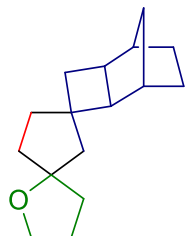
7-н-Октил-1-окспиро[4.4]нонан (*Z*-/*E*-, 1:2) (13с)



$R_f = 0.41$ (ПЭ:ЭА = 20:1). Бесцветная жидкость (36 мг, 75%). ^1H ЯМР (300 МГц; CDCl_3) δ 3.78 (т, $J = 6.7$ Гц, 2H), 2.14 – 1.60 (м, 9H), 1.37 – 1.06 (м, 16H), 0.87 (т, $J = 6.4$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) 91.0, 66.7, 66.6, 45.33, 45.27, 38.73, 38.67, 38.1, 38.0, 37.4, 36.71, 36.63, 36.54, 32.0, 31.3, 30.0, 29.7, 29.4, 28.6, 26.0, 25.9, 22.8, 14.2. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{O}$: 239.2369; найдено

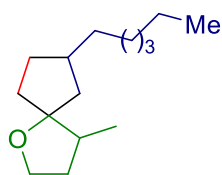
239.2367. Вычислено для $C_{16}H_{30}O$: С, 80.61; Н, 12.68%. Найдено: С, 80.72; Н, 12.65%.

Дигидро-3H-диспиро[фуран-2,1'-циклопентан-3,3'-трицикло[4.2.1.0^{2,5}нонан]] (Z-/E-, 1:1) (13d)



$R_f = 0.47$ (ПЭ:ЭА = 20:1). Желтоватое масло (26 мг, 57%). 1H ЯМР (300 МГц; $CDCl_3$) δ 3.75 (dt, $J = 6.7, 1.5, 0.6$ Гц, 2H), 2.22 – 2.07 (м, 2H), 2.02 – 1.92 (м, 2H), 1.91 – 1.63 (м, 10H), 1.63 – 1.46 (м, 2H), 1.45 – 1.32 (м, 3H), 1.30 – 1.12 (м, 2H), 1.07 – 0.93 (м, 2H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ 90.6, 66.5, 52.3, 46.1, 45.8, 42.9, 38.9, 38.8, 38.0, 37.7, 37.5, 37.11, 37.02, 36.96, 36.93, 36.9, 33.40, 33.34, 31.5, 30.2, 29.7, 28.23, 28.19, 25.8. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[M+H]^+$ вычислено для $C_{16}H_{25}O$: 233.1900; найдено 233.1897. Вычислено для $C_{16}H_{24}O$: С, 82.71; Н, 10.43%. Найдено: С, 82.70; Н, 10.41%.

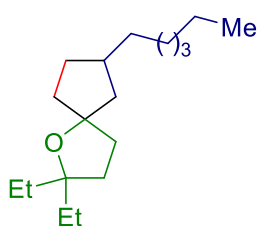
7-н-Гексил-4-метил-1-оксаспиро[4.4]нонан (Z-/E-, 1:5) (13e)



$R_f = 0.38$ (ПЭ:ЭА = 20:1). Желтоватое масло (30 мг, 67%). 1H ЯМР (300 МГц; $CDCl_3$) δ 3.84 – 3.72 (м, 2H), 2.14 – 1.44 (м, 8H), 1.34 – 1.02 (м, 12H), 1.01 – 0.93 (м, 3H), 0.87 (т, $J = 6.5$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ 93.1, 64.4, 44.0, 40.4, 40.0, 39.05, 39.00, 38.8, 38.4, 37.6, 36.8, 36.7, 36.5, 36.4, 34.2, 33.9, 31.96, 31.92, 31.7, 30.6, 29.7, 29.6, 29.5, 28.61, 28.56, 22.7, 15.6, 15.4, 15.1, 14.1. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[M+H]^+$ вычислено для $C_{15}H_{29}O$: 225.2218; найдено 225.2222. Вычислено для $C_{15}H_{28}O$: С, 80.29; Н, 12.58%. Найдено: С, 80.44; Н, 12.61%.

Синтез тетрагидрофуранов 14а-с осуществлялся в соответствии с процедурой, описанной в [85].

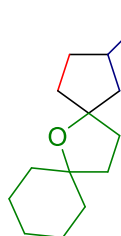
2,2'-Диэтил-7-н-гексил-1-оксаспиро[4.4]нонан (Z-/E-, 1:1) (14а)



$R_f = 0.43$ (ПЭ:ЭА = 20:1). Желтая жидкость (31 мг, 66%). 1H ЯМР (300 МГц; $CDCl_3$) δ 2.11 – 1.92 (м, 1H), 1.91 – 1.64 (м, 7H), 1.62 – 1.39 (м, 6H), 1.34 – 1.20 (м, 11H), 0.92 – 0.77 (м, 9H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ 90.9, 90.5, 85.4, 47.2, 47.0, 40.4, 39.2, 38.7, 38.5, 38.3, 36.72, 36.69, 34.7, 34.6, 32.1, 31.77, 31.71, 31.63, 31.61, 31.5, 30.6, 29.7, 28.6,

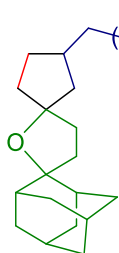
22.8, 14.3, 8.97, 8.97, 8.89. **Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z :** $[M+H]^+$ вычислено для $C_{18}H_{35}O$: 267.2682; найдено 267.2679. Вычислено для $C_{18}H_{34}O$: C, 81.13; H, 12.86%. Найдено: C, 81.11; H, 12.84%.

2-н-Гексил-6-оксадиспиро[4.1.5⁷.2⁵]тетрадекан (*Z-/E-*, 1:3) (14b)



$R_f = 0.42$ (ПЭ:ЭА = 20:1). Желтый порошок (37 мг, 60%). **1H ЯМР (300 МГц; $CDCl_3$)** δ 2.11 – 1.88 (м, 1H), 1.88 – 1.63 (м, 6H), 1.62 – 1.37 (м, 7H), 1.37 – 0.99 (м, 12H), 0.95 – 0.79 (м, 3H). **^{13}C ЯМР (75 МГц; $CDCl_3$)** δ 99.5, 47.4, 47.1, 40.3, 39.35, 39.25, 39.1, 39.0, 38.8, 38.5, 38.3, 38.1, 36.6, 35.72, 35.68, 32.04, 32.01, 31.6, 30.7, 29.8, 29.6, 28.5, 25.84, 25.75, 24.40, 24.33, 24.29, 22.8, 14.2. **Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z :** $[M+H]^+$ вычислено для $C_{19}H_{35}O$: 279.2682; найдено 279.2677. Вычислено для $C_{19}H_{34}O$: C, 81.95; H, 12.31%. Найдено: C, 81.93; H, 12.29%.

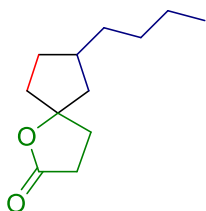
3'-н-Гексилдигидродиспиро[адамантан-2,2'-фуран-5',1'-циклопентан] (*Z-/E-*, 1:1) (14c)



$R_f = 0.46$ (ПЭ:ЭА = 20:1). Бесцветное масло (35 мг, 49%). **1H ЯМР (300 МГц; $CDCl_3$)** δ 2.25 – 2.14 (м, 2H), 2.11 – 1.78 (м, 5H), 1.78 – 1.53 (м, 12H), 1.53 – 1.44 (м, 2H), 1.39 – 1.00 (м, 12H), 0.88 (т, $J = 6.6$ Гц, 3H). **^{13}C ЯМР (75 МГц; $CDCl_3$)** δ 90.0, 89.7, 85.79, 85.70, 47.2, 47.0, 40.2, 39.6, 39.1, 38.9, 38.8, 38.5, 38.22, 38.13, 37.9, 37.8, 36.9, 36.8, 36.04, 35.97, 35.5, 35.4, 33.86, 33.84, 33.8, 32.0, 31.6, 30.9, 29.69, 29.66, 28.59, 28.54, 27.40, 27.35, 22.8, 14.2. **Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z :** $[M+H]^+$ вычислено для $C_{23}H_{39}O$: 331.3001; найдено 331.2999. Вычислено для $C_{23}H_{38}O$: C, 83.57; H, 11.59%. Найдено: C, 83.65; H, 11.58%.

Синтез лактонов 15a-i осуществлялся в соответствии с процедурой, описанной в [100].

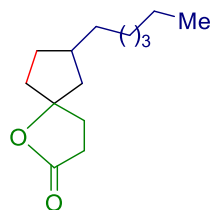
7-н-Гексил-1-оксаспиро[4.4]нонан-2-он (*Z-/E-*, 1:2) (15a)



$R_f = 0.29$ (ПЭ:ЭА = 10:1). Желтоватая жидкость (30 мг, 68%). **1H ЯМР (300 МГц; $CDCl_3$)** δ 2.55 (т, $J = 8.1$ Hz, 2H), 2.22 – 1.56 (м, 8H), 1.29 (м, 8H), 0.87 (т, $J = 6.7$ Hz, 3H). **^{13}C ЯМР (75 МГц; $CDCl_3$)** δ 177.0, 95.2, 94.6, 45.8, 44.8, 38.9, 38.6, 38.4, 37.9, 35.9, 35.8, 33.9, 33.0,

31.3, 30.73, 30.68, 29.9, 29.8, 22.9, 14.2. **Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z :** $[M+Na]^+$ вычислено для $C_{12}H_{20}NaO_2$: 219.1472; найдено 219.1470. Вычислено для $C_{12}H_{20}O$: C, 73.43; H, 10.27%. Найдено: C, 73.41; H, 10.25%.

7-н-Гексил-1-оксаспиро[4.4]нонан-2-он (*Z*/*E*-, 1:2) (15b)



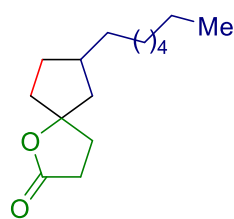
$R_f = 0.31$ (ПЭ:ЭА = 10:1). Желтоватая жидкость (30 мг, 68%). 1H ЯМР (300 МГц, $CDCl_3$) δ 2.55 (т, $J = 8.1$ Гц, 2H), 2.22 – 2.08 (м, 3H), 2.07 – 1.57 (м, 4H), 1.51 – 1.19 (м, 12H), 0.87 (т, $J = 6.9$, 6.4 Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ 176.9, 95.2, 94.5, 45.8, 44.7, 38.9, 38.5,

38.3, 37.9, 36.2, 36.1, 33.9, 33.0, 31.9, 31.2, 30.6, 29.9, 29.8, 29.5, 28.42, 28.38, 22.7,

14.1. **Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z :** $[M+Na]^+$ вычислено для $C_{14}H_{24}NaO_2$: 247.1674; найдено 247.1673. Вычислено для $C_{14}H_{24}O_2$: C, 74.95; H, 10.78%. Найдено: C, 74.93; H, 10.76%.

7-н-Гептил-4-метил-1-оксаспиро[4.4]нонан-2-он (*Z*/*E*-, 1:2) (15c)



$R_f = 0.32$ (ПЭ:ЭА = 10:1). Желтоватая жидкость (37 мг, 76%). 1H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$) δ 2.56 (тд, $J = 8.0$, 2.5 Гц, 2H), 2.21 – 2.11 (м, 3H), 2.07 – 1.89 (м, 3H), 1.85 – 1.60 (м, 2H), 1.47 – 1.20 (м, 15H), 0.87 (т, $J = 7.0$ Гц, 3H).

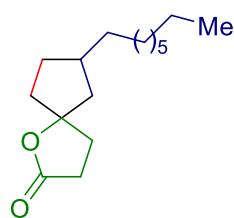
^{13}C ЯМР (150 МГц, $CDCl_3$) δ 176.8, 95.0,

94.4, 45.7, 44.7, 38.8, 38.5, 38.3, 37.8, 36.1, 36.0, 33.8, 32.9, 31.8, 31.1, 30.6, 29.8, 29.7,

29.3, 28.40, 28.35, 22.6, 14.2, 14.1. **Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z :**

$[M+Na]^+$ вычислено для $C_{16}H_{28}NaO_2$: 275.1987; найдено 275.1990. Вычислено для $C_{16}H_{28}O_2$: C, 76.14; H, 11.18%. Найдено: C, 76.21; H, 11.17%.

7-н-Октил-1-оксаспиро[4.4]нонан-2-он (*Z*/*E*-, 1:2) (15d)



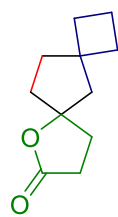
$R_f = 0.39$ (ПЭ:ЭА = 10:1). Бесцветное масло (37 мг, 73%). 1H ЯМР (300 МГц; $CDCl_3$) δ 2.55 (т, $J = 8.1$ Гц, 2H), 2.23 – 2.09 (м, 3H), 2.07 – 1.57 (м, 5H), 1.30 – 1.18 (м, 15H), 0.87 (т, $J = 6.6$ Гц, 3H).

^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ 176.9, 95.2, 94.5, 45.9, 44.8, 38.9, 38.6, 38.4, 38.0,

36.3, 36.2, 34.0, 33.0, 32.0, 31.3, 30.7, 29.95, 29.87, 29.81, 29.7, 29.4, 28.53, 28.48, 22.8,

14.2. **Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z :** $[M+Na]^+$ вычислено для $C_{16}H_{28}NaO_2$: 275.1987; найдено 275.1992. Вычислено для $C_{16}H_{28}O_2$: C, 76.14; H, 11.18%. Найдено: C, 76.11; H, 11.15%.

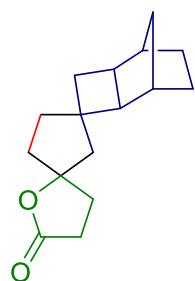
7-Оксадиспиро[3.1.4^{6.2}4]додекан-8-он (15e)



$R_f = 0.57$ (ПЭ:ЭА = 5:1). Бесцветное масло (20 мг, 56%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 2.53 (т, $J = 8.0$ Гц, 2H), 2.18 – 2.09 (м, 3H), 2.08 – 1.95 (м, 2H), 1.95 – 1.82 (м, 5H), 1.82 – 1.63 (м, 4H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 177.0, 94.7, 52.1, 46.0, 38.4, 38.0, 34.53, 34.5, 34.3, 31.0, 29.8, 16.5, 7.9.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{NaO}_2$: 203.1048; найдено 203.1053. Вычислено для $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_2$: С, 73.30; Н, 8.95%. Найдено: С, 73.44; Н, 8.92%.

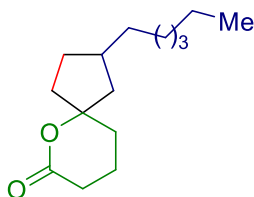
Дигидро-5H-диспиро[фуран-2,1'-циклопентан-3,3'-трицикло[4.2.1.0^{2.5}нонан]-5-он] (15f)



$R_f = 0.22$ (ПЭ:ЭА = 10:1). Белый порошок (31 мг, 63%). ^1H ЯМР (300 МГц; CDCl_3) δ 2.53 (т, $J = 8.0$ Гц, 2H), 2.24 – 2.04 (м, 3H), 2.02 – 1.52 (м, 12H), 1.51 – 1.40 (м, 2H), 1.31 – 1.13 (м, 2H), 1.06 – 0.94 (м, 2H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 176.9, 94.8, 52.10, 52.04, 46.3, 45.9, 44.9, 42.5, 39.0, 38.8, 37.4, 37.2, 37.0, 36.7, 34.8, 34.40, 33.38, 29.9, 28.3, 28.1.

Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{NaO}_2$: 269.1517; найдено 269.1518. Вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_2$: С, 78.03; Н, 9.00%. Найдено: С, 78.23; Н, 9.04%.

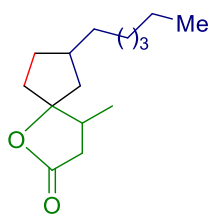
2-н-Гексил-6-оксаспиро[4.5]декан-7-он (*Z*/*E*-, 1:3) (15g)



$R_f = 0.33$ (ПЭ:ЭА = 10:1). Бесцветное масло (23 мг, 49%). ^1H ЯМР (300 МГц; CDCl_3) δ 2.50 (т, $J = 6.8$ Гц, 2H), 2.35 – 1.73 (м, 10H), 1.32 – 1.14 (м, 13H), 0.88 (т, $J = 6.6$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 93.2, 46.9, 46.0, 40.1, 39.2, 39.0, 38.0, 36.2, 36.1, 33.1, 32.9, 32.0, 31.1, 30.8, 29.60, 29.56, 29.47, 29.44, 28.61, 28.50, 22.8, 17.9, 17.6, 14.2.

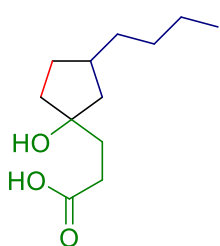
Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{NaO}_2$: 261.1830; найдено 261.1833. Вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_2$: С, 75.58; Н, 10.99%. Найдено: С, 75.62; Н, 11.02%.

7-н-Гексил-4-метил-1-оксаспиро[4.4]нонан-2-он (*Z-/E-*, 1:5) (15h)



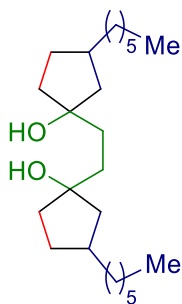
$R_f = 0.35$ (ПЭ:ЭА = 10:1). Желтоватая жидкость (33 мг, 70%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 2.42 (h, $J = 7.0$ Гц, 1H), 2.40 (ddd, $J = 142.2$, 16.8, 8.0 Гц, 2H), 2.06 – 1.52 (м, 4H), 1.22 (к, $J = 13.0$, 9.2 Гц, 12H), 1.03 (дд, $J = 6.5$, 3.2 Гц, 3H), 0.84 (т, $J = 6.5$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) 176.1, 98.5, 98.2, 44.5, 39.6, 38.3, 38.1, 37.8, 37.7, 37.50, 37.43, 36.7, 36.1, 36.0, 31.9, 31.3, 30.5, 30.0, 29.45, 29.42, 28.40, 28.33, 22.7, 15.3, 14.8, 14.1. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{NaO}_2$: 261.1830; найдено 261.1835. Вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_2$: C, 75.58; H, 10.99%. Найдено: C, 75.49; H, 10.97%.

3-(1-гидрокси-3-пентилциклопентил_пропановая кислота (*Z-/E-*, 1:5) (15i)



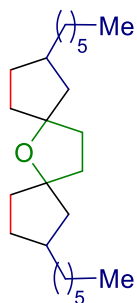
$R_f = 0.21$ (ПЭ:ЭА = 1:5). Желтоватый порошок (33 мг, 100%). ^1H ЯМР (300 МГц, D_2O) δ 2.10 – 1.99 (м, 2H), 1.96 – 1.39 (м, 7H), 1.21 – 0.80 (м, 9H), 0.64 (м, 3H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, D_2O) δ 182.2, 80.9, 80.3, 45.5, 45.2, 37.9, 36.9, 36.8, 36.7, 35.4, 35.2, 32.3, 32.0, 30.1, 29.7, 29.5, 21.9, 21.7, 12.8. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{NaO}_3$: 237.1514; найдено 237.1518. Вычислено для $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_3$: C, 67.26; H, 10.35%. Найдено: C, 67.32; H, 10.41%.

1,1-(Этан-1,2-диил)бис(3-н-гексилциклопентан-1-ол) (*Z-/E-*, 1:3) (16)



$R_f = 0.67$ (ПЭ:ЭА = 1:1). Белый порошок (315 мг, 86%). ^1H ЯМР (300 МГц; CDCl_3) δ 2.65 (с, 2H), 2.24 – 2.08 (м, 2H), 2.07 – 1.80 (м, 4H), 1.79 – 1.63 (м, 8H), 1.28 (м, 24H), 0.94 – 0.85 (м, 6H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 82.5, 82.1, 47.26, 47.15, 46.9, 46.7, 40.4, 40.3, 39.5, 39.4, 39.2, 38.2, 37.07, 37.05, 36.8, 36.5, 32.0, 31.5, 30.9, 29.68, 29.64, 28.69, 28.65, 22.8, 14.2. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{46}\text{NaO}_2$: 349.3470; найдено 349.3471. Вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{44}\text{O}_2$: C, 82.69; H, 12.72%. Найдено: C, 82.67; H, 12.70%.

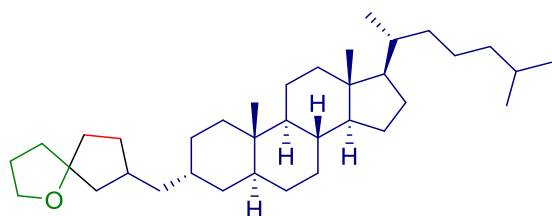
2,9-Гигексил-6-оксаспиро[4.1.4⁷.2⁵]тридекан (*Z-/E-*, 1:3) (17)



$R_f = 0.82$ (ПЭ:ЭА = 20:1). Желтоватое масло (58 мг, 61%). ^1H ЯМР (300 МГц; CDCl_3) δ 2.09 – 1.89 (м, 3H), 1.87 – 1.76 (м, 5H), 1.76 – 1.48 (м, 6H), 1.43 – 1.01 (м, 24H), 0.87 (т, $J = 6.6$ Гц, 6H).- ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 90.7, 90.58, 90.51, 90.2, 47.10, 47.03, 47.00, 46.96, 46.93, 46.91, 46.86, 40.2, 39.8, 39.36, 39.30, 39.21, 39.0, 38.63, 38.5, 38.3, 36.7, 32.1, 31.70, 31.62, 31.56, 30.8, 30.7, 29.70, 29.68, 28.6, 22.8, 14.3. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{45}\text{O}$: 349.3465; найдено 349.3461. Вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{44}\text{O}$: C, 82.69; H, 12.72%. Найдено: C, 82.67; H, 12.70%.

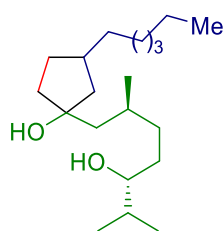
Экспериментальная часть к разделу 1.3

7-(((3S, 5S, 8R, 9S, 10S, 13R, 14S, 17R)-10,13-Диметил-17((R)-6-метилгептан-2-ил)гексагидро-1*H*-циклопентан[а]фенатрен-3-ил)метил)-1-оксаспиро[4.4]нонан (*Z*-/*E*-, 1:1) (19)



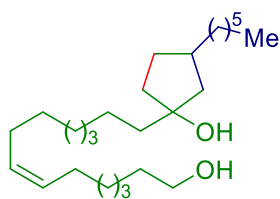
$R_f = 0.61$ (ПЭ:ЭА = 15:1). Белый порошок (321 мг, 63%). ^1H ЯМР (300 МГц; CDCl_3) δ 3.78 (тд, $J = 7.1, 3.8$ Гц, 2H), 2.00 – 1.59 (м, 14H), 1.59 – 1.43 (м, 6H), 1.42 – 1.30 (м, 8H), 1.29 – 0.96 (м, 21H), 0.92 – 0.83 (м, 12H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 91.0, 90.6, 66.75, 66.65, 56.8, 56.5, 54.9, 46.8, 45.7, 45.5, 42.8, 40.5, 40.3, 39.7, 38.8, 38.2, 37.5, 36.8, 36.6, 36.4, 36.0, 35.7, 33.5, 33.2, 32.3, 31.6, 29.2, 28.4, 28.2, 26.1, 25.9, 24.3, 24.0, 23.0, 22.7, 21.2, 20.9, 18.8, 12.5, 12.2, 11.9. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ вычислено для $\text{C}_{36}\text{H}_{63}\text{O}$: 511.4873; найдено 511.4863. Вычислено для $\text{C}_{36}\text{H}_{62}\text{O}$: С, 84.64; Н, 12.23%. Найдено: С, 84.72; Н, 12.21%.

3-н-Гексил-1-((2S,5R)-5-гидрокси-2,6-диметилгептил)циклопентан-1-ол (*Z*-/*E*-, 1:5) (21a)



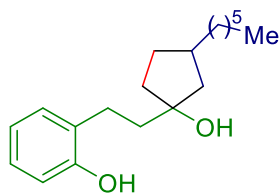
$R_f = 0.33$ (ПЭ:ЭА = 1:1). Бесцветное масло (289 мг, 78%). ^1H ЯМР (300 МГц; CDCl_3) δ 3.37 – 3.27 (м, 1H), 2.15 (с, 1H), 2.00 – 1.76 (м, 4H), 1.72 – 1.49 (м, 7H), 1.46 – 1.05 (м, 14H), 1.01 – 0.83 (м, 13H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 83.2, 82.8, 76.7, 48.80, 48.73, 48.0, 47.8, 47.4, 40.1, 39.9, 38.0, 37.7, 37.3, 36.59, 36.57, 34.93, 34.85, 33.5, 32.0, 30.7, 30.5, 30.2, 29.62, 29.57, 28.65, 28.60, 22.8, 22.04, 21.99, 19.0, 17.2, 14.2. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{40}\text{NaO}_2$: 335.2926; найдено 335.2926. Вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{40}\text{O}_2$: С, 76.86; Н, 12.90%. Найдено: С, 76.71; Н, 12.89%.

(Z)-3-н-Гексил-1-(15-гидроксипентадец-8-ен-1-ил)циклопентанол (Z-/E-, 2:1) (21b)



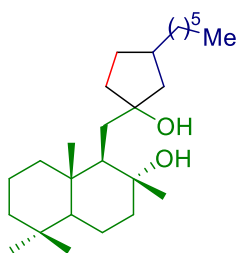
$R_f = 0.53$ (ПЭ:ЭА = 1:1). Бесцветное масло (321 мг, 76%). ^1H ЯМР (300 МГц; CDCl_3) δ 5.42 – 5.28 (м, 2H), 3.62 (т, $J = 6.6$ Гц, 2H), 2.21 – 2.07 (м, 1H), 1.94 (с, 5H), 1.84 – 1.62 (м, 5H), 1.61 – 1.46 (м, 5H), 1.43 – 1.04 (м, 29H), 0.87 (т, $J = 6.6$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 130.6, 130.3, 82.8, 82.4, 63.1, 47.1, 46.7, 42.3, 42.2, 40.3, 39.3, 38.2, 37.2, 36.5, 32.9, 32.7, 32.6, 32.0, 31.6, 31.0, 30.3, 29.72, 29.67, 29.63, 29.2, 29.0, 28.70, 28.64, 25.7, 24.7, 24.5, 22.8, 14.2. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{50}\text{NaO}_2$: 417.3709; найдено 417.3708. Вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{50}\text{O}_2$: C, 79.12; H, 12.77%. Найдено: C, 79.28; H, 12.76%.

3-[2-(3-н-Гексил-1-гидроксициклопентил)этил]фенол (Z-/E-, 1:2) (21c)



$R_f = 0.76$ (ПЭ:ЭА = 1:1). Желтоватый порошок (206 мг, 71%). ^1H ЯМР (300 МГц; CDCl_3) δ 7.15 – 7.03 (м, 2H), 6.91 – 6.78 (м, 2H), 4.19 – 3.96 (м, 2H), 2.76 (т, $J = 7.2$ Гц, 2H), 2.19 – 2.07 (м, 1H), 2.00 – 1.79 (м, 4H), 1.73 – 1.50 (м, 2H), 1.43 – 1.09 (м, 12H), 0.89 (т, $J = 6.6$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 154.2, 130.2, 129.0, 127.5, 120.6, 116.4, 83.3, 83.0, 47.4, 46.9, 42.09, 42.06, 40.5, 39.4, 39.0, 38.1, 37.0, 36.3, 32.0, 31.3, 30.8, 29.59, 29.54, 28.5, 25.5, 25.3, 22.7, 14.2. Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{NaO}_2$: 313.2142; найдено 313.2147. Вычислено для $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_2$: C, 78.57; H, 10.41%. Найдено: C, 78.69; H, 10.39%.

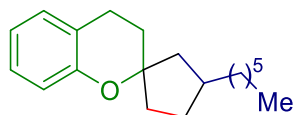
(1R, 2R, 8aS)-1-((3-Гексил-1-гидроксициклопентил)метил)-2,5,5,8а-тетраметилдекагидроеафталин-2-ол (Z-/E-, 1:1) (21d)



$R_f = 0.63$ (ПЭ:ЭА = 1:1). Бесцветное масло (297 мг, 78%). ^1H ЯМР (300 МГц; CDCl_3) δ 4.31 (s, 2H), 2.23 – 2.06 (м, 1H), 2.03 – 1.72 (м, 5H), 1.72 – 1.57 (м, 4H), 1.57 – 1.33 (м, 8H), 1.32 – 1.02 (м, 15H), 1.00 – 0.81 (м, 9H), 0.78 (s, 3H), 0.75 (s, 3H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 81.9, 81.4, 73.4, 73.3, 56.34, 56.27, 56.2, 56.03, 56.01, 55.9, 49.8, 49.7, 46.1, 44.21, 44.16, 42.9, 42.1, 41.8, 40.22, 40.18, 40.10, 40.07, 38.83, 38.81, 38.77, 38.73, 38.5, 38.2, 37.39, 37.36, 37.1, 37.0, 36.8, 36.5, 33.5, 31.9, 31.4, 30.7, 30.4,

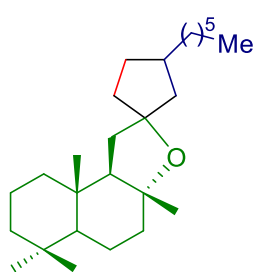
30.2, 29.6, 29.51, 29.49, 29.45, 28.6, 28.53, 28.46, 24.8, 22.7, 22.6, 21.6, 20.2, 18.6, 15.3, 14.1. **Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z :** $[M+Na]^+$ вычислено для $C_{26}H_{48}NaO_2$: 415.3552; найдено 415.3553. Вычислено для $C_{26}H_{48}O_2$: C, 79.53; H, 12.32%. Найдено: C, 79.50; H, 12.31%.

3'-Гексилспиро[хроман-2,1'-циклопентан] (22с)



$R_f = 0.58$ (ПЭ:ЭА = 20:1). Желтоватое масло (32 мг, 58%). 1H ЯМР (300 МГц; $CDCl_3$) δ 7.17 – 7.03 (m, 2H), 6.91 – 6.73 (m, 2H), 2.81 – 2.19 (m, 4H), 2.03 – 1.77 (m, 3H), 1.45 – 1.16 (m, 14H), 0.89 (t, $J = 6.4$ Hz, 3H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ 154.6, 146.7, 146.6, 129.99, 129.98, 127.6, 127.2, 126.8, 120.7, 117.5, 117.4, 115.8, 40.6, 40.3, 40.1, 36.1, 35.7, 35.3, 33.2, 32.6, 32.5, 32.0, 31.6, 31.4, 29.8, 29.6, 28.6, 28.51, 28.49, 22.8, 14.2. **Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z :** $[M+H]^+$ вычислено для $C_{19}H_{29}O$: 273.2213; найдено 273.2211. Вычислено для. For $C_{19}H_{28}O$: C, 83.77; H, 10.36%. Найдено: C, 83.75; H, 10.34%.

(3a'R,9a'S,9b'R)-3-н-Гексил-3a',6',6',9a'-тетраметилдекагидро-1'H-спиро[циклопентан-1,2'-нафто[2,1-b]фуран] (*Z*/*E*-, 1:1) (22d)



$R_f = 0.40$ (ПЭ:ЭА = 20:1). Бесцветное масло (61 мг, 82%). 1H ЯМР (300 МГц; $CDCl_3$) δ 1.99 – 1.85 (m, 3H), 1.85 – 1.58 (m, 7H), 1.58 – 1.46 (m, 2H), 1.46 – 1.36 (m, 4H), 1.36 – 1.20 (m, 12H), 1.18 – 0.93 (m, 6H), 0.92 – 0.79 (m, 12H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, $CDCl_3$) δ 89.5, 88.8, 80.8, 80.3, 60.9, 60.6, 58.8, 57.2, 57.0, 49.4, 49.0, 48.9, 48.7, 42.6, 42.3, 41.6, 41.2, 40.89, 40.81, 40.7, 40.5, 40.1, 39.5, 38.9, 38.6, 38.0, 37.8, 37.6, 37.2, 36.9, 36.8, 36.5, 36.3, 36.21, 36.14, 35.8, 33.6, 33.5, 33.1, 32.3, 32.0, 31.6, 31.5, 31.29, 31.22, 29.57, 29.55, 28.49, 28.42, 23.56, 23.48, 23.34, 23.30, 22.7, 21.5, 21.1, 21.0, 20.8, 18.5, 18.2, 15.4, 15.2, 14.2. **Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z :** $[M+H]^+$ вычислено для $C_{26}H_{47}O$: 375.3621; найдено 375.3619. Вычислено для $C_{26}H_{46}O$: C, 83.35; H, 12.38%. Найдено: C, 83.30; H, 12.37%.

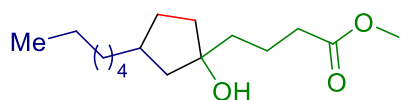
Экспериментальная часть к разделу 1.5

Описание эксперимента к таблице 2

В предварительно высушенную колбу, в атмосфере Ar, при 0 °С внесли соответствующий алкен (1 ммоль), Cp_2ZrCl_2 (15 мг, 0.05 ммоль), и AlEt_3 (205 мкл, 1.50 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течении 6 часов. Затем добавили 5 мл растворителя и полученный раствор охладили до -5 – -10 °С и прикапали соответствующий диэфир (1.2 ммоль), полученную смесь перемешивали 8 часов при комнатной температуре. Затем смесь разбавили Et_2O , охладили до 0 °С и медленно гасили 5% водным раствором HCl. Водный слой экстрагировали Et_2O (2×5 мл). Объединенные органические фазы промыли водой, насыщенным раствором NaCl, сушили над MgSO_4 . Растворитель упаривали и остаток хроматографировали на силикагеле.

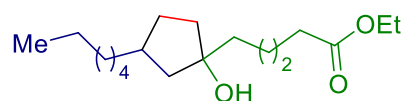
Основная методика синтеза ω -замещенных сложных эфиров

В предварительно высушенную колбу, в атмосфере Ar, при 0 °С внесли соответствующий алкен (1 ммоль), Cp_2ZrCl_2 (15 мг, 0.05 ммоль), и AlEt_3 (205 мкл, 1.50 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течении 6 часов. Затем добавили 5 мл растворителя и полученный раствор перенесли в капельную воронку. В течении часа прикапали раствор 1-этил-3-гексилалюмоциклопентана к раствору (1.8 ммоль) в 5 мл гексана при 0 °С, полученную смесь перемешивали при 40 °С 6 часов. Затем смесь разбавили Et_2O , охладили до 0 °С и медленно гасили 5% водным раствором HCl. Водный слой экстрагировали Et_2O (2×5 мл). Объединенные органические фазы промыли водой, насыщенным раствором NaCl, сушили над MgSO_4 . Растворитель упаривали и остаток хроматографировали на силикагеле.

Метил 4-(3-гексил-1-гидроксициклопентил)бутаноат (24a)

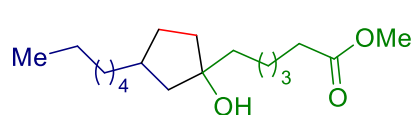
Бесцветная жидкость (157 мг, 58%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 3.67 (с, 3H), 2.34 (т, $J = 7.3$ Гц, 2H), 2.22 – 1.50

(м, 9H), 1.35 – 1.07 (м, 13H), 0.88 (т, $J = 6.5$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 174.3, 82.4, 51.6, 47.1, 46.7, 41.54, 41.47, 40.4, 39.3, 39.2, 38.1, 37.1, 36.46, 34.47, 32.0, 31.5, 30.9, 29.8, 29.6, 28.7, 28.6, 22.8, 20.3, 20.1, 14.2. Вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{30}\text{O}_3$: С, 71.07; Н, 17.75. Найдено: С, 71.12; Н, 17.83.

Этил-5-(3-гексил-1-гидроксициклопентил)пентаноат (24b)

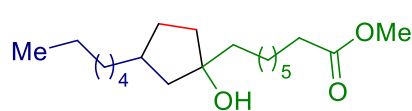
Бесцветная жидкость (204 мг, 72%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 4.13 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H), 2.32 (т, $J = 7.4$ Гц, 2H),

2.22 – 1.40 (м, 12H), 1.36 – 1.05 (м, 15H), 0.88 (т, $J = 6.7$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 173.9, 82.5, 82.1, 60.3, 47.7, 46.7, 41.9, 41.8, 40.4, 39.3, 39.2, 38.1, 37.2, 36.5, 34.5, 32.0, 31.5, 30.9, 29.6, 28.7, 28.6, 25.6, 24.4, 24.1, 22.8, 14.4, 14.2. Вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{32}\text{O}_3$: С, 71.79; Н, 11.34. Найдено: С, 71.83; Н, 11.39.

Метил 6-(3-гексил-1-гидроксициклопентил)гексаноат (24c)

Бесцветная жидкость (218 мг, 73%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 2.30 (т, $J = 7.5$ Гц, 2H), 2.21 – 1.48 (м, 10H),

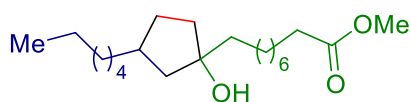
1.38 – 1.04 (м, 20H), 0.87 (т, $J = 6.6$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 174.4, 82.6, 82.2, 51.6, 47.2, 46.7, 42.1, 42.0, 40.4, 39.3, 39.3, 38.1, 37.2, 36.5, 34.2, 32.0, 31.5, 30.9, 29.8, 29.7, 29.6, 28.7, 28.6, 25.0, 24.4, 24.2, 22.8, 14.2. Вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{O}_3$: С, 72.44; Н, 11.48. Найдено: С, 72.41; Н, 11.42.

Метил 8-(3-гексил-1-гидроксициклопентил)октаноат (24d)

Бесцветная жидкость (231 мг, 71%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 4.10 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H), 2.26 (т, $J = 7.5$ Гц, 2H),

2.20 – 1.45 (м, 8H), 1.42 – 1.02 (м, 23H), 0.86 (т, $J = 6.5$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 174.0, 82.7, 82.2, 60.2, 47.1, 46.7, 42.3, 42.2, 40.4, 39.3, 38.1, 37.2, 36.5, 34.5, 32.0, 31.5, 30.9, 30.3, 29.7, 29.6, 29.5, 29.3, 29.2, 28.7, 28.6, 25.1, 24.7, 24.5, 22.8, 14.4, 14.2. Вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{38}\text{O}_3$: С, 73.57; Н, 11.73. Найдено: С, 73.59; Н, 11.75.

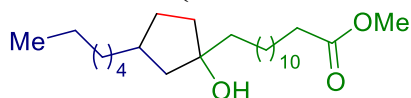
Метил 8-(3-гексил-1-гидроксициклопентил)нонаноат (24e)



Бесцветная жидкость (252 мг, 74%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 3.65 (с, 3H), 2.29 (т, $J = 7.5$ Гц, 2H), 2.22 – 1.45 (м, 9H), 1.37 – 1.04 (м, 22H), 0.87 (т, $J = 6.5$ Гц, 3H). ^{13}C

ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 174.4, 82.7, 82.3, 51.6, 47.2, 46.7, 42.3, 42.2, 40.4, 39.3, 38.2, 37.2, 36.5, 34.2, 32.0, 31.6, 30.9, 30.1, 29.7, 29.6, 29.4, 29.2, 28.7, 28.6, 25.1, 24.7, 24.4, 22.8, 14.2. Вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{40}\text{O}_3$: С, 74.07; Н, 11.84. Найдено: С, 74.04; Н, 11.78.

Метил 13-(3-гексил-1-гидроксициклопентил)тридеcanoат (24f)



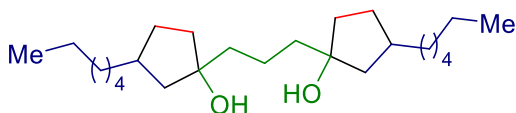
Бесцветная жидкость (297 мг, 75%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 4.12 (к, $J = 7.1$ Гц, 2H), 2.28 (т, $J = 7.5$ Гц, 2H), 2.21 – 1.48 (м, 8H), 1.45 – 1.06 (м, 32H), 0.88 (т, $J = 6.4$ Гц, 3H). ^{13}C

ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 174.1, 82.8, 82.3, 65.5, 60.3, 47.2, 46.7, 42.4, 42.3, 39.3, 38.2, 37.2, 36.5, 34.5, 32.1, 31.6, 31.0, 30.4, 29.79, 29.75, 29.71, 29.68, 29.65, 29.58, 29.4, 29.3, 28.71, 28.65, 25.1, 24.8, 24.6, 22.8, 14.4, 14.2. Вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{48}\text{O}_3$: С, 75.70; Н, 12.20. Найдено: С, 75.73; Н, 12.26.

Основная методика синтеза и α,ω -бис-циклопентанолов

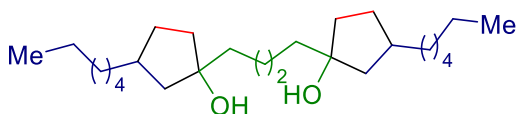
В предварительно высушенную колбу, в атмосфере Ar, при 0 °С внесли соответствующий алкен (1 ммоль), Cp_2ZrCl_2 (15 мг, 0.05 ммоль), и AlEt_3 (205 мкл, 1.50 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течении 6 часов. Затем добавили 5 мл гексана и полученный раствор охладили до -5 – -10 °С и прикапали соответствующий диэфир (0.5 ммоль), полученную смесь перемешивали 8 часов при комнатной температуре. Затем смесь разбавили Et_2O , охладили до 0 °С и медленно гасили 5% водным раствором HCl. Водный слой экстрагировали Et_2O (2×5 мл). Объединенные органические фазы промыли водой, насыщенным раствором NaCl, сушили над MgSO_4 . Растворитель упаривали и остаток хроматографировали на силикагеле.

1,1'-(Пропан-1,3-диил)бис(3-гексилциклопентан-1-ол) (25a)



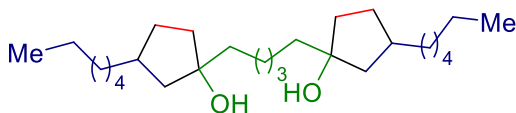
Бесцветное масло (137 мг, 36%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 2.21 – 1.49 (м, 14H), 1.47 – 1.05 (м, 26H), 0.88 (т, $J = 6.3$ Гц, 6H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 82.8, 47.2, 46.7, 42.8, 42.7, 40.5, 39.4, 39.3, 38.2, 37.2, 36.5, 32.1, 31.6, 30.9, 29.8, 29.7, 29.6, 28.70, 28.65, 22.8, 20.0, 19.7, 14.2. Вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{48}\text{O}_2$: С, 78.88; Н, 12.71. Найдено: С, 78.92; Н, 12.76.

1,1'-(Бутан-1,4-диил)бис(3-гексилциклопентан-1-ол) (25b)



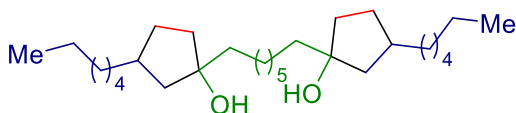
Бесцветное масло (221 мг, 56%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 2.42 – 1.52 (м, 14H), 1.48 – 1.03 (м, 28H), 0.88 (т, $J = 6.4$ Гц, 6H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 82.8, 47.2, 46.7, 42.3, 42.2, 40.4, 39.3, 38.2, 37.2, 36.5, 32.1, 31.6, 31.0, 29.8, 29.7, 28.70, 28.65, 25.3, 25.1, 22.8, 14.2. Вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{50}\text{O}_2$: С, 79.12; Н, 12.77. Найдено: С, 79.16; Н, 12.81.

1,1'-(Пентан-1,5-диил)бис(3-гексилциклопентан-1-ол) (25c)



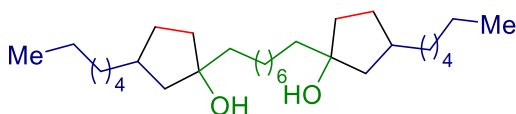
Бесцветное масло (249 мг, 61%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 2.19 – 1.49 (м, 20H), 1.32 – 1.07 (м, 26H), 0.88 (т, $J = 6.6$ Гц, 6H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 82.8, 82.4, 47.2, 46.7, 42.3, 42.2, 40.4, 39.3, 38.2, 37.2, 36.5, 32.1, 31.6, 31.0, 30.9, 29.7, 29.6, 28.71, 28.65, 24.7, 24.5, 22.8, 14.3. Вычислено для $\text{C}_{27}\text{H}_{52}\text{O}_2$: С, 79.35; Н, 13.41. Найдено: С, 79.31; Н, 13.40.

1,1'-(Гептан-1,7-диил)бис(3-гексилциклопентан-1-ол) (25d)



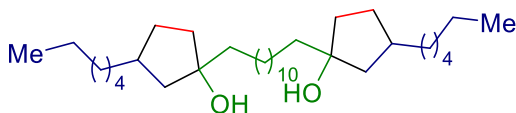
Бесцветное масло (253 мг, 58%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 2.33 – 1.47 (м, 14H), 1.44 – 1.01 (м, 36H), 0.88 (т, $J = 7.0$ Гц, 6H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 82.8, 82.4, 47.2, 46.7, 42.4, 42.3, 40.4, 39.3, 38.2, 37.3, 37.2, 36.5, 32.1, 31.7, 31.6, 31.0, 30.4, 29.9, 29.81, 29.75, 29.69, 29.66, 29.5, 28.72, 28.67, 24.8, 24.5, 22.8, 14.3. Вычислено для $\text{C}_{29}\text{H}_{56}\text{O}_2$: C, 79.75; H, 12.92. Найдено: C, 79.82; H, 12.98.

1,1'-(Октан-1,8-диил)бис(3-гексилциклопентан-1-ол) (25e)



Бесцветное масло (270 мг, 60%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 2.20 – 1.47 (м, 14H), 1.39 – 1.06 (м, 36H), 0.87 (т, $J = 6.5$ Гц, 6H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 82.8, 82.3, 47.2, 46.7, 42.3, 42.2, 40.4, 39.3, 38.2, 37.2, 36.5, 32.1, 31.6, 31.0, 30.3, 29.84, 29.78, 29.68, 29.65, 28.71, 28.66, 24.8, 24.5, 22.8, 14.3. Вычислено для $\text{C}_{30}\text{H}_{58}\text{O}_2$: C, 79.93; H, 12.97. Найдено: C, 79.88; H, 12.93.

1,1'-(Додекан-1,12-диил)бис(3-гексилциклопентан-1-ол) (25f)

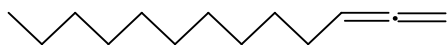


Бесцветное масло (314 мг, 62%). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 2.21 – 1.47 (м, 14H), 1.45 – 1.06 (м, 46H), 0.88 (т, $J = 7.0$ Гц, 6H). ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3) δ 82.8, 82.4, 47.2, 46.7, 42.4, 42.3, 40.4, 39.3, 38.2, 37.2, 36.5, 32.1, 31.6, 31.0, 30.39, 30.35, 29.85, 29.80, 29.79, 29.76, 29.69, 29.5, 28.72, 28.67, 24.8, 24.6, 22.8, 14.3. Вычислено для $\text{C}_{34}\text{H}_{66}\text{O}_2$: C, 80.56; H, 13.12. Найдено: C, 80.57; H, 13.14.

Экспериментальная часть к разделу 2.1

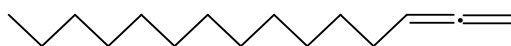
Терминальные алифатические 1,2-диены были получены из тетрадец-1-ена в соответствии с методикой описанной в [158]

Тридека-1,2-диен (26a)



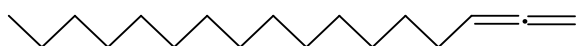
Бесцветная жидкость. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): 0.92 (т, $J = 6.4$ Гц, 3H), 1.30–1.40 (м, 14H), 1.45 (м, 2H), 2.03 (м, 2H), 4.67 (м, 2H), 5.12 (м, 1H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): 208.5, 90.1, 74.4, 31.9, 29.7 (2C), 29.5, 29.4, 29.2, 29.1, 28.3, 22.7, 14.1; ИК (пленка): 2928, 2851, 1463, 1379, 1354, 1306, 1239, 1100, 1053, 815, 721 cm^{-1} ; Вычислено для $\text{C}_{13}\text{H}_{24}$: С, 86.59; Н, 13.41. Найдено: С, 86.57; Н, 13.40.

Пентадека-1,2-диен (26b)



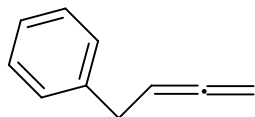
Бесцветная жидкость. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): 0.96 (т, $J = 6.4$ Гц, 3H), 1.30–1.52 (м, 20H), 2.06 (м, 2H), 4.68 (м, 2H), 5.06 (м, 1H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): 208.7, 89.9, 74.3, 32.1, 29.8 (4C), 29.6, 29.5, 29.3, 29.2, 28.3, 22.8, 14.0; ИК (пленка): 2928, 2853, 1461, 1381, 1354, 1308, 1242, 1101, 1056, 815, 721 cm^{-1} ; Вычислено для $\text{C}_{15}\text{H}_{28}$: С, 86.46; Н, 13.54. Найдено: С, 86.44; Н, 13.52.

Гептадека-1,2-диен (26c)



Бесцветная жидкость. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): 0.92 (т, $J = 6.4$ Гц, 3H), 1.30–1.40 (м, 22H), 1.45 (м, 2H), 2.03 (м, 2H), 4.67 (м, 2H), 5.12 (м, 1H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): 208.5, 90.1, 74.4, 31.9, 29.7 (6C), 29.5, 29.4, 29.2, 29.1, 28.3, 22.7, 14.1; ИК (пленка): 2928, 2851, 1463, 1379, 1351, 1304, 1229, 1100, 1054, 815, 720 cm^{-1} ; Вычислено для $\text{C}_{17}\text{H}_{32}$: С, 86.36; Н, 13.64. Найдено: С, 86.34; Н, 13.63.

Бута-2,3-диенилбензол (26d)

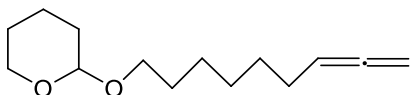


Бесцветная жидкость. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): 3.52 (м, 2H), 4.88 (м, 2H), 5.44 (м, 1H), 7.37 (м, 3H), 7.45 (м, 2H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): 209.2, 140.4, 128.6, 128.5, 126.4, 89.7, 75.2, 35.3; ИК (пленка): 3008, 2923, 2853, 1493, 1451, 1363, 1321, 1195, 1070, 1023, 966, 864, 801, 740 cm^{-1} ; Вычислено для $\text{C}_{10}\text{H}_{10}$: С, 92.26; Н, 7.74. Найдено: С, 92.13; Н, 7.71.

Синтез О-содержащих 1,2-диенов (27a-d) [159]

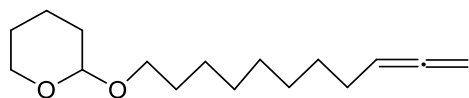
К раствору О-содержащего ацетилен (34.0 ммоль) в безводном диоксане (120 мл) последовательно добавили параформальдегид (2.6 г), йодид меди (I) (3.4 г, 17.8 ммоль) и дициклогексиламин (14.0 мл, 70.4 ммоль). Полученную смесь кипятили в течении 24 часов. Затем добавили водный раствор HCl (50 мл, 2 М) и экстрагировали диэтиловым эфиром, Объединенные органические фазы промыли раствором NaHCO_3 , водой, насыщенным раствором NaCl , сушили над MgSO_4 . Растворитель упаривали и остаток хроматографировали на силикагеле (ПЭ:ЕА = 30:1).

2-(Нона-7,8-диен-1-илокси)тетрагидро-2H-пиран (27a)



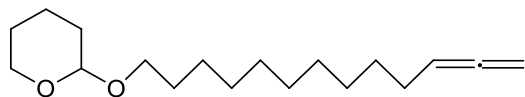
Бесцветная жидкость. ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3): 1.28–1.40 (м, 6H), 1.43–1.59 (м, 6H), 1.66 (м, 1H), 1.78 (м, 1H), 1.94 (м, 2H), 3.33 (м, 1H), 3.45 (м, 1H), 3.69 (м, 1H), 3.80 (м, 1H), 4.51 (м, 1H), 4.59 (м, 2H), 5.00 (м, 1H); ^{13}C ЯМР (150 МГц, CDCl_3): 208.5, 98.7, 89.9, 74.5, 67.5, 62.1, 30.7, 29.6, 28.9, 28.8, 28.1, 26.0, 25.5, 19.6; ИК (пленка): 2928, 2854, 1461, 1373, 1349, 1303, 1241, 1100, 1061, 815, 722 cm^{-1} ; Вычислено для $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{O}_2$: С, 74.95; Н, 10.78. Найдено: С, 74.83; Н, 10.76.

2-(Ундека-9,10-диен-1-илокси)тетрагидро-2H-пиран (27b)



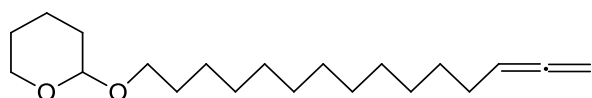
Бесцветная жидкость. ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3): 1.26–1.42 (м, 10H), 1.49–1.61 (м, 6H), 1.70 (м, 1H), 1.84 (м, 1H), 1.99 (м, 2H), 3.35 (м, 1H), 3.48 (м, 1H), 3.69 (м, 1H), 3.84 (м, 1H), 4.56 (м, 1H), 4.62 (м, 2H), 5.06 (м, 1H); ^{13}C ЯМР (150 МГц, CDCl_3): 208.5, 98.7, 89.9, 74.5, 67.6, 62.2, 30.8, 29.7, 29.4 (2C), 29.1, 29.0, 28.2, 26.2, 25.5, 19.6; ИК (пленка): 2928, 2853, 1461, 1375, 1351, 1305, 1241, 1100, 1063, 815, 722 cm^{-1} ; Вычислено для $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_2$: С, 76.14; Н, 11.18. Найдено: С, 76.13; Н, 11.16.

2-(Тридека-11,12-диен-1-илокси)тетрагидро-2H-пиран (27c)



Бесцветная жидкость. ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3): 1.26–1.43 (м, 14H), 1.49–1.61 (м, 6H), 1.69 (м, 1H), 1.83 (м, 1H), 1.98 (м, 2H), 3.36 (м, 1H), 3.50 (м, 1H), 3.72 (м, 1H), 3.86 (м, 1H), 4.57 (м, 1H), 4.3 (м, 2H), 5.07 (м, 1H); ^{13}C ЯМР (150 МГц, CDCl_3): 208.5, 98.7, 89.9, 74.5, 67.6, 62.2, 30.8, 29.7, 29.4 (2C), 29.1, 29.0, 28.2, 26.2, 25.5, 19.6; ИК (пленка): 2928, 2851, 1463, 1373, 1349, 1308, 1247, 1106, 1063, 815, 721, cm^{-1} ; Вычислено для $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_2$: С, 77.09; Н, 11.41. Найдено: С, 77.08; Н, 11.39.

2-(Пентадека-13,14-диен-1-илокси)тетрагидро-2H-пиран (27d)

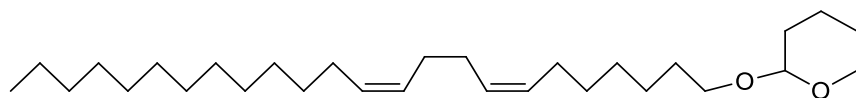


Бесцветная жидкость. ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3): 1.24–1.42 (м, 18H), 1.49–1.62 (м, 6H), 1.71 (м, 1H), 1.83 (м, 1H), 1.99 (м, 2H), 3.38 (м, 1H), 3.49 (м, 1H), 3.73 (м, 1H), 3.87 (м, 1H), 4.58 (м, 1H), 4.64 (м, 2H), 5.08 (м, 1H); ^{13}C ЯМР (150 МГц, CDCl_3): 208.5, 98.8, 90.0, 74.4, 67.6, 62.2, 30.8, 29.8, 29.6 (4C), 29.5, 29.4, 29.1 (2C), 28.3, 26.2, 25.5, 19.7; ИК (пленка): 2928, 2851, 1463, 1379, 1354, 1301, 1248, 1108, 1068, 815, 722, cm^{-1} ; Вычислено для $\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{O}_2$: С, 77.87; Н, 11.76. Найдено: С, 77.84; Н, 11.74.

Основная методика Кросс-цикломагнирование пентадека-1,2-диенов (26) и 2-(пентадека-13,14-диен-1-илокси)тетрагидро-2H-пиранов (27) этилмагнийбромидом в присутствии металлического магния и катализатора Cr_2TiCl_2

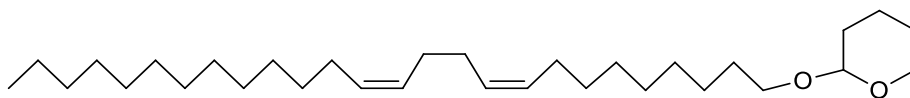
В круглодонную колбу, в атмосфере Ar, при 0 °С загрузили диэтиловый эфир (30 мл), пентадека-1,2-диен (2) (1.0 г, 4.8 ммоль), 2-(пентадека-13,14-диен-1-илокси)тетрагидро-2H-пиран (3) (1.1 г, 4.0 ммоль), эфирный раствор этилмагнийбромида (48.0 ммоль, 1.5М), магниевую стружку (1.4 г, 60.0 ммоль), Cr_2TiCl_2 (0.1 г, 0.4 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течении 24 часов при комнатной температуре. Затем смесь гидролизovali водным раствором NH_4Cl (20 мл, 5%), водный слой экстрагировали диэтиловым эфиром (2×100 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 , отфильтровывали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный сырец хроматографировали на силикагеле (ПЭ:ЭА = 35:1).

2-[(7Z,11Z)-Тетракоза-7,11-диен-1-илокси]тетрагидро-2H-пиран (29a)



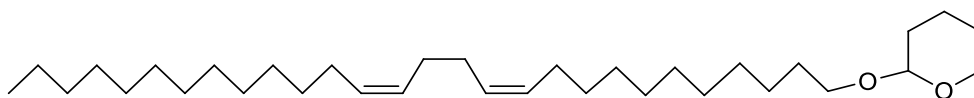
Желтоватое масло. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): 0.90 (т, $J = 6.4$ Гц, 3H), 1.23–1.38 (м, 30H), 1.48–1.62 (м, 6H), 1.69 (м, 1H), 1.83 (м, 1H), 2.02 (м, 4H), 2.07 (м, 4H), 3.37 (м, 1H), 3.49 (м, 1H), 3.72 (м, 1H), 3.86 (м, 1H), 4.57 (м, 1H), 5.33–5.42 (м, 4H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): 130.3, 130.1, 129.2, 129.1, 98.7, 67.5, 62.1, 31.9, 30.8, 29.7–29.2 (11C), 27.4 (2C), 27.3 (2C), 26.2, 25.6, 22.7, 19.6, 14.1; ИК (пленка): 2925, 2854, 1465, 1383, 1352, 1260, 1137, 1120, 1078, 1033, 908, 813, 759, 734 cm^{-1} ; Вычислено для $\text{C}_{29}\text{H}_{54}\text{O}_2$: С, 80.12; Н, 12.52. Найдено: С, 80.03; Н, 12.49.

2-[(9Z,13Z)-Гексакоза-9,13-диен-1-илокси]тетрагидро-2H-пиран (29b)



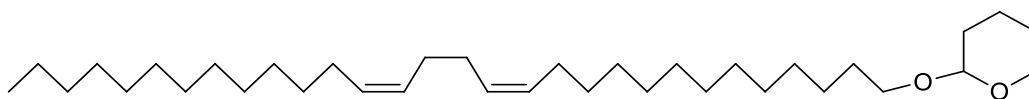
Желтоватое масло. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): 0.90 (т, $J = 6.4$ Гц, 3H), 1.26–1.39 (м, 30H), 1.52–1.63 (м, 6H), 1.73 (м, 1H), 1.85 (м, 1H), 2.03 (м, 4H), 2.09 (м, 4H), 3.39 (м, 1H), 3.51 (м, 1H), 3.74 (м, 1H), 3.88 (м, 1H), 4.58 (м, 1H), 5.35–5.40 (м, 4H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): 130.3, 130.2, 129.1 (2C), 98.7, 67.6, 62.3, 31.9, 30.8, 29.8–29.3 (13C), 27.4 (2C), 27.3 (2C), 26.3, 25.5, 22.7, 19.7, 14.1; ИК (пленка): 2929, 2851, 1463, 1380, 1363, 1300, 1253, 1111, 1073, 815, 721 cm^{-1} ; Вычислено для $\text{C}_{31}\text{H}_{58}\text{O}_2$: С, 80.45; Н, 12.63. Найдено: С, 80.43; Н, 12.61.

2-[(11Z,15Z)-Октаказа-11,15-диен-1-илокси]тетрагидро-2H-пиран (29c)



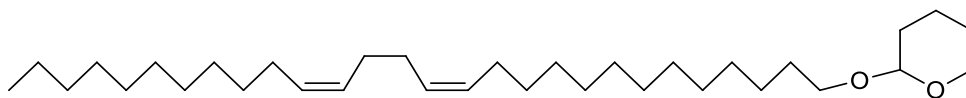
Желтоватое масло. ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3): 0.90 (т, $J = 6.4$ Гц, 3H), 1.26–1.39 (м, 34H), 1.52–1.63 (м, 6H), 1.73 (м, 1H), 1.85 (м, 1H), 2.03 (м, 4H), 2.09 (м, 4H), 3.39 (м, 1H), 3.51 (м, 1H), 3.74 (м, 1H), 3.88 (м, 1H), 4.58 (м, 1H), 5.35–5.40 (м, 4H); ^{13}C ЯМР (150 МГц, CDCl_3): 130.3, 130.2, 129.1 (2C), 98.7, 67.6, 62.3, 31.9, 30.8, 29.8–29.3 (15C), 27.4 (2C), 27.3 (2C), 26.3, 25.5, 22.7, 19.7, 14.1; ИК (пленка): 2929, 2852, 1466, 1379, 1361, 1303, 1254, 1110, 1073, 815, 722 cm^{-1} ; Вычислено для $\text{C}_{33}\text{H}_{62}\text{O}_2$: С, 80.75; Н, 12.73. Найдено: С, 80.73; Н, 12.71.

2-[(13Z,17Z)-Триконта-13,17-диен-1-илокси]тетрагидро-2H-пиран (29d)



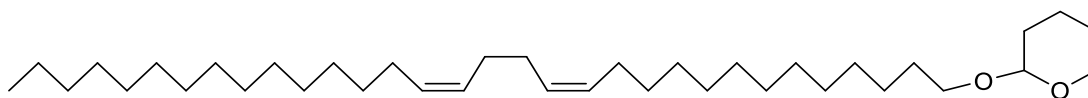
Желтоватое масло. ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3): 0.90 (м, 3H), 1.26–1.39 (м, 38H), 1.52–1.63 (м, 6H), 1.73 (м, 1H), 1.85 (м, 1H), 2.03 (м, 4H), 2.09 (м, 4H), 3.40 (м, 1H), 3.51 (м, 1H), 3.75 (м, 1H), 3.89 (м, 1H), 4.59 (м, 1H), 5.35–5.43 (м, 4H); ^{13}C ЯМР (150 МГц, CDCl_3): 130.4 (2C), 129.1 (2C), 98.8, 67.7, 62.3, 31.9, 30.8, 29.8–29.3 (17C), 27.4 (2C), 27.3 (2C), 26.3, 25.5, 22.7, 19.7, 14.1; ИК (пленка): 2929, 2853, 1465, 1384, 1360, 1303, 1256, 1110, 1075, 815, 722 cm^{-1} ; Вычислено для $\text{C}_{35}\text{H}_{66}\text{O}_2$: С, 81.01; Н, 12.82. Найдено: С, 80.99; Н, 12.80.

2-[(13Z,17Z)-Октакоза-13,17-диен-1-илокси]тетрагидро-2H-пиран (29e)



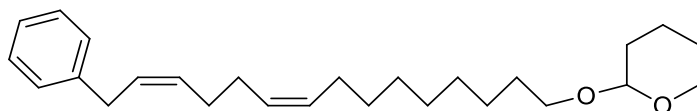
Желтоватое масло. ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3): 0.89 (т, $J = 6.4$ Гц, 3H), 1.26–1.37 (м, 34H), 1.51–1.62 (м, 6H), 1.72 (м, 1H), 1.84 (м, 1H), 2.03 (м, 4H), 2.09 (м, 4H), 3.40 (м, 1H), 3.51 (м, 1H), 3.75 (м, 1H), 3.89 (м, 1H), 4.59 (м, 1H), 5.36–5.41 (м, 4H); ^{13}C ЯМР (150 МГц, CDCl_3): 130.3 (2C), 129.1 (2C), 98.8, 67.6, 62.2, 31.9, 30.8, 29.8–29.3 (15C), 27.4 (2C), 27.3 (2C), 26.3, 25.5, 22.7, 19.7, 14.1; ИК (пленка): 2929, 2851, 1463, 1386, 1361, 1302, 1254, 1110, 1073, 816, 721 cm^{-1} ; Вычислено для $\text{C}_{33}\text{H}_{62}\text{O}_2$: С, 80.75; Н, 12.73. Найдено: С, 80.74; Н, 12.72.

2-[(13Z,17Z)-Дотриаконта-13,17-диен-1-илокси]тетрагидро-2H-пиран (29f)



Желтоватое масло. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): 0.89 (т, $J = 6.4$ Гц, 3H), 1.26–1.37 (м, 42H), 1.52–1.61 (м, 6H), 1.72 (м, 1H), 1.85 (м, 1H), 2.03 (м, 4H), 2.09 (м, 4H), 3.38 (м, 1H), 3.50 (м, 1H), 3.74 (м, 1H), 3.87 (м, 1H), 4.58 (м, 1H), 5.36–5.41 (м, 4H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): 130.3 (2C), 129.1 (2C), 98.7, 67.6, 62.1, 31.9, 30.8, 29.8–29.3 (19C), 27.4 (2C), 27.3 (2C), 26.3, 25.5, 22.7, 19.6, 14.1; ИК (пленка): 2929, 2851, 1463, 1385, 1360, 1305, 1253, 1110, 1077, 815, 721 cm^{-1} ; Вычислено для $\text{C}_{37}\text{H}_{70}\text{O}_2$: С, 81.25; Н, 12.90. Найдено: С, 80.24; Н, 12.89.

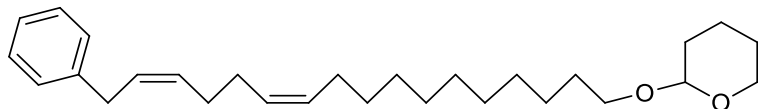
2-{[9Z,13Z)-15-Фенилпентадека-9,13-диен-1-ил]окси}тетрагидро-2H-пиран (29g)



Желтоватое масло. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): 1.31–1.45 (м, 10H), 1.53–1.70 (м, 6H), 1.75 (м, 1H), 1.88 (м, 1H), 2.09 (м, 2H), 2.20 (м, 2H), 2.26 (м, 2H), 3.49–3.46 (м, 3H), 3.54 (м, 1H), 3.78 (м, 1H), 3.92 (м, 1H), 4.63 (м, 1H), 5.44–5.48 (м, 2H), 5.56–5.67 (м, 2H), 7.20–7.24 (м, 3H), 7.32 (м, 2H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): 141.1, 130.6, 130.3, 128.9, 128.5 (3C), 128.4 (2C), 125.9, 98.8, 67.7, 62.3, 33.6, 30.8, 29.8–29.3 (5C), 27.5, 27.4, 27.3, 26.3, 25.6, 19.7; ИК (пленка): 3084, 3062, 3026, 3010, 2927, 2854,

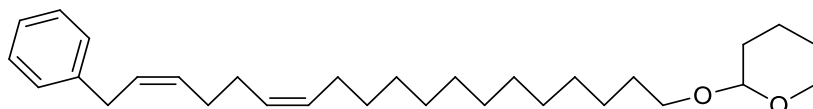
1602, 1494, 1454, 1366, 1261, 1184, 1136, 1121, 1078, 1033, 970, 906, 869, 815, 738, 698 cm^{-1} ; Вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{O}_2$: С, 81.20; Н, 10.48. Найдено: С, 81.19; Н, 10.46.

2-([(11Z,15Z)-17-Фенилгептадека-11,15-диен-1-ил]окси}тетрагидро-2H-пиран (29h)



Желтоватое масло. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): 1.32–1.44 (м, 14H), 1.54–1.68 (м, 6H), 1.75 (м, 1H), 1.88 (м, 1H), 2.08 (м, 2H), 2.21 (м, 2H), 2.25 (м, 2H), 3.42–3.48 (м, 3H), 3.55 (м, 1H), 3.79 (м, 1H), 3.92 (м, 1H), 4.62 (м, 1H), 5.44–5.47 (м, 2H), 5.56–5.63 (м, 2H), 7.21–7.24 (м, 3H), 7.32 (м, 2H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): 141.1, 130.6, 130.3, 128.9, 128.4 (5C), 125.8, 98.8, 67.7, 62.3, 33.6, 30.8, 29.8–29.4 (7C), 27.5, 27.4 (2C), 26.3, 25.6, 19.7; ИК (пленка): 3084, 3062, 3026, 3011, 2926, 2854, 1602, 1494, 1454, 1400, 1365, 1322, 1284, 1200, 1184, 1136, 1121, 1078, 1033, 988, 969, 906, 869, 815, 738, 698 cm^{-1} ; Вычислено для $\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{O}_2$: С, 81.50; Н, 10.75. Найдено: С, 81.49; Н, 10.74.

2-([(13Z,17Z)-19-Фенилнонадека-13,17-диен-1-ил]окси}тетрагидро-2H-пиран (29i)

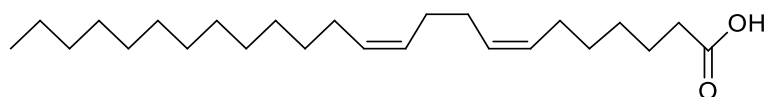


Желтоватое масло. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): 1.29–1.40 (м, 18H), 1.53–1.68 (м, 6H), 1.74 (м, 1H), 1.86 (м, 1H), 2.06 (м, 2H), 2.18 (м, 2H), 2.24 (м, 2H), 3.38–3.44 (м, 3H), 3.53 (м, 1H), 3.78 (м, 1H), 3.89 (м, 1H), 4.61 (м, 1H), 5.38–5.45 (м, 2H), 5.56–5.61 (м, 2H), 7.21–7.23 (м, 3H), 7.32 (м, 2H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): 141.1, 130.6, 130.3, 128.9, 128.4 (3C), 128.3 (2C), 125.8, 98.8, 67.7, 62.3, 33.6, 30.8, 29.8–29.4 (9C), 27.5, 27.3 (2C), 26.3, 25.6, 19.7; ИК (пленка): 3084, 3062, 3026, 3011, 2926, 2854, 1602, 1494, 1454, 1400, 1382, 1352, 1322, 1260, 1184, 1136, 1119, 1076, 1030, 969, 906, 868, 812, 736, 698 cm^{-1} ; Вычислено для $\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{O}_2$: С, 81.76; Н, 10.98. Найдено: С, 81.74; Н, 10.97.

Окисление 2-[(13Z,17Z)-триаконта-13,17-диен-1-илокси]тетрагидро-2H-пиранов (29a-i)

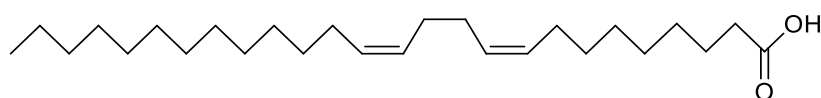
К раствору 2-[(13Z,17Z)-триаконта-13,17-диен-1-илокси]тетрагидро-2H-пирана (5) (1.2 г, 2.3 ммоль) в 20 мл ацетона и 5 мл CH_2Cl_2 при комнатной температуре прикапали реагент Джонса (3 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течении одного часа, после чего разбавили 5 мл воды. Избыток ацетона и CH_2Cl_2 удалили при пониженном давлении и водный слой экстрагировали диэтиловым эфиром (3×30 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 , отфильтровывали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный сырец хроматографировали на силикагеле (ПЭ:ЭА = 30:1).

(7Z,11Z)-Тетракоза-7,11-диеновая кислота (30a)



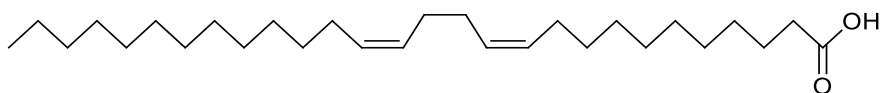
Белый порошок. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): 0.90 (т, $J = 6.4$ Гц, 3H), 1.25–1.40 (м, 24H), 1.66 (м, 2H), 2.05 (м, 4H), 2.09 (м, 4H), 2.36 (т, $J = 7.2$ Гц, 2H), 5.36–5.44 (м, 4H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): 180.1, 130.4, 129.8, 129.5, 129.0, 34.0, 31.9, 29.7–29.3 (9C), 28.7, 27.4 (2C), 27.3, 27.0, 24.6, 22.7, 14.1; ИК (пленка): 2921, 2853, 1713, 1463, 1373, 1307, 1285, 1260, 1231, 1208, 1183, 963, 936, 725, 721 cm^{-1} ; Вычислено для $\text{C}_{24}\text{H}_{44}\text{O}_2$: C, 79.06; H, 12.16. Найдено: C, 78.95; H, 12.14.

(9Z,13Z)-Гексакоза-9,13-диеновая кислота (30b)



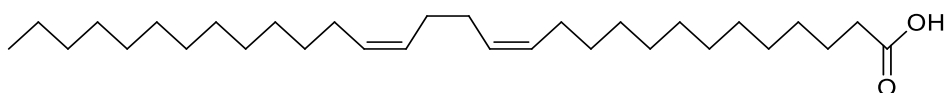
Белый порошок. ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3): 0.91 (т, $J = 6.5$ Гц, 3H), 1.27–1.38 (м, 28H), 1.66 (м, 2H), 2.05 (м, 4H), 2.10 (м, 4H), 2.37 (т, $J = 7.5$ Гц, 2H), 5.38–5.44 (м, 4H); ^{13}C ЯМР (150 МГц, CDCl_3): 180.5, 130.4, 130.2, 129.3, 129.1, 34.1, 31.9, 29.8–29.1 (12C), 27.4 (2C), 27.3, 27.2, 24.7, 22.7, 14.1; ИК (пленка): 2921, 2853, 1713, 1463, 1373, 1307, 1285, 1260, 1231, 1208, 1183, 963, 936, 725, 721 cm^{-1} ; Вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{48}\text{O}_2$: C, 79.53; H, 12.32. Найдено: C, 79.51; H, 12.31.

(11Z,15Z)-Гексакоза-11,15-диеновая кислота (30c)



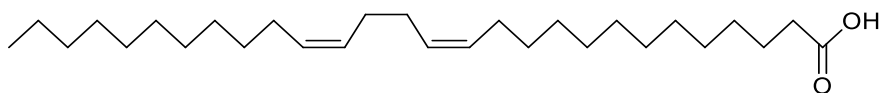
Белый порошок. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): 0.90 (т, $J = 6.5$ Гц, 3H), 1.27–1.37 (м, 32H), 1.65 (м, 2H), 2.04 (м, 4H), 2.10 (м, 4H), 2.35 (т, $J = 7.5$ Гц, 2H), 5.38–5.43 (м, 4H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): 180.1, 130.4, 130.3, 129.2, 129.1, 34.1, 31.9, 29.8–29.1 (14C), 27.4 (2C), 27.3 (2C), 24.7, 22.7, 14.1; ИК (пленка): 2921, 2854, 1711, 1463, 1371, 1305, 1283, 1260, 1230, 1207, 1180, 963, 935, 725, 721 cm^{-1} ; Вычислено для $\text{C}_{28}\text{H}_{52}\text{O}_2$: С, 79.94; Н, 12.46. Найдено: С, 79.93; Н, 12.44.

(13Z, 17Z)-Триаконта-13,17-диеновая кислота (30d)



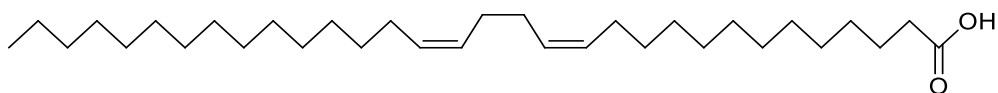
Белый порошок. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): 0.91 (т, $J = 6.4$ Гц, 3H), 1.27–1.38 (м, 36H), 1.66 (м, 2H), 2.05 (м, 4H), 2.10 (м, 4H), 2.37 (т, $J = 7.2$ Гц, 2H), 5.37–5.42 (м, 4H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): 180.3, 130.4 (2C), 129.2 (2C), 34.1, 31.9, 29.8–29.1 (16C), 27.4 (2C), 27.3 (2C), 24.7, 22.7, 14.1; ИК (пленка): 2921, 2853, 1711, 1465, 1377, 1309, 1286, 1260, 1233, 1208, 1185, 965, 935, 725, 721 cm^{-1} ; Вычислено для $\text{C}_{30}\text{H}_{56}\text{O}_2$: С, 80.29; Н, 12.58. Найдено: С, 80.27; Н, 12.56.

(13Z,17Z)-Октаказа-13,17-диеновая кислота (30e)



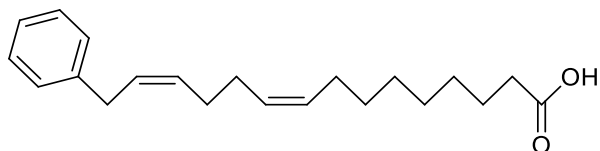
Белый порошок. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): 0.91 (т, $J = 6.0$ Гц, 3H), 1.27–1.38 (м, 32H), 1.66 (м, 2H), 2.04 (м, 4H), 2.10 (м, 4H), 2.37 (т, $J = 7.6$ Гц, 2H), 5.38–5.41 (м, 4H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): 180.1, 130.4 (2C), 129.2 (2C), 34.1, 31.9, 29.8–29.1 (14C), 27.4 (2C), 27.3 (2C), 24.7, 22.7, 14.1; ИК (пленка): 2921, 2853, 1717, 1463, 1374, 1310, 1283, 1260, 1232, 1207, 1183, 965, 935, 725, 721 cm^{-1} ; Вычислено для $\text{C}_{28}\text{H}_{52}\text{O}_2$: С, 79.94; Н, 12.46. Найдено: С, 79.92; Н, 12.45.

(13Z,17Z)-Дотриаконта-13,17-диеновая кислота (30f)



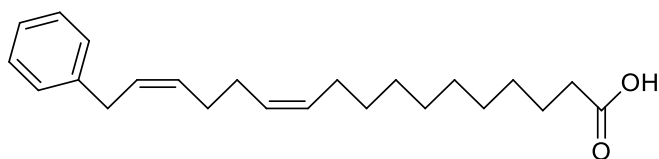
Белый порошок. ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3): 0.91 (т, $J = 6.5$ Гц, 3H), 1.27–1.38 (м, 40H), 1.65 (м, 2H), 2.05 (м, 4H), 2.10 (м, 4H), 2.37 (т, $J = 7.5$ Гц, 2H), 5.37–5.41 (м, 4H); ^{13}C ЯМР (150 МГц, CDCl_3): 180.4, 130.3 (2C), 129.1 (2C), 34.1, 31.9, 29.8–29.1 (18C), 27.4 (2C), 27.3 (2C), 24.7, 22.7, 14.1; ИК (пленка): 2921, 2853, 1711, 1465, 1377, 1309, 1286, 1260, 1233, 1208, 1185, 965, 935, 725, 721 cm^{-1} ; Вычислено для $\text{C}_{32}\text{H}_{60}\text{O}_2$: С, 80.61; Н, 12.68. Найдено: С, 80.59; Н, 12.67.

(9Z,13Z)-15-Фенилпентадека-9,13-диеновая кислота (30g)



Белый порошок. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): 1.35–1.45 (м, 8H), 1.69 (м, 2H), 2.12 (м, 2H), 2.23 (м, 2H), 2.29 (м, 2H), 2.41 (т, $J = 7.6$ Гц, 2H), 3.48 (д, $J = 6.8$ Гц, 2H), 5.48–5.52 (м, 2H), 5.60–5.67 (м, 2H), 7.25–7.28 (м, 3H), 7.34 (м, 2H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): 180.6, 141.2, 130.5, 130.3, 129.1, 128.5 (3C), 128.4 (2C), 125.9, 34.2, 33.6, 29.7, 29.2 (2C), 29.1, 27.5, 27.4, 27.3, 24.7; ИК (пленка): 3063, 3011, 2928, 2855, 2675, 1708, 1603, 1495, 1453, 1412, 1318, 1286, 1218, 1074, 1029, 967, 909, 758, 735, 699 cm^{-1} ; Вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_2$: С, 80.21; Н, 9.62. Найдено: С, 80.19; Н, 9.61.

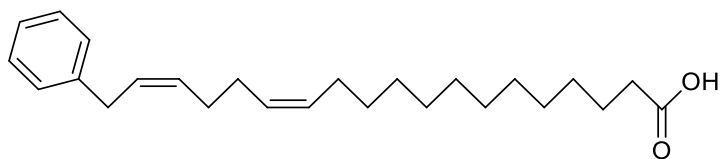
(11Z,15Z)-17-Фенилгептадека-11,15-диеновая кислота (30h)



Белый порошок. ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): 1.29–1.40 (м, 12H), 1.67 (м, 2H), 2.07 (м, 2H), 2.19 (м, 2H), 2.25 (м, 2H), 2.38 (т, $J = 7.6$ Гц, 2H), 3.48 (д, $J = 6.4$ Гц, 2H), 5.43–5.45 (м, 2H), 5.55–5.62 (м, 2H), 7.22–7.24 (м, 3H), 7.32 (м, 2H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): 180.4, 141.1, 130.6, 130.3, 128.9, 128.5, 128.4 (4C), 125.9, 34.1, 33.6, 29.7, 29.5, 29.4, 29.3 (2C), 29.1, 27.5, 27.3 (2C), 24.7; ИК (пленка): 3062, 3009, 2926, 2854, 2675, 1709, 1603, 1494, 1453, 1413, 1287, 1262, 1236, 1089, 1074, 1030, 966,

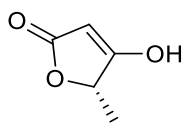
939, 803, 738, 698 cm^{-1} ; Вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{O}_2$: C, 80.65; H, 10.01. Найдено: C, 80.64; H, 10.00.

(13Z,17Z)-19-Фенилнадека-13,17-диеновая кислота (30i)



Белый порошок. ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3): 1.29–1.38 (м, 16H), 1.66 (м, 2H), 2.06 (м, 2H), 2.19 (м, 2H), 2.24 (м, 2H), 2.38 (т, $J = 7.5$ Гц, 2H), 3.45 (д, $J = 6.5$ Гц, 2H), 5.42–5.45 (м, 2H), 5.55–5.62 (м, 2H), 7.20–7.22 (м, 3H), 7.30 (м, 2H); ^{13}C ЯМР (150 МГц, CDCl_3): 180.2, 141.1, 130.6, 130.3, 128.9, 128.4, 128.4 (4C), 125.8, 34.1, 33.6, 29.8–29.1 (8C), 27.5, 27.3 (2C), 24.7; ИК (пленка): 3062, 3009, 2925, 2854, 2675, 1709, 1603, 1495, 1454, 1413, 1285, 1236, 1181, 1111, 1074, 1030, 967, 939, 826, 808, 741, 699 cm^{-1} ; Вычислено для $\text{C}_{25}\text{H}_{38}\text{O}_2$: C, 81.03; H, 10.34. Найдено: C, 81.02; H, 10.33.

(S)-4-Гидрокси-5-метилфуран-2(5H)-он (31)



Бутенолид (9) был получен в соответствии с методикой описанной в [160]

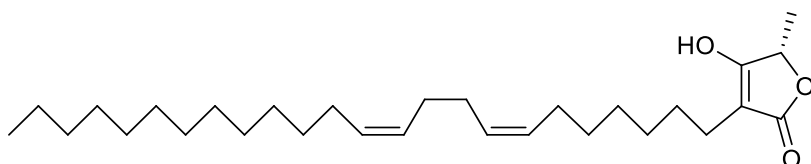
Синтез (5S)-4-гидрокси-5-метил-3-[(13Z,17Z)-триаконта-13-17-диен-1-ил]фуран-2(5H)-она (33a-i)

Шаг 1. К суспензии бутенолида (9) (0.2 г, 1.9 ммоль), жирной кислоты (6) (0.8 г, 1.8 ммоль), DMAP (66.0 мг, 0.5 ммоль) в 10 мл CH_2Cl_2 добавили DIPEA (0.3 мл, 1.9 ммоль) при 0 °C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре 12 часов. Полученную смесь отфильтровали, осадок промыли диэтиловым эфиром. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, полученный остаток перерастворили в этилацетате. Раствор промыли водным раствором HCl (10 мл, 1M), насыщенным раствором NaCl (10 мл), Органическую фазу сушили над MgSO_4 , отфильтровывали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Для удаления производных мочевины, полученный остаток растворили в диэтиловом эфире, отфильтрован и сконцентрирован при пониженном давлении. Полученный

коричневатый порошок использовался на следующем шаге без дополнительной очистки.

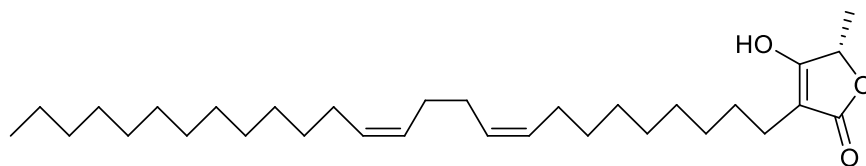
Шаг 2. Сырец, полученный на предыдущем шаге, был растворен в 10 мл уксусной кислоты и NaBH_3CN (0.2 г, 3.6 ммоль) добавляли маленькими порциями при 10 °С. Полученную смесь перемешивали 12 часов при комнатной температуре. Затем реакционную массу вылили в водный раствор HCl (5 мл, 1 М). Водный слой экстрагировали этилацетатом (3 x 15 мл). Объединенные органические слои промыли водой (10 мл), насыщенным раствором NaCl (10 мл), сушили над MgSO_4 , отфильтровывали и растворитель удаляли при пониженном давлении. (3 раза совместной перегонкой с толуолом, для удаления уксусной кислоты).

(5S)-4-Гидрокси-5-метил-3-[(9Z,13Z)-гексакоза-9,13-диен-1-ил]фуран-2(5H)-он (33a)



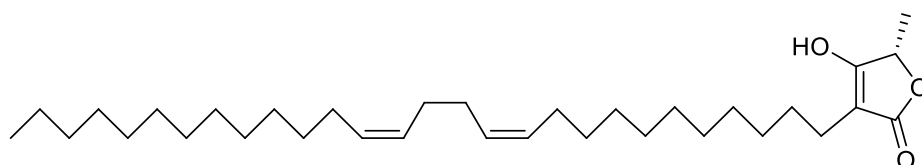
Белый порошок. $[\alpha]_D^{19} = -3.3$ (c 1.05, CHCl_3); ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): 0.89 (т, $J = 6.4$ Гц, 3H), 1.24–1.36 (м, 26H), 1.49 (м, 2H), 1.52 (д, $J = 6.8$ Гц, 3H), 2.03 (м, 4H), 2.09 (м, 4H), 2.22 (т, $J = 7.2$ Гц, 2H), 4.85 (к, $J = 6.4$ Гц, 1H), 5.36–5.43 (м, 4H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): 177.9, 177.8, 130.4, 130.2, 129.2, 129.1, 100.7, 75.4, 31.9, 29.7–29.1 (11C), 28.0, 27.4 (2C), 27.3 (2C), 22.7, 21.0, 17.8, 14.1; ИК (пленка): 3005, 2924, 2853, 1751, 1730, 1654, 1457, 1376, 1313, 1267, 1249, 1180, 1142, 1081, 1078, 777, 722 cm^{-1} ; Вычислено для $\text{C}_{29}\text{H}_{50}\text{O}_3$: C, 77.97; H, 11.28. Найдено: C, 77.88; H, 11.26;

(5S)-4-Гидрокси-5-метил-3-[(9Z,13Z)-гексакоза-9,13-диен-1-ил]фуран-2(5H)-он (33b)



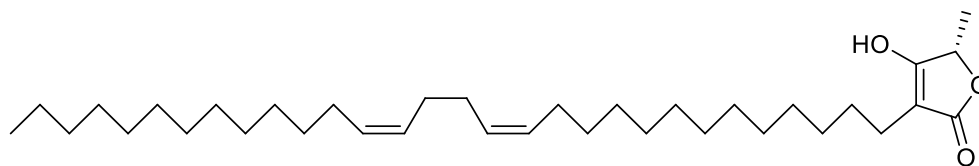
Белый порошок. $[\alpha]_D^{19} = -5.7$ (c 0.54, CHCl_3); ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): 0.89 (т, $J = 6.5$ Гц, 3H), 1.24–1.32 (м, 30H), 1.48 (м, 2H), 1.52 (д, $J = 6.8$ Гц, 3H), 2.03 (м, 4H), 2.09 (м, 4H), 2.21 (т, $J = 7.2$ Гц, 2H), 4.85 (к, $J = 6.4$ Гц, 1H), 5.37–5.42 (м, 4H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): 177.8, 177.7, 130.4, 130.3, 129.2, 129.1, 100.8, 75.4, 31.9, 29.8–29.3 (13C), 28.1, 27.4 (2C), 27.3 (2C), 22.7, 21.0, 17.8, 14.1; ИК (пленка): 3005, 2924, 2853, 1751, 1730, 1654, 1457, 1376, 1313, 1267, 1249, 1180, 1142, 1081, 1078, 777, 722 cm^{-1} ; Вычислено для $\text{C}_{31}\text{H}_{54}\text{O}_3$: C, 78.43; H, 11.46. Найдено: C, 78.41; H, 11.42;

(5S)-4-Гидрокси-5-метил-3-[(11Z,15Z)-октакоза-11,15-диен-1-ил]фуран-2(5H)-он (33c)



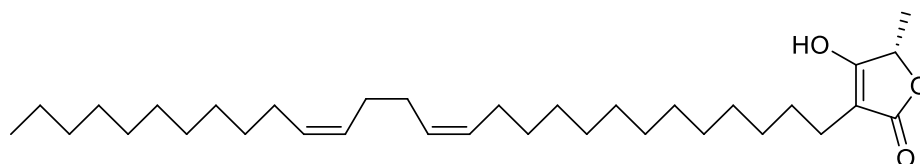
Белый порошок. $[\alpha]_D^{19} = -12$ (c 1.13, CHCl_3); ^1H ЯМР (75 МГц, CDCl_3): 0.90 (т, $J = 6.5$ Гц, 3H), 1.24–1.31 (м, 34H), 1.48 (м, 2H), 1.51 (д, $J = 6.8$ Гц, 3H), 2.03 (м, 4H), 2.09 (м, 4H), 2.22 (т, $J = 7.5$ Гц, 2H), 4.83 (к, $J = 6.5$ Гц, 1H), 5.36–5.42 (м, 4H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): 177.1, 176.9, 130.3 (2C), 129.1 (2C), 100.7, 74.9, 31.9, 29.8–29.3 (15C), 28.1, 27.4 (2C), 27.3 (2C), 22.7, 21.1, 17.9, 14.1; ИК (пленка): 3011, 2917, 2854, 1764, 1707, 1634, 1455, 1348, 1323, 1256, 1230, 1224, 1132, 1093, 1075, 804, 722 cm^{-1} ; Вычислено для $\text{C}_{33}\text{H}_{58}\text{O}_3$: C, 78.83; H, 11.63. Найдено: C, 78.81; H, 11.61.

(5S)-4-Гидрокси-5-метил-3-[(13Z,17Z)-триаконта-13,17-диен-1-ил]фуран-2(5H)-он (33d)



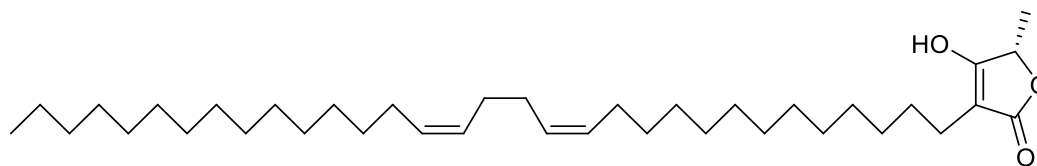
Белый порошок. $[\alpha]_D^{19} = -18$ (c 0.41, CHCl_3); ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3): 0.89 (т, $J = 6.5$ Гц, 3H), 1.24–1.32 (м, 38H), 1.48 (м, 2H), 1.52 (д, $J = 6.5$ Гц, 3H), 2.03 (м, 4H), 2.09 (м, 4H), 2.21 (т, $J = 7.5$ Гц, 2H), 4.84 (к, $J = 6.5$ Гц, 1H), 5.36–5.43 (м, 4H); ^{13}C ЯМР (150 МГц, CDCl_3): 177.5, 177.2, 130.4 (2C), 129.1 (2C), 100.9, 75.2, 31.9, 29.8–29.3 (17C), 28.1, 27.4 (2C), 27.3 (2C), 22.7, 21.1, 17.8, 14.1; ИК (пленка): 3011, 2917, 2848, 1764, 1707, 1626, 1466, 1344, 1313, 1264, 1246, 1224, 1110, 1082, 1054, 777, 722 cm^{-1} ; Вычислено для $\text{C}_{35}\text{H}_{62}\text{O}_3$: C, 79.19; H, 11.77. Найдено: C, 79.17; H, 11.75; Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : Вычислено для $[\text{C}_{35}\text{H}_{63}\text{O}_3]^+$: 553.4777, найдено: 553.4772; Вычислено для $[\text{C}_{35}\text{H}_{62}\text{NaO}_3]^+$: 553.4597, найдено: 553.4591.

(5S)-4-Гидрокси-5-метил-3-[(13Z,17Z)-октакоза-13,17-диен-1-ил]фуран-2(5H)-он (33e)



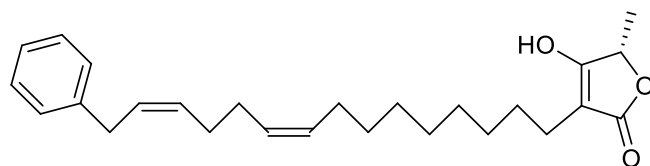
Белый порошок. $[\alpha]_D^{20} = -5.9$ (c 0.85, CHCl_3); ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3): 0.89 (т, $J = 6.5$ Гц, 3H), 1.24–1.34 (м, 34H), 1.48 (м, 2H), 1.52 (м, 3H), 2.03 (м, 4H), 2.09 (м, 4H), 2.21 (т, $J = 7.0$ Гц, 2H), 4.84 (м, 1H), 5.37–5.42 (м, 4H); ^{13}C ЯМР (150 МГц, CDCl_3): 177.5 (2C), 130.4, 130.3, 129.1 (2C), 100.9, 75.3, 31.9, 29.8–29.3 (15C), 28.1, 27.4 (2C), 27.3 (2C), 22.7, 21.1, 17.8, 14.1; ИК (пленка): 3011, 2924, 2854, 1752, 1707, 1656, 1464, 1377, 1342, 1261, 1180, 1141, 1076, 970, 804, 721 cm^{-1} ; Вычислено для $\text{C}_{33}\text{H}_{58}\text{O}_3$: C, 78.83; H, 11.63. Найдено: C, 78.81; H, 11.61.

(5S)-4-Гидрокси-5-метил-3-[(13Z,17Z)-дотриаконта-13,17-диен-1-ил]фуран-2(5H)-он (33f)



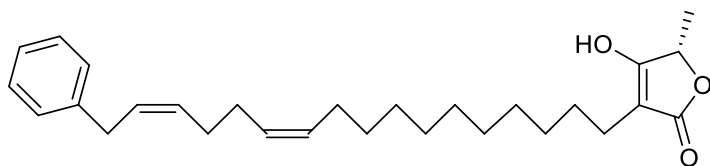
Белый порошок. $[\alpha]_D^{19} = -7.0$ (c 0.88, CHCl_3); ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): 0.89 (т, $J = 6.4$ Гц, 3H), 1.25–1.32 (м, 42H), 1.48 (м, 2H), 1.52 (д, $J = 6.8$ Гц, 3H), 2.03 (м, 4H), 2.09 (м, 4H), 2.21 (т, $J = 7.6$ Гц, 2H), 4.84 (к, $J = 6.8$ Гц, 1H), 5.38–5.41 (м, 4H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): 177.1, 176.8, 130.4 (2C), 129.1 (2C), 101.1, 75.1, 31.9, 29.7–29.4 (19C), 28.1, 27.4 (2C), 27.3 (2C), 22.7, 21.1, 17.8, 14.1; ИК (пленка): 3006, 2917, 2850, 1742, 1653, 1626, 1469, 1375, 1324, 1262, 1201, 1118, 1083, 1029, 965, 802, 719 cm^{-1} ; Вычислено для $\text{C}_{37}\text{H}_{66}\text{O}_3$: C, 79.51; H, 11.90. Найдено: C, 79.49; H, 11.89.

(5S)-4-Гидрокси-5-метил-3-[(9Z,13Z)-15-фенилпентадека-9,13-диен-1-ил]фуран-2(5H)-он (33g)



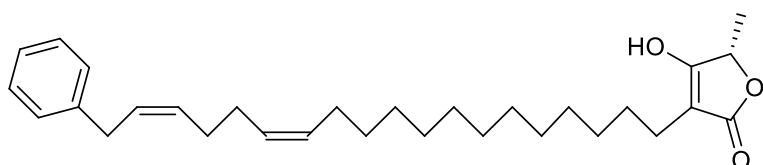
Белый порошок. $[\alpha]_D^{19} = -0.9$ (c 0.77, CHCl_3); ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): 1.28–1.40 (м, 10H), 1.49 (м, 2H), 1.54 (д, $J = 6.0$ Гц, 3H), 2.06 (м, 2H), 2.18 (м, 2H), 2.22–2.25 (м, 4H), 3.44 (д, $J = 6.5$ Гц, 2H), 4.87 (к, $J = 6.4$ Гц, 1H), 5.38–5.45 (м, 2H), 5.55–5.62 (м, 2H), 7.21–7.23 (м, 3H), 7.31 (м, 2H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): 178.1, 177.9, 141.1, 130.6, 130.3, 128.9, 128.5, 128.4 (4C), 125.9, 100.8, 75.5, 33.6, 29.8–29.4 (5C), 28.1, 27.5, 27.3 (2C), 21.1, 17.9; ИК (пленка): 2925, 2854, 1723, 1642, 1621, 1453, 1400, 1344, 1283, 1114, 1075, 967, 739, 698 cm^{-1} ; Вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{O}_3$: C, 78.75; H, 9.15. Найдено: C, 78.74; H, 9.13.

(5S)-4-Гидрокси-5-метил-3-[(11Z,15Z)-17-фенилгептадека-11,15-диен-1-ил]фуран-2(5H)-он (33h)



Белый порошок. $[\alpha]_D^{20} = -2.1$ (c 0.96, CHCl_3); ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): 1.28–1.42 (м, 14H), 1.52 (м, 2H), 1.54 (д, $J = 6.8$ Гц, 3H), 2.08 (м, 2H), 2.20 (м, 2H), 2.24–2.28 (м, 4H), 3.45 (д, $J = 6.8$ Гц, 2H), 4.88 (к, $J = 6.4$ Гц, 1H), 5.42–5.49 (м, 2H), 5.55–5.64, (м, 2H), 7.22–7.24 (м, 3H), 7.32 (м, 2H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): 178.1, 177.9, 141.1, 130.6, 130.3, 128.9, 128.5, 128.4 (4C), 125.9, 100.8, 75.5, 33.6, 29.8–29.4 (7C), 28.2, 27.5, 27.4 (2C), 21.1, 17.9; ИК (пленка): 2925, 2854, 1723, 1642, 1621, 1453, 1400, 1344, 1283, 1114, 1075, 967, 739, 698 cm^{-1} ; Вычислено для $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{O}_3$: C, 79.20; H, 9.50. Найдено: C, 79.18; H, 9.49.

(5S)-4-Гидрокси-5-метил-3-[(13Z,17Z)-19-фенилнонадека-13,17-диен-1-ил]фуран-2(5H)-он (33i)

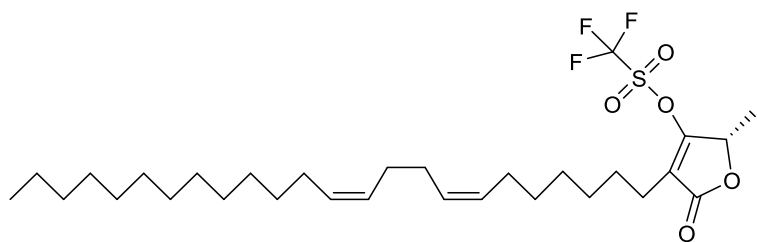


Белый порошок. $[\alpha]_D^{19} = -4.7$ (c 0.45, CHCl_3); ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3): 1.26–1.39 (м, 18H), 1.49 (м, 2H), 1.52 (д, $J = 7.0$ Гц, 3H), 2.05 (м, 2H), 2.18 (м, 2H), 2.20–2.24 (м, 4H), 3.45 (д, $J = 7.0$ Гц, 2H), 4.84 (к, $J = 6.5$ Гц, 1H), 5.38–5.45 (м, 2H), 5.53–5.61, (м, 2H), 7.19–7.22 (м, 3H), 7.30 (м, 2H); ^{13}C ЯМР (150 МГц, CDCl_3): 177.3, 177.0, 141.1, 130.6, 130.3, 128.9, 128.4 (5C), 125.8, 100.0, 75.1, 33.5, 29.7–29.4 (9C), 28.1, 27.5, 27.3 (2C), 21.1, 17.9; ИК (пленка): 2925, 2854, 1736, 1710, 1462, 1400, 1377, 1283, 1259, 1171, 1087, 1029, 1014, 960, 801, 724 cm^{-1} ; Вычислено для $\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{O}_3$: C, 79.60; H, 9.80. Найдено: C, 79.58; H, 9.59.

Синтез (S)-2-метил-5-оксо-4-((13Z,17Z)-триаконта-13,17-диен-1-ил)-2,5-дигидрофуран-3-ил трифторметансульфоната (34)

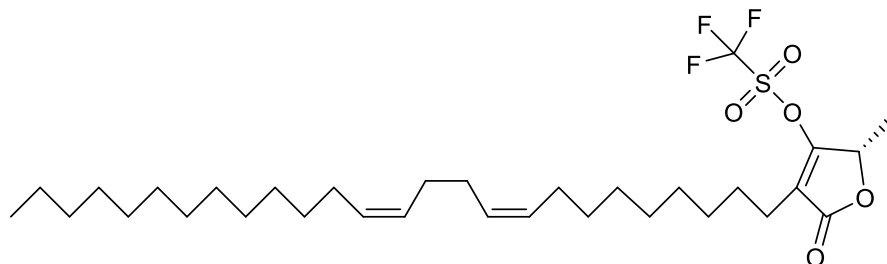
К раствору (11) (0.9 г, 1.7 ммоль) в 10 мл CH_2Cl_2 добавили DIPEA (0.5 мл, 2.6 ммоль) при комнатной температуре. Полученный раствор охладили до $-78\text{ }^\circ\text{C}$ и медленно добавили Tf_2O (0.3 мл, 2.0 ммоль). Смесь перемешивали при $-78\text{ }^\circ\text{C}$ в течении двух часов. После чего смесь разбавили 10 мл CH_2Cl_2 и гидролизовали водным раствором HCl (10 мл 1 М). Объединенные органические слои промыли водой (10 мл), насыщенным раствором NaCl (10 мл), сушили над MgSO_4 , отфильтровывали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный сырец разделяли флэш-хроматографией (5% раствор этилацетата в гексане).

(2S)-2-Метил-5-оксо-4-[(7Z,11Z)-триаконта-7,11-диен-1-ил]-2,5-дигидрофуран-3-ил трифторметансульфонат (34a)



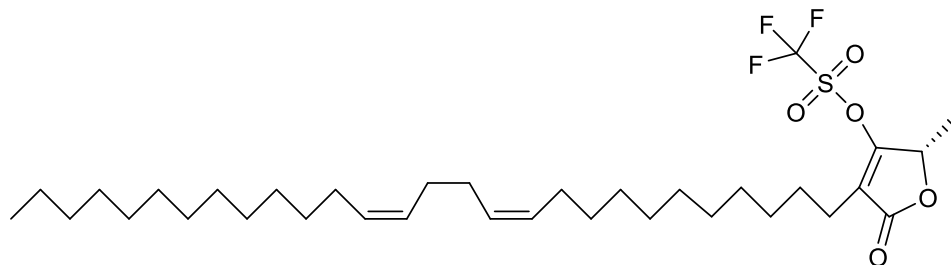
Желтое масло. $[\alpha]_D^{19} = +18.9$ (c 0.71, CHCl_3); ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): 0.89 (т, $J = 6.4$ Гц, 3H), 1.26–1.37 (м, 26H), 1.56 (д, $J = 6.4$ Гц, 3H), 1.61 (м, 2H), 2.05 (м, 4H), 2.09 (м, 4H), 2.34 (м, 2H), 5.12 (к, $J = 6.8$ Гц, 1H), 5.36–5.43 (м, 4H); ^{13}C ЯМР (75.0 МГц, CDCl_3): 168.9, 163.3, 130.4, 129.9, 129.4, 129.1, 121.9, 118.4 (к, $J_{\text{C-F}} = 320.9$ Гц), 74.4, 31.9, 29.7–29.3 (11C), 28.7, 27.4 (2C), 27.3, 27.1, 26.6, 22.7, 17.7, 14.1; ИК (пленка): 3004, 2928, 2853, 1782, 1731, 1698, 1435, 1339, 1222, 1135, 1069, 805, 765, 722, 536, 509 cm^{-1} ; Вычислено для $\text{C}_{30}\text{H}_{49}\text{F}_3\text{O}_5\text{S}$: C, 62.26; H, 8.53. Найдено: C, 62.16; H, 8.50.

(2S)-2-Метил-5-оксо-4-[(9Z,13Z)-триаконта-9,13-диен-1-ил]-2,5-дигидрофуран-3-ил трифторметансульфонат (34b)



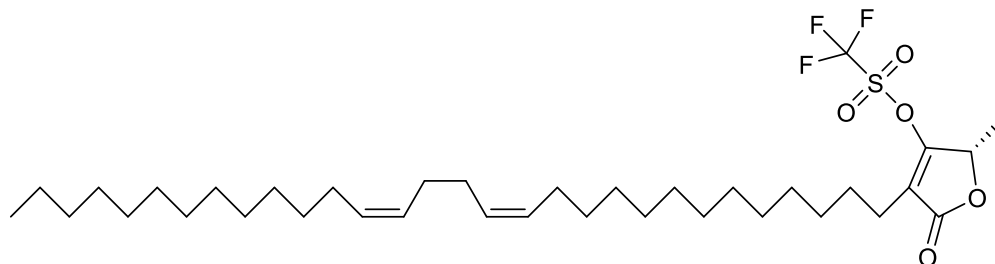
Желтое масло. $[\alpha]_D^{19} = +42.2$ (c 0.90, CHCl_3); ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): 0.89 (т, $J = 6.4$ Гц, 3H), 1.27–1.36 (м, 30H), 1.56 (д, $J = 6.8$ Гц, 3H), 1.61 (м, 2H), 2.03 (м, 4H), 2.09 (м, 4H), 2.34 (м, 2H), 5.13 (к, $J = 6.8$ Гц, 1H), 5.37–5.42 (м, 4H); ^{13}C ЯМР (75.0 МГц, CDCl_3): 169.1, 163.4, 130.4, 130.2, 129.2, 129.1, 121.9, 118.4 (к, $J_{\text{C-F}} = 320.9$ Гц), 74.4, 31.9, 29.7–29.1 (14C), 27.4 (2C), 27.3, 27.2, 26.7, 22.7, 17.7, 14.1; ИК (пленка): 3004, 2924, 2854, 1782, 1731, 1699, 1435, 1341, 1222, 1139, 1069, 807, 765, 723, 536, 509 cm^{-1} ; Вычислено для $\text{C}_{32}\text{H}_{53}\text{F}_3\text{O}_5\text{S}$: С, 63.34; Н, 8.80. Найдено: С, 63.32; Н, 8.79.

(2S)-2-Метил-5-оксо-4-[(11Z,15Z)-октакоза-11,15-диен-1-ил]-2,5-дигидрофуран-3-ил трифторметансульфонат (34c)



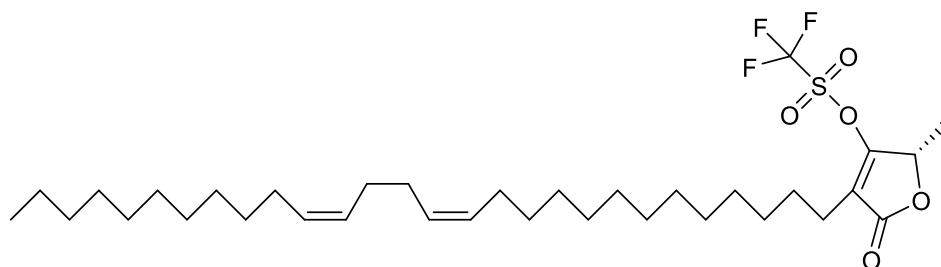
Желтое масло. $[\alpha]_D^{19} = +24.0$ (c 1.72, CHCl_3); ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3): 0.90 (т, $J = 6.4$ Гц, 3H), 1.27–1.34 (м, 34H), 1.56 (д, $J = 6.8$ Гц, 3H), 1.61 (м, 2H), 2.03 (м, 4H), 2.09 (м, 4H), 2.35 (м, 2H), 5.13 (к, $J = 6.8$ Гц, 1H), 5.37–5.42 (м, 4H); ^{13}C ЯМР (150.0 МГц, CDCl_3): 169.0, 163.4, 130.4, 130.3, 129.2, 129.1, 121.9, 118.4 (к, $J_{\text{C-F}} = 320.9$ Гц), 74.4, 31.9, 29.7–29.3 (16C), 27.4 (2C), 27.3 (2C), 26.7, 22.7, 17.7, 14.1; ИК (пленка): 3004, 2927, 2855, 1782, 1698, 1434, 1383, 1330, 1220, 1181, 1141, 1102, 1072, 1025, 808, 765, 723, 606, 536, 510 cm^{-1} ; Вычислено для $\text{C}_{34}\text{H}_{57}\text{F}_3\text{O}_5\text{S}$: С, 64.78; Н, 9.16. Найдено: С, 64.76; Н, 9.15.

(2S)-2-Метил-5-оксо-4-[(13Z,17Z)-триаконта-13,17-диен-1-ил]-2,5-дигидрофуран-3-ил трифторметансульфонат (34d)



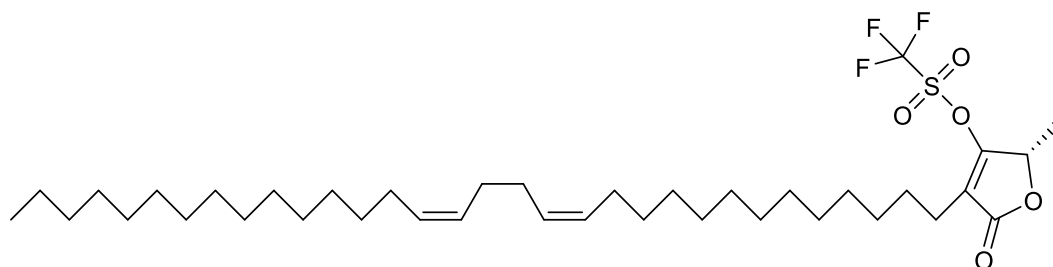
Желтое масло. $[\alpha]_D^{19} = +29.0$ (c 1.39, CHCl_3); ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): 0.90 (т, $J = 6.4$ Гц, 3H), 1.26–1.38 (м, 38H), 1.56 (д, $J = 6.8$ Гц, 3H), 1.60 (м, 2H), 2.04 (м, 4H), 2.09 (м, 4H), 2.34 (м, 2H), 5.13 (к, $J = 7.6$ Гц, 1H), 5.37–5.42 (м, 4H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): 169.1, 163.4, 130.3 (2C), 129.1 (2C), 121.9, 118.3 (к, $J_{\text{C-F}} = 320.9$ Гц), 74.4, 31.9, 29.8–29.1 (18C), 27.4 (2C), 27.3 (2C), 26.7, 22.7, 17.7, 14.1; ИК (пленка): 3006, 2925, 2854, 1783, 1700, 1436, 1341, 1223, 1139, 1068, 808, 764, 722, 605, 509 cm^{-1} ; Вычислено для $\text{C}_{36}\text{H}_{61}\text{F}_3\text{O}_5\text{S}$: С, 65.22; Н, 9.27. Найдено: С, 65.20; Н, 9.25; Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : Вычислено для $[\text{C}_{36}\text{H}_{65}\text{F}_3\text{NO}_5\text{S}]^+$: 680.4536, найдено: 680.4530; Вычислено для $[\text{C}_{36}\text{H}_{61}\text{F}_3\text{NaO}_5\text{S}]^+$: 685.4089, найдено: 685.4084; Вычислено для $[\text{C}_{36}\text{H}_{61}\text{F}_3\text{KO}_5\text{S}]^+$: 701.3829, найдено: 701.3823.

(2S)-2-Метил-5-оксо-4-[(13Z,17Z)-октакоза-13,17-диен-1-ил]-2,5-дигидрофуран-3-ил трифторметансульфонат (34e)



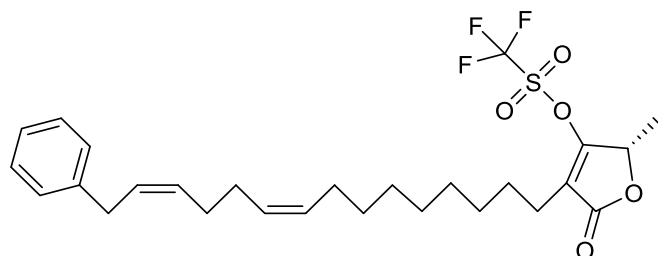
Желтое масло. $[\alpha]_D^{20} = +22.3$ (c 0.89, CHCl_3); ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3): 0.90 (т, $J = 6.5$ Гц, 3H), 1.27–1.37 (м, 34H), 1.56 (д, $J = 7.0$ Гц, 3H), 1.61 (м, 2H), 2.04 (м, 4H), 2.09 (м, 4H), 2.34 (м, 2H), 5.13 (к, $J = 7.0$ Гц, 1H), 5.37–5.43 (м, 4H); ^{13}C ЯМР (150 МГц, CDCl_3): 169.1, 163.4, 130.3 (2C), 129.1 (2C), 121.9, 118.4 (к, $J_{\text{C-F}} = 320.9$ Гц), 74.4, 31.9, 29.8–29.1 (16C), 27.4 (2C), 27.3 (2C), 26.7, 22.7, 17.7, 14.1; ИК (пленка): 3006, 2925, 2854, 1784, 1699, 1435, 1342, 1223, 1139, 1068, 809, 764, 722, 605, 509 cm^{-1} ; Вычислено для $\text{C}_{34}\text{H}_{57}\text{F}_3\text{O}_5\text{S}$: С, 64.32; Н, 9.05. Найдено: С, 64.31; Н, 9.03.

(2S)-2-Метил-5-оксо-4-[(13Z,17Z)-дотриаконта-13,17-диен-1-ил]-2,5-дигидрофуран-3-ил трифторметансульфонат (34f)



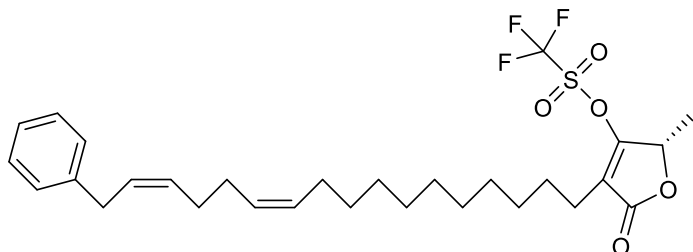
Желтое масло. $[\alpha]_D^{20} = +22.3$ (c 0.89, CHCl_3); ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3): 0.90 (т, $J = 7.0$ Гц, 3H), 1.27–1.37 (м, 42H), 1.56 (д, $J = 6.5$ Гц, 3H), 1.61 (м, 2H), 2.04 (м, 4H), 2.09 (м, 4H), 2.33 (м, 2H), 5.13 (к, $J = 7.0$ Гц, 1H), 5.37–5.43 (м, 4H); ^{13}C ЯМР (150 МГц, CDCl_3): 169.1, 163.4, 130.4 (2C), 129.1 (2C), 121.9, 118.4 (к, $J_{\text{C-F}} = 320.9$ Гц), 74.4, 31.9, 29.8–29.1 (20C), 27.4 (2C), 27.3 (2C), 26.7, 22.7, 17.7, 14.1; ИК (пленка): 3006, 2925, 2854, 1783, 1700, 1436, 1342, 1223, 1139, 1068, 808, 764, 722, 605, 510 cm^{-1} ; Вычислено для $\text{C}_{38}\text{H}_{65}\text{F}_3\text{O}_5\text{S}$: С, 66.05; Н, 9.48. Найдено: С, 66.03; Н, 9.47.

(2S)-2-Метил-5-оксо-4-[(9Z,13Z)-15-фенилпентадека-9,13-диен-1-ил]-2,5-дигидрофуран-3-ил трифторметансульфонат (34g)



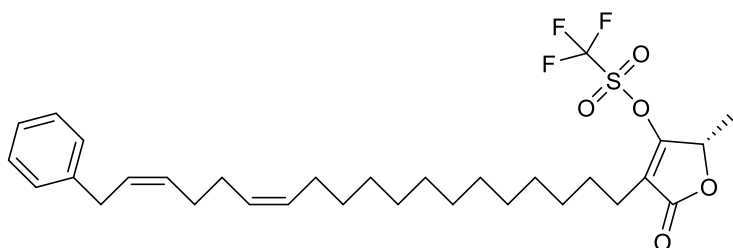
Желтое масло. $[\alpha]_D^{18} = +22.0$ (c 0.49, CHCl_3); ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): 1.28–1.38 (м, 10H), 1.57 (д, $J = 6.4$ Гц, 3H), 1.63 (м, 2H), 2.06 (м, 2H), 2.18 (м, 2H), 2.23 (м, 2H), 2.34 (м, 2H), 3.43 (д, $J = 6.4$ Гц, 2H), 5.14 (к, $J = 6.0$ Гц, 1H), 5.38–5.46 (м, 2H), 5.55–5.61 (м, 2H), 7.19–7.23 (м, 3H), 7.29 (м, 2H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): 169.1, 163.3, 141.1, 130.5, 130.3, 128.9, 128.4 (5C), 125.8, 121.9, 118.4 (к, $J_{\text{C-F}} = 318.9$ Гц), 74.4, 33.5, 29.7–29.1 (5C), 27.5, 27.3 (2C), 26.7, 22.7, 17.7; ИК (пленка): 3025, 2924, 2853, 1780, 1699, 1604, 1435, 1340, 1324, 1222, 1138, 1068, 809, 764, 740, 698, 605, 509 cm^{-1} ; Вычислено для $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{F}_3\text{O}_5\text{S}$: С, 61.35; Н, 6.67. Найдено: С, 61.33; Н, 6.66.

(2S)-2-Метил-5-оксо-4-[11Z,15Z]-17-фенилгептадека-11,15-диен-1-ил]-2,5-дигидрофуран-3-ил трифторметансульфонат (34h)



Желтое масло. $[\alpha]_D^{19} = +16.3$ (c 0.51, CHCl_3); ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): 1.28–1.38 (м, 14H), 1.57 (д, $J = 6.4$ Гц, 3H), 1.61 (м, 2H), 2.06 (м, 2H), 2.17 (м, 2H), 2.23 (м, 2H), 2.34 (м, 2H), 3.43 (д, $J = 6.8$ Гц, 2H), 5.14 (к, $J = 6.4$ Гц, 1H), 5.39–5.45 (м, 2H), 5.54–5.62 (м, 2H), 7.19–7.23 (м, 3H), 7.30 (м, 2H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): 169.1, 163.4, 141.1, 130.6, 130.3, 128.9, 128.4 (5C), 125.8, 121.9, 118.4 (к, $J_{\text{C-F}} = 318.9$ Гц), 74.4, 33.6, 29.7–29.1 (7C), 27.5, 27.3 (2C), 26.7, 22.7, 17.7; ИК (пленка): 3025, 2923, 2851, 1783, 1698, 1604, 1436, 1339, 1324, 1221, 1136, 1065, 809, 763, 740, 699, 603, 509 cm^{-1} ; Вычислено для $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{F}_3\text{O}_5\text{S}$: C, 61.35; H, 6.67. Найдено: C, 61.33; H, 6.66.

(2S)-2-Метил-5-оксо-4-[(13Z,17Z)-19-фенилнонадека-13,17-диен-1-ил]-2,5-дигидрофуран-3-ил трифторметансульфонат (34i)

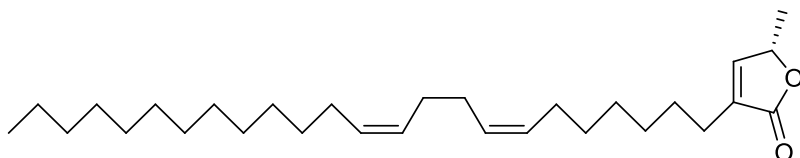


Желтое масло. $[\alpha]_D^{19} = +25.9$ (c 0.87, CHCl_3); ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): 1.28–1.38 (м, 18H), 1.57 (д, $J = 6.4$ Гц, 3H), 1.62 (м, 2H), 2.06 (м, 2H), 2.18 (м, 2H), 2.24 (м, 2H), 2.34 (м, 2H), 3.44 (д, $J = 6.8$ Гц, 2H), 5.14 (к, $J = 6.8$ Гц, 1H), 5.40–5.45 (м, 2H), 5.54–5.63 (м, 2H), 7.19–7.23 (м, 3H), 7.20 (м, 2H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): 169.1, 163.4, 141.1, 130.6, 130.3, 128.9, 128.4 (5C), 125.8, 121.9, 118.4 (к, $J_{\text{C-F}} = 319.1$ Гц), 74.4, 33.6, 29.8–29.1 (9C), 27.5, 27.3 (2C), 26.7, 22.7, 17.7; ИК (пленка): 3009, 2926, 2855, 1781, 1699, 1604, 1434, 1341, 1323, 1223, 1139, 1103, 1069, 1031, 809, 764, 740, 722, 699, 605, 5379 cm^{-1} ; Вычислено для $\text{C}_{31}\text{H}_{43}\text{F}_3\text{O}_5\text{S}$: C, 63.68; H, 7.41. Найдено: C, 63.67; H, 7.39.

Синтез (5S)-5-метил-3-[(13Z,17Z)-триаконта-13,17-диен-1-ил]фуран-2(5H)-она (35)

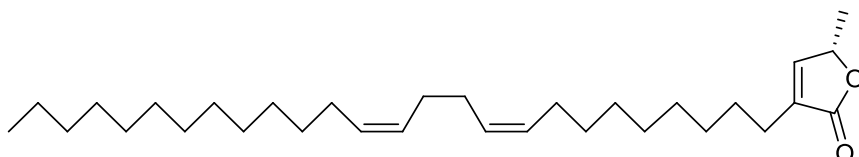
В 10 мл сухого ТФГ растворили $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (20.6 мг 0.022 ммоль) and PPh_3 (59.0 мг, 0.23 ммоль) и перемешивали 5 минут при комнатной температуре. После чего к оранжевому раствору добавили трифлат (12) (1.0 г, 1.5 ммоль) и Bu_3SnH (1.2 мл, 4.5 ммоль). Полученную смесь перемешивали при 50 °С в течении пяти часов. После полной конверсии исходного соединения реакционную смесь охладили до 0 °С, разбавили 5 мл воды и экстрагировали диэтиловым эфиром (3 x 15 мл). Объединенные органические слои сушили над MgSO_4 , отфильтровывали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученный сырец разделяли флэш-хроматографией (градиент 2-5% раствор этилацетата в гексане).

(5S)-5-Метил-3-[(9Z,13Z)-гексакоза-9,13-диен-1-ил]фуран-2(5H)-он (35a)



Белый порошок. $[\alpha]_D^{19} = +25.2$ (c 0.29, CHCl_3); ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): 0.89 (т, $J = 6.4$ Гц, 3H), 1.26–1.38 (м, 26H), 1.41 (д, $J = 6.8$ Гц, 3H), 1.57 (м, 2H), 2.04 (м, 4H), 2.09 (м, 4H), 2.28 (т, $J = 7.6$ Гц, 2H), 5.00 (кд, $^3J = 6.4$, $^3J = 1.5$ Гц, 1H), 5.37–5.42 (м, 4H), 6.99 (д, $^3J = 1.5$ Гц, 1H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): 173.8, 148.9, 134.3, 130.4, 130.1, 129.3, 129.1, 77.4, 31.9, 29.7–29.1 (11C), 28.9, 27.4 (2C), 27.3, 27.2, 25.2, 22.7, 19.2, 14.1; ИК (пленка): cm^{-1} ; 3005, 2925, 2851, 1753, 1654, 1465, 1369, 1318, 1193, 1119, 1072, 1027, 966, 855, 803, 721, 611; Вычислено для $\text{C}_{31}\text{H}_{54}\text{O}_2$: C, 80.87; H, 11.70. Найдено: C, 80.69; H, 11.68.

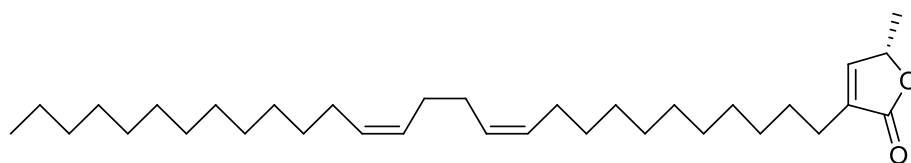
(5S)-5-Метил-3-[(9Z,13Z)-гексакоза-9,13-диен-1-ил]фуран-2(5H)-он (35b)



Белый порошок. $[\alpha]_D^{19} = +17.1$ (c 0.62, CHCl_3); ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3): 0.89 (т, $J = 7.0$ Гц, 3H), 1.26–1.36 (м, 30H), 1.41 (д, $J = 6.5$ Гц, 3H), 1.56 (м, 2H), 2.04 (м, 4H), 2.09 (м, 4H), 2.28 (т, $J = 7.5$ Гц, 2H), 5.00 (кд, $^3J = 6.5$, $^3J = 1.5$ Гц, 1H), 5.37–5.42 (м,

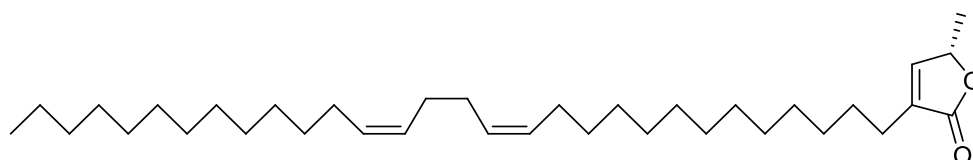
4H), 6.99 (д, $^3J = 1.5$ Гц, 1H); ^{13}C ЯМР (150 МГц, CDCl_3): 173.9, 148.8, 134.3, 130.4, 130.3, 129.2, 129.1, 77.4, 31.9, 29.8–29.2 (13C), 27.4 (3C), 27.3, 27.2, 25.2, 22.7, 19.2, 14.1; ИК (пленка): cm^{-1} ; 3005, 2924, 2853, 1759, 1654, 1465, 1374, 1318, 1197, 1119, 1074, 1027, 966, 859, 803, 721, 611; Вычислено для $\text{C}_{31}\text{H}_{54}\text{O}_2$: С, 81.65; Н, 12.14. Найдено: С, 81.62; Н, 12.13.

(5S)-5-Метил-3-[(11Z,15Z)-октакоза-11,15-диен-1-ил]фуран-2(5H)-он (35c)



Белый порошок. $[\alpha]_D^{19} = +17$ (с 0.38, CHCl_3); ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): 0.90 (т, $J = 6.5$ Гц, 3H), 1.26–1.36 (м, 34H), 1.42 (д, $J = 6.5$ Гц, 3H), 1.55 (м, 2H), 2.04 (м, 4H), 2.09 (м, 4H), 2.28 (т, $J = 7.5$ Гц, 2H), 5.00 (кд, $^3J = 6.5$, $^3J = 1.5$ Гц, 1H), 5.37–5.42 (м, 4H), 7.00 (д, $^3J = 1.5$ Гц, 1H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): 173.9, 148.8, 134.4, 130.4 (2C), 129.2, 129.1, 77.4, 31.9, 29.8–29.2 (15C), 27.4 (3C), 27.3 (2C), 25.2, 22.7, 19.2, 14.1; ИК (пленка): cm^{-1} ; 3005, 2924, 2853, 1759, 1654, 1465, 1374, 1318, 1197, 1119, 1074, 1027, 966, 859, 803, 721, 611; Вычислено для $\text{C}_{33}\text{H}_{58}\text{O}_2$: С, 81.42; Н, 12.01. Найдено: С, 81.40; Н, 12.00.

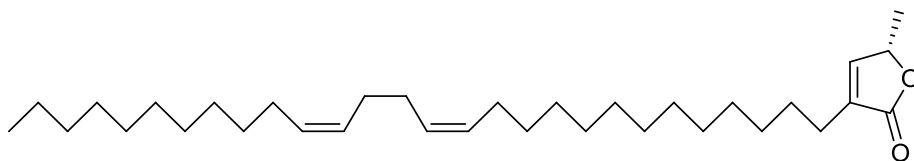
(5S)-5-Метил-3-[(13Z,17Z)-триаконта-13,17-диен-1-ил]фуран-2(5H)-он (35d)



Белый порошок. $[\alpha]_D^{19} = +12.8$ (с 0.67, CHCl_3); ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3): 0.89 (т, $J = 7.0$ Гц, 3H), 1.25–1.38 (м, 38H), 1.41 (д, $J = 6.5$ Гц, 3H), 1.56 (м, 2H), 2.03 (м, 4H), 2.09 (м, 4H), 2.28 (т, $J = 7.5$ Гц, 2H), 4.99 (кд, $^3J = 6.5$, $^3J = 1.5$ Гц, 1H), 5.35–5.43 (м, 4H), 6.99 (д, $^3J = 1.5$ Гц, 1H); ^{13}C ЯМР (150.0 МГц, CDCl_3): 173.9, 148.8, 134.3, 130.4 (2C), 129.1 (2C), 77.4, 31.9, 29.8–29.2 (17C), 27.4 (3C), 27.3 (2C), 25.2, 22.7, 19.2, 14.1; ИК (пленка): cm^{-1} ; 3006, 2924, 2853, 1761, 1655, 1465, 1374, 1318, 1198, 1118, 1077, 1027, 967, 858, 805, 722, 637, 610; Масс-спектр высокого разрешения (ESI) m/z : Вычислено для $[\text{C}_{35}\text{H}_{66}\text{NO}_2]^+$: 532.5093, найдено: 532.5088; Вычислено для $[\text{C}_{35}\text{H}_{62}\text{NaO}_2]^+$: 537.4648, найдено: 537.4642; Вычислено для $[\text{C}_{35}\text{H}_{62}\text{KO}_2]^+$: 553.4387,

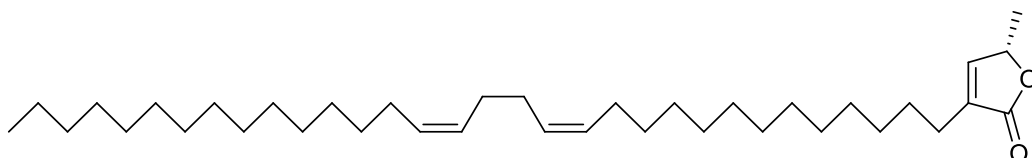
найдено: 532.4381, Вычислено для $C_{35}H_{62}O_2$: С, 81.65; Н, 12.14. Найдено: С, 81.62; Н, 12.13

(5S)-5-Метил-3-[13Z,17Z]-октакоза-13,17-диен-1-ил]фуран-2(5H)-он (35e)



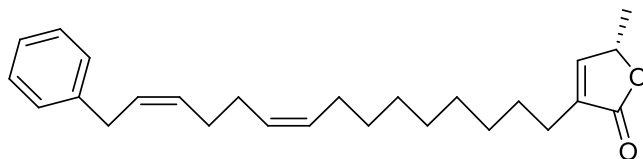
Белый порошок. $[\alpha]_D^{20} = +14.3$ (c 0.85, $CHCl_3$); 1H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$): .89 (т, $J = 6.5$ Гц, 3H), 1.25–1.38 (м, 34H), 1.41 (д, $J = 7.0$ Гц, 3H), 1.56 (м, 2H), 2.03 (м, 4H), 2.09 (м, 4H), 2.28 (т, $J = 7.5$ Гц, 2H), 5.00 (кд, $^3J = 6.5$, $^3J = 1.5$ Гц, 1H), 5.35–5.42 (м, 4H), 6.99 (д, $^3J = 1.5$ Гц, 1H); ^{13}C ЯМР (150 МГц, $CDCl_3$): 173.9, 148.8, 134.3, 130.4 (2C), 129.2 (2C), 77.4, 31.9, 29.8–29.2 (15C), 27.4 (3C), 27.3 (2C), 25.2, 22.7, 19.2, 14.1; ИК (пленка): cm^{-1} ; 3006, 2925, 2854, 1758, 1681, 1604, 1457, 1377, 1318, 1232, 1198, 1119, 1078, 1028, 967, 858, 804, 722, 609; Вычислено для $C_{33}H_{58}O_2$: С, 81.42; Н, 12.01. Найдено: С, 81.41; Н, 12.00.

(5S)-5-Метил-3-[13Z,17Z]-дотриаконта-13,17-диен-1-ил]фуран-2(5H)-он (35f)



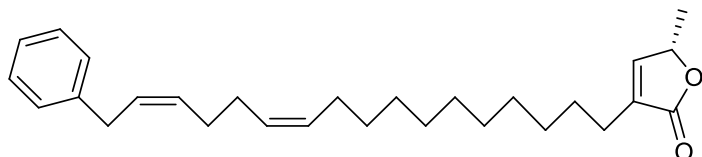
Белый порошок. $[\alpha]_D^{19} = +18$ (c 0.85, $CHCl_3$); 1H ЯМР (600 МГц, $CDCl_3$): 0.89 (т, $J = 6.5$ Гц, 3H), 1.25–1.38 (м, 42H), 1.41 (д, $J = 6.5$ Гц, 3H), 1.55 (м, 2H), 2.03 (м, 4H), 2.09 (м, 4H), 2.28 (т, $J = 7.5$ Гц, 2H), 5.00 (кд, $^3J = 6.5$, $^3J = 1.5$ Гц, 1H), 5.35–5.42 (м, 4H), 6.99 (д, $^3J = 1.5$ Гц, 1H); ^{13}C ЯМР (150 МГц, $CDCl_3$): 173.9, 148.9, 134.3, 130.4 (2C), 129.1 (2C), 77.4, 31.9, 29.7–29.2 (19C), 27.4 (3C), 27.3 (2C), 25.2, 22.7, 19.2, 14.1; ИК (пленка): cm^{-1} ; 3006, 2917, 2850, 1742, 1652, 1469, 1375, 1324, 1261, 1118, 1083, 1029, 965, 890, 802, 719, 639; Вычислено для $C_{37}H_{66}O_2$: С, 81.85; Н, 12.25. Найдено: С, 81.84; Н, 12.23.

(5S)-5-Метил-3-[(9Z,13Z)-15-фенилпентадека-9,13-диен-1-ил]фуран-2(5H)-он (35g)



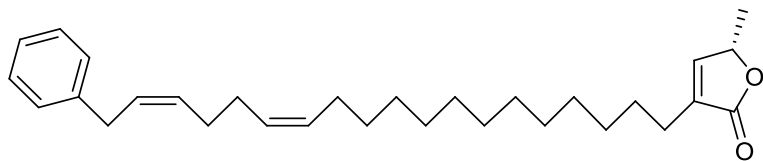
Белый порошок. $[\alpha]_D^{19} = +21.1$ (c 0.64, CHCl_3); ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): 1.26–1.36 (м, 10H), 1.42 (д, $J = 6.4$ Гц, 3H), 1.56 (м, 2H), 2.04 (м, 2H), 2.17 (м, 2H), 2.23 (м, 2H), 2.28 (т, $J = 6.8$ Гц, 2H), 3.42 (д, $J = 6.4$ Гц, 2H), 5.00 (м, 1H), 5.37–5.45 (м, 2H), 5.54–5.59 (м, 2H), 7.00 (д, $J = 1.5$ Гц, 1H), 7.19–7.22 (м, 3H), 7.29 (м, 2H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): 173.9, 148.9, 141.1, 134.3, 130.6, 130.3, 128.9, 128.4 (3C), 128.2 (2C), 125.8, 76.8, 33.6, 29.7–29.2 (5C), 27.4 (2C), 27.3 (2C), 25.2, 19.2; ИК (пленка): см^{-1} ; 3006, 2926, 2853, 1757, 1653, 1494, 1454, 1373, 1319, 1261, 1199, 1073, 1027, 967, 863, 802, 740, 699; Вычислено для $\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{O}_2$: С, 82.06; Н, 9.53. Найдено: С, 82.05; Н, 9.51.

(5S)-5-Метил-3-[(11Z,15Z)-17-фенилгептадека-11,15-диен-1-ил]фуран-2(5H)-он (35h)



Белый порошок. $[\alpha]_D^{19} = +12.5$ (c 0.59, CHCl_3); ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3): 1.27–1.38 (м, 14H), 1.42 (д, $J = 6.5$ Гц, 3H), 1.57 (м, 2H), 2.04 (м, 2H), 2.16 (м, 2H), 2.23 (м, 2H), 2.29 (т, $J = 7.0$ Гц, 2H), 3.42 (д, $J = 6.5$ Гц, 2H), 5.01 (кд, $J = 7.0, 1.5$ Гц, 1H), 5.38–5.47 (м, 2H), 5.54–5.62 (м, 2H), 7.00 (д, $J = 1.0$ Гц, 1H), 7.20–7.22 (м, 3H), 7.30 (м, 2H); ^{13}C ЯМР (150 МГц, CDCl_3): 173.9, 148.9, 141.1, 134.3, 130.6, 130.3, 128.9, 128.5, 128.4 (4C), 125.8, 76.8, 33.6, 29.7–29.2 (7C), 27.5, 27.4, 27.3 (2C), 25.2, 19.2; ИК (пленка): см^{-1} ; 3008, 2924, 2853, 1758, 1649, 1493, 1451, 1363, 1321, 1260, 1198, 1070, 1026, 966, 864, 802, 740, 699; Вычислено для $\text{C}_{28}\text{H}_{40}\text{O}_2$: С, 82.30; Н, 9.87. Найдено: С, 82.29; Н, 9.86.

(5S)-5-Метил-3-[(13Z,17Z)-19-фенилгептадека-13,17-диен-1-ил]фуран-2(5H)-он (35i)



Белый порошок. $[\alpha]_D^{19} = +18.4$ (c 0.49, CHCl_3); ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): 1.25–1.38 (м, 14H), 1.43 (д, $J = 6.58$ Гц, 3H), 1.57 (м, 2H), 2.05 (м, 2H), 2.18 (м, 2H), 2.23 (м, 2H), 2.29 (т, $J = 7.0$ Гц, 2H), 3.43 (д, $J = 6.4$ Гц, 2H), 5.01 (к, $J = 6.8$ Гц, 1H), 5.38–5.47 (м, 2H), 5.52–5.62 (м, 2H), 6.99 (д, $J = 1.0$ Гц, 1H), 7.20–7.22 (м, 3H), 7.30 (м, 2H); ^{13}C ЯМР (75 МГц, CDCl_3): 173.9, 148.8, 141.1, 134.3, 130.6, 130.3, 128.9, 128.5, 128.4 (4C), 125.8, 76.7, 33.6, 29.7–29.2 (9C), 27.5, 27.4 (2C), 27.3, 25.2, 19.2; ИК (пленка): cm^{-1} ; 3008, 2924, 2853, 1757, 1619, 1453, 1428, 1374, 1319, 1198, 1051, 1117, 1076, 968, 876, 802, 739, 698; Вычислено для $\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{O}_2$: C, 82.52; H, 10.16. Найдено: C, 82.51; H, 10.14.

Культивирование и поддержание клеточных линий. В работе использовали следующие линии клеток человека: Jurkat E6.1 (лимфобластный Т-клеточный лейкоз), K562 (хронический миелоидный лейкоз), U937 (гистиоцитарная лимфома), HL60 (острый промиелоцитарный лейкоз), HEK293 (эмбриональная почка человека, контроль) и A549 (немелкоклеточный рак легкого), полученные из Европейской коллекции аутентифицированных клеточных культур (ECACC).

Культивирование клеток осуществляли в соответствии со стандартными протоколами асептики:

- Суспензионные линии (Jurkat, K562, U937, HL60) выращивали в среде RPMI 1640.
- Адгезивные клеточные линии (HEK293, A549) культивировали в среде DMEM.
- Все питательные среды были дополнены 10% эмбриональной бычьей сыворотки (FBS), 4 мкМ L-глутамина и смесью пенициллина-стрептомицина в концентрации 100 ед./мл.

Клетки инкубировали при температуре 37 °С в увлажненной атмосфере, содержащей 5% CO₂. Субкультивирование (пересев) проводили каждые 2–3 дня для поддержания экспоненциальной фазы роста. Для проведения биологических тестов клетки высевали в 24-луночные планшеты в плотности 1×10^5 клеток на лунку и инкубировали в течение ночи перед добавлением исследуемых соединений.

Подготовка растворов исследуемых веществ. Исследуемые соединения исходно растворяли в диметилсульфоксиде (DMSO) до получения стокового раствора с концентрацией 100 мМ (содержание DMSO 10%). Рабочие растворы готовили непосредственно перед экспериментом путем серийного разведения стоков в полной питательной среде (DMEM или RPMI). Через 24 часа после посева клеток в лунки вносили растворы веществ в диапазоне концентраций от 0,1 до 100 мкМ и инкубировали в течение последующих 24 часов. Концентрация DMSO в конечной среде не превышала 0,1% (данная группа клеток служила отрицательным контролем и принималась за 100% жизнеспособности).

Анализ цитотоксичности и жизнеспособности клеток (7-AAD). Оценку жизнеспособности клеток после 24-часовой инкубации с веществами проводили методом проточной цитофлуориметрии с использованием красителя 7-аминоактиномицина D (7-AAD).

- Клетки собирали, дважды промывали фосфатно-солевым буфером (PBS) и осаждали центрифугированием при $400 \times g$ в течение 5 минут.
- Осадок клеток суспендировали в 200 мкл буфера для окрашивания (PBS без ионов $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$, содержащий 2,5% FBS) и вносили 5 мкл раствора 7-AAD. Инкубацию проводили в течение 15 минут при комнатной температуре в темноте.
- Измерения выполняли на проточном цитофлуориметре *NovoCyte Penton*. Сигнал флуоресценции 7-AAD регистрировали в канале FL4 (полосовой фильтр 675/30 нм). Для исключения клеточного дэбриса гейтирование проводили по графикам прямого (FSC) и бокового (SSC) светорассеяния, собирая не менее 20 000 событий на образец. Расчет значений CC_{50} (концентрация, вызывающая гибель 50% клеток) и аппроксимацию кривых выполняли в программах *NovoExpress* и *GraphPad Prism v.8.0.2*.

Динамический анализ в режиме реального времени (RTCA). Кинетику цитотоксического действия соединений на клетки линии A549 регистрировали с помощью системы импедансного анализа xCELLigence RTCA S16. Фоновый импеданс измеряли после добавления питательной среды в специализированные 16-луночные электронные планшеты (E-Plate 16). Клетки A549 высевали в плотности 5×10^3 клеток на лунку и инкубировали 24 часа для прикрепления, фиксируя импеданс каждые 15 минут. После стабилизации монослоя вносили растворы веществ. Измерение импеданса осуществляли с интервалом в 30 секунд в течение первых 6 часов, а затем каждые 15 часов до окончания эксперимента. Данные выражали в виде безразмерного параметра — клеточного индекса (Cell Index, CI), обработку проводили в ПО *RTCA Software 2.0*.

Анализ клеточного цикла. Распределение клеток по фазам клеточного цикла оценивали по интенсивности окрашивания ДНК пропидия йодидом (PI).

- Клетки Jurkat инкубировали с исследуемыми веществами в концентрациях, соответствующих их индивидуальным значениям CC_{50} , в течение 24 часов. После этого клетки осаждали центрифугированием ($450 \times g$, 5 мин), дважды

промывали PBS и фиксировали охлажденным 70%-м этанолом при температуре 0 °C в течение суток.

- Фиксированные клетки промывали PBS и окрашивали реагентом *Cell Cycle Detection Reagent* (250 мкл) в течение 40 минут при комнатной температуре в темноте.
- Анализ выполняли на проточном цитометре, собирая не менее 20 000 одиночных событий, исключая дубликаты на графиках зависимости площади пика PI (PI-Area) от его высоты (PI-Height). Определяли долю клеток в фазах G₀/G₁, S и G₂/M, а также суб-G₁ популяцию (фрагментированная ДНК, маркер апоптоза) и супер-G₂ (полиплоидные клетки).

Оценка митохондриального мембранного потенциала. Состояние митохондриального мембранного потенциала ($\Delta\Psi_m$) оценивали с помощью коммерческого набора FlowCellecTM MitoDamage Kit.

- Клетки Jurkat обрабатывали соединениями в течение 4 часов. После центрифугирования осадок клеток суспендировали в 100 мкл 1× реакционного буфера и инкубировали с потенциал-чувствительным красителем MitoSense Red (15 минут, 37 °C, в темноте).
- Для одновременной регистрации апоптоза и проницаемости плазматической мембраны образцы дополнительно соокрашивали Аннексином V-CF488A и 7-AAD. В качестве положительного контроля деполаризации митохондрий использовали карбонилцианид-м-хлорфенилгидразон (CCCP, 50 мкМ, 30 минут инкубации).
- Флуоресценцию красителя MitoSense Red возбуждали лазером с длиной волны 640 нм и детектировали в APC-канале. Популяцию позднего апоптоза/гибели идентифицировали как 7-AAD⁺/MitoSense Red-low, а раннего апоптоза — как Annexin V⁺/MitoSense Red-low.

Мультиплексный анализ генотоксичности и раннего апоптоза. Количественное определение ключевых белков-маркеров проводили методом панельного иммуноанализа на магнитных микросферах с использованием наборов MILLIPLEX® 7-plex Early Apoptosis и MILLIPLEX® MAP 7-plex DNA Damage/Genotoxicity на приборе Luminex® MAGPIX® под управлением ПО xPONENT.

- Панель апоптоза включала белки: Akt (pS473), BAD (Ser112), Bcl-2 (Ser70), p53 (Ser46), JNK (Thr183/Tyr185), активную каспазу-8 (Asp384) и активную каспазу-9 (Asp315).

- Панель генотоксичности включала: фосфорилированные Chk1 (Ser345), Chk2 (Thr68), γ H2A.X (Ser139), p53 (Ser15), а также общий уровень ATR, MDM2 и p21.
- После 12-часовой обработки веществами клетки Jurkat собирали и лизировали буфером *MILLIPLEX MAP Lysis Buffer*, содержащим коктейль ингибиторов протеаз и фторид натрия (NaF) в качестве ингибитора фосфатаз. Концентрацию общего белка в лизатах стандартизировали по методу Брэдфорд. Анализ выполняли в трех повторностях.

Количественная оценка аутофагии. Аутофагосомальную (мембранно-связанную) форму белка LC3 (LC3-II) измеряли с помощью набора FlowCellecTM Autophagy LC3 Antibody-based Assay Kit. В качестве положительного контроля использовали рапамицин (400 нМ, 6 часов инкубации). Протокол включал стадию селективной пермеабилзации клеток для вымывания цитозольной фракции LC3-I и сохранения фракции LC3-II, встроенной в аутофагосомы. Сохранившийся внутриклеточный белок LC3-II окрашивали FITC-мечеными антителами к LC3. Анализ интенсивности флуоресценции проводили в канале BL1, оценивая процент LC3-положительных клеток по сравнению с контролем.

Анализ высвобождения цитохрома c. Выход цитохрома c из митохондрий в цитоплазму определяли с помощью набора FlowCellecTM Cytochrome c Kit. Клетки Jurkat инкубировали с веществами в течение 2 часов в концентрациях $0,5 \times CC_{50}$. В качестве положительного контроля индукции апоптоза применяли стауроспорин (1 мкМ). После фиксации и оптимизированной пермеабилзации клеток (позволяющей вымыть цитозольный цитохром c и удержать митохондриальный) образцы окрашивали FITC-конъюгированными антителами к цитохрому c. Жизнеспособные клетки характеризовались высокой интенсивностью FITC-сигнала, тогда как апоптотические клетки (потерявшие митохондриальный цитохром c) демонстрировали сниженную флуоресценцию.

Статистическая обработка данных. Все численные результаты были получены как минимум в трех независимых биологических повторностях и представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартное отклонение (SD). Соответствие выборки нормальному распределению проверяли с помощью тестов Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. Статистическую значимость

межгрупповых различий определяли методом однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA). Для попарного сравнения экспериментальных групп применяли апостериорный критерий Тьюки, а для сравнения нескольких опытных групп с одним контролем — критерий Даннетта. Расчеты и графическое оформление выполняли в программах *OriginPro v.2024*, *GraphPad Prism v.8.0.2* и *Past (v.4.17)*. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0.05$.

ВЫВОДЫ

1. Впервые разработан оригинальный одnoreакторный метод синтеза труднодоступных 1-(ω -гидроксиалкил)циклопентанолов, основанный на Zr-катализируемом циклоалюминировании широкого круга алкенов взаимодействием *in situ* образующихся алюминациклопентанов с лактонами различной структуры. Адаптированы методы внутримолекулярной циклизации для получения оксоспиранов и спиролактонов на их основе, использование которых позволило впервые реализовать итерационную стратегию построения 6-оксадиспиротридекана.
2. Установлено, что взаимодействие алюминациклопентанов с эфирами алифатических дикарбоновых кислот контролируется стехиометрией реагентов. Эквимольное соотношение исходных веществ приводит к образованию ω -(1-гидроксициклопентил)замещенных эфиров карбоновых кислот, тогда как использование двукратного избытка металацикла позволяет получать симметричные α,ω -бис(циклопентан-1-олы).
3. Продемонстрирована высокая универсальность разработанного каталитического подхода при направленной модификации сложных лактонсодержащих природных соединений и их синтетических производных, позволяющей получать ранее неописанные функционализированные спираны и циклопентанолы.
4. Доказано, что модификация структуры склареолида путем введения спироциклопентанового ядра изменяет профиль его цитотоксичности, которая реализуется по митохондриально-зависимому апоптотическому пути, и вдвое повышает эффективность полученных синтетических производных (**21d**, **22d**) в отношении резистентной линии миелолейкоза K562.
5. Реакцией Ti-катализируемого кросс-цикломагнирования алифатических или бензилзамещенных 1,2-диенов с O-содержащими алленами впервые получена обширная библиотека аналогов природного ацетогенина – мурикаденина.

6. Впервые показано, что изменение положения бис-метиленразделенных *Z,Z*-двойных связей относительно бутенолидного цикла, а также замена алифатического фрагмента на бензильный в структуре мурикаденина оказывают существенное влияние на цитотоксичность и селективность в отношении опухолевых культур (Jurkat, K562, HL-60, U937), в том числе p53-дефицитных. Данные модификации позволяют преодолевать множественную лекарственную устойчивость путем угнетения внутриклеточного сигнального пути PI3K/Akt, активации контрольной киназы клеточного цикла Chk2 и индукции аутофагии, что в итоге приводит к p53-независимому апоптозу опухолевых клеток.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

MOF	Металл-органические каркасные структуры	COD	Циклооктадиен
PNN	Пинцерный лиганд	TON	Число оборотов катализатора
t-BuOK	Трет-бутилат калия	HFIP	Гексафторизопропанол
DFT	Теория функционала плотности	TMSCl	Триметилхлорсилан
ТГФ	Тетрагидрофуран	TBS	Трет-бутилдиметилсилил
ДМСО	Диметилсульфоксид	ДМФА	Диметилформамид
НАТ	Перенос атома водорода	DDQ	2,3-Дихлор-5,6-дициано- 1,4-бензохинон
PPTS	Пиридиний пара- толуолсульфонат	CAN	Церий(IV)аммоний нитрат
ТГП	Тетрагидропиран	2-Me-THF	2-Метилтетрагидрофуран
TMSCN	Триметилсилилцианид	ppy	2-Фенилпиридин
dtbbpy	4,4'-Ди-терт-бутил- 2,2'-бипиридин	DMF	Диметилформамид
СССР	Карбонилцианид м- хлорфенилгидразон	МЛУ	Множественная лекарственная устойчивость
АЦП	Алюминациклопентан	АТФ	Аденозинтрифосфат
DCC	Дициклогексилкарбоди- имид	DMAP	Диметиламинопиридин
DIPEA	Диизопропилэтиламин	Tf ₂ O	Ангидрид трифторметансульфоновой кислоты

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. D'yakonov V. A., Trapeznikova O. A., de Meijere A., Dzhemilev U. M., Metal Complex Catalysis in the Synthesis of Spirocarbocycles // *Chem. Rev.* – 2014. – V. 114. – № 11. – P. 903–932.
2. Hiesinger K. et al. Spirocyclic Scaffolds in Medicinal Chemistry // *J. Med. Chem.* – 2021. – V. 64. – № 1. – P. 150–183.
3. Smith L. K., Baxendale I. R. Total syntheses of natural products containing spirocarbocycles // *Org. Biomol. Chem.* – 2015. – V. 13. – № 39. – P. 9907–9933.
4. Kim B. et al. Stereo-Controlled Synthesis of Vicinal Tertiary Carbinols: Application in the Synthesis of a Diol Substructure of Zaragozic Acid, Pactamycin and Ryanodol // *Chem. - A Eur. J.* – 2023. – V. 29. – № 54. – P. 1–8.
5. Shannan G. et al. PACTAMYCIN: A COMPREHENSIVE REVIEW OF ITS BIOLOGICAL ACTIVITY, BIOSYNTHESIS, AND SYNTHETIC STRATEGIES IN THE FIGHT AGAINST ANTIBIOTIC RESISTANCE // *Eur. J. Biomed. Pharm. Sci.* – 2025. – V. 12. – № 4. – P. 334–353.
6. Zhu L., Huang J. Total Synthesis of Lugdunomycin via Sequential Photoinduced Spiroketalization and Isobenzofuran Diels–Alder Reactions // *Angew. Chemie - Int. Ed.* – 2025. – V. 64. – № 22. – P. e202422615.
7. Uiterweerd M. T. et al. Biomimetic Total Synthesis and Paired Omics Identify an Intermolecular Diels–Alder Reaction as the Key Step in Lugdunomycin Biosynthesis // *J. Am. Chem. Soc.* – 2025. – V. 147. – № 16. – P. 13764–13774.
8. Xing Z. et al. Generation of Fused Seven-Membered Polycyclic Systems via Ring Expansion and Application to the Total Synthesis of Sesquiterpenoids // *Org. Lett.* – 2022. – V. 24. – № 22. – P. 4034–4039.
9. Wang Y. et al. Rapid analysis and characterization of multiple constituents of corn silk aqueous extract using ultra-high-performance liquid chromatography combined with quadrupole time-of-flight mass spectrometry // *J. Sep. Sci.* – 2019. – V. 42. – № 19. – P. 3054–3066.

10. Oasa M. et al. Synthesis of annonacin isolated from *Annona densicoma* // *Biosci. Biotechnol. Biochem.* – 2010. – V. 74. – № 6. – P. 1274–1275.
11. Afida I. N. I., Ainiyati S. O. Therapeutic Potential of *Annona muricata* Leaves Extract in Targeting Cervical Cancer: A Systematic Review // *GSC Biol. Pharm. Sci.* – 2025. – V. 33. – № 2. – P. 013–024.
12. Yue X., Queneau Y. 5-Hydroxymethylfurfural and Furfural Chemistry Toward Biobased Surfactants // *ChemSusChem.* – 2022. – V. 15. – № 13. – P. e202102660.
13. Xia H. et al. Selective aqueous-phase hydrogenation of furfural to cyclopentanol over Ni-based catalysts prepared from Ni-MOF composite // *Inorg. Chem. Commun.* – 2021. – V. 133. – P. 108894.
14. Zhou Y. et al. Tuning d-band center of platinum enables selective hydrogenative rearrangement of furfural // *Appl. Catal.* – 2026. – V. 384. – P. 126208.
15. Wu W. et al. Synthesis of Sterically Hindered f-Amphbinol Ligands and Application in Iridium-Catalyzed Asymmetric Hydrogenation of Various Ketones // *J. Org. Chem.* – 2025. – V. 90. – № 28. – P. 10121–10133.
16. Yin C., Dong X. Q., Zhang X. Iridium/f-Amphol-catalyzed Efficient Asymmetric Hydrogenation of Benzo-fused Cyclic Ketones // *Adv. Synth. Catal.* – 2018. – V. 360. – № 22. – P. 4319–4324.
17. Zhang L. et al. Lutidine-Based Chiral Pincer Manganese Catalysts for Enantioselective Hydrogenation of Ketones // *Angew. Chemie - Int. Ed.* – 2019. – V. 58. – № 15. – P. 4973–4977.
18. Liu Y. et al. Stereoselective Nickel-Catalyzed Iterative 1,2-Reduction of Trisubstituted Enones to Cycloalkanols Bearing Two Contiguous Stereocenters: rapid-communication // *Org. Lett.* – 2025. – V. 27. – № 16. – P. 4183–4189.
19. Mukhopadhyay D. et al. Demonstrating a Folding Strategy Utilizing Phosphine-Catalyzed Intramolecular Rauhut–Currier Reaction // *Adv. Synth. Catal.* – 2026. – V. 368. – № 1. – P. 1–8.
20. Streuff J. et al. Enantioselective titanium(III)-catalyzed reductive cyclization of

- ketonitriles // *Angew. Chemie - Int. Ed.* – 2012. – V. 51. – № 34. – P. 8661–8664.
21. Dzhemilev U. M., D'yakonov V. A. New catalytic organometallic reactions that changed the strategy of organic synthesis // *Russ. Chem. Rev.* – 2025. – V. 94. – № 6. – P. RCR5172.
 22. D'yakonov V. A., Finkelshtein E. S., Ibragimov A. G. Dzhemilev reaction for the synthesis of spiro[3.3]heptane and spiro[3.4]octanes // *Tetrahedron Lett.* – 2007. – V. 48. – № 49. – P. 8583–8586.
 23. D'Yakonov V. A. et al. Catalytic cyclometallation in steroid chemistry IV: Efficient method for the synthesis of tetrahydrothiophene, tetrahydroselenophen and cyclopentanone derivatives of (5 α)-cholestane // *Steroids.* – 2016. – V. 108. – P. 77–84.
 24. Kwain S. et al. Diazacyclobutenes as Reactive Intermediates: The Cascade Cyclization of Thiolated Ene-ynes and Azodicarboxylates to Provide Tetrahydroindoles // *J. Org. Chem.* – 2025. – V. 90. – № 22. – P. 7417–7427.
 25. Yang S., Chen Y., Zhu C. Access to spirocyclic vinyl sulfones via radical cyclization and functional group migration // *Chem. Sci.* – 2025. – V. 16. – № 22. – P. 9715–9719.
 26. Zeng G. et al. Visible Light-Induced Single-Atom Insertion of Indenes via Aerobic Ring Scission–Condensation–Rearomatization // *Chem. - A Eur. J.* – 2025. – V. 31. – № 25. – P. 2–7.
 27. Kavanagh S. E., Gilheany D. G. Harnessing the Power of the Asymmetric Grignard Synthesis of Tertiary Alcohols: Ligand Development and Improved Scope Exemplified by One-Step Gossonorol Synthesis // *Org. Lett.* – 2020. – V. 22. – № 21. – P. 8198–8203.
 28. Zhan S. et al. Chiral benzo[2.2.1] α -hydroxyketones from a dirhodium(ii)/bisphosphine-catalyzed desymmetrization addition reaction // *Chem. Sci.* – 2025. – V. 16. – № 41. – P. 19397–19402.
 29. Cao J., Schull C. R., Scheidt K. A. Deconstructive Radical–Radical Coupling for

- Programmable Remote Acylation // *Angew. Chemie - Int. Ed.* – 2025. – V. 64. – № 35. – P. 1–7.
30. Liu X. et al. Erbium-Catalyzed Regioselective Isomerization-Cobalt-Catalyzed Transfer Hydrogenation Sequence for the Synthesis of Anti-Markovnikov Alcohols from Epoxides under Mild Conditions // *ACS Catal.* – 2020. – V. 10. – № 22. – P. 13659–13667.
31. Khalili D. et al. Click reactions catalyzed by Cu(I) complexes supported with dihydrobis(2-mercapto-benzimidazolyl)borate and phosphine ligands // *Inorganica Chim. Acta.* – 2020. – V. 506. – P. 119470.
32. Nonn M., Remete A. M., Kiss L. Structural Diversity-Oriented Synthesis of Orthogonally Protected Cyclic Amino Acid Derivatives with Multiple Stereogenic Centers // *Helv. Chim. Acta.* – 2020. – V. 103. – № 7. – P. e2000090.
33. Cui Y. et al. Studies toward the Total Syntheses of Calyciphylline D-Type Daphniphyllum Alkaloids // *Org. Lett.* – 2021. – V. 23. – № 23. – P. 9189–9193.
34. Parasram M. et al. Regioselective Cross-Electrophile Coupling of Epoxides and (Hetero)aryl Iodides via Ni/Ti/Photoredox Catalysis // *ACS Catal.* – 2020. – V. 10. – № 10. – P. 5821–5827.
35. Potrząsaj A. et al. Cobalt Catalyst Determines Regioselectivity in Ring Opening of Epoxides with Aryl Halides // *J. Am. Chem. Soc.* – 2021. – V. 143. – № 25. – P. 9368–9376.
36. Peng X. et al. A Catalytic Alkylation of Ketones via sp^3 C-H Bond Activation // *J. Org. Chem.* – 2023. – V. 88. – № 10. – P. 6333–6346.
37. Padmashrija A. J. C., Kannadasan S., Shanmugam P. I2/p-TSA: An efficient reagent for regioselective synthesis of angularly fused diazabenzocyclo-pentafluorene via iodocyclisation of 11-(arylethynyl)-11H-indeno[1,2-b]quinoxalin-11-ol // *Tetrahedron Lett.* – 2025. – V. 156. – P. 155448.
38. Schmidt E. Y. et al. Base-catalyzed domino cyclization of acetylenes with ketones to functionalized cyclopentenones // *Org. Lett.* – 2014. – V. 16. – № 15. – P. 4040–

4043.

39. Vitkovskaya N. M. et al. Two classes of heterocycles—6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octanes and cyclopentenols from the same reagents: A quantum-chemical comparison of mechanism // *Int. J. Quantum Chem.* – 2018. – V. 118. – № 18. – P. 1–10.
40. Mondal S. L., Patra K., Baidya M. Diastereoselective Cascade Annulation of Distal Formyl Enones and Sulfur Ylides toward Cyclopropane-Fused Cycloalkanes // *Org. Lett.* – 2025. – V. 27. – № 47. – P. 13157–13162.
41. Duan L. et al. Direct α -C–H Alkylation of Alcohols with Alkenes // *Org. Lett.* – 2026. – V. 28. – № 1. – P. 509–514.
42. Ottenbacher R. V. et al. Bioinspired Non-Heme Mn Catalysts for Regio- and Stereoselective Oxyfunctionalizations with H₂O₂ // *Chem. - A Eur. J.* – 2023. – V. 29. – № 66. – P. e202302772.
43. Wartmann C. et al. Titanium Salalen Catalyzed Enantioselective Benzylic Hydroxylation // *Angew. Chemie - Int. Ed.* – 2023. – V. 62. – № 35. – P. 1–5.
44. Paolillo J. M. et al. Anaerobic Hydroxylation of C(sp³)-H Bonds Enabled by the Synergistic Nature of Photoexcited Nitroarenes // *J. Am. Chem. Soc.* – 2023. – V. 145. – № 5. – P. 2794–2799.
45. Boyce G. R., Liu S., Johnson J. S. Construction of cyclopentanol derivatives via three-component coupling of silyl glyoxylates, acetylides, and nitroalkenes // *Org. Lett.* – 2012. – V. 14. – № 2. – P. 652–655.
46. Hayashi Y., Xu Q., Koshino S. Switch of Five Contiguous Chiral Centers in the Synthesis of Both Enantiomers of Hajos–Parrish Ketone Analogs via Diphenylprolinol Silyl Ether-Mediated Domino Reaction // *Chem. - A Eur. J.* – 2025. – V. 31. – № 5. – P. 1–9.
47. Shen J. et al. Cooperative Bimetallic Radical Catalysis Enables Asymmetric Hydrogen-Atom Transfer // *J. Am. Chem. Soc.* – 2025. – V. 147. – № 31. – P. 27224–27231.

48. Stankevich K. S., Cook M. J. A Highly Stereospecific Claisen-Sakurai Approach to Densely Functionalized Cyclopentenols // *J. Org. Chem.* – 2022. – V. 87. – № 18. – P. 12250–12256.
49. Zhao Y. et al. (3 + 2) Annulation of Cyclopropanone Acetal with Silyl Enol Ether toward the Synthesis of Polysubstituted Cyclopentanones // *Org. Lett.* – 2026. – V. 28. – № 1. – P. 450–455.
50. Osiebe O. et al. Scalable and Stereoselective C–H Bond Hydroxylation of Steroids Using a Designer Heme-Thiolate Peroxygenase Biocatalyst // *J. Org. Chem.* – 2026. – V. 91. – № 2. – P. 1165–1176.
51. Ma C. et al. A robust Zr/Hf catalytic system for efficient and highly enantioselective α -hydroxylation of β -keto carbonyls and amides: mechanistic and DFT studies // *J. Catal.* – 2026. – V. 454. – P. 116642.
52. Kristianslund R., Tungen J. E., Hansen T. V. Catalytic enantioselective iodolactonization reactions // *Org. Biomol. Chem.* – 2019. – V. 17. – № 12. – P. 3079–3092.
53. Payne J. L. et al. Enantioselective iodolactonization to prepare ϵ -lactone rings using hypervalent iodine // *Chem. Sci.* – 2022. – V. 13. – № 24. – P. 7318–7324.
54. Filippova L., Stenstrøm Y., Hansen T. V. An asymmetric iodolactonization reaction catalyzed by a zinc bis-proline-phenol complex // *Tetrahedron Lett.* – 2014. – V. 55. – № 2. – P. 419–422.
55. Lei X. et al. Strain-Driven Dyotropic Rearrangement: A Unified Ring-Expansion Approach to α -Methylene- γ -butyrolactones // *Angew. Chemie - Int. Ed.* – 2021. – V. 60. – № 8. – P. 4221–4230.
56. Aoki M., Seebach D. Preparation of TADOOH, a hydroperoxide from TADDOL, and use in highly enantioface- and enantiomer-differentiating oxidations // *Helv. Chim. Acta.* – 2001. – V. 84. – № 1. – P. 187–207.
57. Fatima S. et al. Baeyer-Villiger oxidation: a promising tool for the synthesis of natural products: a review // *RSC Adv.* – 2024. – V. 14. – № 32. – P. 23423–23458.

58. Gan C. et al. Synthesis and antiproliferative activity of some steroidal lactone compounds // *Steroids*. – 2012. – V. 77. – № 3. – P. 255–259.
59. Ilovaisky A. I. et al. Regioselective Baeyer–Villiger Oxidation of Steroidal Ketones to Lactones Using $\text{BF}_3/\text{H}_2\text{O}_2$ // *Eur. J. Org. Chem.* – 2020. – V. 2020. – № 3. – P. 402–405.
60. Goethe O. F. et al. C-H Functionalization as a Powerful Method for Direct Synthesis of Lactones // *ACS Catal.* – 2025. – V. 15. – № 11. – P. 9013–9034.
61. Ma Q. et al. Biocatalytic enantioselective γ -C–H lactonization of aliphatic carboxylic acids // *Nat. Synth.* – 2024. – V. 3. – № 1. – P. 123–130.
62. Kurganskiy V. I. et al. Mn-Catalyzed Regio- and Stereoselective $\text{C}(\text{sp}^3)$ –H Lactonization of Carboxylic Acids with H_2O_2 : research-article // *ACS Catal.* – 2025. – V. 15. – P. 14938–14954.
63. Kurganskiy V. I. et al. Manganese-Catalyzed Regioselective C-H Lactonization and Hydroxylation of Fatty Acids with H_2O_2 // *Org. Lett.* – 2022. – V. 24. – № 48. – P. 8764–8768.
64. Sheng T. et al. Synthesis of Spiro Carbocycles via Methyl β - $\text{C}(\text{sp}^3)$ –H Functionalization of Cyclic Aliphatic Acids // *J. Am. Chem. Soc.* – 2026. – V. 148. – № 7. – P. 8012–8018.
65. Das J. et al. Access to unsaturated bicyclic lactones by overriding conventional $\text{C}(\text{sp}^3)$ –H site selectivity // *Nat. Chem.* – 2023. – V. 15. – № 11. – P. 1626–1635.
66. Zhuang Z. et al. Versatile Copper-Catalyzed γ - $\text{C}(\text{sp}^3)$ -H Lactonization of Aliphatic Acids // *J. Am. Chem. Soc.* – 2024. – V. 146. – № 25. – P. 17311–17317.
67. Zhou S., Zhang Z. J., Yu J. Q. Copper-catalysed dehydrogenation or lactonization of $\text{C}(\text{sp}^3)$ –H bonds // *Nature*. – 2024. – V. 629. – № 8011. – P. 363–369.
68. Zhang X. et al. Telescoping Synthesis of γ -Lactone-Fused Indanones via C–H Activation and Rearrangement-Cyclization // *Org. Lett.* – 2025. – V. 27. – № 30. – P. 8194–8199.

69. KrishnaRao P. et al. Pd(II)-catalyzed double C–H activation of 1-aryl-7-azaindoles for the rollover annulation of γ -hydroxy- α,β -acetylenic esters // *Tetrahedron*. – 2025. – V. 179. – P. 1–7.
70. Chen S. et al. Oxidative lactonization of C(sp³)-H bond in methyl aromatic alcohols enabled by proton-coupled electron transfer // *Sci. China Chem.* – 2022. – V. 65 – № 8. – P. 1526–1531.
71. Johansen C. M. et al. Photodriven Sm(III)-to-Sm(II) Reduction for Catalytic Applications: rapid-communication // *J. Am. Chem. Soc.* – 2024. – V. 146. – № 37. – P. 25456–25461.
72. Ronco P. et al. Electrocatalytic Dehydrogenative Lactonization of Benzylic Alcohols: A Sustainable Access to Phthalides via N-hydroxyphthalimide Mediation // *Adv. Synth. Catal.* – 2025. – V. 367. – № 22. – P. 1–9.
73. Jiang D. et al. Cobalt-Catalyzed Intramolecular Fluoroalkylative Carbonylation of Unactivated Alkenes // *Org. Lett.* – 2025. – V. 27. – № 40. – P. 11351–11355.
74. Wang G. et al. Photochemical Dual Radical Coupling of Carboxylates with Alkenes/Heteroarenes via Diradical Equivalents // *J. Am. Chem. Soc.* – 2025. – V. 147. – № 13. – P. 11368–11377.
75. Liu Q. et al. Construction of Diversified Penta-Spiro-Heterocyclic and Fused-Heterocyclic Frameworks with Potent Antitumor Activity // *Chem. - A Eur. J.* – 2023. – V. 29. – № 54. – P. 4–9.
76. Agrawal S., Molleti N., Singh V. K. Organocatalytic enantio- and diastereoselective synthesis of highly substituted δ -lactones via a Michael-cyclization cascade // *Chem. Commun.* – 2015. – V. 51. – № 48. – P. 9793–9796.
77. Li J. et al. Assembly of (E)- γ -Lactones Fused Five- or Six-Membered Ring via Palladium-Catalyzed Cascade Annulation Reaction // *Chem. - An Asian J.* – 2025. – V. 20. – № 10. – P. e202401701.
78. Zhao H. et al. Photoinduced Asymmetric [4 + 2] Cycloaddition of Benzocyclobutenones with Ketones into 3,4-Dihydroisocoumarins // *Org. Lett.* –

2025. – V. 27. – № 31. – P. 8656–8661.
79. Yamauchi S. Syntheses and structure–activity relationship of lignans to develop novel pesticides // *J. Pestic. Sci.* – 2024. – V. 49. – № 4. – P. 311–320.
80. Zhang S. et al. Expediently Scalable Synthesis and Antifungal Exploration of (+)-Yahazunol and Related Meroterpenoids // *J. Nat. Prod.* – 2018. – V. 81. – № 9. – P. 2010–2017.
81. Cooper L. C. et al. 4,4-Disubstituted Cyclohexylamine NK 1 Receptor Antagonists II // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2002. – V. 12. – № 13. – P. 1759–1762.
82. Orr R. K. et al. A Modular Synthesis of 2-Alkyl- and 2-Arylchromans via a Three-Step Sequence // *Synth.* – 2017. – V. 49. – № 3. – P. 657–666.
83. Sakamoto K. et al. Total Synthesis, Stereochemical Revision, and Biological Assessment of Iriomoteolide-2a // *Chem. - A Eur. J.* – 2019. – V. 25. – № 36. – P. 8528–8542.
84. Alvarez-Manzaneda E. J. et al. Cerium(IV) ammonium nitrate (CAN): A very efficient reagent for the synthesis of tertiary ethers // *Synlett.* – 2006. – V. 12. – P. 1829–1834.
85. Kwon M. S. et al. Total synthesis of (+)-exiguolide // *Angew. Chemie - Int. Ed.* – 2008. – V. 47. – № 9. – P. 1733–1735.
86. Lee E., Han H. O. B-Alkoxyacrylate Radical Cyclization Mediated By Hypophosphite and Triethylborane in Ethanol // *Tetrahedron Lett.* – 2002. – V. 43. – № 41. – P. 7295–7296.
87. Su G. et al. Catalytic Enantioselective Intramolecular Oxa-Michael Reaction to α,β -Unsaturated Esters and Amides // *J. Am. Chem. Soc.* – 2023. – V. 145. – № 23. – P. 12771–12782.
88. Tang J. et al. B(C₆F₅)₃-Catalyzed Intramolecular Hydroalkoxylation Deuteration Reactions of Unactivated Alkynyl Alcohols // *Org. Lett.* – 2023. – V. 25. – № 37. – P. 6891–6896.

89. Fominova K. et al. Oxa-spirocycles: synthesis, properties and applications // Chem. Sci. – 2021. – V. 12. – № 34. – P. 11294–11305.
90. Tsuji N. et al. Activation of olefins via asymmetric Brønsted acid catalysis // Science. – 2018. – V. 359. – № 6383. – P. 1501–1505.
91. Jackson A. C. et al. Total Synthesis of (+)-Raistrickindole A: rapid-communication // Org. Lett. – 2026. – V. 28. – № 10. – P. 3321–3324.
92. Chavre S. N. et al. Stereocontrolled synthesis of oxaspirobicycles via prins-pinacol annulation // Org. Lett. – 2009. – V. 11. – № 17. – P. 3834–3837.
93. Lai Y. L. et al. Assembly of Diverse 3-Methylenetetrahydrofurans via Palladium-Catalyzed Cascade Carboetherification of Buta-1,3-Dienes with Alkynols // Molecules. – 2025. – V. 30. – № 21. – P. 1–19.
94. Tateishi Y., Nagasawa S., Iwabuchi Y. Photocatalytic Tandem Ueno-Stork Cyclization/Intermolecular Giese Addition Sequence for Stereoselective Difunctionalization of Allylic Alcohols // Org. Lett. – 2025. – V. 27. – № 8. – P. 1984–1988.
95. Yuan X. et al. Synthesis of chiral tetrahydrofurans via catalytic asymmetric [3 + 2] cycloaddition of heterosubstituted alkenes with oxiranes // J. Org. Chem. – 2016. – V. 81. – № 3. – P. 1237–1243.
96. Liu Y. et al. Visible Light-Induced [2+2+1] Cycloaddition of 1,6-Enones with α -Bromocarbonyls // Org. Lett. – 2026. – V. 28. – № 1. – P. 444–449.
97. Lee S., Bae H. Y., List B. Can a Ketone Be More Reactive than an Aldehyde? Catalytic Asymmetric Synthesis of Substituted Tetrahydrofurans // Angew. Chemie - Int. Ed. – 2018. – V. 57. – № 37. – P. 12162–12166.
98. Yamamoto Y., Yoshimura K., Yasui T. Synthesis of Spirocyclic Phthalans via Ru-Catalyzed [2 + 2 + 2] Cycloaddition of 1,6-Diynes with Ex-Situ Generated Acetylene // J. Org. Chem. – 2025. – V. 90. – № 16. – P. 5695–5703.
99. Moghadamtousi S. Z. et al. Annona muricata (Annonaceae): A review of its traditional uses, isolated acetogenins and biological activities // Int. J. Mol. Sci. –

2015. – V. 16. – № 7. – P. 15625–15658.
100. Li N. et al. Recent progress on the total synthesis of acetogenins from Annonaceae // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2008. – V. 4. – № 48.
101. Neske A. et al. Acetogenins from Annonaceae family. Their potential biological applications // *Phytochemistry*. – 2020. – V. 174. – P. 112332.
102. Bermejo A. et al. Acetogenins from Annonaceae: recent progress in isolation, synthesis and mechanisms of action // *Nat. Prod. Rep.* – 2005. – V. 22. – P. 269–303.
103. D'yakonov V. A., Dzhemileva L. U., Dzhemilev U. M. Natural compounds with bis-methylene-interrupted Z-double bonds: plant sources, strategies of total synthesis, biological activity, and perspectives // *Phytochem. Rev.* – 2021. – V. 20. – № 1. – P. 325–342.
104. Dzhemilev U. M., D'yakonov V. A. Hydro-, Carbo-, and Cycloalumination of Unsaturated Compounds // *Organomet Chem.* – 2013. – V. 41. – P. 215–244.
105. Dzhemilev U. M. et al. Synthesis and transformations of metallacycles 32. Novel method for the synthesis of cyclopentanols from aluminacyclopentanes // *Russ. Chem. Bull.* – 2004. – V. 53. – № 1. – P. 133–136.
106. Canonne P., Foscolos G. B., Belanger D. One-Step Annulation. A Convenient Method for the Preparation of Diols, Spirolactones, and Spiroethers from Lactones // *J. Org. Chem.* – 1980. – V. 45. – № 10. – P. 1828–1835.
107. Dzhemilev U. M. et al. Zirconium-catalyzed preparation of aluminacyclopentanes and synthesis of five-membered carbo- and heterocycles // *Tetrahedron*. – 2004. – V. 60. – № 6. – P. 1281–1286.
108. Chen H. Y., Cheng Y. L., Takahashi K. Theoretical calculation of the OH vibrational overtone spectra of 1,5-pentanediol and 1,6-hexanediol // *J. Phys. Chem. A*. – 2011. – V. 115. – № 50. – P. 14315–14324.
109. Lomas J. S. ¹H NMR spectra of butane-1,4-diol and other 1,4-diols: DFT calculation of shifts and coupling constants // *Magn. Reson. Chem.* – 2014. – V. 52.

– № 3. – P. 87–97.

110. Frija L. M. T., Frade R. F. M., Afonso C. A. M. Isolation, chemical, and biotransformation routes of labdane-type diterpenes // *Chem. Rev.* – 2011. – V. 111. – № 8. – P. 4418–4452.
111. Chen S. et al. Sclareolide enhances gemcitabine-induced cell death through mediating the NICD and Gli1 pathways in gemcitabine-resistant human pancreatic cancer // *Mol. Med. Rep.* – 2017. – V. 15. – № 4. – P. 1461–1470.
112. Chen Q., Tang K., Guo Y. Discovery of sclareol and sclareolide as filovirus entry inhibitors // *J. Asian Nat. Prod. Res.* – 2020. – V. 22. – № 5. – P. 464–473.
113. Lin S. C., Chein R. J. Total Synthesis of the Labdane Diterpenes Galanal A and B from Geraniol // *J. Org. Chem.* – 2017. – V. 82. – № 3. – P. 1575–1583.
114. Tang D. et al. Engineered Microbial Consortium for De Novo Production of Sclareolide: research-article // *J. Agric. Food Chem.* – 2024. – V. 72. – № 36. – P. 19977–19984.
115. Chen F., Li J., Renata H. Development of Sclareol- and Sclareolide-Based Chemoenzymatic Approaches to Ring Intact and Seco Limonoids: research-article // *J. Am. Chem. Soc.* – 2025. – V. 147. – № 24. – P. 21131–21142.
116. Li Z. et al. Synthesis of Aminoalkyl Sclareolide Derivatives and Antifungal Activity Studies // *Molecules.* – 2023. – V. 28. – № 10. – P. 1–13.
117. Zhou J. et al. The bioactivities of sclareol: A mini review // *Front. Pharmacol.* – 2022. – V. 13. – P. 1–8.
118. García-Barrantes P. M. et al. Synthesis and biological evaluation of novel ferrocene-naphthoquinones as antiplasmodial agents // *Eur. J. Med. Chem.* – 2013. – V. 70. – P. 548–557.
119. Bartels F. et al. Bioinspired synthesis of pentacyclic onocerane triterpenoids // *Chem. Sci.* – 2017. – V. 8. – № 12. – P. 8285–8290.
120. Wu Y. C. et al. Divergent and Stereoselective Synthesis of Ustusal A, (–)-

- Albrassitriol, and Elegansin D: research-article // J. Org. Chem. – 2023. – V. 88. – № 23. – P. 16511–16519.
121. Nagaraju K., Chegondi R., Chandrasekhar S. Expanding Diversity without Protecting Groups: (+)-Sclareolide to Indolosesquiterpene Alkaloid Mycoleptodiscin A and Analogues // Org. Lett. – 2016. – V. 18. – № 11. – P. 2684–2687.
122. You Y. et al. Unified enantiospecific synthesis of drimane meroterpenoids enabled by enzyme catalysis and transition metal catalysis // Chem. Sci. – 2024. – V. 15. – № 46. – P. 19307–19314.
123. Liu T. et al. Phytohormone Strigolactams Overcomes Oxaliplatin Resistance in Colorectal Cancer by Blocking the Late-Stage Autophagy to Tip the Metabolic Balance toward Ferroptosis: research-article // J. Med. Chem. – 2025. – V. 68. – № 22. – P. 24546–24559.
124. Li Y. X. et al. Non-Apoptotic Inhibition of Colorectal Cancer Proliferation by Sclareol via Ferroptosis Involving SLC7A11/GPX4 Modulation // Phyther. Res. – 2025. – V. 39. – № 10. – P. 4677–4692.
125. Gary S. et al. Unlocking flavin photoacid catalysis through electrophotochemistry // Chem. Sci. – 2024. – V. 15. – № 29. – P. 11444–11454.
126. Sun S. et al. Facile Synthesis and First Antifungal Exploration of Tetracyclic Meroterpenoids: (+)-Aureol, (–)-Pelorol, and Its Analogs: research-article // J. Nat. Prod. – 2024. – V. 87. – № 4. – P. 1092–1102.
127. Sun S. et al. Practical Synthesis and Antifungal Investigation of Drimane Meroterpenoids Enabled by Nickel-Catalyzed Decarboxylative Coupling // J. Nat. Prod. – 2023. – V. 86. – № 6. – P. 1420–1427.
128. Hu N. et al. Practical synthesis and divergent optimization of halichonine B for the discovery of novel pharmaceutical leads // Org. Chem. Front. – 2023. – V. 11. – № 3. – P. 709–716.
129. Selka A. et al. Recent Advances in Sustainable Total Synthesis and Chiral Pool

- Strategies with Emphasis on (–)-Sclareol in Natural Products Synthesis // *European J. Org. Chem.* – 2025. – V. 28. – № 8. – P. e202400983.
130. Adrian J., Stark C. B. W. Total synthesis of muricadienin, the putative key precursor in the solamin biosynthesis // *Org. Lett.* – 2014. – V. 16. – № 22. – P. 5886–5889.
 131. Fernandes R. A., Bhowmik A., Choudhary P. Muricatacin, a Gateway Molecule to Higher Acetogenin Synthesis // *Chem. - An Asian J.* – 2020. – V. 15. – № 22. – P. 3660–3681.
 132. Gleye C. et al. MURICADIENIN, MURIDIENINS AND CHATANAYTRIENINS, THE EARLY PRECURSORS OF ANNONACEOUS ACETOGENINS // *Phytochemistry.* – 1998. – V. 47. – № 5. – P. 749–754.
 133. Fallon Adido H. E. et al. In silico studies on cytotoxicity and antitumoral activity of acetogenins from *Annona muricata* L // *Front. Chem.* – 2023. – V. 11. – P. 1–15.
 134. Adrian J., Stark C. B. W. Modular and Stereodivergent Approach to Unbranched 1,5,9,n-Polyenes: Total Synthesis of Chatenaytrienin-4 // *J. Org. Chem.* – 2016. – V. 81. – № 18. – P. 8175–8186.
 135. Kunkalkar R. A., Fernandes R. A. Protecting-Group-Free Total Synthesis of Chatenaytrienin-2 // *J. Org. Chem.* – 2019. – V. 84. – № 18. – P. 12216–12220.
 136. Dzhemilev U. M. et al. Short Route to the Total Synthesis of Natural Muricadienin and Investigation of Its Cytotoxic Properties // *J. Nat. Prod.* – 2016. – V. 79. – № 8. – P. 2039–2044.
 137. D'Yakonov V. A., Tuktarova R. A., Dzhemilev U. M. Ti-Catalyzed Cross-Cyclomagnesiation of 1,2-Dienes in the Total Z, Z, Z-Stereoselective Synthesis of Natural Acetogenin-Chatenaytrienin-1: research-article // *ACS Omega.* – 2019. – V. 4. – № 9. – P. 14085–14091.
 138. Dzhemileva L. U. et al. Chatenaytrienins-1, -2, -3 and -4, Mitochondrial Potential Uncouplers and Autophagy Inducers—Promising Anticancer Agents // *Antioxidants.* – 2023. – V. 12. – № 8. – P. 1528.
 139. D'yakonov V. A. et al. Novel Mg-organic reagents in organic synthesis. Cp₂TiCl₂

- catalyzed intermolecular cyclomagnesiation of cyclic and acyclic 1,2-dienes using Grignard reagents // *Tetrahedron*. – 2008. – V. 64. – № 44. – P. 10188–10194.
140. Dzhemilev U. M. et al. Cyclo- and carbomagnesiation of 1,2-dienes catalyzed by Zr complexes // *Tetrahedron*. – 2004. – V. 60. – № 6. – P. 1287–1291.
141. D'yakonov V. A. et al. The facile synthesis of the 5Z,9Z-dienoic acids and their topoisoemrase I inhibitory activity // *Chem. Commun.* – 2013. – V. 49. – № 75. – P. 8401–8403.
142. Dzhemileva L. U. et al. Mechanisms of cytotoxicity in six classes of ionic liquids: Evaluating cell cycle impact and genotoxic and apoptotic effects // *Chemosphere*. – 2024. – V. 364. – P. 142964.
143. Dzhemileva L. U. et al. A large-scale study of ionic liquids employed in chemistry and energy research to reveal cytotoxicity mechanisms and to develop a safe design guide // *Green Chem.* – 2021. – V. 23. – № 17. – P. 6414–6430.
144. Delgado-Waldo I. et al. Laherradurin Inhibits Colorectal Cancer Cell Growth by Induction of Mitochondrial Dysfunction and Autophagy Induction // *Cells*. – 2024. – V. 13. – № 19.
145. Glick D., Barth S., Macleod K. F. Autophagy: Cellular and molecular mechanisms // *J. Pathol.* – 2010. – V. 221. – № 1. – P. 3–12.
146. Debnath J., Gammoh N., Ryan K. M. Autophagy and autophagy-related pathways in cancer // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* – 2023. – V. 24. – № 8. – P. 560–575.
147. Blackford A. N., Jackson S. P. ATM, ATR, and DNA-PK: The Trinity at the Heart of the DNA Damage Response // *Mol. Cell*. – 2017. – V. 66. – № 6. – P. 801–817.
148. Boon N. J. et al. DNA damage induces p53-independent apoptosis through ribosome stalling // *Science*. – 2024. – V. 384. – № 6697. – P. 785–792.
149. Ding L. et al. The roles of cyclin-dependent kinases in cell-cycle progression and therapeutic strategies in human breast cancer // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. – V. 21. – № 6. – P. 1–28.

150. Holz C. et al. Combined BCL-2 and PI3K/AKT Pathway Inhibition in KMT2A-Rearranged Acute B-Lymphoblastic Leukemia Cells // *Int. J. Mol. Sci.* – 2023. – V. 24. – C. 1359.
151. Molinaro C., Martoriati A., Cailliau K. Proteins from the DNA damage response: Regulation, dysfunction, and anticancer strategies // *Cancers (Basel)*. – 2021. – V. 13. – № 15. – P. 3819.
152. González-Martínez D., Gotor V., Gotor-Fernández V. Stereoselective Synthesis of 1-Arylpropan-2-amines from Allylbenzenes through a Wacker-Tsuji Oxidation-Biotransamination Sequential Process // *Adv. Synth. Catal.* – 2019. – V. 361. – № 11. – P. 2582–2593.
153. D'yachenko A. I., Lukina M. Y. Preparation of methylenecyclobutane // *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* – 1966. – V. 15. – № 12. – P. 2172–2174.
154. Dzhemilev U. M. et al. Nickel complex-catalyzed codimerization of allyl esters with compounds in the norbornene series // *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.* – 1987. – V. 36. – № 1. – P. 122–131.
155. Plevová K., Mudráková B., Šebesta R. A Practical Three-Step Synthesis of Vinylferrocene // *Synth.* – 2018. – V. 50. – № 4. – P. 760–763.
156. Potorochenko A. N., Rodygin K. S. Calcium waste as a catalyst in the transesterification for demanding esters: scalability perspective // *Beilstein J. Org. Chem.* – 2025. – V. 21. – P. 1520–1527.
157. D'yakonov V. A. et al. Catalytic cycloalumination in steroid chemistry II: Selective functionalization of 2'-methylidene-2',3'-ethano-(5 α)-cholestane // *Steroids*. – 2013. – V. 78. – № 12. – P. 1298–1303.
158. Janßen C. E., Krause N. Studies on the synthesis of macrocyclic allenes by ring closing metathesis and Doering-Moore-Skattebøl reaction // *European J. Org. Chem.* – 2005. – V. 11. – P. 2322–2329.
159. Nieuwenhuizen W. F. et al. Synthesis of a novel fluorescent ceramide analogue and its use in the characterization of recombinant ceramidase from *Pseudomonas*

- aeruginosa PA01 // Chem. Phys. Lipids. – 2002. – V. 114. – № 2. – P. 181–191.
160. Brandänge S., Flodman L., Norberg A. Studies on the intramolecular claisen condensation; facile synthesis of tetronic acids // J. Org. Chem. – 1984. – V. 49. – № 5. – P. 927–928.