

Синтетические трансформации сесквитерпеновых лактонов

10*. Синтез 13-арилгвайанолидов

Анар С. Кишкентаева¹, Эльвира Э. Шульц^{2,3*}, Юрий В. Гатиллов^{2,3}, Сергей С. Патрушев^{2,3},
Султан Карим¹, Гаянэ А. Атажанова¹, Сергазы М. Адекенов¹

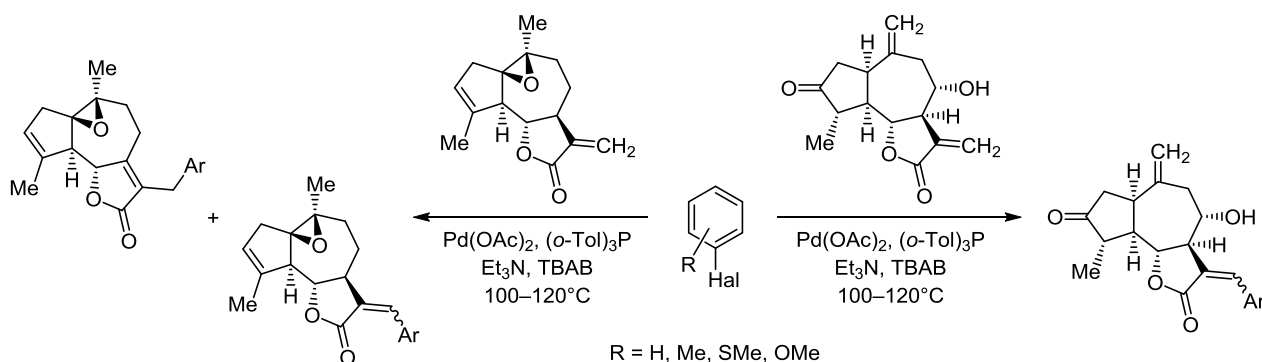
¹ АО "Международный научно-производственный холдинг "Фитохимия",
ул. М. Газалиева, 4, Караганда 100009, Республика Казахстан; e-mail: arglabin@phyto.kz

² Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН,
пр. Лаврентьева, 9, Новосибирск 630090, Россия; e-mail: schultz@nioch.nsc.ru

³ Новосибирский национальный исследовательский государственный университет,
ул. Пирогова, 2, Новосибирск 630090, Россия; e-mail: schultz@nioch.nsc.ru

Поступило 24.08.2016

Принято 20.09.2016



Реакция Хека метилиденлактонов гвайанового типа – арглабина и людартина – с арилгалогенидами протекает с образованием соответствующих (*E*)- и (*Z*)-13-арилдензамещенных производных и соответствующего эндоциклического изомера, соотношение которых зависит от природы метилиденлактона и от условий реакции. Реакция арилирования людартина протекает с меньшим выходом целевых продуктов и сопровождается образованием хамазулена. Взаимодействие гросгемина с арилгалогенидами в условиях реакции Хека приводит к экзоциклическим продуктам (*E*)- и (*Z*)-конфигурации с преобладанием последних. Строение двух соединений установлено на основании данных РСА.

Ключевые слова: арглабин, гвайанолиды, гросгемин, людартин, сесквитерпеноиды, реакция Хека, РСА.

Сесквитерпеновые α -метилиден- γ -лактоны гвайанового типа представляют важную группу природных соединений с широким спектром биологической активности, включая противовоспалительные и противоопухолевые свойства.² Гвайанолиды могут служить в качестве превосходных соединений-лидеров и реакционноспособных скаффолдов в медицинской химии.² Недавно³ на примере метилиденлактонов михелиолида и дегидрокостуслактона показана перспективность синтетической модификации гвайанолидов с введением арильного заместителя в положение С-13 с помощью реакции Хека. Полусинтетические производные гвайанолидов обладают значительной цитотоксичностью по

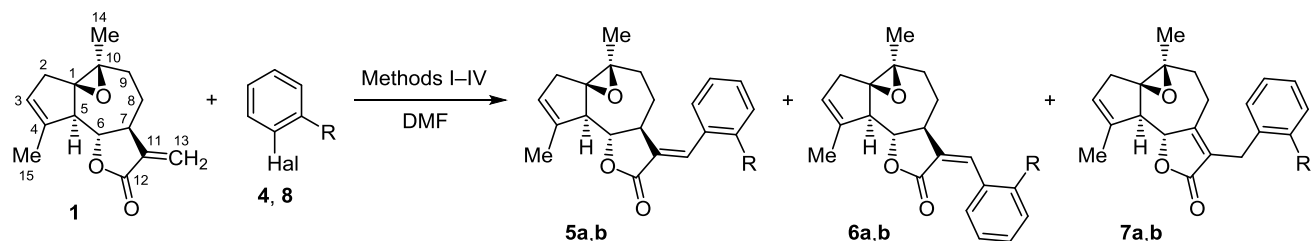
отношению к доксорубицинуустойчивым опухолевым клеткам линии HL-60/A, обусловленной индукцией апоптоза опухолевых клеток.

К числу доступных метилиденлактонов гвайанового типа относятся арглабин (1),⁴ людартин (2)⁵ и гросгемин (3),⁶ выделенные из различных видов полыней *Artemisia* sp. или артишока *Cynara scolymus* L. Для указанных лактонов выявлена разнообразная биологическая активность, а на основе арглабина (1) создан оригинальный противоопухолевый препарат с одноименным названием.^{6a} Изучению синтетических превращений лактонов 1,⁷ 2,⁸ 3⁹ в последнее время уделяется значительное внимание.

В продолжение наших исследований по направленной модификации полифункциональных растительных

* Сообщение 9, см.¹

Схема 1



Methods: I: Pd(OAc)₂, (*o*-Tol)₃P, Et₃N, 120°C, 16 h
 II: Pd(OAc)₂, (*o*-Tol)₃P, Et₃N, TBAB, 110°C, 28 h
 III: Pd(PPh₃)₂Cl₂, Et₃N, 100°C, 28 h
 IV: Pd(OAc)₂, (*o*-Tol)₃P, Cs₂CO₃, TBAB, 120°C, 16 h

4, 5–7 a R = Me; 8, 5–7 b R = SMe
 4 Hal = Br, 8 Hal = I

веществ в условиях металлокомплексного катализа¹⁰ в настоящей работе изучена возможность синтеза 13-арилзамещенных производных метилиденлактонов **1–3** реакцией Хека с арилгалогенидами. Выбор условий реакции кросс-сочетания проводили на примере реакции арглабина (**1**) с 2-бромтолуолом (**4**) (схема 1). Взаимодействие лактона арглабина (**1**) с бромидом **4** в ДМФА в присутствии каталитической системы Pd(OAc)₂–(*o*-Tol)₃P и Et₃N (метод I) в условиях работы¹ протекало с полной конверсией исходного лактона и приводило к образованию трех продуктов арилирования: (*E*)- и (*Z*)-13-(2-метилфенил)-1,10β-эпокси-5,7α(*H*),6β(*H*)-гвайа-3(4),11(13)-диен-12,6β-олидов **5a**, **6a**, а также эндоциклического изомера – 13-(2-метилфенил)-1,10β-эпокси-5,7α(*H*)-гвайа-3(4),7(11)-диен-12,6β-олида (**7a**), которые были разделены колоночной хроматографией на силикагеле (схема 1, табл. 1). Увеличения селективности образования (*E*)-изомера **5a**, а также увеличения общего выхода продуктов удалось достичь при проведении реакции с добавлением бромид тетрабутиламмония (ТВАВ) (условия Джеффри, метод II).¹¹ По данным работы,^{11b} указанная добавка способствует стабилизации образующихся *in situ* металлических коллоидов и предотвращает их агрегацию в более крупные неактивные частицы. Взаимодействие арглабина (**1**) с 2-бромтолуолом (**4**) в присутствии добавки ТВАВ при снижении температуры и увеличении времени реакции (метод II) характеризуется увеличением выхода экзоциклических аддуктов **5a**, **6a** (табл. 1). Замена источника палладия на Pd(PPh₃)₂Cl₂ и снижение температуры реакции (метод III) также позволило увеличить выход (*E*)- и (*Z*)-изомеров **5a**, **6a**, при этом уменьшался выход эндоциклического аддукта **7a** (табл. 1).

Ранее мы показали, что селективность реакции Хека метилиденлактонов возрастает при использовании в качестве оснований карбонатов щелочных металлов.¹² Мы показали, что реакция арглабина (**1**) с бромареном **4**, катализируемая системой Pd(OAc)₂–(*o*-Tol)₃P, в присутствии Cs₂CO₃ и ТВАВ в ДМФА (метод IV) протекает с полной конверсией и преимущественным образованием экзоциклического аддукта **5a** (соотношение **5a**:**6a** = 5:1, определено по данным спектра ЯМР ¹H реакционной смеси); при этом общий выход продуктов реакции был

ниже, чем по методу II. Успешно протекала реакция метилиденлактона **1** с 2-идтиоанизолом (**8**) по методу II. После колоночной хроматографии на силикагеле выделили 13-[(2-метилсульфанил)бензил]замещенные гвайанолиды **5–7 b** (общий выход составил 64%) (табл. 1). Сравнивая результаты реакции лактона **1** с арилгалогенидами, можно отметить, что соотношение экзоциклических аддуктов – (*E*)- и (*Z*)-13-арилгвайанолидов – зависит от структуры арилгалогенида; в реакции с иоданизолом наблюдается большая селективность образования (*E*)-изомера.

Взаимодействие людартина (**2**) с 2-бромтолуолом (**4**) по методу I протекало со значительным осомлением реакционной смеси. Колоночной хроматографией на силикагеле в качестве продукта реакции выделили только хамазулен (**9**) (схема 2, табл. 1). Реакционная смесь, полученная при проведении реакции Хека по методу II, содержала 36% продуктов арилирования лактона **2** (по данным спектра ЯМР ¹H): после колоночной хроматографии были выделены 13-(2-метилфенил)-3,4α-эпокси-5,7α(*H*)-гвайа-1(10),7(11)-диен-12,6β-олид (**10**) и хамазулен (**9**). Взаимодействие метилиден-

Схема 2

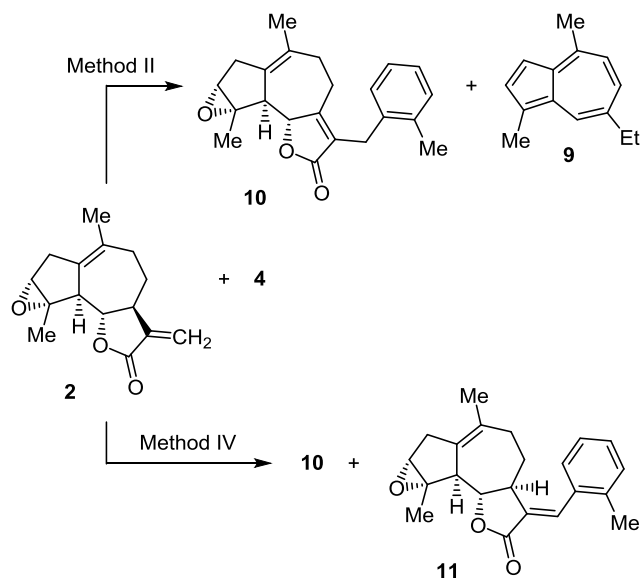
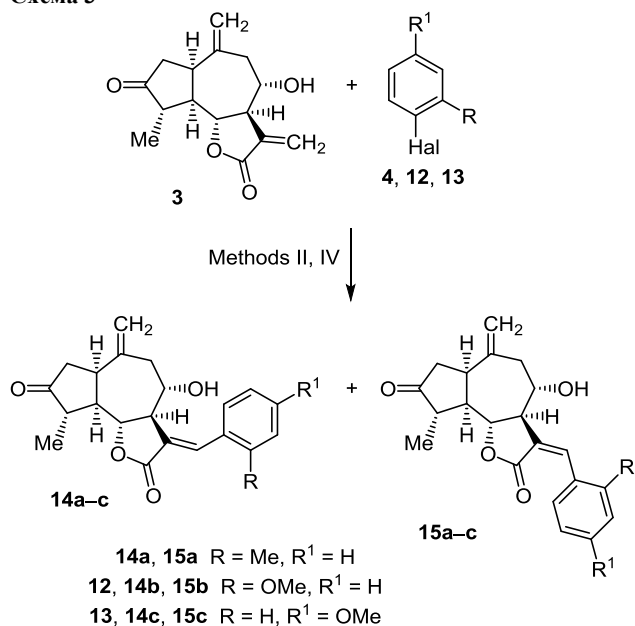


Схема 3



лактона **2** с бромареном **4** по методу IV протекало с полной конверсией исходного соединения и приводило к образованию соединений **10** и **11** в соотношении 2:1 (по данным спектра ЯМР ¹H). После колоночной хроматографии на силикагеле выделили (*E*)-13-арилпроизводное людартина **11** (выход 17%).

Взаимодействие гросгемина (**3**) с 2-бромтолуолом (**4**) по методу II протекает с полной конверсией исходного лактона и приводит к образованию (*E*)- и (*Z*)-13-(2-метилфенил)замещенных гвайанолидов **14a**, **15a** в соотношении 1:2 (схема 3). Замена основания на Cs₂CO₃ (метод IV) и снижение температуры реакции сопровождаются снижением выхода соединений **14a**, **15a** (табл. 1), дополнительно был также выделен исходный лактон **3** (41%). При взаимодействии гросгемина (**3**) с 2-иоданизолом (**12**) или 4-иоданизолом (**13**) по методу II при полной конверсии лактона **3** выделили продукты экзоциклического строения – соединения **14b**, **15b** или **14c**, **15c** (табл. 1). При этом (*Z*)-(13-арил)-8α-гидрокси-3-оксо-5,7α(*H*)-гвайа-10(14),11(13)-диен-12,6β-олиды **15a–c** являются основными продуктами реакции; образования эндоциклических аддуктов в этой реакции не наблюдалось (по данным спектра ЯМР ¹H реакционной смеси).

Строение синтезированных соединений установлено на основании совокупности данных элементного анализа и спектральных характеристик. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C экзоциклических продуктов (*E*)-конфигурации (соединения **5a,b**, **14a–c**) и (*Z*)-конфигурации (соединения **6a,b**, **15a–c**) имеют значительные различия, позволяющие выполнить отнесение структур. Сигнал протона 13-СН (*E*)-изомеров расположен в более слабом поле по сравнению с соответствующим сигналом (*Z*)-изомера. Характерной особенностью спектров ЯМР ¹H (*E*)-изомеров **14a–c** является слабополюсный сдвиг протона 7-СН (3.68–3.78 м. д.) по сравнению с расположением соответствующего протона в спектрах (*Z*)-изо-

Таблица 1. Условия и выходы продуктов реакций гвайанолидов **1–3** с арилгалогенидами **4, 8, 12, 13**

Лактон	Арилгалогенид	Метод	Условия реакции	ТВАВ, экв.	Продукт (выход, %)
1	4	I	Pd(OAc) ₂ , (<i>o</i> -Tol) ₃ P, Et ₃ N, 120 °C, 16 ч	–	5a (15)
					6a (5)
					7a (33)
1	4	II	Pd(OAc) ₂ , (<i>o</i> -Tol) ₃ P, Et ₃ N, 110 °C, 28 ч	1	5a (27)
					6a (19)
					7a (15)
1	4	III	Pd(PPh ₃) ₂ Cl ₂ , Et ₃ N, 100 °C, 28 ч	–	5a (25)
					6a (18)
					7a (3)
1	4	IV	Pd(OAc) ₂ , (<i>o</i> -Tol) ₃ P, Cs ₂ CO ₃ , 120 °C, 16 ч	1	5a (36)
					6a (5)
1	8	II	Pd(OAc) ₂ , (<i>o</i> -Tol) ₃ P, Et ₃ N, 110 °C, 28 ч	1	5b (38)
					6b (7)
2	4	I	Pd(OAc) ₂ , (<i>o</i> -Tol) ₃ P, Et ₃ N, 120 °C, 16 ч	–	9 (9)
					10 (4)
2	4	II	Pd(OAc) ₂ , (<i>o</i> -Tol) ₃ P, Et ₃ N, 110 °C, 28 ч	1	9 (9)
					10 (4)
2	4	IV	Pd(OAc) ₂ , (<i>o</i> -Tol) ₃ P, Cs ₂ CO ₃ , 120 °C, 16 ч	1	11 (17)
3	4	II	Pd(OAc) ₂ , (<i>o</i> -Tol) ₃ P, Et ₃ N, 110 °C, 28 ч	1	14a (18)
					15a (13)
3	4	IV	Pd(OAc) ₂ , (<i>o</i> -Tol) ₃ P, Cs ₂ CO ₃ , 120 °C, 16 ч	1	14a (7)
					15a (26)
3	12	II	Pd(OAc) ₂ , (<i>o</i> -Tol) ₃ P, Et ₃ N, 110 °C, 28 ч	1	14b (11)
					15b (32)
3	13	II	Pd(OAc) ₂ , (<i>o</i> -Tol) ₃ P, Et ₃ N, 110 °C, 28 ч	1	14c (14)
					15c (35)

меров **15a–c** (3.08–3.17 м. д.). Сигналы карбонильного атома углерода C-12 в спектрах ЯМР ¹³C (*E*)-изомеров **5a,b**, **14a–c** расположены в более слабом поле (171.6–172.2 м. д.), чем соответствующие сигналы (*Z*)-изомеров **6a,b**, **15a–c** (167.6–168.9 м. д.). Дополнительно (*E*)-конфигурация двойной связи C(11)=C(13) арилиденлактонов **5a,b**, **11**, **14a–c** следует из наличия в их спектрах ЯМР ¹³C (режим монорезонанса) углерод-протонных *ν*ис-КССВ между олефиновым протоном и карбонильным атомом углерода лактона (³*J* = 6.8–7.3 Гц); соответствующие ³*J*-*транс*-константы для (*Z*)-изомеров **6a,b**, **15a–c** составляют 13.0–13.4 Гц. Образование продуктов изомеризации двойной связи **7a,b**, **10** подтверждается присутствием в спектрах ЯМР ¹H сигналов протонов 13-СН (например, в спектре соединения **10** – при 3.57 и 3.61 м. д. (оба д, *J* = 12.0 Гц)) и соответствующего атома углерода (26.6–27.0 м. д.) в спектрах ЯМР ¹³C.

Строение (*Z*)-изомеров **15a,c** подтверждено данными РСА (рис. 1). Длины связей и конформации циклов молекул соединений **15a** и **15c** одинаковы в пределах погрешностей и близки к аналогичным параметрам гросгемина **3**.¹³

Как видно, результат реакции Хека гвайанолидов **1–3** с галогенаренами значительно зависит от структуры лактона. Реакция Хека гросгемина с арилгалогенидами протекает исключительно по двойной связи C(11)=C(13). В реакции арилирования гросгемина (**3**) образуются

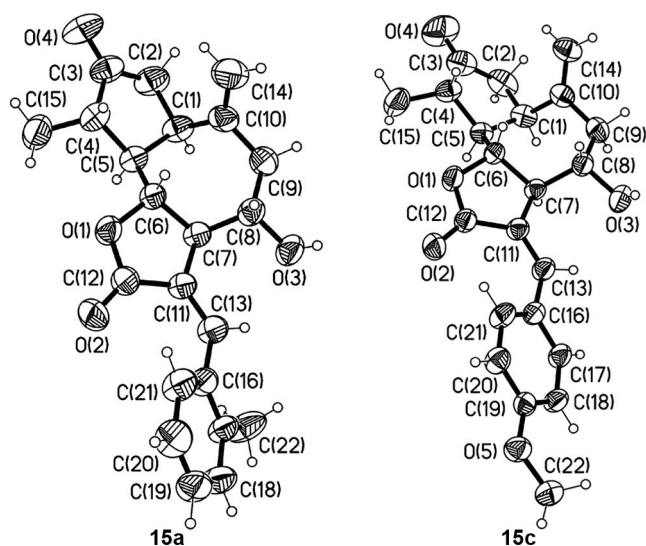


Рисунок 1. Молекулярная структура соединений **15a,c** в представлении атомов эллипсоидами тепловых колебаний с 50% вероятностью.

только экзоциклические продукты (*E*)- и (*Z*)-конфигурации (протекает син-β-элиминирование протона 13-CH, классический вариант реакции Хека). В реакции Хека арглабина (**1**) и людартина (**2**) с арилгалогенидами образуется значительное количество продуктов экзоциклического строения **7a,b**, **10** (неклассический вариант реакции Хека – β-элиминирование протона в положении C-7). Образование продуктов элиминирования протона в положении C-7 отмечалось ранее в реакции арилирования лактонов эвдесманового типа – изоалантолактона¹⁴ и алантолактона.¹⁵ В реакции Хека метилиденлактона гваянового типа михелиолида отмечалось образование только экзоциклических изомеров (*E*)- и (*Z*)-конфигурации.³

Таким образом, катализируемой комплексами палладия реакцией кросс-сочетания доступных гваянолидов – арглабина, людартина и гросгемина с арилгалогенидами синтезированы производные, содержащие арильные заместители в положении C-13. Строение метилиденлактона и арилгалогенида оказывает существенное влияние на выход и состав продуктов реакции. На примере арилирования арглабина показано, что варьирование состава каталитической системы позволяет изменить селективность реакции кросс-сочетания с увеличением выхода соединений с экзоциклической метилиденовой двойной связью. Арилирование гросгемина протекает с образованием продуктов экзоциклического строения.

Экспериментальная часть

ИК спектры зарегистрированы на фурье-спектрометре Vector-22 в таблетках KBr. Спектры ЯМР ¹H и ¹³C зарегистрированы на спектрометрах Bruker AV-400 (400 и 100 МГц соответственно, соединения **5a**, **6a**, **7a**, **14a**, **15a**) и Bruker AV-600 (600 и 150 МГц соответственно, остальные соединения). Растворитель – CDCl₃, внутренний стандарт ТМС. Мультиплетность сигналов в

спектрах ЯМР ¹³C определена по стандартным методикам записи спектра в режиме монорезонанса. Для отнесения сигналов в спектрах ЯМР использованы различные типы протон-протонной и углерод-протонной корреляционной спектроскопии ¹H–¹H и ¹H–¹³C (COSY, HMBC, COXH, NOESY – время смешения 1 с, задержка между импульсами – 2 с). При описании спектров ЯМР ¹H и ¹³C использована нумерация атомов остова, приведенная на схеме 1. Масс-спектры высокого разрешения записаны на масс-спектрометре DFS Thermo Scientific (температура испарителя 50–250 °С, ионизации ЭУ, 70 эВ). Элементный анализ выполнен на CHN-анализаторе Carlo Erba 1106. Температуры плавления определены на приборе Voetius и не исправлены. Значения удельного вращения определены на поляриметре PolAar 3005, значения вращения выражены в (град·мл)/(г·дм), а концентрация – в граммах на 100 мл раствора. Продукты реакций выделены с помощью колоночной хроматографии на силикагеле фирмы Acros, 0.035–0.240 мм, элюенты – CHCl₃–EtOH, 100:0→100:10; PhH–EtOAc 100:0→100:10. ТСХ проведена на пластинках Silufol UV-254, элюент CHCl₃–EtOH, 9:1, или PhH–EtOAc, 3:1, проявление в парах иода или УФ свете.

Хамазулен (**9**) идентифицирован при сравнении со стандартным образцом. Его количественное содержание определено методом хромато-масс-спектрометрии на газовом хроматографе с масс-селективным детектором Agilent 7890/5975С.

Растворители (ДМФА, CHCl₃, EtOAc), а также Et₃N очищены по стандартным методикам и перегнаны в атмосфере аргона непосредственно перед проведением реакций. Используемые в работе 2-бромтолуол (**4**), 2-иодтиоанизол (**8**), 2-иоданизол (**12**), 4-иоданизол (**13**), (*o*-Tol)₃P, Cs₂CO₃ и ТВАВ приобретены у фирмы Alfa Aesar. Ацетат палладия и дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия синтезированы по литературной методике.¹⁶ В работе использованы арглабин (**1**),^{4a} людартин (**2**)^{5a} и гросгемин (**3**)^{6a}, которые выделены экстракцией растительного сырья по соответствующим методикам.

Реакция Хека гваянолидов 1–3 с арилгалогенидами 4, 8, 12, 13 (общая методика). В стеклянную ампулу в токе аргона при охлаждении до 0–5 °С последовательно загружают 10 мг молекулярных сит 3 Å, 1.0 ммоль лактона **1–3**, 1.2 ммоль арилгалогенида **4, 8, 12, 13**, 4 моль. % Pd(OAc)₂ (методы I, II, IV) или Pd(PPh₃)₂Cl₂ (метод III), 49 мг (16 моль. %) (*o*-Tol)₃P (методы I, II, IV), основание (1.5 экв. Et₃N или 1 экв. Cs₂CO₃), 8 мл ДМФА и 322 мг (1 экв.) Bu₄N⁺Bt⁻ (методы II, IV). Ампулу запаивают и нагревают в условиях методов I–IV. По окончании реакции ампулу охлаждают, вскрывают, отфильтровывают, фильтрат выливают в насыщенный раствор NaCl (30 мл) и экстрагируют EtOAc (3 × 30 мл). Объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором NaCl (30 мл), водой (2 × 30 мл), сушат над MgSO₄ и упаривают в вакууме. Маслообразный остаток растворяют в минимальном количестве CHCl₃ и хромато-

графируют на колонке с силикагелем (элюент CHCl_3 – EtOH , градиент 100:1→100:9). Последовательно выделяют исходный лактон (при неполной конверсии) и продукты реакции. При необходимости продукты разделяют повторной колоночной хроматографией.

(1a*S*,3a*S*,6a*S*,9a*R*,*E*)-1a,7-Диметил-4-(2-метилбензилиден)-2,3,3a,4,6b,9-гексагидро-1a*H*-оксирено[2',3':8,8a]-азулено[4,5-*b*]фуран-5(6a*H*)-он (5a). Выход 50 мг (15%, метод I), 91 мг (27%, метод II), 84 мг (25%, метод III), 124 мг (36%, метод IV), желтоватые кристаллы, т. пл. 102–104 °C. $[\alpha]_D^{26} +21$ (*c* 0.37, CHCl_3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3016, 2953, 2924, 2852, 1757, 1657, 1605, 1485, 1445, 1381, 1334, 1315, 1284, 1269, 1236, 1213, 1182, 1171, 1126, 1093, 1068, 1030, 1011, 960, 866, 804, 760, 721, 667, 656. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.07 (1H, д. д. д. д., *J* = 14.0, *J* = 12.0, *J* = 10.6, *J* = 2.2) и 1.67 (1H, уш. д., *J*_{gem} = 14.0, 8- CH_2); 1.25 (3H, с, 14- CH_3); 1.85 (1H, д. д. д., *J* = 14.6, *J* = 12.0, *J* = 2.7) и 1.92 (1H, д. д. д., *J* = 14.6, *J* = 4.9, *J* = 2.2, 9- CH_2); 1.98 (3H, с, 15- CH_3); 2.12 (1H, уш. д., *J* = 16.2) и 2.74 (1H, уш. д., *J* = 16.2, 2- CH_2); 2.43 (3H, с, ArCH_3); 2.58–2.67 (1H, м, 7-CH); 2.94 (1H, д., *J* = 10.4, 5-CH); 4.06 (1H, д. д., *J* = 10.4, *J* = 9.8, 6-CH); 5.56 (1H, с, 3-CH); 7.10 (1H, д., *J* = 7.2, H-6 Ar); 7.15 (1H, т., *J* = 7.2, H-5 Ar); 7.18 (1H, д., *J* = 7.6, H-3 Ar); 7.23 (1H, д. д., *J* = 7.6, *J* = 7.2, H-4 Ar); 7.69 (1H, д., *J* = 2.0, 13-CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 18.3 (C-15); 19.7 (ArCH_3); 20.4 (C-8); 22.4 (C-14); 34.1 (C-9); 39.4 (C-2); 50.7 (C-7); 53.1 (C-5); 62.6 (C-10); 72.4 (C-1); 82.7 (C-6); 124.1 (C-3); 125.2 (C-5'); 128.0 (C-6'); 128.8 (C-4'); 129.9 (C-2'); 130.0 (C-3'); 133.1 (C-1'); 136.2 (C-13); 136.9 (C-11); 140.5 (C-4); 171.7 (C-12). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 337 [$\text{M}+\text{H}$]⁺ (21), 336 (74), 321 (33), 318 (22), 303 (29), 268 (25), 265 (36), 241 (32), 231 (62), 199 (20), 185 (24), 171 (39), 155 (26), 143 (54), 141 (56), 133 (27), 129 (65), 128 (100), 120 (32), 115 (63), 107 (48), 105 (58), 96 (45), 91 (36), 79 (23), 77 (31), 43 (26). Найдено, *m/z*: 336.1724 [M]⁺. $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_3$. Вычислено, *m/z*: 336.1725.

(1a*S*,3a*S*,6a*S*,9a*R*,*E*)-1a,7-Диметил-4-[2-(метилсульфанил)бензилиден]-2,3,3a,4,6b,9-гексагидро-1a*H*-оксирено[2',3':8,8a]азулено[4,5-*b*]фуран-5(6a*H*)-он (5b). Выход 140 мг (38%, метод II), бесцветные кристаллы, т. пл. 111–114 °C (Et_2O). $[\alpha]_D^{26} +64$ (*c* 0.78, CHCl_3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3010, 2950, 2914, 1753, 1650, 1600, 1488, 1450, 1380, 1340, 1311, 1300, 1270, 1235, 1210, 1180, 1150, 1130, 1110, 1090, 1077, 1045, 1014, 1000, 955, 860, 810, 750, 720, 675, 660. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.07 (1H, д. д. д. д., *J* = 13.8, *J* = 12.0, *J* = 10.8, *J* = 2.5) и 1.68 (1H, д. д. д., *J*_{gem} = 13.8, *J* = 2.2, *J* = 2.0, 8- CH_2); 1.25 (3H, с, 14- CH_3); 1.86 (1H, д. д. д., *J* = 13.6, *J* = 12.2, *J* = 2.0) и 1.93 (1H, д. д. д., *J* = 13.6, *J* = 5.0, *J* = 2.2, 9- CH_2); 1.98 (3H, с, 15- CH_3); 2.10 (1H, уш. д., *J* = 16.2) и 2.74 (1H, уш. д., *J* = 16.2, 2- CH_2); 2.26 (3H, с, SCH_3); 2.49–2.67 (1H, м, 7-CH); 2.95 (1H, д., *J* = 10.2, 5-CH); 4.07 (1H, д. д., *J* = 10.2, *J* = 9.8, 6-CH); 5.56 (1H, с, 3-CH); 7.11 (1H, д., *J* = 7.2, H-6 Ar); 7.15 (1H, д. д., *J* = 7.2, *J* = 7.6, H-5 Ar); 7.18 (1H, д. д., *J* = 7.6, *J* = 7.2, H-4 Ar); 7.23 (1H, д., *J* = 7.6, H-3 Ar); 7.68 (1H, д., *J* = 2.0, 13-CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 18.1 (C-15); 19.7 (SCH_3); 20.3 (C-8); 22.4 (C-14); 34.0 (C-9); 39.4 (C-2);

50.6 (C-7); 53.1 (C-5); 62.7 (C-10); 72.5 (C-1); 82.7 (C-6); 124.8 (C-3); 125.2 (C-5'); 128.0 (C-6'); 128.8 (C-4'); 130.0 (C-3'); 133.1 (C-2'); 136.2 (C-13); 137.1 (C-11); 137.4 (C-1'); 140.5 (C-4); 171.6 (C-12). Найдено, %: C 71.54; H 6.31; S 8.56. $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{S}$. Вычислено, %: C 71.71; H 6.56; S 8.70.

(1a*S*,3a*S*,6a*S*,9a*R*,*Z*)-1a,7-Диметил-4-(2-метилбензилиден)-2,3,3a,4,6b,9-гексагидро-1a*H*-оксирено[2',3':8,8a]азулено[4,5-*b*]фуран-5(6a*H*)-он (6a). Выход 17 мг (5%, методы I, IV), 65 мг (19%, метод II), 62 мг (18%, метод III), бесцветные кристаллы, т. пл. 126–128 °C (Et_2O). $[\alpha]_D^{26} +47$ (*c* 0.43, CHCl_3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3015, 2960, 2910, 2866, 1750, 1655, 1609, 1506, 1460, 1385, 1344, 1310, 1278, 1260, 1222, 1190, 1155, 1123, 1110, 1095, 1070, 1040, 1015, 1000, 950, 860, 845, 800, 758, 725, 685, 650. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.27 (1H, д. д. д. д., *J* = 13.8, *J* = 11.2, *J* = 9.6, *J* = 2.5) и 1.70 (1H, уш. д., *J*_{gem} = 13.8, 8- CH_2); 1.34 (3H, с, 14- CH_3); 1.88 (1H, д. д. д., *J* = 14.6, *J* = 11.2, *J* = 2.2) и 1.89–1.99 (1H, м, 9- CH_2); 1.95 (3H, с, 15- CH_3); 1.98 (1H, уш. д., *J* = 16.4) и 2.86 (1H, уш. д., *J* = 16.4, 2- CH_2); 2.42 (3H, с, ArCH_3); 2.56–2.61 (1H, м, 7-CH); 2.94 (1H, уш. д., *J* = 10.4, 5-CH); 4.08 (1H, д. д., *J* = 10.4, *J* = 10.0, 6-CH); 5.58 (1H, с, 3-CH); 7.11 (1H, д., *J* = 7.6, H-6 Ar); 7.16 (1H, д. д., *J* = 7.6, *J* = 7.2, H-5 Ar); 7.22 (1H, д., *J* = 7.4, H-3 Ar); 7.28 (1H, д. д., *J* = 7.6, *J* = 7.4, H-4 Ar); 7.58 (1H, д. д., *J* = 2.2, *J* = 1.8, 13-CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 15.8 (ArCH_3); 18.2 (C-15); 21.5 (C-8); 22.6 (C-14); 33.0 (C-9); 39.4 (C-2); 50.8 (C-7); 52.5 (C-5); 62.4 (C-10); 72.3 (C-1); 81.9 (C-6); 124.5 (C-3); 125.5 (C-5'); 128.5 (C-6'); 129.2 (C-4'); 130.8 (C-3'); 133.7 (C-2'); 134.7 (C-13); 137.7 (C-11); 138.6 (C-1'); 140.4 (C-4); 168.7 (C-12). Масс-спектр, *m/z* (*I*_{отн.}, %): 337 [$\text{M}+\text{H}$]⁺ (11), 336 (100), 320 (23), 304 (30), 269 (15), 265 (30), 231 (32), 199 (21), 185 (28), 171 (45), 156 (16), 141 (36), 129 (65), 119 (30), 105 (24), 97 (25), 79 (36), 77 (21), 43 (34). Найдено, *m/z*: 336.1722 [M]⁺. $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_3$. Вычислено, *m/z*: 336.1725.

(1a*S*,3a*S*,6a*S*,9a*R*,*Z*)-1a,7-Диметил-4-[2-(метилсульфанил)бензилиден]-2,3,3a,4,6b,9-гексагидро-1a*H*-оксирено[2',3':8,8a]азулено[4,5-*b*]фуран-5(6a*H*)-он (6b). Выход 26 мг (7%, метод II), желтоватые кристаллы, т. пл. 118–121 °C (Et_2O). $[\alpha]_D^{31} +81$ (*c* 0.68, CHCl_3). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3015, 2960, 2923, 1752, 1645, 1600, 1502, 1468, 1420, 1366, 1340, 1321, 1300, 1270, 1232, 1180, 1155, 1130, 1110, 1090, 1075, 1048, 1030, 1010, 990, 945, 845, 800, 738, 714, 680, 650. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (*J*, Гц): 1.07 (1H, д. д. д. д., *J* = 13.8, *J* = 12.2, *J* = 10.4, *J* = 2.0) и 1.68 (1H, д. м., *J*_{gem} = 13.8, 8- CH_2); 1.25 (3H, с, 14- CH_3); 1.86 (1H, д. д. д., *J* = 14.4, *J* = 12.2, *J* = 2.8) и 1.93 (1H, д. д. д., *J* = 14.4, *J* = 4.8, *J* = 2.5, 9- CH_2); 1.98 (3H, с, 15- CH_3); 2.10 (1H, уш. д., *J* = 16.2) и 2.74 (1H, уш. д., *J* = 16.2, 2- CH_2); 2.26 (3H, с, SCH_3); 2.48–2.67 (1H, м, 7-CH); 2.95 (1H, уш. д., *J* = 10.4, 5-CH); 4.07 (1H, д. д., *J* = 10.4, *J* = 9.8, 6-CH); 5.56 (1H, с, 3-CH); 7.11 (1H, д., *J* = 7.2, H-6 Ar); 7.15 (1H, д. д., *J* = 7.6, *J* = 7.2, H-5 Ar); 7.18 (1H, д. д., *J* = 7.6, *J* = 7.2, H-4 Ar); 7.23 (1H, д., *J* = 7.6, H-3 Ar); 7.58 (1H, д. д., *J* = 2.0, 13-CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 18.1 (C-15); 19.7 (SCH_3); 20.3 (C-8); 22.4 (C-14); 34.0 (C-9); 39.4 (C-2);

50.6 (C-7); 53.1 (C-5); 62.7 (C-10); 72.5 (C-1); 81.7 (C-6); 124.8 (C-3); 125.2 (C-5'); 128.0 (C-6'); 128.9 (C-4'); 130.0 (C-3'); 133.1 (C-2'); 136.2 (C-13); 137.0 (C-1'); 137.9 (C-11); 140.5 (C-4); 169.1 (C-12). Найдено, %: C 71.63; H 6.62; S 8.34. C₂₂H₂₄O₃S. Вычислено, %: C 71.71; H 6.56; S 8.70.

(1aS,6aR,9aR)-1a,7-Диметил-4-(2-метилфенил)-2,3,6b,9-тетрагидро-1aH-оксирено[2',3':8,8a]азулено[4,5-b]фуран-5(6aH)-он (7a). Выход 111 мг (33%, метод I), 50 мг (15%, метод II), 10 мг (3%, метод III), бесцветные кристаллы, т. пл. 101–104 °C (Et₂O). [α]_D²⁸ +65 (c 0.55, CHCl₃). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3025, 2960, 2887, 1749, 1650, 1500, 1495, 1460, 1420, 1380, 1325, 1250, 1230, 1215, 1138, 1122, 1110, 1087, 1055, 1025, 1015, 1000, 990, 965, 950, 918, 900, 870, 830, 775, 760, 740, 702, 680, 655. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.30 (3H, с, 14-CH₃); 1.78 (1H, д. д. д, J = 14.2, J = 11.5, J = 2.8) и 1.96 (1H, д. д. д, J = 14.2, J = 5.5, J = 2.2, 9-CH₂); 1.98 (3H, с, 15-CH₃); 2.20 (1H, уш. д, J = 16.4) и 2.74 (1H, уш. д, J = 16.4, 2-CH₂); 2.27–2.35 (1H, м) и 2.51 (1H, д. д. д, J = 13.6, J = 5.5, J = 2.8, 8-CH₂); 2.32 (3H, с, ArCH₃); 2.58 (1H, уш. д, J = 9.8, 5-CH); 3.52 (1H, д, J = 12.8) и 3.58 (1H, д, J = 12.8, 13-CH₂); 4.82 (1H, уш. д, J = 9.8, 6-CH); 5.59 (1H, уш. с, 3-CH); 6.88 (1H, д. д, J = 7.6, J = 2.2, H-6 Ar); 7.15 (1H, д. т, J = 7.6, J = 2.0, H-5 Ar); 7.10 (1H, д. д, J = 7.6, J = 2.2, H-3 Ar); 7.13 (1H, д. т, J = 7.6, J = 2.0, H-4 Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 18.3 (C-15); 19.7 (ArCH₃); 22.1 (C-14); 22.2 (C-8); 26.6 (C-13); 30.5 (C-9); 38.6 (C-2); 52.1 (C-5); 61.3 (C-10); 70.3 (C-1); 82.6 (C-6); 125.1 (C-11); 125.3 (C-3); 125.9 (C-5'); 126.4 (C-4'); 127.8 (C-6'); 130.2 (C-3'); 136.0 (C-2'(1')); 136.2 (C-1'(2')); 140.4 (C-4); 165.2 (C-7); 173.7 (C-12). Найдено, %: C 78.42; H 7.25. C₂₂H₂₄O₃S. Вычислено, %: C 78.54; H 7.19.

(1aS,6aR,9aR)-1a,7-Диметил-4-[2-(метилсульфанил)-бензил]-2,3,6b,9-тетрагидро-1aH-оксирено[2',3':8,8a]азулено[4,5-b]фуран-5(6aH)-он (7b). Выход 70 мг (19%, метод II), бесцветные кристаллы, т. пл. 113–116 °C (Et₂O). [α]_D²⁸ +52 (c 0.38, CHCl₃). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3020, 2920, 2886, 1745, 1650, 1500, 1468, 1425, 1388, 1345, 1310, 1255, 1237, 1220, 1165, 1130, 1110, 1095, 1068, 1030, 1018, 1000, 980, 960, 950, 910, 900, 877, 839, 800, 768, 740, 710, 665, 640. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.29 (3H, с, 14-CH₃); 1.81 (1H, д. д. д, J = 14.2, J = 12.0, J = 2.7) и 1.95 (1H, д. д. д, J = 14.2, J = 5.8, J = 2.4, 9-CH₂); 1.98 (3H, с, 15-CH₃); 2.19 (1H, уш. д, J = 16.4) и 2.72 (1H, уш. д, J = 16.4, 2-CH₂); 2.29 (1H, д. д. д, J = 13.8, J = 12.0, J = 2.4) и 2.57 (1H, д. д. д, J = 13.8, J = 5.8, J = 2.7, 8-CH₂); 2.45 (3H, с, SCH₃); 2.59 (1H, уш. д, J = 10.2, 5-CH); 3.66 (1H, д, J = 12.5) и 3.68 (1H, д, J = 12.5, 13-CH₂); 4.80 (1H, уш. д, J = 10.2, 6-CH); 5.58 (1H, уш. с, 3-CH); 7.07 (1H, д. д, J = 7.6, J = 2.2, H-3 Ar); 7.11 (1H, д. т, J = 7.6, J = 2.2, H-5 Ar); 7.18 (1H, д. т, J = 7.6, J = 2.0, H-4 Ar); 7.21 (1H, д. д, J = 7.6, J = 2.0, H-6 Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 16.1 (C-15); 18.3 (C-14); 22.1 (SCH₃); 22.3 (C-8); 27.0 (C-13); 30.5 (C-9); 38.6 (C-2); 51.9 (C-5); 61.4 (C-10); 70.8 (C-1); 82.6 (C-6); 124.7 (C-11); 125.2 (C-3); 125.9 (C-5'); 127.1 (C-4'); 128.7 (C-6'); 129.2 (C-3'); 136.0 (C-2'); 137.0

(C-1'); 140.5 (C-4); 165.3 (C-7); 173.6 (C-12). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 368 [M]⁺ (15), 367 (6), 366 (30), 352 (13), 337 (24), 332 (26), 309 (17), 277 (21), 250 (21), 236 (39), 205 (31), 193 (24), 171 (12), 156 (41), 141 (23), 128 (100), 119 (31), 105 (52), 91 (34), 77 (56), 65 (33), 55 (42). Найдено, m/z: 368.1452 [M]⁺. Вычислено, m/z: 368.1446. Найдено, %: C 71.44; H 6.28; S 8.52. C₂₂H₂₄O₃S. Вычислено, %: C 71.71; H 6.56; S 8.70.

(7aR,8aS,8bS,8cR)-6,8a-Диметил-3-(2-метилфенил)-4,5,7,7a,8b,8c-гексагидрооксирено[2',3':2,3]азулено[4,5-b]фуран-2(8aH)-он (10). Выход 14 мг (4%, метод II), 17 мг (5%, метод IV), бесцветные кристаллы, т. пл. 137–139 °C. R_f 0.46 (петролейный эфир – EtOAc, 2:1). [α]_D²⁶ +28 (c 0.52, CHCl₃). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3025, 2920, 2866, 1749, 1652, 1494, 1463, 1422, 1379, 1320, 1250, 1232, 1219, 1135, 1112, 1097, 1075, 1037, 1021, 1008, 989, 966, 946, 915, 900, 867, 829, 770, 758, 741, 722, 681, 661, 640. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 1.51 (3H, с, 15-CH₃); 1.69 (3H, с, 14-CH₃); 1.91 (1H, д. д. д, J = 13.0, J = 12.8, J = 2.2) и 1.99 (1H, д. д. д, J = 13.0, J = 5.6, J = 2.0, 9-CH₂); 1.95 (1H, д. д. д. д, J = 13.8, J = 12.4, J = 9.8, J = 2.0) и 2.73 (1H, д. д. д, J = 13.8, J = 5.6, J = 2.2, 8-CH₂); 2.24 (3H, с, ArCH₃); 2.44 (1H, уш. д, J = 16.2) и 2.74 (1H, уш. д, J = 16.2, 2-CH₂); 2.78 (1H, уш. д, J = 9.8, 5-CH); 3.57 (1H, д, J = 12.0) и 3.61 (1H, д, J = 12.0, 13-CH₂); 3.40 (1H, уш. с, 3-CH); 4.45 (1H, уш. д, J = 9.8, 6-CH); 6.98 (1H, д. д, J = 7.6, J = 1.8, H-3 Ar); 7.08 (1H, д. т, J = 7.6, J = 2.0, H-4 Ar); 7.10 (1H, д. д, J = 7.6, J = 2.0, H-6 Ar); 7.13 (1H, д. т, J = 7.6, J = 2.0, H-5 Ar). Спектр ЯМР ¹³C, δ, м. д.: 19.1 (C-15); 19.7 (C-14); 21.4 (ArCH₃); 26.6 (C-13); 27.6 (C-8); 31.5 (C-9); 32.8 (C-2); 51.4 (C-5); 63.3 (C-3); 67.0 (C-4); 79.4 (C-6); 124.9 (C-2'); 126.0 (C-4'); 126.5 (C-6'); 127.9 (C-3'); 130.3 (C-5'); 131.9 (C-1'); 135.9 (C-11(1,10)); 136.0 (C-10(1,11)); 136.2 (C-1(10,11)); 165.5 (C-7); 173.0 (C-12). Масс-спектр, m/z (I_{отн.}, %): 336 [M]⁺ (44), 335 (12), 321 (37), 171 (27), 143 (28), 136 (49), 135 (100), 128 (47), 121 (34), 105 (93), 91 (54), 77 (34), 43 (64). Найдено, m/z: 336.1718 [M]⁺. C₂₂H₂₄O₃S. Вычислено, m/z: 336.1725.

(3aS,7aR,8aS,8bS,8cS,E)-6,8a-Диметил-3-(2-метилбензилиден)-3,3a,4,5,7,7a,8b,8c-октагидрооксирено[2',3':2,3]азулено[4,5-b]фуран-2(8aH)-он (11). Выход 57 мг (17%, метод IV), бесцветные кристаллы, т. пл. 118–120 °C (Et₂O). [α]_D²⁶ +67 (c 0.67, CHCl₃). ИК спектр, ν, см⁻¹: 3018, 2960, 2924, 2860, 1752, 1655, 1605, 1500, 1480, 1445, 1385, 1345, 1310, 1288, 1276, 1248, 1220, 1188, 1150, 1138, 1120, 1105, 1090, 1075, 1045, 1020, 1000, 978, 880, 820, 800, 760, 732, 685, 640. Спектр ЯМР ¹H, δ, м. д. (J, Гц): 0.82 (1H, д. д. д. д, J = 13.8, J = 12.2, J = 9.8, J = 2.8, 8-CH_A); 1.55 (3H, с, 15-CH₃); 1.68 (3H, с, 14-CH₃); 1.78–1.85 (2H, м, 8-CH_B, 9-CH_A); 2.09 (1H, д. д. д, J = 13.5, J = 5.8, J = 2.8, 9-CH_B); 2.24 (3H, с, ArCH₃); 2.40 (1H, уш. д, J = 16.6) и 2.66 (1H, уш. д, J = 16.6, 2-CH₂); 3.03 (1H, д. д. д. д, J = 10.0, J = 9.8, J = 2.8, J = 2.0, 7-CH); 3.08 (1H, д. д, J = 10.6, J = 2.0, 5-CH); 3.38 (1H, с, 3-CH); 3.67 (1H, д. д, J = 10.6, J = 10.0, 6-CH); 7.10 (1H, д. д, J = 7.6, J = 1.6, H-3 Ar); 7.16 (1H, уш. т, J = 7.6, H-4 Ar); 7.18 (1H, д. д, J = 7.6, J = 2.0, H-6 Ar); 7.22 (1H, д. т, J = 7.6, J = 2.0,

H-4 Ar); 7.77 (1H, д, $J = 2.0$, 13-CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 19.1 (C-15); 19.8 (C-14); 22.3 (ArC CH_3); 25.3 (C-8); 33.3 (C-2); 34.3 (C-9); 52.3 (C-5); 54.3 (C-7); 63.8 (C-3); 67.1 (C-4); 80.9 (C-6); 125.2 (C-4'); 128.5 (C-6'(3')); 128.7 (C-3'(6')); 129.8 (C-5'); 130.5 (C-2'); 133.2 (C-1'); 133.8 (C-1); 134.7 (C-10); 136.0 (C-13); 136.6 (C-11); 170.8 (C-12). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 337 [M+H] $^+$ (7), 336 (24), 321 (14), 268 (11), 171 (16), 155 (14), 143 (24), 141 (42), 128 (100), 115 (69), 105 (36), 91 (68), 77 (34), 43 (79). Найдено, m/z : 336.1721 [M] $^+$. C $_{22}$ H $_{24}$ O $_3$. Вычислено, m/z 336.1725.

(3aR,4S,6aR,9S,9aR,9bR,E)-4-Гидрокси-9-метил-3-(2-метилбензилиден)-6-метиленоктагидроазулено-[4,5-b]фуран-2,8(3H,9bH)-дион (14a). Выход 66 мг (18%, метод II), 26 мг (7%, метод IV), бесцветные кристаллы, т. пл. 165–167 °C (CHCl $_3$). $[\alpha]_{\text{D}}^{26} +73$ (c 0.66, CHCl $_3$). ИК спектр, ν , см $^{-1}$: 3560, 3010, 2963, 2914, 1753, 1730, 1635, 1600, 1575, 1510, 1450, 1358, 1310, 1250, 1200, 1175, 1120, 1100, 1066, 1040, 1025, 1010, 992, 900, 828, 765, 720, 640. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.25 (3H, д, $J = 6.8$, 15-CH $_3$); 2.16 (1H, д, $J = 7.2$, OH); 2.10 (3H, с, ArC CH_3); 2.28 (1H, д. д. д, $J = 9.8$, $J = 9.0$, $J = 2.5$, 5-CH); 2.31 (1H, д. д. д, $J = 13.5$, $J = 6.0$, $J = 2.6$) и 2.72 (1H, д. д, $J = 13.5$, $J = 3.6$, 9-CH $_2$); 2.38–2.58 (3H, м, 2-CH $_2$, 4-CH); 3.34 (1H, д. д. д, $J = 9.0$, $J = 8.2$, $J = 4.6$, 1-CH); 3.76 (1H, д. д. д, $J = 9.1$, $J = 7.6$, $J = 2.6$, 7-CH); 3.98 (1H, д. д. д. д, $J = 7.6$, $J = 7.2$, $J = 6.0$, $J = 3.6$, 8-CH); 4.12 (1H, д. д, $J = 9.8$, $J = 9.1$, 6-CH); 4.72 (1H, уш. с) и 5.02 (1H, уш. с, 14-CH $_2$); 7.14 (1H, т, $J = 7.6$, H-5 Ar); 7.18 (1H, д, $J = 7.6$, H-3 Ar); 7.21 (1H, т, $J = 7.6$, H-4 Ar); 7.43 (1H, д, $J = 7.6$, H-6 Ar); 7.96 (1H, д, $J = 1.6$, 13-CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 15.5 (C-15); 20.0 (ArC CH_3); 39.8 (C-1); 43.1 (C-2); 45.2 (C-9); 48.5 (C-4); 49.2 (C-7); 51.6 (C-5); 74.3 (C-8); 82.8 (C-6); 113.6 (C-14); 125.2 (C-5'); 127.4 (C-2'); 129.1 (C-4'); 129.5 (C-6'(3')); 129.9 (C-3'(6')); 133.0 (C-1'); 135.9 (C-11); 141.5 (C-13); 142.9 (C-10); 171.6 (C-12); 219.1 (C-3). Найдено, %: C 74.76; H 6.92. C $_{22}$ H $_{24}$ O $_4$. Вычислено, %: C 74.98; H 6.86.

(3aR,4S,6aR,9S,9aR,9bR,E)-4-Гидрокси-9-метил-3-(2-метоксибензилиден)-6-метиленоктагидроазулено-[4,5-b]фуран-2,8(3H,9bH)-дион (14b). Выход 40 мг (11%, метод II), бесцветные кристаллы, т. пл. 154–156 °C (Et $_2$ O). $[\alpha]_{\text{D}}^{28} +69$ (c 0.44, CHCl $_3$). ИК спектр, ν , см $^{-1}$: 3602, 3016, 2993, 2914, 1753, 1731, 1633, 1601, 1574, 1512, 1443, 1360, 1309, 1250, 1201, 1174, 1115, 1080, 1061, 1043, 1024, 1007, 988, 920, 830, 760, 740, 660. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.24 (3H, д, $J = 6.8$, 15-CH $_3$); 2.16 (1H, уш. д, $J = 7.6$, OH); 2.28 (1H, д. д. д, $J = 10.2$, $J = 9.0$, $J = 2.2$, 5-CH); 2.31 (1H, д. д, $J = 13.6$, $J = 6.4$) и 2.78 (1H, д. д, $J = 13.6$, $J = 3.2$, 9-CH $_2$); 2.46 (1H, д, $J = 2.2$, 4-CH); 2.44 (1H, д. д, $J = 13.2$, $J = 4.6$) и 2.48 (1H, д. д, $J = 13.2$, $J = 8.2$, 2-CH $_2$); 3.20 (1H, д. д. д, $J = 9.0$, $J = 8.2$, $J = 4.6$, 1-CH); 3.68 (1H, д. д. д. д, $J = 8.6$, $J = 8.0$, $J = 2.2$, 7-CH); 3.87 (3H, с, OCH $_3$); 3.94 (1H, д. д. д. д, $J = 8.0$, $J = 7.6$, $J = 6.4$, $J = 3.2$, 8-CH); 4.08 (1H, д. д, $J = 10.2$, $J = 8.6$, 6-CH); 4.74 (1H, уш. с) и 5.03 (1H, уш. с, 14-CH $_2$); 6.90 (1H, д, $J = 7.6$, H-3 Ar); 6.95 (1H, т, $J = 7.6$, H-5 Ar); 7.35 (1H, т, $J = 7.6$, H-4 Ar); 7.47 (1H, д, $J = 7.6$, H-6 Ar); 7.96 (1H, с, 13-CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.:

14.6 (C-15); 39.8 (C-1); 43.1 (C-2); 46.5 (C-4); 46.8 (C-9); 48.9 (C-7); 50.9 (C-5); 55.3 (OCH $_3$); 75.3 (C-8); 82.8 (C-6); 110.9 (C-3'); 115.5 (C-14); 120.6 (C-5'); 123.4 (C-1'); 126.2 (C-11); 131.0 (C-4'); 131.6 (C-6'); 137.3 (C-13); 143.7 (C-10); 157.7 (C-2'); 172.2 (C-12); 219.2 (C-3). Найдено, %: C 71.83; H 6.39. C $_{22}$ H $_{24}$ O $_5$. Вычислено, %: C 71.72; H 6.57.

(3aR,4S,6aR,9S,9aR,9bR,E)-4-Гидрокси-9-метил-3-(4-метоксибензилиден)-6-метиленоктагидроазулено-[4,5-b]фуран-2,8(3H,9bH)-дион (14c). Выход 49 мг (14%, метод II), бесцветные кристаллы, т. пл. 161–163 °C (EtOAc). $[\alpha]_{\text{D}}^{26} +22.9$ (c 0.42, CHCl $_3$). ИК спектр, ν , см $^{-1}$: 3545, 3020, 2983, 2914, 1753, 1731, 1633, 1601, 1574, 1512, 1443, 1360, 1309, 1250, 1201, 1174, 1115, 1080, 1061, 1043, 1024, 1007, 829, 762, 746, 628. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.24 (3H, д, $J = 6.8$, 15-CH $_3$); 2.16 (1H, уш. д, $J = 7.2$, OH); 2.26 (1H, д. д. д, $J = 10.2$, $J = 9.2$, $J = 2.2$, 5-CH); 2.31 (1H, д. д, $J = 13.8$, $J = 6.4$) и 2.82 (1H, д. д, $J = 13.8$, $J = 3.4$, 9-CH $_2$); 2.34 (1H, д, $J = 2.2$, 4-CH); 2.52 (1H, д. д. д, $J = 13.5$, $J = 4.2$, $J = 2.2$) и 2.57 (1H, д. д, $J = 13.5$, $J = 7.4$, 2-CH $_2$); 3.25 (1H, д. д. д, $J = 9.2$, $J = 7.4$, $J = 4.2$, 1-CH); 3.78 (1H, д. д. д, $J = 8.6$, $J = 8.0$, $J = 2.2$, 7-CH); 3.82 (3H, с, OCH $_3$); 3.88 (1H, д. д. д. д, $J = 8.0$, $J = 7.2$, $J = 6.4$, $J = 3.4$, 8-CH); 3.98 (1H, д. д, $J = 10.2$, $J = 8.6$, 6-CH); 4.75 (1H, уш. с) и 5.09 (1H, уш. с, 14-CH $_2$); 6.90 (2H, д, $J = 7.6$, H-3,5 Ar); 7.61 (2H, д, $J = 7.6$, H-2,6 Ar); 7.94 (1H, с, 13-CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.4 (C-15); 39.6 (C-1); 43.2 (C-2); 46.6 (C-4); 47.6 (C-9); 48.3 (C-7); 50.5 (C-5); 55.1 (OCH $_3$); 76.3 (C-8); 83.4 (C-6); 113.9 (C-3',5'); 115.6 (C-14); 122.2 (C-1'); 126.1 (C-11); 132.5 (C-2',6'); 141.7 (C-13); 143.9 (C-10); 161.2 (C-4'); 171.8 (C-12); 219.2 (C-3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 369 [M+H] $^+$ (27), 368 (100), 242 (22), 199 (15), 145 (31), 121 (20), 115 (15), 108 (20), 91 (19), 77 (17), 69 (17), 41 (39). Найдено, m/z : 368.1622 [M] $^+$. C $_{22}$ H $_{24}$ O $_5$. Вычислено, m/z : 368.1624.

(3aR,4S,6aR,9S,9aR,9bR,Z)-4-Гидрокси-9-метил-3-(2-метилбензилиден)-6-метиленоктагидроазулено-[4,5-b]фуран-2,8(3H,9bH)-дион (15a). Выход 46 мг (13%, метод II), 92 мг (26%, метод IV), бесцветные кристаллы, т. пл. 145–147 °C (Et $_2$ O). $[\alpha]_{\text{D}}^{26} +103$ (c 0.87, CHCl $_3$). ИК спектр, ν , см $^{-1}$: 3553, 3021, 2960, 2887, 1755, 1643, 1602, 1500, 1470, 1438, 1342, 1260, 1201, 1167, 1185, 1119, 1049, 997, 903, 773, 710, 660. Спектр ЯМР ^1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.23 (3H, д, $J = 6.8$, 15-CH $_3$); 2.16 (1H, уш. д, $J = 7.8$, OH); 2.25 (3H, с, ArC CH_3); 2.30 (1H, д. д. д, $J = 10.0$, $J = 8.8$, $J = 2.2$, 5-CH); 2.33 (1H, д. д. д, $J = 13.8$, $J = 6.8$, $J = 1.6$) и 2.81 (1H, д. д, $J = 13.8$, $J = 3.6$, 9-CH $_2$); 2.39 (1H, д, $J = 2.2$, 4-CH); 2.44 (1H, д. д, $J = 13.2$, $J = 4.6$) и 2.48 (1H, д. д, $J = 13.2$, $J = 8.5$, 2-CH $_2$); 3.17 (1H, д. д. д, $J = 8.6$, $J = 6.6$, $J = 2.0$, 7-CH); 3.11 (1H, д. д. д, $J = 8.8$, $J = 8.5$, $J = 4.6$, 1-CH); 4.02–4.10 (1H, м, 8-CH); 4.12 (1H, д. д, $J = 9.8$, $J = 8.6$, 6-CH); 4.88 (1H, с) и 5.05 (1H, с, 14-CH $_2$); 7.14 (1H, т, $J = 7.6$, H-5 Ar); 7.16 (1H, д, $J = 7.6$, H-3 Ar); 7.22 (1H, т, $J = 7.6$, H-4 Ar); 7.43 (1H, д, $J = 7.6$, H-6 Ar); 7.89 (1H, д, $J = 1.6$, 13-CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 15.3 (C-15); 19.9 (ArC CH_3); 40.6 (C-1); 42.6 (C-2); 46.0 (C-9); 46.7 (C-4); 50.7 (C-7); 51.6 (C-5); 73.2 (C-8); 80.2 (C-6); 115.8 (C-14); 125.1 (C-5');

127.4 (C-2'); 128.9 (C-4'); 129.5 (C-6'); 129.7 (C-3'); 133.3 (C-1'); 136.2 (C-11); 141.5 (C-13); 142.9 (C-10); 167.6 (C-12); 218.9 (C-3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 353 $[M+H]^+$ (5), 352 (26), 334 (20), 305 (13), 268 (15), 183 (26), 165 (29), 160 (29), 143 (18), 141 (42), 131 (29), 129 (100), 128 (87), 115 (69), 105 (52), 91 (64), 77 (40), 69 (44), 41 (77). Найдено, m/z : 352.1666 $[M]^+$. $C_{22}H_{24}O_4$. Вычислено, m/z : 352.1675.

(3aR,4S,6aR,9S,9aR,9bR,Z)-4-Гидрокси-9-метил-3-(2-метоксибензилиден)-6-метиленоктагидроазулено-[4,5-b]фуран-2,8(3H,9bH)-дион (15b). Выход 112 мг (32%, метод II), бесцветные кристаллы, т. пл. 166–168 °C (Et_2O). $[\alpha]_D^{26} +58$ (c 0.44, $CHCl_3$). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3520, 3018, 2973, 2914, 1748, 1641, 1600, 1510, 1340, 1310, 1200, 1185, 1158, 1120, 1050, 1010, 990, 910, 770, 712, 665. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.21 (3H, д, $J = 6.8$, 15- CH_3); 2.18 (1H, уш. д, $J = 7.5$, OH); 2.27 (1H, д. д. д, $J = 9.8$, $J = 9.0$, $J = 2.5$, 5-CH); 2.33 (1H, д. д, $J = 13.5$, $J = 6.2$) и 2.78 (1H, д. д, $J = 13.5$, $J = 6.8$, 9- CH_2); 2.41 (1H, д, $J = 2.5$, 4-CH); 2.44 (1H, д. д, $J = 13.1$, $J = 4.4$) и 2.48 (1H, д. д, $J = 13.1$, $J = 7.8$, 2- CH_2); 3.13 (1H, д. д. д, $J = 8.6$, $J = 8.0$, $J = 2.0$, 7-CH); 3.20 (1H, д. д. д, $J = 9.0$, $J = 7.8$, $J = 4.4$, 1-CH); 3.85 (3H, с, OCH_3); 3.98 (1H, д. д. д. д, $J = 8.0$, $J = 7.5$, $J = 6.8$, $J = 3.2$, 8-CH); 4.01 (1H, д. д, $J = 9.8$, $J = 8.6$, 6-CH); 4.84 (1H, уш. с) и 5.01 (1H, уш. с, 14- CH_2); 6.92 (1H, д, $J = 7.6$, H-3 Ar); 6.98 (1H, т, $J = 7.6$, H-5 Ar); 7.31 (1H, т, $J = 7.6$, H-4 Ar); 7.48 (1H, д, $J = 7.6$, H-6 Ar); 7.91 (1H, с, 13-CH). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 14.3 (C-15); 40.8 (C-1); 42.6 (C-2); 45.9 (C-9); 46.5 (C-4); 51.3 (C-7); 51.9 (C-5); 55.6 (OCH_3); 73.2 (C-8); 80.2 (C-6); 110.5 (C-3'); 115.8 (C-14); 120.0 (C-5'); 123.3 (C-1'); 126.2 (C-11); 129.1 (C-4'); 131.6 (C-6'); 137.5 (C-13); 143.4 (C-10); 157.4 (C-2'); 168.1 (C-12); 218.6 (C-3). Найдено, %: C 71.58; H 6.72. $C_{22}H_{24}O_5$. Вычислено, %: C 71.72; H 6.57.

(3aR,4S,6aR,9S,9aR,9bR,Z)-4-Гидрокси-9-метил-3-(4-метоксибензилиден)-6-метиленоктагидроазулено-[4,5-b]фуран-2,8(3H,9bH)-дион (15c). Выход 123 мг (35%, метод II), бесцветные кристаллы, т. пл. 146–148 °C ($EtOAc$). $[\alpha]_D^{26} +48$ (c 0.56, $CHCl_3$). ИК спектр, ν , cm^{-1} : 3535, 3018, 2980, 2920, 1760, 1650, 1600, 1500, 1420, 1340, 1200, 1180, 1160, 1120, 1050, 1010, 975, 910, 812, 775, 740, 700, 665. Спектр ЯМР 1H , δ , м. д. (J , Гц): 1.26 (3H, д, $J = 6.8$, 15- CH_3); 2.12 (1H, уш. д, $J = 7.0$, OH); 2.27 (1H, д. д. д, $J = 10.2$, $J = 9.0$, $J = 2.2$, 5-CH); 2.33 (1H, д. д, $J = 13.8$, $J = 4.8$) и 2.78 (1H, д. д, $J = 13.8$, $J = 6.8$, 9- CH_2); 2.41 (1H, д, $J = 2.2$, 4-CH); 2.44 (1H, д. д, $J = 13.1$, $J = 4.4$) и 2.48 (1H, д. д, $J = 13.1$, $J = 7.8$, 2- CH_2); 3.08 (1H, д. д. д, $J = 8.8$, $J = 8.0$, $J = 2.0$, 7-CH); 3.20 (1H, д. д. д, $J = 9.0$, $J = 7.8$, $J = 4.4$, 1-CH); 3.80 (3H, с, OCH_3); 3.99 (1H, д. д. д. д, $J = 8.0$, $J = 7.0$, $J = 6.8$, $J = 4.8$, 8-CH); 4.03 (1H, д. д, $J = 10.2$, $J = 8.8$, 6-CH); 4.91 (1H, уш. с) и 5.06 (1H, уш. с, 14- CH_2); 6.92 (2H, д, $J = 7.6$, H-3,5 Ar); 7.68 (1H, с, 13-CH); 7.80 (2H, д, $J = 7.6$, H-2,6 Ar). Спектр ЯМР ^{13}C , δ , м. д.: 15.7 (C-15); 41.1 (C-1); 42.7 (C-2); 45.4 (C-9); 46.8 (C-4); 52.1 (C-7); 51.9 (C-5); 55.8 (OCH_3); 73.4 (C-8); 80.2 (C-6); 113.5 (C-3',5'); 115.9 (C-14); 124.1 (C-1'); 126.2 (C-11); 133.3 (C-2',6'); 142.2 (C-13); 143.4 (C-10); 160.8 (C-4'); 168.9

(C-12); 219.2 (C-3). Масс-спектр, m/z ($I_{\text{отн}}$, %): 369 $[M+H]^+$ (8), 368 (100), 308 (18), 243 (12), 202 (11), 131 (10), 121 (14), 108 (20), 91 (18), 79 (12), 67 (16), 53 (13), 41 (28). Найдено, m/z : 368.1621 $[M]^+$. $C_{22}H_{24}O_5$. Вычислено, m/z : 368.1624.

Рентгеноструктурные исследования соединений 15a,c. Кристаллы соединений **15a,c**, пригодные для РСА, получены перекристаллизацией из $EtOAc$. Исследования проведены на дифрактометре Bruker Карра APEX II (MoK α -излучение, графитовый монохроматор, CCD-детектор) при температуре 296(2) К. Структуры расшифрованы прямым методом. Все расчеты проведены с использованием комплекса программ SHELXTL.¹⁷ Кристаллографические данные депонированы в Кембриджском банке структурных данных (депоненты CCDC 1491641 (соединение **15a**), CCDC 1491642 (соединение **15c**)).

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 14-13-00822).

Авторы благодарят Химический сервисный центр коллективного пользования СО РАН за спектральные и аналитические исследования.

Список литературы

1. Patrushev, S. S.; Shakirov, M. M.; Shults, E. E. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, *52*, 165. [Химия гетероцикл. соединений **2016**, *52*, 165.]
2. (a) Fraga, B. M. *Nat. Prod. Rep.* **2013**, *30*, 1226. (b) Schall, A.; Reiser, O. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2353. (c) Santana, A.; Molinillo, J. M. G.; Macías, F. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2093.
3. Ding, Y.-H.; Fan, H.-X.; Long, J.; Zhang, Q.; Chen, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 6087.
4. (a) Adekenov, S. M.; Mukhametzhonov, M. N.; Kagarlitskii, A. D.; Kupriyanov, A. N. *Chem. Nat. Compd.* **1982**, *18*, 623. [Химия природ. соединений **1982**, 655.] (b) Appendino, G.; Gariboldi, P.; Menichini, F. *Fitoterapia* **1991**, *62*, 275. (c) Adekenov, S. M. *Chem. Nat. Compd.* **2013**, *49*, 158. [Химия природ. соединений **2013**, 140.]
5. (a) Jalmakhanbetova, R. I.; Adekenov, S. M. *Chem. Nat. Compd.* **2007**, *43*, 347. [Химия природ. соединений **2007**, 287.] (b) Lone S. H., Bhat, K. A.; Naseer, S.; Rather, R. A.; Khuroo, M. A.; Tasduq, S. A. *J. Chromatogr. B: Anal. Technol. Biomed. Life Sci.* **2013**, *940*, 135. (c) Zeng, Y.-T.; Jiang, J.-M.; Lao, H.-Y.; Guo, J.-W.; Lun, Y.-N.; Yang, M. *Mol. Med. Rep.* **2015**, *11*, 2234.
6. (a) Adekenov, S. M. *Eurasian Chem.-Technol. J.* **2013**, *15*, 163. (b) Shimoda, H.; Ninomiya, K.; Nishida, N.; Yoshino, T.; Morikawa, T.; Matsuda, H.; Yoshikawa, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2003**, *13*, 223. (c) Li, X.; Qian, P.; Liu, Z.; Zhao, Y.; Xu, G.; Tao, D.; Zhao, Q.; Sun, H. *Heterocycles* **2005**, *65*, 287.
7. (a) Jalmakhanbetova, R. I.; Rakhimova, B. B.; Raldugin, V. A.; Bagryanskaya, I. Y.; Gatilov, Y. V.; Shakirov, M. M.; Kulyjasov, A. T.; Adekenov, S. M.; Tolstikov, G. A. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2003**, *52*, 748. [Иzv. AN, Ser. хим. **2003**, 715.] (b) Jalmakhanbetova, R. I.; Atazhanova, G. A.; Raldugin, V. A.; Bagryanskaya, I. Y.; Gatilov, Y. V.; Shakirov, M. M.; Adekenov, S. M. *Chem. Nat. Compd.* **2007**, *43*, 548. [Химия природ. соединений **2007**, 450.] (c) Csuk, R.; Heinold, A.; Siewert, B.; Schwarz, S.; Barthel, A.; Kluge, R.;

- Ströhl, D. *Arch. Pharm.* **2012**, 345, 215. (d) Lone, S. H.; Bhat, K. A.; Khuroo, M. A. *Chem.-Biol. Interact.* **2015**, 240, 180.
8. (a) Lone, S. H.; Bhat, K. A.; Shakeel-u-Rehman; Majeed, R.; Hamid, A.; Khuroo M. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, 23, 4931. (b) Lone, S. H.; Bhat, K. A.; Majeed, R.; Hamid, A.; Khuroo M. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, 24, 1047. (c) Lone, S. H.; Bhat, K. A. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 1908.
9. (a) Ivasenko, S. A.; Kulyyasov, A. T.; Adekenov, S. M. *Chem. Nat. Compd.* **2003**, 39, 601. [Химия природ. соединений **2003**, 497.] (b) Ivasenko, S. A.; Dzhalmakhanbetova, R. I.; Kulyyasov, A. T.; Kurmankulov, N. B.; Adekenov, S. M. *Chem. Nat. Compd.* **2004**, 40, 387. [Химия природ. соединений **2004**, 316.] (c) Petkevich, S. K.; Kishkentaeva, A. S.; Ryazantsev, O. G.; Dikumar, E. A.; Zhukovskaya, N. A.; Kletskov, A. V.; Kozlov, N. G.; Atazhanova, G. A.; Adekenov, S. M.; Potkin, V. I.; Pashkevich, S. G.; Denisov, A. A.; Kulchitskii, V. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2014**, 50, 1351. [Журн. орган. химии **2014**, 50, 1366.]
10. (a) Shults, E. E.; Tolstikov, G. A. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2013**, 62, 605. [Изв. АН, Сер. хим. **2013**, 605.] (b) Shults, E. E. *Eurasian Chem.-Technol. J.* **2013**, 15, 175. (c) Patrushev, S. S.; Shakirov, M. M.; Rybalova, T. V.; Shults, E. E. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2014**, 50, 1063. [Химия гетероцикл. соединений **2014**, 155.] (d) Mukusheva, G. K.; Lipeeva, A. V.; Zhanymkhanova, P. Zh.; Shults, E. E.; Gatilov, Yu. V.; Shakirov, M. M.; Adekenov, S. M. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2015**, 51, 146. [Химия гетероцикл. соединений **2015**, 51, 146.]
11. (a) Jeffery, T. *Tetrahedron* **1996**, 52, 10113. (b) Bönemann, H.; Brinkmann, R.; Köppler, R.; Neiteler, P.; Richter, J. *Adv. Mater.* **1992**, 4, 804.
12. (a) Shults, E. E.; Belovodskii, A. V.; Shakirov, M. M.; Gatilov, Yu. V.; Pokrovskii, A. G.; Pokrovskii, M. A.; Tolstikov, G. A. *Chem. Nat. Compd.* **2012**, 48, 238. [Химия природ. соединений **2012**, 215.] (b) Esenbaeva, A. E.; Shults, E. E.; Gatilov, Yu. V.; Shakirov, M. M.; Patrushev, S. S.; Atazhanova, G. A.; Kenesheva, A. B.; Adekenov, S. M. *Chem. Nat. Compd.* **2013**, 49, 875. [Химия природ. соединений **2013**, 752.]
13. (a) Macías, F. A.; Viñolo, V. M. I.; Fronczek, F. R.; Massanet, G. M.; Molinillo, J. M. G. *Tetrahedron* **2006**, 62, 7747. (b) Фазылова, А. С.; Турдыбеков, К. М. *Хим. журн. Казахстана* **2005**, 230.
14. Belovodskii, A. V.; Shults, E. E.; Shakirov, M. M.; Bagryanskaya, I. Yu.; Gatilov, Yu. V.; Tolstikov, G. A. *Russ. J. Org. Chem.* **2010**, 46, 1719. [Журн. орган. химии **2010**, 1710.]
15. Shults, E. E.; Belovodskii, A. V.; Shakirov, M. M.; Tolstikov, G. A. *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2012**, 61, 1975. [Изв. АН, Сер. хим. **2012**, 1959.]
16. Джемилев, У. М.; Поподько, Н. Р.; Козлова, Е. В. *Металлокомплексный катализ в органическом синтезе*; Химия: Москва, 1999, с. 104.
17. Sheldrick, G. M. *SHELX-97: Programs for Crystal Structure Analysis*, Release 97-2, University of Göttingen, Göttingen, Germany, 1997.